

る。また、当該研究協力者には抗ウイルス療法に関する助言を行う。

- (6) 以上の情報を基に HBV 再活性化の生じる高リスク群（疾患と治療法）を絞り込む。また、HBV 再活性化例およびキャリア例における核酸アナログ製剤予防投与の有用性を明確にする。これらによって、「リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法における HBV 再活性化の予防法に関する新ガイドライン」を確立することが、最終的な課題となる。

## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施する際に HBV 再活性化を予防するためのガイドライン作成
- (2) HBV 再活性化に係るウイルス側要因の解明

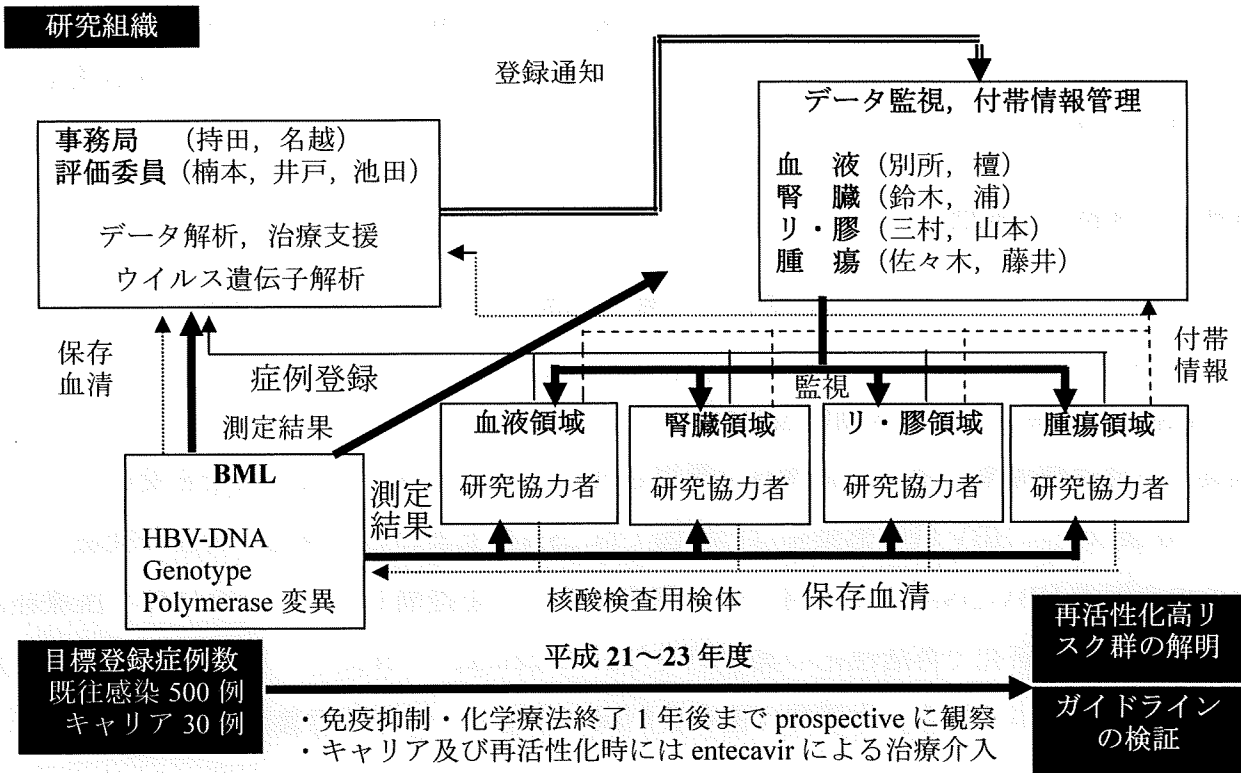
免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬は様々な診療科で頻用されている。一方、これら治療を受ける主たる年齢層である 50 歳以上の HBV 既往感染率はわが国では 25%を上まわる。厚生労働省研究班のガイドラインはその全例で HBV-DNA を 1 ヶ月ごとに測定することを提唱したが、これに伴う医療経済的負担は膨大である。本研究で再活性化の実態が明らかになれば、これによって HBV-DNA を測定する症例を絞り込むことができる。本研究は医療費削減に直結し、社会的意義は大きい。

## VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）

・研究代表者（持田 智）

1. Shindo M, Chayama K, **Mochida S**, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: A randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology Int* 2009; 3: 445-452.
2. Kusakabe A, Tanaka Y, **Mochida S**, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunami H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39: 648-656.
3. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, **持田 智**, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
4. **持田 智**. 劇症肝炎：わが国における問題点. *肝臓* 2009; 50:497-506.

## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等



### 事務局 (研究代表者および事務局分担者) における研究成果

- (1) 患者の登録システム, 患者血清の輸送及び保存方法の確立
- (2) 登録患者の説明文書, 同意文書, 調査用紙の作成
- (3) 研究協力者を含む全国研究組織の確立
- (4) 第 1 回班会議の開催: 研究方法の最終決定
- (5) 埼玉医科大学および分担者施設における倫理委員会への申請, 承認獲得
- (6) HBV の遺伝子解析に関する実験系の確立に際しての基礎的検討

### 研究分担者 (各領域責任者) における研究成果

- (1) 所属施設における倫理委員会の申請
- (2) 各専門領域において対象とする疾患, 治療法の決定
- (3) 研究組織 (研究協力者) の選任
- (4) 研究協力者の施設における倫理委員会申請の補助
- (5) 埼玉医科大学および倫理委員会の承認を得た施設では HBV スクリーニングと該当症例の登録を開始。

