

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwasa J, Shimizu M, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H.</u>	Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ- <i>db/db</i> mice.	Cancer Sci	101	460-467	2010
Kumada H, Okanoue T, Onji M, <u>Moriwaki H.</u> Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40	1-7	2010
Kumada H, Okanoue T, Onji M, <u>Moriwaki H.</u> Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40	8-13	2010
Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Naiki T, Hayashi H, Uematsu T, Sugihara J, Tomita E, Shimizu M, Nagaki M, <u>Moriwaki H.</u>	Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients: A prospective, case-series study.	Hepatol Res	40	376-382	2010
Komi Y, Sogabe Y, Ishibashi N, Sato Y, <u>Moriwaki H.</u> Shimokado K, Kojima S.	Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway.	Lab Invest	90	52-60	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M.	Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.	Hepat Res Treat	In press		2011
Izumi N.	Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	26S	115-22	2011
Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	J Hepatol	In press		2010
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N.	Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: Dta maining analysis.	J Med Virol	In press		2010
Izumi N.	Diagnosis and treatment algorithm of the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline.	Oncology	78	78-86	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, <u>Izumi N</u> .	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatol Res	40	870-877	2010
Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, <u>Izumi N</u> , Mizokami M, Kudo M.	Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009.	Hepatol Res	41	1-21	2011
Chayama K, Hayes CN, Yoshida K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, <u>Izumi N</u> , Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H.	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	40	1155-1167	2010
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, <u>Izumi N</u> .	Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis.	J Gastroenterol	In press		2010
Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, <u>Izumi N</u> , Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M.	Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B.	Hepatol Int	4	414-422	2010
<u>Izumi N</u> , 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 45 <sup>th</sup> annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepatol Res	40	347-68	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, <u>Izumi N</u> , Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y	The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res.	40	1-7	2010
Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, <u>Izumi N</u> .	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res	40	251-60	2010
Watanabe S, Enomoto N, Koike K, <u>Izumi N</u> , Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT study group.	Prolonged treatment with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan.	Hepatol Res	40	135-44	2010
Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Enomoto N.	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model.	Biosystems	99	70-8	2010
Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamiyo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, <u>Tanaka E</u>	Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients.	J Infect Dis			In press
Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, <u>Tanaka E</u> .	Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis.	J Gastroenterol	46 (suppl)	48-55	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, <u>Tanaka E</u> , Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M.	Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009.	Hepatol Res	41 (1)	1-21	2011
Hatta T, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda H, Murayama H, Kurozumi M, Ueda K, Komatsu M, Nagaya T, Joshita S, Kodama R, <u>Tanaka E</u> , Uehara T, Sano K, Tanaka N.	Accurate and simple method for quantification of hepatic fat content using magnetic resonance imaging: a prospective study in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease.	J Gastroenterol	45 (12)	1263-71	2010
Joshita S, Nakazawa K, Koike S, Kamijo A, Matsubayashi K, Miyabayashi H, Furuta K, Kitano K, Yoshizawa K, <u>Tanaka E</u> .	A case of granulocyte-colony stimulating factor-producing hepatocellular carcinoma confirmed by immunohistochemistry.	J Korean Med Sci	25 (3)	476-80	2010
Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, <u>Tanaka E</u> , Nakamura M, Ishibashi H, Ota M.	Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Hepatol	53 (3)	537-41	2010
Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, <u>Tanaka E</u> , Ota M.	A2BP1 as a novel susceptible gene for primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	Hum Immunol	71 (5)	520-4	2010
Joshita S, Yoshizawa K, Sano K, Kobayashi S, Sekiguchi T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, <u>Tanaka E</u> .	A patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib tosylate showed massive tumor lysis with avoidance of tumor lysis syndrome.	Intern Med	49 (11)	991-4	2010
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, <u>Tanaka E</u> , Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40 (1)	1-7	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, <u>Tanaka E</u> , Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40 (1)	8-13	2010
Matsumoto A, Maki N, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S, <u>Tanaka E</u> .	Comparison of hepatitis B virus DNA, RNA, and core related antigen as predictors of lamivudine resistance in patients with chronic hepatitis B	Shinshu Medical Journal	58 (4)	153-62	2010
Nagaya T, Tanaka N, Suzuki T, Sano K, Horiuchi A, Komatsu M, Nakajima T, Nishizawa T, Joshita S, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Nakayama J, <u>Tanaka E</u> , Aoyama T.	Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH.	J Hepatol	53 (4)	724-31	2010
Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, <u>Tanaka E</u> , Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y.	Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment.	Dig Dis Sci	55 (7)	2095-101	2010
Tanaka N, Zhang X, Sugiyama E, Kono H, Horiuchi A, Nakajima T, Kanbe H, <u>Tanaka E</u> , Gonzalez FJ, Aoyama T.	Eicosapentaenoic acid improves hepatic steatosis independent of PPARalpha activation through inhibition of SREBP-1 maturation in mice.	Biochem Pharmacol	80 (10)	1601-12	2010
Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M, Komatsu M, Horiuchi A, Hamamoto K, Iguchi C, Nakayama Y, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Aoyama T, <u>Tanaka E</u> .	Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits.	J Gastroenterol	45 (6)	666-72	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsutsui M, Tanaka N, Kawakubo M, Sheena Y, Horiuchi A, Komatsu M, Nagaya T, Joshita S, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Aoyama T, <u>Tanaka E</u> , Sano K.	Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels.	J Clin Gastroenterol	44 (6)	440-7	2010
Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, <u>Tanaka E</u> , Honda T, Ota H.	Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis.	Am J Surg Pathol	34 (9)	1241-9	2010
田中榮司	B型肝炎再活性化の病態と対策	日本消化器病学会雑誌	107 (9)	1417-25	2010
溝上雅史, 田中榮司, 茶山一彰, 田中靖人, 黒崎雅之, 泉並木, 荒瀬康司, 熊田博光, 今関文夫, 横須賀收, 工藤正俊.	日本肝臓学会コンセンサス神戸2009 B型肝炎の診断と治療	肝臓	51 (5)	243-60	2010
Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, <u>Chayama K</u> .	ITPA Polymorphism Affects Ribavirin-induced Anemia and Outcome of Therapy - a Genome-wide Study of Japanese HCV Patients.	Gastroenterology.	139 (4)	1190-7	2010
Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, <u>Chayama K</u> .	Practical Evaluation of a Mouse with Chimeric Human Liver Model for Hepatitis C Virus Infection Using an NS3-4A Protease Inhibitor.	J Gen Virol	91 (Pt 7)	1668-77	2010
Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, Imamura M, Takahashi S, Hayes CN, <u>Chayama K</u> .	HBx protein is indispensable for development of viremia in human hepatocyte chimeric mice.	J Gen Virol	91 (Pt 7)	1854-64	2010
Huang YW, <u>Chayama K</u> , Tsuge M, Takahashi S, Hatakeyama T, Abe H, Hu JT, Liu CJ, Lai MY, Chen DS, Yang SS, Kao JH.	Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B.	AntivirTher	15 (2)	177-84	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, <u>Chayama K</u> , Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M.	Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection.	J Hepatol	52 (6)	791-9	2010
Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M, <u>Chayama K</u> .	Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adefoviro combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Antimicrob Agents Chemother	54 (8)	3205-11	2010
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Chayama K</u> .	Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients.	J Hepatol.	53 (3)	439-43	2010
Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Kiyohashi K, Kitazume A, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, <u>Chayama K</u> , Wakita T, Watanabe M.	Cell culture and in vivo analyses of cytopathic hepatitis C virus mutants.	Virology.	405 (2)	361-9	2010
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, <u>Chayama K</u> , Nakamura Y, Kumada H.	Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin.	Hepatology	52 (2)	421-9	2010



