

- Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma cells. J Gen Virol, 90(7): 1681-1691, 2009.*
18. Mohd-Ismail NK, Deng L, Sukumaran SK, Yu VC, Hotta H, Tan YJ. The hepatitis C virus core protein contains a BH3 domain that regulates apoptosis through specific interaction with human MCL-1. *J Virol, 83(19): 9993-10006, 2009.*
 19. Amako Y, Sarkeshik A, Hotta H, Yates J 3rd, Siddiqui A. Role of oxysterol binding protein in hepatitis C virus infection. *J Virol, 83(18): 9237-9246, 2009.*
 20. Utsumi T, Lusida MI, Yano Y, Nugrahaputra VE, Amin M, Juniastuti, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H. Complete genome sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol, 47(6): 1842-1847, 2009.*
 21. Jiang D-P, Ide Y-H, Nagano-Fujii M, Shoji I, Hotta H. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production. *Microbes Infect, 11(4): 467-475, 2009.*
 22. Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, Hotta H, Miyamura T, Shoji I. Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation. *J Cell Biochem, 106(6): 1123-1135, 2009.*
 23. Kim SR, Imoto S, Mita K, Taniguchi M, Sasase N, Muramatsu A, Kudo M, Kitai S, El-Shamy A, Hotta H, Hayashi Y. Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with high viral load of serum hepatitis C virus RNA, genotype 1b, discontinued on attaining sustained virological response at week 16 after onset of acute pancreatitis. *Digestion, 79(1): 36-39, 2009.*
 24. Yanagi D, Garry V, Dadik R, Lindawati A, Eddy BW, Ismoedijanto, Kinoshita S, Hayashi Y, Hotta H, Osawa R, Kawabata M, Shirakawa T. Emergence of fluoroquinolone-resistant strain of *Salmonella enterica* serovar Typhi in Surabaya, Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis, 64(4): 422-426, 2009.*

<知的財産権の取得及び申請状況>

1. 堀田博. 特許第 4565180 号 p53 癌抑制蛋白との結合に関与する C 型肝炎ウイルス非構造蛋白 NS3 のアミノ酸残基の同定と、医薬開発への利用 平成 22 年 8 月 13 日
2. 堀田博. 特願 2010-206800 C 型肝炎ウイルス株の評価方法及びその利用

・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。

厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究 (H21-肝炎-一般-009)

- 堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科) (研究代表者)
 ・「研究の総括、及び、肝発がんにおけるHCV NS3とコア蛋白質の役割」
- 河田 純男、斎藤 貴史 (山形大学医学部)
 ・「HCV NS3多型性とC型肝炎を含む臨床病態との相関」
- 加藤 孝直 (国立感染症研究所ウイルス第二部)
 ・「HCVコア蛋白質の多様性がウイルス増殖に及ぼす影響」
- 森石 恒司 (山梨大学大学院医学工学研究部)
 ・「HCVコア蛋白質によるヒストン修飾の調節と肝発がんへの関与」
- 加藤 直之、有海 康雄 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
 ・「HCVによるP-body及びStress Granule因子のハイジャック」
- 小池 和彦 (東京大学医学部)
 ・「肝内脂肪と肝発がん及びそれに関与するウイルス蛋白質の役割と下流因子探索」
- 佐々木 裕 (熊本大学大学院医学薬学研究科)
 ・「プロテオミクスを用いた肝がんにおける細胞死抵抗性の検討」
- 丸澤 宏之 (京都大学大学院医学研究科)
 ・「HCV感染による遺伝子編集酵素の誘導と宿主肝細胞遺伝子の変異の誘導」

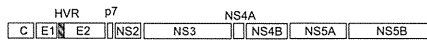
目的

肝炎ウイルス (HCV, HBV) 感染患者の臨床検体及びウイルス感染細胞培養系やトランスジェニック (Tg) マウス等を用いて、肝がんの発生・進展におけるウイルス蛋白質の役割、関与する宿主因子の探索・同定と、その分子機構を明らかにする。
 そして、肝発がん予測診断、肝がん早期診断、予後診断、発がん阻止及びウイルス排除を目指した治療法の開発のための分子基盤を確立する。

- 1) HCV多様性と肝がん発症率や臨床病態との相関の解明 (発がん予測診断)
- 2) 肝炎ウイルスにより発現変動する宿主因子の解析 (予後予測・早期診断)
- 3) 動物実験モデルによる肝炎ウイルス発がん機構の解明 (*in vivo* 分子機構)
- 4) HCV蛋白質結合宿主因子の同定とがん化関連機能の解明 (*in vitro* 分子機構)
- 5) ウイルス-宿主相互作用を標的にした阻害剤の探索 (発がん阻止・治療)

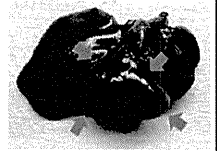
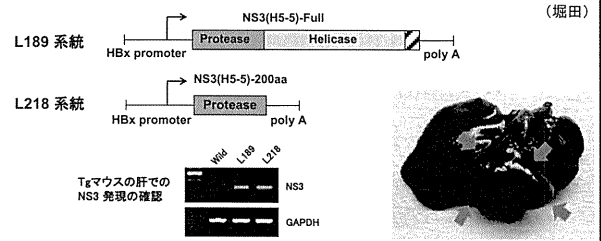
肝炎ウイルス (HCV, HBV) による発がん機構

1. HCV肝がんにはコア蛋白質が、HBV肝がんにはHBx蛋白質が関与している。
 ・HCVコア蛋白質発現Tgマウスにおける肝がん発生 (Moriya et al, Nat Med 1998)
 ・HCVコア蛋白質によるがん化関連シグナル伝達異常・細胞内事象
 ・HBx蛋白質発現Tgマウスにおける肝がん発生 (Kim et al, Nature 1991)
 → しかし、その発がん分子機構の詳細は未だ不明である。
2. HCVコア蛋白質やHBx蛋白質以外のウイルス蛋白質の関与はあるか?
 → ウイルス発がんでは、「ある」と考えるのが自然。
 (例) HPVのE6とE7、アデノウイルスのE1AとE1B, など。

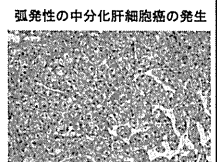


3. HCV NS3蛋白質の関与の可能性
 ・細胞の悪性形質転換 (Sakamuro et al, JVI 1995)
 ・宿主細胞遺伝子への変異導入促進 (Machida et al, JVI 2004; JVI 2006; Virology 2008)
 ・アポトーシス阻害 (Fujita et al, BBRC 1996)
 ・p53と結合 (Muramatsu et al, JVI 1997; Ishido et al, BBRC 1997)
 ・p53の機能阻害 (Deng et al, JGV 2006; JVI 2008)
 ・NS3多様性と高発がん性HCV株の同定 (Ogata et al, JCM 2003; Nishise et al, JID 2007)

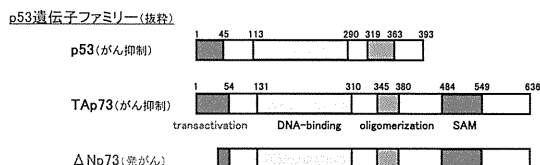
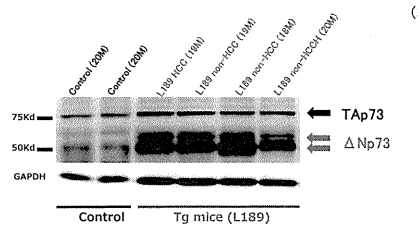
HCV NS3 Tgマウス(L189, L218系統)は 原発性肝がんを発症する (堀田)



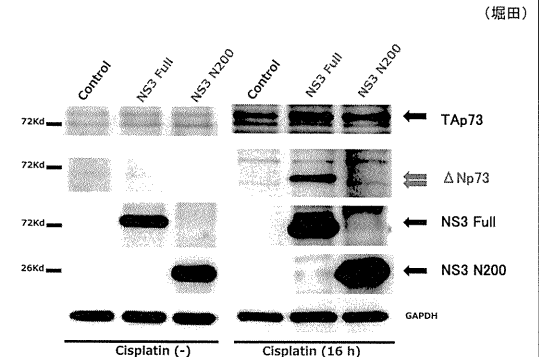
マウス系統	肝がん発症/総数 (%)	P値
L189	7 / 71 (9.9%)	P = 0.007
L218	4 / 34 (11.8%)	P = 0.003
コントロール	0 / 70 (0%)	