・研究協力者: 血液領域 (23 施設), リウマチ・膠原病領域 (12 施設), 腎臓領域および腫瘍内科領域: 血液領域, リウマチ・膠原病領域の研究施設が倫理委員会の承認を得た後に, 同施設の当該診療科に協力者を依頼。

## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1986年7月～1994年4月：東京大学医学部第一内科第4研究室

1994年5月～2005年3月：埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科（旧第三内科）

2005年4月～現在：埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

### ・主な共同研究者

#### <所属機関>

1986年7月～2005年3月

藤原研司（現横浜労災病院院長）の基で研究に従事

2005年4月～現在

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科の運営責任者，診療科長，研究主任として基本学科内の研究を指導：名越澄子教授，今井幸紀准教授，中山信朗講師，稲生実枝講師他

#### <厚生労働科学研究費補助金>

1999～2004年：「難治性の肝疾患に関する調査研究班（戸田剛太郎班長）」の劇症肝炎全国調査の事務局を担当

2002～2004年：「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究班（三代俊治班長）」の分担研究者を担当

2002～2008年：「肝癌患者のQOL向上に関する研究班（藤原研司班長）」の事務局を担当

2004年～現在：「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（坪内博仁班長）」の分担研究者，ワイキンググループ責任者を担当

### ・主な研究課題

- (1) 広汎肝壊死の成立機序に関する研究
- (2) 肝類洞壁細胞の病態生理に関する研究
- (3) 肝壊死，線維化，肝再生の病態連関に関する研究
- (4) 肝疾患の病態を規定する宿主要因に関する研究
- (5) ウイルス性肝炎の新規治療法の開発に関する研究
- (6) 肝癌の治療法の開発に関する研究
- (7) 門脈圧亢進症の病態に応じた治療法の開発に関する研究
- (8) 我が国における劇症肝炎の実態解明に関する研究
- (9) 急性肝不全の概念，診断基準の改変に関する研究
- (10) 急性肝不全の予後予測，肝移植適応ガイドラインの改変に関する研究
- (11) B型肝炎再活性化の実態と予防法の確立に関する研究
- (12) 肝疾患の診療における病診連携の構築に関する研究

## <文部科学研究費補助金> (研究代表者)

- 1990～1991年：一般 (C) 「肝切除後に発症する広汎肝壊死の成立機序」
- 1995～1996年：一般 (C) 「肝類洞を標的とした遺伝子治療による肝移植後肝不全の対策」
- 1997～1998年：基盤 (C) 「劇症肝炎における肝再生不全：肝類洞内皮細胞の関与と対策」
- 1999～2000年：基盤 (C) 「オステオポンチンによる障害肝でのマクロファージ浸潤機構の解明」
- 2002～2003年：基盤 (C) 「肝壊死，再生，線維化および発癌の病態連繋におけるオステオポンチンの意義：トランスジェニックマウスを用いた検討」
- 2004～2005年：基盤 (C) 「肝炎の劇症化を規定する宿主の遺伝的要因：オステオポンチンの転写制御機構と Th1 免疫応答の関連に関する検討」
- 2007～2008年：基盤 (C) 「HCV 感染者の肝炎活動性を規定する宿主要因：オステオポンチンの発現調節機構」
- 2009～2011年：基盤 (C) 「肝疾患の病態における性差：オステオポンチン転写に関わる女性固有転写因子の固定」

## ・これまでの研究実績

### <知的財産権の取得>

1. 肝臓障害に対する治療剤 (特願平 7-108115, 1995年4月7日)

### <政策提言>

1. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 興芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 2009; 50: 38-42.
2. 持田 智. 劇症肝炎：わが国における問題点. 肝臓 2009; 50:497-506.
3. 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 名越澄子, 滝川康裕, 多田慎一郎, 市田隆文, 内木隆文, 矢野公士, 桶谷 真. ① 劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ② 劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③ 肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書, 2009; pp16-18.
4. 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 桶谷 真, 坪内博仁. 急性肝不全の予後予測：データマイニングによるアルゴリズムの作成. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書, 2009; pp100-102.
5. Mochida S. Indication criteria for liver transplantation for acute liver failure in Japan. Hepatol Res 2008; 38: S52-S55.

6. 藤原研司, 小俣政男, 工藤正俊, 熊田博光, 佐田通夫, 國土典宏, 門田守人, 兼松隆之, 江口裕人, 森脇久隆, 中山伸朗, 今村雅俊, 持田 智. 肝がん患者の QOL に関する SF-36 と新規質問票を用いた prospective study. 厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服研究事業)「肝がん患者の QOL 向上に関する研究班」平成 19 年度報告書, 2008; pp7-22.
7. 持田 智, 小池雅美, 中山伸朗, 稲生実枝, 名越澄子, 藤原研司. 我が国の劇症肝炎, LOHF における HEV 感染の実態 (2003 年). 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」平成 17 年度報告書, 2006; pp53-54.
8. 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2003 年). 厚生省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 16 年度報告書, 2005; pp93-107.
9. 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関する prospective study (中間報告-3). 厚生省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 15 年度報告書, 2004; pp107-113.

