

平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題： B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

課題番号： H22-肝炎-一般-001

予定期間： H22年度からH24年度まで

研究代表者： 三田 英治

所属研究機関： 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）

所属部局： その他の部局〔消化器科〕

職名： 研究員〔消化器科科長〕

年次別研究費(交付決定額)：1年目 54,510,000 円

I. 研究の意義

- (1) 日本ではラミブジン・アデホビル併用療法の効果不良例に対し、確立された治療法がない。
- (2) B型肝炎に対する核酸アナログ多剤耐性例の遺伝子変異に関する知見が少ない。
- (3) 欧米で使用できるテノホビルが日本では保険適応外でB型肝炎治療に使えない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 「ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良の B 型慢性肝疾患に対するテノホビルの切替試験」によって、rescue 治療としてのテノホビルの有効性を検証する。
- (2) 薬剤選択の指標を作成するための核酸アナログ多剤耐性変異のデータを集積する。

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者／三田英治
- (1) 研究の総括 …… 全体像を見ながら、すべての項目に対し細部までかかわった。
- (2-a) ラミブジン・アデホビル併用療法症例のデータベースの解析、(2-b) 切替試験の立案、
- (2-c) プロトコール作成、(2-d) 試験対象の選別・症例登録、
- (3) HIV/HBV 重複感染例におけるテノホビルの安全性の検証
- ・研究分担者／室 豊吉、肱岡泰三、小松達司、眞野 浩、小林正和
- (2-a) ラミブジン・アデホビル併用療法症例のデータベースの解析 …… 国立病院機構で集積されたラミブジン・アデホビル併用療法の効果不良例（2年経過してもHBV-DNAが4 log copies/mL未満にならない）がその後2年の間にHBV-DNAが測定感度未満になる閾値陰性化率が10%と想定されることを導いた。
- (2-b) 切替試験の立案 …… 当初、コントロールをおいたランダム化比較試験を検討したが、該当症例が限られていること、同意率の問題から、one arm の試験とした。
- (2-d) 試験対象の選別・症例登録 …… 各施設のIRB承認を経て、症例登録を順次行っている。
- ・研究分担者／黒川 幸典

- (2-c) プロトコールの作成 …… (2-a)(2-b)をふまえ、テノホビルの HBV-DNA 陰性化率を 40%と期待すると、 α エラー 5%のもとでは検出力 $1-\beta$ が 90%以上になる必要最小症例数は 20 例であると結論した。以上より、不適格例を見込んで 25 例を試験実施例数とした。
- ・研究分担者／八橋 弘、中牟田 誠、佐藤丈顕、島田昌明、正木尚彦、太田 肇
- (2-d) 試験対象の選別・症例登録 …… 各施設の IRB 承認を経て、症例登録を順次行っている。
- (3) HIV/HBV 重複感染例におけるテノホビルの安全性の検証 …… HAART 治療メニューにテノホビルが加わることが多く、副作用 特に腎障害についてのデータ集積を行った。その結果、副作用の頻度、対処法の間中解析を行うことが可能であった。

IV. 23～24 年度の課題

- (1) 平成 22 年度立案「ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良の B 型慢性肝疾患に対するテノホビルの切替試験」の円滑な症例登録 …… 該当症例に限られるため、平成 23 年度はあらたに診療経験の豊富な 5 施設を分担研究者として迎え、予定症例数 25 例の登録をはかる。2 年間の試験でテノホビルの有効性を実証できると確信しており、保険適応がいただけるよう、日本人でのデータを集積する。
- (2) 平成 23 年度は「エンテカビル・アデホビル併用療法効果不良の B 型慢性肝疾患に対するテノホビルの切替試験」「エンテカビル反応不良例に対するテノホビル追加試験」の臨床試験も実施の方向 …… ラミブジン・アデホビル併用療法症例のデータベースを解析して、日本ではテノホビルが保険適応外で処方できないため、エンテカビル・アデホビルに切り替えられているケースの多いことが判明した。同時に、この切り替えパターンでは HBV-DNA の抑制効果が弱いことも示された。したがって、平成 23 年度は エンテカビル・アデホビル併用をエンテカビル・テノホビルに切り替える効果を検討する。コントロールがおけないため、one arm、pilot study 的な試験になるが、エンテカビル反応不良例とあわせて 20 例の試験を考えている。
- (3) HIV/HBV 重複感染例におけるテノホビルの安全性の検証は、平成 22 年度は 61 例の集計から解析した。平成 23 年度は、都市部の HIV 拠点病院を中心に症例を集積し、多数例での解析を行いたい。テノホビルはアデホビルから派生した薬剤であり、その腎機能障害は共通している。アデホビル使用例の解析は、テノホビル使用時の腎機能障害の参考になると思われ、これらの解析もあわせて行いたい。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 核酸アナログ多剤耐性もしくはエンテカビル効果不良の症例は、当研究班の試算で少なくとも 3,000 人は存在するものとする。しかし、治験を実施するには該当症例が少なく、製薬メーカー主導の治験が行われない。Orphan drug と事情が似ている。当研究班がテノホビルの有効性を示すことで保険適応の拡大が得られるなら、B 型肝炎難治例に対して福音となることは間違いない。
- (2) テノホビルは欧米ですでに保険承認を受けているため、多剤耐性例の中には輸入代行業者を経由して、高い価格で薬剤を自費購入しているケースがある。アメリカ肝臓病学会の PRACTICE GUIDELINE で推奨されている治療法が日本で使えないという現状を早急に改善することが

