

- K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: Experience in a Single Center. *Transplantation* 2011;91(11):1261-1264.
- 25) Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. *J Chromatogr A* 2011;1218(22):3447-3452.
- 26) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otuska M, Tateishi R, Omata M, Nakagawa H, Koike K, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011;43(5):455-458.
- 27) Nakagawa H, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Watanabe N, Tejima K, Kume Y, Iwai T, Suzuki A, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Omata M, Igarashi K, Aoki J, Koike K, Yatomi Y. Autotaxin as a novel serum marker of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2011;412(13-14):1201-1206.
- 28) Kershenobich K, Razavi HA, Cooper CL, Alberti A, Dusheiko GM, Pol S, Zuckerman E, Koike K, Han K-H, Wallace CM, Zeuzem S, Negro F. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 31(S2):4-17, 2011.
- 29) Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmair A, Amarpurkar D, Chen C-H, Dou X, El Khayat H, elShazly M, Esmat G, Guan R, Han K-H, Koike K, Largen A, McCaughan G, Mogawer S, Monis A, Nawaz A, Piratvisuth T, Sanai FM, Sharara AI, Sibbel S, Sood A, Suh DJ, Wallace C, Young K, Negro F. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 31(S2):61-80, 2011.
- 30) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(5):428-433. (2009; 5.642)
- 31) Koike K, Miyoshi H, Yotsyanagi H, Moriya K. Effect of treatment with polyunsaturated fatty acids on HCV-or diet-induced fatty liver. *J Hepatol* 2011;54:1326.
- 32) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012;56: 78-84
- 33) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of Telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*

- 2012;19: 134-142
- 34) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii E, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12: 2
- 35) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T, and The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma: a multicenter study in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 428-433
- 36) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:Suppl 153-162
- 37) 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 liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:101-107
- 38) 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* 2011;46:257-268
- 39) Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T. Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. *Hepatol Res* 2011;41:126-32
- 40) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyoto J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumot A, Nomura H, Seike H, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46: 545-555
- 41) 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* 2011;60:735-739
- 42) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y,

- Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amino acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-diabetic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 836-842
- 43) Fukui M, Senmaru T, Hasegawa G, Yamazaki M, Asano M, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Iwasa K, Itoh Y, Okanoue T, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. 17 β -estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. *BBRC* 2011;415: 252-257
- 44) Chayama K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hisa Y, Matsumoto A, Nomura H, Saike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010;40: 1155-1167
- 45) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment. *Intervirology*. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 46) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print]
- 47) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. *J Med Virol* 2011;83:1016-22.
- 48) Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011;60:261-7.
- 49) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011;53:415-21.
- 50) Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y,

- Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011;204:84-93.
- 51) Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M, Hayashi J. Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1127-1139.
- 52) Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ogawa E, Toyoda K, Taniai H, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Abbott RealTime PCR Assay is useful for evaluating virological response to antiviral treatment for Chronic Hepatitis C. *J Infect Chemother* 2011; 17: 737-743.
- 53) Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, Toyoda K, Ogawa E, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Eradication treatment of Helicobacter pylori infection for chronic hepatitis C patients. *Gut and Liver* 2011; 5: 447-453.
- 54) Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Kazuhiro T, Tania H, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Kainuma M, Hayashi J. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011; 41: 1178-1188.
- 55) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. The Kyushu University Liver Disease Study Group. An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)
- 56) Ishizaka N, Hongo M, Sakamoto A, Saito K, Furuta K, Koike K. Liver lipid content is reduced in rat given 7-day administration of angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011 in press.
- 57) Terasaki F, Tsuji M, Kizawa H, Fujita S, Kanzaki Y, Kitaura Y, Ishizaka N. Sarcoidosis does not belong to or overlap the IgG4 related diseases based on the assessment of serum IgG4 levels in cardiac and noncardiac sarcoidosis. *Human Pathology*, 2011 in press.
- 58) Sakamoto A, Nagai R, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y, Takeda N, Hirano K, Koike K, Enomoto Y, Kume H, Homma Y, Maeda D, Yamada H, Fukayama M, Hirata Y, Ishizaka N. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis - Retrospective analysis of 11 case histories. *Journal of Cardiology*, 2011 in press.
- 59) Tanigawa J, Daimon M, Murai M, Katsumata T, Tsuji M, Ishizaka N. IgG4-related coronary periarteritis in

- patients presenting with myocardial ischemia. *Human Pathology*, 2011 in press.
- 60) Kanzaki Y, Yamauchi Y, Okabe M, Terasaki F, Ishizaka N. Three-dimensional architecture of cardiomyocytes and connective tissues in hypertrophic cardiomyopathy--- a scanning electron microscopic observation. *Circulation*, 2011 in press.
- 61) Ishizaka N, Sakamoto A, Imai Y, Terasaki F, Nagai R. Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system. *Journal of Cardiology*, 2011 in press.
- 62) Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta* 2012.;413(5-6):577-581.
- 63) Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):166-169.
- 64) Ishizaka N. Association between changes in waist circumference versus those in body mass index, and changes in cardiometabolic risk factors. *Ningen Dock* 2011;25:1-5.
- 65) Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R. Giant tumorous lesions surrounding the right coronary artery associated with immunoglobulin-G4-related systemic disease. *Cardiology*. 2011;116;120(1):22-26.
- 66) LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. Kurano M, Iso-O N, Hara M, Ishizaka N, Moriya K, Koike K, Tsukamoto K. *Lipids Health Dis*. 2011 Aug 5;10:134
- 67) Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. *J Chromatogr A*. 2011 Jun 3;1218(22):3447-52.
- 68) Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. *J Hepatol*. 2011 Mar;54(3):432-8. Dec;51(6):704-6.
- 69) Kambara H, Fukuhara T, Shiokawa M, Ono C, Ohara Y, Kamitani W, and Matsuura Y. Establishment of a novel permissive cell line for propagation of hepatitis C virus by the expression of microRNA122. *J. Virol.*, (in press).
- 70) Taguwa S, Kambara H, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Koike K, Moriishi K, and Matsuura Y. Dysfunction of autophagy

