

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

潜在性肝炎の解析に関する研究

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）

研究要旨

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。血中 HBV-DNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HBV-DNA を検出した。血中 HCV-RNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HCV-RNA を検出した。肝組織中に残存する HCV-RNA は炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。

A. 研究目的

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。

問題が残る。血中 HCV-RNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HCV-RNA を検出した。

B. 研究方法

HBV 潜在性肝炎患者の肝組織からの
HBV-DNA 検出

HCV 潜在性肝炎患者の肝組織からの
HCV-RNA 検出

（倫理面への配慮）

本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会（倫ヒ第 92 号）においても了承済みである。

D. 考察

肝組織中に残存する HCV-RNA は炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。HBV-DNA の測定感度についても検討の余地がある。

C. 研究結果

血中 HBV-DNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HBV-DNA を検出した。HBsAg escape mutant と考えられる 1 例で、肝組織中 HBV-DNA は陰性で測定感度にも

E. 結論

血中 HBV 陰性で HBV 潜在性肝炎患者の肝組織内に HBVDNA が検出される。血中 HCV 陰性症例でどの程度発癌に関与するかを今後検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A,

- Iijima H, Aarii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 ; 20 : 234-42
2. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013 : S1590-8658(13)00061-3. [Epub ahead of print]
 3. Tamura Y, Suda T, Aarii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment. *Dig Dis Sci.* 2013 ; 58 : 2406-12
 4. Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 471-8
 5. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2013 ; [Epub ahead of print]
 6. 飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫. 血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者のQOLに及ぼすリーバクトOR配合顆粒の影響. *Medicine and Drug Journal.* 2013 ; 49 : 127-39
 7. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep 18. pii: S1542-3565. [Epub ahead of print]
 8. Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin

combination therapy for chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

9. Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. Dig Dis. 2013 ; 31 : 472-9

2.学会発表

1. Aoki T, Iijima H, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Yoh K, Hashimoto K, Nakano C, Ikeda N, Tanaka H, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S. Analysis of risk factors for aiming at early detection of hepatocellular carcinoma. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2012) 2013.11 Washington
2. 青木智子, 飯島尋子, 西口修平. アルコールが肝発癌に与える影響. 第 99 回日本消化器病学会総会 2013 .3 鹿児島

3. 青木智子, 西口修平, 飯島尋子. Shear wave による肝線維化診断と発癌予測. (シンポジウム) 日本超音波医学会第 86 回学術集会(JSUM2012) 2013.5 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
- 3.その他

潜在的肝炎ウイルス感染の解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 相崎 英樹

研究要旨 自然治癒例や IFN 著効例でも HCV 残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが効率的に HCV RNA が検出されたことから「潜在的 HCV 感染」という新しい概念が提唱された。分担研究者の病院における「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について調べ、現状を確認した。自然治癒例や IFN 著効例で、血中 HCV 遺伝子が陰性の症例でも、肝臓組織内にウイルス遺伝子が潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

研究協力者：市野瀬志津子（東京医科歯科大・機器分析センター）

A. 研究目的

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出された HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者等についてウイルス学的、組織学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。

B. 研究方法

（1）潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

分担研究者の所属する各拠点病院における「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について、HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者に分けて、症例数を調べた。

（2）「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

C 型肝炎、B 型肝炎から治癒し、血中 HBV DNA、HCV RNA 陰性後、肝機能異常が継続している症例について、採血および同時期に肝生検を行う。肝生検サンプルはウイルス核酸検査用と電子顕微鏡観察用に分けて、ウイルス核酸検査用サンプルは凍結後感染研に輸送し、電子顕微鏡観察用サンプルはその場で処理後共同研究者の医科歯科大学へ輸送する。

（3）電子顕微鏡での組織観察

感染性クロン HCV JFH1 を感染させた Huh7 細胞をポジコンとし、更に血中 HCV RNA 量が多い患者の生検サンプルもポジコンとした。ネガコンとして、Huh7 細胞および完全な正常肝組織の取得は難しいので、NASH 等の患者の生検サンプルを用いた。

