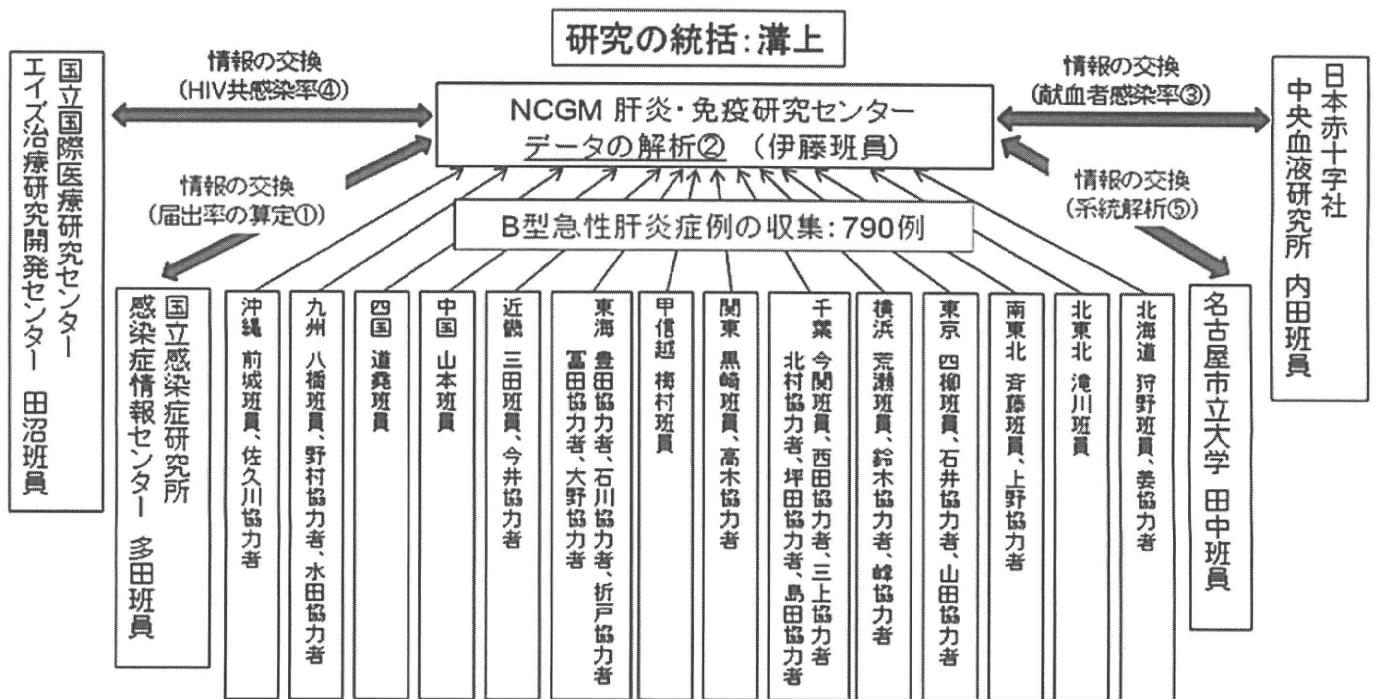


## VII. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



本研究により、全国の分担研究者および研究協力者より収集したB型急性肝炎症例は12月5日現在で、後ろ向き研究(1982-2010年)742例、前向き研究(2010)48例、合計790例であった。

図内①：国立感染症研究所・感染症情報センターの多田班員より提出された最近3年間の感染症法に基づく届出情報と照合することにより、当研究班に参加中の施設における届出率を算定した。それによると2007年：78例中5例(6.4%)、2008年：98例中6例(6.1%)、2009年：78例中5例(6.4%)といずれの年も10%以下という低い届出率であった。

図内②：国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センターに収集されたデータを解析し、Genotype Aの分布および慢性化に関してnon-A genotypeと比較した。首都圏においてはGenotype Aは1990年代半ばより漸増傾向にあり、現在では約70%を占めていた。この傾向はすでに地方部にも拡大しており、1990年代後半から漸増傾向にあり、現在では約60%を占めていた。Genotype AによるB型急性肝炎におけるHBsAgの消失時期を比較すると、genotype Aでは(6.2±7.6 vs 3.2±3.9カ月、 $P<0.0001$ )と有意に延長しており、慢性化率でみてもgenotype Aでは15.4%、non-A genotypeでは3.0%とgenotype Aにおいて慢性化率が高いという結果であった。

図内③：日本赤十字社の内田班員より初回献血者4,959,541人におけるHBs抗原陽性率が明らかにされた(0.04%)。Genotype分布をみるとHBs抗原陽性献血者の5.6%がgenotype Aであり、HBc抗体陰性でNAT陽性の感染初期の症例では2003年以降genotype Aが20%以上を占めていた。

図内④：国立国際医療研究センターの田沼班員よりエイズ治療研究開発センターを受診したHIV患者2501例におけるHBs抗原陽性率が明らかにされた(7.9%)。HIV/HBV重複感染者のうちHBV genotypeの内訳としてgenotype Aeが60%と最も多くを占めていた。

図内⑤：名古屋市立大学の田中班員により、収集した検体を用いてHBVの塩基配列が決定され系統解析が行われた。その結果、genotype Aは国内でもすでに一定の集団を形成しており、国内感染により拡大していることが明らかとなった。

## ●研究代表者の研究歴等

□研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・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  
 平成22年4月 独立行政法人国立国際医療研究センター 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 H.A. (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

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字**・**斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 139(2):499-509.
2. 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*. 2009 136:652-62.
3. 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 41:1105-9.
4. 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*. 2006 130:703-14.

