Altered interferon-alpha-signaling in natural killer cells from patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2010 ;53(3):424-430.

8) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. J Hepatol. 2011 Apr;54(4):604-11.

9) Sakakibara M, Kanto T, Hayakawa M, et al. Comprehensive immunological analyses of colorectal cancer patients in the phase I/II study of quickly matured dendritic cell vaccine pulsed with carcinoembryonic antigen peptide. Cancer Immunol Immunother. 2011 Nov;60(11):1565-75.

２．学会発表：

1) 平松直樹.“C 型肝炎に対する治療方針のコンセンサス”コンセンサスミーティング「C 型肝炎の診断と治療」第 45 回日本肝臓学会総会(神戸) 2009

2) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫.“C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療ガイドラインについて” シンポジウム「肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証」第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会(京都) 2009

3) 小瀬嗣子、平松直樹、林 紀夫.“難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法に おける薬剤投与量と治療効果について－多施設(OLF)共同研究－” パネルディスカッション「C 型慢性肝炎に対する peg-IFN+RBV 併用無効例に対する方策」第 13 回日本肝臓学会大会、第 51 回日本消化器病学会大会(京都) 2009

4) 井上裕子、平松直樹、林 紀夫.“Genotype2 型 C 型肝炎に対する Peg-IFN /Ribavirin 併用療法における薬剤 adherence の影響て－多施設(OLF)共同研究－” ワークショップ「C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の現況と問題点」第 38 回日本肝臓学会西部会(米子) 2009

5) 宋 昌浩、平松直樹、井上裕子、他“C 型慢性肝疾患における VTTQ (Virtual Touch Tissue Quantification)を用いた肝線維化の非侵襲的評価”一般演題 第 96 回日本消化器病学会総会 2010

6) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫.“難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の個別化治療による治療効果改善の可能性”シンポジウム「C型肝炎における抗ウイルス療法の近未来」第 46 回日本肝臓学会総会 2010

7) 井上裕子、平松直樹、小瀬嗣子、他.“難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における HCV Core 領域アミノ酸変異が治療後再燃におよぼす影響について”一般演題 第 46 回日本肝臓学会総会 2010

8) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、他.“Real time PCR 法を用いた HCV RNA 測定系における C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測” 一般演題 第 46 回日本肝臓学会総会 2010

9) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、他. “Peg-IFN/Ribavirin 併用療法非著効例に対する再治療について―多施設(OLF)共同研究―” 一般演題 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 平松直樹、竹原徹郎、林紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法 - 高齢者における問題と対策 -” シンポジウム「ウイルス性肝炎の標準治療の変遷と将来像」 第 97 回日本消化器病学会総会 (東京) 2011

10) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する新薬を踏まえた PegIFN/Ribavirin 併用療法の適応と限界” パネルディスカッション「C型肝炎治療 ― 新たな時代へ」 第 47 回日本肝臓学会総会 (東京) 2011

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

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
「C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究」
平成 21-23 年度　分担研究報告書

HIV 感染合併 C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN-α2b ・リバビリン併用療法の治療成績と問題点

研究分担者：三田英治　大阪医療センター消化器科科長

研究要旨：HIV 合併 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療を検討するとき、IFN 治療歴／前治療の反応、血小板数、ART の有無を参考に治療方針を決定する。これらの因子はまた HIV 感染期間によって規定されていることが多い。HIV 感染合併 C 型慢性肝炎症例はこのように多彩な背景因子を有しており、個々の状況に適した対応策が必要である。

A. 研究目的

HIV 合併 C 型慢性肝疾患症例では、HIV 非感染例に比べ、肝線維化の進展速度が速く、予後不良であることが示されている。したがって、積極的な抗 HCV 療法の導入が望まれるが、個々の症例は多彩な背景因子を有し、個々人に最適な治療法を検討しなければならない。すなわち治療効果予測、副作用のリスクなどを考慮した治療方針を提示する必要がある。

そこで、当科で IFN 治療を行った HIV 感染 C 型慢性肝炎症例を検証し、治療の方向性を示すことが、本研究の目的である。

B. 研究方法

当院で HIV 合併 C 型慢性肝炎に対し Peg-IFN-α2b・リバビリン併用療法を施行した症例の背景因子（宿主側だけでなく HCV 側の因子も含む）と治療経過／効果の相関を検証した。