（倫理面の配慮）

各種研究材料の取り扱い及び組換え DNA 実験は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換え DNA 実験委員会等の承認を受けて行った。本調査についての倫理的側面は各大学医学部倫理審査委員会で審査承認を得ることになっている。

C. 研究結果

（1）潜在的肝炎ウイルス感染の症例数の把握

6 拠点病院で観察下にある「潜在的肝炎ウイルス感染」症例について調べたところ、HCV 自然治癒例は数名程度、IFN 著効例は 50-350 名、occult HBV 肝炎患者は数名存在することが判明した。

（2）「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

まずポジコンとして、C 型慢性肝炎患者のうち、血中 HCV RNA 量が多い 3 症例について、その肝臓組織内のウイルス量と比較した。肝臓組織内の HCV RNA 量は 10^5 copies/ug Total RNA 程度であり、これは血中の HCV RNA 量 10^{6-7} copies/ml と相関した。次に「血中ウイルス遺

伝子陰性・肝障害持続例」について解析を行ったところ、肝組織内の HCV RNA 量は 10^{3-4} copies/ug Total RNA であり、血中 HCV RNA は定量不能であった。そこで、5' UTR 領域を標的とした HCV 遺伝子定性 PCR を行ったところ、バイオプシおよび患者血清、いずれも陽性の所見が得られた。

次に血中 HBV DNA 陰性・肝障害持続例について肝組織内の HBV S、Pre-core/core、X、Pol 領域について、定性 PCR を行ったところ 4 症例中 I 症例にてウイルス遺伝子を検出した。

(3) HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察

まず HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞について、電顕観察を行った。HCV 感染に伴う細胞内オルガネラ変化として、細胞質の空胞化、核膜の不整・核膜孔の増加、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、グリコーゲン顆粒の増加、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加、等の所見が認められた。

上記の HCV 感染肝細胞で見られた所見に注目し、HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加等の所見が観察され、これらの所見は NASH 患者ではあまり見られなかった。これらの所見のうち、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像は NASH に比べて著明に増加していた。HCVRNA 陽性肝炎患者では脂肪滴の増加も観察されたが、これは NASH 患者でも同様の所見が見られた。

さらに上記の HCVRNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察で見られた所見に注目して、HCVRNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加が認められた。

D. 考察

HCV 持続キャリアの血中 HCVRNA の自然治癒率は 14% (Hattori, 2003)、19.4% (Kondili, 2002) という報告があるが、このような自然治癒例や IFN 著効例でも HCV 残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが効率に HCVRNA が検出されたことから「潜在的 HCV 感染」という新しい概念が提唱された。

分担研究者の病院を対象に、HCV 自然治癒例、IFN 著効例、occult HBV 肝炎患者等について現状を確認し、多くの症例が存在する可能性が示された。

「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について、組織内のウイルス量を解析したところ、C 型肝炎症例では血中では困難だったものの、肝組織内からウイルス遺伝子を定量可能であった。

「血中 HCV 遺伝子陰性・肝障害持続例」について、肝臓組織の電顕観察では、細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加の所見が見られた。「脂肪滴周囲に強いシグナル」はウイルス粒子産生の場合と考えられており、「ミトコンドリアのクリステ構造の破壊」は、HCV によるミトコンドリア障害を示しているものと考えられた。「膜小胞の集積像」では PV, SARS CoV, MHV, EAV でも複製の場とされている double membrane vesicles (DMVs) と思われた。

E. 結論

自然治癒例や IFN 著効例で、血中 HCV 遺伝子が陰性の症例でも、肝組織内にウイルスが潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。定期的なフォローアップが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Alyl HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusahara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, Biochem Biophys Res Commun. 2014;443:808-13.
- 2) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- β type I receptor. Sci Rep. 2013;22:3243.

