

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390204

研究課題名（和文） C型肝炎における代謝異常と肝疾患進展への影響

研究課題名（英文）Metabolic abnormalities in hepatitis C and its impact on the progression of liver disease

研究代表者

小池 和彦 (KOIKE KAZUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80240703

研究成果の概要（和文）：肝炎患者とマウスモデルを対象として、C型肝炎において脂質代謝異常やインスリン抵抗性が高率に発生することを明らかにし、その機序を解明してきた。C型肝炎ウイルス（HCV）は転写因子 SREBP-1c 発現、シグナル・タンパク質のリン酸化、脂質代謝酵素発現、アポリポタンパク分泌、等の制御を修飾して代謝異常を引き起こすこと、また、活性酸素産生と宿主抗酸化系に影響を与え C型肝炎最大の特徴である酸化ストレスの過剰産生をもたらし、肝疾患を進行させることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We have shown that lipid metabolism disturbance and insulin resistance frequently occur in hepatitis C, and have been studying the underlying mechanism. Hepatitis C virus (HCV) gives an impact on the progression of liver disease in hepatitis C by modulating the expression of transcription factors such as SREBP-1c, phosphorylation of signal proteins, expressions of lipid metabolism enzymes and the secretion of apolipoproteins. Also, HCV augments the production of reactive oxygen species and compromises the host anti-oxidant system, thereby leading to the overproduction of oxidative stress, which is the most notable characteristic of hepatitis C.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：内科学

科研費の分科・細目：消化器内科（肝臓）

キーワード：ウイルス肝炎、癌、肝線維化、脂質代謝、インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

C型慢性肝炎進行の促進因子は明らかでなかった。C型肝炎に高率に代謝異常（脂質代謝異常、インスリン抵抗性）が起こることを我々は明らかにしてきた。

2. 研究の目的

最近、C型肝炎が代謝性疾患としての一面をもつことが注目されてきている。肝脂肪化（steatosis）と脂質代謝異常と2型糖尿病、特にインスリン抵抗性との関連性が明確となってきた。重要なことに、これらの代謝性異常の病態が慢性肝炎の進展に影響を与えることが示唆され、代謝性異常を是正することがC型慢性肝炎の進展、肝癌の発生を抑制する可能性が出てきている。これまで、我々は、C型慢性肝炎患者検体とマウスモデルを用いて、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症において肝脂肪化を始めとする脂質代謝異常、インスリン抵抗性が、HCV そのものによって誘発されることを明らかにし、その発生機序を明らかにしてきた。インスリン抵抗性や肝脂肪化が、C型慢性肝炎の肝線維化進行にも影響を与える可能性が示されている。また、HCV 感染症が生活習慣病の原因となっている可能性もあり、その機序が解明されれば国民の健康にとって大きな貢献を果たすと期待される。

3. 研究の方法

C型慢性肝炎における糖・脂質・蛋白（アミノ酸）代謝性異常の詳細を、細胞内伝達経路、酸化ストレス産生、細胞内標的の一つであるプロテアゾーム・アクティベーター（PA）28 γ 等の観点から明らかにして、その慢性肝炎進行における役割を解明する。これによって慢性肝炎進行を制御する方策の策定が期待される。

4. 研究成果

C型慢性肝炎患者の肝臓においては、いくつかの細胞内機能異常が見出されてきている。それらは、核を介した遺伝情報システム異常、小胞体や核における蛋白合成・輸送・分解の異常、そしてミトコンドリアにおけるエネルギー代謝の異常である。私たちはこれまで、主にHCV コア遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いて、HCV の肝発癌への直接的な作用を明らかにしてきた。発癌前の肝ではMAPK シグナル伝達経路が活性化され、HCV は細胞内の遺伝情報システムの異常をもたらすことが明らかとなった。一方、コア蛋白は肝において炎症不在下に酸化ストレス

（ROS）発生を亢進させている。コア蛋白を発現している肝細胞ではミトコンドリア機能の異常が存在し、それが酸化ストレス産生に関与していることが明らかにされた。これまでのデータでは、ミトコンドリアのコンプレックス1が主な障害箇所であったが、今回、ミトコンドリア・シャペロンであるプロヒピチンを介してコンプレックス4の機能障害も引き起こし、酸化ストレスの増加へ繋がることも明らかとなった。