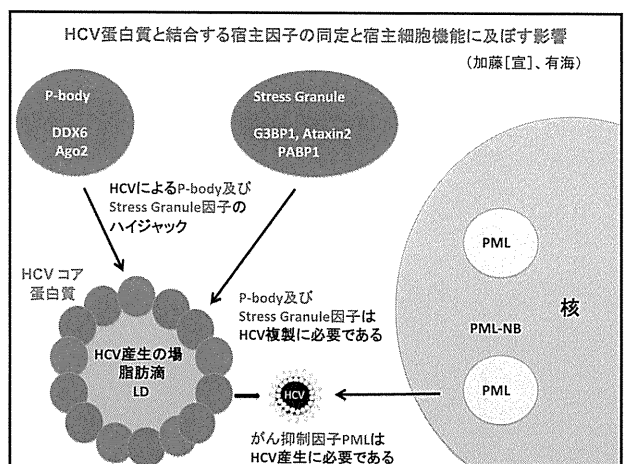
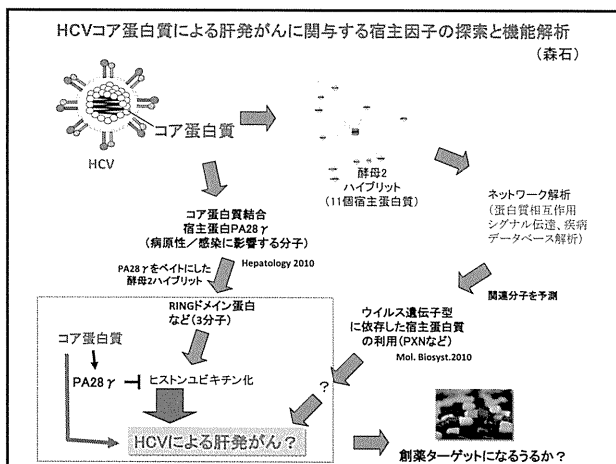
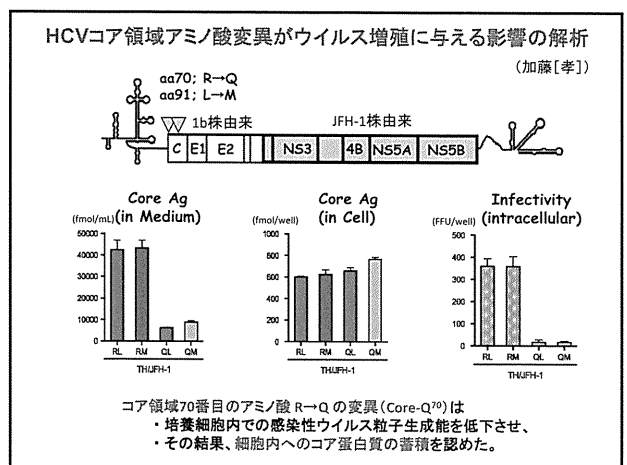
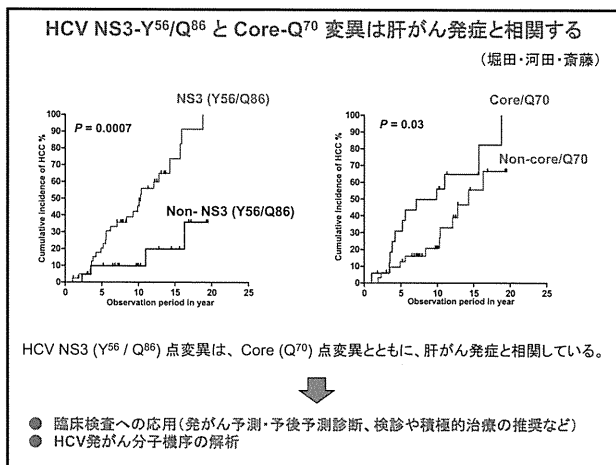
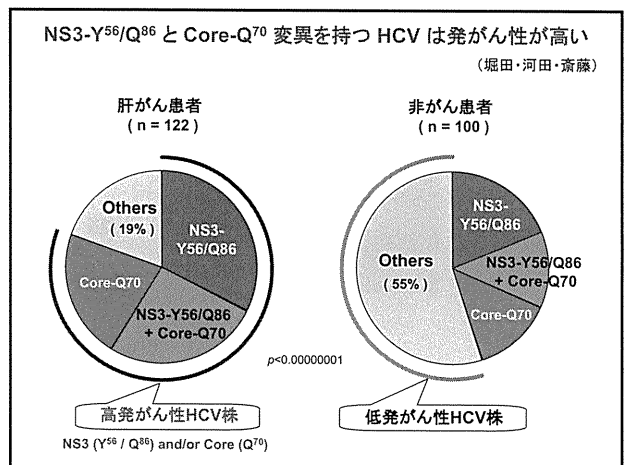
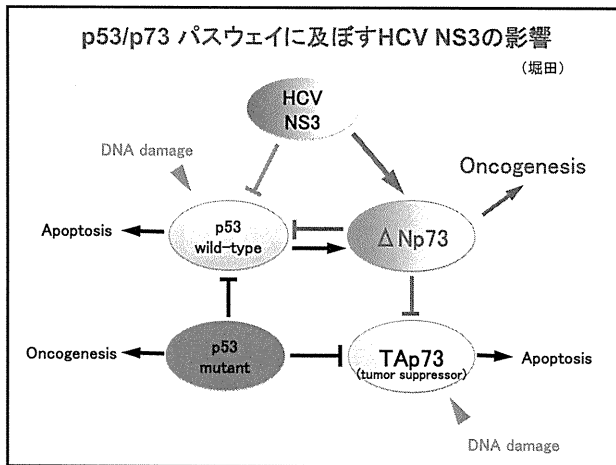


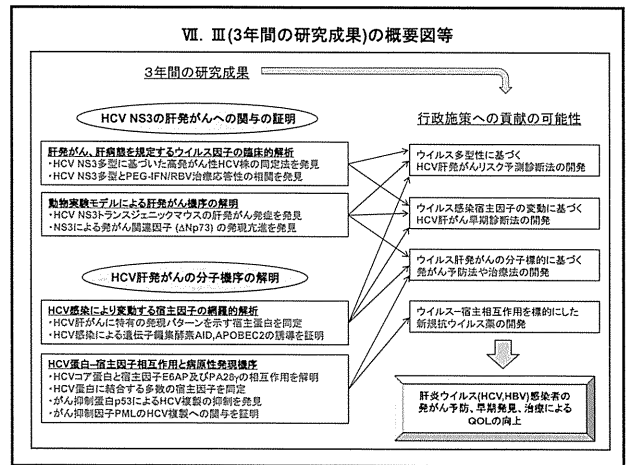
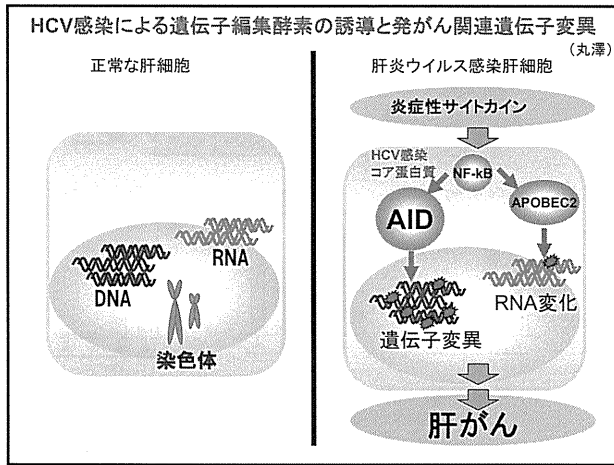
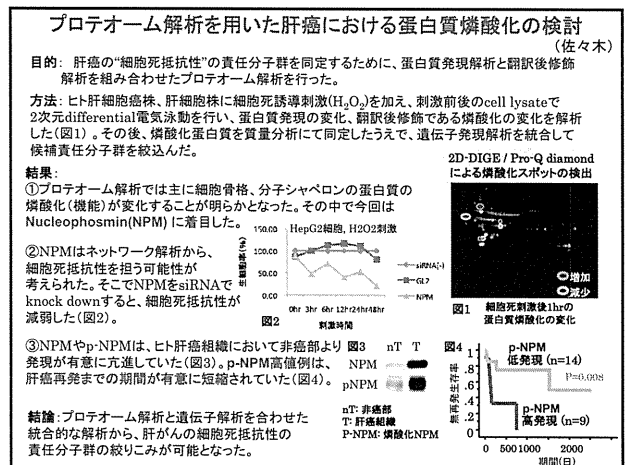
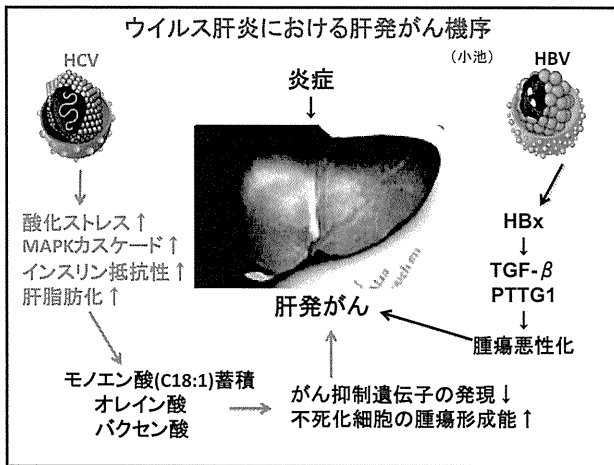
肝がん発症 Tgマウス 肝においてΔNp73の発現が亢進している (堀田)



全長NS3発現Huh7.5細胞をcisplatin処理するとΔNp73発現が亢進する (堀田)







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：肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究

課題番号：H21-肝炎-一般-010

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：小池和彦

所属研究機関：東京大学

所属部局：医学部附属病院

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 101,400,000 円 2 年目 101,400,000 円 3 年目 95,316,000 円 計 298,116,000 円

I. 研究の意義

(1)C 型肝炎ウイルスや B 型肝炎ウイルスは肝臓に病気を起こすウイルスであるが、一方、C 型肝炎、B 型肝炎では、疫学的な検討によって代謝および免疫系の障害の存在が明らかになってきている。

