

中である。

D. 考察

本研究では、主に肝細胞癌治療用ベクターの開発が進展した。本年度の解析で環状分子が細胞では不安定であることが明らかになり、新規の「ミアデノ」ベクターの開発へと進展し、このベクターの有用性が確認された。C型肝炎は肝がんへの移行が極めて高いことが知られており、このベクターは極めて「低炎症」であることから術後投与により「目に見えない癌」の治療に有用性が高いと考える。また播種モデルマウスシステムが確立したことは治療効果判定にとっても重要な進展であった。

分担者は更に、AdV で唯一発現している VA RNA を欠失することで miRNA の機能に影響を与えない miRNA 解析用ベクター作製法を開発し C 型肝炎ウイルス研究者に供給を行った。AdV は肝臓細胞に高い遺伝子導入効率を示すため、今後もニーズに応じたベクターを開発していく。

E. 結論

分担研究者の斎藤は平成 23 年度のみ参加であったが、当初目的としていた C 型肝炎ウイルス研究に寄与するベクターの作製及び精製ロットでの供給、肝細胞癌に対する治療用ベクターの新規開発及び播種モデルマウスシステムの確立において一定の進展をみた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

C型肝炎における肝脂肪化に影響を及ぼす因子に関する 多施設後ろ向き調査

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院医学系研究科・生体防御感染症学 准教授

研究要旨：C型肝炎における代謝の適正なコントロール指標に関して多施設共同研究を行った。共同研究1はC型肝炎におけるインスリン抵抗性とPEG・インターフェロン／リバビリン併用の治療効果との関係に関する検討である。SVRに關与する因子としてGenotype（Serogroup）1ではHCVコア領域70番のアミノ酸配列が、Genotype（Serogroup）2では年齢が抽出されたが、インスリン抵抗性など代謝因子は抽出されなかった。本邦においては、C型慢性肝炎の治療効果にインスリン抵抗性の及ぼす影響は小さいものと考えられた。共同研究2はC型慢性肝炎における適正BMI値の検討である。肝細胞の5%以上に脂肪化を認める危険因子としてBMI、中性脂肪が独立した危険因子として抽出された。肝組織の線維化ステージが0-2の症例のみを対象にしたところ、脂肪化と肝発癌の間に相関があることが認められた。BMIを低く保っておくことは肝脂肪化、さらには肝発癌を抑制することが示唆された。

A. 研究目的

C型肝炎は慢性肝炎から肝硬変、さらには肝細胞癌と進行していく病気である。C型慢性肝疾患に合併する肝細胞の脂肪化は、肝線維化を進展させることが示されている。また、肝細胞の脂肪化とインスリン抵抗性との間には密接な関係があるとされており、インスリン抵抗性は抗ウイルス療法の効果を低下させることが欧米から報告されている。本研究班では、（共同研究1）① C型肝炎におけるインスリン抵抗性とPEG・インターフェロン／リバビリン併用療法（PEG-Riba療法）の効果に関する後ろ向き調査、（共同研究2）② C型肝炎患者における適正BMI値の設定に関する

後ろ向き調査、の2点に関する多施設共同研究を行い、C型肝炎における代謝の適正なコントロール指標に関して検討することとした。

B. 研究方法

（共同研究1）虎の門病院、済生会吹田病院、九州大学医学部附属病院（関連施設を含む）、金沢大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院においてPEG-Riba療法を行われたGenotype（Serogroup）1 685例、Genotype（Serogroup）2 109例の計794例を後ろ向きに解

析した。肝硬変及び明らかな糖尿病（空腹時血糖126mg/dL以上もしくは随時血糖200mg/dL以上が少なくとも2回あること。）の合併例は除外した。

治療効果決定因子の候補としては、年齢、性、BMI、総コレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、インスリン、HOMA-IR、コア領域70番のアミノ酸配列、ISDRのアミノ酸変異数の10項目を用いた。