- 3) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;440:515-20.
- 4) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol.* 2014;95:60-65.
- 5) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem.* 2013;288:31715-27.
- 6) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003589.
- 7) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One.* 2013;18;8(7):e68992.
- 8) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology.* 2013;145:447-55.
- 9) 相崎英樹, HCV感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、東京、2013;245:666-667.
- 10) Liu HM, Aizaki H, Machida K, Ou JH, Lai MM. Hepatitis C virus translation preferentially depends on active RNA replication. *PLoS One.* 2012;7:e43600.
- 11) Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology.* 2012;10:29-38.
- 12) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, Kato T. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1943-9.
- 13) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLoS Pathogen* 2012;8:e1002561.
- 14) 田中純子、小山富子、相崎英樹. C型肝炎ウイルス(HCV)による感染. 日本臨床ウイルス学会、臨床とウイルス、2012;40:28-35.
- 15) 相崎英樹、HCV感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)、医学の歩み、2012; in press.
- 16) 相崎英樹、HCV粒子形成に関与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto第14回学術集会記録集、メディカルトリビューン、2012;30-33.
- 17) 相崎英樹、C型肝炎ウイルスの生活環、細胞、ニューサイエンス社、東京、2012; in press.
- 18) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLoS Pathogen* in pres. s.
- 19) 田中純子、小山富子、相崎英樹. C型肝炎ウイルス(HCV)による感染. 日本臨床ウイルス学会、臨床とウイルス、in press.
- 20) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J Gen.Virol.* 2011;92:2082-7.

- 21) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407:135-40.
- 22) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology.* 2011;410:38-47.
- 23) 相崎英樹、脇田隆字、HCV感染における脂質代謝の変化とメタボロミクス解析、肝胆膵、東京、2011:948-953.
- 24) 相崎英樹、鈴木哲朗、脇田隆字、HCV生活環における脂質の役割、日本臨床、日本臨床社、大阪、2011: 59-63.
- 25) 鈴木哲朗、原弘道、相崎英樹、鈴木亮介、政木隆博、C型肝炎ウイルスの複製と粒子形成、日本ウイルス学会、雑誌ウイルス、東京、2011、60、87-92.
2. 学会発表
- 1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuhara H, Wakita T : Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23, Shanghai, China.
- 2) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 3) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, 2013.10.20-23. Shanghai, China.
- 4) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 5) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Identification of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 6) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 2013.10.28-29.
- 7) Suzuki R, Konishi E, Ishikawa T, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with a DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. Keystone Symposia, Positive Strand RNA Viruses, Boston, U.S.A.

2013. 4. 28-5. 3

8) Aizaki H, Dynamic metabolomics change in HCV-infected cells, The 2013 Italy-Japan Liver Workshop “Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links”, Italy 2013. 10. 20-21.

9) Aizaki H, Watanabe N, Aoyagi H, Hmwe SS, Watashi K, Suzuki R, Kojima S, Matsuura T, Wake K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules, International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Osaka, 2013. 9. 23-25.

10) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Yaguchi S, Matsumoto M, Shirouzu M, Yokoyama S, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Kojima S HCV NS3 protease plus TNF- α promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- β type I receptor, 第20回肝細胞研究会, Osaka, 2013. 9. 26-27.

11) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro, The 12th Awaji international forum on infection and immunity, 2013. 9. 10-13.

12) Nagamori S, Aizaki H, Matsumoto Y, Isozumi N, Wiriyasermkul P, Matsuura T, Kanai Y, Comprehensive and comparative proteomics reveals alterations of metabolomics between monolayer and three-dimensional cell cultures. 12th Human Proteome Organization World Congress 2013. 9. 14-18. Yokohama.

13) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y,

Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Regulation of Hepatitis C virus (HCV) release by phospholipase A2 and autophagy -Antiviral Activity of Glycyrrhizin against HCV, 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

14) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立. 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

15) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗. 細胞内発現抗体 (イントラボディ) によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制. 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

16) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. 日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発. 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

17) 青柳東代, 相崎英樹, 藤本陽, 松本喜弘, 松田麻未, Su Su Hmwe, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 市野瀬志津子, 松浦知和, 鈴木哲朗, 和氣健二郎, 宮村達男, 脇田隆字. Phospholipase A2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御 - グリチルリチンによる抗HCV作用-、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

18) 藤本陽, 相崎英樹, 松田麻未, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 宮村達男, 脇田隆字, C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御、日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

