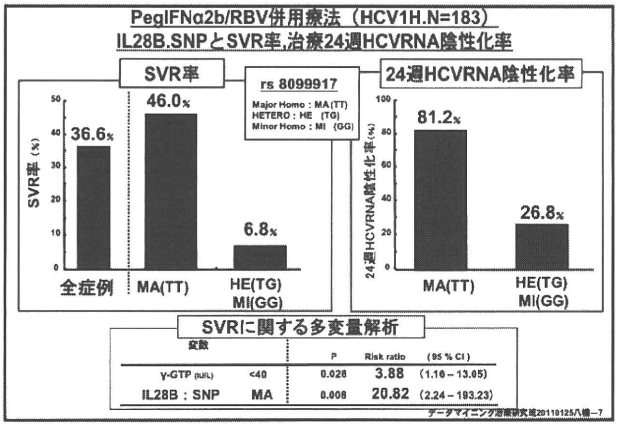
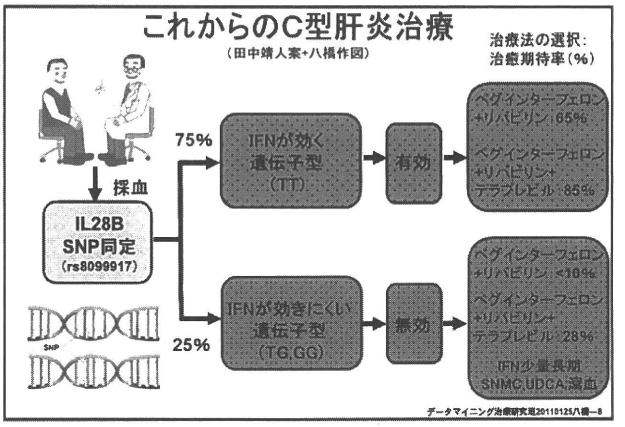
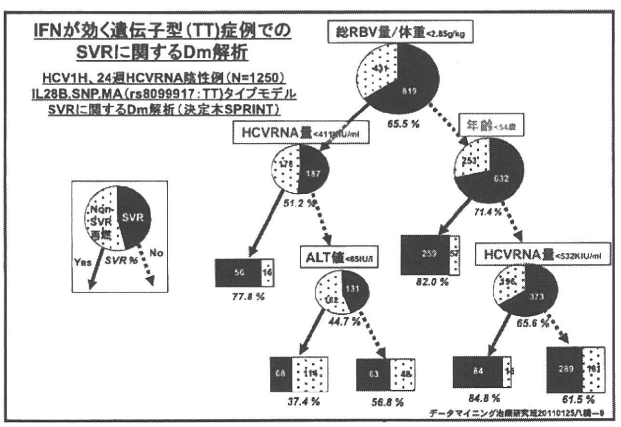
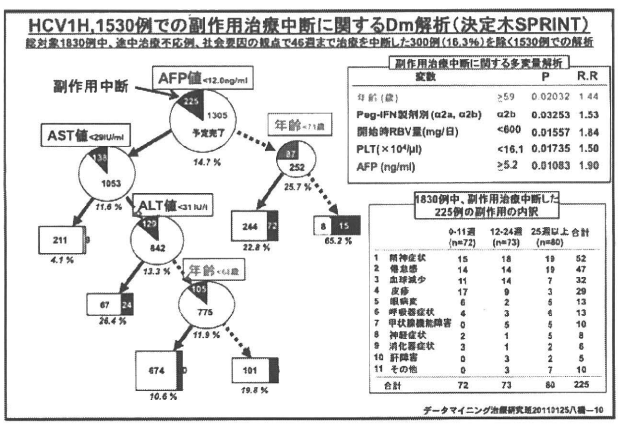
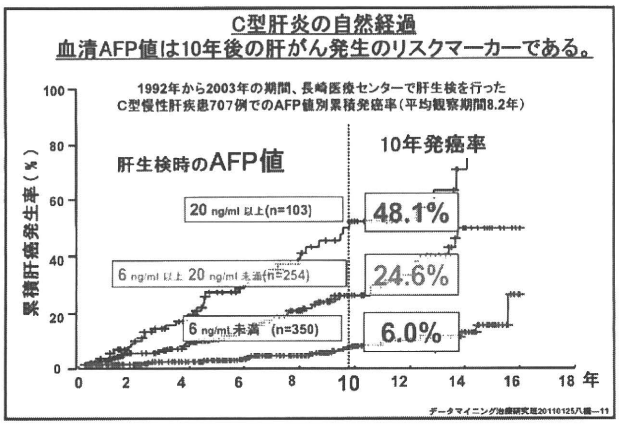
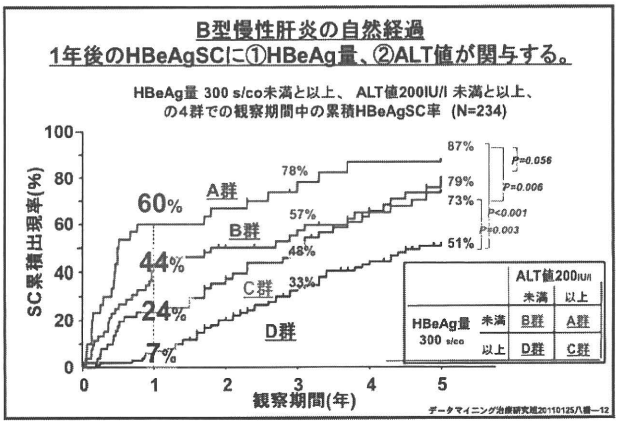