厚生行政上 重要である。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 主任研究者：三田英治
- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus.
The 61th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. The Liver Meeting 2010, Oct 29-Nov 2, 2010, Boston, USA.
 - 2) Kuzushita N, Suemura S, Toyama T, Hasegawa H, Yuguchi K, Sakakibara Y, Yoshio T, Nakazuru S, Yuki N, Mita E.
Long-term efficacy of lamivudine/emtricitabine and tenofovir combination therapy on HBV/HIV co-infected Japanese patients.
The 61th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. The Liver Meeting 2010, Oct 29-Nov 2, 2010, Boston, USA.
- 分担研究者：八橋 弘
- 1) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsunashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.
Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.
Hepatol Int. 2010;4:594-600.
- 分担研究者：中牟田 誠
- 1) Higuchi N, Kato M, Miyazaki M, Tanaka M, Kohjima M, Ito T, Nakamuta M, Enjoji M, Kotoh K, Takayanagi R.
Potential role of branched-chain amino acids in glucose metabolism through the accelerated induction of the glucose-sensing apparatus in the liver.
J Cell Biochem. 2010 May 12. [Epub ahead of print]
- 分担研究者：正木 尚彦
- 1) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S.
Acute hepatitis B in Japan: The incidence, clinical practices and health policy.
Hepatol Res in press.
- 分担研究者：黒川 幸典
- 1) Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T.
Randomized controlled trials comparing postoperative changes in body weight, symptoms and respiratory function after extended surgery in gastric cancer patients.
Brit J Surg, in press.

他

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

#1. ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良のB型慢性肝疾患に対するテノホビルの切替試験

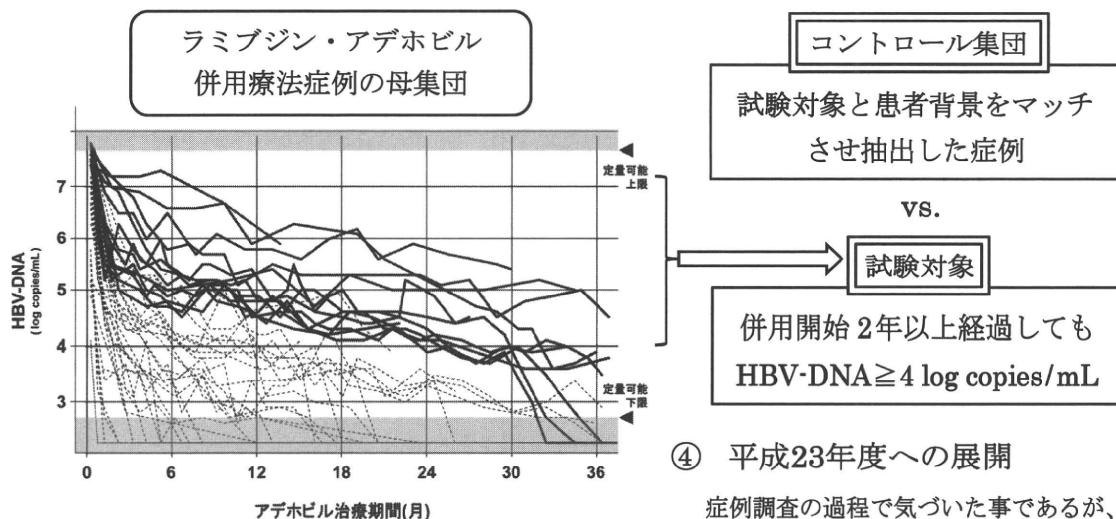
① 試験の立案・プロトコルの作成 → IRB承認

当初 対象症例をテノホビル切替群と非切替群（コントロール群）の2群にわけたランダム化比較試験を考えたが、対象症例数が限られているため、one armの試験に変更することとした。すなわちコントロールは患者背景をマッチさせた集団をretrospectiveに抽出することとしこの集団の試験期間におけるHBV-DNAの陰性化率が10%と想定されるため、これを閾値陰性化率とした。これに対しテノホビル切替例の陰性化率を40%と期待すると、 α エラー5%のもとでは検出力1- β が90%以上になる必要最小症例数は20例であるため、不適格例を見込んで25例を試験実施例数とした。