また血小板減少例（HIV 感染は問わない）に対し、IFN 治療導入を目的に摘脾を施行した症例を解析し、血小板増多効果も検討した。

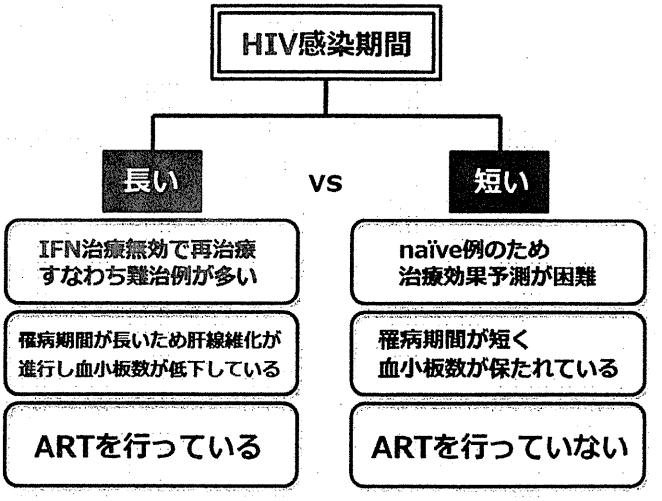


図 1. HIV 感染期間と C 型慢性肝炎例の特徴

※ ART、anti-retroviral therapy

HIV 感染期間と HCV 感染期間はおおむね正の相関を示す。したがって HIV 感染期間が長いほど、肝病変の進展が強く、治療に難渋するケースが多くなる。

C. 研究結果

初年度から一貫して、HIV 感染 C 型慢性肝炎症例の背景因子を検証した。症例は 2 つのグループに大別できた。

まず、血友病を有し血液製剤で HCV に感染したグループで、HIV と HCV の重複感染期間が長く、そのため肝病変が進行し（＝肝線維化が進展し）血小板数の低下を認めた。IFN 単独治療が奏功せず Peg-IFN・リバビリン併用療法を受けていることが多く、必然的に IFN 治療に難治のウイルス側・宿主側の因子を数多く有し、治療効果も不良であった。このようなケースでは、プロテアーゼ阻害剤を含めた新規治療が必要となる。

また血小板数が低下し adherence が低いことも効果不良の原因であるため、摘脾もしくは部分的脾動脈塞栓術（PSE）によって血小板数の回復をはかることが有効であった（2 年目の成果、図 2）。

ART は初年度の検討で、IFN 治療効果を規定しないことを示したが、プロテアーゼ阻害剤を含む C 型肝炎の新規治療を行う場合は、ART メニューのプロテアーゼ阻害剤との薬物相互作用を考慮した ART メニューの再検討が必要である。