<主な発表論文 (20 編) >

1. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, **Mochida S**, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K, The Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2009; 88: 110-114.
2. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, **Mochida S**, Murawaki Y, Honda M, Sakai A2, Hiasa1 Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature Genet* 2009; 41: 1105-1109.
3. Fujiwara K, **Mochida S**, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
4. **Mochida S**, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology Res* 2008; 38: 970-979.
5. Koike K, Takahashi K, Mishiro S, Matsui A, Inao M, Nagoshi S, Ohno A, **Mochida S**, Fujiwara K. Full-Length Sequences of Two Hepatitis E Virus Isolates Representing an Eastern China-Indigenous Subgroup of Genotype 4. *Intervirology* 2007; 50: 181-189.
6. **Mochida S**, Hashimoto M, Matsui A, Naito M, Inao M, Nagoshi S, et al. Genetic Polymorphisms in Promoter Region of Osteopontin Gene May be a Marker Reflecting Hepatitis Activity in Chronic Hepatitis C Patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1079-1085.
7. **Mochida S**, Yamamoto T, Mimura S, Inao M, Matsui A, Ohno A, et al. Transgenic Mice Expressing Osteopontin in Hepatocytes as a Model of Autoimmune Hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 114-120.

8. Inao M, **Mochida S**, Matsui A, Eguchi Y, YouLuTuz Y, Wang YH, et al. Japanese Herbal Medicine Inchin-Ko-To as a Therapeutic Drug for Liver Fibrosis. *J Hepatol* 2004; 41: 584-591.
9. **Mochida S**, Arai M, Ohno A, Yamanobe F, Ishikawa K, Matsui A, et al. Deranged Blood Coagulation Equilibrium as a Factor of Massive Liver Necrosis Following Endotoxin Administration in Partially Hepatectomized Rats. *Hepatology* 1999; 29: 1532-1540.
10. Arai M, **Mochida S**, Ohno A, Arai S, Fujiwara K. Selective Bowel Decontamination of Recipients for Prevention Against Liver Injury Following Orthotopic Liver Transplantation: Evaluation with Rat Models. *Hepatology* 1998; 27: 123-127.
11. Fujiwara K, **Mochida S**, Matsuo S, Ogata I, Hayashi Y, Sato Y. Randomized Control Trial of Interferon- $\beta$  Injections at 12-h Intervals as a Therapy for Chronic Hepatitis C. *Hepatology Res* 1998; 12: 240-251.
12. Yamanobe F, **Mochida S**, Ohno A, Ishikawa K, Fujiwara K. Recombinant Human Tissue Factor Pathway Inhibitor as Possible Anticoagulant Targeting Hepatic Sinusoidal Walls. *Thrombosis Res* 1997; 85: 493-501.
13. **Mochida S**, Ohno A, Arai M, Tamatani T, Miyasaka M, Fujiwara K. Role of Adhesion Molecules in the Development of Massive Hepatic Necrosis in Rats. *Hepatology* 1996; 23: 320-328.
14. **Mochida S**, Ishikawa K, Inao M, Shibuya M, Fujiwara K. Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors, Flt-1 and KDR/Flk-1, in Regenerating Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 176-179.
15. Arai M, **Mochida S**, Ohno A, Fujiwara K. Blood Coagulation in the Hepatic Sinusoids as a Factor of Liver Injury Following Orthotopic Liver Transplantation in rats. *Transplantation* 1996; 62: 1398-1401.
16. Arai M, **Mochida S**, Ohno A, Ogata I, Fujiwara K. Sinusoidal Endothelial Cell Damage by Activated Macrophages in Rat Liver Necrosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1466-1472.
17. Ogata I, **Mochida S**, Tomiya T, Fujiwara K. Minor Contribution of Hepatocytes to Collagen Production in Normal and Early Fibrotic Rat Liver. *Hepatology* 1991; 14: 351-367.
18. **Mochida S**, Hayashi S, Ogata I, Masaki N, Nagoshi S, Ohno A, et al. Usefulness of Pulsed Doppler Ultrasound in Detection of Angiography Evident Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Arterial Embolization Treatment. *Hepatology* 1991; 13: 434-437.
19. **Mochida S**, Ogata I, Hirata K, Ohta Y, Yamada S, Fujiwara K. Provocation of Massive Hepatic Necrosis by Endotoxin after Partial Hepatectomy in Rats. *Gastroenterology* 1990; 99: 771-777.
20. **Mochida S**, Ogata I, Ohta Y, Yamada S, Fujiwara K. In Situ Evaluation of Stimulatory State of Hepatic Macrophages Based on Their Ability to Produce Superoxide Anions in Rats. *J Pathol* 1989; 158: 67-71.



## 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究

課題番号：H21-肝炎-一般-003

研究代表者：溝上 雅史

### I. 研究の意義

- (1) 急性 B 型肝炎の正確な患者数が把握できない現状
- (2) 急性 B 型肝炎における HBV genotype A の占める比率が把握できない現状
- (3) HBV genotype A の慢性化率とその原因が不明である現状
- (4) HBV/HIV 共感染の正確な患者数が把握できない現状

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 急性 B 型肝炎の正確な患者数を把握し、現実の感染者数を把握するための提言
- (2) 急性 B 型肝炎における HBV genotype A の占める慢性化の把握しその対策の提言
- (3) HBV/HIV 共感染の実態調査を行うことでその対策の提言

### III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(溝上雅史)

- (1) 研究の統括、(2) 各種倫理委員会への書類作成、申請、審査、回答 (3)

・研究分担者(伊藤清顕、正木尚彦)

- (1) 研究の進捗状況の把握、(2) 検体の収集と解析、(3) 臨床データの収集と解析

・研究分担者(田中靖人、狩野吉康、滝川康裕、斎藤貴史、荒瀬康司、今関文夫、四柳宏、黒崎雅之、梅村武司、三田英治、山本和秀、道堯浩二郎、八橋弘、佐久川廣)

- (1) 各施設の倫理委員会の申請 (2) 臨床データおよび検体の収集、(3) 臨床データと検体の送付

研究分担者(内田茂治) 日赤献血者における HBsAg 陽性者の解析

・研究分担者(田沼順子)