(2)これらについて、治療効果への影響を含め臨床的な観点から明らかにし、次いで基礎的研究によって原因・機序を分子レベルで究明する。慢性肝炎の進展抑制、治療効果改善のための新たな治療・予防法の開発が期待される。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)C 型肝炎や B 型肝炎において脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行に影響を与えることが示唆されているが、充分解明されたとはいえない。(2)抗ウイルス治療についても、ウイルスと代謝因子の相互作用を中心として解明されるべきことは多い。(3)ウイルス肝炎に合併する代謝性異常が脳・心血管障害に及ぼす影響も不明である(4) B 細胞リンパ腫における HCV の役割の日本における意義は不明である。これらの点について、臨床面からはまず詳細な臨床的解析を、基礎面からはモデルシステムの構築を行ない、分子医学的解析を含めた詳細な検討へと発展させる。これらの病態の合併が、いかなる健康障害に到るかを明らかにすることが期待される。これら肝炎ウイルスと代謝・免疫系との相互作用に関する解析データを基に、新規治療法の開発を図り、国民の健康増進に寄与することを目的とする。

III. 3 年間の研究成果 (下線は最終年度の成果を示す)

・研究代表者(小池和彦)：(1)HCV は抗酸化系を減弱し、酸化ストレスを異常増加させることを明らかにした。(2)タクロリムスが肝脂肪化、インスリン抵抗性、酸化ストレス過剰産生という C 型肝炎の病態を改善することを明らかにした。(3)日本人の C 型肝炎においてインスリン抵抗性がペグリバ療法の効果に与える影響は示されなかった。(4)分枝鎖アミノ酸が C 型肝炎の肝脂肪化を改善することを明らかにした。(5) 班全体研究によって、C 型肝炎患者における至適 BMI は健康成人とは異なることを明らかにした。

・研究分担者(岡上 武)：(1)非肥満者では HCV による PPAR α の発現低下が肝脂肪化に関与する。(2)肥満者では肝組織中の SREBP1c の発現が肝脂肪化に関与する。(3) hepcidin 合成障害が鉄過剰蓄積に関与している(4) 2 型トランスフェリン受容体やヘモジュベリンの発現低下が hepcidin の合成障害に関与する。

研究分担者(熊田博光)：(1)高齢 C 型初発肝癌の特徴として女性の慢性肝炎の症例が多い結果が得られた。コア aa70/91 置換がインスリン抵抗性に影響する結果が得られた。(2)コア aa70/91 置換がインスリン抵抗性に影響する結果が得られた。(3)コア aa70 が Gln(His) の場合は総コレステロール低値、中性脂肪高値、LDL コレステロール低値、空腹時血糖高値、肝細胞脂肪化が多かった。コア aa91 が Met の場合は糖尿病合併頻度が高かった。(4)HCV genotype 1b の 313 例で、コア蛋白 Gln70(His70) and/or Met91 の症例は、Arg70 and Leu91 の症例よりも肝発癌率が高率であった。

・研究分担者(石坂信和)：C 型慢性肝炎では、BMI が大きい症例では非肝炎例よりインスリン抵抗性が亢進していることが明らかになった。BMI の増減のインスリン抵抗性の増減に与える程度は、肝炎感染の有無によらず、ほぼ一定であることが明らかになった。

・研究分担者(水落利明)：(1)慢性 C 型肝炎患者末梢 B 細胞に HCV が感染していることを確認し、遺伝子改変に関与する AID(Activation-induced cytidine deaminase)及び癌化関連遺伝子の発現亢進を明らかにした。(2)CHC の B 細胞では HCV 感染に対する自然免疫が抑制されているために、HCV が持続感染する可能性を

示した。CHCにおいては、健常人に比較して末梢B細胞でのA20の発現が顕著に亢進していた。

・研究分担者(勝二郁夫):HCV感染細胞で肝細胞表面のGLUT2の発現低下が引き起こされ、糖の取り込みが抑制された。GLUT2プロモーター活性が抑制されることが原因であった。転写因子HNF-1 α がHCVによるGLUT2発現抑制に重要である。HCV感染細胞において転写因子HNF-1 α の蛋白発現量が減少していた。HNF-1 α の発現低下には翻訳後のライソゾーム依存性蛋白分解が関与していることを明らかにした。

・研究分担者(森屋恭爾):(1)脂質不飽和化酵素 Stearoyl CoA desaturase(SCD-1)を多価脂肪酸により発現抑制することで、HCVコア蛋白に起因する細胞の脂肪化、不飽和化が軽減された。

(2) コア蛋白発現系でSCD-1発現抑制を認める物質として、ピルビン酸、多価不飽和脂肪酸、FK506、スタチン、分枝鎖アミノ酸を同定した。

・研究分担者(松浦善治):コア蛋白と相互作用する宿主因子として3種のミトコンドリア蛋白を同定した。コア蛋白質発現細胞のシトクロムCオキシダーゼ活性が有意に低下していた。HCV感染細胞ではオートファジーが誘導される。オートファジーの誘導を阻害してもHCVの増殖には影響は認められなかったが、細胞内に顕著なライソゾーム由来の空胞が形成され細胞死が誘導された。(3) miR122を非肝臓由来細胞株に導入することによって、HCVゲノムの複製が可能であった。さらに、HCVの粒子産生には脂質代謝機構が重要な役割を演じていることが示された。

・研究分担者(小原恭子):HCV全長遺伝子をB細胞で特異的に発現するRzCD19Creマウスでは25%のマウスでBリンパ腫を発症した。このマウスモデルを用いてBリンパ腫発症に関連する因子としてBリンパ腫組織での腫瘍抑制因子A20の発現低下を見いだした。

・研究分担者(古庄憲浩):HCV持続感染は、頸動脈アテローム性動脈硬化症に対する脂質降下剤治療の効果を妨げることで、心筋障害を示すNT-proBNPが高値であり心不全との関連があることが示唆された。PEG-IFN/RBV治療推奨例はIL28BのTT群やインスリン抵抗性が低い症例で、TG/GG群では治療前にインスリン抵抗性の改善が重要である。

・研究分担者(中本安成):肝臓の慢性炎症の場におけるHBV遺伝子産物と宿主のがん抑制遺伝子(p53およびpRb)や転写因子(STAT3)との相互作用が、形質転換、がん化に促進的に作用することが示された。

・研究分担者(相崎英樹):メタボロミクス解析の結果、HCV感染では解糖系は著明に亢進していたものの、TCA回路、プリン、ピリミジン合成系など低下傾向にあり、特に電子伝達系が著明に低下していた。HCV複製複合体を含む膜画分からCreatine kinase B (CKB)を同定した。CKBはNS4A蛋白と結合し複製複合体内にリクルートされ、ウイルスRNA複製にATPを供給している可能性が示された。

・研究分担者(斎藤 泉):マウスAID(activation-induced cytidine deaminase)遺伝子をもつ組換えアデノウイルスの作製と供給を行なった。

・研究分担者(四柳 宏):日本人のC型慢性肝炎患者における至適BMIについて、班全体研究によって結論を出した。

IV. 今後考えられる新たな課題

3年間の成果を更に発展させ、国民の健康増進に寄与することを目指す。班全体研究としてはC型肝炎患者における肥満の基準決定を行っていく。(個々の班員の課題は割愛させていただきます)

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)C型肝炎の進展における肝脂肪化、インスリン抵抗性の影響を明らかにした。C型肝炎進展阻止への方策が期待できる。(2)C型肝炎の病態を改善する薬剤が見いだされ、HCVを排除できない患者での予後を改善できる可能性がある。(3)高齢化社会においてC型肝炎症例の高齢化現象が認められるが、高齢肝発癌の特徴を明らかにすることで、肝発癌予防目的の抗HCV療法ガイドラインにおける症例選択基準をより妥当なものにしていくことが出来る。(4)HCV感染の糖/脂質代謝要因に及ぼす影響を解明した。薬剤耐性メカニズムの解明や新規抗HCV療法の開発に繋がると思われる。(5)HCVが誘導する異常の発生機序解明から、これまでHCVが関与するとは思われていなかった疾病が明らかとなり、新規治療法の確立へ貢献する事が期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) 英文195編より抜粋した

・研究代表者(小池和彦)

1) 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.

2) Kojima K, Takata A, Vadnais C, Otsuka M, Yoshikawa T, Akanuma M, Kondo Y, Kang YJ, Kishikawa T, Kato N, Xie Z,