図 2. 摘脾前後の血小板数の変化

IFN 治療目的で摘脾を行った HIV 非感染例の集計

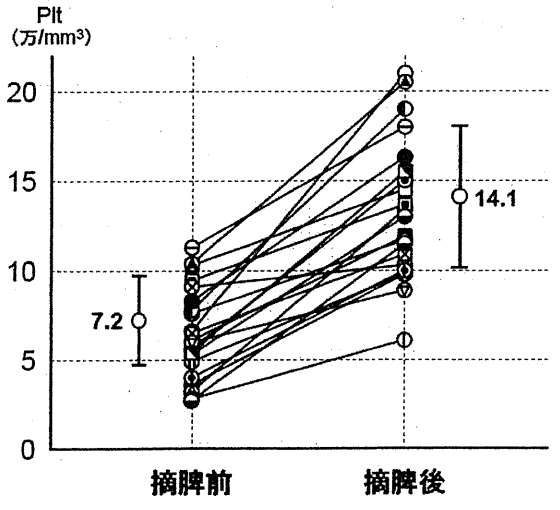


図 3. HIV 感染期間が長い場合の特徴と対処方法

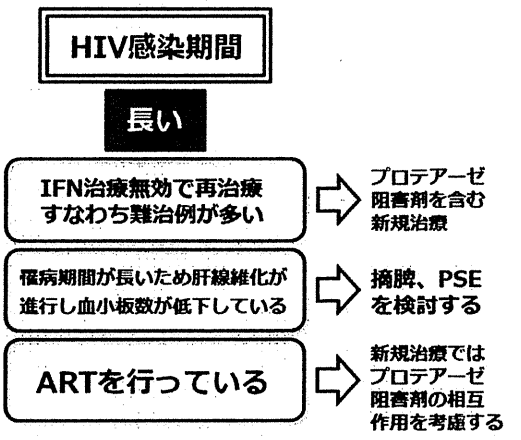
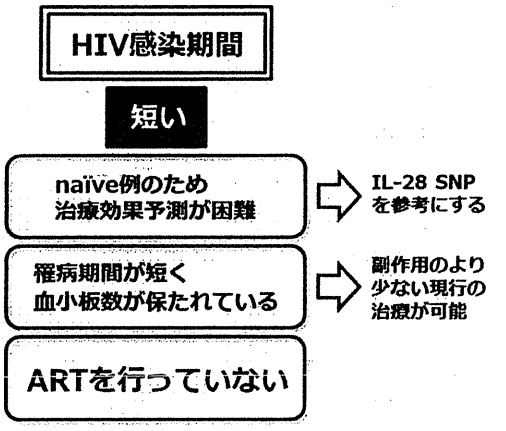
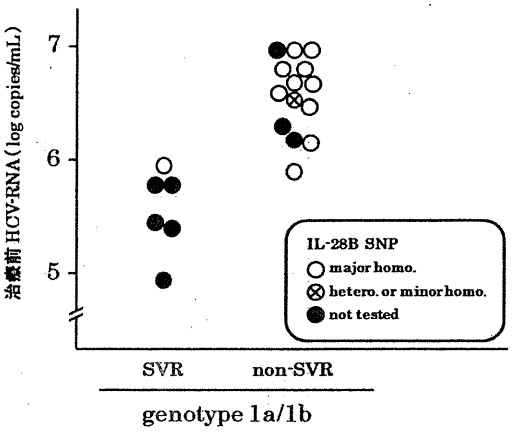


図 4. HIV 感染期間が短い場合の特徴と対処方法



残り半数は HIV 感染期間が短いケースで、MSM を介して感染し、HCV の感染期間も短い。そのため、IFN 治療歴はなく、naïve ケースとして Peg-IFN・リバビリン併用療法を受けることが多い。ただ治療効果を予測する情報は少なく、HCV genotype が 1 型でウイルス量が多い場合、IL-28B の SNP を参考にすることが望ましいと考える。しかしながら、HCV-RNA が 6 log IU/mL 以上では IL-28B の SNP がメジャーホモ接合体でも non-SVR 例であり（図 5）、HCV-RNA が 5 log IU/mL 以上で 6 log IU/mL 未満の症例に限定した予測因子に過ぎないと考える。

図 5. HIV 感染合併 HCV genotype 1 型症例の治療効果と IL-28B の SNP



また肝病変があまり進行していないために血小板数が保たれているケースが多く、上記の条件で SVR が期待できるなら、副作用の強い新規治療よりも現行の Peg-IFN・リバビリン併用療法を選択した方が賢明と思われる。

このように、個々人の持つ背景因子を考慮した治療戦略をたてることが、治療効果を向上させるものと思われた。

D. 考察

日本では HIV 感染合併 C 型慢性肝炎例が少なく、使用経験を有する医療機関が限られている。海外の報告がそのまま適応できるのか、SNP に代表される遺伝的な背景が人種差によってどのように違うのか、今後多施設のデータを収集して情報発信する必要がある。

E. 結論

HIV 合併 C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN・リバビリン併用療法では、genotype 1 型では HCV-RNA が 6 log IU/mL 未満の症例にすすめるべきであった。個々の背景因子を考慮した治療計画が重要であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. J Gastroenterol. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]

2) Kanto T, Inoue M, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Kakita N, Matsubara T, Higashitani K, Hagiwara H, Iio S, Katayama K, Mita E, Kasahara A, Hiramatsu N, Takehara T, Hayashi N. Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon-α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]

3) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N.

Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study.
J Gastroenterol. 2011;46:1335-43.

4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.
J Gastroenterol. 2011;46:1031-7.

5) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.
J Viral Hepat. 2010;17(5):336-44.

6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N.
Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.
J Hepatol. 2011;54:604-11.

7) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N.
Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.
J Med Virol. 2011;83:419-27.

8) 三田英治.
C 型肝炎 Hepatitis C among HIV -infected patients.
HIV感染症とAIDSの治療2011;2:37-42.

9) Ikura Y, Mita E, Nakamori S.
Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress.
Pathology. 2011;43(2):167-168.

10) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.
Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon-α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatol Res. 2011;41(1):30-38.

11) 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):1105-1109.

12) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.
J Viral Hepat. 2010;17(5):336-344.

13) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin.
J Viral Hepat. 2009;16(8):586-594.

14) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin.
J Viral Hepat. 2009;16(8):578-585.

15) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.
Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis.
Hepatol Res. 2009;39(5):432-438.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
泉　並木（泉）	ウイルスおよび宿主因子に基づいたC型肝炎の治療	森正樹、下瀬川徹、金子周一、松本俊治、寺田弘司	消化器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2011	104-107
泉　並木（泉）	ウイルス肝炎の治療戦略　序文	工藤正俊、泉　並木	ウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vii
泉　並木（泉）	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	泉　並木	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	幻冬舎	東京	2011	全部
芥田憲夫（芥田）	肝疾患治療薬	高久史麿	治療薬ハンドブック	じほう	東京	2011	524-529
芥田憲夫（芥田）	C型慢性肝炎の治療効果予測因子	井廻道夫	これでわかる慢性肝炎の治療	羊土社	東京	2011	79-87
芥田憲夫（芥田）	肝疾患治療薬　～B型・C型肝炎における抗ｳｲﾙｽ療法・抗炎症療法～	高久史麿	治療薬ﾊﾝﾄﾞﾌﾞｯｸ2010	じほう	東京都	2010	513-533
芥田憲夫（芥田）	Q7 C 型肝炎ウイルスのリアルタイム PCR 法の導入でどのような点が有用となるのか？		肝臓病診療こんなときどうするQ&A	中外医学社	東京	2009	155-156
芥田憲夫（芥田）	肝疾患治療薬-B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法	堀　正二 菅野健太郎 門脇　孝 乾　賢一 林　昌洋	治療薬ハンドブック 2009	じほう	東京	2009	501-522
平松直樹、小瀬嗣子、林紀夫.（平松）	C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV 治療と新規抗ウイルス治療薬の開発状況	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual review 2009 消化器	中外医学社	東京	2009	117-128
平松直樹、林紀夫.（平松）	C 型肝炎「肝疾患の診療」	白鳥敬子、菅野健太郎、坪内博仁、日比紀文	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	444-449

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu S （竹原）	Inhibition of autophagy potentiates the anti-tumor effect of the multi-kinaes inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Int J Cancer			in press
Hikita H （竹原）	Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis.	J Hepatol.			in press
Kodama T （竹原）	BH3-only activator proteins, Bid and Bim, are dispensable for Bak/Bax-dependent thrombocyte apoptosis induced by Bcl-xL deficiency: Molecular requisites for the mitochondrial pathway to apoptosis in platelets.	J Biol Chem	286	13905-13913	2011
Ishida H （竹原）	Alterations in microRNA expression profile in HCV-infected hepatoma cells: Involvment of miR-491 in regulation of HCV replication via the PI3 kinase/Akt pathway.	Biochem Biophys Res Commun	412	92-97	2011
Shigekawa M （竹原）	Involvement of STAT3-regulated hepatic soluble factors in attenuation of stellate cell activity and liver fibrogenesis in mice.	Biochem Biophys Res Commun	406	614-620	2011
Kodama T （竹原）	Increases in p53 expression induce CTGF synthesis by mouse and human hepatocytes and result in liver fibrosis in mice.	J Clin Invest	121	3343-56	2011
Hikita H （竹原）	Delayed-onset caspaes-dependent massive hepatocyte apoptosis upon Fas activation in Bax/Bak-deficient mice.	Hepatology	54	240-251	2011
Hiramatsu N （竹原）	Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study.	J Gastroenterol	46(11)	1335-43	2011
Oze T （竹原）	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol	54(4)	604-11	2011
Miyagi T （竹原）	Differential alteration of CD56(bright) and CD56 (dim) natural killer cells in frequency, phenotype, and cytokine response in chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol	46(8)	1020-30	2011