PegIFNα2b/RBV併用療法（HCV1H.N=183）
IL28B.SNPとSVR率,治療24週HCVRNA陰性化率
SVR率
rs 8099917
Major Homo：MA(TT)
HETERO：HE (TG)
Minor Homo：MI (GG)
24週HCVRNA陰性化率
SVR率（%）
36.6%
46.0%
6.8%
全症例
MA(TT)
HE(TG) MI(GG)
24週HCVRNA陰性化率（%）
81.2%
26.8%
MA(TT)
HE(TG) MI(GG)
SVRに関する多変量解析
変数
P
Risk ratio
(95 % CI)
γ-GTP (IU/L) <40 0.028 3.88 (1.16 – 13.05)
IL28B：SNP MA 0.008 20.82 (2.24 – 193.23)
データマイニング治療研究班20110125八橋—7

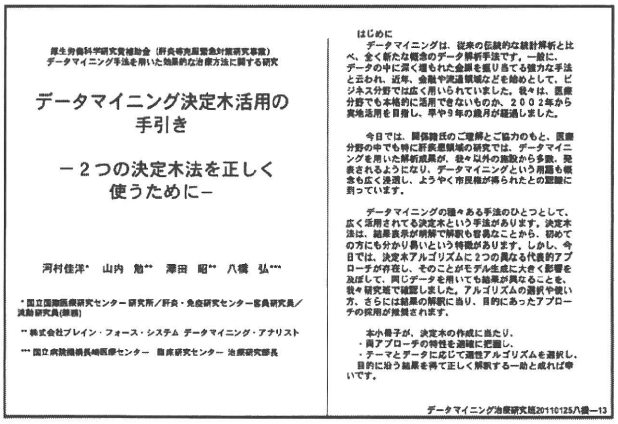

これからのC型肝炎治療
（田中靖人案+八橋作図）
治療法の選択：
治癒期待率（%）
採血
IL28B SNP同定 (rs8099917)
75%
IFNが効く遺伝子型 (TT)
有効
ペグインターフェロン +リバビリン：65%
ペグインターフェロン +リバビリン+ テラプレビル：85%
25%
IFNが効きにくい遺伝子型 (TG,GG)
無効
ペグインターフェロン +リバビリン：<10%
ペグインターフェロン +リバビリン+ テラプレビル：28%
IFN少量長期 SNMC,UDCA,深血
SNP
データマイニング治療研究班20110125八橋—8


IFNが効く遺伝子型（TT）症例での
SVRに関するDm解析
HCV1H, 24週HCVRNA陰性例（N=1250）
IL28B.SNP.MA（rs8099917：TT）タイプモデル
SVRに関するDm解析（決定木SPRINT）
総RBV量/体重<2.85g/kg
65.5 %
HCVRNA量<41
51.2 %
年齢<54歳
71.4 %
ALT値<85IU/l
44.7 %
HCVRNA量<532KIU/ml
65.6 %
77.8 %
82.0 %
37.4 %
56.8 %
84.8 %
61.5 %
Non-SVR
SVR
Yes
SVR %
No
データマイニング治療研究班20110125八橋—9


HCV1H,1530例での副作用治療中断に関するDm解析（決定木SPRINT）
総対象1830例中、途中治療不応例、社会要因の観点で46週まで治療を中断した300例（16.3%）を除く1530例での解析
副作用中断
AFP値<12.0ng/ml
14.7 %
AST値<29IU/ml
11.6 %
ALT値<31 IU/l
12.3 %
年齢<71歳
25.7 %
年齢<61歳
11.9 %
4.1 %
26.4 %
22.8 %
65.2 %
10.6 %
19.8 %
副作用治療中断に関する多変量解析
変数 P R.R
Peg-IFN製剤別（α2a, α2b） α2b 0.03253 1.53
開始時RBV量(mg/日) <600 0.01557 1.84
PLT(×10⁴/μl) <16.1 0.01735 1.50
AFP (ng/ml) ≥5.2 0.01083 1.90
1830例中、副作用治療中断した225例の副作用の内訳
0-11週 (n=72) 12-24週 (n=73) 25週以上 合計 (n=80)
1 精神症状 15 18 19 52
2 倦怠感 14 14 19 47
3 血球減少 11 14 7 32
4 皮疹 17 9 3 29
5 眼病変 6 2 5 13
6 呼吸器症状 4 3 6 13
7 甲状腺機能障害 0 5 5 10
8 発熱症状 2 1 5 8
9 消化器症状 3 1 2 6
10 肝障害 0 3 2 5
11 その他 0 3 7 10
合計 72 73 80 225
データマイニング治療研究班20110125八橋—10


C型肝炎の自然経過
血清AFP値は10年後の肝がん発生のリスクマーカーである。
1992年から2003年の期間、長崎医療センターで肝生検を行った
C型慢性肝疾患707例でのAFP値別累積発癌率（平均観察期間8.2年）
肝生検時のAFP値
10年発癌率
20 ng/ml 以上(n=103)
48.1%
6 ng/ml 以上 20 ng/ml 未満(n=254)
24.6%
6 ng/ml未満 (n=350)
6.0%
累積肝癌発生率（%）
年
データマイニング治療研究班20110125八橋—11


