

- 御と脳機能発現のメカニズム 26: 224-229, 2008.
12. 澤本和延, 金子奈穂子, 鈴木重明 脳梗塞後の神経再生:基礎研究の現状と臨床応用への課題 再生医療7(4): 359-365, 2008.
 13. 廣田ゆき, 澤本和延 ニューロンの移動制御と細胞接着 実験医学 26(14): 2191-2195, 2008.
 14. 澤本和延, 岸本憲人 脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチの機能と進化 細胞工学 27(7): 681-685, 2008.
 15. 廣田ゆき, 澤本和延 成体脳室下帯で誕生し移動するニューロン 蛋白質核酸酵素 53(7): 863-869, 2008.
 16. 金子奈穂子, 澤本和延 成体脳のニューロン新生とその異常 Brain and Nerve 60(4): 319-328, 2008.
 17. 加藤康子, 金子奈穂子, 村上信五, 澤本和延 成体脳で生まれて移動・成熟するニューロン—嗅覚障害の治療への応用の可能性 NagoyaMedicalJournal49(3): 241-245, 2008.
 18. 澤本和延 成体脳室下帯におけるニューロン新生のメカニズム 小児の脳神経 33(1): 27-29, 2008.
 19. 金子奈穂子, 澤本和延 成体脳におけるニューロンの新生と移動・成熟 日本神経精神薬理学雑誌 28(1): 63-68, 2008.
 20. 池田麻記子, 廣田ゆき, 大塚隆信, 澤本和延 神経幹細胞がもたらす再生医学のブレイクスルー 現代医学 55(2): 255-262, 2007.
 21. 澤本和延 新規 GSK3b インヒビターによって明らかになった成体神経前駆細胞の増殖における Wnt/b-catenin シグナルの機能 バイオテクノロジージャーナル 7(6): 754-757, 2007.
 22. 金子奈穂子, 澤本和延 成体脳における神経細胞の移動 日本神経精神薬理学雑誌 27(5-6): 215-218, 2007.
 23. 澤本和延 脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチ 医学のあゆみ 221(7): 581-584, 2007.
 24. 廣田ゆき, 澤本和延 成体脳における新生ニューロンの移動 実験医学 25(3): 346-351, 2007.
 25. 澤本和延 成体脳における神経細胞の移動制御機構 神経化学 45(4): 663-667, 2006.
 26. 金子奈穂子, 澤本和延 成体脳内の神経細胞移動メカニズム Medical Science Digest 32(14): 592-593, 2006.
 27. 廣田ゆき, 澤本和延 脳脊髄液流によるニューロンの移動制御 脳神経外科学速報 16(11): 1003-1008, 2006.
 28. 澤本和延 新しい神経細胞は脳脊髄液の流れに沿って移動する 実験医学 24(6): 839-841, 2006.
 29. 坂口昌徳, 今泉陽一, 澤本和延, 岡野栄之 糖鎖結合蛋白質 Galectin1 は成体脳内の神経幹細胞の増殖を促進させる. 細胞工学 25(8): 912-913, 2006.
 30. 金子奈穂子, 澤本和延 成体の脳で生まれ、移動する神経細胞 Bionics 3(6): 66-67, 2006.
 31. 安達一英, 高橋浩一, 澤本和延 脳脊髄液に関する基礎知識:産生・循環・吸収のメカニズム 脊椎脊髄ジャーナル. 19(5): 329-333, 2006.
 32. 澤本和延 成熟脳におけるニューロンの正常発生と再生 東北医学雑誌 118(1): 22-23, 2006.
 33. 廣田ゆき, 澤本和延 成体脳室下帯の神経発生・再生学 小児の脳神経 31(1): 428-431, 2006.
 34. 二宮充喜子, 澤本和延, 坂口昌徳, 岡野栄之 神経幹細胞 医学のあゆみ 212(10): 865-868, 2005.
 35. 澤本和延, 鳥谷真佐子, 野村良知, 岡野栄之 内在性成体神経幹細胞による神経再生の可能性 小児外科 36(11): 1351-1356, 2004.
 36. 山下徹, 岡田誠司, 澤本和延, 阿部康二, 岡野栄之 神経幹細胞を用いた神経再生戦略. 脳循環代謝 16(1): 75-81, 2004.
 37. 安達一英, 澤本和延, 岡野栄之 脳神経幹細胞の治療への応用 実験医学 21(17): 2440-2445, 2003.
 38. 山下徹, 澤本和延, 岡野栄之 精神科領域の用語解説「神経幹細胞」分子精神医学 3(4): 342-344, 2003.
 39. 吉崎崇仁, 澤本和延, 岡野栄之 パーキンソン病への細胞移植-モデル動物- 実験医学 20(9): 1285-1290, 2002.
 40. 澤本和延 神経幹細胞を用いたパーキンソン病治療の可能性 医学のあゆみ 201(5): 325-329, 2002.
 41. 澤本和延, 岡野栄之 ドーパミンニューロン及び前駆細胞の可視化・分離と移植. 神経研究の進歩 46(2): 247-255, 2002.
 42. 澤本和延, 岡野栄之 パーキンソン病治療への新たな布石—ドーパミンニューロンの可視化・分離と移植— Bio ベンチャー 1(9-10月): 90-92, 2001.
 43. 今井貴雄, 澤本和延, 岡野栄之 神経幹細胞と再生 治療学 35(1): 29-35, 2001.
 44. 澤本和延, 岡野栄之 Parkinson 病治療への応用を目指した幹細胞工学の現状. 医学のあゆみ 196(5): 367-372, 2001.
 45. 澤本和延, 岡野栄之 低分子量 GTP 結合蛋白質 Ral は JNK 経路を抑制し細胞形態を制御する. 細胞工学 19(3): 441-443, 2000.
 46. 澤本和延 ショウジョウバエ複眼を用いたプログラム細胞死の研究 細胞工学 17(1): 102-103, 1998.
 47. 澤本和延, 岡野栄之, 御子柴克彦 神経分化を制御する新しい分泌蛋白質 実験工学 11(9): 1540-1548, 1993.

【特許出願】

1. 発明の名称 シグナル伝達系活性化剤
- 発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳、葉山洪
- 出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所
- 出願国 日本
- 特許出願年月日 平成 18 年 4 月 5 日
- 特許出願番号 特願 2006-104610

2.
発明の名称 神経幹細胞の増殖抑制剤
発明者 岡野栄之、澤本和延、坂口昌徳、平林淳
出願人 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所
出願国 日本
特許出願年月日 平成 18 年 2 月 10 日
特許出願番号 特願 2006-034444

3.
発明の名称 METHOD FOR ENRICHMENT AND / OR ISOLATION OF DOPAMINERGIC NEURONS
発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹
出願人 日本科学技術振興事業団
出願国 米国
特許出願年月日 平成 12 年 12 月 7 日
特許出願番号 10/048,536 特許成立
(2007 年 9 月 18 日特許成立 特許番号 7,270,998)

4.
発明の名称 METHOD OF CONCENTRATING AND SEPARATING DOPAMINERGIC NEURONS
発明者 岡野栄之、澤本和延、小林和人、松下夏樹
出願人 日本科学技術振興事業団
出願国 カナダ
特許出願年月日 平成 12 年 12 月 7 日
特許出願番号 2,381.065

- ・ 平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況
※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

なし

H21-肝炎一般-006

慢性C型肝炎のインターフェロン療法における幹細胞機能の変化とうつ病発症に関する基礎・臨床連携研究
研究代表者 H21-22年: 澤本和延, H23年: 金子奈穂子
(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)