- participates in vacuole formation and cell death in cells replicating hepatitis C virus. *J. Virol.*, 2011; 85, 13185-13194.
- 71) Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T, Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, and Suzuki T. Role of the ERAD pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of virus particles. *J Biol Chem.*, 2011; 286, 37264-37273.
- 72) Katoh H, Mori Y, Kambara H, Abe T, Fukuhara T, Morita E, Moriishi K, Kamitani W, and Matsuura Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through an interaction with viral proteins and RNA. *J. Virol.*, 2011; 85, 10976-10988.
- 73) Mori Y, and Matsuura Y. Structure of hepatitis E viral particle. *Virus Res.*, 2011; 61, 59-64.
- 74) Kambara H, Tani H, Mori Y, Abe T, Katoh H, Fukuhara T, Taguwa S, Moriishi K, and Matsuura Y. Involvement of cyclophilin B in the replication of Japanese encephalitis virus. *Virology*, 2011; 412, 211-219.
- 75) Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi M, and Matsuura Y. Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules. *PLoS One*, 2011; 6, e15967.
- 76) Fukuhara T, Tani H, Shiokawa M, Goto Y, Abe T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, and Matsuura Y. Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect.*, 2011; 13, 405-412.
- 77) Motomura T, Taketomi A, Fukuhara T, Mano Y, Takeishi K, Toshima T, Harada N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Matsuura Y, and Maehara Y. The Impact of IL28B Genetic Variants on Recurrent Hepatitis C in Liver Transplantation : Significant Lessons from a Dual Graft Case. *Am. J. Transplant.*, 2011; 11, 1325-1329.
- 78) Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. *J. Hepatol.*, 2011; 54, 432-438.
- 79) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T., and Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology*, 2011; 410, 38-47.
- 80) Yamamoto M, Ma J.S, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, Takashima S, Matsuura Y, Soldati-Favre D, and Takeda K. ATF6 β is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii*

- virulence factor ROP18. *J. Exp. Med.*, 2011; 208, 1533-1546.
- 81) Ito M, Kusunoki H, and Mizuochi T: Peripheral B cells as reservoirs for persistent HCV infection. *Frontiers in Microbiology* Volume 2: Article 177, 2011.
- 82) Ito M, Kusunoki H, Mochida K, Yamaguchi K, and Mizuochi T: HCV infection and B-cell lymphomagenesis. *Advances in Hematology* Volume 2011:Article ID 835314, 2011.
- 83) Saitou M, Kohara, M, Tsukiyama-Kohara K*. Hepatitis C virus promotes expression of the 3 β -hydroxysterol Δ 24-reductase through Sp1. *J Med Virol*, 2012 accepted.
- 84) Kasama Y, Saito M, Takano T, Nishimura T, Satoh M, Wang Z, Nagla. E. S., Harada S, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K*. Translocase of outer mitochondrial membrane 70 induces interferon response and is impaired by hepatitis C virus NS3. *Virus Res* 2012;163: 405-409.
- 85) Satoh M, Saito M, Takano T, Kasama Y, Nishimura T, Nishito Y, Hirata Y, Arai M, Sudoh M, Kai C, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K*: Monoclonal antibody 2-152a suppresses hepatitis C virus infection thorough betaine/GABA transporter-1. *J Infect Dis*, 2011: 204(8):1172-1180.
- 86) Takano T, Tsukiyama-Kohara K, Hayashi M, Hirata Y, Satoh M, Tateno C, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Sudo M, and Kohara M. Augmentation of DHCR24 expression by hepatitis C virus infection facilitates viral replication in hepatocytes.. *J. Hepatology* 2011;55(3) 512-521.
- 87) Takano T, Kohara M, Kasama Y, Nishimura T, Saito M, Kai C, Tsukiyama-Kohara K, Translocase of outer mitochondrial membrane 70 expression is induced by hepatitis C virus and is related to the apoptotic response. *J Med Virol*. 2011: 83, 801-809.
- 88) Tsukiyama-Kohara, K., Sekiguchi, S., Kasama, Y., Nagla, E.S., Machida, K., & Kohara, M. Hepatitis C virus-related lymphomagenesis in a mouse model. *ISRN Hematology*, 2011: 167501.
- 89) Kasama Y, Satoh M, Saito M, Okada S, Kai C, and Tsukiyama-Kohara K. Potential of a recombinant measles virus as expression vector of hepatitis C virus envelope proteins. *World J Vaccine*. 2011: 1 98-103.
- 90) Shoji I., Deng L., and Hotta H. Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders. *Frontiers in Microbiology*, 2012; 2: A278, 1-5.
- 91) Kamada K., Shoji I., Deng L, Wakita T., and Hotta H. Generation of a recombinant reporter hepatitis C virus useful for the analyses of virus entry, intra-cellular replication and virion production. *Microbes and Infection*, 2012; 14: 69-78.
- 92) El-Shamy A., Ide Y-H., Kim SR., Sasase N., Imoto S., Deng L., Shoji I., and Hotta H. Polymorphisms of hepatitis C virus NS5A and core proteins and clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin therapy.