主任研究施設である大阪医療センターのIRB承認は平成22年9月22日に受けている。保険適応外薬剤の使用のため、臨床試験に関する補償保険の手続きも完了。IRB承認を受けた施設から順次症例登録をすすめている。さらに平成23年度はあらたに5施設を研究分担施設に加えたため、25例の症例登録は可能。

② 試験対象の選別 コントロール集団の抽出

試験立案の根拠になったのは、国立病院機構ネットワーク研究グループ〔肝疾患〕で、すでに集積した患者データベースであり、症例の選別は容易である。ただ、同意を得られた症例が確定してから、背景をマッチさせた集団を抽出するため、この作業は平成23年度に行う。



③ 難治例および多剤耐性変異の検討

難治例におけるHBV逆転写酵素領域の耐性変異を、外部検査会社に委託し、検討中である。

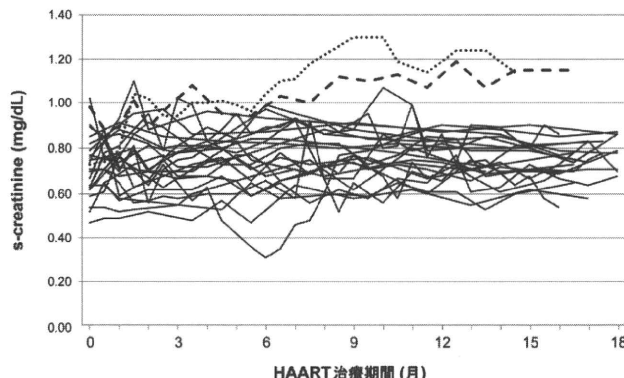
④ 平成23年度への展開

症例調査の過程で気づいた事であるが、ラミブジン・アデホビル併用療法で効果不良例の一部が既にエンテカビル・アデホビルに切り替えられていた。ただ、その後も効果は限定的にとどまるため、平成23年度はこれらをエンテカビル・テノホビルに切り替える試験も実施することを検討している。

#2. テノホビルの安全性に関する検討

① 腎機能障害の検討

一部の施設の集計にとどまっているが、HBV/HIV重複感染例でHAART治療中の61例中57例（93.4%）がテノホビルを含んだメニューの治療を受けていた。うち2例にクレアチニンの軽度上昇を認めたが、その後テノホビルを半量に減量して改善し、HBV抑制効果も十分に保たれていた。平成23年度は多施設での検討にひろげてゆきたい。



② 平成23年度への展開

HBV/HIV重複感染例に対する最近のHAART治療のメニューでは、テノホビルとエムトリシタビンの合剤が選択されることが多い。両剤とも抗HBV活性を有し、今後B型肝炎でも核酸アナログnaïve例に対し、最初から多剤併用という選択肢を考慮するうえで、良いモデルとなりうるためデータ集積に努めたい。

●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63年7月～平成11年5月、大阪大学医学部第一内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

前・大阪大学消化器内科教授(現・関西労災病院長)・林 紀夫 博士

・主な研究課題

- (1) C型肝炎に対するインターフェロン治療効果を規定する因子の研究
- (2) 血小板低値例に対する腹腔鏡下摘脾術および部分脾動脈塞栓術の検討
- (3) B型肝炎に対する核酸アナログ治療効果を規定する因子の研究
- (4) 核酸アナログ耐性変異の検討
- (5) HIV重複感染のC型肝炎およびB型肝炎治療の検討

・これまでの研究実績

- 1) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N.
Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.
J Hepatol. in press.
- 2) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N.
Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.
J Med Virol. in press.
- 3) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E, Tsujinaka T.
Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer.
Chemotherapy 2010;56:436-443.
- 4) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsunashi H, Nakamura M, Ishibashi H.
Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study.
J Gastroenterol 2010 [Epub ahead of print]
- 5) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.
Hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatol Res. 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
- 6) Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Itoh M, Araki M, Yoshioka C, Ohta M, Sueyoshi Y, Ohta

- T, Hasegawa H, Morita K, Toyama T, Kuzushita N, Kodama Y, Mano M, Mita E.
Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report.
World J Gastroenterol. 2010 Aug 14;16(30):3853-6.
- 7) 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. 2009 Oct;41(10):1105-9.
- 8) 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, Hohsui 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. 2010 May;17(5):336-44.
- 9) 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. 2009 Aug;16(8):586-94.
- 10) 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. 2009 Aug;16(8):578-85.
- 11) Ishida H, Ueda K, Ohkawa K, Kanazawa Y, Hosui A, Nakanishi F, Mita E, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N.
Identification of multiple transcription factors, HLF, FTF, and E4BP4, controlling hepatitis B virus enhancer II.
J Virol. 2000 Feb;74(3):1241-51.
- 12) Takehara T, Hayashi N, Tatsumi T, Kanto T, Mita E, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M.
Interleukin 1beta protects mice from Fas-mediated hepatocyte apoptosis and death.
Gastroenterology. 1999 Sep;117(3):661-8.
- 13) Yamamoto M, Hayashi N, Takehara T, Ueda K, Mita E, Tatsumi T, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M.