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaoka T, Hiraga N, Takahashi S, Takaki S, Mitsui F, Tsuge M, Nagaoki Y, Kimura Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Tashiro H, Ohdan H, <u>Chayama K</u> .	Prolongation of interferon therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation: analysis of predictive factors of sustained virological response, including amino acid sequence of the core and NS5A regions of hepatitis C virus.	Scand J Gastroenterol	45 (12)	1488-1496	2010
Suda G, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Tasaka-Fujita M, Funaoka Y, Watanabe T, Nitta S, Kiyohashi K, Azuma S, Kakinuma S, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, <u>Chayama K</u> , Watanabe M.	IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones.	Virology	10407 (1)	80-90	2010
<u>Chayama K</u> , 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.	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	in press	in press	2011
Ide T, Sata M, <u>Chayama K</u> , Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.	Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.	Hepatol Int	8:4 (3)	594-600	2010
<u>Chayama K</u> , Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, <u>Sakisaka S</u> , Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H.	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2010 Oct 7
Ide T, Sata M, <u>Sakisaka S</u> , Nakamuta M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H	Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan	Hepatol Res	40	557-565	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyagi T, <u>Takehara T</u> , Nishio K, Shimizu S, Kohga K, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.	Altered interferon-alpha-signaling in NK cells from the patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Hepatol	53	424-430	2010
Nishida C, Uto H, <u>Oketani M</u> , Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H.	Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	45 (3)	326-34	2010
桶谷 眞、坪内博仁.	B型肝炎再活性化による劇 症肝炎の現状と対策	日本消化器病 学会雑誌	107 (9)	1426-1433	2010
山田典栄、 <u>四柳宏</u> 、 <u>奥瀬千晃</u> 、 安田清美、鈴木道博、小池和彦	B型急性肝炎におけるHBs 抗原陽性持続期間の検討	肝臓	51 (9)	534-535	2010
Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, <u>Nomura H</u> , Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J	Pegylated interferon $\alpha$ -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C.	World J Gastroenterol.	16	4400-4409	2010
Nishimura J, Masaki T, Arakawa M, <u>Seike M</u> , Yoshimatsu H.	Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates the expression of PPAR $\alpha$ and uncoupling protein in diet-induced obese mice.	J Nutr.	140	496-500	2010
Arakawa M, Masaki T, Nishimura J, <u>Seike M</u> , Yoshimatsu H.	The effects of branched-chain amino acid granules on the accumulation of tissue triglycerides and uncoupling proteins in diet-induced obese mice.	Endocr J	58 (3)	161-170	2011
Kondo Y, <u>Ueno Y</u> , Kakazu E, Kobayashi K, Shiina M, Tamai K, Machida K, Inoue J, Wakui Y, Fukushima K, Obara N, Kimura O, Shimosegawa T.	Lymphotropic HCV strain can infect human primary naive CD4(+) cells and affect their proliferation and IFN-gamma secretion activity.	J Gastroenterol	46	232-41	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue J, <u>Ueno Y</u> , Wakui Y, Niitsuma H, Fukushima K, Yamagiwa Y, Shiina M, Kondo Y, Kakazu E, Tamai K, Obara N, Iwasaki T, Shimosegawa T	Four-year study of lamivudine and adefovir combination therapy in lamivudine-resistant hepatitis B patients: influence of hepatitis B virus genotype and resistance mutation pattern.	J Viral Hepat	18	206-15	2011
Alpini G, Franchitto A, Demorrow S, Onori P, Gaudio E, Wise C, Francis H, Venter J, Kopriva S, Mancinelli R, Carpino G, Stagnitti F, <u>Ueno Y</u> , Han Y, Meng F, Glaser S	Activation of alpha(1)-adrenergic receptors stimulate the growth of small mouse cholangiocytes via calcium-dependent activation of nuclear factor of activated T cells 2 and specificity protein 1.	Hepatology	53	:628-39.	2011
Woo K, Sathe M, Kresge C, Esser V, <u>Ueno Y</u> , Venter J, Glaser SS, Alpini G, Feranchak AP.	Adenosine triphosphate release and purinergic (P2) receptor-mediated secretion in small and large mouse cholangiocytes.	Hepatology	52	1819-28	2010
Wakui Y, Inoue J, <u>Ueno Y</u> , Fukushima K, Kondo Y, Kakazu E, Obara N, Kimura O, Shimosegawa T	Inhibitory effect on hepatitis B virus in vitro by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, rosiglitazone.	Biochem Biophys Res Commun	396	508-14.	2010
<u>Ueno Y</u> , Ambrosini YM, Moritoki Y, Ridgway WM, Gershwin ME	Murine models of autoimmune cholangitis.	Curr Opin Gastroenterol	26	274-9	2010
Obara N, Fukushima K, <u>Ueno Y</u> , Wakui Y, Kimura O, Tamai K, Kakazu E, Inoue J, Kondo Y, Ogawa N, Sato K, Tsuduki T, Ishida K, Shimosegawa T	Possible involvement and the mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice.	J Hepatol	53	326-334	2010