PA28 γ がHCV コア蛋白と相互作用することを我々は既に報告してきた。今回、脂質代謝関連遺伝子の転写因子である核内受容体PPAR α が、同じく核内受容体であるRXR- α を介して、コア蛋白によって活性化されることが明らかになった。コア蛋白によって引き起こされている肝細胞ミトコンドリア電子伝達系機能障害と相まって、脂肪酸増加 \rightarrow PPAR α 活性化 \rightarrow 酸化ストレス増加 \rightarrow ミトコンドリア機能障害 \rightarrow 脂肪酸増加という負のスパイラルを引き起こし、肝癌の発生に深く関与していることが明らかになった。

C型肝炎では、SREBP-1c 活性化を介する脂肪酸合成の増加、MTP 活性阻害を介する肝からのVLDL 分泌の障害、インスリン抵抗性による末梢からの脂肪酸放出と肝への取込み増加、と複合した経路の障害によってC型肝炎では高度の肝脂肪化が発生することが明らかになった。また、脂質代謝関連遺伝子の転写因子である核内受容体PPAR α がコア蛋白によって活性化され、肝細胞ミトコンドリア電子伝達系機能障害と相まって、脂肪酸増加 \rightarrow 酸化ストレス増加 \rightarrow ミトコンドリア機能障害 \rightarrow 脂肪酸増加という負のスパイラルを引き起こし、肝脂肪化やインスリン抵抗性の発生に深く関与していることが明らかになった。また、ミトコンドリア保護作用をもつ免疫抑制剤であるタクロリムスによって、HCV によって引き起こされる代謝異常である肝脂肪化、インスリン抵抗性が改善することも明らかになった。機序の一つとして、C型肝炎で誘導されているTNF- α の増加、SREBP-1c 活性化がタクロリムスにより低下することが考えられた。今後のC型慢性肝炎治療法の開発に向けて重要な知見である。

C型肝炎患者の肝臓に蓄積する脂肪には特徴があり、オレイン酸などの一価不飽和脂肪酸（モノエン酸）が増加している。不飽和脂肪酸の増加をもたらす desaturase 活性はコア蛋白発現 HepG2 細胞において δ -9、 δ -6、 δ -5 desaturase のいずれもが亢進していた。多価不飽和脂肪酸（PUFA）である eicosatetraenoic acid (EPA) や arachidonic acid (AA) の投与によって一価不飽和脂肪酸は

コア蛋白非特異的に減少したが、ROS は減少しなかった。これに対して、ピルビン酸の投与によって解糖系において NADH を消費させると、中性脂肪、一価不飽和脂肪酸、ROS 産生のいずれもがコア蛋白発現細胞で特異的に減少した。コア蛋白発現 HepG2 細胞において、対照細胞に比して発現の増加していた脂質代謝遺伝子の発現制御に重要な転写因子である SREBP-1c は、EPA や AA の投与によって低下が認められた。HCV によるミトコンドリア電子伝達系の機能障害が、ROS 産生、脂質代謝異常を含む C 型肝炎の肝病態において中心的な役割を演じている事が示された。一方、C 型肝炎患者にみられる鉄過剰状態を、マウスへの腹腔内鉄投与によりシミュレートしたところ、鉄増加時に誘導される抗酸化系酵素であるヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 と NADH dehydrogenase, quinone (NQO)-1 が HCV コア蛋白存在下では誘導が阻害され、酸化ストレス消去能が低下することが見いだされた。HO-1 制御因子として知られている転写因子 Nrf2 は、この現象に関与していなかった。HCV は酸化ストレス産生を増加させるだけでなく、抗酸化系を阻害し、酸化ストレスをより増悪させることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 59 件)

(全て査読あり)

