

28. 廣田ゆき, 澤本和延  
脳脊髄液流によるニューロンの移動制御  
脳神経外科学速報 16(11): 1003-1008, 2006.
29. 澤本和延  
新しい神経細胞は脳脊髄液の流れに沿って移動する  
実験医学 24(6): 839-841, 2006.
30. 坂口昌徳, 今泉陽一, 澤本和延, 岡野栄之  
糖鎖結合蛋白質 Galectin1 は成体脳内の神経幹細胞の増殖を促進させる.  
細胞工学 25(8): 912-913, 2006.
31. 金子奈穂子, 澤本和延  
成体の脳で生まれ、移動する神経細胞  
Bionics 3(6): 66-67, 2006.
32. 安達一英, 高橋浩一, 澤本和延  
脳脊髄液に関する基礎知識: 産生・循環・吸収のメカニズム  
脊椎脊髄ジャーナル. 19(5): 329-333, 2006.
33. 澤本和延  
成熟脳におけるニューロンの正常発生と再生  
東北医学雑誌 118(1): 22-23, 2006.
34. 廣田ゆき, 澤本和延  
成体脳室下帯の神経発生・再生学  
小児の脳神経 31(1): 428-431, 2006.
35. 二宮充喜子, 澤本和延, 坂口昌徳, 岡野栄之  
神経幹細胞  
医学のあゆみ 212(10): 865-868, 2005.
36. 澤本和延, 鳥谷真佐子, 野村良知, 岡野栄之  
内在性成体神経幹細胞による神経再生の可能性  
小児外科 36(11): 1351-1356, 2004.
37. 山下徹, 岡田誠司, 澤本和延, 阿部康二, 岡野栄之  
神経幹細胞を用いた神経再生戦略.  
脳循環代謝 16(1): 75-81, 2004.
38. 安達一英, 澤本和延, 岡野栄之  
脳神経幹細胞の治療への応用  
実験医学 21(17): 2440-2445, 2003.
39. 山下徹, 澤本和延, 岡野栄之  
精神科領域の用語解説「神経幹細胞」  
分子精神医学 3(4): 342-344, 2003.
40. 吉崎崇仁, 澤本和延, 岡野栄之  
パーキンソン病への細胞移植-モデル動物-  
実験医学 20(9 ): 1285-1290, 2002.
41. 澤本和延  
神経幹細胞を用いたパーキンソン病治療の可能性  
医学のあゆみ 201(5): 325-329, 2002.
42. 澤本和延, 岡野栄之  
ドーパミンニューロン及び前駆細胞の可視化・分離と移植.  
神経研究の進歩 46(2): 247-255, 2002.
43. 澤本和延, 岡野栄之  
パーキンソン病治療への新たな布石-ドーパミンニューロンの可視化・分離と移植-  
Bio ベンチャー 1(9-10 月): 90-92, 2001.
44. 今井貴雄, 澤本和延, 岡野栄之  
神経幹細胞と再生  
治療学 35(1): 29-35, 2001.
45. 澤本和延, 岡野栄之  
Parkinson 病治療への応用を目指した幹細胞工学の現状.  
医学のあゆみ 196(5): 367-372, 2001.
46. 澤本和延, 岡野栄之  
低分子量 GTP 結合蛋白質 Ral は JNK 経路を抑制し細胞形態を制御する.  
細胞工学 19(3): 441-443, 2000.

47. 澤本和延  
 ショウジョウバエ複眼を用いたプログラム細胞死の研究  
 細胞工学 17(1): 102-103, 1998.
48. 澤本和延, 岡野栄之, 御子柴克彦  
 神経分化を制御する新しい分泌蛋白質  
 実験工学 11(9): 1540-1548, 1993.

## 【特許出願】

1.  
 発明の名称 シグナル伝達系活性化剤  
 発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳、葉山洪  
 出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所  
 出願国 日本  
 特許出願年月日 平成 18 年 4 月 5 日  
 特許出願番号 特願 2006-104610
2.  
 発明の名称 神経幹細胞の増殖抑制剤  
 発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳  
 出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所  
 出願国 日本  
 特許出願年月日 平成 18 年 2 月 10 日  
 特許出願番号 特願 2006-034444
3.  
 発明の名称 METHOD FOR ENRICHMENT AND / OR ISOLATION OF  
 DOPAMINERGIC NEURONS  
 発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹  
 出願人 日本科学技術振興事業団  
 出願国 米国  
 特許出願年月日 平成 12 年 12 月 7 日  
 特許出願番号 10/048,536 特許成立  
 (2007 年 9 月 18 日特許成立 特許番号 7,270,998)
4.  
 発明の名称 METHOD OF CONCENTRATING AND SEPARATING DOPAMINERGIC  
 NEURONS  
 発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹  
 出願人 日本科学技術振興事業団  
 出願国 カナダ  
 特許出願年月日 平成 12 年 12 月 7 日  
 特許出願番号 2,381.065

H21-肝炎-一般-006

### 慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎-臨床連携研究

研究代表者 澤本和延(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)

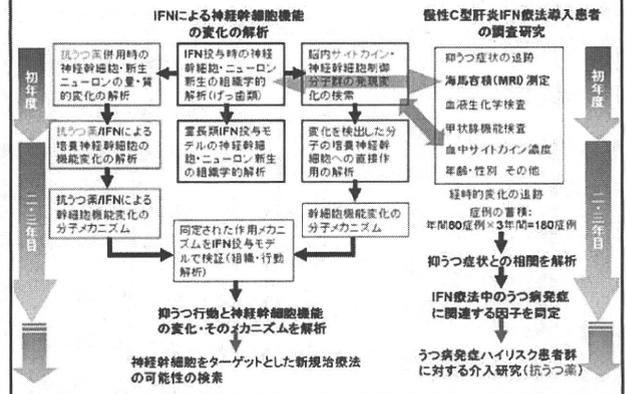
#### 研究の背景

うつ病は、IFN治療完遂の妨げとなっている。しかし、その発症メカニズムは未解明である。

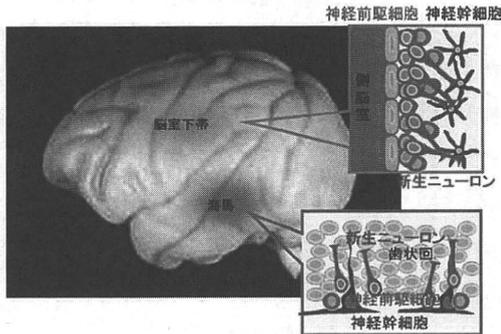
#### 目的

- IFN誘発性うつ病の発症リスクの評価法の確立
- 神経幹細胞機能との関連を考慮したIFN誘発性うつ病の有効な予防法・治療法の開発

### 研究体制



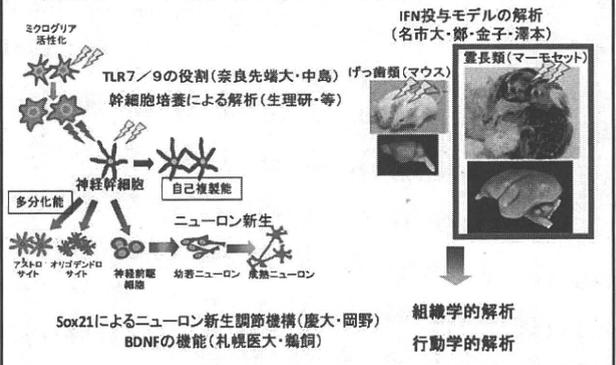
成人の脳にも神経幹細胞が存在し、新しいニューロンを産生している



インターフェロンによる神経幹細胞機能の低下がうつ病発症と関連している可能性がある(Kaneko et al., 2006)