B型慢性肝炎の自然経過
1年後のHBeAgSCに①HBeAg量、②ALT値が関与する。
HBeAg量 300 s/co未満と以上、 ALT値200IU/l 未満と以上、
の4群での観察期間中の累積HBeAgSC率 (N=234)
SC累積出現率(%)
A群
B群
C群
D群
60%
44%
24%
7%
78%
57%
48%
33%
87%
79%
73%
51%
P=0.056
P=0.006
P<0.001
P=0.003
ALT値200IU/l
未満
以上
HBeAg量 300 s/co
未満
以上
B群
A群
D群
C群
観察期間(年)
データマイニング治療研究班20110125八橋—12



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

データマイニング決定木活用の手引き

－２つの決定木法を正しく使うために－

河村佳洋*　山内　勉**　澤田　昭**　八橋　弘***

* 国立国際医療研究センター 研究所／肝炎・免疫研究センター客員研究員／流動研究員(研修)

** 株式会社ブレイン・フォース・システム データマイニング・アナリスト

*** 国立病院機構長崎医療センター　臨床研究センター 治療研究部長

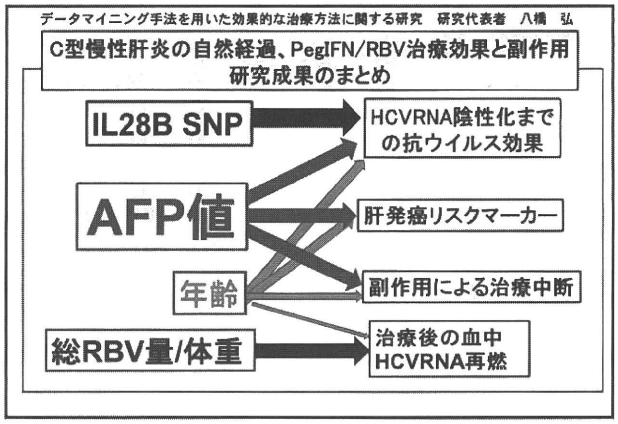
はじめに

データマイニングは、従来の伝統的な統計解析と比べ、全く新たな概念のデータ解析手法です。一般に、データの中に潜く埋もれた金脈を掘り当てる強力な手法と云われ、近年、金融や流通領域などを始めとして、ビジネス分野では広く用いられていました。我々は、医療分野でも本格的に活用できないものか、２００２年から実地活用を目指し、早や９年の歳月が経過しました。

今日では、関係諸氏のご理解とご協力のもと、医療分野の中でも特に肝疾患領域の研究では、データマイニングを用いた解析成果が、我々以外の施設から多数、発表されるようになり、データマイニングという用語も概念も広く浸透し、ようやく市民権が得られたとの認識に到っています。

データマイニングの幾々ある手法のひとつとして、広く活用されてる決定木という手法があります。決定木法は、結果表示が明瞭で解釈も容易なことから、初めての方にも分かり易いという特徴があります。しかし、今日では、決定木アルゴリズムに２つの異なる代表的アプローチが存在し、そのことがモデル生成に大きく影響を及ぼして、同じデータを用いても結果が異なることを、我々研究班で確認しました。アルゴリズムの選択や使い方、さらには結果の解釈に当り、目的にあったアプローチの採用が推奨されます。

本小冊子が、決定木の作成に当たり、
・両アプローチの特性を適確に把握し、
・テーマとデータに応じて適性アルゴリズムを選択し、
目的に沿う結果を得て正しく解釈する一助と成れば幸いです。



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：非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法、治療法の開発に関する研究

課題番号　：H20-肝炎-一般-008
予定期間　：H20年度からH22年度まで
研究代表者　：岡上　武
所属研究機関：社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会吹田病院
所属部局　：内科
職名　：院長

年次別研究費(交付決定額)：
1年目 66,933,000円 2年目 40,159,000 円 3年目 40,159,000 円 計 147,251,000円

Ⅰ．研究の意義

(1)　NAFLDのうち約20%が何故NASHになるのか明らかでない。(2)糖尿病(DM)患者の死因のトップが肝癌と報告されているがその原因が明らかでない。(3)SSとNASHの生化学的鑑別診断法の作成がない。(4)NASH肝癌症例の背景因子が明らかでない。(5) NASHの発症・進展の遺伝的要因が明らかでない。(6)NASHの病態別治療法が確立されていない。

Ⅱ．研究の目的、期待される成果

(1)　GWSによるcontrol *vs* SS *vs* NASHのSNPs解析からNASH発症・進展関連遺伝子の同定。(2)大規模DM患者の解析から肝炎ウイルス感染率など糖尿病患者の肝障害の実態解明。(3)簡便な血液検査の組み合わせ(NAFIC score)でSS, NASHの鑑別法が確立。(4)多数例のNASH肝癌症例の解析から男女別NASH肝癌の背景因子が解明。(5)病態別治療法の確立。