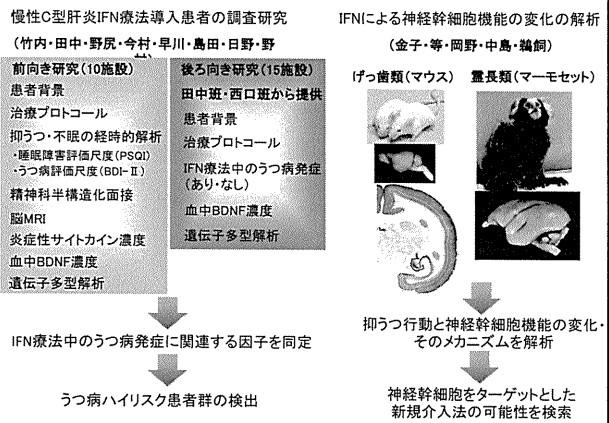
研究の背景

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

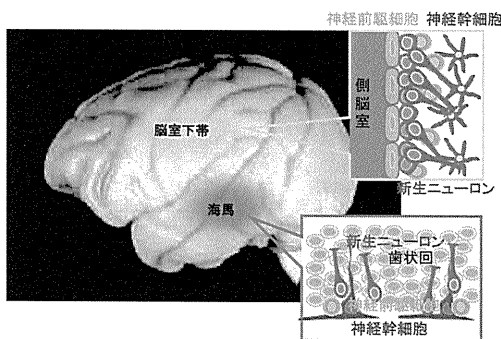
目的

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

研究体制

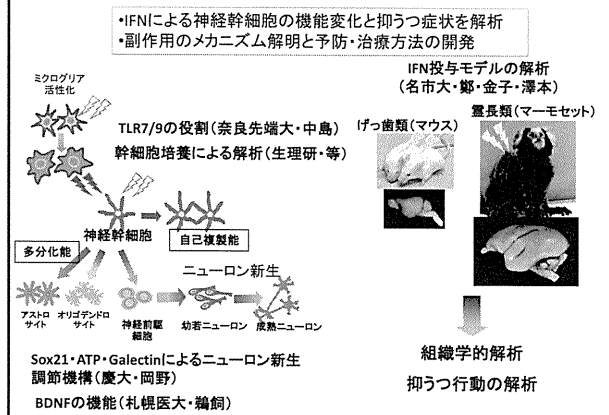


成人の脳にも神経幹細胞が存在し、新しいニューロンを産生している



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

基礎研究体制



臨床研究体制 : 西口班・田中班との連携による症例の集積

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

国立国際医療研究センター
精神科 早川 達郎
消化器科 今井 雅俊

大阪大学大学院医学研究科
神経細胞生物学 島田 昌一

川崎医科大学
肝胆臓内科 日野 啓輔

新小倉病院肝臓病センター
野村 秀幸

兵庫医科大学: 西口先生
大阪市立大学: 田守先生
奈良医科大学: 吉治先生
岡山大学: 山本先生
久留米大学: 井出先生
聖マリアンナ大学: 奥瀬先生
東京医科歯科大学: 坂本先生

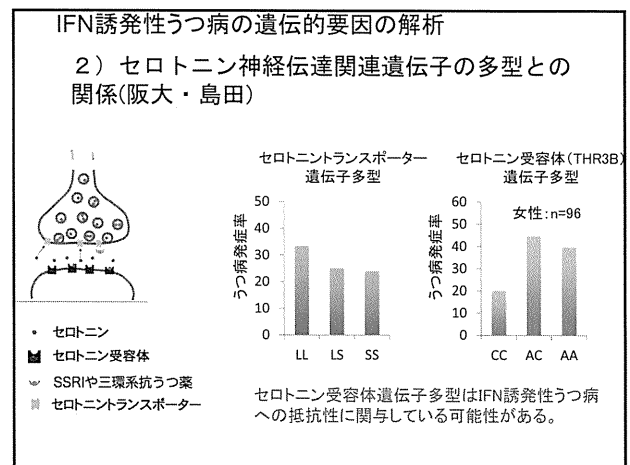
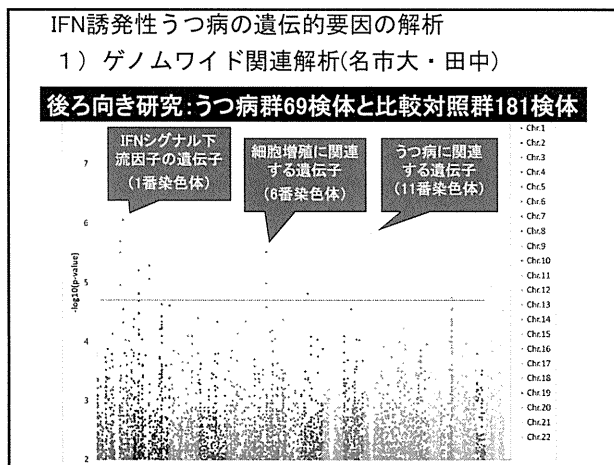
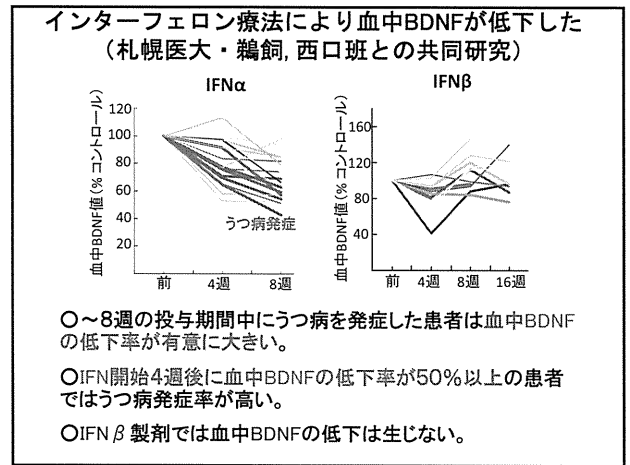
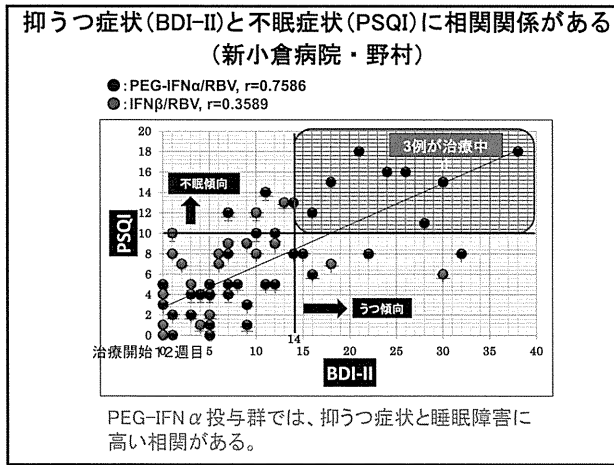
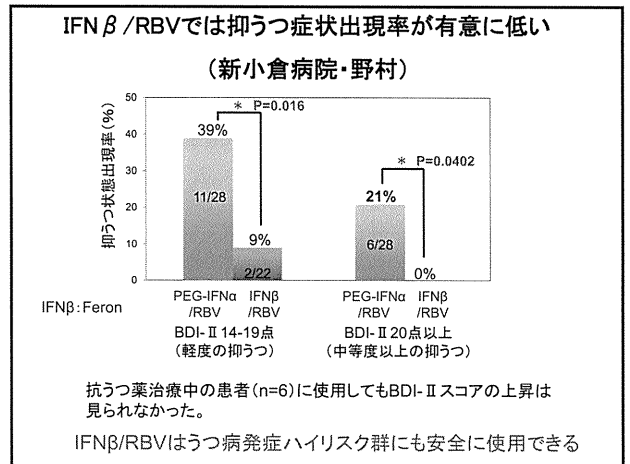
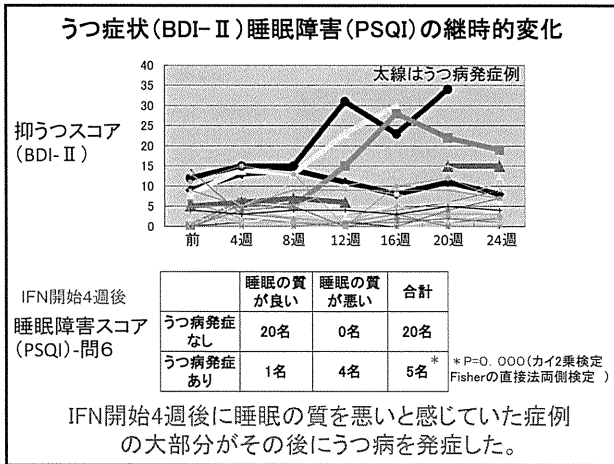
前向き研究 n=266
OBDI-II, PSQI: 治療開始前,
4・12・24週後、終了12週後
○ゲノム検体・血清収集