- Intervirology, 2012; 55: 1-11.
- 93) Sasayama M., Shoji I., Ide Y-H., Deng L., and Hotta H. A point mutation at Asn-534 that disrupts a conserved N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis C virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization. *Journal of Medical Virology*, 2012; 84: 229-234.
- 94) El-Shamy A., Shoji I., Saito T., Watanabe H., Ide Y-H., Deng L., Kawata S., and Hotta H. Sequence heterogeneity of NS5A and core proteins of hepatitis C virus and virological responses to Pegylated-Interferon/Ribavirin combination therapy. *Microbiology and Immunology*, 2011; 55: 418-26.
- 95) Deng L., Shoji I., Oawa W., Kaneda S., Soga T., Jiang D. P., Ide Y-H., and Hotta H., Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *Journal of Virology*, 2011; 85: 8556-68.
- 96) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLOS Pathogen* in pres.s.
- 97) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J Gen.Virol.* 2011;92:2082-7.
- 98) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407:135-40.
- 99) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology.* 2011;410:38-47.
- 100) Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S: Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 163: 165-177.
- 101) Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Sakai A, Sakai Y, Kagaya T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S: Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific T-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1206-1216.
- 102) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E,

- Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group: Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 141: 128-140.
- 103) Takata Y, Nakamoto Y, Nakada A, Terashima T, Arihara F, Kitahara M, Kakinoki K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S: Frequency of CD45RO+ subset in CD4+CD25(high) regulatory T cells associated with progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2011; 307: 165-173.
- 104) Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Terashima T, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Nakamoto Y, Honda M, Kaneko S: Randomized, Phase II Study Comparing Interferon Combined with Hepatic Arterial Infusion of Fluorouracil plus Cisplatin and Fluorouracil Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2011; 81: 281-290.
- 105) Zheng P, Kondo S, Kanegae Y, Saito, I. Copy number of adenoviral vector genome transduced into target cells can be measured using quantitative PCR: Application to vector titration. *BBRC* 2012;417:945-950.
- 106) Chiyo T, Sekiguchi S, Hayashi M, Tobita Y, Kanegae Y, Saito I, Kohara M. Conditional gene expression in hepatitis C virus transgenic mice without induction if severe liver injury using a non-inflammatory Cre-expressing adenovirus. *Virus Res* 2011;160:89-97.
- 107) Takata Y, Kondo S, Goda N, Kanegae Y, Saito I. Comparison of efficiency between FLPe and Cre for recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) *in vitro* and in adenovirus vector production. *Genes Cells* 2011;16:765-777.
- 108) Kanegae Y, Terashima M, Kondo S, Fukuda H, Maekawa A, Pei Z, Saito I. High-level expression by tissue/cancer-specific promoter with strict specificity using a single adenoviral vector. *Nucleic Acids Res* 2011;39:e7.
- I. 知的所有権の出願・取得状況
1. 特許取得
- 1) 「C型肝炎の予防、治療又は改善用組成物」特願 2011-125440 出願日 平成 23 年 6 月 3 日 発明者 小原恭子、松森昭、西村知裕、小原道法 出願人 国立大学法人熊本大学、松森昭、(一般財団法人)化学及血清療法研究所、財団法人東京都医学研究機構。
- 2) 「肝細胞癌発生予測因子としての血中 ADAMTS13」知的財産管理番号 12B10Y001-1 出願日 平成 22 年 11 月 5 日 発明者 池田均、矢富裕、建石良介、小池和彦、小野智子
2. 実用新案登録 なし
- J. その他
- なし

C型肝炎の肝病態における鉄蓄積パターンの意義に関する研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院
研究協力者 光吉 博則 京都府立医科大学消化器内科
安居幸一郎 京都府立医科大学消化器内科

研究要旨：C型肝炎では肝組織中に蓄積した過剰な鉄が肝障害を増悪させる。鉄は肝細胞（HC）や網内皮系細胞（REC）に蓄積するが、肝障害の進展にそれぞれ個別の役割を担っていると考えられる。本研究では139名のC型肝炎患者を対象に鉄蓄積パターンの意義を検討した。HCとRECの鉄蓄積はそれぞれ74名と52名に認められた。蓄積パターンはHC単独が30名、REC単独が8名、混合型が44名、鉄陰性が57名であった。REC蓄積は線維化、炎症、脂肪化と密接に関連しており、REC蓄積症例は肝障害度や組織学的進展が鉄陰性症例やHC蓄積症例に比較して高度であった。血清フェリチン値はHC蓄積やREC蓄積の予測に有用であったが、REC蓄積のカットオフ値が高値であった。多変量解析ではREC蓄積は線維化進展と独立して関連していた。88名の症例で肝組織中のTNF- α 発現を定量した結果、混合型蓄積群における発現が最も高値であった。一方、hepcidinの発現はHC蓄積群と混合型蓄積群で亢進していたが、2群間の間で差はなかった。IL-6の発現レベルはグループ間で有意差がなかった。以上の結果より、C型肝炎では最初にHCへ鉄が蓄積し、組織学的進展に伴ってRECへ鉄が蓄積していくと推測された。

A. 研究目的

HCV感染による代謝異常と肝病態進展の相関において、鉄代謝異常は重要な要素の一つである。すなわち、鉄の過剰吸収によって肝組織中に鉄が蓄積し、酸化ストレスを介して線維化や炎症を増悪させる。生理的条件下で肝細胞はhepcidinを合成し、hepcidinが十二指腸粘膜に存在する鉄トランスポート（ferroportin）を分解して鉄

の過剰な吸収を抑制する。しかし、C型肝炎ではHCVコアタンパクが酸化ストレスを増悪させてhepcidinの合成を阻害し、鉄吸収のnegative feedback機構を破綻させる可能性が報告されている。一方、鉄は肝組織中の実質細胞（肝細胞：HC）や間質細胞（Kupffer細胞やマクロファージ：REC）に蓄積するが、細胞によって鉄が蓄積するメカニズムは異なる。実質細胞の鉄