Ⅲ．3年間の研究成果

・研究代表者（岡上　武）

DM患者5,583名のdatabaseが完成し、肝機能異常・肝炎ウイルス感染陽性率、多飲酒者・NAFLDの頻度等が性別、年齢別に初めて明らかにした。(2)単純性脂肪肝(SS)211例, NASH487例を集積し、肝組織所見別両者背景因子が明らかになった。SNPs解析によりNASH発症・進展の関連遺伝子を同定できた（詳細は松田文彦班員報告)。(3)SS, NASHの血液生化学的鑑別法(NAFIC score)を開発した(J Gastroenterol in press)。(4)小腸でのcholesterol吸収阻害剤がNASHに有効と報告（J Gasroenterol in press)。(5)男性NASH肝癌は線維化軽度-中等度例が1/3以上を占める事を明らかにした(submitted)

研究分担者

高後　裕;NASH例で肝細胞のﾄﾗﾝｽﾌｪﾘﾝ受容体1(TfR1)、酸化ストレスマーカーの発現亢進を認め、小腸BMP6発現低下がヘプシジンの発現低下に関与している可能性が示した。

河田純男:NASH症例では脂肪酸β酸化能の低下を認めた。

小池和彦:非B非C肝癌患者211例の内41名が非飲酒・肥満の高齢女性NASH起因と判明。
植木　浩二郎：肥満モデルマウスでマクロファージ遊走能を調節するPI3Kγ抑制で炎症と脂肪沈着が抑制された。
有井滋樹：臨床例でNASH発癌機序を解析。
渡辺　純夫：脂肪性肝炎モデルの研究でTh2サイトカインが病態形成に関与している可能性を明らかにした。
橋本悦子：NASH肝硬変の5年生存率約75%、NASH肝硬変からの年率発癌率は2%、5年生存率60%を報告。
篁　俊成：インスリン抵抗性・高血糖と関連する機能性ヘパトカインとしてセレノプロテインP(SeP)を同定。SePはインスン抵抗性と糖代謝障害を引き起こす事を証明。
松田文彦：NASH487例、SS211例の網羅的ゲノム解析で染色体22番にNASHと強く関連する遺伝子座を同定した。SSと健常者の間では、有意差を示す遺伝子座は同定されず、NASHとSSの間で当該遺伝子座の関連解析で当該遺伝子座はNASHに特異的な感受性遺伝子領域であることを証明。
安居幸一郎：NASHはSSに比べ慢性肝臓病（CKD）合併が高頻度（21%）を証明。
竹原徹郎：NAFLD肝でアポトーシスが亢進し、p53の活性化が肝線維化を誘導することを見出した
西原利治：small heterodimer partner遺伝子変異が2型糖尿病の肥満の危険因子と証明。
宇都浩文：MnSODはNASHとSS鑑別の血清診断マーカーの一つで高フルクトース食による脂肪肝は肝再生率が低く、肝の前癌病変が出現しやすい事を証明。

Ⅳ．今後考えられる新たな課題

(1)　長期フォローでNASH/NAFLD合併糖尿病患者とNASH発症・進展関連遺伝子を有する症例の予後を明らかにする。(2)22番染色体以外にもNASH感受性遺伝子座が存在する可能性があり、さらに症例数を増やし解析。(3)感受性遺伝子の機能解析によりNASHの発症と進行の分子機構を解明。(4)肝生検施行SS, NASH症例のフォローで長期予後を明らかにする。(5) 糖尿病・NASHの治療薬としてのPI3Kγ特異的阻害剤の開発とSS, NASHの病態別治療法の確立を試みる。

Ⅴ．行政施策への貢献の可能性

(1) 肝障害を伴う糖尿病患者診療ガイドライン作成。(2) 血液生化学的スクリーニング法でSS, NASHを容易に鑑別でき健診に応用可能。(3)NASH発症進展関連遺伝子の発見でより有意義なNASH診療ガイドライン作成が可能。(4) 臨床情報にゲノム情報を加味した低侵襲検査による診断基準が確立され,NASH病態の分子レベルで解明に基づいた予防医学的提言が可能。
(5)NASH肝癌背景因子の解析で早期発見と予防策が可能になり日常臨床と医療経済上に大きく貢献。

Ⅵ．本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者（岡上　武）

(1) Okanoue T, Umemura A, Kohichiroh Y, Yoshito I. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol (in press)

(2) Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty lier disease. J Gastroenterol (in press)

(3) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol (in press)

(4) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 45: 426-434, 2010

(5) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline-deficient diet-fed mice. Lab Invest 90:1169-1178, 2010

(6) NASH/NAFLD の診療ガイド 2010 日本肝臓学会編 (編集責任者　日本肝臓学会企画広報担当理岡上　武)、文光堂、東京、2010年5月27日発行

研究分担者 (高後　裕)

Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y. Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy. J Mol Biol 397: 375-84, 2010

分担研究者 (河田純男)

Daimon M, Oizumi T, Karasawa S, Kaino W, Takase K, Tada K, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Muramatsu M, Kubota I, Kawata S, Kato T. Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. Metabolism (in press)

分担研究者 (渡辺純夫)

Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Watanabe S. Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A^y mice. Hepatology 49:1636-44, 2009.