- 1) 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*, in press
- 2) 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 May 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21593704.
- 3) 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 Apr 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21511262.
- 4) 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 Apr 12. doi: 10.1002/hep.24357. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21488081.
- 5) 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* 2011 Feb 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21484132.
- 6) 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 Mar 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21437884.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) D. Kershenovich, H. A. Razavi, C. L. Cooper, A. Alberti, G. M. Dusheiko, S. Pol, E. Zuckerman, K. Koike, K.-H. Han, C. M. Wallace, S. Zeuzem & F. Negro The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 31(S2):4-17, 2011.
- 10) W. Sievert, I. Altraif, H. A. Razavi, A. Abdo, E. A. Ahmed, A. AlOmar, D. Amarapurkar, C.-H. Chen, X. Dou, H. El Khayat, M. elShazly, G. Esmat, R. Guan, K.-H. Han, K. Koike, A. Largen, G. McCaughan, S. Mogawer, A. Monis, A. Nawaz, T. Piratvisuth, F. M. Sanai, A. I. Sharara, S. Sibbel, A. Sood, D. J. Suh, C. Wallace, K. Young & F. Negro. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 31(S2):61-80, 2011.
- 11) 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.
- 12) 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.
 - 13) Kurano M, Iso-O N, Hara M, Noiri E, Koike K, Kadowaki T, Tsukamoto K. Plant sterols increased IL-6 and TNF-alpha secretion from macrophages, but to a lesser extent than cholesterol. *J Atheroscler Thromb* 2011 Jan 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21266789.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) Hayakawa Y, Hirata Y, Nakagawa H, Sakamoto K, Hikiba Y, Kinoshita H, Nakata W, Takahashi R, Tateishi K, Tada M, Akanuma M, Yoshida H, Takeda K, Ichijo H, Omata M, Maeda S, Koike K. Apoptosis signal-regulating kinase 1 and cyclin D1 compose a positive feedback loop contributing to tumor growth in gastric cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:780-785.
 - 18) 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.
 - 19) Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Yamakado M, Ishizaka N. Impact of Changes in Obesity Parameters on Glucose Metabolism and Insulin Resistance Over a One-Year Period. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1246-1255.
 - 20) Ohtomo N, Tomiya T, Tanoue Y, Inoue Y, Nishikawa T, Ikeda H, Seyama Y, Kokudo N, Shibahara J, Fukayama M, Koike K, Shirataki H, Fujiwara K. Expression of alpha-taxilin in hepatocellular carcinoma correlates with growth activity and malignant potential of the tumor. *Int J Oncol* 2010;37:1417-1423.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Okamoto K, Hatakeyama S, Itoyama S, Nukui Y, Yoshino Y, Kitazawa T, Yotsuyanagi H, Reiko Ikeda, Sugita T, Koike K. *Cryptococcus gattii* Genotype VGIIa Infection in Man, Japan, 2007. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1155-1157.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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, Itoh F. Effect of nucleoside analogue-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2010; 40: 461-469.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
- 29) 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.
 - 30) 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. (3.613@2008)
 - 31) Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, Koike K, Nagai R. Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2010;33:263-268.
 - 32) 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.
 - 33) Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver disease. *Hepatol Res* 2010;40:69-82.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:421-427.
 - 37) 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.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:141-149.
 - 41) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, 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.
 - 42) Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, Koike K, Nagai R. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2009;604:87-92.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) Togo M, Hashimoto Y, Iso-O N, Kurano M, Hara M, Kadowaki T, Koike K, Tsukamoto K. Identification of a novel mutation for phytosterolemia. Genetic analysis of two cases. *Clin Chim Acta* 2009;401:165-169.
 - 46) Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
 - 47) 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.
- 48) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study. BMC Infectious Diseases 2008;8:155.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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. Hepatol Res 2008;38:310-314.
- 52) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:160-165.
- 53) 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. Hepatol Res 2008;38:252-258.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2008;48:858-879.
- 57) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. Hypertens Res 2008;31:485-92.
- 58) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda

- EI, Koike K, Yamakado M. Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. Kidney Blood Press Res 2008;31:164-170.
- 59) 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. Hepatol Res 2008;38:775-783.

〔学会発表〕（計 90 件）

多数につき省略

〔図書〕（計 20 件）

省略

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：肝細胞癌発生予測因子としての血中 ADAMTS13

発明者：池田均、矢富裕、建石良介、小池和彦、小野智子

権利者：東京大学

種類：

番号：12B10Y001-1

出願年月日：2010 年 11 月 11 日

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小池和彦 (KOIKE KAZUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80240703

(2) 研究分担者

四柳 宏 (YOTSUYANAGI HIROSHI)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30251234

(3) 連携研究者 なし