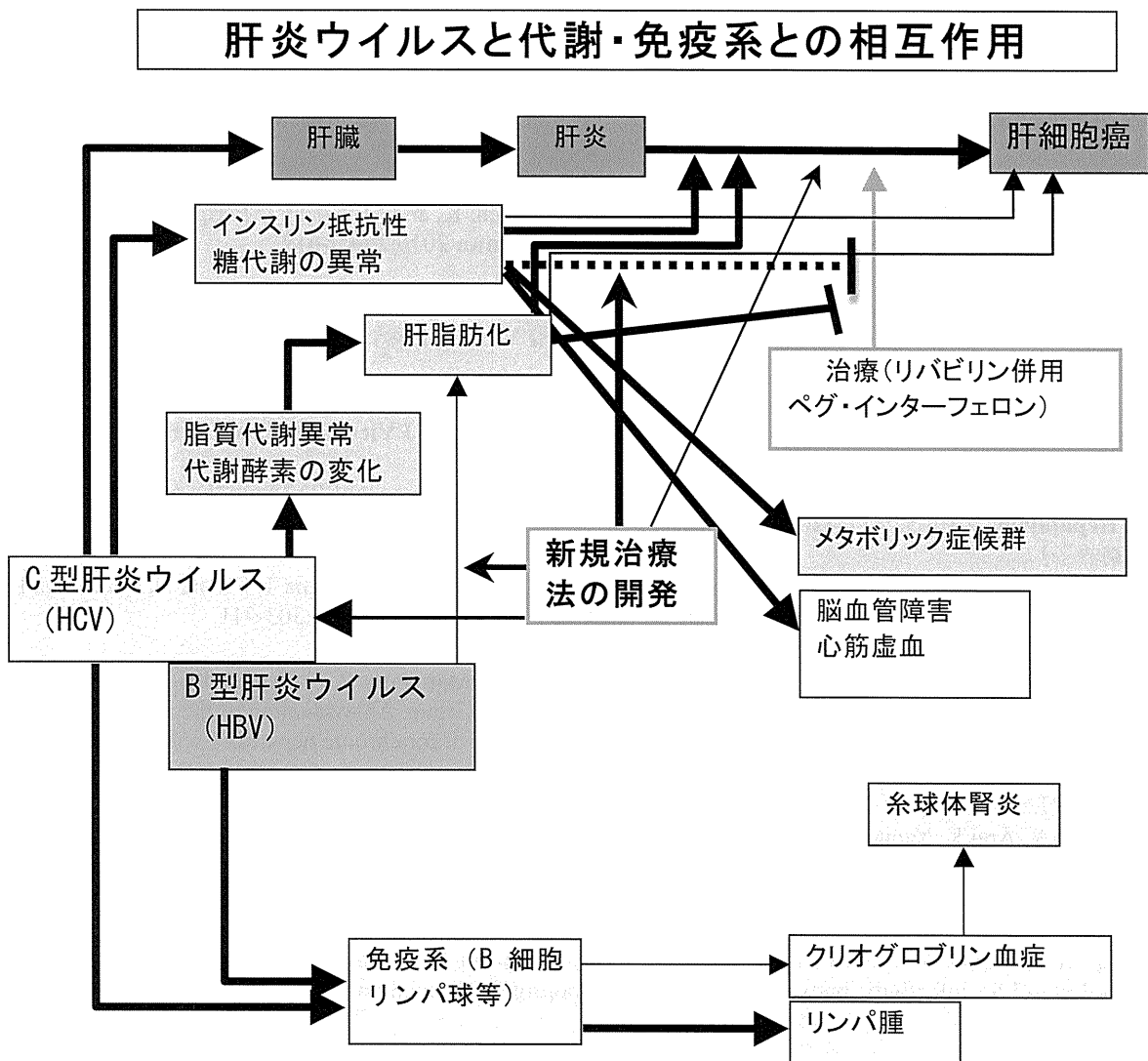
- Zhang WJ, Yoshida H, Omata M, Nepveu A, Koike K. MicroRNA122 is a key regulator of α -fetoprotein expression and biologically aggressive behavior of hepatocellular carcinoma. **Nat Commun** 2011 Jun 7;2:338. doi: 10.1038/ncomms1345. PubMed PMID: 21654638.
- 3) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, 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;43:455-458.
- ・研究分担者 (岡上 武)
- 1) 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;9:428-433.
- ・研究分担者 (熊田博光)
- 1) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, Kumada H. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. **Hepatology** 2011; 53:415-421.
- 2) 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, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin. **Hepatology** 2010; 52: 421-429.
- ・研究分担者 (石坂信和)
- 1) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. **J Atheroscler Thromb** 2010;17:476-485.
- ・研究分担者 (水落利明) :
- 1) Ito M, Masumi A, Mochida K, Kukihara H, Moriishi K, Matsuura Y, Yamaguchi K, and Mizuochi T. Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent infection of hepatitis C virus. **J Innate Immun** 2010;2:607-617.
- ・研究分担者 (勝二郁夫) :
- 1) Deng L, Shoji I, Oawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. **J Virol** 2011;85:8556-8568.
- ・研究分担者 (松浦善治) :
- 1) 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 Oct 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21994453.
- 2) Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, and Matsuura Y. Involvement of PA28g in the propagation of hepatitis C virus. **Hepatology** 2010; 52:411-420.
- ・研究分担者 (小原恭子) :
- 1) Amako Y, Tsukiyama-Kohara K, 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 *Tupaia belangeri*. **J Virol** 2010;84:303-311.
- ・研究分担者 (古庄憲浩) :
- 1) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwarra E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura 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** 2011 Nov 18. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06965.x. [Epub ahead of print] PMID: 22098185.
- ・研究分担者 (中本安成) :
- 1) 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.
- ・研究分担者 (相崎英樹) :
- 1) 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;92:2082-2087.
- ・研究分担者 (斎藤 泉) :
- 1) Takata Y, Kondo S, Goda N, Kanegae Y and 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.
- ・研究分担者 (四柳 宏) :
- 1) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, 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(4):545-555.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

下記に示すごとく、HBV、HCVは宿主の代謝系、免疫系と相互作用し、肝線維化の進展、肝癌の発生といった本質的な病態に関わっていると推測される。本研究班では、この相互作用を明らかにして、慢性ウイルス肝炎の病態を改善させ、肝硬変、肝癌の発生を抑制し、患者さんの生命予後、QOLの改善、医療費の抑制を目指した。

3年間に太線で示す部分を明らかにした。肝炎ウイルスが代謝系に与える影響、逆に、脂質・糖代謝系が肝炎の進展に与える影響については、太矢印で示される通り明らかにされた。細矢印で示される「代謝→肝細胞癌」の影響については次の課題であるとする。



●研究代表者の研究歴等

小池和彦 東京大学医学部附属病院消化器内科 教授

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1) 昭和55年東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部第一内科にて消化器内科、肝臓内科の臨床および臨床研究に従事。
- 2) 外部病院勤務後、昭和59年より国立予防衛生研究所（現、国立感染研、指導者 宮村達男博士）にて、分子ウイルス学、特にB型肝炎ウイルスに関して研究。
- 3) 昭和61年より米国癌研究所(NCI)、米国赤十字社ホランド研究所にてトランスジェニックマウス等の技術を用いて、アデノウイルスによる発癌、B型肝炎ウイルスによる肝発癌の研究に従事。
- 4) 平成元年より東京大学医学部第一内科にて、B型肝炎ウイルス(HBV)あるいはC型肝炎ウイルス(HCV)による病態発生機序、特に肝癌発生機序、脂質代謝異常、シェーグレン症候群などの肝外病変等について、主にトランスジェニックマウスの系と臨床サンプルを用いて研究。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 1) 消化器内科、肝臓内科の臨床においては当時、東京大学第一内科講師であった飯野四郎博士に指導を受け、ウイルス肝炎の臨床研究に従事した。四柳宏博士らと共同研究を行なった。
- 2) 国立予防衛生研究所（現、国立感染研）においては宮村達男腸内ウイルス部肝炎ウイルス室長（その後、国立感染研所長）に指導を受けた。
- 3) 米国癌研究所(NCI)、米国赤十字社ホランド研究所においては、Gilbert Jay博士の指導を受け、ウイルス発癌、癌遺伝子 *Ras* による発癌、主要組織適合遺伝子複合体 MHC、等の研究に従事。この際にトランスジェニックマウス技術を導入した。
- 4) 平成元年以降は、東京大学医学部第一内科、感染症内科、消化器内科にて、principal physician scientist として肝臓病の臨床および研究に従事した。前記の宮村達男博士、松浦善治博士（現、大阪大学微生物病研究所教授）、鈴木哲朗博士（現、浜松医科大学教授）らとは、今日まで継続的に共同研究を続けてきている。
- 5) 平成10年以降、C型肝炎のトランスジェニックマウスを用いた研究においては、フランス・ネッカー病院の Christian Brechot 博士（その後 INSERM 所長）、信州大学医学部青山俊文博士、米国 NIH の F. Gonzalez 博士らとも共同研究を行なってきた。
- 6) 平成20年以降、東京大学医科学研究所の松田浩一博士とC型肝炎における肝発癌感受性遺伝子の探索について GWAS (genome-wide association study) を用いて共同研究を行なっている。
- 7) 平成22年以降、東京大学医学部人類遺伝子学の徳永勝士博士とB型肝炎における肝発癌感受性遺伝子の探索について GWAS を用いて共同研究を行なっている。

・主な研究課題

- 1) HCV による肝発癌機序の解明とその制御法の開発
- 2) HCV によるミトコンドリア障害発生機序とそれに続く酸化ストレス過剰産生機序の解明とその制御法の開発
- 3) HCV による代謝性変化（脂質代謝、糖代謝、蛋白代謝）の発生機序と意義の解明およびその制御法の開発
- 4) HCV によるシェーグレン症候群等の肝外病変の発生機序の解明
- 5) C型肝炎における肝発癌感受性遺伝子の探索
- 6) 肝癌発生の性差に関する研究
- 7) HBV による肝発癌機序の解明とその制御法の開発
- 8) HBV の持続感染に関する研究：特に occult HBV 感染の意義に関する研究
- 9) B型肝炎における肝発癌感受性遺伝子の探索
- 10) 非B非C型肝炎の成因に関する研究

- 11) NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) の病態、成因に関する研究
- 12) NASH における肝発癌機序の解明とその制御法の開発
- 13) miRNA の肝発癌、肝炎病態における意義に関する研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