分担研究者　　橋本悦子

Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. J Gastroenterol (In press)

研究分担者 (筧　俊成)

Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. Cell Metab 12:483-495, 2010

Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等

NASH・NAFLDの成因

正常肝 ⟶ 単純性脂肪肝(SS) ⟶ 脂肪肝炎(NASH) ⟶ 肝硬変・肝癌

遺伝要因	メタボリック症候群	鉄
生活習慣	インスリン抵抗性	高脂血症
肥満	酸化ストレス	脂質過酸化
糖尿病(DM)	アディポサイトカイン	アポトーシス

研究成果

全体研究

テーマ	目的・方法	3年間の成果
● DMデータベース作成	DM患者における肝障害の実態を明らかにする	5,583例のデータベースが完成。DM患者の肝機能異常頻度、肝炎ウイルス陽性率、NAFLDの頻度が性別、年齢別に初めて判明。
● 肝生検施行NALFDの長期フォロー	肝生検で確定診断したNALFD(NASH+SS)患者を前向きに長期間フォローし、予後を明らかにする	SS 300例、NASH 500例を登録。SSとNASHの背景因子の違いが判明。
● NAFLDのSNP解析	50万SNPsをマーカーとするゲノムワイド関連解析で、NASH発症の遺伝的要因を解明する	NASH 487例、SS 211例を解析。染色体22番にNASHと強く関連する遺伝子座を同定。
● SSとNASHの鑑別診断法の開発	SSとNASHを血液生化学検査で鑑別できる診断法を確立する	NAFICスコア(ferritin、IRI、4型コラーゲン7sのスコア化)を開発
● NASHの治療	NASHに対する新規治療法を開発する	小腸でのコレステロール吸収阻害薬(ezetimibe)がNASHに有効と証明
● NASHと肝癌	NASH関連肝癌症例を集積し、臨床病理学的特徴を明らかにする	87症例(過去最多)を集計。発癌平均年齢72歳、肥満とDMの合併が多い、男性は軽度線維化例からも発癌する、と判明。

●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)

岡上 武

1980-1981:Department of Pathology, University of California, Davis

1981.7-2007.3: 京都府立医科大学第三内科学教室

2003.4-2007.3: 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学

2007.4～:京都府立医科大学(特任教授)、大阪府済生会吹田病院(院長)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和46年4月　京都府立医科大学第三内科（瀧野辰郎）：肝線維化の研究
昭和55年1月　米国カリフォルニア大学デーヴィス校病理学教室(Samuel W French)：アルコール性肝障害、肝線維化の研究
昭和56年7月　京都府立医科大学第三内科（瀧野辰郎、伊藤義人、南　祐仁）：ウイルス性肝炎，アルコール性肝障害
平成15年4月　京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学（伊藤義人、安居幸一郎、南　祐仁）：ウイルス性肝炎、肝発癌、NASH
平成19年4月～現在　大阪府済生会吹田病院（朴　孝憲）、京都府立医科大学（伊藤義人、安居幸一郎、光吉博則）：NASH, ウイルス性肝炎

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1980-1981: Samuel W French (Professor, Dept. of Pathol, UC, Davis)

1981-1989: 瀧野辰朗(京都府立医科大学第三内科教授)

1992-2009現在:伊藤義人(2009現在、京都府立医科大学消化器内科准教授)

1993-2009現在:南　祐仁(2009現在、京都府立医科大学消化器内科講師)

1996-2009現在:安居幸一郎(2009現在、京都府立医科大学消化器内科寄附講座准教授)

・主な研究課題

NASHの病態解析と治療

ウイルス性肝炎の病態解析と治療

肝発癌機序

・これまでの研究実績

研究代表者（岡上　武）

(1) *Okanoue T, Umemura A, Kohichiroh Y, Yoshito I. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol (in press)*

(2) *Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Efficacy of long-term*

ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty lier disease. J Gastroenterol (in press)

(3) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD).Simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol (in press)

(4) Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. Metabolism (in press)

(5) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 45: 95-104, 2010

(6) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 45: 426-434, 2010

(7) Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. PEG10 is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. Cancer Genetics Cytogenetics 198: 118-125, 2010

(8) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami m, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Lower circulatin levels of dehydroepiandorosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. Hepatol Res 40:901-910, 2010

(9) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline-deficient diet-fed mice. Lab Invest 90:1169-1178, 2010

(10) NASH/NAFLD の診療ガイド 2010 日本肝臓学会編 (編集責任者　日本肝臓学会企画広報担当理事　岡上　武)、文光堂、東京、2010 年 5 月 27 日発行

(11) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive value of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. J Gastroenterol 44: 952-963, 2009

(12) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taznaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikwa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreadding and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. Cancer lett 275: 27-34, 2009

(13) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 39: 212-222, 2009

(14) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Analysis of hepatic genens involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liever disease. Hepatol Res 39: 366-373, 2009

(15) Kunimoto K, Nojima H, Yamazaki Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Tsukita S. Involvement of IQGAP3, a regulator of Ras/ERK-related cascade, in hepatocyte proliferation in mouse liver regeneration and development. J Cell Physiol 220: 621-631, 2009

(16) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcpholic steatohepatitis. Hepatol Res 39: 213-222, 2009

(17) Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y, Jo M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y, Yoshikawa T. Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. Liver Int 29: 846-856, 2009

(18) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive value of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. J Gastroenterol 44: 952-963, 2009

(19) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikwa T. A novel amplification target, ARHGAP5,

promotes cell spreadding and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. Cancer lett 275: 27-34, 2009

(20) Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 38:348-353, 2008

(21) Umemura A, Itoh Y, Itoh Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 47: 493-502, 2008