後ろ向き研究 n=250
○IFN治療中のうつ病発症:
あり69名/なし181名
○ゲノム検体・血清収集済み

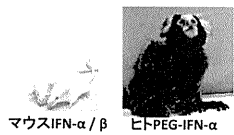
方法

- 慢性C型肝炎に対してインターフェロン療法を受ける患者について、
1. 観察開始時に以下を測定:
人口統計学的変数(年齢、性別)
生物学的マーカー(甲状腺機能、貧血、サイトカイン)
MRI(海馬体積の測定)
遺伝学的解析(ゲノムワイド関連解析・セロトニン神経伝達関連遺伝子解析)
ウイルス量・サブタイプおよび遺伝子変異
投与するIFNの種類と量、リバビリンの併用・投与量
肝機能障害の有無(ALT, γ -GTP等)
随時血糖、LDL-cholesterol、AFP、KL-6
大うつ病および双極性障害の既往歴
ベースラインの抑うつ症状、睡眠状態
 2. 抑うつ症状、睡眠状態の経時変化: ベック抑うつ質問票・第2版(BDI-II)・ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)を4、8、12、16、20、24、36、48週後に測定
 3. 生物学的マーカーをIFN投与前、投与開始12週後、終了後に測定
 4. IFN療法最終時: 精神科的構造化面接(直接または電話)によりうつ病発症の有無・その時期を測定
 5. 治療完遂率、C型肝炎寛解率を測定

IFN療法中の抑うつ症状の出現・変化に関連する因子を明らかにする。

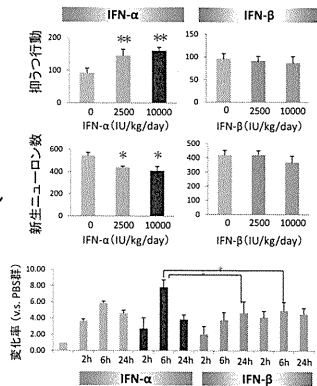


IFN-αは海馬の炎症性サイトカインを誘導し、
神経幹細胞/前駆細胞の機能を抑制する

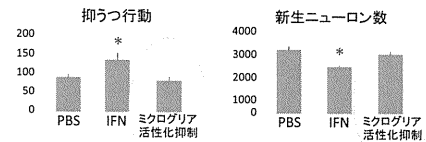
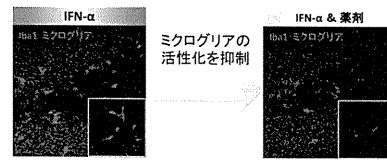


IFN-αは強力に抑うつ行動・ニューロン
新生抑制を惹起する。

IFN-αは海馬の炎症性サイトカインを
強力に誘導する。



脳内の炎症反応を抑制することにより海馬の神経幹細胞
機能は正常化し、抑うつ行動は消失する。



まとめ

○IFNαとβの海馬における作用の差異を明らかにした。

- ・IFNαは低容量でも容易に抑うつ状態を惹起する。
- ・IFNαはより強力に海馬の炎症反応を誘導し、
神経幹細胞/前駆細胞の機能障害を惹起した。

○IFN誘発性うつ病の発症に、BDNFの減少・特定の遺伝子多型が関与している可能性が示唆された。

○炎症反応を抑制することにより、IFN誘発性の神経幹細胞/
前駆細胞機能低下・抑うつ症状ともに消失した。

行政施策への貢献の可能性

- 1)うつ病のハイリスク患者の囲い込み
(遺伝子多型・血中BDNF低値・精神科疾患既往歴)
→各患者に至適な治療選択肢の提示
- 2)うつ病ハイリスク患者のフォローアップ
→治療開始早期の睡眠障害・血中BDNF低下
早期の介入による治療完遂率向上による医療経済的貢献
- 3)うつ病ハイリスク患者に対するIFN-β製剤の安全性の
神経科学的裏付け
- 4)IFN誘発性うつ病発症メカニズムを示唆
→予防・治療方法の開発

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

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

課題番号：H21-肝炎-一般-007

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：西口 修平

所属研究機関：兵庫医科大学

所属部局：医学部

職名：主任教授

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 24,000,000 円 2 年目 24,000,000 円 3 年目 20,400,000 円 計 68,400,000 円

I. 研究の意義

- (1) わが国の C 型慢性肝炎は高齢で、血小板低値例が多いので、わが国独自の対策が必要である。
- (2) このような症例では IFN やリバビリン(RBV)の副作用による薬剤の減量・中断が多く、その原因究明と対策が求められている。
- (3) 血小板の増加を目指して IFN 前に部分的脾動脈塞栓術(PSE)や脾臓摘出術(脾摘)が行われているが、その適応基準は確定しておらず、IFN 治療への効果についても検証が必要である。

：

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 汎血球減少例などの難治例に対する安全で有効性の高い IFN の投与法の確立。さらに、HCV core, ISDR、IL28b や ITPA 遺伝子多型などを指標とした個別化治療をめざす。
- (2) 治療完遂率を向上させるため PSE や脾摘術などの治療法の効果と安全性の評価を行う。
- (3) 血小板低値例に特化した治療ガイドラインの策定により、わが国に多い治療難治例への救済につながる。

：

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 血小板低値例への治療に関する全国実態調査：血小板低値の C 型慢性肝疾患に対する IFN 治療の実態について、肝疾患専門病院 413 施設に 2 回のアンケート調査を実施し、150 施設より回答を得た。血小板低値例に対して IFN 治療前に行う処置は、脾摘 23%、PSE14%、症例に応じて選択 24%、行わない 39%であった。脾摘 7/788 例 (0.9%)、PSE 4/474 例 (0.8%) が死亡し、11 例中 Child-Pugh B が 6 例を占め、肺炎球菌ワクチンは 10 例が未接種。脾摘例全体でも肺炎球菌ワクチンの接種率は低く、啓蒙が必要。血小板の上昇、肝予備能の改善効果は脾摘の方が PSE を上回り、長期間持続。SVR 率は 1b/high では PSE 群 (22%) と脾摘群 (28%) で差がないが、Others では PSE 群 62/110 (56%)、脾摘群 84/119 (71%)、オッズ比 0.54 (p = 0.025) であり、SVR 率は脾摘の方が有意に高率であった。