- 1) HCV による肝発癌機序の解明：C型慢性肝炎における肝発癌では炎症が重要と考えられている。では、ウイルス因子による発癌作用は存在しないのか、無いとすれば、いかにして「高頻度かつ多中心性な肝癌発生」という尋常ならざる発癌様式が達成されるのであろうか。この疑問を解決するために、主にトランスジェニックマウスを用いた手法によって、HCV による直接的な肝発癌作用を証明した (Nat Med 1998、Cancer Res 2001 など)。この研究により、日本肝臓学会賞 (織田賞) (1999 年) 「C型肝炎ウイルスによる肝発癌機序の解明」、ベルツ賞 (2000 年) 「感染症の分子基盤」等を受賞している。
- 2) HCV によるミトコンドリア障害発生機序の解明：前記モデルマウスを用いて、HCV による酸化ストレスの過剰産生がC型肝炎における肝発癌の主要な因子であることを示した (Cancer Res 2001)。この酸化ストレス過剰産生に関しては、その発生起源が肝細胞ミトコンドリアであること (Nat Med 1998、Hepatology 2009、J Med Virol 2010) を示した。特に、Hepatology 2009 の論文においては、HCV コア蛋白がミトコンドリア・シャペロンである prohibitin の機能を障害するために、ミトコンドリア電子伝達系のコンプレックスの障害を起こすことが活性酸素過剰産生の原因であることを示した。ウイルスによるシャペロン機能阻害による肝発癌という新たな機序を示したものである。また、免疫抑制薬であるタクロリムスが、ミトコンドリア保護作用を通して、酸化ストレスの減少をもたらすことを示した。
- 3) HCV による代謝性変化 (脂質代謝、糖代謝、蛋白代謝) 発生の機序と意義の解明とその制御法の開発：C型肝炎においては、肝脂肪化を初めとする脂質代謝異常を起こすことを世界に先駆けて発表し (J Gen Virol 1997、Nat Med 1998、BBRC 2001)、その後のC型肝炎研究の流れを作った。また、HCV によってインスリン抵抗性が引き起こされる機序も初めて示した (Gastroenterology 2004)。これらの変化は、SREBP-1c (PNAS 2007)、PPAR- α (J Clin Invest 2008)、RXR- α (Hepatology 2002) 等の転写因子と HCV との相互作用に基づくものであることも示した。また、最近では、免疫抑制薬であるタクロリムスがこれらのC型肝炎における代謝異常を改善すること (AM J Pathol 2009)、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) やピルビン酸が、C型肝炎における脂質代謝異常を改善すること (J Hepatol 2011) ことも示し、C型肝炎肝病態の治療法の開発にも力を注いでいる。
- 4) C型肝炎は全身性疾患であることを示してきた。一例として、C型肝炎患者においては、シェーグレン症候群に類似した唾液腺炎、涙腺炎を合併することが多いが、これはHCVによるシェーグレン症候群の発生であることをトランスジェニックマウスの系を用いて示した (PNAS 1997)。C型肝炎における肝外病変の発生機序を解明するものである。
- 5) C型慢性肝炎における肝発癌感受性遺伝子の探索をGWASを用いて行なった。MIC (MHC class I chain-related peptide) A 遺伝子近傍の遺伝子多型性 (SNP) をC型肝炎における肝癌発生感受性因子として同定した (Nat Genet 2011; 43: 455-458)。
- 6) HBV による肝発癌機序の解明とその制御法の開発：B型肝炎における肝発癌にはC型肝炎とは異なった臨床的側面が見られる。すなわち、加齢や炎症、肝疾患の進行は重要な因子であるが、B型肝炎の場合には、肝炎が軽微な若年者にも突然、肝癌が発生するという事実がある。このようなB型肝炎における肝発癌機序について、トランスジェニックマウスを用いて検討したところ、

HBV の X 遺伝子 (HBx) が発癌作用をもつことを明らかにすることができた (Nature 1991、Hepatology 1994、J Clin Invest 1994、Cancer Lett 1998、J Gen Virol 1999、Hepatology 2009、Hepatology 2010)。HBV が癌ウイルスであることを示す極めて重要な研究成果である。

- 7) HBV の持続感染に関する研究、および occult HBV 感染の意義に関する研究：HBV は大人において急性感染 (急性肝炎) をこした後も、一生体内 (肝臓内) に残存し、増殖し続けることを B 型急性肝炎患者の解析を通じて示した (Hepatology 1998、Transfusion 2001)。生体肝移植における HBV 感染既往ドナーからの HBV 感染や、癌化学療法における HBV 再活性化 (de novo B 型肝炎) という、その後に問題となった現象の基礎となるウイルス感染の病態を示すもので、その後の臨床・研究に与えた影響は大きい。
- 8) 肝発癌において microRNA が果たす役割を検討した。miR122 は α FP (α フェトプロテイン) の発現を制御し、肝癌の悪性度を規定していることを明らかにした (Nat Commun 2011 Jun 7;2:338)。miRNA と肝癌発生の関連性を示すものであり、肝発癌の制御に応用が期待される。
- 9) 非 B 非 C 型肝炎の成因に関する研究：HBs 抗原が陰性の肝癌患者においても HBV が存在し、一部が肝癌発生の成因となっている可能性について示した (J Infect Dis 2000、Cancer 2000)。現在の非 B 非 C 型肝炎の成因に関する研究の先駆けとなっている。
- 10) NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) の病態、成因に関する研究、NASH における肝発癌機序の解明とその制御法の開発：非 B 非 C 型肝炎の中で NASH 関連と思われる肝癌について、臨床的、病理学的な検討を行なっている。高齢、女性、肥満という性質を示す一群の肝癌患者が存在し、NASH による肝癌と推定されること、肝脂肪化の存在が肝癌発生に先立って消失すること、などを示してきている (論文投稿中)。

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

関連するもののみを抜粋した。

- 1) Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Shiina S, Yamashiki N, Mikami S, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Inoo S, Ohtomo K, Omata M, Yoshida H, Koike K. Characteristics of hepatocellular carcinoma nodules newly detected by computed tomography during arteriography and arterial portography: preliminary report of a randomized controlled trial. **Hepatology Int** 2011 Aug 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22020826.
- 2) Taguwa S, Kambara H, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Koike K, Moriishi K, Matsuura Y. Dysfunction of autophagy participates in vacuole formation and cell death in cells replicating hepatitis C virus. **J Virol** 2011 Oct 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21994453.
- 3) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N. Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. **Hepatology Res** 2011 Sep 15. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00871.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21917089.
- 4) Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablation techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. **Eur Radiol** 2011 Aug 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21858539.
- 5) 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, Koike K. Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. **J Hepatology** 2011 May 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21703185.
- 6) Takata A, Otsuka M, Kogiso T, Kojima K, Yoshikawa T, Tateishi R, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Direct differentiation of hepatic cells from human induced pluripotent stem cells using a limited number of cytokines. **Hepatology Int** 2011 Feb 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21484132.
- 7) Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. **Hepatology Int** 2011 Jan 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21484129.
- 8) 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, Koike K. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. **Int J Cancer** 2010 Dec 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21170963.

- 9) 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):11-17.
- 10) Ikeda H, Tateishi R, Enooku K, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Kume Y, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Ono T, Koike K, Yatomi Y. Prediction of hepatocellular carcinoma development by plasma ADAMTS13 in chronic hepatitis B and C. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2011; 20(10):2204-2211.
- 11) Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Collaborators: Hayashi N, Hiramatsu N, Ichida T, Ido A, Ikeda K, Inoue T, Iwasaki T, Izumi N, Kaneko S, Kasahara A, Koike K, Kudo M, Kumada T, Matsuzaki Y, Minami M, Minami Y, Okanoue T, Omata M, Osaki Y, Shiina S, Tanaka M, Toyoda H, Ueda Y, Yamashita T, Arii S, Egawa H, Fukumoto T, Hasegawa K, Kaido T, Kawasaki S, Kokudo N, Ku Y, Makuuchi M, Monden M, Nagano H, Takayama T, Tateishi R, Uemoto S, Yamasaki S, Kojiro M, Nakashima O, Sakamoto M, Matsui O, Murakami T, Takayasu K, Yoshimura K. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. **Dig Dis** 2011;29(3):339-64. Epub 2011 Aug 9.
- 12) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group. Cancer preventive effect of pegylated interferon α -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis. **Hepatol Res** 2011;41(10):955-964.
- 13) Otsuka M, Takata A, Yoshikawa T, Kojima K, Kishikawa T, Shibata C, Takekawa M, Yoshida H, Omata M, Koike K. Receptor for activated protein kinase C: requirement for efficient microRNA function and reduced expression in hepatocellular carcinoma. **PLoS One**. 2011;6(9):e24359. Epub 2011 Sep 15. PubMed PMID: 21935400. (2010IF 4.411)
- 14) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: Clinical features and prognostic factors. **Cancer** 2011;117(19):4475-4483.
- 15) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Okuse C, Moriya K, Suzuki M, Kato T, Iino S, Koike K, Itoh F. Nucleic acid substitutions and response to interferon in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with genotype C HBV infection. **J St. Marianna Univ** 2011; 2:31-38.
- 16) Takata A, Otsuka M, Kojima K, Yoshikawa T, Kishikawa T, Yoshida H, Koike K. MicroRNA-22 and microRNA-140 suppress NF- κ B activity by regulating the expression of NF- κ B coactivators. **Biochem Biophys Res Commun** 2011;411(4):826-831.
- 17) Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, Chayama K, Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, Seya T, Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will There Be an HCV Meeting in 2020? Summary of the 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. **Gastroenterology** 2011 Jul;141(1):e1-5.
- 18) Nakagawa H, Hirata Y, Takeda K, Hayakawa Y, Sato T, Kinoshita H, Sakamoto K, Nakata W, Hikiba Y, Omata M, Yoshida H, Koike K, Ichijo H, Maeda S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibits hepatocarcinogenesis by controlling the tumor-suppressing function of stress-activated MAPK. **Hepatology** 2011;54(1):185-195.
- 19) 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, Koike K. MicroRNA122 is a key regulator of α -fetoprotein expression and biologically aggressive behavior of hepatocellular carcinoma. **Nat Commun** 2011 Jun 7;2:338. doi: 10.1038/ncomms1345. PubMed PMID: 21654638. (on-line journal)
- 20) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: Experience in a Single Center. **Transplantation** 2011;91(11):1261-1264.
- 21) 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.
- 22) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka 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.
- 23) 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.
- 24) Kershenovich 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.
- 25) Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmair A, Amarapurkar 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.
- 26) 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)