(22) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. Hepatol Rse 38: 886-895, 2008

(23) Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakamura Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikwa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulation mitotoic entry. Genes Chromosomes Cancer 48: 109-120, 2008

研究分担者（高後　裕）

(1) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 2010 (in press)

(2) Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y. Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy. J Mol Biol 397: 375-84, 2010

(3) Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, Kohgo Y, Okumura T. A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 382: 348-52, 2009

(4) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol 88: 7-15, 2008

(5) Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 23: S78-81, 2008

分担研究者（河田純男）

(1) Daimon M, Oizumi T, Karasawa S, Kaino W, Takase K, Tada K, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Muramatsu M, Kubota I, Kawata S, Kato T. Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. Metabolism (in press)

(2) Konta T, Takasaki S, Ichikawa K, Emi M, Toriyama S, Satoh H, Ikeda A, Suzuki K, Mashima Y, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Kawata S, Kubota I. The novel and independent association between single-point SNP of NPHP4 gene and renal function in non-diabetic Japanese population: the Takahata study. J Hum Genet (in press)

(3) Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Ikeda C, Kubota I, Daimon M, Kato T, Fukao A, Kawata S. Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: The Takahata study -A cross-sectional study of a healthy Japanese population. J Clin Endocrinol Metab 95: 3828-3835, 2010

(4) Karasawa S, Daimon T, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, Kameda W, Wada K, Muramatsu M, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kayama T, Yamashita H. Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. Endocr J 57: 293-301, 2010

(5) Daimon M, Oizumi T, Toriyama S, Karasawa S, Jimbu Y, Wada W, Kameda W, Susa S, Muramatsu M, Kubota I, Kawata S, Kato T. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. Biochem Biophys Res Commun 386: 26-29, 2009

(6) Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, Kawata S. Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. Metabolism 58: 1067-1075, 2009

(7) Yokozawa J, Sasaki T, Ohwada K, Sasaki Y, Ito JI, Saito T, Kawata S. Down-regulation of hepatic stearoyl-coA desaturase 1 expression by angiotensin II receptor blocker in the obese fa/fa Zucker rat: possible role in amelioration of insulin resistance and hepatic steatosis. J Gastroenterol 44: 583-591, 2009

(8)Konta T, Emi M, Toriyama S, Ariumi H, Ishii M, Takasaki S, Ikeda A, Ichikawa K, Shibata Y, Takabatake N, Takeishi Y, Kato t, Kawata S, Kubota I. Association of CC chemokine ligand 5 genotype with urinary albumin excretion in the non-diabetic Japanese general population: the Takahata study. J Hum Genet 53: 267-274, 2008

(9)Wada M, Daimon M, Emi M, Iijima H, Sato H, Koyano S, Tajima K, Kawanami T, Kurita K, Hunt SC, Hopkins PN, Kubota I, Kawata S, Kato T. Genetic association between aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) variation and hi-density cholesterol (HDL-C) among non-drinkers in two large population samples in Japan. J Atheroscler Throm 15: 179-184, 2008

(10) Daimon M, Sato H, Sasaki S, Toriyama S, Emi M, Muramatsu M, Hunt SC, Hopkins PN, Kawasawa S, Wada K, Jimbu Y, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kato T. Salt consumption-dependent association of the GNB3 gene polymorphism with type 2 DM. Biochem Biophys Res Commun 374: 576-580, 2008

(11) Koyano S, Emi M, Saito T, Makino N, Toriyama S, Ishii M, Kubota I, Kato T, Kawata S. Common null variant, Arg192Stop, in a G-protein coupled receptor, olfactory receptor 1B1 decreased serum cholinesterase activity. Hepatol Res 38: 696-703, 2008

(12) Iijima H, Emi M, Wada M, Daimon M, Toriyama S, Koyano S, Sato H, Hopkins PN, Kubota I, Kawata S, Kato T. Association of an intronic haplotype of the LIPC gene with hyperalphalipoproteinemia in two populations. J Hum Genet 53: 192-200, 2008

(13) Daimon M, Sato H, Oizumi T, Toriyama S, Saito T, Karasawa S, Jimbu y, Kameda W, Susa S, Yamaguchi H, Emi M, Muramatsu M, Kubota I, Kawata S, Kato T. Association of the PIK3C2G gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. Biochem Biophys Res Commun 365: 466-471, 2008

研究分担者(小池和彦)

(1) Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. J Med Virol 82:776-792, 2010.

(2) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. J Atheroscler Thromb 17:476-485, 2010.

(3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. J Atheroscler Thromb 17:476-485, 2010.

(4) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. J Rheumatol 37:410-416, 2010.

(5) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. Kidney Blood Press Res 32:421-427, 2009.

(6) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. Atherosclerosis 204:619-623, 2009.

(7) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. Biomed Chromatogr 23:480-487, 2009.

(8) Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, Koike K, Nagai R. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. Eur J Pharmacol 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]

(9) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. Atherosclerosis 204:619-623, 2009.

(10) Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. Gut 58:839-44, 2009.

(11) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR-a is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. J Clin Invest 118:683-694, 2008.

(12) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. Hepatol Res 38:775-783, 2008.