- Intracellular single-chain antibody against hepatitis B virus core protein inhibits the replication of hepatitis B virus in cultured cells.
Hepatology. 1999 Jul;30(1):300-7.
- 14) Takehara T, Hayashi N, Mita E, Kanto T, Tatsumi T, Sasaki Y, Kasahara A, Hori M.
Delayed Fas-mediated hepatocyte apoptosis during liver regeneration in mice: hepatoprotective role of TNF alpha.
Hepatology. 1998 Jun;27(6):1643-51.
- 15) Mochizuki K, Hayashi N, Katayama K, Hiramatsu N, Kanto T, Mita E, Tatsumi T, Kuzushita N, Kasahara A, Fusamoto H, Yokochi T, Kamada T.
B7/BB-1 expression and hepatitis activity in liver tissues of patients with chronic hepatitis C.
Hepatology. 1997 Mar;25(3):713-8.
- 16) Yuki N, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Ohkawa K, Katayama K, Fusamoto H, Kamada T.
Quantitative analysis of antibody to hepatitis C virus envelope 2 glycoprotein in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatology. 1996 May;23(5):947-52.
- 17) Yamamoto M, Hayashi N, Miyamoto Y, Takehara T, Mita E, Seki M, Fusamoto H, Kamada T.
In vivo transfection of hepatitis C virus complementary DNA into rodent liver by asialoglycoprotein receptor mediated gene delivery.
Hepatology. 1995 Sep;22(3):847-55.
- 18) Naito M, Hayashi N, Moribe T, Hagiwara H, Mita E, Kanazawa Y, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Hepatitis C viral quasispecies in hepatitis C virus carriers with normal liver enzymes and patients with type C chronic liver disease.
Hepatology. 1995 Aug;22(2):407-12.
- 19) Takehara T, Hayashi N, Miyamoto Y, Yamamoto M, Mita E, Fusamoto H, Kamada T.
Expression of the hepatitis C virus genome in rat liver after cationic liposome-mediated in vivo gene transfer.
Hepatology. 1995 Mar;21(3):746-51.
- 20) Moribe T, Hayashi N, Kanazawa Y, Mita E, Fusamoto H, Negi M, Kaneshige T, Igimi H, Kamada T, Uchida K.
Hepatitis C viral complexity detected by single-strand conformation polymorphism and response to interferon therapy.
Gastroenterology. 1995 Mar;108(3):789-95.
- 21) Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, Li T, Hagiwara H, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients.
Hepatology. 1994 Nov;20(5):1121-30.
- 22) Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M, Katayama K, Fusamoto H, Kamada T.
Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic

- hepatitis C.
Hepatology. 1994 Nov;20(5):1115-20.
- 23) Mita E, Hayashi N, Kanazawa Y, Hagiwara H, Ueda K, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Hepatitis C virus genotype and RNA titer in the progression of type C chronic liver disease.
J Hepatol. 1994 Sep;21(3):468-73.
- 24) Mita E, Hayashi N, Hagiwara H, Ueda K, Kanazawa Y, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer.
Dig Dis Sci. 1994 May;39(5):977-82.
- 25) Nagai H, Ponglikitmongkol M, Mita E, Ohmachi Y, Yoshikawa H, Saeki R, Yumoto Y, Nakanishi T, Matsubara K.
Aberration of genomic DNA in association with human hepatocellular carcinomas detected by 2-dimensional gel analysis.
Cancer Res. 1994 Mar 15;54(6):1545-50.
- 26) Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Hagiwara H, Mita E, Naito M, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Buoyant density of hepatitis C virus recovered from infected hosts: two different features in sucrose equilibrium density-gradient centrifugation related to degree of liver inflammation.
Hepatology. 1994 Feb;19(2):296-302.
- 27) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Naito M, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease.
Hepatology. 1993 Apr;17(4):545-50.
- 28) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy.
Gastroenterology. 1993 Mar;104(3):877-83.
- 29) Takehara T, Hayashi N, Mita E, Hagiwara H, Ueda K, Katayama K, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction: implications for hepatitis C virus replication in infected tissue.
Hepatology. 1992 Mar;15(3):387-90.
- 30) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Hiramatsu N, Ueda K, Takehara T, Yuki N, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Detection of hepatitis C virus RNA in chronic non-A, non-B liver disease.
Gastroenterology. 1992 Feb;102(2):692-4.
- 31) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T.
Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha.
Hepatology. 1992 Jan;15(1):37-41.