蓄積は hepcidin の合成障害による鉄の過剰吸収が原因と考えられているが、hepcidin 合成が障害されるとマクロファージの鉄蓄積は減少する。一方、hepcidin の合成が障害されない二次性の鉄過剰症ではマクロファージに鉄が過剰に蓄積する。このように、鉄蓄積は細胞によってメカニズムが異なり、鉄蓄積パターンは組織学的進展度と密接に関連することが注目されている。

以上の知見を踏まえて、本研究では C 型肝炎の鉄蓄積パターンに注目し、組織学的進展における意義と病態生理について検討を行った。

B. 研究方法

139名のC型肝炎症例について検討を行った。全例に肝生検を施行し、新犬山分類に準じて線維化 (stage) と炎症 (grade) を評価した。肝脂肪化 (steatosis) の評価は5%未満=0 5%以上10%未満=1 10%以上30%未満=2 30%以上=3とした。鉄蓄積はBerlin blue染色で評価し、HCの鉄蓄積は顆粒状の鉄が識別できる倍率でスコア化した (識別不能=0、×400=1、×200=2、×100=3、×40=4)。RECの鉄蓄積は3段階で評価した (なし=0 軽度=1 中等度以上=2)。88名の肝生検組織を用いて hepcidin、TNF- α 、IL-6 の発現レベルを定量した。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、検査の副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟

考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した (新 GCP に遵守)。

C. 研究結果

1. 鉄蓄積パターンと組織学的進展度

139名のうち HC と REC の鉄蓄積はそれぞれ 74 名と 52 名に認められ、HC スコアと REC スコアは密接な正の相関関係にあった (表 1)。蓄積パターンでは HC 単独 30 名、REC 単独 8 名、混合型 (MIX) 44 名、蓄積なし (NONE) 57 名であった。HC スコアは grade と弱い正の相関を示したが、REC スコアは stage、grade、steatosis と密接な正の相関を示した (表 2)。

2. 蓄積パターンの比較

鉄蓄積パターンで症例を 4 群 (NONE、HC、MIX、REC) に分けてそれぞれ比較した (図 1)。4 群間の比較では性別、トランスアミナーゼ値、血小板数、フェリチン値に有意差を認めた。MIX 群では男性が他群より多く、トランスアミナーゼ値やフェリチン値も高かった。組織学的進展度の比較では MIX 群と REC 群で stage や grade が高度であった (表 3)。

3. 血清フェリチン値による鉄蓄積の予測

ROC 解析を用いて血清フェリチン値による鉄蓄積の予測を検討した (図 2)。男性では HC 蓄積と REC 蓄積の AUC はそれぞれ 0.787、0.885 と有意に高値であり、カットオフ値はそれぞれ 84.5ng/ml、224.5ng/ml であった。女性ではいずれの AUC も傾向どまりであった。

3. 高度線維化群の予測因子

症例を stage0-2 と stage3-3 に分けて比較した結果、BMI、糖尿病、HCV-RNA 量、AST 値、ALT 値、 γ -GTP 値、中性脂肪値、血糖値、肝脂肪化のレベル、REC 鉄スコアに有意差を認めた (図 3)。多変量解析では BMI と REC スコアが独立して高度線維化群と相関していた。

4. TNF- α 、hepcidin、IL-6 の発現解析

88 名の症例の肝生検組織を用いて RT-PCR 法で発現レベルを定量した。TNF- α の発現は 4 群間で有意差はなかったが、MIX 群で高い傾向であった (図 4a)。ALT 値は REC スコアと有意な正の相関を示したが (図 4c)、HC スコアとは相関しなかった (図 4b)。Hepcidin の発現は 4 群間で有意差を認め、HC 群と MIX 群で高値を示したが、これらの 2 群の間に有意差はなかった (図 5a)。IL-6 の発現は 4 群間で有意差がなかった (図 5b)。

D. 考察

今回の研究によって、網内皮系細胞の鉄蓄積が C 型肝炎の病態進展と密接に関連することが明らかとなった。C 型肝炎の病態初期には肝細胞のみに鉄が蓄積するが、線維化や炎症が高度になるにしたがって網内皮系細胞へ蓄積していく鉄代謝異常の進展経路が推測された。

網内皮系細胞は肝炎を悪化させる炎症性サイトカインを分泌するが、鉄が過剰に蓄積することで分泌能に変化が生じる可能性がある⁴⁾。このことは、肝組織中の TNF- α の発現が混合型蓄積群で最も高値であった

ことから支持される。In vitro の実験においても、マクロファージに鉄が蓄積するとサイトカイン分泌量が増加するとの報告があり、網内皮系細胞の鉄蓄積防止は肝炎の進展予防にとっても重要と考えられる。

一般に肝細胞や網内皮系細胞の鉄蓄積はそれぞれヘモクロマトーシス型と炎症型に分類される。すなわち、遺伝性ヘモクロマトーシスでは肝細胞の hepcidin 合成が障害され、十二指腸の鉄トランスポーター

(ferroportin) の分解が阻害されて鉄が無制限に吸収される。その結果、肝細胞などの実質細胞に鉄が蓄積する。一方、遺伝性ヘモクロマトーシスでは網内皮系細胞に鉄が蓄積しないことが知られているが、これは網内皮系細胞の ferroportin が分解されないため、細胞から鉄が放出されるためと考えられる。慢性炎症などに伴う症候性貧血では網内皮系細胞の鉄蓄積が顕著に認められるが、これは hepcidin の合成が亢進する結果、網内皮系細胞から鉄が放出されないためと考えられている。本研究では肝細胞単独蓄積群の hepcidin 発現は亢進しており、必ずしもヘモクロマトーシスと同じとは言えないが、HCV コアタンパクが hepcidin 合成を阻害するために十分な hepcidin が合成されなかった可能性もある。実際、肝細胞に蓄積する鉄の分布を調べた結果、ほとんどが門脈域周囲の肝細胞に蓄積していたことから、過剰に吸収された鉄が門脈血流を介して門脈域周囲の肝細胞に蓄積した可能性が高い。Hepcidin 合成のメカニズムはまだ十分に解明されていないが、IL-6 は重要な因子の一つである。今回の研究では