- (1) HIV 共感染者の実態調査

・研究分担者(多田有希)

- (1) 感染症法による急性 B 型肝炎の届け出の解析

・研究協力者(豊田秀徳)

- (1) 倫理委員会の申請 (2) 臨床データ及び検体の収集 (3) 臨床データと検体の送付

#### IV. 22～23年度の課題

- (1) 急性B型肝炎患者数が把握できない現状で、各研究分担者の所属機関の過去の急性B型肝炎の後ろ向き調査と前向き調査を行い、発生数を把握する。
- (2) その急性B型肝炎の genotype の地域差や感染ルートも解析する。
- (3) HIV/HBV 共感染者の解析を行う。
- (4) Genotype A の慢性化機序及び慢性化率の解析を行う。
- (5) 核酸アナログ製剤の慢性化阻止を行う。
- (6) 慢性化に関わる宿主側 SNPs の解析を行う。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 正確な急性B型肝炎患者数や genotype の地域差や感染ルートを把握し予防提言
- (2) HIV/HBV 共感染者の解析を行うことで、感染対策の提言を作成。
- (3) Genotype A の慢性化率と核酸アナログ製剤の慢性化阻止率と慢性化に関わる宿主側 SNPs を明らかにすることで急性B型肝炎感染時の治療指針を作成。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

溝上雅史 : Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. J Virol. 83:10538-47, 2009.

共同研究者 田中靖人 : Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet. 1105-9, 2009. 滝川康裕 : 滝川康裕, 鈴木一幸 : 急性肝炎の予知は可能か. 肝胆膵 59:459-67, 2009. 田沼順子, 正木尚彦 : 田沼順子, 正木尚彦. HIV 感染症と B 型肝炎. 感染制御 JICP 5:159-62, 2009. 荒瀬康司 : Auta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil. Intervirology. 51:385-93, 2009. 梅村武司 : Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. J Gastroenterol 19:102-7, 2009. 三田英治 : Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E, Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. J Gastroenterol. 44:864-70, 2009. 八橋弘 : Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsuhashi H, Kanematsu T, Eguchi K. The significance of enzyme immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation. Intern Med. 48:1577-83, 2009.



### Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

上記研究に関しては研究代表者の所属機関である国立国際医療センターの倫理審査委員会において2009年10月7日に承認された。当研究班の目的は、①B型急性肝炎の実数把握、②HBV genotype Aの地域差及び感染ルートの解析、③HBV genotype AとHIVとの共感染の解析、④Genotype Aの慢性化機序及び慢性化率の解析、⑤核酸アナログ製剤の慢性化阻止、⑥慢性化に関わる宿主側SNPsの解析である。

①は、国立感染症研究所・感染情報センターの多田班員より最近3年間の感染症法に基づく届出情報が報告された。届出総数は、2007年199例であり、内訳は7例が2病院、4例が4病院、3例が6病院、2例が20病院、1例のみが111病院であった。また、2008年は178例であり、内訳は5例が1病院、4例が3病院、3例が7病院、2例が19病院、1例が99病院であった。このように、1例のみの届出施設が圧倒的に多く、大部分の病院が中小病院であった。これまでの報告から、B型急性肝炎の国内発生数が200例以下であるということは考え難く、また各地域の拠点病院等からの報告が皆無であることは、感染症法に基づいて届出されている割合は低く、届出情報から発生数を把握するのは困難であると考えられた。このため研究分担者、研究協力者の所属機関および関連施設において過去のB型急性肝炎の後ろ向き調査と前向き調査を行い、発生数を把握し、②のgenotypeの地域差や感染ルートも解析することとなった。この解析をするため、各研究協力者、分担者の所属機関でも倫理審査委員会への申請中で、現在15施設中9施設で承認済みで、4施設が申請中、2施設で申請準備中である。

③に関しては、国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センターの田沼班員が調査中で、現在までの報告によると、エイズ治療研究開発センターを1997～2007年に受診したHIV患者2,050例中HBs抗原が陽性であったのは168例(8.2%)で、そのHIV/HBV重複感染者のうちHBeAg陽性者は73%、そしてHBVのgenotypeの内訳としてはgenotype Aeが60%と最も多くを占めるという結果であった。

④に関しては、名古屋市大の田中班員によると、ヒト肝細胞を持つキメラマウスを用いた感染実験で、genotype Aは他のgenotypeと比較し、増殖速度が遅いことが慢性化に関与していることを明らかにした(Sugiyama M, Tanaka Y et al. Gastroenterology 2009)。また、国立国際医療センター国府台病院の伊藤班員らは、HBV genotype AにおいてはHBe抗原前駆体のC末端領域におけるcleavage siteに6塩基のinsertionを認めることを発見し、他のgenotypeでは単一の分子であるHBeAgがgenotype Aでは複数産生された結果、免疫反応を低下させ慢性化に関与していることを報告した(Ito K et al. J Virol 2009)。

⑤、⑥は次年度以降検討する予定で、特に宿主側SNPsの解析を行う予定である。

○研究代表者の研究歴等・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 51 年 4 月 名古屋市立大学第二内科  
 昭和 53 年 7 月 社会保険中京病院消化器科  
 昭和 55 年 7 月 名古屋市立大学医学部第二内科  
 平成元年 11 月 King's College Hospital, Liver Unit,  
 平成 10 年 7 月 名古屋市立大学輸血部  
 平成 12 年 11 月 名古屋市立大学臨床検査医学  
 平成 13 年 11 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学分野  
 平成 20 年 10 月 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

五條堀孝 (国立遺伝学研究所)、脇田隆宇 (国立感染症研究所)、徳永勝士 (東京大学)、  
 田中靖人 (名古屋市大)、Williams R. (King's College Hospital, Liver Unit), Alter HA. (NIH)

・主な研究課題

各種病原体における宿主及び病原体の遺伝子変異の分子進化学的解析とその臨床応用

・これまでの研究実績

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 1105-9, 2009.

Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology.* 136:652-62, 2009.

Tanaka Y, Mizokami M. Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. *J Infect Dis.* 195:1-4, 2007.

Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology.* 130:703-14, 2006.

Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Krausslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med.* 11:791-6, 2005.

- Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology*. 124:925-32, 2003.
- Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AE, Shih JW, Gojobori T, Alter HJ. A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99:15584-9, 2002.
- Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic Distribution of Hepatitis B Virus (HBV) Genotype in Patients with Chronic HBV Infection in Japan. *Hepatology*. 34:590-4, 2001.
- Mizokami M, Nakano T, Orito E, Tanaka Y, Sakugawa H, Mukaide M, Robertson BH. Hepatitis B Virus Genotype Assignment Using Restriction Fragment Length Polymorphism Patterns. *FEBS Lett*. 450(1-2):66-71, 1999.
- Mizokami M, Orito E, Ohba K, Ikeo K, Lau JY, Gojobori T. Constrained Evolution with Respect to Gene Overlap of Hepatitis B Virus. *J Mol Evol*. 44 S83-90, 1997.
- Mizokami M, Gojobori T, Ohba K, Ikeo K, Ge XM, Ohno T, Orito E, Lau JY. Hepatitis C Virus Types 7, 8 and 9 Should be Classified as Type 6 Subtypes. *J Hepatol*. 24:622-4, 1996.
- Mizokami M, Lau JY, Suzuki K, Nakano T, Gojobori T. Differential Sensitivity of Hepatitis C Virus Quasispecies to Interferon-alpha Therapy. *J Hepatol*. 21:884-6, 1994.
- Mizokami M, Nakano T, Orito E, Tanaka Y, Sakugawa H, Mukaide M, Robertson BH. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett*. 450:66-71, 1999.
- Mizokami M, Gojobori T, Lau JY. Molecular evolutionary virology: its application to hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 107:1181-2, 1994.
- Lau JY, Mizokami M, Ohno T, Diamond DA, Kniffen J, Davis GL. Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *Lancet*. 342:1208-9, 1993.
- Orito E, Mizokami M, Ina Y, Moriyama EN, Kameshima N, Yamamoto M, Gojobori T. Host-independent Evolution and a Genetic Classification of the Hepadnavirus Family Based on Nucleotide Sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:7059-62, 1989.

特許

- C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー及びC型肝炎の治療効果の予測を行う方法並びにC型肝炎の予防又は治療剤
- HBV感染症を治療または予防するための医薬組成物

## 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：C型肝炎における新規治療法に関する研究課題番号：H21-肝炎-一般-004研究代表者：鈴木 文孝**I. 研究の意義**

(1) C型慢性肝炎の genotype1 型、高ウイルス量の症例では持続型インターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の完全著効 (SVR) 率は約 50% であり、十分な効果が得られていない。

(2) 新規治療薬 (プロテアーゼ阻害剤など) や治療法 (Fluvastatine+PEG-IFN+RBV) の開発がなされてきているが、本邦での治療成績は明らかになっていない。

(3) C型肝炎による肝移植後症例に対する効果的な治療法が確立されていない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) C型慢性肝炎症例に対する新規治療法 (Fluvastatine+PEG-IFN+RBV, プロテアーゼ阻害剤など) の臨床的成績を検討し、最も効果的な治療法を確立する。また肝移植後患者への新規治療法の効果を検討する。

(2) HCV 感染マウスや HCV の感染培養系を用いて種々の抗 HCV 薬をスクリーニングし、より有効な治療法を開発する。

**III. 1年間の研究成果**

## ・研究代表者

(1) Genotype1 型、高ウイルス量症例に対する Fluvastatine+PEG-IFN+RBV の 3 者併用療法 48 週間投与の SVR 率は、67% と高率であり、さらに難治例といわれている高齢女性でも SVR 率の上昇 (40%) が認められ治療の有効性が示された。

(2) Genotype1b 型の低ウイルス量症例においてプロテアーゼ阻害剤 Telaprevir 単独投与で SVR 例を認め、効果に関する遺伝子変異を明らかにした。

(3) Genotype1b 型の高ウイルス量症例に対する PEG-IFN+RBV+Telaprevir の 3 者併用療法 (12 週間投与) において IFN 未使用例では 70% の SVR 率であることを報告した。

## ・研究分担者 (今村道夫)

(1) Phosphorothioate oligonucleotide (PS-ON) が、HCV の感染予防に有効であることを明らかにした。

**IV. 22～23年度の課題**

- (1) Fluvastatine+PEG-IFN+RBV の3者併用療法の治療効果に関係する因子 (HCV core 領域やNS5A 領域のアミノ酸置換、ウイルス量など) の検討。
- (2) PEG-IFN+RBV+Telaprevir の3者併用療法(24週間投与)の治療成績と効果に関係する因子(HCV core 領域やNS5A 領域のアミノ酸置換、NS3 領域のアミノ酸変異など)の検討。
- (3) HCV 感染マウスや HCV の感染培養系を用いて新規の抗 HCV 薬をスクリーニングし、より有効な治療法を開発する。

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 新規治療法の治療成績よりC型慢性肝炎治療のガイドライン作成に貢献。
- (2) 治療効果に関係するウイルス学的因子(HCV core 領域やNS5A 領域のアミノ酸置換)や生体側因子(宿主側因子)の解明によりオーダーメイド医療への可能性が開かれる。

**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

## 研究代表者

- (1) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Research* 2009; 39: 1056-1063.
- (2) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *Journal of clinical virology* 2009 in press
- (3) Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 2009 ; 52: 43-48.