他にも欧文欧誌、邦文、総説あり。

平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究

課題番号：H22-肝炎-一般-002

予定期間：H22 年度からH24 年度まで

研究代表者：熊田博光

所属研究機関：国家公務員共済組合連合会虎の門病院

所属部局：肝臓センター

職名：分院長

年次別研究費(交付決定額):1 年目 64,170,000 円

I. 研究の意義

- (1)C 型慢性肝炎の Peg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤 3 者併用療法の成績がない。
- (2)C 型慢性肝炎の Peg-IFN+RBV 療法効果を予測する宿主因子 IL-28B とウイルス因子 Core aa70/91 置換を組み合わせた報告がない。
- (3)B 型慢性肝炎の各種核酸アナログ製剤投与における多剤耐性の現状が把握されていない。
- (4)核酸アナログ製剤を安全に中止するための基準がない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)現在行われている Peg-IFN+RBV48-72 週投与の期間が短縮されことにより患者さんの負担が軽減しさらに医療費助成の軽減に繋がる。
- (2)治療前に効果予測ができれば無駄な治療が減少する。
- (3)日本で投与されている核酸アナログ製剤は 3 種類あり長期使用により各種の耐性株が重なって出現する症例が推定でき Tenofovir 投与へ移行できる。
- (4)核酸アナログ製剤を安全に中止することができれば特に 35 歳以下の若年者には負担の軽減及び医療費助成の軽減に繋がる。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) Peg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤 3 者併用療法の 24 週間投与の SVR 成績は、初回投与例 73.0%、前治療再燃例 88.1%、前治療無効例 34.4%であった。この治療法の有害事象は、Hb 低下及び皮膚症状であるが薬剤の減量及び中止を行えば安全な薬剤であった。

・研究分担者(茶山一彰)

- (2)2 者併用療法の SVR は、IL-28B Major allele TT で Core aa70 Wild は 51%、Mutant は 38.1%($P=0.040$)であったが、Minor allele TG,GG では Wild は 22%、Mutant は 13%($P=N.S$)と現行の投与方法では Major allele TT でも Core aa70 置換の有無により効果が異なることが判明した。

・研究分担者(豊田成司)

- (3)核酸アナログ製剤の多剤耐性症例は 34/1581 例(2.4%)で、Tenofovir 投与が必要な症例は極めて少なかった。

・研究分担者(岡上武)

- (4)核酸アナログを中止するための Sequential療法は HBe 抗原陽性例で LAM & IFN 治療終了時に e 抗原

が陰性であったでの HBV-DNAは 48、96 週後も 50%で陰性化を持続していた。

IV. 23～24 年度の課題

- (1)3 者併用療法でも難治であった症例への治療法としての新規薬剤(NS5A 製剤)の検討
- (2)3 者併用での治療効果予測として IL-28B と Core aa70/91 置換からみた検討
- (3)高齢者に対する治療として IFN なしで内服薬のみの根治治療法の検討
- (4)核酸アナログ製剤を中止するために中止できる時期の検討

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)PEG-IEN+RBV 治療 48-72 週投与から PEG-IEN+RBV+プロテアーゼ阻害剤 24 週投与になり医療費の削減が実現(2)日本肝臓学会ホームページに【医療従事者の皆様へ厚生労働省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドライン】を掲載 (3)市民公開講座を東京・長野・和歌山等で 7 回開催し最新の治療法の啓蒙活動を開催

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, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki 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* 2010;47(1): 76-78
- (2) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52(2): 421-429

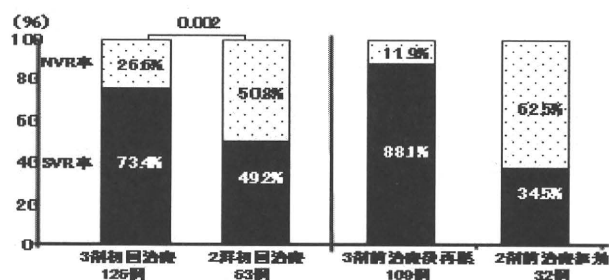
研究分担者

- (1) Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. Practical Evaluation of a Mouse with Chimeric Human Liver Model for Hepatitis C Virus Infection Using an NS3-4A Protease Inhibitor. *J Gen Virol* .2010. 91(Pt 7):1668-77.
- (2) Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol*. 2010; 53(3):439-43.
- (3) Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. ITPA Polymorphism Affects Ribavirin-induced Anemia and Outcome of Therapy - a Genome-wide Study of Japanese HCV Patients. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1190-7
- (4) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Okanoue T, Yoshioka T. Impact of amino substitution in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-cirrhotic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 [Epub ahead of print]
- (5) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of