### 基礎研究体制

- IFN投与動物を用いて神経幹細胞の機能変化と抑うつ症状を解析
- 副作用のメカニズム解明と予防・治療方法の開発



### 臨床研究体制

名古屋市立大学大学院医学研究科  
精神・認知・行動医学分野 竹内 浩  
病態医学(ウイルス学) 田中 靖人  
消化器・代謝内科学 野尻 俊輔

国立国際医療研究センター  
精神科 早川 達郎  
消化器科 今村 雅俊

大阪大学大学院医学研究科  
神経細胞生物学 島田 昌一

新小倉病院肝病センター  
野村 秀幸

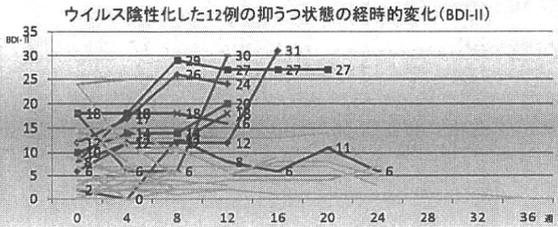
### 方法

- 慢性C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者について、
- 1. 観察開始時に以下を測定:  
人口統計学的変数(年齢、性別)  
生物学的マーカー(甲状腺機能、貧血、サイトカイン)  
MRI(海馬体積の測定)  
ゲノムワイド関連解析およびセロトニントランスポーター関連遺伝子多型部位  
ウイルスのサブタイプおよび遺伝子変異  
ウイルス量  
投与するインターフェロンの種類と量  
リハビリの投与量  
肝機能障害の有無(ALT,  $\gamma$ -GTP等)  
随時血糖、LDL-cholesterol、AFP、KL-6  
大うつ病および双極性障害の既往歴  
ベースラインの抑うつ症状、睡眠状態
- 2. 抑うつ症状、睡眠状態の経時変化:ベック抑うつ質問票・第2版(BDI-II)およびピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)を4、8、12、16、20、24、36、48週後に測定する。
- 3. インターフェロン療法最終時:精神科的構造化面接(直接または電話)を行い、大うつ病エピソードの発症の有無・その時期を測定する。また、治療完遂率、C型肝炎寛解率を測定する。
- 4. 生物学的マーカーを0、12週後、インターフェロン療法終了後(24、48ないし72週後)に測定する。

これらの解析により、インターフェロン療法中の抑うつ症状の出現・変化に関連する因子を明らかにする。

2010年11月までの症例数(解析数)

- 名古屋市立大学病院: 40例(23例)
- 国立国際医療研究センター: 17例(10例)
- 新小倉病院: 55例



- BDI-II 6点以上変化: 8例
- 8~12週で得点が上昇する傾向

西口班・田中班との連携による症例の集積

- BDI-II、PSQIを治療開始前、4、12、24、治療終了12週後に施行
- ゲノム検体・血清収集済(22年度中に解析開始予定)

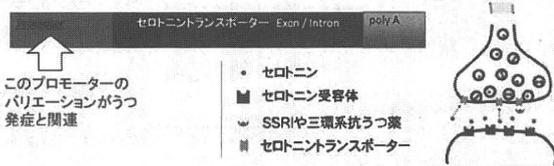
インターフェロン施行例 (n=237)

(問診による後ろ向き研究を含む)

兵庫医科大学	西口先生 (n=79)
大阪市立大学	田守先生 (n=42)
新小倉病院	野村先生 (n=55)
奈良医大	吉治先生 (n=13)
岡山大学	山本先生 (n=8)
川崎医科大学	日野先生 (n=23)
久留米大学	井出先生 (n=15)
聖マリアンナ	奥瀬先生 (n=6)
東京医科歯科	坂本先生 (n=20)

### IFN誘引性うつ病の遺伝的要因の解析

- 1) ゲノムワイド関連解析(名市大・田中)
- 2) セロトニントランスポーター遺伝子多型との関係(阪大・島田)



- セロトニン
- セロトニン受容体
- ▽ SSRIや三環系抗うつ薬
- セロトニントランスポーター

判明分 53症例 (全体 232症例の22.8%)

	S/S	L/S	L/L	Total
N (%)	32 (65.4)	21 (33.0)	0 (-)	53 (100)
発症あり (%)	6 (18.8)	8 (38.1)	0 (-)	14 (26.4)
発症なし (%)	26 (81.2)	13 (61.9)	0 (-)	39 (73.6)

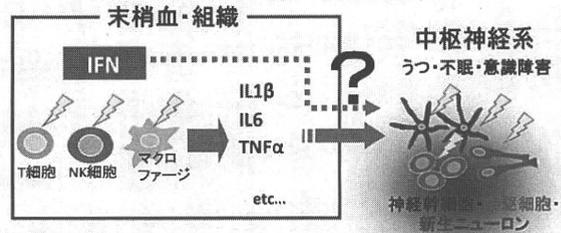
### IFNの海馬への影響の解析

• IFN療法においてうつ病を発症した患者(2/17)においてIL6の増加が認められた。(国府台病院・今村・早川)

• IFNαはマウス海馬における炎症性サイトカインの発現誘導、ニューロン新生の抑制、抑うつ症状を引き起こした。(名市大・鄭・金子)

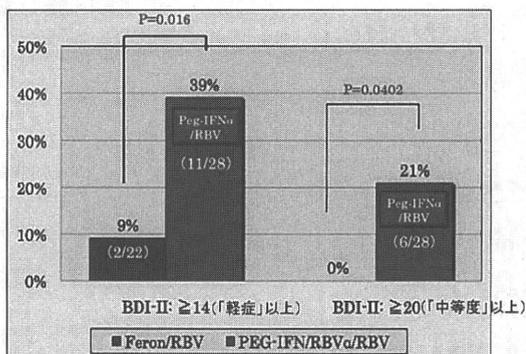
• マウスIFNαとくらべ、マウスIFNβはこれらの脳への作用が弱い。

• サイトカイン抑制剤はマウスの抑うつ症状を改善させた。



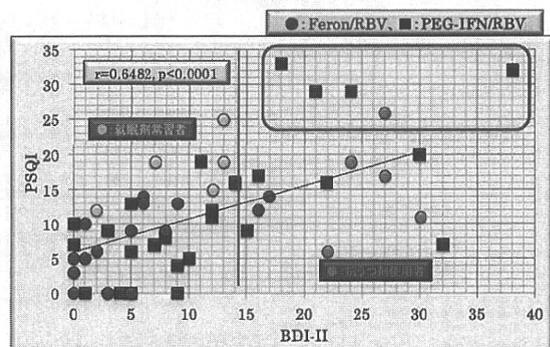
Feron (IFNβ)/RBV療法における抑うつ症状出現率 (BDI-II) はPEG-IFNα/RBVと比べて低い