- 19) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋 翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉 丈、脇田隆字、C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 20) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字、B型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびそのNTCPを介した感染阻害機構の解明、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 21) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Hassan Aly、鈴木亮介、相崎英樹、小祝 修、楠原洋之、脇田隆字：ヒトNTCP安定発現細胞株におけるB型肝炎ウイルス侵入機構の解析。日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 22) 渡邊則幸、伊達朋子、相崎英樹、脇田隆字：エンベロープペプチドを用いたHCV感染に重要なアミノ酸領域の探索、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 23) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字、C型肝炎ウイルスNS5A結合タンパク質ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 24) 渡士幸一、Guoxin Liang、岩本将士、丸澤宏之、喜多村晃一、村松正道、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1/TNF α によるシチジンデアミナーゼAID誘導を介したB型肝炎ウイルス感染排除機構、日本ウイルス学会第61回学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 25) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor 転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然有機化合物の同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日、神戸。
- 26) 井戸田一朗、加藤康幸、青柳東代、相崎英樹、脇田隆字、当院で経験した、HIV陽性者における急性C型肝炎の集団発生について、第27回日本エイズ学会、2013年11月20-22日、熊本。
- 27) 相崎英樹、オートファジイにかかる治療戦略2014、2013年2月15日、東京。
- 28) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a single HCV carrier. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 29) Watashi K, Uchida N, Saeed M, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Characterization of anti-HCV release inhibitors targeting phospholipase D. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 30) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyaura T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 31) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived Hepatitis C virus was effective both in vitro and in vivo. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 32) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 33) Uchida N, Watashi K, Suzuki R, Aizaki H, Chiba J, Wakita T. Phospholipase D regulates membrane trafficking during Hepatitis C virus egress. 19th International Meeting on Hepatitis C

- Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 34) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. An alternative endocytosis pathway for the productive entry of Hepatitis C virus. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 35) Watanabe N, Date T, Hussein Aly H, Aizaki H, Wakita T. Neutralization antibody induction by immunization with E2 proteins purified from different cells. 19th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 36) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyamura T, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2012.
- 37) Matsumoto Y, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 38) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Identification of a host factor that interacts with hepatitis virus NS2 protein and participates in the viral assembly. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 39) Matsuda M, Suzuki R, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. An alternative endocytosis pathway for the infectious entry of hepatitis C virus. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 40) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 41) Watanabe N, Date T, Aizaki H, Wakita T. The role of envelope N-glycans in HCV lifecycle. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 42) Watashi K, Uchida N, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Phospholipase D is a cellular regulator during hepatitis C virus egress and a possible target for antiviral strategy. The 10th JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 43) Aizaki H. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV productio. The 1st International Symposium on Latent TGF- β Activation Reaction · RIKEN Symposium, Hyogo, 2012.
- 44) 相崎英樹、HCV感染に伴う宿主の代謝の変化- 脂質代謝、エネルギー代謝を中心に-、The 11th Hepatitis Expert Meeting · 学術講演会 · 教育講演、東京、2012.
- 45) 坂田幸太郎、原詳子、鈴木哲郎、相崎英樹、脇田隆字、小嶋聡一、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼによるTGF- β 疑似活性の発現、第48回日本肝臓学会総会 · シンポジウム、金沢、2012.
- 46) 相崎英樹、HCV粒子形成に関与する宿主因子の同定と解析、平成24年度遺伝子病制御研究所研究集会、感染 · 免疫 · 炎症 · 発癌、北海道、2012.
- 47) 松田麻未、鈴木亮介、渡士幸一、相崎英樹、松浦善治、鈴木哲朗、脇田隆字、C型肝炎ウイルスの一過性感染性粒子を用いた細胞内侵入機構の解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 48) 渡士幸一、内田奈々子、大東卓史、清原知子、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1およびTNF- α のB型肝炎ウイルス感染阻害効果、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 49) 安東友美、相崎英樹、杉山真也、溝上雅史、黒田誠、脇田隆字、C型肝炎ウイルスの quasispecies解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 50) 松本喜弘、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、松浦知和、鈴木哲朗、宮村達男、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、グリチルリチンのC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用の解析、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.