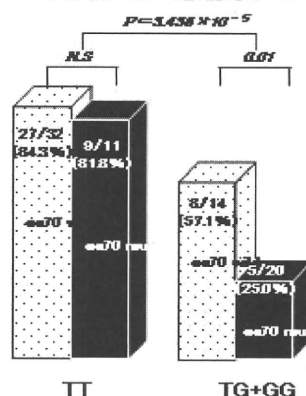
- refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010 [Epub ahead of print]
- (6) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamiyo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Infect Dis* (in press).
- (7) Matsumoto A, Maki N, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S, Tanaka E. Comparison of hepatitis B virus DNA, RNA, and core related antigen as predictors of lamivudine resistance in patients with chronic hepatitis B. *Shinshu Medical Journal* 2010; 58(4): 153–62.
- (8) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 518–27.
- (9) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2010 [Epub ahead of print]
- (10) Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:858–863.
- (11) Akbar SM, Horiike N, Chen S, Michitaka K, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Mechanism of restoration of immune responses of patients with chronic hepatitis B during lamivudine therapy: increased antigen processing and presentation by dendritic cells. *J Viral Hepat.* 2010 Mar 28. [Epub ahead of print]
- (12) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):326–34.
- (13) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study Group. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 16: 4400–9, 2010.
- (14) Inoue J, Ueno Y, Wakui Y, Niitsuma H, Fukushima K, Yamagiwa Y, Shiina M, Kondo Y, Kakazu E, Tamai K, Obara N, Iwasaki T, Shimosegawa T. Four-year study of lamivudine and adefovir combination therapy in lamivudine-resistant hepatitis B patients: influence of hepatitis B virus genotype and resistance mutation pattern. *J Viral Hepat.* [Epub ahead of print]

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

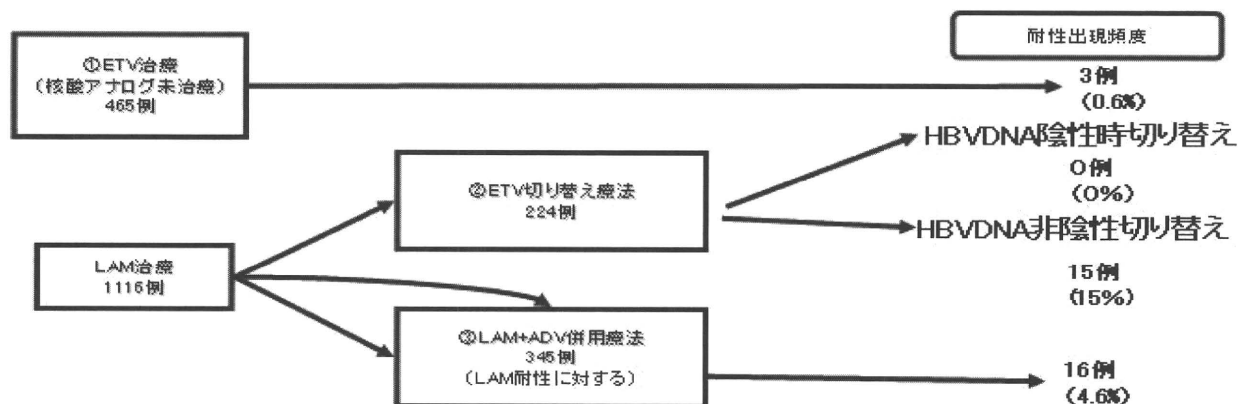
Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の成績



Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法施行例におけるIL-28B (rs 809917)及びCore変異からみたSVR率(N=81)



B型慢性肝炎・肝硬変への核酸アナログ製剤の薬剤耐性出現頻度



核酸アナログ製剤の多剤耐性症例は34/1581例(2.4%)で、Tenofovirが必要な症例は、2例(0.1%)であった。

●研究代表者の研究歴等

- ・過去に所属した研究機関の履歴 なし・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

・これまでの研究実績

1. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suziki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52(2): 421-429
2. Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, 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* 2010;82: 41-48
3. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki 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* 2010;47(1): 76-78
4. Arase Y, Suzuki F, Suziki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Shiun Dong Hsieh, Oomoto Y, Amakawa K, Kato H, Kazawa T, Tsuji H, Kobayashi T, Kumada H. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Journal of Medical Virology* 2010;82: 390-395
5. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. *Hepatology Research* 2010;40(2): 125-134
6. 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. Adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *Hepatology Research* 2010;40(2): 145-152
7. 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 chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatology Research* 2010;40(1): 1-7
8. 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 chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatology Research* 2010;40(1): 8-13
9. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suziki 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 affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *Journal of Medical Virology* 2010;82: 575-582
10. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Isumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT study group. Prolonged treatment with pegylated interferon α 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatology Research* 2010; 40: 135-144
11. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suziki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study o

f 7 cases. *Intervirology* 2010;53: 188-192

12. 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. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. *Internal Medicine* 2010;49: 957-963