肝組織中の IL-6 発現レベルは hepcidin と関連しなかったことから、別の因子が hepcidin 合成に関与していた可能性が示唆された。

網内皮系細胞の鉄蓄積には hepcidin の働きが重要である。すなわち、細胞膜上に存在する ferroportin が hepcidin によって分解されると鉄が放出出来なくなるためである。実際に鉄が網内皮系細胞に蓄積している群では hepcidin の発現が亢進していたが、肝細胞単独蓄積群と比較して有意差がなかった。このことは、hepcidin 以外にも網内皮系細胞の鉄蓄積に関与する因子が存在する可能性を示唆している。

E. 結論

C型肝炎ではまず肝細胞に鉄が蓄積し、肝障害の進展とともに網内皮細胞へ鉄が蓄積していく。網内皮系細胞の鉄蓄積は炎症性サイトカインの産生を増加させる可能性がある。網内皮系細胞の鉄蓄積は hepcidin とそれ以外の因子によって促進されていると考えられる。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012;56: 78-84

- 2) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of Telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2012;19: 134-142
- 3) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii E, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. BMC Gastroenterol 2012;12: 2
- 4) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T, and The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma: a multicenter study in Japan. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9: 428-433
- 5) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:Suppl 153-162
- 6) 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 liver disease. J

- 7) 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* 2011;46:257-268
- 8) Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T. Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. *Hepatol Res* 2011;41:126-32
- 9) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyoto J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumot A, Nomura H, Seike H, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46: 545-555
- 10) 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* 2011;60:735-
- 739
- 11) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amoni acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose toleranace in non-corhotic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 836-842
- 12) Fukui M, Senmaru T, Hasegwa G, Yamazaki M, Asano M, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Iwasa K, Itoh Y, Okanoue T, Ohta M, Obayashi H, Nakamura N. 17 β -estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomaized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. *BBRC* 2011;415: 252-257
- 13) Chamaya K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hisa Y, Matsumoto A, Nomura H, Saike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010;40: 1155-1167
- 14) 岡上 武. 非アルコール性脂肪性肝疾患の治療。総合臨床 2011;60: 102-106
- 15) 岡上 武. NASH/NAFLD の最近の知見。日消誌 2011;108:1161-1169
- 16) 岡上 武. 特集 全身疾患としての非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)。NAFLD ほどのような病気かー診断と治療の最近の進歩と実地診療における問題点のオーバービュー。診断と治療

2011;99: 14541459

17) 角田圭雄、安居 幸一郎、岡上 武. 特集
全身疾患としての非アルコール性脂肪性
肝疾患(NAFLD)。診断の進め方—消化器
内科の立場から。診断と治療 2011;99:
14541459

18) 岡上 武. 特集 肝炎治療—最近の進歩。
NAFLD, NASH の病因・病態。Pharma
Medica 2011;29: 43-46

2.学会発表

- 1) Mitsuyoshi H, Yasui K, Yamaguchi K, Minami
M, Okanoue T, Itoh Y. Pattern of hepatic iron
deposition and the role of hepcidin in the
development of non-alcoholic fatty liver disease.
America Association for the Study of Liver
Diseases. San Fran
- 2) Okanoue T, Haya 70. 12)Sum
K, Toyota J, Kumada H. Telaprevir in
combination with peginterferon alfa 2b and
ribavirin therapy for genotype 1 chronic HCV
patients: phase 3 study in Japan. 63th Annual
Meeting of the American Association for the
Study of Liver Disease (AASLD). 2011 Nov 7;
San Francisco, USA
- 3) Shima T, Umemura A, Seki K, Okanoue T.
Cause of liver injury in 5642 Japanese type 2
Diabetes mellitus patients- nationwide study. 63th
Annual Meeting of the American Association for
the Study of Liver Disease (AASLD). 2011 Nov
7; San Francisco, USA
- 4) Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T,

Umemura A, Okanoue T. Blockade of
interleukine-6 signaling improves systemic
insulin resistance and hepatic steatosis in high fa-
fed lean mice. 63th Annual Meeting of the
American Association for the Study of Liver
Disease (AASLD). 2011 Nov 7; San Francisco,
USA

- 5) 光吉博則、安居幸一郎、山口寛二、南 祐
仁、伊藤義人、岡上 武、吉川敏一 非ア
ルコール性脂肪性肝疾患における鉄代謝関
連分子の検討 日本肝臓学会総会、東京、
2011
- 6) 光吉博則、安居幸一郎、山口寛二、南 祐
仁、伊藤義人、岡上 武 非アルコール性
脂肪性肝疾患における鉄蓄積パターンの解
析 日本肝臓学会西部会、岡山、2011

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

2.実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3.その他

今回の研究内容については特になし。

表1 鉄蓄積パターン

		REC iron score			Total
		0	1	2	
HC iron score	0	57	3	5	65
	1	23	5	2	30
	2	5	17	5	27
	3	2	5	6	13
	4	0	1	3	4
Total		87	31	21	139

$p = 5.2 \times 10^{-12}$ (Chi-square test)

表2 鉄蓄積スコアと組織学的進展度

肝細胞鉄蓄積

		Stage			
		1	2	3	4
Score	0	36	19	7	3
	1	16	8	6	0
	2	9	9	7	2
	3	6	6	0	1
	4	0	4	0	0