（共同研究2）虎の門病院、済生会吹田病院、九州大学医学部附属病院（関連施設を含む）、福井大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院において肝生検が行われたC型慢性肝炎947例を対象とした。調査項目は（表1）の通りである。得られた結果から5%以上の肝細胞に脂肪化を認めるための条件を抽出し、単変量解析を行った。また、単変量解析で抽出された因子を用いて多変量解析を行った。

線維化の進展により脂肪化が軽減し、脂肪化と肝病態との関連の解析が難しくなることを考慮し、線維化ステージが0から2までの症例のみを対象にした解析も行った。

また、5%以上の肝細胞脂肪化と最もよく相関するBMIをROI解析を用いて求めた。

（倫理面の配慮）

寄せられた調査結果には個人名、イニシャル、など個人を特定する情報は含まれていない。解析は各例にふられた通し番号を用いて行った。

項目	分類
年齢（肝生検時）	
性	
身長	
体重	
Body Mass Index (BMI)	なし
飲酒歴	3合/5年未満 3合/5年以上
肝細胞癌合併の有無	
血液生化学	
ALT	
γ-GTP	
総コレステロール	
中性脂肪	
LDLコレステロール	
空腹時血糖	
HbA1c	
IRI	
フェリチン	
HCV関連マーカー	
HCV RNA量	
HCV Genotype	
HCV Core AA 70	Wild, Mutant
HCV Core AA 91	Wild, Mutant
	Wild
HCV ISDR	Intermediate Mutant
その他	
血小板	
ヒアルロン酸	
AFP	
IL28B	Major non-Major
γグロブリン	
肝組織所見	
線維化	F0, 1, 2, 3, 4
炎症	A0, 1, 2, 3
肝細胞脂肪化	5%未満, 5-33%, 34-66%, 67%以上
肝細胞の鉄顆粒	x400でなし, x400で容易に識別, x100で識別可能

表1 調査項目（共同研究2）

C. 研究結果

(共同研究1)

Genotype (Serogroup) 1の685例中292例(42.6%)、Genotype (Serogroup) 2の109例中88例(83.8%)がSVRとなった。

単変量解析

項目	SVR (n=292)	Non-SVR (n=393)	p
年齢	53.0±11.6	58.9±10.6	0.07
性(男:女)	149:143	194:199	0.67
BMI	22.9±3.6	23.3±3.2	0.02
総コレステロール	180.0±33.8	169.0±28.1	0.0008
LDLコレステロール	103.0±28.9	94.2±28.1	0.0005
空腹時血糖	93.0±11.6	97.1±14.4	0.0001
インスリン	9.9±11.3	12.8±10.2	0.02
HOMA-IR	2.1±1.5	2.3±1.5	0.052
コアアミノ酸70(野生型:変異型)	93:22	194:199	<0.0001
ISDR(置換数)	0.66±1.15	0.61±1.05	0.37

多変量解析

項目	オッズ比	p
BMI	0.98	0.7
総コレステロール	0.99	0.32
LDLコレステロール	0.99	0.59
空腹時血糖	1	0.95
インスリン	1	0.82
コアアミノ酸70(野生型:変異型)	5.36	<0.0001

表2 Genotype 1の症例における治療効果規定因子

Genotype (Serogroup) 1の症例における治療効果規定因子は、単変量解析では総コレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、インスリン、HOMA-IR、コア領域70番のアミノ酸配列の6項目が抽出されたが、多変量解析ではコア領域70番のアミノ酸配列のみが残った(表2)。

また、Genotype (Serogroup) 2の症例における治療効果規定因子は、単変量解析では年齢、インスリン、HOMA-IR、の3項目が抽出されたが、多変量解析では年齢のみが残った(表3)。

単変量解析

項目	SVR (n=88)	Non-SVR (n=21)	p
年齢	50.6±13.3	57.1±12.1	0.02
BMI	23.1±3.1	23.8±0.7	0.17
総コレステロール	177.2±30.5	165.1±29.8	0.052
LDLコレステロール	55.8±45.2	46.7±43.2	0.24
空腹時血糖	94.1±13.7	93.8±9.5	0.46
インスリン	11.0±11.2	17.4±18.0	0.02
HOMA-IR	3.1±3.1	5.8±7.2	0.048