### 3. 平成23年度 総括・分担研究報告書

## ウイルス性肝炎における最新の治療法の 標準化を目指す研究に関する研究

### 班員・班友名簿

代表	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院	院長
分担	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
〃	豊田成司	北海道厚生連 札幌厚生病院	院長
〃	森脇久隆	岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学	教授
〃	泉並木	武蔵野赤十字病院消化器科	副院長
〃	田中榮司	信州大学医学部消化器内科	教授
〃	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
〃	向坂彰太郎	福岡大学医学部消化器内科学講座 ／ウイルス性肝炎・肝癌先端医療研究講座	教授
〃	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
〃	桶谷眞	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学 専攻人間環境学口座消化器疾患・生活習慣病学	講師
〃	四柳宏	東京大学大学院生態防御感染症学	准教授
〃	日浅陽一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	准教授
協力者	野村秀幸	国家公務員共済連合会 新小倉病院診療部	部長
〃	吉岡健太郎	藤田保健衛生大学肝胆膵内科	教授
〃	清家正隆	大分大学医学部第一内科	診療准教授
〃	上野義之	東北大学大学院医学系研究科消化器内科	准教授

#### 〔事務局〕

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

# 目 次

## I. 共同研究報告書

1. IL-28B minor allele 症例の Peg・IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果  
に関する研究 .....147  
竹原 徹郎
2. HCV genotype 2a,2b における Peg・IFN+Ribavirin 併用療法の再治療効果  
に関する研究 .....153  
茶山 一彰
3. 肝硬変症例の脾摘または肝動脈塞栓術後の IFN (Ribavirin 併用療法含む) の  
治療効果に関する研究 .....160  
清家 正隆
4. HBV genotype A の慢性肝炎の治療効果に関する研究 .....163  
熊田 博光
5. 非代償性肝硬変に対する核酸アナログ製剤の治療効果に関する研究 .....166  
森脇 久隆

## II. 分担研究報告

1. 透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN  $\alpha$  2a 治療の検討に関する研究 .....171  
桶谷 眞
2. IFN  $\beta$ /RBV 治療時の ITPA genotype と血小板数変動についての検討  
に関する研究 .....175  
野村 秀幸
3. リバビリンによる抗 HCV 作用機序に関する研究 .....178  
日浅 陽一
4. ALT 持続正常 1b 型 HCV キャリアーの病態と Core 領域のアミノ酸置換  
に関する検討に関する研究 .....181  
岡上 武
5. C 型肝炎からの肝発癌リスク因子の解析に関する研究 .....187  
泉 並木
6. DFPP 併用治療が免疫細胞に与える影響に関する研究 .....190  
上野 義之
7. C 型慢性肝炎における ARFI による非侵襲的肝線維化評価に関する研究 .....192  
吉岡健太郎
8. B 型慢性肝炎のインターフェロン治療効果とウイルス因子に関する研究 .....196  
四柳 宏
9. ADV および ETV に対する耐性出現とその後の治療効果に関する研究 .....199  
豊田 成司

10. B型肝炎の自然経過例における HBs 抗原消失の予測に関する研究 .....	202
	田中 榮司
11. HBV、潜在性 HBV、HCV 相互作用の検討に関する研究 .....	205
	向坂彰太郎
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	209

# I. 共同研究報告



# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 共同研究報告書

### IL-28B minor allele 症例の Peg-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨:Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された IL28B minor allele を有する C 型慢性肝疾患 356 例(1 型高ウイルス量症例 293 例;平均年齢:55.4±10.6 歳、2 型高ウイルス量症例 63 例;平均年齢:53.7±13.3 歳)を対象とし、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果に關与する因子を検討した。1 型高ウイルス量症例における検討では、著効率は 21.5%、無効率は 68.6%であり、2 型高ウイルス量症例の検討では著効率は 81.7%(RVR 41.3%)、無効率は 3.3%であった。1 型高ウイルス量症例における著効に寄与する因子の検討では、年齢と ISDR が有意な独立因子であった。治療期間中の HCV-RNA 陰性化に寄与する因子の検討では、年齢、HCV-RNA、Core70 が有意な独立因子であった。また、HCV-RNA 陰性化時期別著効率の検討では、minor allele 症例であっても、RVR 例で全例(4/4)、EVR 例で約 8 割、LVR 例で約 5 割に著効を認め、既報の major allele の治療効果とほぼ同等であった。