		Grade			
		0	1	2	3
Score	0	4	36	20	5
	1	0	18	10	2
	2	0	10	12	5
	3	0	7	5	1
	4	0	0	4	0

$p = 0.02$ (Chi-square test)

		Steatosis			
		0	1	2	3
Score	0	34	16	11	4
	1	20	5	4	1
	2	11	9	2	5
	3	4	4	5	0
	4	3	1	0	0

網内皮系細胞鉄蓄積

		Stage			
		1	2	3	4
Score	0	54	23	10	0
	1	9	14	5	3
	2	4	9	5	3

$p = 5.0 \times 10^{-6}$ (Chi-square test)

		Grade			
		0	1	2	3
Score	0	4	55	24	4
	1	0	12	16	3
	2	0	4	11	6

$p = 1.6 \times 10^{-6}$ (Chi-square test)

		Steatosis			
		0	1	2	3
Score	0	53	18	13	3
	1	11	13	4	3
	2	8	4	5	4

$p = 0.003$ (Chi-square test)

図1 蓄積パターン別による背景因子の比較

	NONE (n = 57)	HC (n = 30)	MIX (n = 44)	REC (n = 8)	ANOVA
Age	54.6 ± 11.7	54.6 ± 8.8	56.0 ± 11.9	59.4 ± 12.8	0.661
Sex (male/female)	14/43	14/16	31/13	4/4	6.62 × 10 ⁻⁵
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 4.2	23.8 ± 3.7	24.3 ± 3.6	25.2 ± 4.1	0.502
DM (yes/no)	4/53	4/26	3/41	0/8	0.479
HCV genotype:					0.095
1a/1b/2a/2b	0/23/11/3	0/17/3/1	1/14/3/11	0/4/1/1	
HCV serotype:					0.514
G1/G2	12/8	7/2	12/3	1/1	
HCV-RNA (logIU/ml)	6.1 ± 1.0	6.3 ± 0.8	6.3 ± 0.7	6.2 ± 0.9	0.500
AST (IU/L)	45.5 ± 33.6	47.8 ± 36.7	68.0 ± 38.6 ^a	66.9 ± 42.7	0.011
ALT (IU/L)	53.4 ± 51.6	57.7 ± 38.7	97.2 ± 75.6 ^{b,c}	83.9 ± 85.5	0.003
γ-GTP (IU/L)	44.7 ± 56.7	53.6 ± 69.4	78.0 ± 75.7	57.6 ± 32.3	0.088
Plt (×10 ⁴ /μL)	19.0 ± 4.6	17.7 ± 4.6	15.2 ± 4.6 ^d	13.9 ± 4.4	0.0002
Total cholesterol (mg/dl)	184.9 ± 26.9	180.7 ± 31.1	179.6 ± 33.7	180.1 ± 37.0	0.846
Triglyceride (mg/dl)	120.3 ± 120.6	111.3 ± 77.5	108.6 ± 49.8	104.6 ± 26.8	0.937
IRI (μU/ml)	11.9 ± 13.9	9.1 ± 4.0	10.8 ± 5.8	11.7 ± 7.5	0.815
Glucose (mg/dl)	106.9 ± 36.3	99.5 ± 15.0	103.1 ± 17.7	100.1 ± 17.2	0.639
HOMA	4.2 ± 7.6	2.4 ± 1.2	2.7 ± 1.5	3.0 ± 2.3	0.627
HbA1c (%)	5.9 ± 1.5	5.4 ± 0.7	5.2 ± 0.5	5.1 ± 0.3	0.210
Ferritin (ng/ml)	86.2 ± 65.6	201.6 ± 126.4 ^e	379.4 ± 231.1 ^{f,g}	252.8 ± 174.0	4.73 × 10 ⁻¹⁴

^a p = 0.02 vs NONE, ^b p = 0.009 vs NONE, ^c p = 0.023 vs HC, ^d p = 0.0007 vs NONE, ^e p = 0.0005 vs NONE

^f p = 1.34 × 10⁻⁸ vs NONE, ^g p = 0.001 vs HC (Dunnett T3 test)

表3 蓄積パターン別による組織学的比較

	NONE (n = 57)	HC (n = 30)	MIX (n = 44)	REC (n = 8)	P value*
Stage	1	35	19	12	0.0002
	2	16	7	20	
	3	6	4	9	
	4	0	0	3	
Grade	0	4	0	0	0.0008
	1	35	20	15	
	2	16	8	23	
	3	2	2	6	
Steatosis	0	33	20	18	0.094
	1	12	6	13	
	2	10	3	8	
	3	2	1	5	