(2) 内科系班員による血小板低値例への IFN 治療研究：現在、登録症例数は 212 例であり、投与前血小板数は、13 万以上 68%、10-13 万 17%、10 万未満 15%であった。血小板数が(13 万以上/未満)では、完遂率は(56%/16%)、SVR 率は(45%/24%)であり、低値例では、減量のため IFN の効果が半減した。脾摘・PSE によって減量・中止率は改善するもの 1b・高 HCV 量では SVR 率の増加に結びつかないことが判明。1b・高 HCV 量では少なくとも IL-28b hetero/minor 型では脾摘や PSE の対象外と考えられた。また、ITPA 遺伝子多型が major homo 型では、PEG-IFN 投与 4 週後の血小板減少が他型にくらべ有意に軽度であった

(3) ガイドライン作成：全体研究や個別研究の成果を踏まえて、クリニカルクエッション (10 項目) に対して 18 人の研究分担者がステートメントを作成した。その結果を、日本肝臓学会理事・評議員を中心とする肝臓専門医 259 名にパブリックコメントを求め、69 名から回答を得た。現在その意見を踏まえ、ステートメントの改定を行っている。今後、平成 23 年 12 月 16 日の班会議にて最終ステートメントを確定し、雑誌「肝臓」に投稿を予定している。

：

・研究分担者

・有井滋樹は、肝がん 44 症例に脾摘を行い、肝機能改善と血小板数の正常化を確認。内 7 例が IFN 投与可能に。井出達也は、脾摘、PSE により肝予備能の改善を認め、IFN の減量・中止せずに投与が可能であったことを報告し、古庄憲浩は、脾臓摘出後の IFN 治療では、G1 型 37% (7/19)、G2 型 67% (14/21) が SVR。しかし、1b/high では 17% (2/12) であり、脾摘をしても IFN の有効率が低いことが明らかとなった。

・工藤正俊は、脾摘前後における、造影超音波を用いた肝血流動態の定量的評価を確立し、柏木 徹は、脾シンチグラフィによる放射性コロイドの脾貪食機能と血小板減少との相関関係を見いだした。さらに、富山佳昭は、血小板低値の C 型慢性肝炎 68 例において網状血小板比率の増加は認めず、血漿トロンボポエチン濃度 (TPO) は 3 例で高値。一部に脾機能亢進以外の血小板低値例が存在することを明らかにした。これらの指標を活用して、脾摘や PSE の有効な脾機能亢進による血小板低値例を選択する検査法が確立できた。

・山本和秀は、血小板低値群は対照群より QOL が低く、特に IFN の NR 例で QOL が低いことを報告し、河田則文も、IFN による倦怠感をアンケート調査と疲労マーカーの血漿 α -MSH を指標に定量化した。一方、内村直尚は、PEG-IFN の不眠や抑うつ状態の出現率は従来の IFN より少なく、投与前の血小板数とは関連がないことを報告し、「血小板低値」と「抑うつ傾向」の関連については今後の検討が必要。

・福井 博は、基礎的検討において少量 IFN、リバビリン、アンジオテンシン受容体阻害薬の 3 剤併用が肝星細胞の抑制と血管新生阻害を介して肝線維化進展を著明に抑制することを解明。日野啓輔は、IFN 少量長期投与が鉄代謝改善・酸化ストレスを抑制することを確認し、八橋 弘は、血小板低値例に IFN 少量長期投与を行い、発がん抑制効果と低率ではあるが SVR が得られることを報告。上田佳秀は、肝移植後 C 型肝炎の治療では、F3 以上では SVR が得られないことを明らかにした。

・渡辺恭良は、PEG-IFN α -2b 製剤のポジロン標識化に成功し、IFN 製剤の受容体親和性の評価が可能となった。筒井ひろ子は、摘脾マウスは肺炎球菌で死亡するが、Pneumovax®を投与すれば回避できることを報告。また、このワクチン効果は IFN β 投与で減弱しない。池田一雄は、脾臓摘出の有無により発現の差が認められる miR-200b に注目。miR-200b は SIP1 (上皮間葉系移行と深く関連する因子) や TGF β の発現を抑制する。この miR-200b の発現は TGF β の刺激により抑制を受けることを明らかにした

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 血小板低値例で脾摘や PSE によって血小板数を回復しても IFN の治療効果が低い、その原因

は解明されていない。

(2) 今後、PEG-IFN, RBV にテラプレビアの 3 剤併用が標準治療となるが、テラプレビアによる貧血や血小板低下が問題視されている。

:

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 血小板低値例の治療方針の明確化により、わが国では多くを占める難治例への安全で有効な治療が提供できる。

(2) 肺炎球菌ワクチン接種を義務付けることにより、脾摘や PSE による死亡の多くを回避することができる。

:

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) 知的財産権の取得なし

(2) 「血小板低値の C 型慢性肝疾患に対する治療ガイドライン」を作成・本研究班分担研究者・平成 23 年 12 月 16 日

(3) 発表〔著書・論文〕

1) 西口修平 編集. 肝硬変のマネジメント (改定版). 大阪: 医薬ジャーナル社, 2011.

2) Noguchi T, Tamori A, Ogura N, Hori Y, Ikeda S, Nishiguchi S. Investigation of Interferon- α Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *J. Int. Cyt. Res.* 2011;31:589-99.

3) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, et al. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 2010; 40:1063-1071.

4) Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, et al. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatology Res* 2010;40:347-68.

5) Akahoshi T, Tomikawa M, Kawanaka H, Furusyo N, et al. Laparoscopic splenectomy with IFN therapy in one hundred HCV-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)

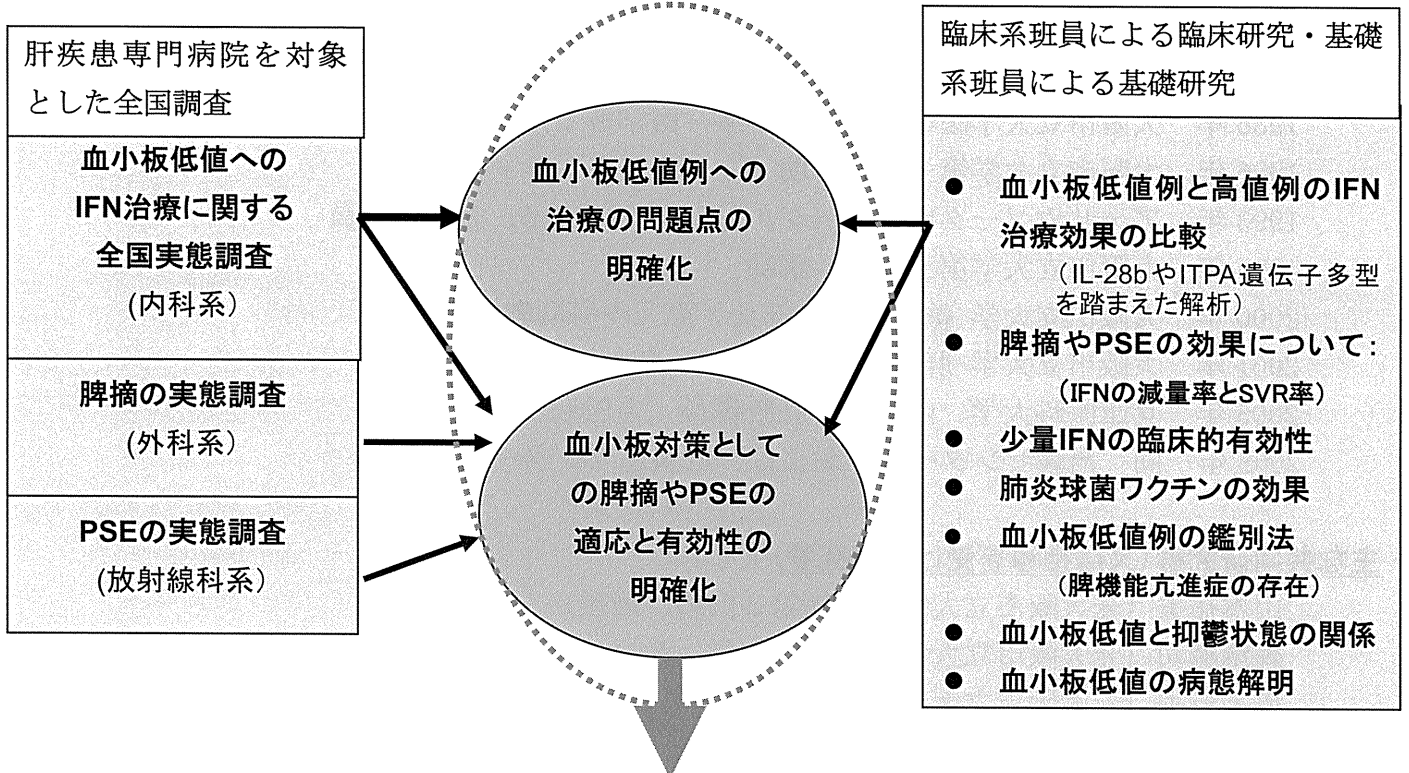
6) Sekiya Y, Ogawa T, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Suppression of hepatic stellate cell activation by microRNA-29b. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;412(1):74-79.