#### 共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

原田直毅 大阪大学消化器内科学

#### A. 研究目的

C 型慢性肝疾患の治療法である

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の 1 型高ウイルス量群における著効率は約 50%であり、残りの 50%はウイルス排除が得られない難治群である。難治症例の予測因子として IL28B の SNP 測定が有用であり、IL28B minor allele 症例における著効率は低率であることが報告されている。この IL28B minor allele 症例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法において、治療効果に關与する因子を明らかにすることにより、IL28B minor allele 症例における治療効果を向上できる可能性がある。そこで、本研究では IL28B minor allele 症例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における、治療効果に關与する因子について検討した。

#### B. 研究方法

班研究登録施設(表 1)において Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 293 例を解析対象とした(表 2)。1 型高ウイルス量症例の平均年齢は 55.4±10.6 歳、男性 137 例/女性 156 例、Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果は、著効 63 例/再燃 29 例/無効 201 例であった。治療効果に關与する因子は、 $\chi^2$  検定、Mann-Whitney 検定、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

#### C. 研究結果

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績は 1 型高ウイルス量症例におけるウイルス陰性化率は 4 週で 3.3%(9/266)、8 週で 16.3%(44/269)、24 週で 32.8%(88/269)、観察終了時で 21.6%(58/269)であった。2 型高ウイルス量症例では 4 週 48.3%(29/60)、8 週で 88.3%(53/60)、24 週で 96.7%(58/60)、観察終了時で 81.7%(49/60)であった。

Response guided therapy (RGT, 治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化を認めた EVR 症例に対

しては48週治療、治療開始12週でのHCV-RNA陽性であり治療開始後24週でHCV-RNA陰性化を認めたLVR症例に対しては72週治療)が施行された1型高ウイルス量症例において、著効に関与する因子を求めた(表3)。単変量解析にて年齢、HCV-RNA、血小板値、ISDRが有意な因子であった。これらの因子を共変量とし多変量解析を行ったところ年齢、ISDRが著効に関与する独立した予測因子であった。同様に、RGTを施行された1型高ウイルス量症例におけるウイルス消失(著効+再燃)に関与する因子を求めた(表4)。単変量解析にて年齢、Fibrosis、HCV-RNA量、Core70、Core70/91、ISDR、Peg-IFN投与量が有意な因子であった。これらの因子を共変量とし多変量解析を行ったところ年齢、HCV-RNA量、Core70がウイルス消失に関与する独立した予測因子であった。1型高ウイルス量症例の全症例におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率の検討では、minor allele症例であっても、48週治療においてRVRが得られた群では100%(4/4)、EVR群では81.0%(17/21)、LVR群では46.2%(6/13)に著効が得られた。72週治療においてEVR群では77.8%(7/9)、LVR群では50%(12/24)に著効が得られた。また、今回の検討では延長投与による治療効果の向上は明らかでなかった。

#### D. 考察

1型高ウイルス量症例の著効率は21.5%、無効率は68.6%であった。2型高ウイルス量症例の著効率は81.7%、無効率は3.3%であり、minor allele症例であっても著効率は良好であった。1型高ウイルス量症例における著効に寄与する因子の検討では、年齢とISDRが有意な独立因子であった。Minor allele症例であっても、早期にウイルス消失が得られる症例では高い

著効率が得られるため、治療を行う際には治療反応性を参考にし、治療継続の可否を決定することが重要である。HCV-RNA陰性化に寄与する因子の検討では、年齢、HCV-RNA、Core70が有意な独立因子であった。高齢、HCV-RNA高値、Core70アミノ酸置換を有するminor allele症例はPeg-IFN/Ribavirin無効群である可能性が高く、テラプレビルを含む3剤治療を行ってもSVRを達成する確率は低いことが予測されることから、数年後の新規治療法までの待機も考慮される。しかし発癌のハイリスク症例については早期の治療介入が必要であろう。