- 51) 渡邊則幸、伊達朋子、Aly Hussein、相崎英樹、脇田隆字、異なる細胞を用いて作成したE2タンパク質の中和抗体誘導効果、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 52) 相崎英樹、HCV粒子形成に関与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto第14回学術集会、京都、2012.

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
正木尚彦	第XⅧ章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク. 第XⅨ章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業 (医療費助成制度)	日本肝臓学会	肝臓専門医テキスト	南江堂	東京	2013	pp460-464、pp472-473、pp474-479
正木尚彦	急性肝炎サーベイランスの現状	山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編集	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	pp20-25
坂本穰、榎本信幸	慢性肝炎・肝硬変 (C型)	一瀬雅夫、岡政志、持田智	治療過程で一目でわかる消化器薬物療法 STEP 1・2・3	メジカルビュー社	東京	2013	174-178
辰巳明久、坂本穰、榎本信幸	メタボ肝癌とファイブロスキャン	小俣政男	メタボ肝癌	アークメディア	東京	2013	163-168
坂本穰、榎本信幸	C型肝炎	浅香正博、菅野健太郎、千葉勉	カラー版消化器病学基礎と臨床	西村書店	東京	2013	1177-1188
坂本穰、榎本信幸	ウイルス肝炎治療薬、薬物治療と薬理メカニズム	門脇孝・永井良三	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	246-249
坂本穰、榎本信幸	[C型肝炎の治療①初回治療] について	泉並木	ガイドライン/ガイドンス 慢性肝炎 こう診る・こう考える	日本医事新報社	東京	2011	20-25
坂本穰、榎本信幸	硬変化した慢性肝炎の治療をどう考えるか	井廻道夫	消化器Book 04 これでもわかる! 慢性肝炎の治療戦略 肝癌を防ぐためのマネジメント	羊土社	東京	2011	106-112

坂本穰、 榎本信幸	HCVのNS5A遺伝子変異 (ISDR・IRRDR) とインターフェロン治療反応性		新時代のウイルス性肝炎学	日本臨床社	大阪	2011	234-238
三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸	肝発癌に関連するC型肝炎ウイルス遺伝子領域とIL28B SNPの解析、分子消化器病研究会	小俣政男	第18回浜名湖シンポジウム記録集 消化器疾患と幹細胞；その基礎と臨床	アークメディア	東京	2011	171-177
酒井明人、荒井邦明、金子周一	肝臓癌の予防とサーベイランス	浅香正博	G. I. Research	先端医学社	東京	2011	334-341
酒井明人	石川県の肝癌撲滅戦略	浅香正博	The GI Forefront	メディカルレビュー社	東京	2012	119-121
渡邊綱正、田中靖人.	HCV感染とIL28B	小俣政男	2012-2013 肝疾患 Review	日本メディカルセンター	東京	2012	96-101
井上和明、渡邊綱正.	急性肝炎におけるEBVとCMV	山本和秀	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	46-51
渡邊綱正、杉浦互、田中靖人.	HIV合併例を含めたB型急性肝炎症例の検討	山本和秀	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	76-79
渡邊綱正.	肝炎ウイルス	吉開泰信、西山幸廣	レビンソン微生物学・免疫学[原書11版]	丸善出版	東京	2012	295-304
渡邊綱正.	慢性肝炎・肝硬変	日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会	臨床検査のガイドライン JSLM2012 検査値アプローチ/症候/疾患	日本臨床検査医学会	東京	2012	279-283
吉岡健太郎	α_1 -アンチトリプシン	矢崎義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	69-70
吉岡健太郎	肝腫大	矢崎義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	1162-1163
吉岡健太郎	Wilson病	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	399-401
吉岡健太郎	ヘモクロマトーシス	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	401-403