Oze T (竹原)	The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan.	J Gastroenterol.	46(7)	944-52	2011
Oze T (竹原)	Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	J Gastroenterol	46(8)	1031-7	2011
Inoue Y (竹原)	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.	J Viral Hepat	17	336-344	2010
Imai Y (竹原)	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat	17	185-191	2010
Shimizu S (竹原)	The let-7 family of microRNAs negatively regulates Bcl-xL expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	52	698-704	2010
Kodama T (竹原)	Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice.	Gastroenterology	138	2487-2498	2010
Kohga K (竹原)	Sorafenib inhibited the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9.	Hepatology	51	1264-1273	2010
Hikita H (竹原)	The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib.	Hepatology	52	1310-1321	2010
Miyagi T (竹原)	Altered interferon-alpha -signaling in NK cells from patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Hepatol	53	424-430	2010
Kurokawa M (竹原)	Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis.	Hepatol Res.	39(5)	432-8	2009
Oze T (竹原)	Peginterferon alfa-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin.	J Viral Hepat.	16(8)	578-85	2009

Hiramatsu N （竹原）	Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin.	J Viral Hepat.	16(8)	586-94	2009
Kurashige N （竹原）	Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	J Gastroenterol.	44(6)	601-7	2009
Kurashige N （竹原）	Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance.	J Gastroenterol.	44(8)	864-70	2009
Kurashige N （竹原）	Two types of drug-resistant hepatitis B viral strains emerging alternately and their susceptibility to combination therapy with entecavir and adefovir.	Antivir Ther.	14(6)	873-7	2009
Kohga K （竹原）	Anticancer chemotherapy inhibits MHC class I-related chain a ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma.	Cancer Res.	69(20)	8050-57	2009
Asahina Y （泉）	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatol	55	20-9	2012
Kurosaki M （泉）	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol			in press
Kurosaki M （泉）	Relationship between polymorphysms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin.	Antivir Ther	16	685-94	2011
Itakura J （泉）	Changes days can predict the undetectable time in hepatitis C viral load during first 14 point of serum viral laod by pegylated interferon and ribavirin therapy.	Hepatol Res	41	217-24	2011
Watanabe S （泉）	Cancer preventive effect of pegylated interferon α-2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis.	Hepatol Res	41	955-64	2011
Shindo H （泉）	Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients	Hepatol Int			in press

Kurosaki M （泉）	Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis.	J Med Virol	83	445-52	2011
Kurosaki M （泉）	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	J Hepatol	54	439-48	2011
Hiramatsu N （泉）	Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: decision-tree analysis.	J Gastroenterol	46	1111-9	2011
Izumi N （泉）	Predictiors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plusu ribavirin including virus and host factors.	Hepat Res Treat	2010	703602	2010
Kurosaki M （泉）	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatol Res	40	870-7	2010
Asahina Y, （泉）	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Kurosaki M （泉）	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res	40	251-60	2010
Itakura J （泉）	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model.	Biosystems	99	70-8	2010
Itoh Y （伊藤）	Simple formula to predict the response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads	Hepatol Res	41	126-132	2011

Sumida Y （伊藤）	Impact of amino acid substitutions in the Hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-cirrhotic patients without overtdiabetes	J Gastroenterol Hepatol	26	836-842	2011
Sakamoto N （伊藤）	Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b.	J Med Virol	83	871-878	2011
Takasaka T （伊藤）	Detection of hepatitis C virus and antibodies in postmortem blood and bloodstains.	J Clin Microbiol	49	1122-1123	2011
Tanaka Y （伊藤）	Genome-wide association Study identified ITPA/DDRKG1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Hum Mol Genet	20	3507-3516	2011
Itoh Y （伊藤）	Hepatic Steatosis in Chronic Hepatitis C Patients Infected with Genotype 2 is Associated with Insulin Resistance, Hepatic Fibeosis and Affects Cumulative Positivity of Serum HCV RNA in Peginterferon and Rivabirin Combination Therapy.	Heparol Res	41	1145-1152	2011
Yasui K （伊藤）	Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus	J Gastroenterol	45	95-104	2010
Namiki I （伊藤）	Management of hepatitis C; Report of the consensus meeting at the 45th annual meeting of Japan Society of Hepatology	Hepatol Res	40	347-368	2010
Fujii H （伊藤）	Relapse of Hepatitis C in a Peginterferon alpha2b plus Ribavirin-Treated Sustained Virological Responder	Hepatol Res	40	654-660	2010
Okanoue T （伊藤）	Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study.	J Gastroenterol	44(9)	952-63	2009
Tanaka Y （伊藤）	Genome-wide association of IL28 with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C	Nat Genet	41(10)	1105-9	2009