#### E. 結論

IL-28B minor allele症例に対するPeg-IFN+Ribavirin併用療法において、年齢、ISDRが著効に関与する独立した予測因子であった。また、年齢、HCV-RNA量、Core70がウイルス消失に関与する独立した予測因子であった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表:

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

- therapy. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):604-11.
- 2) Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Shigekawa M, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Shimizu S, Tsujimoto Y, Hayashi N. Delayed-onset caspase-dependent massive hepatocyte apoptosis upon fas activation in bak/bax-deficient mice. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):240-51.
- 3) Miyagi T, Shimizu S, Tatsumi T, Nishio K, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Differential alteration of CD56(bright) and CD56(dim) natural killer cells in frequency, phenotype, and cytokine response in chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2011 Aug;46(8):1020-30.
- 4) Tsunematsu H, Tatsumi T, Kohga K, Yamamoto M, Aketa H, Miyagi T, Hosui A, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2012 Jan 15;130(2):356-64.
- 2) 小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎. “新規治療をふまえた難治性 C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法の治療戦略” シンポジウム「テーラーメイド医療時代の C 型肝炎治療戦略」 第 39 回日本肝臓学会西部会 (岡山) 2011
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得：なし
  2. 実用新案登録：なし
  3. その他：なし

2. 学会発表：

- 1) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する新薬を踏まえた Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の適応と限界” シンポジウム「C型肝炎治療の新たな展開」 第 15 回日本肝臓学会大会、第 53 回日本消化器病学会大

・ 愛媛大学	24例
・ 大分大学	6例
・ 済生会吹田病院	20例
・ 新小倉病院	44例
・ 東京大学	8例
・ 東北大学	24例
・ 虎の門病院	105例
・ 広島大学	214例
・ 福岡大学	15例
・ 藤田保健衛生大学	33例
・ 武蔵野赤十字病院	14例
・ 大阪大学	75例

表1. 施設別登録症例 (50音順)

	Genotype 1			Genotype 2
	All (n=293)	TG (n=264)	GG (n=29)	All (n=63)
Age (years old)	55.4 ± 10.6	55.4 ± 10.2	54.8 ± 13.8	53.7 ± 13.3
Sex; male/female	137 / 156	127 / 137	10 / 19	29 / 34
HCV RNA (log IU/ml)	6.4 ± 0.5	6.4 ± 0.5	6.0 ± 0.5	6.2 ± 1.0
Past IFN therapy; naïve/experienced	179 / 114	167 / 97	12 / 17	43 / 20
Activity; A0/A1/A2/A3	9 / 107 / 85 / 11	8 / 95 / 74 / 11	1 / 12 / 11 / 0	3/25/12/3
Fibrosis; F0/F1/F2/F3/F4	4/109/59/38/7	4/95/53/34/7	0/14/6/4/0	2/25/11/5/1
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	4755 ± 1404	4780 ± 1409	4528 ± 1358	5373 ± 1848
Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	2495 ± 939	2524 ± 950	2237 ± 799	2767 ± 1130
Hemoglobin (g/dl)	14.1 ± 1.5	14.1 ± 1.5	13.8 ± 1.6	14.1 ± 1.5
Platelet (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.5 ± 5.7	16.2 ± 5.7	18.9 ± 5.6	15.8 ± 5.6
ALT (IU/l)	70 ± 65	69 ± 60	80 ± 100	61.5 ± 46.1
ITPA; CC / CA / AA	150 / 49 / 2	138 / 48 / 2	12 / 1 / 0	-
Core70/91; WW/MW/WM/MM	39 / 68 / 42 / 73	35 / 64 / 35 / 68	4 / 4 / 7 / 5	-
Antiviral effect; SVR/Relapse/NR (%)	63/29/201 (21.5/9.9/68.6)	56/28/181 (21.2/10.6/68.2)	7/1/21 (24.1/3.4/72.4)	47/9/2 (81.0/15.5/3.4)

表2. 患者背景