(新小倉病院・野村)

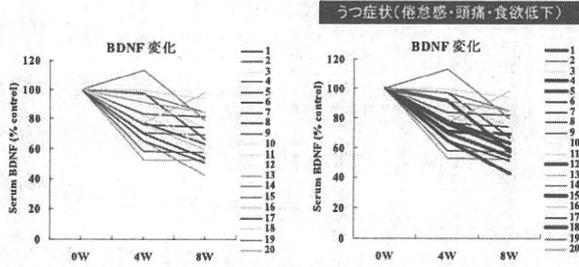


抑うつ症状 (BDI-II) と不眠症状 (PSQI) に相関関係がある

(新小倉病院・野村)

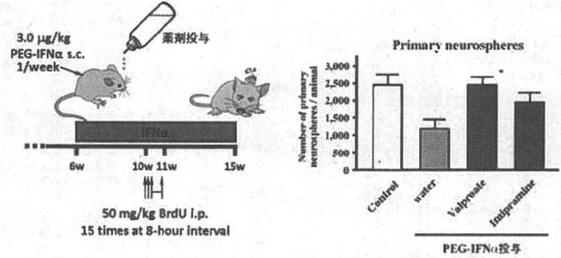


インターフェロン療法により血中BDNFが低下した  
(札幌医大・鞆銅) (西口班との共同研究の成果)



(8W)投与期間中に倦怠感・頭痛・食欲低下など、何らかのうつ症状を発現した方は6名であった。  
(8W)投与期間中にうつ症状を発現した患者は血中BDNFの低下率が有意に大きい。

気分安定薬や抗うつ薬をマウスに投与すると  
PEG-IFN $\alpha$ による神経幹細胞数の減少が抑制された  
(生理研・等)



マーモセットIFN投与モデルの作製に成功(名市大・金子)



○活動量測定:アクテグラム(装着)

- ・活動量変化
- ・活動の日内変動
- ・睡眠の変化



○神経幹細胞機能の組織学的解析

- ・神経幹細胞/前駆細胞の増殖能・ニューロン産生能



23年度の課題

- (1) IFN $\alpha$ と $\beta$ の海馬に対する作用を詳細に解析し、治療的介入の実験を行う。
- (2) 臨床研究サンプルを集積し、ゲノム等全項目のデータを解析する。

行政施策への貢献の可能性

- (1) うつ病のハイリスク患者の検出とその困り込み  
→各患者に至適な治療選択肢の提示・医療経済的貢献
- (2) IFN誘発性うつ病発症メカニズムの解明  
→ 予防・治療方法の開発(24年度以降の課題)

## 平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：血小板低値例へのインターフェロン治療法の確立を目指した基礎および臨床的研究

課題番号：H21-肝炎-一般-007

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：西口 修平

所属研究機関：兵庫医科大学

所属部局：医学部

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 24,000,000 円 2 年目 24,000,000 円

### I. 研究の意義

- (1) わが国の C 型慢性肝炎は高齢で線維化が進み、汎血球減少例が多い。
- (2) IFN やリバビリン(RBV)の副作用が強く、薬剤の減量・中断が多いので、副作用対策が必要。
- (3) IFN のために部分的脾動脈塞栓術(PSE)や脾臓摘出術(脾摘)を行う是非は検討されていない。
- (4) 「治癒目的の IFN 治療」と「進展や発がん予防目的の少量長期投与」の適応と有効性について、血小板低値例を対象に再検証が必要。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 汎血球減少例などの難治例に対する安全で有効性の高い IFN の投与方法の確立。さらに、HCV core, ISDR, IL28b や ITPA 遺伝子多型などを指標とした個別化治療をめざす。
- (2) 治療完遂率を向上させるため PSE や脾摘術などの治療法の効果と安全性の評価。
- (3) 安全で有効性の高い治療ガイドラインの策定により、肝炎診療の質の向上が期待できる。

### III. 2 年間の研究成果

#### ・研究代表者

(1) アンケート調査：肝疾患専門病院 413 施設にアンケート調査を実施し、160 施設より回答を得た。血小板低値例に対して IFN 治療前に行う処置は、脾摘 23%、PSE14%、症例に応じて選択 24%、行わない 39%。脾摘 788 例中 7 例 (0.89%)、PSE474 例中 4 例 (0.84%) が死亡。現在、死亡原因などを調査中。他の重篤な合併症として脾摘では感染症、血栓症、PSE では脾膿瘍、血栓、感染症、肝不全など。肺炎球菌ワクチンの接種に関する方針は、PSE (48 施設) では必ず投与 11%、症例を選んで投与 20%、投与しない 38%、方針なし 31%。脾摘 (71 施設) では必ず投与 67%、症例を選んで投与 10%、投与しない 3%、方針なし 20%。既に多くのガイドラインで脾摘例への肺炎球菌ワクチンの投与は推奨されているが、周知されていないのが現状。

血小板上昇、肝予備能の改善効果は脾摘が PSE を上回り、長期間継続。IFN による SVR 率は 1b/high では PSE 群 42/190 (22%)、脾摘群 63/228 (28%)、オッズ比 0.73 ( $p = 0.063$ )、Others では PSE 群 62/110 (56%)、脾摘群 84/119 (71%)、オッズ比 0.54 ( $p = 0.025$ )。SVR 率は脾摘の方が高率。

(2) 内科系班員で血小板低値例への IFN 治療成績の集計。血小板数が (13 万以上/未満) では、完遂率は (56%/16%)、SVR 率は (45%/24%) であり、低値例では、減量のため IFN の効果が半減。

(3) 兵庫医大にて PEG-IFN・RBV 併用療法を施行した C 型肝硬変 87 症例 (1 型・high : 73 例, 2

型：14例)が対象。1型と2型では、SVRはITT解析で(16%, 42%)、PPS解析で(27%, 50%)。投与終了83例中治療中止は33例で、副作用が18例、non-LVRが9例、肝癌発症が6例。処置群(脾摘22例・PSE2例)では、血小板数は $6.3 \pm 1.5$ 万から $16.5 \pm 5.6$ 万まで上昇し、IFNとRBV投与率が改善。しかし、脾摘例のSVR率は、1b・高HCV量では8%(1/13)、2型：50%(2/4)であり、難治例では脾摘をしても有効率が低い。1b・高HCV量では、IL-28b majorではETRとSVRが20/30(67%)、5/25(20%)、hetero/minorではETR：SVRが7/20(35%)：2/19(11%)。1b・高HCV量では少なくともIL-28b hetero/minor型は脾摘やPSEの対象外と考えられた。また、ITPA遺伝子多型がmajor homo型では、PEG-IFN投与4週後の血小板減少が有意に軽度。