- 27) Koike K, Miyoshi H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Effect of treatment with polyunsaturated fatty acids on HCV-or diet-induced fatty liver. **J Hepatol** 2011;54:1326.
- 28) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Omata M, Koike K. Utility of contrast enhanced ultrasonography with sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol Hepatol** 2011;26(4):759-764.
- 29) 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.
- 30) Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Fujie H, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. **Liver Int** 2011;31:197-205.
- 31) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection. **Oncology** 2010;78 Suppl 1:24-30.
- 32) Tejima K, Masuzaki R, Ikeda H, Yoshida H, Tateishi R, Sugioka Y, Kume Y, Okano T, Iwai T, Gotoh H, Katoh S, Suzuki S, Yatomi Y, Omata M, Koike K. Thrombocytopenia is more severe in advanced chronic hepatitis C than B with the same grade of splenomegaly. **J Gastroenterol** 2010;45:876-884.
- 33) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma-glutamyl transferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. **J Atheroscler Thromb** 2010;17:476-485.
- 34) Ikeda H, Ohkawa R, Watanabe N, Nakamura K, Kume Y, Okubo S, Yokota H, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Koike K, Yatomi Y. Plasma sphingosine 1-phosphate level is reduced in patients with chronic liver disease caused by hepatitis C. **Clin Chim Acta** 2010;411:765-770.
- 35) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Okamoto M, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Nagase Y, Suzuki Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Koike K, Suzuki M, and Itoh F. Effect of nucleoside analogue-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. **Hepatol Res** 2010; 40: 461-469.
- 36) Kanamori H, Yuhashi K, Ohnishi S, Koike K, Kodama T. RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus binds to its coding region RNA stem-loop structure, 5BSL3.2, and its negative strand. **J Gen Virol** 2010;91:1207-1212.
- 37) Tsujino T, Isayama H, Koike K. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. **N Engl J Med** 2010;362:1343-1344.
- 38) 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;82:776-792.
- 39) Molina-Jiménez F, Benedicto I, Murata M, Martín-Vílchez S, Seki T, Pintor-Toro JA, Tortolero M, Moreno-Otero R, Okazaki K, Koike K, Barbero JL, Matsuzaki K, Majano PL, López-Cabrera M. Expression of pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1)/securin in hepatitis B virus-associated liver diseases: Evidence for a hepatitis B virus X protein-mediated inhibition of PTTG1 ubiquitination and degradation. **Hepatology** 2010;51:777-787.
- 40) Hmwe SS, Aizakia H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. **Antiviral Res** 2010;85:520-524.
- 41) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT STUDY GROUP. Prolonged treatment with PEG-IFN a-2b and ribavirin can improve SVR in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. **Hepatol Res** 2010;40:135-144.
- 42) Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver disease. **Hepatol Res** 2010;40:69-82.
- 43) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. **J Rheumatol** 2010;37:410-416.
- 44) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. **J Atheroscler Thromb** 2009;16:764-771.
- 45) Moriya K, 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 hepatitis C virus core protein: Analysis using mouse model and cultured cells. **Am J Pathol** 2009;175:1515-1524.
- 46) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. **Hepatology** 2009;50:378-386.
- 47) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. **Hepatol Res** 2009;39:657-663.
- 48) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida H, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B. **Hepatology** 2009;49:1203-1217.
- 49) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, Koike K, Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. **J Biol Chem** 2009;284:3513-3520.

- 50) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. **Atherosclerosis** 2009;204:619-623.
- 51) Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. **J Gastroenterol** 2009;44supl:82-88.
- 52) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. **Biomed Chromatogr** 2009;23:480-487.
- 53) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR-alpha is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. **J Clin Invest** 2008;118:683-694.
- 54) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. **Int J Cancer** 2008;122:124-131.
- 55) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with human immunodeficiency virus in Japan. **Hepatology** 2008;38:310-314.
- 56) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. **Hepatology** 2008;38:252-258.
- 57) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. **Transpl Infect Dis** 2008;10:110-116.
- 58) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol** 2008;23:S87-91.
- 59) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. **J Hepatology** 2008;48:858-879.
- 60) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. **Hepatology** 2008;38:775-783.
- 61) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007;104:1661-1666.
- 62) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. **Hepatology** 2007;37:2-5.
- 63) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway. **J Virol** 2007;81:1727-1735.
- 64) Ishizaka N, Saito K, Furuta K, Matsuzaki G, Koike K, Noiri E, Nagai R. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. **Hypertens Res** 2007;30:195-202.
- 65) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. **World J Gastroenterol** 2007;13:964-969.
- 66) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. **JAMA** 2007;297:1435-1442.
- 67) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, Yamakado M. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. **Diabetes Res Clin Pract** 2007;78:72-76.
- 68) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. **J Gastroenterol** 2007;42:329-335.
- 69) Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. **J Infect Chemother** 2007;13:134-140.
- 70) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. **J Gastroenterol Hepatol** 2007;22:S108-111.
- 71) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. **Hepatology** 2007;37:S38-S43.
- 72) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. **Hepatology** 2007;37:731-739.
- 73) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. **J Proteome Res** 2007;6:2841-2849. (6.9)
- 74) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: differences in gender and hypertensive status? **Hypertens Res** 2007;30:1059-1064.
- 75) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. **Hypertens Res** 2007;30:1035-1041.
- 76) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a systemic disease: virus and host immunologic responses underlie hepatic and extrahepatic manifestations. **J Gastroenterol** 2007;42:857-865.

- 77) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. **Transplant Proc** 2007;39:3271-3275.
- 78) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. **Intervirol** 2006;49:51-57.
- 79) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. **Hepatol Res** 2006;34:65-76.
- 80) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. **J Gastroenterology** 2006;41:292-294.
- 81) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. **World J Gastroenterol** 2006;12:3759-3759.
- 82) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. **J Infect Chemother** 2006;12:227-232.
- 83) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. **J Gastroenterol** 2006;41:981-986.
- 84) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living donor liver transplantation recipient. **Transpl Infect Dis** 2006 ;8:222-225.
- 85) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. **J Gastroenterol** 2005;40:329-336.
- 86) Koike K. Steatosis in chronic hepatitis C: fuel for overproduction of oxidative stress? **J Gastroenterol** 2005;40:664-665.
- 87) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. **J Hepatol** 2005;43:757-763.
- 88) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. **Hepatol Res** 2005;33:145-150.
- 89) Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2005;3:S132-S135.
- 90) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol** 2004;39:563-569.
- 91) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. **Gastroenterology** 2004;126:840-848.
- 92) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? **Gastroenterology** 2004;127:1280-1281.
- 93) Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. **Hepatol Res** 2003;25: 371-376.
- 94) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. **Hepatology** 2003;38:820-828.
- 95) Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y. Proteasome activator PA28g-dependent nuclear retention and degradation of hepatitis C virus core protein. **J Virol** 2003;77:10237-10249.
- 96) Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K. Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis. **Oncology** 2002;62: 29-37.
- 97) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Topilco, Samson-Bouna M-E, Chretien Y, Pessayre D, Koike K, Chapman J, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. **FASEB J** 2002;16: 185-194.
- 98) Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of Hepatitis C Virus Core Protein with Retinoid X Receptor- α Modulates its Transcriptional Activity. **Hepatology** 2002;35:937-946.
- 99) Koike K. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol** 2002;37:55-64.
- 100) Koike K, Moriya K, Kimura S. Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma: Transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol** 2002;17:394-400.
- 101) Koike K. Remission of breakthrough hepatitis in chronic hepatitis B patients on lamivudine. **J Gastroenterol** 2002;37:988-990.
- 102) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Hino K. HBV DNA in serum of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion** 2002;42:1616-1617.
- 103) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimura S, Koike K, Miyamura T. Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice transgenic for hepatitis C virus core protein. **Virology** 2002;304:415-424.
- 104) Moriya K, Todoroki T, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Ishibashi K, Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Increase in the concentration of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver with hepatitis C: analysis in transgenic mice and humans. **Biophys Biochem Res Commun** 2001;281:1207-1212.
- 105) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. **Gastroenterology** 2001;120:1564-1565.