多変量解析

項目	オッズ比	p値
年齢	3.91	0.048
インスリン	1.01	0.82

表3 Genotype 2の症例における治療効果規定因子

(共同研究 2)

947 例中脂肪化 5%未満の症例は 271 例 (54.1%)、5%以上の症例は 230 例 (45.9%) であった。脂肪化に影響を及ぼす因子について (表 1) に示した項目を用いて単変量解析、多変量解析を行った。単変量解析では、肝組織の Grading、鉄沈着度、飲酒歴、BMI、ALT、 γ -GTP、中性脂肪、インスリン、HOMA-IR、フェリチン、HCV 遺伝子型が抽出された。多変量解析ではこのうち BMI、中性脂肪が独立した危険因子として抽出された (表 4)。

因子	単変量解析		多変量解析	
	p	オッズ比	p	オッズ比
年齢	0.56	0.9897		
性	0.2885	0.8075		
Staging	0.3431	1.0751		
Grading	0.0052	1.4994	0.3445	0.8315
飲酒歴	0.0118	1.2841		
肝組織鉄	0.0001	1.8022	0.76	1.0882
BMI	<0.0001	1.1421	0.0339	1.1208
ALT	0.0001	1.0056	0.5047	1.002
γ -GTP	0.0004	1.0072	0.952	0.9998
AFP	0.731	1.0002		
Genotype	0.0096	1.6617	0.3329	1.3923
HCV RNA	0.2747	0.8945		
Core70	0.2108	1.6992		
Core91	0.8376	1.0878		
ISDR	0.3816	1.1596		
IL28B	0.7331	1.1629		
Tchol	0.885	1.0014		
TG	<0.0001	1.0121	0.0125	1.0112
FBS	0.8157	1.0009		
Insulin	0.0021	1.0374	0.8785	1.1474
HOMA-IR	0.0117	1.1172	0.9905	0.9973
Ferritin	0.0005	1.0023	0.4224	1.001
Platelet	0.9725	0.9997		
HCC 合併	0.0539	0.6876		

表 4 5%以上の肝細胞の脂肪化に関連する因子

脂肪化と BMI との間に強い相関関係があることが判明したため、5%以上の肝細胞の脂肪化を判別するための BMI を ROC 解析を行い調べた。BMI 23.7 が “5%以上の脂肪化群” と “5%未満の脂肪化群” の判別感度が最も高かった。ただし、曲線下面積は 0.6 程度であり、脂肪化の判定を BMI のみで行うことは難しいと思われた。

因子	単変量解析		多変量解析	
	p	オッズ比	p	オッズ比
年齢	0.3723	1.0089		
性	0.3252	0.8017		
Staging	0.0862	1.4561		
Grading	0.049	1.5599	0.4818	0.7573
飲酒歴	0.005	1.2841	0.8629	1.0373
肝組織鉄	0.0013	1.4372	0.7109	1.136
BMI	0.0096	1.117	0.0417	1.1671
ALT	0.0002	1.0068	0.3651	0.9965
γ -GTP	<0.0001	1.0162	0.242	1.0075
AFP	0.5286	0.9981		
Genotype	0.0216	1.7222	0.5228	1.2895
HCV RNA	0.2747	0.8945		
Tchol	0.8058	0.9992		
TG	0.0001	1.0134	0.0419	1.0131
FBS	0.8281	0.9987		
Insulin	0.0059	1.0479	0.6166	1.0216
HOMA-IR	0.0268	1.1488	0.6973	0.9451
Ferritin	0.0001	1.0035	0.3654	1.0017
Platelet	0.9035	0.9988		
HCC 合併の有無	0.0317	0.4464	0.5259	0.3092

表 5 5%以上の肝細胞の脂肪化に関連する因子 (F0-2 の症例のみ)