*Chi-square test

図2 血清フェリチン値と鉄蓄積

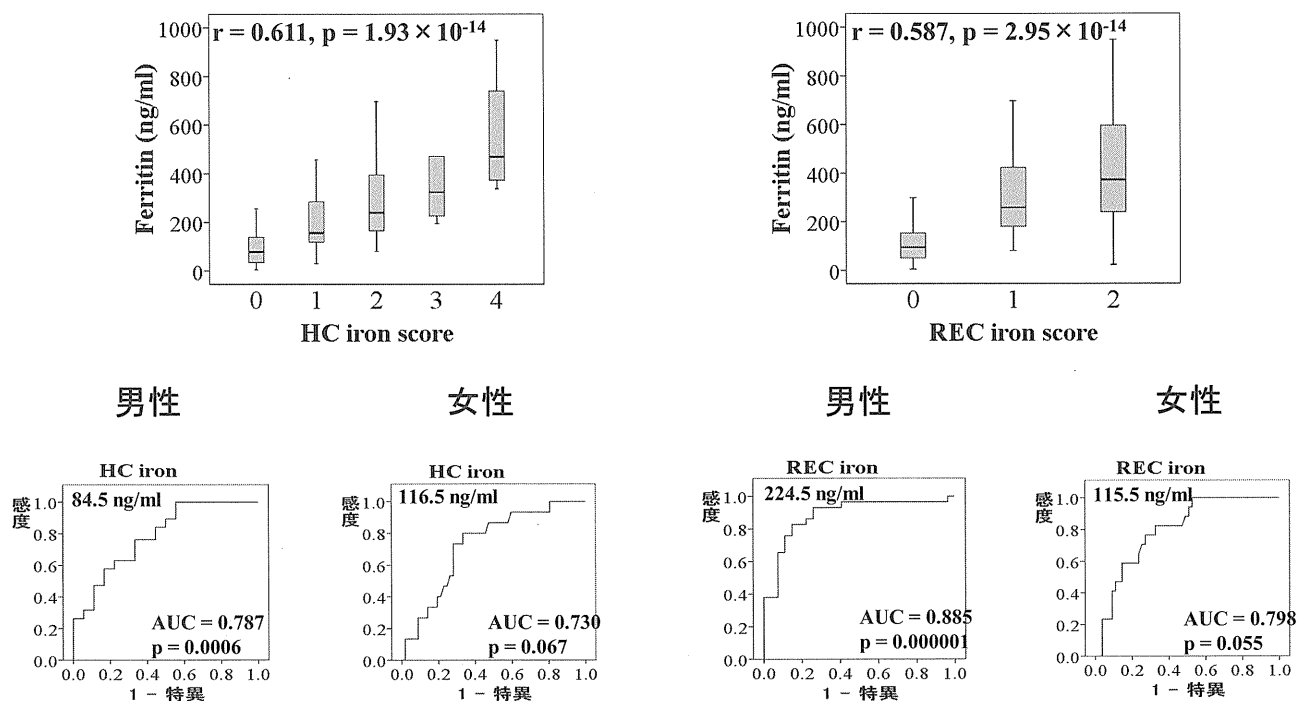


図3 線維化進展因子の解析

	Stage 1-2 (n = 113)	Stage 3-4 (n = 26)	univariate	multivariate
Age	54.6 ± 11.6	58.6 ± 8.7	0.052	-
Sex (male/female)	47/66	16/10	0.052	-
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.5	26.8 ± 4.4	0.001	0.013
DM (yes/no)	6/107	5/21	0.033*	0.265
HCV genotype:			0.246*	-
1a/1b/2a/2b	0/48/16/14	1/10/2/2		
HCV serotype:			0.556*	-
G1/G2	24/11	8/3		
HCV-RNA (logIU/ml)	6.1 ± 0.9	6.5 ± 0.6	0.021	0.151
AST (IU/L)	50.1 ± 37.0	72.8 ± 34.7	0.005	0.227
ALT (IU/L)	64.6 ± 61.7	93.3 ± 63.3	0.043	0.140
γ-GTP (IU/L)	49.8 ± 54.4	93.0 ± 96.0	0.035	0.086
Total cholesterol (mg/dl)	183.1 ± 29.0	178.3 ± 35.7	0.530	-
Triglyceride (mg/dl)	97.6 ± 41.6	171.7 ± 162.9	0.046	0.302
IRI (μU/ml)	9.8 ± 9.7	15.3 ± 11.8	0.095	-
Glucose (mg/dl)	100.1 ± 23.8	119.2 ± 31.9	0.007	0.317
HOMA	2.9 ± 4.7	5.2 ± 7.3	0.220	-
HbA1c (%)	5.5 ± 1.2	5.5 ± 0.7	0.963	-
Ferritin (ng/ml)	204.9 ± 199.9	222.8 ± 166.7	0.661	-
Steatosis (0/1/2/3)	66/27/15/5	6/8/7/5	0.0002*	0.399
HC iron (0/1/2/3/4)	55/24/18/12/4	10/6/9/1/0	0.849*	-
REC iron (0/1/2/3)	77/23/13	10/8/8	0.003*	0.004

univariate: Student's t-test, * Chi-square test, multivariate: Logistic regression