7) Yada N, Kudo M, Chung H, et al. PEG-IFN alpha/RBV combination therapy for chronic hepatitis C patients increases serum ferritin level while it improves sustained viral response rate. *Intervirology* 2010; 53:60-65.

8) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010;45:86-94.

9) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Shirai Y, Yoshiji H, Yanase K, Fukui H. Cocktail therapy with a combination of interferon, ribavirin and angiotensin-II type 1 receptor blocker attenuates murine liver fibrosis development. *Int. J. Mol. Med.* 28:81-88,

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等



クローズアップされた問題への解答

血小板低値例へのIFN治療に関する主な成果

- 血小板数が8万以下では、IFNの減量・中止率が高く、SVR率が低い。
- 脾摘やPSEによって治療コンプライアンスは向上するが1b/highではSVR率の向上は期待できない (特にIL28B TG/GGは対象外)
- 少量長期IFNや鉄制限は臨床的に有効
- 血小板低値と抑鬱との関係は結論が出ず

脾摘・PSEの影響(安全性と有効性)に関する主な成果

- 脾摘・PSEによって約1%の死亡例が存在
- 肺炎球菌ワクチン未接種患者が多く存在、接種の啓蒙が必要。
- 脾摘後もワクチン投与は有効で、IFNでの請う加減弱はない。
- 脾機能亢進症以外の血小板低値例が存在し、脾摘前の鑑別法を確立した

血小板低値のC型慢性肝疾患に対する治療ガイドラインを作成

●研究代表者（西口修平）の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

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

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 山本祐夫（元大阪市立大学医学部第3内科、教授）
- 森澤誠司（元大阪市立大学医学部生化学、教授）
- 黒木哲夫（元大阪市立大学医学部第3内科、教授）
- Renato Dulbecco（元ソーク研究所所長、元 CNR 医学研究所所長）
- Saraswati Sukumar (Johns Hopkins Univ. 教授)
- 下遠野邦忠（元京都大学ウイルス研究所 教授、現千葉工業大学、研究員）
- 辻村 亨（兵庫医科大学 分子病理部門、教授）
- 筒井ひろ子（兵庫医科大学 病原微生物学）

・主な研究課題

- ウイルス性肝炎の診断と治療
- 肝細胞癌の発生機序の検討と発癌予防

・これまでの研究実績

- ・政策提言：1 C型慢性肝炎治療に関するガイドライン：Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, et al. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatology Res* 2010;40:347-68. 2010年、日本肝臓学会
- ・政策提言：2 肝機能正常例に対する IFN 治療の適応に関するガイドライン：(Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatology Res.* 38, 27-36. (2008)) 厚生労働省熊田班
- ・政策提言：3 原発性胆汁性肝硬変に対するベザフィブラートの有用性の報告：(Study group of intractable liver Diseases for research on a specific disease, health science research grant, ministry of health, labour and welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination

therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. **Hepatology Res.** 2008; 38: 557-64.) 厚生労働省班会議大西班

主な英語論文 (過去 10 年の主な 100 論文):

1. Shimomura S, Ikeda N, Saito M, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Yoshikawa S, Aizawa N, Tanaka H, Iwata Y, Enomoto H, Imanishi H, Yamamoto T, Jomura H, Nakamura H, Iijima H, Nishiguchi S. Long-term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology Int.* 2011; 5: 559-66.
2. *Noguchi T, Tamori A, Ogura N, Hori Y, Ikeda S, Nishiguchi S. Investigation of Interferon- α Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Journal of interferon & cytokine research* 2011;31:589-99.*
3. Tani Y, Aso H, Matsukura H, Tadokoro K, Tamori A, Nishiguchi S, Yoshizawa H, Shibata H, JRC NAT Screening Research Group. Significant background rates of HBV and HCV infections in patient and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *VoxSanguinis* 2011:1-9.
4. *Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsunami H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res.* 2010 ; 40(11): 1063-1071.*
5. Tomita T, Iijima H, Kim Y, Oshima T, Hori K, Nishiguchi S, Matsumoto T, Miwa H. Abdominal ultrasonography as a new modality for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **J Gastroenterol Hepatol.** 2010 Suppl 1:S45-8.
6. Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, Arii S, Nishiguchi S. Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model. **Hepatology Res.** 2010; 40(8):823-31.
7. *Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatology Res.* 2010; 40(4):347-68.*
8. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. **J Gastroenterol.** 2010; 45(1):86-94.
9. Hayashi T, Tamori A, Nishikawa M, Morikawa H, Enomoto M, Sakaguchi H, Habu D, Kawada N, Kubo S, Nishiguchi S, Shiomi S. Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection. **Liver Int.** 2009;29(1):126-32.

10. Yamamoto T, Nakamura H, Liu W, Cao K, Yoshikawa S, Enomoto H, Iwata Y, Koh N, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Hada T, Nishiguchi S. Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K(2). **J. Gastroenterol.** 2009; 44(3): 228-35.
11. Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. **Hepatol Int.** 2009; 3(3):468-479.
12. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Nat Genet.** 2009; 41(10):1105-9.
13. Okanoue T., Itoh Y., Minami M., Hashimoto H., Yasui K., Yotuyanagi H., Takehara T., Kumada T., Tanaka E., Nishiguchi S., Izumi N., Sata M., Onji M., Yamada G., Okita K., and Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. **Hepatol Res.** 2008; 38:27-36. (厚生労働省班会議からの提言)
14. Takahara Y., Takahashi M., Zhang Q.W., Wagatsuma H., Mori M., Tamori A., Shiomi S. and Nishiguchi S. Serial changes in expression of functionally clustered genes in progression of liver fibrosis in hepatitis C patients. **World J Gastroenterol.** 2008;7(14), 2010-22.
15. Iwasaki S., Ohira H., Nishiguchi S., Zeniya M., Kaneko S., Onji M., Ishibashi H., Sakaida I., Kuriyama S., Ichida T., Onishi S., Toda G., Study group of intractable liver Diseases for research on a specific disease, health science research grant, ministry of health, labour and welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. **Hepatol Res.** 2008; 38: 557-64. (厚生労働省班会議からの提言)
16. Hayashi T., Tamori A., Nishikawa M., Morikawa H., Enomoto M., Sakaguchi H., Habu D., Kawada N., Kubo S., Nishiguchi S. Shiomi S. Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection. **Liver Int.** 2008; 29(1):126-32.
17. Enomoto M., Tamori A., Kohmoto MT., Hayashi, T., Morikawa H., Jomura H., Sakaguchi H., Habu D., Kawada N., Shiomi S., Nishiguchi S. Optimal duration of additional therapy after biochemical and virological responses to lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized trial. **Hepatol Res.** 2008; 20(38):954-9.
18. Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T., Habu D., Takeda T., Tamori A., Sakaguchi H., Seki S., Kawada M., Nishiguchi S., Shiomi S. and Hirota Y. Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? **Hepatol Res.** 2008; 38:860-868.