線維化の進展により脂肪化が軽減し、脂肪化と肝病態との関連の解析が難しくなることはNon-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)ではよく知られている。C型肝炎でも同じような現象が考え得ることを考慮し、線維化ステージが0から2までの症例のみを対象にした解析も行った。解析の結果は(表5)に示す通りである。単変量解析では、肝組織のGrading、鉄沈着度、飲酒歴、BMI、ALT、 γ -GTP、中性脂肪、インスリン、HOMA-IR、フェリチン、HCV遺伝子型、HCCの有無が抽出された。多変量解析ではこのうちBMI、中性脂肪が独立した危険因子として抽出された。

D. 考察

C型慢性肝炎はインスリン抵抗性を随伴する。インスリン抵抗性は肝細胞の脂肪化、酸化ストレスの亢進を伴う。また、インスリン抵抗性は肝線維化の速度を早めることも知られている。今回はインスリン抵抗性、肝細胞の脂肪化がPEG-Rib療法に与える影響、肝発癌に与える影響に関して解析を行った。

Genotype (Serogroup) 1の症例では治療効果規定因子として総コレステロール、LDLコレステロール、空腹時血糖、インスリン、HOMA-IR、コア領域70番のアミノ酸配列の6項目が抽出され、うち5つは代謝関連因子であった。それにもかかわらず、多変量解析で残ったのはコア領域70番目のアミノ酸配列のみであった。コア領域70番のア

ミノ酸配列はインスリン抵抗性や肝細胞の脂肪化と関連があるとする報告に合致する知見である。昨年からテラプレビルを含んだ3者併用療法が開始されたが、この新しい治療にもコアアミノ酸70番が大きい影響を及ぼすことが確認されている。従って本邦のGenotype (Serogroup) 1の症例に関してはコアアミノ酸70番がインスリン抵抗性や肝細胞の脂肪化に大きな影響を及ぼし、結果的にPEG-Rib療法の治療効果を大きく規定するものと考えられる。

Genotype (Serogroup) 2の症例では単変量解析では年齢、インスリン、HOMA-IR、の3項目が抽出されたが、多変量解析では年齢のみが残った。症例数も少なく、オッズ比も高くないことから、さらに症例を増やして検討する必要があると思われた。

共同研究2においては全体でも、F0-2の症例に限定した解析でも、BMIと中性脂肪が、5%以上の肝細胞の脂肪化を予測する独立因子として抽出された。中性脂肪がBMIと独立した因子として抽出されたことは興味深い。C型肝炎ではsterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1)の発現増加による脂肪酸合成の促進が起こることが知られており、BMIと無関係に中性脂肪の合成が亢進すること可能性があると考えられる。

F0-2の症例に限定した解析では単変量で肝発癌の有無が抽出された。全体では

この因子が抽出されておらず、線維化の進展と共に脂肪が消失した可能性が考えられる。いずれにしても肝細胞の脂肪化は弱いながら発癌を亢進させる可能性があることを示唆する成績である。

ROC解析の結果からはBMIを23未満に保つことで肝細胞の脂肪化を軽減させる可能性が示唆された。肝細胞の脂肪化はインターフェロン治療の効果も低下させると考えられる。C型肝炎において適正な減量を行うことは長期予後の改善にとって大切である。

E. 結論

C型肝炎の脂肪化はBMIと血清中性脂肪レベルに大きく反映されている。また、脂肪化はPEG-Riba療法の効果に影響を及ぼす可能性がある。適正な減量を行うことがC型肝炎の長期予後を改善させる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.* 2010;82:776-92.
- 2) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and

liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology.* 2010 Jul;78 Suppl 1:24-30.

- 3) 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;54:432-8.
- 4) Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology.* 2011;81 Suppl 1:11-7.