- 106) Koike K. Hepatitis viruses update. **Internal Medicine** 2001;40:173-175.
- 107) Koike K. The role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis. **Dig Liver Dis** 2001;33:2-6.
- 108) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Frequent b-catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res** 2001;20:39-51.
- 109) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. **Cancer Res** 2001;61: 4365-4370.
- 110) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Shimoda K, Hino K, Iino S, Koike K. Frequent presence of hepatitis B virus in the sera from HBs antigen-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion** 2001;9:1093-1099.
- 111) Hirayama M, Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hashimoto N, Koike K, Kimura S, Yasuda K, Iino S, Green J. IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. **Clin Exp Immunology** 2001;126:92-100.
- 112) Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. **Cancer** 2000;88:2478-2486.
- 113) Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kato T, Nishioka K, Takayama T, Makuuchi M, Iino S, Kimura S, Koike K. Virological analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. **J Infect Dis** 2000;181:1920-1928.
- 114) Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hirayama M, Iino S, Yasuda K, Koike K, Kimura S, Milich DR. Emergence of the precore mutant late in chronic hepatitis B infection correlates with the severity of liver injury and mutations in the core region. **Am J Gastroenterol** 2000;95:2894-2904.
- 115) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Koike K, Chapman J, Pessavre D, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus (HCV) core protein inhibits VLDL liver secretion: An in vivo model of virus-lipid interaction. **J Hepatol** 2000;32: 33-33.
- 116) Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. **J Med Virol** 1999;59:141-145.
- 117) Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kanegae Y, Kimura S, Saito I, Koike K. Induction of apoptosis upon the switch-on of the hepatitis B virus X gene mediated by Cre/loxP recombinase system. **J Gen Virol** 1999;80: 3257-3266.
- 118) Koike K, Shimotohno K, Okada S, Okamoto H, Hayashi N, Ueda K, Kaneko S, Koike K, Yokosuka O, et al. Survey of hepatitis B virus co-infection in hepatitis C virus-infected patients suffering from chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in Japan. **Jpn J Cancer Res** 1999;90: 1270-1272.
- 119) Koike K. Transgenic mouse models of viral hepatitis: Insight into viral hepatocarcinogenesis. **Viral Hepatitis Rev** 1999;5:177-203.
- 120) Maruyama T, Kuwata S, Koike K, Iino S, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maekawa H, Yamada H, Shibata Y, Milich DR. Pre-core wild type DNA and immune complexes persist in chronic hepatitis B after seroconversion: no association between genome conversion and seroconversion. **Hepatology** 1998;27:245-253.
- 121) Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Regulation of Fas gene expression in HeLa cells as determined by modified RT-PCR. **Cell Mol Life Sci** 1998;54:186-190.
- 122) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. **Hepatology** 1998;27:1377-1382.
- 123) Yotsuyanagi H, Koike K, Meng M, Ogata I, Kimura K, Okubo A. Exacerbation of autoimmune chronic hepatitis by hantaviral infection. **Scand J Infect Dis** 1998;30:81-83.
- 124) Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, Ishida T, Shoda E, Miyazaki K, Sunaga S, Horie R, Koike K, Ogata I, Tahara T, Kato T, Nakahara K, Kariya K, Higashihara M. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. **Thrombo Haemostasis** 1998;79:1106-1110.
- 125) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nat Med** 1998;4:1065-1068.
- 126) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S. Compensatory apoptosis in preneoplastic liver of transgenic mouse model for hepatocarcinogenesis. **Cancer Lett** 1998;134:181-186.
- 127) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Kurokawa K, Miyamura T. Sialadenitis resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;94:233-236.
- 128) Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. **J Gen Virol** 1997;78:1527-1531.
- 129) Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Bandai K, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Hepatitis G virus in the liver and serum of patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res** 1997;8:21-27.
- 130) Moriya K, Fujie H, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Tsutsumi T, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins expressed in transgenic liver. **Jpn J Med Sci Biol** 1997;50:169-177.
- 131) Moriya K, Matsukura M, Kurokawa K, Koike K. *In vivo* inhibition of hepatitis B virus gene expression by antisense

- phosphorothioate oligonucleotides. **Biochem Biophys Res Commun** 1996;218:217-223.
- 132) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. **Hepatology** 1996;24:10-13.
- 133) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Intrahepatic levels of hepatitis C virus RNA after interferon treatment: eradication of the minus strand RNA correlates sustained remission of hepatitis. **Int Hepatol Commun** 1995;3:82-90.
- 134) Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hino K, Iino S, Kurokawa K. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. **J Med Virol** 1995;45:236-239.
- 135) Yasuda K, Koike K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maruyama T, Hino H, Sugata F, Kurokawa K, Iino S. One-point quantitative determination of pre-treatment serum hepatitis C virus RNA predicts long-term responsiveness to high-dose interferon therapy. **Int Hepatol Commun** 1995;3:144-153.
- 136) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Hepatitis C virus genotypes and development of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1995;76:1352-1355.
- 137) Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Matsuura Y, Suzuki T, Saito I, Iino S, Kurokawa K, Miyamura T. Expression of hepatitis C virus envelope proteins in transgenic mice. **J Gen Virol** 1995;76:3031-3038.
- 138) Koike K. Hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis. **Intervirol** 1995;38:134-142.
- 139) Matsukura M, Koike K, Zon G. Antisense phosphorothioates as antiviral against human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV). **Toxicol Lett** 1995;82-83:435-438.
- 140) Maruyama T, Schodel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, Milich DR. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. **Gastroenterology** 1994;106:1006-1015.
- 141) Koike K, Moriya K, Iino S, Yotsuyanagi H, Endo Y, Miyamura T, Kurokawa K. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. **Hepatology** 1994;19:810-819.
- 142) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Iino S, Kurokawa K. Induction of cell cycle progression by hepatitis B virus HBx gene expression in quiescent mouse fibroblasts. **J Clin Invest** 1994;94:44-49.
- 143) Moriya K, Yasuda K, Koike K, Yotsuyanagi H, Ichinose S, Kurokawa K, Iino S. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C. **J Gastroenterology** 1994;29:514-517.
- 144) Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K, Yasuda K, Hino K, Kurokawa K. Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. **J Med Virol** 1993;40:35-38.
- 145) Maruyama T, McLachlan A, Iino A, Koike K, Kurokawa K, Milich DR. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. **J Clin Invest** 1993;91:2586-2595.
- 146) Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. **Gastroenterology** 1993;105:1141-1151.
- 147) Iino S, Hino K, Kondo T, Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Kurokawa K. Interferon therapy for non-A, non-B chronic hepatitis. **Gastroenterologia Japonica** 1991;26:224-229
- 148) Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. **Nature** 1991;351:317-320.

特許取得

「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

・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

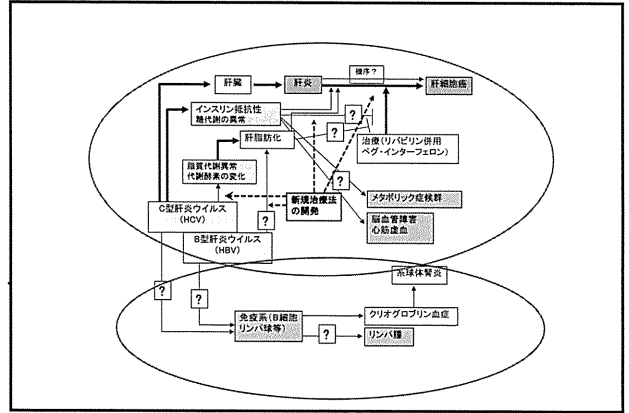
※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

- ⑦ C型肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発等に関する研究（24190701）に研究代表者として申請するべく準備中である。

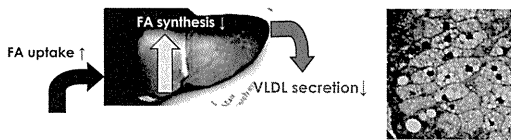
肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究
(ウイルス病因班)
(H21-肝炎一般-010)

研究組織

主任研究者 東京大学医学部 消化器内科 小池和彦
 分担研究者 大阪府済生会吹田病院 岡上 武
 虎の門病院 熊田博光
 九州大学医学部 総合診療部 古庄憲浩
 福井大学 消化器内科 中本安成
 大阪医科大学 循環器内科 石坂信和
 東京大学医学部 感染症内科 四柳 宏
 東京大学医学部 感染制御学 森屋森爾
 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 水落利明
 大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 松浦善治
 熊本大学 感染症阻止学(一鹿見島大) 小原恭子
 神戸大学大学院医学系研究科 微生物学分野 膳二都夫
 国立感染症研究所 ウイルス2部 相崎英樹
 東京大学医科学研究所 遺伝子解析施設 斎藤 泉



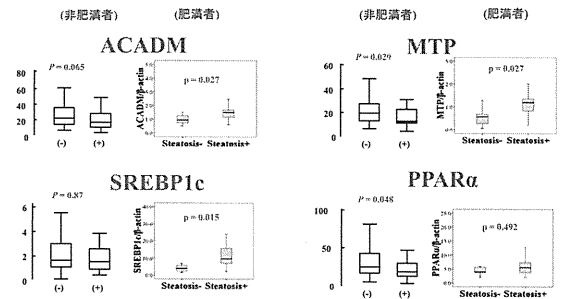
HCV感染は肝脂肪化を誘発する



1. SREBP-1c の発現がコア蛋白によって増加
→ 中性脂肪の産生増加
2. microsomal triglyceride transfer protein (MTP) の活性低下
→ 肝からのVLDL分泌の抑制
3. HCVによるインスリン抵抗性(Insulin resistance)の誘発
→ 脂肪酸(fatty acid)の末梢からの放出、肝への取り込みの増加

Shintani Y, et al., Gastroenterology 2004
 Perlemuter G, et al., FASEB J 2002
 Morishii K, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2007