Shindo H （金子）	Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients.	Hepatol Int			in press
Tanaka Y （金子）	Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Hum Mol Genet	20(17)	3507-16	2011
Mizukoshi E （金子）	Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific T-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatology	53(4)	1206-16	2011
Honda M （金子）	Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C.	Gastroenterology	141(1)	128-40	2011
Kurosaki M （金子）	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	J Hepatol	54(3)	439-48	2011
Misu H （金子）	A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance.	Cell Metab	12(5)	483-95	2010
Honda M （金子）	Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C.	J Hepatol	53(5)	817-26	2010
Shirasaki T （金子）	La protein required for internal ribosome entry site-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication.	J Infect Dis	202(1)	75-85	2010
Yamashita T （金子）	Oncostatin M renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation.	Cancer Res	70(11)	4687-97	2010
Honda M （金子）	Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C.	Gastroenterology	139(2)	499-509	2010
Ura S （金子）	Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma.	Hepatology	49(4)	1098-112	2009

Kim C （永野）	Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation.	J Surg Res.			in press
Marubashi S （永野）	Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome.	Dig Dis Sci.	56(8)	2482-2490	2011
Marubashi S （永野）	Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma.	Ann Surg Oncol.	18(8)	2200-2209.	2011
Kobayashi S （永野）	Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: Experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein.	Hepatogastroneterol.	58(106)	503-507	2011
Marubashi S （永野）	Efficacy of Minimal Dosage of Calcineurin Inhibitor for Living Donor Liver Transplant Recipients with Preoperative Renal Dysfunction.	Hepatogastroenterol.	58(106)	508-511	2011
Marubashi S （永野）	Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in De Novo Liver Transplantation: A Single Center Cohort Study.	Hepatogastroenterology.	14(59)	115-116	2011
永野浩昭 （永野）	脳死肝移植の現状と問題点－これからの脳死移植	日消病誌	108(5)		2011
Marubashi S （永野）	Salvage cystic duct anastomosis using a magnetic compression technique for incomplete bile duct reconstruction in living donor liver transplantation.	Liver Transpl	16(1)	33-37	2010
Marubashi S （永野）	Evaluation of a new immunoassay for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in adult liver transplant recipients.	Journal of Clinical Pharmacology.	50(6)	705-709	2010
Kobayashi S （永野）	GBP2 mRNA in peripheral blood leukocytes of liver transplant recipients as a marker for acute cellular rejection.	Transplant Immunol.	23(4)	390-396	2010
Okuyama M. （永野）	ROLE of the liver in determing allo-immune response in-vitro following donor-specific spleen cells injection.	Transplant Immunol	22(3-4)	150-156	2010
Tomimaru Y. （永野）	Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma	J of Surg Oncol.	102	308–314	2010

Ohmura Y （永野）	Combined-transplantation of pancreatic islets and adipose tissue-derived stem cells enhances the survival and insulin-function of islet grafts in diabetic mice.	Transplantation.	90(12)	1366-1373	2010
永野浩昭 （永野）	特集：肝移植の画像診断－生体ドナーの安全とレシピエントの予後向上を目指して	生体ドナーに必要な術前画像診断　肝胆膵画像	12(1)	25-32	2010
Kusano-Kitazume A （坂本）	Identification of novel N-(morpholine-4-carbonyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication.	Antimicrob Agent Chemother	EPub ahead of Print		2011
Asahina Y （坂本）	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response.	Hepatology	55(1)	20-29	2011
Ueyama M （坂本）	Serum interleukin-6 levels correlate with resistance to treatment of chronic hepatitis C infection with pegylated-interferon-alpha2b plus ribavirin.	Antivir Ther	16(7)	1081-1091	2011
Tanaka Y （坂本）	Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Human Molecular Genetics	20 (17)	3507-3516	2011
Kadokura M （坂本）	Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy.	PLoS One	6 (9)	e24514	2011
Funaoka Y （坂本）	Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91.	J Virol	85(12)	5986-5994	2011
Watanabe T （坂本）	Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection.	Antimicrob Agents Chemother	55(6)	2537-2545	2011
Yamamoto M （坂本）	Studies on virus kinetics using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus cell culture.	Hepatol Res	41	258-269	2011
Sakamoto N （坂本）	Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b.	J Med Virol	83	871-878	2011