2. 学会発表

- 1) 堤武也, 森屋恭爾, 新澤靖子, 後藤耕二, 藤永秀綱, 三好秀征, 藤江肇, 新谷良澄, 四柳宏, 松浦善治, 小池和彦. C型肝炎ウイルスNS5A蛋白はトランスジェニックマウスにおいて自然免疫を抑制する. 第47回日本肝臓学会. 東京. 2011年

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, Ikeda H, Uchino K, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, <u>Koike K</u>	Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients	Int J Cancer	129	2226-2235	2011
Kudo Y, Tanaka Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Mohri D, Isomura Y, Seto M, Nakagawa H, Asaoka Y, Tada M, Ohta M, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Ikenoue T, Maeda S, Shiina S, Yoshida H, Nakajima O, Kanai F, Omata M, <u>Koike K</u>	Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway	J Hepatol	55(6)	1400-1408	2011
Kojima K, Takata A, Vadnais C, Otsuka M, Yoshikawa T, Akanuma M, Kondo Y, Kang YJ, Kishikawa T, Kato N, Xie Z, Zhang WJ, Yoshida H, Omata M, Nepveu A, <u>Koike K</u>	MicroRNA122 is a key regulator of α -fetoprotein expression and biologically aggressive behavior of hepatocellular carcinoma	Nat Commun	2	338	2011
Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Omata M,	Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular	Nat Genet	43(5)	455-458	2011

Nakagawa H, <u>Koike K</u> , Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K	carcinoma				
<u>Koike K</u> , Moriya K, Matsuura Y.	Animal models for hepatitis C and related liver disease.	Hepato Res	40	69-82	2010
<u>Koike K</u>	Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection.	J Gastroenterol	44supl:	82-88	2009
Kumada H, Toyota J, <u>Okanoue T</u> , 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	56	78-84	2012
Hayashi N, <u>Okanoue T</u> , 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	19	134-142	2012
Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Aii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, <u>Okanoue T</u> , 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 Hepato Res	9	428-433	2011
<u>Okanoue T</u> , Umemura A, Yasui K, Itoh Y.	Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic	J Gastroenterol Hepato Res	26	Suppl 153-162	2011

	steatohepatitis in Japan.				
Chamaya K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, <u>Okanoue T</u> , 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	40	1155-1167	2010
<u>Okanoue T</u> , 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
Sumida Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u> .	Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis.	Hepatol Res	39	212-222	2009
Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, <u>Okanoue T</u> , Yoshikawa T.	Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease.	Hepatol Res	39	366-373	2009
Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M,	Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir.	Hepatology	53(2)	415-21	2011

Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, <u>Kumada H.</u>					
Chayama K, C Nelson H, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, <u>Kumada H.</u>	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	204	84-93	2011
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	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
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, <u>Kumada H.</u>	Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin.	Hepatology	52	421-9	2010
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in	J Med Virol	81	1032-9	2009

T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	patients without cirrhosis and diabetes mellitus.				
Sakamoto A, <u>Ishizaka N</u> , Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, KohroT, Nagai R	Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease.	Clinica Chimica Acta	413(5-6)	577-581	2012
Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Koike K, Yamakado M, <u>Ishizaka N</u>	Impact of changes in obesity parameters on glucose metabolism and insulin resistance over a one-year period.	J Atheroscler Thromb	17	1246-1255	2010
<u>Ishizaka N</u> , 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
<u>Ishizaka N</u> , Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, Koike K, Nagai R	Effects of the AT1 receptor blocker, losartan and calcium channel blocker, benidipine, on accumulation of lipid in the kidney of rat model of metabolic syndrome.	Hypertension Research	33	263-268	2010
<u>Ishizaka N</u> , Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M.	Impacts of changes waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	16(6)	764-771	2009
<u>Ishizaka N</u> , Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R.	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes	Atherosclerosis	204(2)	619-623	2009