吉岡健太郎, 橋本千樹, 西川徹	藤田保健衛生大学病院 肝胆膵内科・超音波センター	戸田剛太郎, 井廻道夫, 幕内雅敏, 白鳥恵子	先端医療シリーズ42 消化器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2011	450-453
伊藤清顕, 溝上雅史	全国調査からみたB型慢性肝炎の病態	佐田通夫 田中榮司 田中英夫 長尾由実子	コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明	メディカルレビュー社	大阪府	2013	152-160
伊藤清顕, 溝上雅史	【C型肝炎個別化医療のための宿主因子、ウイルス因子】 C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV48週および72週投与の治療効果に関連するIL28BおよびITPA遺伝子多型の解析		消化器内科	科学評論社	東京都	2012	222-227
伊藤清顕	治療効果予測因子のトピックス 宿主側因子IL28B SNPs	芥田憲夫 斉藤聡 角田圭雄	最新! C型肝炎治療薬の使いかた	診断と治療社	東京都	2012	68-70
伊藤清顕, 溝上雅史	Genotype AによるB型急性肝炎の拡大とその特徴 B型肝炎—最新治療コンセンサス2012	溝上雅史	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京都	2012	389-394
伊藤清顕, 溝上雅史	ウイルス肝炎のすべて III 血液感染するウイルス肝炎1. B型肝炎 (2) HBV遺伝子型とB型急性肝炎		化学療法の領域 増刊号	医薬ジャーナル社	大阪市	2012	104-1051
村田一素, 伊藤清顕, 溝上雅史	遺伝子多型はHCV肝炎の病態、薬剤の効果にどう影響するのか	千葉勉	分子消化器病学	先端医学社	東京都	2011	227-232
伊藤清顕	B型肝炎に影響を与える個体差	上野義之	肝胆膵	アークメディア	東京都	2011	897-902
伊藤清顕, 斉藤紘昭, 溝上雅史	C型慢性肝炎治療におけるIL28B の有用性と今後の問題 —どのSNPsをどの測定法で測定すべきか—	犬山シンポジウム記録刊行会	第28回 犬山シンポジウム記録集	メディカルトリビューン	東京都	2011	117-122
伊藤清顕, 溝上雅史	SNPが決定する治療効果: IL28BおよびITPA SNPs	坂本直哉	肝胆膵	アークメディア	東京都	2011	315-324
伊藤清顕, 正木尚彦	B型肝炎ウイルス再活性化	田尻久雄	臨床消化器内科	日本メディカルセンター	東京都	2011	369-373
正木尚彦, 伊藤清顕, 溝上雅史	HCV治療の有効性とIL28B (インターフェロンλ)		感染炎症免疫	医薬の門社	東京都	2011	380-383