19. Kobayashi S., Takeda T., Enomoto M., Tamori A., Kawada N., Habu D., Sakaguchi H., Kuroda T., Kioka K., Kim S R., Kanno T., Ueda T., Fujimoto S., Jomura H., Nishiguchi S., Seki S. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. **Liver Intern.** 2007; 27: 186-191.
20. Hamada T., Sato A., Hirano.T, Yamamoto T., Son G., Onodera M., Torii I., Nishigami T., Tanaka M., Miyajima A., Nishiguchi S., Fujimoto J., and Tujimura T. Oncostain M Gene Therapy Attenuates Liver Damage Induced by Dimethylnitrosamine in Rats. **Am J Pathol** . 2007; 171: 872-881.
21. Enomoto M., Tamori A., Toyama-Kohmoto M., Morikawa H., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Kawada N., Shiomi S and Nishiguchi S. Mutational patterns of hepatitis B virus genome and clinical outcomes after emergence of drug-resistant variants during lamivudine therapy: Analyses of the polymerase gene and full-length sequences. **J. Med. Virol.** 2007; 79: 1664-1670.
22. Iijima H., Moriyasu F., Tuchiya K., Suzuki S., Yoshida M., Shimizu M., Sasaki S., and Nishiguchi S. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatol Res.** 2007; 37: 722-730.
23. Nishiguchi S. A new era in the prevention of hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2007; 37: 784-6.
24. Enomoto M., Tamori A., Kohmoto MT., Hayashi T., Jomura H., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S., Shiomi S., Koh N., Nishiguchi S. Lamivudine and IFN-beta sequential therapy in HBe antigen-positive patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. **J Interferon Cytokine Res.** 2007;27: 201-7.
25. Omata M., Yoshida H., Toyota J.Tomita E., Nishiguchi S., Hayashi N., Iino S., Makino I., Okita K., Toda G., Tanikawa K., Kumada H., and Japanese C-Viral Hepatitis Network. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. **Gut.** 2007; 56: 747-53.
26. Ohfujii S., Fukushima W., Tanaka T., Habu D., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S., Nishiguchi S., Shiomi S. and Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. **Hepatol Res.** 2006;36: 201-208.
27. *Sugauchi F., Orito E., Ohno T., Tanaka Y., Ozasa A., Kang JH., Toyoda J., Kuramitsu T., Suzuki K., Tanaka E., Akahane,Y., Ichida T., Izumi N., Inoue K., Hoshino H., Iino S., Yotsuyanagi H., Kakumu S., Tomita E., Okanoue T., Nishiguchi S., Murawaki Y., Hino K., Onji M., Yatsushashi H., Sata M., Miyakawa Y., Ued, R. and Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. **Hepatol Res.** 2006;36: 107-114. (厚生労働省 班会議からの提言)*
28. *Ogata K., Ide T., Kumashiro R., Kumada H., Yotsuyanagi H., Okita K., Akahane Y., Kaneko S., Tsubouchi H., Tanaka E., Moeiwaki H., Nishiguchi S., Kakumu S., Mizokaki M., Iino S., Sata M. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. **Hepatology Res.** 2006;34: 35-40. (厚生労働省 班会議からの提言)*
29. Ikura Y., Ohsawa M., Suekane T., Fukushima H., Itabe H., Jomura H., Nishiguchi S., Inoue T., Naruko

- T., Ehara S., Kawada N., Arakawa T., Ueda M. Localization of Oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. **Hepatology**. 2006; 43: 506-514.
30. Enomoto M., Tamori A., Kawada N., Jomura H., Nishiguchi S., Saibara T., Onishi S., Mochida S., Fujiwara K. Interferon- β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 : a randomised pilot trial. **Gut**. 2006; 55: 139-140.
31. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A., Kato M., Nakamura T., Higuchi K., Nishiguchi S., Kumada H., Ohashi Y., for the Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. **Hepatol Res**. 2006;35: 204-214. (厚生労働省班会議からの提言)
32. Chang B., Nishikawa M., Nishiguchi S., Inoue M. L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria. **Int J Cancer**. 2005;113: 719-29.
33. Kohmoto M., Enomoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kawada N., Sakaguchi H., Seki S., Shiomi S., Nishiguchi S. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. **J Med Virol**. 2005;75(2): 235-9.
34. Enomoto M., Nishiguchi S., Kohmoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., Shiomi S. Effects of ribavirin combined with interferon- α 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high baseline viral loads. **J. Viral Hepat**. 2005;11: 448-4542.
35. Tamori A., Nishiguchi S., Shiomi S., Hayashi T., Kobayashi S., Habu D., Takeda T., Seki S., Hirohashi K., Tanaka H., Kubo S. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C Virus. **Am. J. Gastroenterol**. 2005; 100: 1748-1753.
36. Nishikawa M., Nishiguchi S., Kioka K., Tamori A., Inoue M. Interferon reduces somatic mutation of mitochondrial DNA in liver tissues from chronic viral hepatitis patients. **J. Viral Hepat**. 2005; 12: 494-498.
37. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A., Kato M., Nakamura T., Higuchi K., Nishiguchi S., Kumada H. Long-Term Survival Study Group. Effects of oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis. **Clinical Gastroenterol Hepatol**. 2005;3: 705-713. (厚生労働省班会議からの提言)
38. Tamori A., Yamanishi Y., Kawashima S., Kaneshima M., Enomoto M., Tanaka H., Kubo S., Shiomi S., Nishiguchi S. Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. **Clin. Cancer Res**. 2005;11: 5821-5826.
39. Yotsuyanagi H., Okuse C., Yasuda K., Orito E., Nishiguchi S., Toyoda J., Tomita E., Hino K., Okita K., Murashima S., Sata M., Hoshino H., Miyakawa Y., Iino S. Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct Geographic Distributions of Hepatitis B Virus Genotypes in Patients With Acute Infection in Japan. **J. Med. Virol**. 2005;77: 39-46. (厚生労働省班会議からの提言)
40. Enomoto M., Nishiguchi S., Tamori A., Kohmoto M., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Kawada N., Seki S. Shiomi S. Chemiluminescence enzyme immunoassay for monitoring hepatitis C virus core