	based on the oral glucose tolerance test.				
<u>Mizuochi T</u> , Ito M, Takai K, and Yamaguchi K	Resistance of peripheral blood memory B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients.	Virus Res.	155	349-351	2011
Ito M, Masumi A, Mochida K, Kukihara H, Moriishi K, Matsuura Y, Yamaguchi K, and <u>Mizuochi T</u>	Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent infection of hepatitis C virus.	J. Innate Immun.	2	607-617	2010
<u>Mizuochi T</u> , Ito M, Saito K, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, Suzuki M, Mochida S, Ikebuchi K, and Yamaguchi K	Possible recruitment of peripheral blood CXCR3+CD27+CD19+ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients.	J. Interferon & Cytokine Res	30	243-252	2010
Ito M, Mizoroki F, Takai K, Yamaguchi K, <u>Mizuochi T</u>	Functional phenotypes and gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients who developed non-Hodgkin's B-cell lymphoma.	BBRC	390	269-272	2009
<u>Mizuochi T</u> , Ito M, Takai K, Yamaguchi K	Differential susceptibility of peripheral blood CD5+ and CD5- B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients.	BBRC	389	512-515	2009
<u>Shoji I.</u> , Deng L., and Hotta H.	Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders.	Frontiers in Microbiology	2	A278, 1-5	2012
Sasayama M., <u>Shoji I.</u> , Ide Y-H., Deng L., and Hotta H.	A point mutation at Asn-534 that disrupts a conserved	Journal of Medical Virology	84	229-234	2012

	N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis C virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization.				
Deng L., <u>Shoji I.</u> , 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	85	8556-68	2011
Inoue, Y., Aizaki, H., Hara, H., Matsuda, M., Ando, T., Shimoji, T., Murakami, K., Masaki, T., <u>Shoji, I.</u> , Homma, S., Matsuura, Y., Miyamura, T., Lai, MMC, Wakita, T., and Suzuki, T.	Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein.	Virology	410	38-47	2010
Nasu, J., Murakami, K., Miyagawa, S., Yamashita, R., Ichimura, T., Wakita, T., Hotta, H., Miyamura, T., Suzuki, T., Satoh, T., and <u>Shoji, I.</u>	E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1.	Journal of Cellular Biochemistry	111	676-85	2010
Bungyoku, Y., <u>Shoji, I.</u> , Makine, T., Adachi, T., Hayashida, K., Nagano-Fujii, M., Ide Y., Deng, L., and Hotta, H.	Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma cells.	Journal of General Virology	90	1681-91	2009
Kasai, D., Adachi, T., Lin, D., Nagano-Fujii, M., Sada, K., Ikeda, M., Kato, N., Ide, Y., <u>Shoji, I.</u> , and Hotta, H.	HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters.	Journal of Hepatology	50	883-94	2009

Miyoshi H, <u>Moriya K</u> , 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.	54(3)	432-8.	2011
<u>Moriya K</u> , Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuy anagi H, Koike K.	Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxi dants in mice and HepG2 cells.	J Med Virol	82(5):	776-92	2010
<u>Moriya K</u> , Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K.	Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by h epatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells.	Am J Pathol	175(4):	1515-24.	2009
Taguwa S, Kambara H, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Koike K, Moriishi K, and <u>Matsuura Y</u> .	Dysfunction of autophagy participates in vacuole formation and cell death in cells replicating hepatitis C virus.	J. Virol.	85	13185-1319 4	2011
Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi M, and <u>Matsuura Y</u> .	Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules.	PLoS One	6	e15967	2011
Fukuhara T, Tani H, Shiokawa M, Goto Y, Abe T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, and <u>Matsuura</u>	Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus.	Microbes Infect.	13	405-412	2011