13. 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. *Hepatology Research* 2010; 25: 892-898

14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver international* 2010

15. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2010;40(10): 1006-1014

16. Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology Research* 2010

17. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *The American Journal of Medicine* 2010; 123(10): 951-956

18. 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* 2010; 82: 684-691.

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. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2070-2076.

20. Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut*. 2010. in press

21. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res*. 2010. in press

22. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. 2010. *Hepatol Res*. in press

23. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるNS3-4A プロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)併用12週間治療のウイルス学的効果の検討. 瀬崎ひとみ, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光 *肝臓*2010;51(7): 394-396

24. 核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例 八辻寛美, 鈴木文孝, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 芥田憲夫, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 岩崎里美, 峰田理恵, 綿引祥予, 小林万利子, 熊田博光 *肝臓*2010;51(4): 196-198

25. IL28BとHCV Core aa70置換との関連 ○小林万利子, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 鈴木義之、瀬崎ひとみ、八辻寛美、保坂哲也、小林正宏、川村祐介、平川美晴、荒瀬康司、池田健次、峰田理恵、岩崎里美、綿引祥予、中村祐輔、茶山一彰、熊田博光. 肝臓2010;51(6): 322-323
26. 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
27. 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. *Antiviral Therapy* 2009; 14(6): 385-393
28. 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
29. 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
30. 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
31. Arase Y, Fumitaka S, 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
32. 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
33. 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 of Viral Hepatitis* 2009; 16: 437-443
34. 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
35. 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
36. 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. *Antiviral Therapy* 2009; 14(6): 43-48
37. 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. *Digestion* 2009; 80(12): 1115-1120

i 2009; 54: 1317-1324

38. Suzuki F, Kobayashi M, Kumada H, Miyakoshi 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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 value of amino acid sequences of the core and NS 5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterology* 2009; 44: 952-963
43. Hoshida Y, S M.B. Nijman, Kobayashi M, J A. Chan, J-P Brunet, D Y. Chiang, A Villanueva, P Newell, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe M, S Gabriel, S L. Friedman, Kumada H, J M. Llovet, T R. Golub. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 2009; 69(18): 7385-7392
44. Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Daniel J. Tenny, Omata M. Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 403-410
45. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nature genetics* 2009; 41(5): 591-595
46. Shindo M, Cyayama 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-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology* 2009; 50: 445-452
47. 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. *Intervirology* 2009; 52: 301-309
48. 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、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、内義隆文、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の標準化に関する研究」班合同報告・肝臓 2009; 51(1): 38-42
49. 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

50. 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;52:179-188

51. 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

52. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Substitution of Amino Acid 70 in the Hepatitis C Virus Core Region of Genotype 1b Is an Important Predictor of Elevated Alpha-Fetoprotein in Patients Without Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Medical Virology* 2008; 80: 1354-1362

53. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of Low-Dose Intermittent Interferon-Alpha Monotherapy in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1b Who Were Predicted or Failed to Respond to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1363-1369

54. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Efficacy in Patients with Dose Reduction in Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Intervirology* 2008; 51:1-6

55. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Type C Cirrhotic Patients with Genotype 2a and Low Virus Load. *Internal Medicine* 2008; 47:1085-1090

56. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Suitable Treatment Period in patients with Virological Response during Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Internal Medicine* 2008; 47:1301-1307

57. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H. Prolonged-Efficacy of Bisphosphonate in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Chronic Liver Disease. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1302-1307

58. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Potential of laparoscopy in chronic liver disease with hepatitis B and C viruses. *Hepatology Research* 2008; 38:877-885

59. Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle. *Liver International* 2008; 28(2): 214-219

60. Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, Kumada H. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2008; 43:63-70

61. Kawamura Y, Arase K, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Kumada H. The Efficacy of Short-term Interferon-beta Therapy for Chronic Hepatitis C Patients with Low Virus Load. *Internal Medicine* 2008; 47:355-360

62. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. *Hepatology Research* 2008; 38:132-140

63. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazaki F, Kage M, Seriu T, Omata M, Kumada H. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis

- B: Randomized controlled trial in Japanese patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 29(9):1-7
64. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kobayashi M, Kumada H. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: Two-year follow-up. *Journal of Hepatology* 2008; 48:923-931
65. Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Hepatocarcinogenesis Following HCV RNA Eradication by Interferon in Chronic Hepatitis Patients. *Internal Medicine* 2008; 47:1637-1643
66. Kasahara A, Kita K, Tomita E, Toyota J, Imai Y, Kumada H. Repeated administration of recombinant human serum albumin caused no serious allergic reactions in patients with liver cirrhosis a multicenter clinical study. *J Gastroenterol* 2008; 43:464-472
67. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatology Research* 2008; 38:27-36
68. Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T. Virological Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b and a High Viral Load. *Clin Drug Invest* 2008; 28:1:9-16
69. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang D, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel M, Lerner J, Reich M, Chan J, Glickman J, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone M, Roaynie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen H, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman S, Kumada H, Llovet J, Golub T. Gene Expression in Fixed tissues Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(19): 1995-2004
70. Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Nomura H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Natural human interferon β plus rivavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and high viral load. *Internal Medicine* 2008;47:1827-2834
71. Kawamura Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H. The efficacy of short-term interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low virus load. *Internal Medicine* 2008; 47: 355-360
72. 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. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43: 63-70.
73. Saneto H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Clinicopathological features, background liver disease and survival analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: Differences between young and elderly patients. *Journal of Gastroenterology* 2008 in press
74. Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. Change of hepatitis B virus genotype in acute and chronic infections in Japan. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1880-1884
75. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Diabetes mellitus worsens the recurrence rate after potentially curative therapy in patients with hepatocellular carcinoma associated with nonviral hepatitis. *J Hepatology* 2008; 23: 1739-1746

政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

- 1.日本肝臓学会【医療従事者の皆様へ厚生労働省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドライン】
- 2.厚生労働省肝炎対策推進協議会の委員

平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題： ウイルス性肝疾患に対する分子標的治療創薬に関する研究
 課題番号： H22-肝炎一般-003
 予定期間： H22年度からH24年度まで
 研究代表者： 金子 周一
 所属研究機関： 金沢大学
 所属部局： 医薬保健研究域医学系
 職 名： 教授
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 73,320,000 円

I. 研究の意義

- (1) ウイルス性肝疾患の進展抑制
- (2) ウイルス性肝疾患に対する新規治療薬の有効性と副反応の予測

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ウイルス性肝疾患の進展に関与する分子機序の解明と標的分子の抽出
- (2) 分子標的薬の効果および副反応を予測する診断法の開発
- (3) 新たな分子標的薬の開発研究

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者(金子周一)

肝がんの幹細胞マーカーを用いて肝がんの分類を行い、臨床像および薬物応答性との関連を明らかにした。肝内転移が多い肝がん、肝外転移が多い肝がんは薬物に対する応答性が異なる可能性を示した。AFP、EpCAM陽性肝がんの特徴を明らかにするとともに、EpCAMを標的とする治療法開発の分子基盤を示した。

- ・研究分担者(小原道法)

HCVの5'非翻訳領域(IRES)にデザインしたsiRNAのうち、長鎖の2本鎖RNA(dsRNA)をDicerにより切断し、産生されたsiRNAの混合物(Diced-siRNAs)が高いsiRNA活性を持つことを認めた。高次構造を持った遺伝子領域に対して高いRNAi活性をもつsiRNAの作製を可能にした。

- ・研究分担者(菅 裕明)

HCVがヒト細胞に感染する際に重要な役割を果たすE2タンパク、ならびに肝臓癌のマーカーであるEpCAMに結合する特殊環状ペプチドの探索を行った。前者においては4種類の抗E2ペプチドを同定し、解離定数(Kd)の決定とともに細胞レベルでの感染阻害を検討した。後者についても特殊環状ペプチドの探索が終了し、抗EpCAMペプチドが3種同定された。1種類のペプチドについては、C末端に蛍光ラベルを施し、EpCAMが発現されたヒトがん細胞に結合する事が共焦点顕微鏡をつかって観測した。

- ・研究分担者(深澤征義)

HCV感染培養細胞及び非感染細胞の脂肪滴蛋白質のプロテオーム解析を行い、脂肪と関連する118種類のタンパク質を同定した。PABP1及びPABP4、IMP1及びIMP3、DDX1及びDDX3については免疫化学的にも脂肪滴への局在を確認した。IMP1及びIMP3はウイルスライフサイクルに関与することが強く考えられた。

- ・研究分担者(竹原徹郎)

Bcl-xL mRNAの3'領域と相互作用し得るマイクロRNAとしてlet-7ファミリーを同定した。トランスフェ