研究分担者（植木　浩二郎）

(1). Park SW, Zhou Y, Lee J, Lu A, Sun C, Chung J, Ueki K, Ozcan U. The regulatory subunits of PI3K, p85alpha and p85beta, interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation. Nat Med 16:429-437, 2010

(2). Winnay JN, Boucher J, Mori MA, Ueki K ,Kahn CR. A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response. Nat Med 16:438-445, 2010

(3). Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T. Rimonabant Ameliorates Insulin Resistance via both Adiponectin-dependent and Adiponectin-independent Pathways. J Biol Chem 284:1803-1812, 2009

(4). Kurabe N, Arai S, Nishijima A, Kubota N, Suizu F, Mori M, Kurokawa J, Kondo-Miyazaki M, Ide T, Murakami K, Miyake K, Ueki K, Koga H, Yatomi Y, Tashiro F, Noguchi M, Kadowaki T, Miyazaki T. The Death Effector Domain-containing DEDD Supports S6K1 Activity via Preventing Cdk1-dependent Inhibitory Phosphorylation. J Biol Chem 284:5050-5055, 2009

(5). Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med 15:914-920, 2009

(6) Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, Takata M, Hada Y, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K. Kadowaki T. Peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} agonist rosiglitazone increases the expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. J Biol Chem 2009

(7). Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, Ohnishi S, Nagai R, Kadowaki T. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun 382:51-56, 2009

(8). Hashimoto H, Arai T, Mori A, Kawai K, Hikishima K, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Okano H, Yamauchi T, Kubota N, Ueki K, Tobe K, Tamaoki N, Kadowaki T, Kosaka K. Reconsideration of insulin signals induced by improved laboratory animal diets, Japanese and American diets, in IRS-2 deficient mice. Exp Clin Endocrinol Diabetes 117:577-586, 2009

(9). Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasako T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Dynamic Functional Relay between Insulin Receptor Substrate 1 and 2 in Hepatic Insulin Signaling during Fasting and Feeding. Cell Metab 8:49-64, 2008

(10). Yano W, Kubota N, Itoh S, Kubota T, Awazawa M, Moroi M, Sugi K, Takamoto I, Ogata H, Tokuyama K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice. Endocr J 55:515-522, 2008

分担研究者（渡辺純夫）

(1) Ishikawa S, Ikejima K, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Arai K, Takeda K, Watanabe S. CD1d-restricted natural killer T cells contribute to hepatic inflammation and fibrogenesis. J Hepatol (in press).

(2) Kon K, Ikejima K, Okumura K, Arai K, Aoyama T, Watanabe S. Diabetic KK-A^y mice are highly susceptible to oxidative hepatocellular damage induced by acetaminophen. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 299: G329-337, 2010. PMID: 20539006

(3) Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. J Gastroenterol 45: 195-203, 2010. PMID: 19760134

(4) Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, Watanabe S. Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A^y mice. Hepatology 49:1636-44, 2009.

(5) Takashima M, Parsons CJ, Ikejima K, Watanabe S, White ES, Rippe RA. The tumor suppressor protein PTEN inhibits rat hepatic stellate cell activation. J. Gastroenterol. 44:847-55, 2009.

(6) Piao N, Ikejima K, Kon K, Aoyama T, Osada T, Takei Y, Sato N, Watanabe S. Synthetic triglyceride containing an arachidonic acid branch (8A8) prevents lipopolysaccharide-induced liver injury. Life Sci 85:617-24, 2009.

(7) Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome. J. Gastroenterol.;43:509-518, 2008.

(8) Uchiyama A, Kim JS, Kon K, Jaeschke H, Ikejima K, Watanabe S, Lemasters JJ. Translocation of Iron from Lysosomes into Mitochondria is a Key Event During Oxidative Stress-Induced Hepatocellular Injury. Hepatology 48:1644-54, 2008.

分担研究者　　橋本悦子

(1) *Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. J Gastroenterol (In press)*

(2) Tokushige K, Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Shiratori K. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol 45:960-7, 2010.

(3) Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, Nakamura M, Miyakawa H, Hirota K, Shibata N, Kato H, Arimura Y, Kato Y, Uchiyama T, Nagamune H, Kobayashi M, Miyake Y, Shiratori K, Yagi J. Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurativedestructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. Lab Invest 90:577-88, 2010.

(4) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. Hepatol Res 40:135-44, 2010.

(5) Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Tobari M, Torii N, Taniai M, Shiratori K, Murayama H. Clinical significance of serum ornithine carbamoyltransferase in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 39:939-43. 2009.

(6) Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Taniai M, Torii N, Shiratori K. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 44:976-82, 2009.

(7) Taniai M, Hashimoto E, Tobari M, Yatsuji S, Haruta I, Tokushige K, ShiratoriK. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with colestimide. Hepatol Res 39:685-93, 2009.

(8) Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic

steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. Intern Med 48:739-46, 2009.

(9) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 44 Suppl 19:89-95, 2009.

(10) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 24:248-54, 2009.

(11) Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, Kato H, Hirota K, Kobayashi M, Miyake Y, Uchiyama T, Yagi J, Shiratori K. A possible role of histone-like DNA-binding protein of Streptococcus intermedius in the pathogenesis of bile duct damage in primary biliary cirrhosis. Clin Immunol 127:245-51, 2008.

(12) Nakamura S, Konishi H, Kishino M, Yatsuji S, Tokushige K, Hashimoto E, Shiratori K. Prevalence of esophagogastric varices in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 38:572-9, 2008..