## 研究分担者

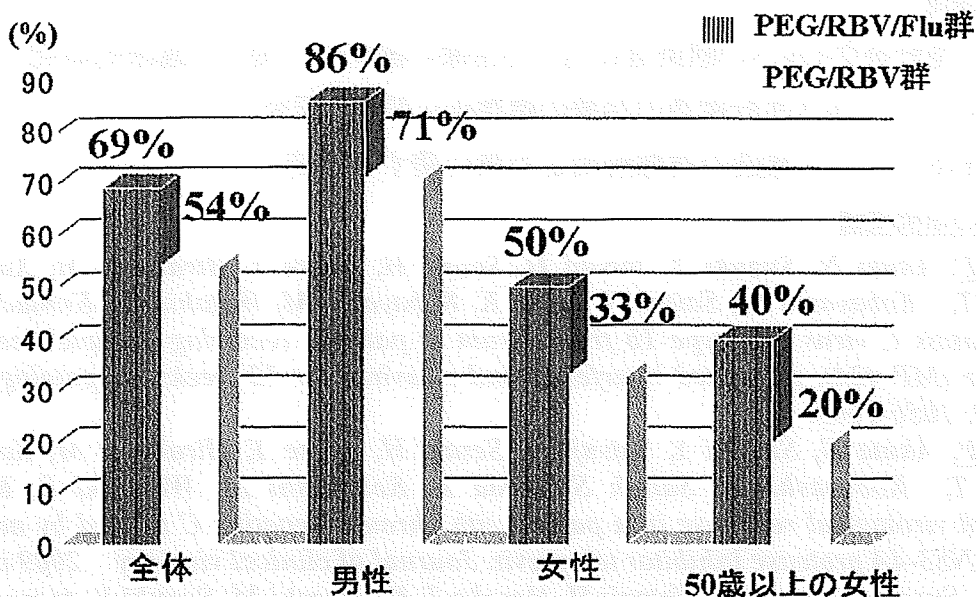
- (4) Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, Imamura M, Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A, Liang TJ. Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry. *Gastroenterology*. 2009;137:673-81.
- (5) Moriya K, Miyoshi H, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Koike K. Tacrolimus Ameliorates Metabolic Disturbance and Oxidative Stress Caused by Hepatitis C Virus Core Protein: Analysis Using Mouse Model and Cultured Cells. *American Journal of Pathology*. 2009 ;175:1515-1524.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

C型慢性肝炎に対する新規治療薬の効果を基礎的、臨床的に検討

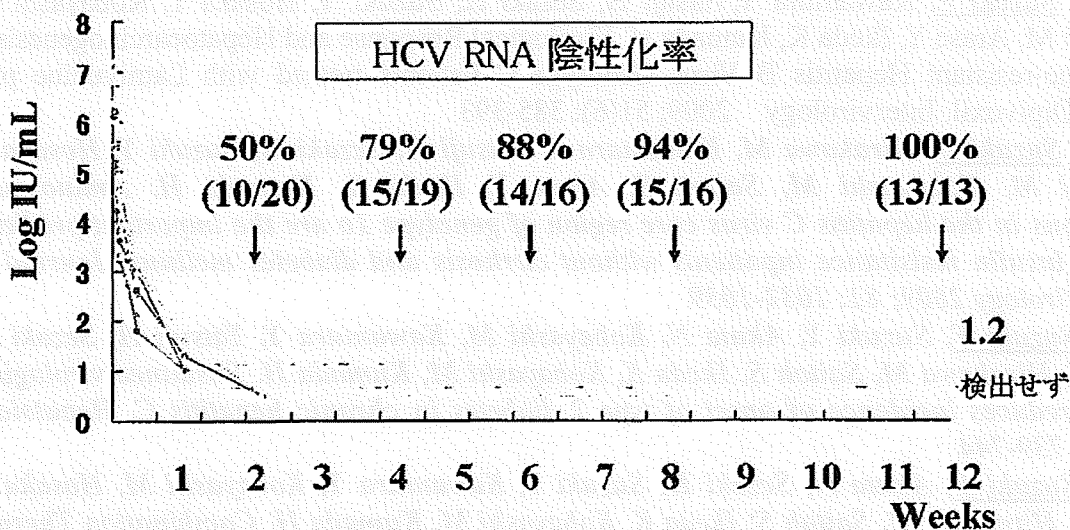
(1) PEG-IFN, RBV, Fluvastatine3者併用療法の治療成績 SVR率67%

PEG-IFN、RBV、Fluvastatinの併用療法  
における完全著効率



(2) PEG-IFN+RBV+Telaprevirの3者併用療法(12週間投与)の治療成績 SVR率70%

PEG/RBV+Telaprevir (MP-424)12週間投与 (P1;PK)  
HCV RNA量の推移(20例)



新規治療薬、治療法によるSVR率の上昇が得られている



## ○研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

1988年—1989年、1992年—1993年、1994年—1998年 浜松医科大学第二内科

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

なし

## ・主な研究課題

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究

薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究

## ・これまでの研究実績

1. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Research* 2009; 39: 1056-1063.
2. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *Journal of clinical virology* 2009 in press.
3. Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirolgy* 2009 ; 52: 43-48
4. 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. A Matched Case-Controlled study of 48 and 72 weeks of Peginterferon plus Ribavirin Combination Therapy in Patients Infected with HCV Genotype 1b in Japan: Amino Acid Substitutions in HCV Core Region as Predictor of Sustained Virological Response. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 452-458
5. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological Response and Hepatocarcinogenesis in Lamivudine-resistant Hepatitis B Virus Genotype C Patients treated with Lamivudine plus Adefovir Dipivoxil. *Intervirolgy* 2009; 51(6): 385-393
6. 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 of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 1032-1039
7. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 739-744
8. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus

- Load. Internal Medicine 2009; 48: 253-258*
9. Arase Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology 2009; 44(10): 1064-1070*
  10. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Significance and necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *American Journal of Medicine 2009; 122: 479-486*
  11. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *Journal Viral Hepatitis 2009; 16: 437-443*
  12. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. *Hepatology Research 2009; 39: 346-354*
  13. Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. High serum Alpha Fetoprotein and Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma. *Cancer 2009; 115: 571-80*
  14. Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads. *Dig Dis Sci 2009; 54: 1317-1324*
  15. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation Between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Medical Virology 2009; 81: 27-33*
  16. Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma. *Liver International 2009; 29: 736-742*
  17. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Development of HCC in patients receiving adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *Hepatology Research 2009 in press*
  18. Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatology Research 2009; 39: 439-447*
  19. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance? *Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009; 24: 429-435*
  20. 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光. 核酸アナログ療法中の B 型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとして HB コア関連抗原の有用性. *肝臓 2009; 50(10): 588-589*
  21. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitou S, Ikeda K, Kumada H. The efficacy of interferon- $\beta$  monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2. *Internal Medicine 2009 in press.*
  22. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H,

- Hosaka T, Hirakawa M, Saitou S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H, Kobayashi T. Losartan reduces the onset of type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C. Journal of Medical Virology 2009 in press.*
23. *Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the Hepatitis C virus core region are important predictors of Mortality after first treatment for Hepatocellular Carcinoma. Intervirology 2009 in press.*
24. *Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. Journal of Medical Virology 2009 in press.*
25. *Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009 in press.*
26. *Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H. Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels. Scand J Gastroenterol 2009 in press.*
27. *Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum alanine aminotransferase during lamivudine treatment in hepatitis B. Hepatology Reserch 2009 in press.*
28. *Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2009 in press.*
29. *Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H. Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. Journal of Medical Virology 2009 in press.*
30. *Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama 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 cronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatology Reserch 2009 in press.*
31. *Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama 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 cronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatology Reserch 2009 in press.*

## 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究課題番号：H21-肝炎一般-005研究代表者：竹原 徹郎**I. 研究の意義**

- (1) Peg-IFN/RBV 併用治療に奏功しない難治性 C 型肝炎患者の存在
- (2) 過去の Peg-IFN/RBV 併用非奏功例には同治療が最適化されていなかった症例が多数存在する
- (3) Peg-IFN/RBV 併用治療と新規抗ウイルス治療 (Peg-IFN/RBV/プロテアーゼ阻害剤) について、副作用等を考慮した上でいずれをファーストラインの治療としていずれを採用するかが確定していない
- (4) 肝線維化進展/血小板減少例の抗ウイルス治療成績が不良である
- (5) 移植後 C 型肝炎の治療法が確立していない
- (6) その他、HIV 合併例、透析患者、腎移植後等の難治性 C 型肝炎患者が存在する

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) Peg-IFN/RBV 併用治療に奏功しなかった患者に対する再治療のガイドラインを作成する
- (2) Peg-IFN/RBV 併用治療に反応しない難治性 C 型肝炎の分子・免疫病態を明らかにする
- (3) Peg-IFN/RBV/プロテアーゼ阻害剤の治療成績と安全性
- (4) 肝線維化進展/血小板減少例の対策
- (5) 移植後 C 型肝炎の抗ウイルス治療法戦略の確立
- (6) HIV 合併あるいは腎疾患合併 C 型肝炎の抗ウイルス治療戦略の確立

**III. 1 年間の研究成果****・研究代表者**

(1) Peg-IFN/RBV 併用治療でウイルス排除に至らなかった症例に同治療の再治療を行った 172 症例の治療効果について解析し以下の知見を得た。

- 1 型高ウイルス量症例で前回再燃例の SVR 率は 58%、前回不応例の SVR 率は 6%であった。
- その他の症例では前回再燃例の SVR 率は 78%、前回不応例の SVR 率は 0%であった。
- 再治療でウイルス排除にいたった症例では前回に比し、治療期間がながく総薬剤投与量が多い傾向があった。

以上の結果より、前治療の投与期間が現在の指針の観点から短く (eg. LVR 例における 48 週投与)、薬剤投与量が少ない再燃例については、再治療を積極的に考慮すべきと考えられた。

(2) マウスモデルを用いて血小板減少が肝臓の線維化進展に関与していることを明らかにした。血小板は HGF/c-Met 経路を介して、肝星細胞の 1 型コラーゲン産生を抑制し、抗線維化に関与していた。