C型肝炎患者での非肥満者(BMI<25)と肥満者(BMI≥25)の
脂質代謝関連遺伝子発現の比較



肥満症例ではSREBP-1c、MTP、ACADMの発現亢進が肝脂肪化と関連し、SREBP-1cは発現レベルが肝脂肪化の面積と正に相関していた。 岡上班員

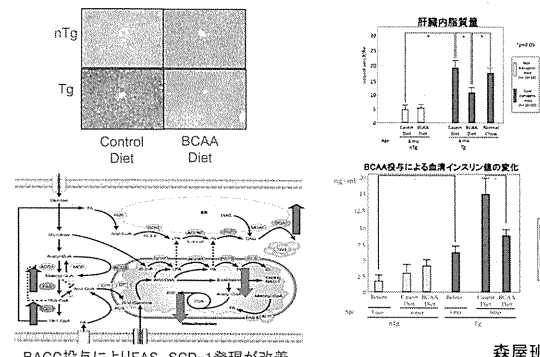
班共同研究
C型肝炎において5%以上の肝臓の脂肪化に関する因子

因子	単変量解析		多変量解析	
	p	オッズ比	p	オッズ比
年齢	0.5600	0.9897		
性	0.2885	0.8075		
Staging	0.3431	1.0751		
Grading	0.0252	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
SBMI	<0.0001	1.1421	0.0339	1.1208
ALT	0.0081	1.0056	0.5047	1.0020
g-GTP	0.0004	1.0072	0.9520	0.9998
AFP	0.7310	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	0.0137	1.1172	0.9905	0.9973
Ferritin	0.0005	1.0023	0.4224	1.0010
Platelet	0.9725	0.9997		
HCC合併の有無	0.0539	0.6876		

BMI高値と血清中性脂肪高値が、5%以上の肝細胞の脂肪化に寄与する因子であることが明らかになった。

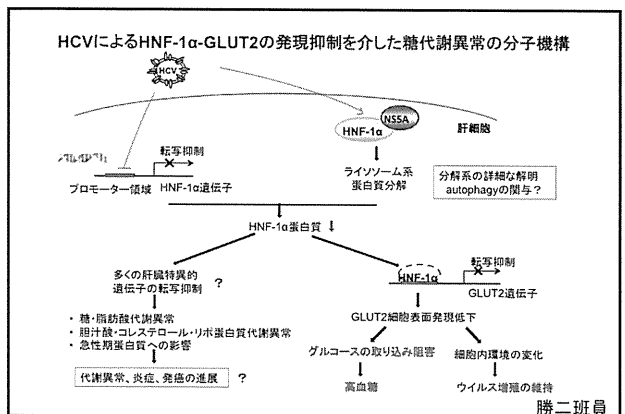
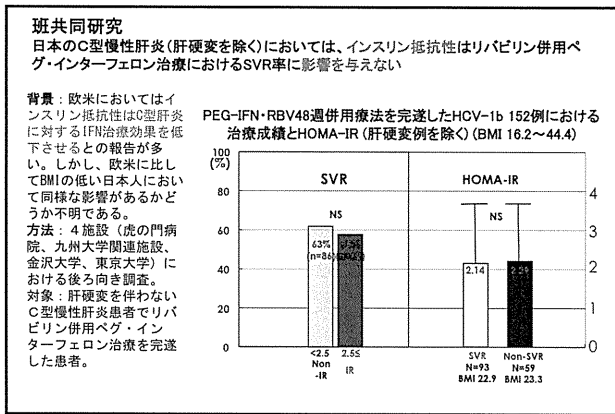
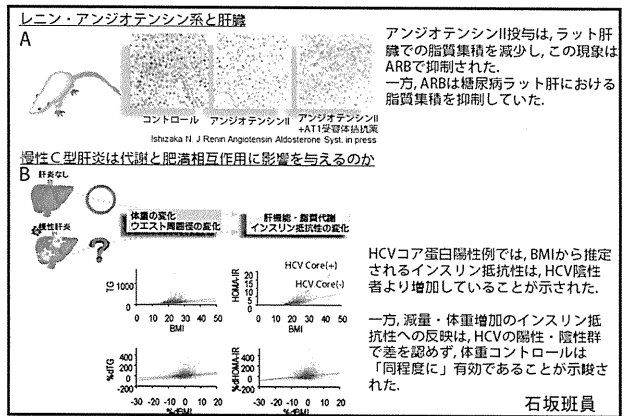
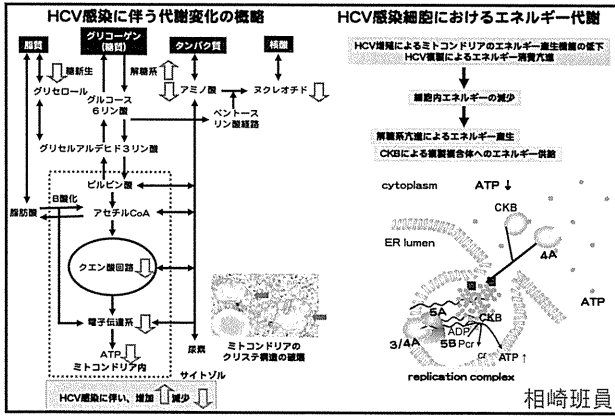
(n=501)
 東京大学
 虎の門病院
 済生会吹田病院
 福井大学
 九州大学

BCAA(分枝鎖アミノ酸)投与によるC型肝炎病態の改善



BACC投与によりFAS、SCD-1発現が改善

森屋班員



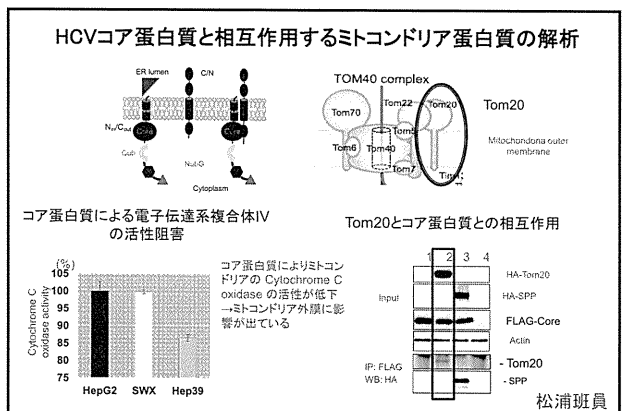
C型肝炎の肝病態における鉄蓄積パターンの意義について

肝細胞内蓄積 (HC) と網内皮系細胞蓄積(REC)

岡上班員

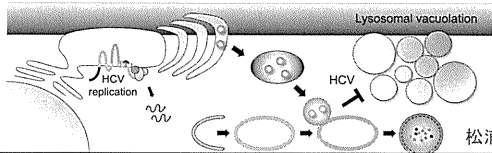
	Stage 1-2 (n=113)	Stage 3-4 (n=26)	univariate	multivariate
Age	54.6 ± 11.6	58.6 ± 8.7	0.052	-
Sex (male/female)	47/66	16/10	0.052	-
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.5	26.8 ± 4.4	0.001	0.013
DM (yes/no)	6/107	5/21	0.033*	0.265
HCV genotype	1a/1b/2a/2b	1/10/2/2	0.246*	-
HCV serotype	GI/G2		0.556*	-
HCV-RNA (logIU/ml)	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 (IU/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 (%)	5.8 ± 1.2	5.5 ± 0.7	0.963	-
Ferritin (ng/ml)	204.9 ± 199.9	222.8 ± 166.7	0.661	-
Susatosis (0/1/2/3)	66/27/15/5	6/8/7/5	0.0002*	0.399
HC iron (0/1/2/3/4)	55/24/19/12/4	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



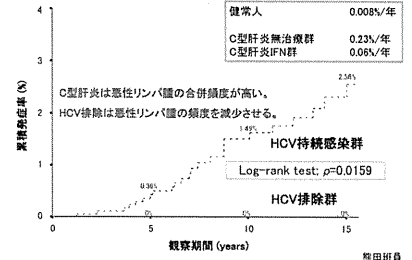
HCV感染とオートファジー

- ✓HCVのレプリコン細胞や感染細胞ではオートファジーが誘導される。オートファジーの誘導を阻害してもHCVの増殖には影響は認められなかったが、細胞内に顕著なライソソーム由来の空胞が形成され細胞死が誘導された。
- ✓オートファジーはHCVの複製や増殖に関与しない
- ✓オートファジーを阻害するとライソソーム/後期エンドソームの空胞化を引き起こす
- ✓オートファジーはHCVに感染した細胞の生存に必要である



C型肝炎におけるIFN治療効果と悪性リンパ腫出現率

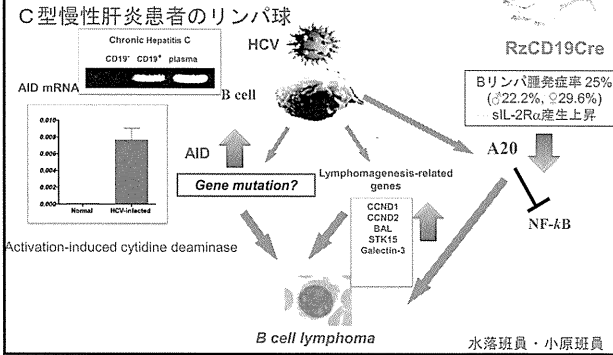
HCVとリンパ腫



C型肝炎は悪性リンパ腫の合併頻度が高い。
HCV排除は悪性リンパ腫の頻度を減少させる。
Log-rank test: $p=0.0159$

松田班員

HCV infection and Lymphomagenesis



まとめ