(13) Tokushige K, Yatsuji S, Hashimoto E, Kabutake A, Tobari M, Taniai M, Shiratori K. Familial aggregation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Intern Med 47:405-10, 2008.

(14) Nakamura S, Torii N, Yatsuji S, Konishi H, Kishino M, Taniai M, Tokushige K, Hashimoto E, Shiratori K. Long-term follow up of esophageal varices afterballoon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices. Hepatol Res 38:340-7, 2008.

・研究分担者(有井　滋樹)

Takamatsu S, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, Igari T, Arii S. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. Hepatpgastroenterology. 55:609-14, 2008

研究分担者（篁　俊成）

(1) Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K,

Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. Cell Metab 12:483-495, 2010

(2) Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33:284-286, 2010

(3) Ootsuji H, Honda M, Kaneko S, Usui S, Okajima M, Okada H, Sakai Y, Takamura T, Horimoto K, Takamura M: Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet* 3:68-77, 2010

(4) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int* 27:194-203, 2010

(5) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura T, Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Influence of age on clock gene expression in peripheral blood cells of healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65:9-13, 2010

(6) Kobayashi D, Takamura M, Murai H, Usui S, Ikeda T, Inomata JI, Takashima SI, Kato T, Furusho H, Takeshita Y, Ota T, Takamura T, Kaneko S: Effect of pioglitazone on muscle sympathetic nerve activity in type 2 diabetes mellitus with alpha-glucosidase inhibitor. *Auton Neurosci* 158:86-91, 2010

(7) Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S: CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 59:634-643, 2010

分担研究者（松田　文彦）

(1) Yamaguchi H, Fujimoto T, Nakamura S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Nagata, S. Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. Eur J Immunol, Mar 8. 2010 [Epub ahead of print]

(2) Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, Niimi, M, Teramukai S, Takahashi R, Mori Y, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T, Fukushima M, Matsuda F. Associations between glutathione S-transferase pi Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset

oxaliplatin-induced neuropathy. Cancer Epidemiol, Mar. 20. 2010, [Epub ahead of print]

(3) Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Natallia M, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. Hum Mol Genet, Mar 30, 2010 [Epub ahead of print]

(4) Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). Sep 9. , 2010, [Epub ahead of print]

(5) Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y. Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Nat Genet 42: 515-519, 2010

(6) Nalpas B, Lavialle-Meziani R, Plancoulaine S, Jouanguy E, Nalpas ., Munteanu M, Charlotte F, Ranque B, Patin E, Heath S, Fontaine H, Vallet-Pichard A, Pontoire D, Bourlière M, Casanova JL, Lathrop M, Bréchot C, Poynard T, Matsuda F, Pol S, Abel L. Interferon-γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. Gut 59: 1120-1126, 2010.

(7) Hirosawa K, Kawaguchi T, Matsuda F, Yamada R. Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. Genet Epidemiol 34: 543-551, 2010.

(8) Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N, Matsuda F. A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1. PLoS Genetics Epub 2009 Sep 25.

(9) Limou S, Le Clerc S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Delaneau O, Labib T, Taing L, Sladek R, Deveau C, Ratsimandresey R, Montes M, Spadoni JL, Lelièvre, JD, Lévy Y, Therwath A, Schächter F, Matsuda F, Gut I, Froguel P, Delfraissy, JF, Hercberg S, Zagury

JF, ANRS Genomic Group. Genomewide association study of an AIDS-nonprogression cohort emphasizes the role played by HLA genes (ANRS Genomewide Association Study 02). J Infect Dis 199: 419-426, 2009

(10) Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, Nabeshima M, Fukuda Y, Chiba T, Matsuda, F. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. J Viral Hepat 16: 388-396, 2009

(11) Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, Matsuda F, Yamaguchi M, Lathrop M, Thein SL, Best S. The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells. Blood 6: 1254-1262, 2009

(12) Le Clerc S, Limou S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Taing L, Delaneau, O, Labib T, Sladek R; ANRS Genomic Group, Deveau C, Guillemain H, Ratsimandresey R, Montes M, Spadoni JL, Therwath A, Schächter F, Matsuda F, Gut I, Lelièvre JD, Lévy Y, Froguel P, Delfraissy JF, Hercberg S, Zagury JF. Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03). J Infect Dis 200: 1194-1201, 2009

(13) Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, Mukeria, A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chen C, Goodman G, Field JK, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, McLaughlin J, Liu G, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Hveem K, Vatten L, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Vineism P, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Martinez C, Bingham S, Rasmuson T, Hainaut P, Riboli E, Ahrens W, Benhamou S, Lagiou P, Trichopoulos D, Holcátová I, Merletti F, Kjaerheim K, Agudo A, Macfarlane G, Talamini R, Simonato L, Lowry R, Conway DI, Znaor A, Healy C, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature. 452: 633-637, 2008

(14) Trégouet DA, Groop PH, McGinn S, Forsblom C, Hadjadj S, Marre M, Parving HH, Tarnow L, Telgmann R, Godefroy T, Nicaud V, Rousseau R, Parkkonen M, Hoverfält A, Gut, Heath S, Matsuda F, Cox R, Kazeem G, Farrall M, Gauguier D, Brand-Herrmann SM, Cambien F, Lathrop M, Vionnet N. For the EURAGEDIC Consortium. A G/T substitution in intron-1 of UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes. 57: 2843-2850, 2008