図4 鉄蓄積パターンと肝炎の活動性

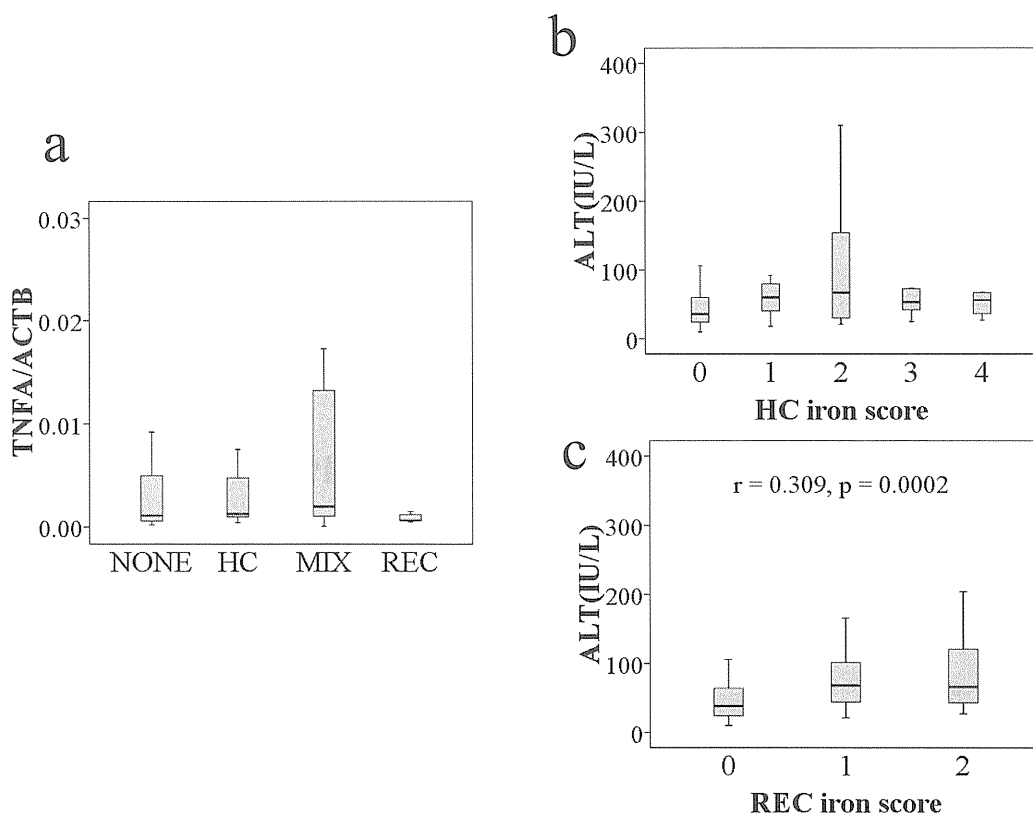
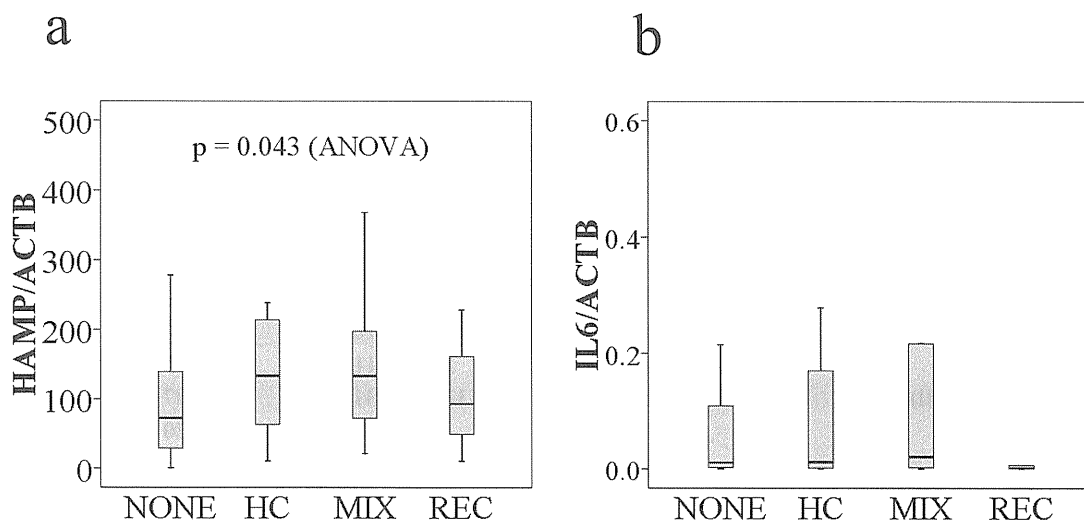


図5 蓄積パターンとhepcidinの発現レベル



HCV coreアミノ酸置換が代謝・病態・治療に及ぼす影響

研究分担者 熊田 博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

研究要旨：HCV-1b core アミノ酸置換が治療・代謝・病態に及ぼす影響を検討した。前治療無効例に対する Peginterferon/Ribavirin/Telaprevir 併用 24 週間治療の SVR 予測に Core aa70 置換が有用であった。治療中の LDL-C の推移は Core aa70 置換と関係しており、脂質代謝を標的とした薬剤の追加で更なる効果改善が期待されることが示された。更に、Core アミノ酸置換は糖/脂質代謝要因・*IL28B* 遺伝子多型とも関係し、特に Core aa70 は *IL28B* に影響されながら経時的に Major clone が変化している可能性が示唆された。Core aa70 と *IL28B* 遺伝子多型・脂質/糖代謝要因の関係を解析することが将来の新規抗 HCV 療法の開発と肝病態進行メカニズムの解明につながると思われる。

A. 研究目的

当院では HCV-1b core アミノ酸置換 [aa70 の Arg70 (Wild) から Gln70/His70 (Mutant) への置換と、aa91 の Leu91 (Wild) から Met91 (Mutant) への置換] が Peginterferon (PEG-IFN) / Ribavirin (RBV) 併用療法難治要因であることを報告してきたが、今回は Core アミノ酸置換が新規抗 HCV 療法の PEG-IFN/RBV/Telaprevir (TVR) 3 剤併用療法や宿主・代謝要因に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

(検討 1) Core アミノ酸置換が PEG-IFN/RBV/TVR 併用療法の治療成績に及ぼす影響を検討した。特に、難治な前治療無効例に対して PEG-IFN α 2b/RBV/TVR (初期 12 週間は PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用投与し、

その後の 12 週間は PEG-IFN/RBV の 2 剤併用投与) を施行された HCV genotype 1 の 15 例 (1a 1 例, 1b 14 例) を対象として SVR 予測因子を検討した。治療効果予測因子としては *IL28B* rs8099917 遺伝子多型, Core aa70 置換, 前治療反応性を検討した。更に、Core aa70 置換から見た 3 剤併用療法中の LDL-C 推移や、最終の治療成績から見た治療中の LDL-C 推移についても検討した。(検討 2) HCV-1b で Core アミノ酸置換を評価された 2, 220 例から Core アミノ酸置換と関連する代謝・宿主要因を検討した。脂質要因からは肝細胞脂肪化, 中性脂肪, LDL-C と Core aa70 置換との関係、糖代謝要因からは空腹時血糖, インスリン抵抗性 (HOMA-IR) と Core aa70 置換との関係について検討した。宿主要因では *IL28B*