#### ・研究分担者

1. 有井滋樹：脾摘術施行36例中5例で肝機能改善、全例で血小板数は正常値に回復。
2. 山本和秀：IFN前、治療中血小板低値群では対照群よりQOLが低い。
3. 工藤正俊：脾臓摘出術前後に、造影超音波を用いた肝血流動態の定量的評価を実施。
4. 日野啓輔：IFN少量長期投与によって鉄代謝からみた酸化ストレスの改善効果。
5. 河田則文：血小板数10万未満のG1/high36例にPEG-IFN/RBVを投与し、4例がSVR。
6. 八橋 弘：1年間以上、IFN少量長期投与を行った49症例中、5症例(10.2%)でSVR。
7. 福井 博：リバビリンは活性化肝星細胞の増殖を抑制する。
8. 上田佳秀：肝移植後C型肝炎のIFN治療において、F3以上ではSVRが得られない。
9. 井出達也：脾摘、PSEで肝予備能が改善。半数以上でIFNの減量・中止なしに投与可。
10. 林 純：脾摘後のIFN治療では、G1型7/19(1b/high, 2/12)、G2型(14/21)がSVR。
11. 内村直尚：PEG-IFNは従来型IFNより鬱状態の出現が少なく、血小板数と関連なし。
12. 富山佳昭：C型慢性肝炎46例で網状血小板比率の増加は認めず、血漿トロンボポエチン(TPO)は35例中33例で正常。2例は脾機能亢進以外の血小板低値。
13. 柏木 徹：脾シンチグラフィでは脾への集積率と血小板数に相関関係。
14. 渡辺恭良：IFN $\alpha$ -2b製剤のポジトロン標識化に成功。炎症モデル動物を用いたPET研究では、投与後30分以内に炎症部位へIFN $\alpha$ -2bが集積し、その後消失。
15. 筒井ひろ子：摘脾マウスは肺炎球菌投与で死亡。事前にPneumovax®を投与すれば回避可能。また、IFN $\beta$ 投与はワクチン効果を減弱しない。
16. 池田一雄：マウス肝障害モデルで、脾摘は肝臓でのmiR-200a, miR-200b, miR-429の発現に影響。miR-200a/bは上皮間葉系移行の関連因子SIP1の発現を抑制。

#### IV. 23年度の課題

- (1) 血小板値低値例に対するIL-28bやITPAの遺伝子多型に基づいたIFNの個別化治療法の策定。
- (2) 脾摘とPSEの有効性や安全性を向上させる方策の考案。また、死亡例の詳細な情報を得た上で、IFN目的で脾摘やPSEを行うことの是非についての検討。
- (3) 血小板数を増加させる新規の薬剤(Eltrombopag)について、情報の収集。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 血小板低値例などの難治例に対するIFNの治療指針の作成。特に、脾摘やPSEの有効性と安全性について評価し、IFN治療目的で行うことの是非を明確にする。

- (2) 脾機能低下例に対する肺炎球菌ワクチン接種についての啓蒙活動を行う。
- (3) 遺伝子多型を考慮することにより対象の選択と適正な治療を行えば、有効性に見合った医療費の適正な使用が可能となる。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

### (1) 西口 修平

1. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. **Hepatol Res.** 2010; 40(11):1063-1071.
2. Hayashi T, Tamori A, Nishikawa M, Morikawa H, Enomoto M, Sakaguchi H, Habu D, Kawada N, Kubo S, Nishiguchi S, Shiomi S. Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection. **Liver Int.** 2009;29(1):126-32.
3. Takahara Y, Takahashi M, Zhang QW, Wagatsuma H, Mori M, Tamori A, Shiomi S, Nishiguchi S. Serial changes in expression of functionally clustered genes in progression of liver fibrosis in hepatitis C patients. **World J Gastroenterol.** 2008; 14(13): 2010-22.

### (2) 工藤 正俊

1. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. *Intervirolgy.* 2010;53(1):76-81.

### (3) 日野 啓輔

1. Nishina, S. Korenaga, M. Hidaka, I. Shinozaki, A. Sakai, A. Gondo, T. Tabuchi, M. Kishi, F. Hino, K. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. **Liver Int.** 2010 30: 683-92.

### (4) 河田 則文

1. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. **J Gastroenterol.** 2010 Aug 10. (Equb ahead of print)

### (5) 上田 佳秀

1. Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, Sato T, Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. **J Viral Hepat** 2010; 17:481-487.