- protein during interferon- α 2b and ribavirin therapy in patients with genotype 1 and high viral loads. **J. Med. Virol.** 2005; 77: 77-82.
41. Orito E., Sugauchi F., Tanaka Y., Ichida T., Sata M., Tanaka E., Okanoue T., Sakugawa H., Watanabe H., Miyakawa H., Nishiguchi S., Kumada H., Ueda R., Mizokami M. Differences of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan. **Intervirol.** 2005;48: 239-245. (厚生労働省班会議からの提言)
 42. Watanabe M., Goto N., Watanabe Y., Nishiguchi S., Shimada K., Yasunga T., Yamanishi H. Evolution of interleukin-18 binding proteins and interleukin-1 receptor, type 2 proteins. **Int. J. Mol. Med.** 2005;15: 561-566.
 43. Watanabe A., Matsuzaki S., Moriwaki H., Suzuki K., and Nishiguchi S. Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics. **Nutrition.** 2004;20: 351-357. (厚生労働省班会議からの提言)
 44. Kubo S., Tamori A., Tanaka H., Takemura S., Shuto T., Hirohashi K., Kinoshita H., Nishiguchi S. Polyamine metabolism and recurrence after resection for hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2004; 51: 208-210.
 45. Yoshida H., Tateishi R., Arakawa Y., Sata M., Fujiyama S., Nishiguchi S., Ishibashi H., Yamada G., Yokosuka O., Shiratori Y., and Omata M. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. **Gut.** 2004;53: 425-430 (厚生労働省班会議からの提言)
 46. Habu D., Shiomi S., Tamori A., Takeda T., Tanaka T., Kubo S., Nishiguchi S. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. **JAMA.** 2004; 292(3):358-61.
 47. Enomoto M., Nishiguchi S., Seki S., Yamane T., Hino M. Adefovir dipivoxil to prevent exacerbation of lamivudine-resistant hepatitis B infection during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. **Am J Gastroenterol.** 2004; 99: 1619-20.
 48. Boxall S., Stanton T., Hirai K., Ward V., Yasui T., Tahara H., Tamori A., Nishiguchi S., Shiomi S., Ishiko O., Inaba M., Nishizawa Y., Dawes R., Bodmer W., Beverley PC., Tchilian EZ. Disease associations and altered immune function in CD45 138G variant carriers. **Hum Mol Genet.** 2004; 13: 2377-84.
 49. Enomoto M., Nishiguchi S., Kohmoto M., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., Shiomi S. Effects of ribavirin combined with interferon-alpha 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high baseline viral loads. **J Viral Hepat.** 2004;11(5): 448-54.
 50. Tamori A., Nishiguchi S., Nishikawa M., Kubo S., Koh N., Hirohashi K., Shiomi S., Inoue M. Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol.** 2004; 39: 1063-8.
 51. Nishiguchi S., Habu D. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. **Hepatol Res.** 2004; 30S:36-41.

52. Nishiguchi S., Kaneshiro S., Tanaka M., Enomoto M., Akihiro T., Habu D., Takeda T., Fujino K., Tanaka T., Yano Y., and Shiomi S. Association of HLA alleles with response (especially biochemical response) to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. **J Interferon Cytokine Res.** 2003; 23: 135-141.
53. Habu D., Nishiguchi S., Nakatani S., Kawamura E., Lee C., Enomoto M., Tamori A., Takeda T., Tanaka T., and Shiomi S. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules on serum albumin level in the early stage of cirrhosis: a randomized pilot trial. **Hepatol Res.** 2003;25: 312-318.
54. Habu D., Nishiguchi S., Kawamura E., Lee C., Enomoto M., Nakatani S., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Ogami M., Fukushima W., Tanaka T., Asai H., and Shiomi S. Meshwork pattern is an important risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related chronic hepatitis and cirrhosis. **Hepatol Res.** 2003; 25:166-173.
55. Kubo S., Nishikawa M., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Tamori A., Kinoshita H., Inoue M., Nishiguchi S. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with a somatic mutation of mitochondrial DNA and hepatitis C virus. **Hepatol Res.** 2003; 25(1): 78-82.
56. Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Takemura S., Yamamoto T., Uenishi T., Kinoshita H., Nishiguchi S. Usefulness of viral concentration measurement by transcription-mediated amplification and hybridization protection as a prognostic factor for recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2003; 25(1):71-77.
57. Nishiguchi S., Habu D., Kubo S., Shiomi S., Tatsumi N., Tamori A., Takeda T., Ogami M., Tanaka T., Hirohashi K., Kinoshita H., Nakatani T. Effects of alanine in patients with advanced primary biliary cirrhosis: preliminary report. **Hepatol Res.** 2003; 25(1): 8-13.
58. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S., Enomoto M., Koh N., Takeda T., Shiomi S., Hirohashi K., Kinoshita H., Otani S. Sequencing of human-viral DNA junctions in hepatocellular carcinoma from patients with HCV and occult HBV infection. **J Med Virol.** 2003; 69(4): 475-81.
59. Nishiguchi S., Shiomi S., Ishizu H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., and Ochi H. Usefulness of per-rectal portal scintigraphy with technetium-99m pertechnetate for prognosis of primary biliary cirrhosis. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50: 1783-1786.
60. Nishiguchi S., Shiomi S., Kurooka H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Seki S., and Ochi H. Portal hemodynamics in primary biliary cirrhosis as evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50: 1535-1538.
61. Nishiguchi S., Fukuda K., Shiomi S., Takeda T., Kuroki T., Ogami M., Morimoto H., Otani S., Sakurai M., and Matsuhisa A. Peripheral blood mononuclear cells are possible extrahepatic replication sites for hepatitis C virus. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:1301-1304.
62. Kawamura E., Shiomi S., Ishizu H., Torii K., Kawabe J., Habu D., and Nishiguchi S. Natural course of changes in hepatic functional reserve in patients with chronic liver diseases evaluated by scintigraphy with GSA. **Hepatol Res.** 2003; 27:129-135.
63. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S., Narimatsu T., Habu D., Takeda T., Hirohashi K., and Shiomi S.

- HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. **J Med Virol.** 2003; 71:492-498.
64. Habu D., Nishiguchi S., Nakatani S., Kawamura E., Ishizu H., Lee C., Ohfuji S., Fukushima W., Tanaka T., Kawamura T., and Shiomi S. Relationship between branched-chain amino acid to tyrosine ratio (BTR) and porto-systemic shunt in the Child-Pugh grade A cirrhosis determined by per-rectal portal scintigraphy. **Hepatol Res.** 2003; 27:57-61.
65. Kohmoto M., Enomoto M., Yano Y., Otani S., Minamitani S., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Seki S., Arakawa T., and Nishiguchi S. Detection of serum hepatitis B virus DNA by real-time quantitative polymerase chain reaction (TaqMan PCR) during lamivudine treatment: comparison with three other assays. **Hepatol Res.** 2003; 26:125-133.
66. Uenishi T., Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamamoto T., Nishiguchi S. Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer. **Br J Cancer.** 2003; 88:1894-1899.
67. Tamori A., Nishiguchi S., Tanaka M., Kurooka H., Fujimoto S., Nakamura K., and Shiomi S. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2003; 26:77-80.
68. Kubo S., Tsukamoto T., Kawai S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Takemura S., Nishiguchi S., Kinoshita H. Effects of marker for hepatic fibrosis and viral status on recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:497-499.
69. Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Enomoto M., Tatsumi N., Koh N., Habu D., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Nakamura K., Kubo S., and Kinoshita H. Cimetidine reduces impairment of cellular immunity after transcatheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol.** 2003; 50:460-462.
70. Tanaka T., Hirota Y., Kuriyama M., Nishiguchi S., and Otani S. Cessation of Long-term Alcohol Administration and Two-day Cycling of Exposure Respectively Promote and Inhibit Hepatocarcinogenesis in Rats. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2003; 1:325-328.
71. Uenishi T., Kubo S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamamoto T., Tamori A., Hai S., Kinoshita H., Nishiguchi S. Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res.** 2002; 24: 404-412.
72. Nishiguchi S., Habu D., Shiomi S., Montani A., Nakatani S., Takeda T., Seki S., Arakawa T., Matsumura Y., Yamashita Y., Hirakawa K., Ogami M., Nishida N., Asai H., Suga Y. Sporadic intra-abdominal desmoid with acute abdomen. **Indian J Gastroenterol.** 2002; 21: 199-200.
73. Habu D., Nishiguchi S., Shiomi S., Tamori A., Sakaguchi H., Takeda T., Seki S., Ishibashi C., and Asai H. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. **Indian J Gastroenterol.** 2002; 21:162-163.
74. Nishiguchi S., Tanaka M., Shiomi S., Kaneshiro S., Enomoto M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Tohdoh N., Otani S., and Tatsumi N. Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. **Hepatol Res.**