<u>Y.</u>					
Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, and <u>Matsuura Y.</u>	Involvement of PA28g in the propagation of hepatitis C virus.	Hepatology	52	411- 420	2010
Taguwa S., Kambara H., Omori H., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Yoshimori T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	Co-chaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway.	J.Virol.	83	10427-10436	2009
Kukihara H., Moriishi K., Taguwa S., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Fukuhara T., Taketomi A., Maehara Y., and <u>Matsuura Y.</u>	Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation.	J.Virol.	83	7959-7969	2009
Kasama Y, Saito M, Takano T, Nishimura T, Satoh M, Wang Z, Nagla. E. S., Harada S, Kohara M, <u>Tsukiyama-Kohara K*</u> .	Translocase of outer mitochondrial membrane 70 induces interferon response and is impaired by hepatitis C virus NS3.	Virus Res	163	405-409	2012
Satoh M, Saito M, Takano T, Kasama Y, Nishimura T, Nishito Y, Hirata Y, Arai M, Sudoh M, Kai C, Kohara M, <u>Tsukiyama-Kohara K*</u>	Monoclonal antibody 2-152a suppresses hepatitis C virus infection thorough betaine/GABA transporter-1.	J Infect Dis,	204	1172-1180	2011
Takano T, <u>Tsukiyama-Kohara K,</u> Hayashi M, Hirata Y, Satoh M, Tateno C, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Sudoh M, and Kohara M.	Augmentation of DHCR24 expression by hepatitis C virus infection facilitates viral replication in hepatocytes.	J. Hepatology	55(3)	512-521	2011

Kasama Y, Sekiguchi S, Saito M, Tanaka K, Satoh M, Kuwahara K, Sakaguchi S, Takeya M, Hiasa Y, Kohara M, and <u>Tsukiyama-Kohara K.</u>	Persistent expression of the full genome of hepatitis C virus in B cells induces spontaneous development of B-cell lymphomas in vivo.	Blood	116(23):	4926-4933	2010
Amako Y, <u>Tsukiyama-Kohara K.</u> , Katsume A, Hirata Y, Sekiguchi S, Tobita Y, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Yonekawa H, and Kohara M	Pathogenesis of hepatitis C virus infection in <i>Tupaia belangeri</i> .	J. Virology	84	303-311	2010
Nishimura T, Kohara M, Izumi K, Kasama Y, Hirata Y, Huang Y, Shuda M, Mukaidani C, Takano T, Tokunaga Y, Nuriya H, Satoh M, Saito M, Kai C and <u>Tsukiyama-Kohara K.</u>	HEPATITIS C VIRUS IMPAIRS P53 VIA PERSISTENT OVER-EXPRESSION OF 3 β -HYDROXYSTEROL Δ 24-REDUCTASE	J. Biol. Chem	284	3644-3642	2009
Machida K, <u>Tsukiyama-Kohara K.</u> , Sekiguchi S, Seike E, Tone' S, Hayashi Y, Tobita, Y. Kasama, M. Shimizu, H. Takahashi, C. Taya, H. Yonekawa, N. Tanaka, and M. Kohara.	Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins.	Gastroenterology	137	285-296	2009
<u>Furusyo N.</u> , Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M,	Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin therapy for	J Antimicrob Chemother	66	1127-1139	2011

Hayashi J	chronic hepatitis C is useful for predicting virological response.				
Ikezaki H, <u>Furusyo N</u> , 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	17	737-743	2011
Ogawa E, <u>Furusyo N</u> , 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.	Hepato Res	41	1178-1188	2011
Kainuma M, <u>Furusyo N</u> , Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J	Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C.	World Journal of Gastroenterology.	16	4400-4409	2010
Ogawa E, <u>Furusyo N</u> , Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J	The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin	Antiviral Research	83	127-134	2009
<u>Nakamoto Y</u> , Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O,	Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial	Clin. Exp. Immunol.	163(2)	165-177	2011

Kaneko S	embolization.				
Mizukoshi E, <u>Nakamoto Y</u> , 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	53(4)	1206-1216	2011
Iida N, <u>Nakamoto Y</u> , Baba T, Nakagawa H, Mizukoshi E, Naito M, Mukaida N, Kaneko S	Antitumor effect after radio-frequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of cc chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha.	Cancer Res.	70(16)	6556-6565	2010
Mizukoshi E, <u>Nakamoto Y</u> , Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S	Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma.	Int. J. Cancer	126(9)	2164-2174	2010
Baba T, <u>Nakamoto Y</u> , Mukaida N	Crucial contribution of thymic Sirp alpha+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner.	J. Immunol.	183(5)	3053-3063	2009
Yamamoto M, <u>Aizaki H</u> , 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.	92	2082-7	2011