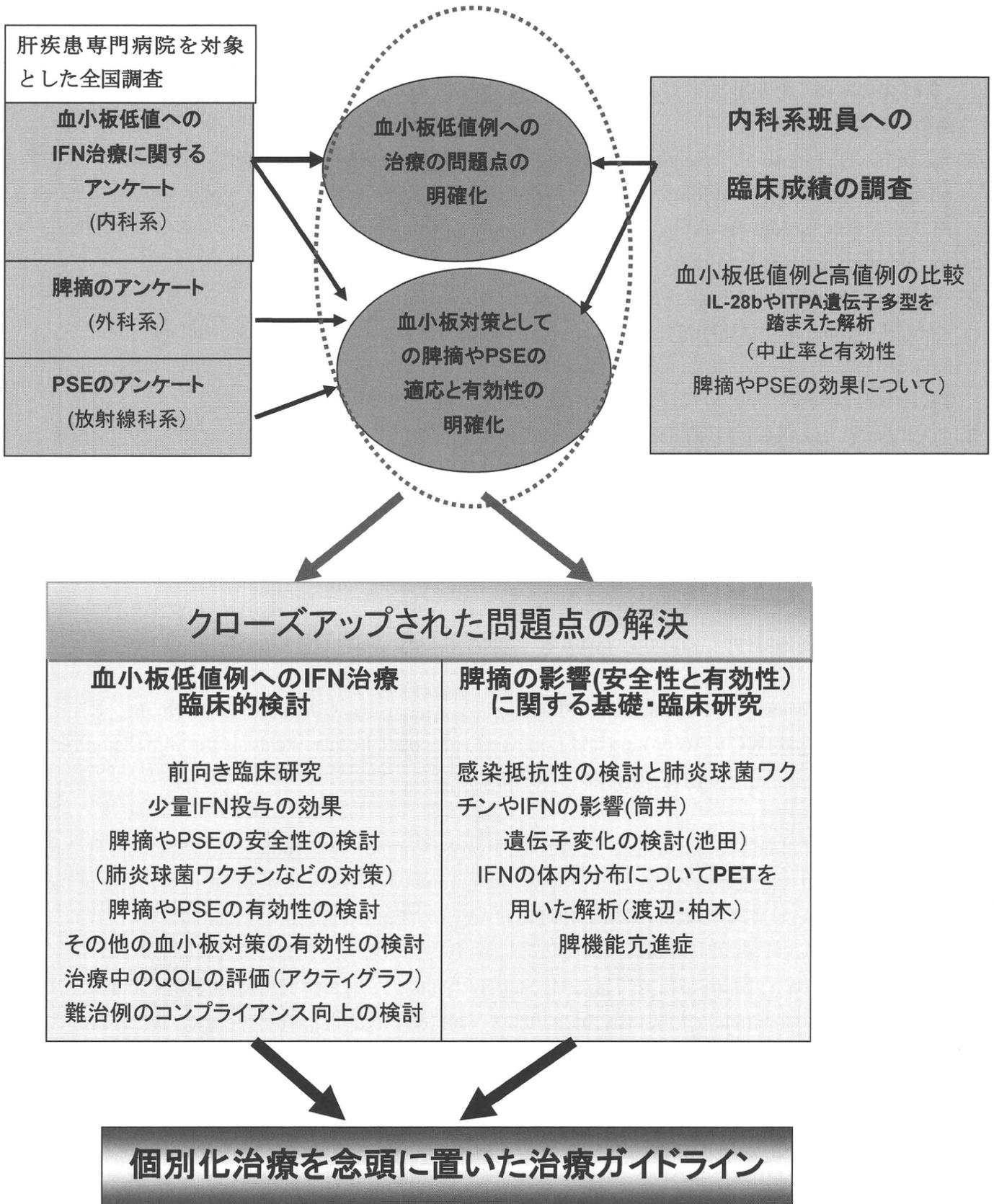
### (6) 林 純

1. Kainuma M, Furusyo N, Kajiwarra E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J, The Kyushu University Liver Disease Study Group. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. **World J. Gastroenterol.** 2010;16(35);4371-4498.

知的財産の申請：なし

ガイドラインの作成：なし

**Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等**



## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・ 過去に所属した研究機関の履歴

- 1981 年 大阪市立大学医学部 卒業
- 1986 年 大阪市立大学医学研究科 卒業 医学博士授与
- 1986 年 大阪市立大学第三内科 助手
- 1993 年 アメリカ ソーク研究所 (ダルベッコウ研究室) 客員研究員
- 1995 年 大阪市立大学第三内科 講師
- 2000 年 大阪市立大学 輸血部 副部長・第三内科助教授
- 2001 年 大阪市立大学 肝胆膵病態内科学 助教授
- 2005 年 兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 主任教授
- 2008 年 同 治験センター長 および 肝疾患センター長兼務

### ・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 山本祐夫 (元大阪市立大学医学部第 3 内科、教授)
- 森澤誠司 (元大阪市立大学医学部生化学、教授)
- 黒木哲夫 (元大阪市立大学医学部第 3 内科、教授)
- Renato Dulbecco (元ソーク研究所所長)
- Saraswati Sukumar (Johns Hopkins Univ. 教授)
- 下遠野邦忠 (千葉工業大学、研究員)
- 辻村 亨 (兵庫医科大学 分子病理部門、教授)
- 筒井ひろ子 (兵庫医科大学 病原微生物学)

### ・ 主な研究課題

- ウイルス性肝炎の診断と治療
- 肝細胞癌の発生機序の検討と発癌予防

### ・ これまでの研究実績

- ・ 政策提言：1 肝機能正常例に対する IFN 治療の適応に関するガイドライン (Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. **Hepato Res.** 38, 27-36. (2008)) 厚生労働省熊田班
- ・ 政策提言：2 原発性胆汁性肝硬変に対するベザフィブラートの有用性の報告 (Study group of intractable liver Diseases for research on a specific disease, health science research grant, ministry of health, labour and welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. **Hepato Res.** 2008; 38: 557-64.) 厚生労働省班会議大西班

## 主な英語論文 (過去10年の主な100論文):

1. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsunami H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. **Hepatol Res.** 2010 ; 40(11): 1063-1071.
2. Tomita T, Iijima H, Kim Y, Oshima T, Hori K, Nishiguchi S, Matsumoto T, Miwa H. Abdominal ultrasonography as a new modality for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **J Gastroenterol Hepatol.** 2010 Suppl 1:S45-8.
3. Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, Arii S, Nishiguchi S. Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model. **Hepatol Res.** 2010; 40(8):823-31.
4. Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res.** 2010; 40(4):347-68.
5. Komurasaki R, Imaoka S, Tada N, Okada K, Nishiguchi S, Funae Y. LKM-1 sera from autoimmune hepatitis patients that recognize ERp57, carboxylesterase 1 and CYP2D6. **Drug Metab Pharmacokinet.** 2010; 25(1):84-92.
6. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. **J Gastroenterol.** 2010; 45(1):86-94.
7. Hayashi T, Tamori A, Nishikawa M, Morikawa H, Enomoto M, Sakaguchi H, Habu D, Kawada N, Kubo S, Nishiguchi S, Shiomi S. Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection. **Liver Int.** 2009;29(1):126-32.
8. Yamamoto T, Nakamura H, Liu W, Cao K, Yoshikawa S, Enomoto H, Iwata Y, Koh N, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Hada T, Nishiguchi S. Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K(2). **J. Gastroenterol.** 2009; 44(3): 228-35.
9. Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic

- hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. **Hepatol Int.** 2009; 3(3):468-479.
10. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Nat Genet.** 2009; 41(10):1105-9.
  11. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, and Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. **Hepatol Res.** 2008; 38:27-36. (厚生労働省班会議からの提言)
  12. Takahara Y., Takahashi M., Zhang Q.W., Wagatsuma H., Mori M., Tamori A., Shiomi S. and Nishiguchi S. Serial changes in expression of functionally clustered genes in progression of liver fibrosis in hepatitis C patients. **World J Gastroenterol.** 2008;7(14), 2010-22.
  13. Iwasaki S., Ohira H., Nishiguchi S., Zeniya M., Kaneko S., Onji M., Ishibashi H., Sakaida I., Kuriyama S., Ichida T., Onishi S., Toda G., Study group of intractable liver Diseases for research on a specific disease, health science research grant, ministry of health, labour and welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. **Hepatol Res.** 2008; 38: 557-64. (厚生労働省班会議からの提言)
  14. Hayashi T., Tamori A., Nishikawa M., Morikawa H., Enomoto M., Sakaguchi H., Habu D., Kawada N., Kubo S., Nishiguchi S. Shiomi S. Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection. **Liver Int.** 2008; 29(1):126-32.
  15. Enomoto M., Tamori A., Kohmoto MT., Hayashi, T., Morikawa H., Jomura H., Sakaguchi H., Habu D., Kawada N., Shiomi S., Nishiguchi S. Optimal duration of additional therapy after biochemical and virological responses to lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized trial. **Hepatol Res.** 2008; 20(38):954-9.
  16. Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T., Habu D., Takeda T., Tamori A., Sakaguchi H., Seki S., Kawada M., Nishiguchi S., Shiomi S. and Hirota Y. Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? **Hepatol Res.** 2008; 38:860-868.
  17. Kobayashi S., Takeda T., Enomoto M., Tamori A., Kawada N., Habu D., Sakaguchi H., Kuroda T., Kioka K., Kim S R., Kanno T., Ueda T., Fujimoto S., Jomura H., Nishiguchi S., Seki S. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. **Liver Intern.** 2007; 27: 186-191.