- 2002;23:237.
75. Yoshida H., Arakawa Y., Sata M., Nishiguchi S., Yano M., Fujiyama S., Yamada G., Yokosuka O., Shiratori Y., and Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. **Gastroenterology**. 2002; 123:483-491. (厚生労働省班会議からの提言)
 76. Nishiguchi S., Enomoto M., Tanaka M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Tanaka T., Yano Y., and Otani S. Accurate prediction of response to interferon therapy by repeated measurement of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C. **Intervirolgy**. 2002; 45:105-110.
 77. Ishizu H., Shiomi S., Kawamura E., Iwata Y., Nishiguchi S., Kawabe J., Ochi H. Gastric emptying in patients with chronic liver diseases. **Ann Nucl Med**. 2002; 16(3):177-82.
 78. Kubo S., Hirohashi K., Yamazaki O., Matsuyama M., Tanaka H., Horii K., Shuto T., Yamamoto T., Kawai S., Wakasa K., Nishiguchi S., Kinoshita H. Effect of the presence of hepatitis B e antigen on prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. **World J Surg**. 2002; 26(5):555-60. Epub 2002 Feb 19.
 79. Enomoto M., Nishiguchi S. SEN viruses and treatment response in chronic hepatitis C virus. **Lancet**. 2002; 18:359(9319), 1780-1.
 80. Enomoto M., Nishiguchi S., Tanaka M., Fukuda K., Ueda T., Tamori A., Habu D., Takeda T., Shiomi S., Yano Y., Otani S. Dynamics of hepatitis C virus monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction during first 2 weeks of IFN-beta treatment are predictive of long-term therapeutic response. **J Interferon Cytokine Res**. 2002; 22(3):389-95.
 81. Shiomi S., Nishiguchi S., Kubo S., Tamori A., Habu D., Takeda T., Ochi H. Vitamin K2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. **Am J Gastroenterol**. 2002;97(4): 978-81.
 82. Nishiguchi S., Tamori A., Koh N., Fujimoto S., Takeda T., Shiomi S., Oka H., Yano Y., Otani S., Kuroki T. Erythrocyte-binding polyamine as a tumor growth marker for human hepatocellular carcinoma. **Hepatogastroenterol**. 2002; 49(44):504-7.
 83. Nishiguchi S., Kubo S., Shiomi S. Bone scintigraphy reveals a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. **Am J Roentgenol**. 2002;178(5):1291-2.
 84. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. **Br J Surg**. 2002; 89(4):418-22.
 85. Ishizaki-Koizumi S., Sonaka I., Fujitani S., Nishiguchi S. Mechanisms of the protective effect of L-alanine to D-galactosamine-induced hepatocellular injury: comparative studies of L-alanine and pyruvate. **Biochem Biophys Res Commun**. 2002; 291(4):738-43.
 86. Enomoto M., Nishiguchi S., Shiomi S., Tanaka M., Yokogawa T., Fukuda K., Ueda T., Tamori A., Habu D., Takeda T., Yano Y., Otani S. Changes in serum levels of hepatitis C virus genotype 1b monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of long term response to interferon-alpha treatment. **Am J Gastroenterol**. 2002; 97(2):420-6.

87. Nishiguchi S., Shiomi S., Kurooka H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kawabe J., Ochi H. Randomized trial assessing gastric emptying in patients with chronic hepatitis C during interferon- α or - β therapy and effect of cisapride. **Dig Dis Sci.** 2002; 47(1): 73-8.
88. Shiomi S., Nishiguchi S., Kurooka H., Tamori A., Habu D., Takeda T., Ochi H. Cyclical etidronate for treatment of osteopenia in patients with cirrhosis of the liver. **Hepatol Res.** 2002; 22(2):102-106.
89. Nishiguchi S., Enomoto M., Shiomi S., Obata N., Tanaka M., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Tanaka T., Yano Y., Otani S. GB virus C and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis. **J Med Virol.** 2002; 66(2): 258-62.
90. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Tsukamoto T., Shuto T., Takemura S., Yamamoto T., Ikebe T., Wakasa K., Shiomi S., and Kinoshita H. Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma. **Jpn. J Cancer Res.** 2001;92: 59-66.
91. Kubo S., Nishiguchi S., Hamba H., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Kinoshita H., and Kuroki T. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. **Ann Surg.** 2001; 233:139-145.
92. Nishiguchi S., Ueda T., Itoh T., Enomoto M., Tanaka M., Tatsumi N., Fukuda K., Tamori A., Habu D., Takeda T., Otani S., and Shiomi S. Method to detect substitutions in the interferon-sensitivity-determining region of hepatitis C virus 1b for prediction of response to interferon therapy. **Hepatology.** 2001;33:241-247.
93. Fukuda K., Tsuchihara K., Hijikata M., Nishiguchi S., Kuroki T., and Shimotohno K. Hepatitis C virus core protein enhances the activation of the transcription factor, Elk1, in response to mitogenic stimuli. **Hepatology.** 2001; 33:159-165.
94. Nishiguchi S., Shimoi S., Kurooka H., Tamori A., Habu D., Takeda T., and Kubo S. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. **J Hepatol.** 2001; 35:543-545.
95. Nishiguchi S., Shiomi S., Enomoto M., Lee C., Jomura H., Tamori A., Habu D., Takeda T., Yanagihara N., and Shiraki K. Does ascorbic acid prevent retinopathy during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C? **J Gastroenterol.** 2001; 36:486-491.
96. Shiomi S., Nishiguchi S., Ishizu H., Iwata Y., Sasaki N., Tamori A., Habu D., Takeda T., Kubo S., and Ochi H. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18- fluorodeoxy- glucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. **Am J Gastroenterol.** 2001; 96:1877-1880.
97. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., Tanaka H., Shuto T., Yamazaki O., Shiomi S., Tamori A., Oka H., Igawa S., Kuroki T., and Kinoshita H. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med.** 2001; 134:963-7.
98. Moriyama Y., Nishiguchi S., Tamori A., Koh N., Yano Y., Kubo S., Hirohashi K., and Otani S. Tumor-suppressor effect of interferon regulatory factor-1 in human hepatocellular carcinoma. **Clin**

Cancer Res. 2001; 7:1293-8.

99. Nishikawa M., Nishiguchi S., Shiomi S., Tamori A., Koh N., Takeda T., Kubo S., Hirohashi K., Kinoshita H., Sato E., and Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. **Cancer Res.** 2001; 61: 1843-1845.
100. Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S., Takeda T., Fukuda K., Tamori A., Habu D., and Tanaka T. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. **Lancet.** 2001;357:196-197.

・平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

テーマ 8「肝疾患分野の研究を活性化し、社会的にも重要な肝炎に関する各種研究の推進を図ることを目的とする研究 (24190801) に研究課題名「**C型慢性肝疾患における抗ウイルス治療抵抗性の病態解明とその対策**」を主任研究者として応募する。