**・研究分担者**

(1) Peg-IFN/RBV/TVR による 3 剤治療を行った 67 例の解析により、経時的なウイルス消失率は 1wk 2%, 2wk 34%, 4wk 80%, 6wk 92%, 8wk 95%, 10wk 94%, 12wk 90%と良好であり、コアアミノ酸置換(Arg70

and Leu91)はウイルス陰性化に関与する独立因子であった。(芥田) (2)肝硬変患者では末梢血に比較して脾臓での PD-L1、PD-L2 の発現が亢進しており、脾臓での T 細胞応答減弱の一因と考えられた。C 型肝硬変患者に対する摘脾術は血小板数を増加させるとともに、CD4 陽性 T 細胞の反応性を回復させ、抗ウイルス治療の反応性を改善する可能性が示された。(野村) (3) In vitro HCV 複製系を用いて、HCV 複製に伴い中性脂肪、コレステロール系の脂質合成促進に働く遺伝子群の発現増強が起こることを明らかにした。また、コア 70/91 アミノ酸置換によりウイルス粒子の放出が抑制され、SOCS1/3 発現増強に伴い IFN 反応性が低下することを見出した。(坂本) (4) Peg-IFN/RBV 併用治療効果を予測する簡便な治療前効果予測式を作成した。女性は Peg-IF/RBV 治療成績が不良であるが、これには cEVR 率が低いことが関与しており、72 週投与を行うことにより男性と同等の SVR 率を得ることができると。(伊藤) (5) Genotype 1b における Peg-IFN/RBV 併用療法では、HCV-RNA が real-time PCR 法で 12 週間目に陰性化していた場合に、再燃に関与するのは年齢と Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR) のアミノ酸変異数が 0 または 1 の症例であった。(泉) (6) Peg-IFN/RBV 併用療法を行った 140 例を対象とし、血中アミノグラムと各種臨床パラメーターと併せ解析した。多変量解析の結果 SVR に寄与する因子として、ISDR、HCV-RNA、肝組織 ISG(interferon stimulated genes)発現、Fischer 比が、NR に寄与する因子として ISG、Fischer 比が独立した因子として抽出された。すなわち、肝臓における低栄養状態を示す Fischer 比の低下は IFN の治療効果を低下させる独立した因子であることが示唆された。(金子) (7) C 型肝炎の持続感染に特徴的なマイクロ RNA として miR491 を同定した。(林) (8) 移植後の C 型肝炎患者に対する抗ウイルス治療として低用量の Peg-IFN/RBV の持続投与は SVR に至らなくても線維化進行を遅延させる可能性が示された。(平松) (9) HIV 感染 Genotype 1 の C 型肝炎 19 例に対する Peg-IFN/RBV 治療効果を検討したところ、HAART 療法導入前後のいずれにおいても HCV-RNA 6 Log copies/mL 以上の症例の著効率は 0/10 であったが、同未満の症例では 8/9 と極めて良好であり、積極的な抗ウイルス治療の対象と考えられた。(三田)

#### IV. 22~23 年度の課題

- (1) Peg-IFN/RBV 併用治療の再治療成績をさらに集積し、ガイドラインとしてまとめる必要がある
- (2) Peg-IFN/RBV/TVR 治療の SVR に関与する因子の検討
- (3) C 型肝硬変症例における移植前後での HCV 抗原反応性 T 細胞の解析
- (4) 肝脂肪化および HCV コア 70/91 アミノ酸置換が IFN 抵抗性につながる分子機構を明らかにする
- (5) 治療効果予測式の前向きでの検討
- (6) Peg-IFN/RBV 併用療法による再燃を低下させるための工夫 (ウイルス側遺伝子変異、年齢や薬剤投与量別に、ウイルス陰性化時期別治療期間の関連性を明らかにして、治療効果を向上させるための対策を示す)
- (7) マイクロ RNA および分枝鎖アミノ酸製剤が HCV 複製に与える影響の検討
- (8) 難治性 C 型肝炎 (線維化進展/血小板減少例、移植後、HIV 合併例、透析患者) の治療法の検討

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) Peg-IFN/RBV 併用治療の再治療についてのガイドラインの作成
- (2) C 型肝炎に対する抗ウイルス治療戦略のなかでの新規抗ウイルス剤の位置づけ
- (3) 肝移植後 C 型肝炎例に対する抗線維化を目標とした治療法の確立
- (4) 難治性 C 型肝炎の病態の解明 (マイクロ RNA、BCAA)

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)



## ・研究代表者

1) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. **J Viral Hepat** **16:586-94,2009**. 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. **J Viral Hepat** **16:578-85,2009**. 3) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. **Hepatol Res** **39:432-8,2009**. 4) Itose I, Kanto T, Kakita N, Takebe S, Inoue M, Higashitani K, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Enhanced ability of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels than those with active hepatitis. **J Viral Hepat** **16:844-52,2009**. 5) Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Miyagi T, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Anti-cancer therapy inhibits MICA ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma. **Cancer Res** **69:8050-7,2009**. 6) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. **J Gastroenterol** **44:952-63,2009**. 7) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hoshui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. **J Viral Hepat (in press)**. 8) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. **J Viral Hepat (in press)**. 9) Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Ishida H, Miyagi T, Hosui A, Hayashi N. Sorafenib inhibited the shedding of MICA on hepatocellular carcinoma cells by downregulating ADAM9. **Hepatology (in press)**. 10) Kodama T, Takehara T, Hikita H, Shimizu S, Wei Li, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Ishida H, Tadokoro S, Ido A, Tsubouchi H, Hayashi N. Platelets regulate liver fibrosis through a platelet-derived hepatocyte growth factor and c-Met pathway. **Gastroenterology (in press)**.

## ・研究分担者

11) 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. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy. **Intervirolgy** **52:301-9,2009**. 12) 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 of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. **J Med Virol** **81:1032-9,2009**. 13) 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. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. **J Med Virol** **81:452-8,2009**. 14) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H. Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C. **J Viral Hepat** **16:346-51,2009**. 15) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Higashi M, Ishibashi H. Effective prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices. **J Gastroenterol** **44:338-45,2009**. 16) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. **J Gastroenterol (in press)**. 17) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Nat Genet** **41:1105-9,2009**. 18) Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K,