18. Hamada T., Sato A., Hirano.T, Yamamoto T., Son G., Onodera M., Torii I., Nishigami T., Tanaka M., Miyajima A., Nishiguchi S., Fujimoto J., and Tujimura T. Oncostain M Gene Therapy Attenuates Liver Damage Induced by Dimethylnitrosamine in Rats. **Am J Pathol** . 2007; 171: 872-881.
19. Enomoto M., Tamori A., Toyama-Kohmoto M., Morikawa H., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Kawada N., Shiomi S and Nishiguchi S. Mutational patterns of hepatitis B virus genome and clinical outcomes after emergence of drug-resistant variants during lamivudine therapy: Analyses of the polymerase gene and full-length sequences. **J. Med. Virol.** 2007; 79: 1664-1670.
20. Iijima H., Moriyasu F., Tuchiya K., Suzuki S., Yoshida M., Shimizu M., Sasaki S., and Nishiguchi S. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatology Res.** 2007; 37: 722-730.
21. Nishiguchi S. A new era in the prevention of hepatocellular carcinoma. **Hepatology Res.** 2007; 37: 784-6.
22. Enomoto M., Tamori A., Kohmoto MT., Hayashi T., Jomura H., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S., Shiomi S., Koh N., Nishiguchi S. Lamivudine and IFN-beta sequential therapy in HBe antigen-positive patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. **J Interferon Cytokine Res.** 2007;27: 201-7.
23. Omata M., Yoshida H., Toyota J.Tomita E., Nishiguchi S., Hayashi N., Iino S., Makino I., Okita K., Toda G., Tanikawa K., Kumada H., and Japanese C-Viral Hepatitis Network. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. **Gut.** 2007; 56: 747-53.
24. Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T., Habu D., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S., Nishiguchi S., Shiomi S. and Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. **Hepatology Res.** 2006;36: 201-208.
25. *Sugauchi F., Orito E., Ohno T., Tanaka Y., Ozasa A., Kang JH., Toyoda J., Kuramitsu T., Suzuki K., Tanaka E., Akahane, Y., Ichida T., Izumi N., Inoue K., Hoshino H., Iino S., Yotsuyanagi H., Kakumu S., Tomita E., Okanoue T., Nishiguchi S., Murawaki Y., Hino K., Onji M., Yatsushashi H., Sata M., Miyakawa Y., Ued, R. and Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. **Hepatology Res.** 2006;36: 107-114. (厚生労働省班会議からの提言)*
26. *Ogata K., Ide T., Kumashiro R., Kumada H., Yotsuyanagi H., Okita K., Akahane Y., Kaneko S., Tsubouchi H., Tanaka E., Moeiwaki H., Nishiguchi S., Kakumu S., Mizokaki M., Iino S., Sata M. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. **Hepatology Res.** 2006;34: 35-40. (厚生労働省班会議からの提言)*
27. Ikura Y., Ohsawa M., Suekane T., Fukushima H., Itabe H., Jomura H., Nishiguchi S., Inoue T., Naruko T., Ehara S., Kawada N., Arakawa T., Ueda M. Localization of Oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. **Hepatology.** 2006; 43: 506-514.
28. Enomoto M., Tamori A., Kawada N., Jomura H., Nishiguchi S., Saibara T., Onishi S., Mochida S., Fujiwara K. Interferon-β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 : a randomised pilot trial. **Gut.** 2006; 55: 139-140.

29. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A., Kato M., Nakamura T., Higuchi K., Nishiguchi S., Kumada H., Ohashi Y., for the Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepato Res.* 2006;35: 204-214. (厚生労働省班会議からの提言)
30. Chang B., Nishikawa M., Nishiguchi S., Inoue M. L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria. *Int J Cancer.* 2005;113: 719-29.
31. Kohmoto M., Enomoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kawada N., Sakaguchi H., Seki S., Shiomi S., Nishiguchi S. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol.* 2005;75(2): 235-9.
32. Enomoto M., Nishiguchi S., Kohmoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., Shiomi S. Effects of ribavirin combined with interferon- $\alpha$ 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high baseline viral loads. *J. Viral Hepat.* 2005;11: 448-454.
33. Tamori A., Nishiguchi S., Shiomi S., Hayashi T., Kobayashi S., Habu D., Takeda T., Seki S., Hirohashi K., Tanaka H., Kubo S. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C Virus. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1748-1753.
34. Nishikawa M., Nishiguchi S., Kioka K., Tamori A., Inoue M. Interferon reduces somatic mutation of mitochondrial DNA in liver tissues from chronic viral hepatitis patients. *J. Viral Hepat.* 2005; 12: 494-498.
35. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A., Kato M., Nakamura T., Higuchi K., Nishiguchi S., Kumada H. Long-Term Survival Study Group. Effects of oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2005;3: 705-713. (厚生労働省班会議からの提言)
36. Tamori A., Yamanishi Y., Kawashima S., Kaneshima M., Enomoto M., Tanaka H., Kubo S., Shiomi S., Nishiguchi S. Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. *Clin. Cancer Res.* 2005;11: 5821-5826.
37. Yotsuyanagi H., Okuse C., Yasuda K., Orito E., Nishiguchi S., Toyoda J., Tomita E., Hino K., Okita K., Murashima S., Sata M., Hoshino H., Miyakawa Y., Iino S. Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct Geographic Distributions of Hepatitis B Virus Genotypes in Patients With Acute Infection in Japan. *J. Med. Virol.* 2005;77: 39-46. (厚生労働省班会議からの提言)
38. Enomoto M., Nishiguchi S., Tamori A., Kohmoto M., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S., Shiomi S. Chemiluminescence enzyme immunoassay for monitoring hepatitis C virus core protein during interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin therapy in patients with genotype 1 and high viral loads. *J. Med. Virol.* 2005; 77: 77-82.
39. Orito E., Sugauchi F., Tanaka Y., Ichida T., Sata M., Tanaka E., Okanoue T., Sakugawa H., Watanabe H., Miyakawa H., Nishiguchi S., Kumada H., Ueda R., Mizokami M. Differences of hepatocellular

- carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan. Intervirology. 2005;48: 239-245. (厚生労働省班会議からの提言)*
40. Watanabe M., Goto N., Watanabe Y., Nishiguchi S., Shimada K., Yasunga T., Yamanishi H. Evolution of interleukin-18 binding proteins and interleukin-1 receptor, type 2 proteins. **Int. J. Mol. Med.** 2005;15: 561-566.
41. *Watanabe A., Matsuzaki S., Moriwaki H., Suzuki K., and Nishiguchi S. Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics. Nutrition. 2004;20: 351-357. (厚生労働省班会議からの提言)*
42. Kubo S., Tamori A., Tanaka H., Takemura S., Shuto T., Hirohashi K., Kinoshita H., Nishiguchi S. Polyamine metabolism and recurrence after resection for hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2004; 51: 208-210.
43. *Yoshida H., Tateishi R., Arakawa Y., Sata M., Fujiyama S., Nishiguchi S., Ishibashi H., Yamada G., Yokosuka O., Shiratori Y., and Omata M. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. Gut. 2004;53: 425-430 (厚生労働省班会議からの提言)*
44. Habu D., Shiomi S., Tamori A., Takeda T., Tanaka T., Kubo S., Nishiguchi S. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. **JAMA.** 2004; 292(3):358-61.
45. Enomoto M., Nishiguchi S., Seki S., Yamane T., Hino M. Adefovir dipivoxil to prevent exacerbation of lamivudine-resistant hepatitis B infection during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. **Am J Gastroenterol.** 2004; 99: 1619-20.
46. Boxall S., Stanton T., Hirai K., Ward V., Yasui T., Tahara H., Tamori A., Nishiguchi S., Shiomi S., Ishiko O., Inaba M., Nishizawa Y., Dawes R., Bodmer W., Beverley PC., Tchilian EZ. Disease associations and altered immune function in CD45 138G variant carriers. **Hum Mol Genet.** 2004; 13: 2377-84.
47. Enomoto M., Nishiguchi S., Kohmoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., Shiomi S. Effects of ribavirin combined with interferon-alpha 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high baseline viral loads. **J Viral Hepat.** 2004;11(5): 448-54.
48. Tamori A., Nishiguchi S., Nishikawa M., Kubo S., Koh N., Hirohashi K., Shiomi S., Inoue M. Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol.** 2004; 39: 1063-8.
49. Nishiguchi S., Habu D. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. **Hepatol Res.** 2004; 30S:36-41.
50. Nishiguchi S., Kaneshiro S., Tanaka M., Enomoto M., Akihiro T., Habu D., Takeda T., Fujino K., Tanaka T., Yano Y., and Shiomi S. Association of HLA alleles with response (especially biochemical response) to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. **J Interferon Cytokine Res.** 2003; 23: 135-141.
51. Habu D., Nishiguchi S., Nakatani S., Kawamura E., Lee C., Enomoto M., Tamori A., Takeda T., Tanaka T., and Shiomi S. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules

- on serum albumin level in the early stage of cirrhosis: a randomized pilot trial. **Hepatol Res.** 2003;25: 312-318.
52. Habu D., Nishiguchi S., Kawamura E., Lee C., Enomoto M., Nakatani S., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Ogami M., Fukushima W., Tanaka T., Asai H., and Shiomi S. Meshwork pattern is an important risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related chronic hepatitis and cirrhosis. **Hepatol Res.** 2003; 25:166-173.
  53. Kubo S., Nishikawa M., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Tamori A., Kinoshita H., Inoue M., Nishiguchi S. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with a somatic mutation of mitochondrial DNA and hepatitis C virus. **Hepatol Res.** 2003; 25(1): 78-82.
  54. Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Takemura S., Yamamoto T., Uenishi T., Kinoshita H., Nishiguchi S. Usefulness of viral concentration measurement by transcription-mediated amplification and hybridization protection as a prognostic factor for recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2003; 25(1):71-77.
  55. Nishiguchi S., Habu D., Kubo S., Shiomi S., Tatsumi N., Tamori A., Takeda T., Ogami M., Tanaka T., Hirohashi K., Kinoshita H., Nakatani T. Effects of alanine in patients with advanced primary biliary cirrhosis: preliminary report. **Hepatol Res.** 2003; 25(1): 8-13.
  56. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S., Enomoto M., Koh N., Takeda T., Shiomi S., Hirohashi K., Kinoshita H., Otani S. Sequencing of human-viral DNA junctions in hepatocellular carcinoma from patients with HCV and occult HBV infection. **J Med Virol.** 2003; 69(4): 475-81.
  57. Nishiguchi S., Shiomi S., Ishizu H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., and Ochi H. Usefulness of per-rectal portal scintigraphy with technetium-99m pertechnetate for prognosis of primary biliary cirrhosis. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50: 1783-1786.
  58. Nishiguchi S., Shiomi S., Kurooka H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., and Ochi H. Portal hemodynamics in primary biliary cirrhosis as evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50: 1535-1538.
  59. Nishiguchi S., Fukuda K., Shiomi S., Takeda T., Kuroki T., Ogami M., Morimoto H., Otani S., Sakurai M., and Matsuhisa A. Peripheral blood mononuclear cells are possible extrahepatic replication sites for hepatitis C virus. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:1301-1304.
  60. Kawamura E., Shiomi S., Ishizu H., Torii K., Kawabe J., Habu D., and Nishiguchi S. Natural course of changes in hepatic functional reserve in patients with chronic liver diseases evaluated by scintigraphy with GSA. **Hepatol Res.** 2003; 27:129-135.
  61. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S., Narimatsu T., Habu D., Takeda T., Hirohashi K., and Shiomi S. HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. **J Med Virol.** 2003; 71:492-498.
  62. Habu D., Nishiguchi S., Nakatani S., Kawamura E., Ishizu H., Lee C., Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T., Kawamura T., and Shiomi S. Relationship between branched-chain amino acid to tyrosine ratio (BTR) and porto-systemic shunt in the Child-Pugh grade A cirrhosis determined by per-rectal portal scintigraphy. **Hepatol Res.** 2003; 27:57-61.
  63. Kohmoto M., Enomoto M., Yano Y., Otani S., Minamitani S., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Seki S., Arakawa T., and Nishiguchi S. Detection of serum hepatitis B virus DNA by real-time

- quantitative polymerase chain reaction (TaqMan PCR) during lamivudine treatment: comparison with three other assays. **Hepato Res.** 2003; 26:125-133.
64. Uenishi T., Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamamoto T., Nishiguchi S. Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer. **Br J Cancer.** 2003; 88:1894-1899.
65. Tamori A., Nishiguchi S., Tanaka M., Kurooka H., Fujimoto S., Nakamura K., and Shiomi S. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. **Hepato Res.** 2003; 26:77-80.
66. Kubo S., Tsukamoto T., Kawai S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Takemura S., Nishiguchi S., Kinoshita H. Effects of marker for hepatic fibrosis and viral status on recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:497-499.
67. Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Enomoto M., Tatsumi N., Koh N., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Nakamura K., Kubo S., and Kinoshita H. Cimetidine reduces impairment of cellular immunity after transcatheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:460-462.
68. Tanaka T., Hirota Y., Kuriyama M., Nishiguchi S., and Otani S. Cessation of Long-term Alcohol Administration and Two-day Cycling of Exposure Respectively Promote and Inhibit Hepatocarcinogenesis in Rats. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2003; 1:325-328.
69. Uenishi T., Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamamoto T., Tamori A., Hai S., Kinoshita H., Nishiguchi S. Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepato Res.** 2002; 24: 404-412.
70. Nishiguchi S., Habu D., Shiomi S., Montani A., Nakatani S., Takeda T., Seki S., Arakawa T., Matsumura Y., Yamashita Y., Hirakawa K., Ogami M., Nishida N., Asai H., Suga Y. Sporadic intra-abdominal desmoid with acute abdomen. **Indian J Gastroenterol.** 2002; 21: 199-200.
71. Habu D., Nishiguchi S., Shiomi S., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Ishibashi C., and Asai H. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. **Indian J Gastroenterol.** 2002; 21:162-163.
72. Nishiguchi S., Tanaka M., Shiomi S., Kaneshiro S., Enomoto M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Tohdoh N., Otani S., and Tatsumi N. Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. **Hepato Res.** 2002;23:237.
73. Yoshida H., Arakawa Y., Sata M., Nishiguchi S., Yano M., Fujiyama S., Yamada G., Yokosuka O., Shiratori Y., and Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. **Gastroenterology.** 2002; 123:483-491. (厚生労働省班会議からの提言)
74. Nishiguchi S., Enomoto M., Tanaka M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Tanaka T., Yano Y., and Otani S. Accurate prediction of response to interferon therapy by repeated measurement of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C. **Intervirol.** 2002; 45:105-110.
75. Ishizu H., Shiomi S., Kawamura E., Iwata Y., Nishiguchi S., Kawabe J., Ochi H. Gastric emptying in patients with chronic liver diseases. **Ann Nucl Med.** 2002; 16(3):177-82.