飯島尋子	画像検査を用いた新しい線維化診断法.	西口修平 編	別冊医学の あゆみ 肝 硬度Update- 肝硬変死の 根絶をめざ して.	医歯薬出 版	東京	2013	43-8
飯島尋子, 田中 弘教		日本肝臓 学会 編	肝臓専門医 テキスト.	南江堂	東京	2013	
田中弘教, 飯島 尋子	実地での留意点. 実 地での留意点.	高山忠 利, 泉並 木 編.	診療ガイド ラインに 沿った肝臓 治療の要点 と盲点.	文光堂	東京	2013	26-8
飯島尋子	Sonazoidの特性.	工藤正 俊・國分 茂博 編	EOB- MRI/Sonazoi d超音波によ る肝臓の診 断と治療.	医学書院	東京	2013	202-4
田中弘教, 飯島 尋子	肝臓のスクリーニ ングや確定診断で造影 エコーはどのように 使うのが効果的で しょうか?.	池田健次 編	肝臓診療 Q&A.	中外医学 社	東京	2013	48-50
飯島尋子, 山平 正浩	エラストグラフィ・ 画像診断.	竹井謙 之・竹原 徹郎・持 田智 編.	Hepatology Practice第2 巻 NASH・ アルコール 性肝障害の 診療を極め る	文光堂	東京	2013	141-5
相崎 英樹	HCV感染と代謝異常 (脂質・エネル ギー)	医歯薬出 版株式会 社	医学のあゆ み		東京	2013	245:666- 667
田中 純子, 小山 富子, 相崎 英樹	C型肝炎ウイルス (HCV)による感染	日本臨床 ウイルス 学会	臨床とウイ ルス	日本臨床 ウイルス 学会	神奈川	2012	28-35
相崎 英樹	HCV粒子形成に関与す る脂肪滴周辺膜蛋白 の同定と機能解析					2012	30-33
相崎 英樹	細胞生物学講座 C型 肝炎ウイルスの生活 環		細胞	ニューサ イエンス 社		2012	419-422
相崎英樹, 脇田 隆字	HCV感染における脂 質代謝の変化とメタ ボロミクス解析	小俣政男	肝胆膵	アークメ ディア	東京	2011	948-953
相崎英樹, 鈴木 哲朗, 脇田隆字	HCV生活環における 脂質の役割	井廻道夫	日本臨床	日本臨床 社	大阪	2011	59-63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
正木尚彦	ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など. 特集 ウイルス肝炎の新展開	診断と治療	101(9)	1375-1380	2013
正木尚彦	肝炎をめぐる医療政策	医学のあゆみ	240(12)	997-999	2012
正木尚彦	ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた	Medical Practice	28(8)	1453-1457	2011
<u>Kudo M</u>	Advances in Liver Fibrosis Imaging and Hepatocellular Carcinoma: Update in 2013.	Oncology	84	1-2	2013
Fujimoto K, Kato M, <u>Kudo M</u> , Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Ymasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T	Novel image analysis method using ultrasound elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C.	Oncology	84	3-12	2013
Yada N, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N, <u>Kudo M</u>	Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis.	Oncology	84	13-20	2013
<u>Kudo M</u> , Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N, Fujinaga Y, Arie S	Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (Gd-EOB-DTPA MRI) in the management of hepatocellular carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan.	Oncology	84	21-27	2013
Inoue T, <u>Kudo M</u> , Hatanaka K, Ariizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Ueshima k, Nishida N	Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography to evaluate the post treatment responses of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic CT.	Oncology	84	51-57	2013

Minami Y, <u>Kudo M</u>	Therapeutic response assessment of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: US, CT and MRI.	Oncology	84	58-63	2013
Minata M, Harada K, <u>Kudo M</u> , Ikai I, Nishida N	The prognostic value of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma for predicting metastasis after curative resection.	Oncology	84	75-81	2013
Nishida N, Arizumi T, Takita M, Nagai T, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Ida H, <u>Kudo M</u>	Quantification of tumor DNA in serum and vascular invasion of human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	82-87	2013
Minata M, <u>Kudo M</u> , Harada K, Ikai I, Nishida N	Expression of E-cadherin and vascular endothelial growth factor in non-cancerous liver is associated with recurrence of HCC after curative resection.	Oncology	84	88-92	2013
Nishida N, <u>Kudo M</u>	Recent advancements in comprehensive genetic analyses for human hepatocellular carcinoma.	Oncology	84	93-97	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammass MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX	Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.	Ultrasound Med Biol	39	187-210	2013
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, <u>Kudo M</u> , Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, for the Liver Cancer Study Group of Japan.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	58	724-729	2013

Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Umemura A, He G, Elsharkawy AM, Seki E, Karin M	p38 α inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species.	Cancer Res	73	215-224	2013
Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, <u>Kudo M</u> , Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX	Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.	Ultraschal I Med	34	11-29	2013
Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T, <u>Kudo M</u> , Shiokawa M, Uza N, Kadoma Y, Uchida K, Okazaki K, Chiba T	Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4-related disease.	J Gastroenterol	48	247-253	2013
Nagata Y, <u>Kudo M</u> , Nagai T, Watanabe T, Kawasaki M, Asakuma Y, Hagiwara S, Nishida N, Matsui S, Kashida H, Sakurai T	Heat shock protein 27 expression is inversely correlated with atrophic gastritis and intraepithelial neoplasia.	Digest Dis Sci	58	381-388	2013
Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, Han KH, <u>Kudo M</u> , Lee HC, Lee RC, Lesmana LA, Lim HY, Paik SW, Poon RT, Tan CK, Tanwandee T, Teng G, Ceng AL	Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC).	Liver Int	33	327-337	2013
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review.	Gut Liver	7	1-6	2013