Suda G （坂本）	IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones.	Virology	407	80-90	2010
Sakamoto N （坂本）	ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	40	1063-1071	2010
Nishimura-Sakurai Y （坂本）	Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells.	J Gastroenterol	45	523-536	2010
Nakagawa M （坂本）	Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection.	J Gastroenterol	45	656-665	2010
Mishima K （坂本）	Cell culture and in vivo analyses of cytopathic hepatitis C virus mutants.	Virology	405	361-369	2010
Karakama Y （坂本）	Inhibition of hepatitis C virus replication by a specific inhibitor of serine-arginine-rich protein kinase.	Antimicrob Agents Chemother	54	3179-3186	2010
Tanaka Y （坂本）	Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Nat Genet	41	1105-1109	2009
Tai AW （坂本）	A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication.	Cell Host Microbe	5	298-307	2009
Sekine-Osajima Y （坂本）	Two flavonoids extracts from Glycyrrhizae radix inhibit in vitro hepatitis C virus replication.	Hepatol Res	39	60-69	2009
Itsui Y （坂本）	Antiviral effects of the interferon-induced protein guanylate binding protein 1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein.	Hepatology	50	1727-1737	2009
Chatterji U （坂本）	The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication.	J Biol Chem	284	16998-17005	2009
Suzuki F （芥田）	Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir.	Hepatology	53(2)	415-21	2011

C Nelson H (芥田)	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Gut	60	261-7	2011
Chayama K (芥田)	IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of responce to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C.	J Infect Dis	204	84-93	2011
Arase Y (芥田)	Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients.	Intern Medicine	50	2083-2088	2011
Kobayashi M (芥田)	Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively.	Hepatol Res.	41(11)	1036-45	2011
Arase Y (芥田)	Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy.	Hepatol Res.	41(10)	946-54	2011
Imai N (芥田)	Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma.	Oncology	80(3-4)	188-94	2011
Arase Y (芥田)	The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease.	Intern Med.	50(10)	1081-7	2011
Akuta N (芥田)	Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy.	J Med Virol	83(6)	1016-22	2011
Ikeda K (芥田)	Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model.	Liver Int.	31(5)	692-9	2011
Arase Y (芥田)	Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus.	Hepatol Res.	41(6)	524-9	2011

Azakami T (芥田)	Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy.	J Med Virol	83(6)	1048-57	2011
Akuta N (芥田)	Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy.	Intervirology	Epub ahead of print		2011
Akuta N (芥田)	Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment.	Intervirology	Epub ahead of print		2011
Kawamura Y (芥田)	Large-Scale Long-Term Follow-Up Study of Japanese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Onset of Hepatocellular Carcinoma.	Am J Gastroenterol	Epub ahead of print		2011
鈴木義之 (芥田)	NS5A 阻害剤と NS3 プロテアーゼ阻害剤併用投与における早期抗ウイルス効果	肝臓	52(2)	147-9	2011
保坂哲也 (芥田)	B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失とその関連因子の検討	肝臓	52(4)	255-7	2011
小林万利子 (芥田)	コバス TaqManHBV「オート」v2.0 における同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討	肝臓	52(11)	756-7	2011
Kawamura Y (芥田)	New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40(10)	1006-1014	2010
Kawamura Y (芥田)	Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients.	Am J Med	123(10)	951-956	2010
Hashimoto Y (芥田)	Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy.	J Med Virol	82	684-691	2010
Suzuki Y (芥田)	Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis.	Dig Dis Sci	55	2070-2076	2010