76. Kubo S., Hirohashi K., Yamazaki O., Matsuyama M., Tanaka H., Horii K., Shuto T., Yamamoto T., Kawai S., Wakasa K., Nishiguchi S., Kinoshita H. Effect of the presence of hepatitis B e antigen on prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. **World J Surg.** 2002; 26(5):555-60. Epub 2002 Feb 19.
77. Enomoto M., Nishiguchi S. SEN viruses and treatment response in chronic hepatitis C virus. **Lancet.** 2002; 18:359(9319), 1780-1.
78. Enomoto M., Nishiguchi S., Tanaka M., Fukuda K., Ueda T., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Yano Y., Otani S. Dynamics of hepatitis C virus monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction during first 2 weeks of IFN-beta treatment are predictive of long-term therapeutic response. **J Interferon Cytokine Res.** 2002; 22(3):389-95.
79. Shiomi S., Nishiguchi S., Kubo S., Tamori A., Habu D., Takeda T., Ochi H. Vitamin K2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. **Am J Gastroenterol.** 2002;97(4): 978-81.
80. Nishiguchi S., Tamori A., Koh N., Fujimoto S., Takeda T., Shiomi S., Oka H., Yano Y., Otani S., Kuroki T. Erythrocyte-binding polyamine as a tumor growth marker for human hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2002; 49(44):504-7.
81. Nishiguchi S., Kubo S., Shiomi S. Bone scintigraphy reveals a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. **Am J Roentgenol.** 2002;178(5):1291-2.
82. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. **Br J Surg.** 2002; 89(4):418-22.
83. Ishizaki-Koizumi S., Sonaka I., Fujitani S., Nishiguchi S. Mechanisms of the protective effect of L-alanine to D-galactosamine-induced hepatocellular injury: comparative studies of L-alanine and pyruvate. **Biochem Biophys Res Commun.** 2002; 291(4):738-43.
84. Enomoto M., Nishiguchi S., Shiomi S., Tanaka M., Yokogawa T., Fukuda K., Ueda T., Tamori A., Habu D., Takeda T., Yano Y., Otani S. Changes in serum levels of hepatitis C virus genotype 1b monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of long term response to interferon-alpha treatment. **Am J Gastroenterol.** 2002; 97(2):420-6.
85. Nishiguchi S., Shiomi S., Kurooka H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kawabe J., Ochi H. Randomized trial assessing gastric emptying in patients with chronic hepatitis C during interferon- $\alpha$  or - $\beta$  therapy and effect of cisapride. **Dig Dis Sci.** 2002; 47(1): 73-8.
86. Shiomi S., Nishiguchi S., Kurooka H., Tamori A., Habu D., Takeda T., Ochi H. Cyclical etidronate for treatment of osteopenia in patients with cirrhosis of the liver. **Hepatol Res.** 2002; 22(2):102-106.
87. Nishiguchi S., Enomoto M., Shiomi S., Obata N., Tanaka M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Tanaka T., Yano Y., Otani S. GB virus C and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis. **J Med Virol.** 2002; 66(2): 258-62.
88. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Tsukamoto T., Shuto T., Takemura S., Yamamoto T., Ikebe T., Wakasa K., Shiomi S., and Kinoshita H. Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma. **Jpn. J Cancer Res.** 2001;92: 59-66.

89. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T., Sugimura K., Kishimoto T., Kinoshita S., Kuroki T., and Nabeshima Y. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. **Biochem Biophys Res Commun.** 2001; 280:1015-1020.
90. Kubo S., Nishiguchi S., Hamba H., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H., and Kuroki T. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. **Ann Surg.** 2001; 233:139-145.
91. Nishiguchi S., Ueda T., Itoh T., Enomoto M., Tanaka M., Tatsumi N., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Otani S., and Shiomi S. Method to detect substitutions in the interferon-sensitivity-determining region of hepatitis C virus 1b for prediction of response to interferon therapy. **Hepatology.** 2001;33:241-247.
92. Fukuda K., Tsuchihara K., Hijikata M., Nishiguchi S., Kuroki T., and Shimotohno K. Hepatitis C virus core protein enhances the activation of the transcription factor, Elk1, in response to mitogenic stimuli. **Hepatology.** 2001; 33:159-165.
93. Kubo S., Tamori A., Ohba K., Shuto T., Yamamoto T., Tanaka H., Nishiguchi S., Wakasa K., Hirohashi K., and Kinoshita H. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma without hepatic fibrosis. **Dig Dis Sci.** 2001;46: 2408-2414.
94. Nishiguchi S., Shimo S., Kurooka H., Tamori A., Habu D., Takeda T., and Kubo S. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. **J Hepatol.** 2001; 35:543-545.
95. Nishiguchi S., Shiomi S., Enomoto M., Lee C., Jomura H., Tamori A., Habu D., Takeda T., Yanagihara N., and Shiraki K. Does ascorbic acid prevent retinopathy during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C? **J Gastroenterol.** 2001; 36:486-491.
96. Shiomi S., Nishiguchi S., Ishizu H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kubo S., and Ochi H. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18- fluorodeoxy- glucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. **Am J Gastroenterol.** 2001; 96:1877-1880.
97. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamazaki O., Shiomi S., Tamori A., Oka H., Igawa S., Kuroki T., and Kinoshita H. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med.** 2001; 134:963-7.
98. Moriyama Y., Nishiguchi S., Tamori A., Koh N., Yano Y., Kubo S., Hirohashi K., and Otani S. Tumor-suppressor effect of interferon regulatory factor-1 in human hepatocellular carcinoma. **Clin Cancer Res.** 2001; 7:1293-8.
99. Nishikawa M., Nishiguchi S., Shiomi S., Tamori A., Koh N., Takeda T., Kubo S., Hirohashi K., Kinoshita H., Sato E., and Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. **Cancer Res.** 2001; 61: 1843-1845.

100. Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S., Takeda T., Fukuda K., Tamori A., Habu D., and Tanaka T.  
Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis.  
**Lancet.** 2001;357:196-197