## ●研究代表者の研究歴等

□研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・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  
 平成22年4月 独立行政法人国立国際医療研究センター 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

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字**・**斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

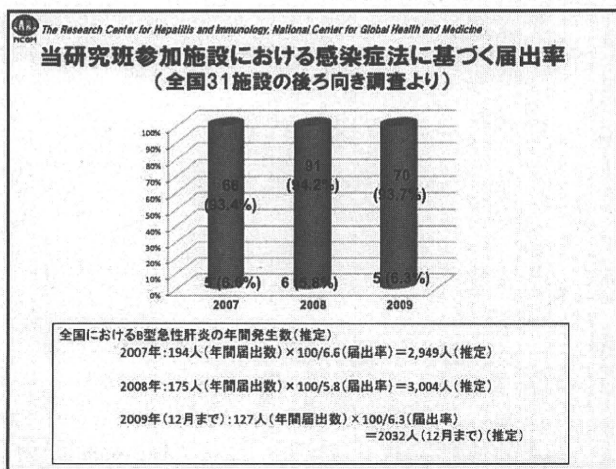
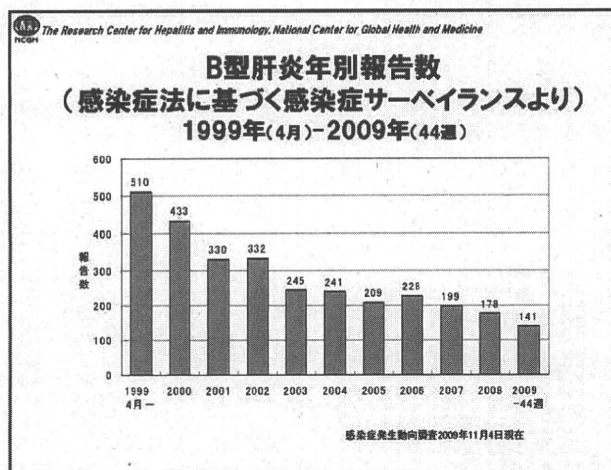
1. Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 139(2):499-509.
2. 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*. 2009 136:652-62.
3. 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 41:1105-9.
4. 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*. 2006 130:703-14.

The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

厚生労働科学研究 肝炎等克服緊急対策研究事業

**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**

国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター  
溝上 雅史



The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

**DPCを用いたB型急性肝炎発生数の推定**

病院規模 (ベッド数)	病院数 (日本全国)	DPC登録 病院数		ベッド数 (日本全国) (N)	DPC登録病院に 於けるベッド数 (n)		DPC登録病院に おけるB型肝炎急性 症例数(6-12月) (X)		日本全国における B型肝炎急性 推定発生数 (Y)	
		2007	2008		2007	2008	2007	2008		
≥900	64	36	36	55,286	38,420	36,420	57	74	164	204
800-899	31	14	14	23,708	11,825	11,825	16	10	64	40
700-799	53	27	26	31,760	20,125	19,403	28	35	88	115
600-699	108	53	47	57,110	34,226	30,337	39	39	130	147
500-599	170	93	87	74,701	50,682	47,258	76	63	206	199
400-499	296	108	97	101,014	47,368	42,368	68	68	256	329
300-399	589	186	158	143,045	62,319	53,116	94	70	432	377
200-299	803	180	159	114,526	43,659	38,495	52	58	273	345
≤199	5,609	256	220	309,087	33,001	28,242	38	29	582	635
Total	7,723	953	844	910,238	341,625	306,465	446	444	2,175	2,391

$Y = \Sigma Y = \Sigma^2 \cdot N / n_i \cdot X_i$  (Sako A, Masaki N, et al, Hepatol Res. 2010)

The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

**大阪府の献血者コホートを用いた2005年の  
推計HBV新規水平不顕性感染者数**

年齢	2005年日本のまたは日本人人口(人)	(1992-97年献血者、大阪)におけるHBV新規感染率(10万人年あたり)	1990年代からの2000年代への「時代効果」推定	2000年代のHBV推計新規感染率(10万人年あたり)	2005年の推計HBV新規水平(不顕性)感染者数
15-19歳	6,568,380	4.5575	0.53	2.4155	159
20-24歳	7,350,598	21.3130	0.54	11.5090	846
25-29歳	8,280,049	25.5488	0.72	18.3952	1,523
30-34歳	9,754,857	19.2311	0.86	16.5388	1,613
35-39歳	8,735,781	14.2783	0.83	11.8510	1,035
40-44歳	8,080,596	10.3730	0.81	8.4021	679
45-49歳	7,725,861	10.7201	0.82	8.7905	679
50-54歳	8,796,499	7.2600	1.00	7.2600	639
55-59歳	10,255,164	7.0058	1.26	8.8273	905
60-64歳	8,544,629	2.8028	1.38	3.8878	330
計	84,092,414	-	-	-	8,409

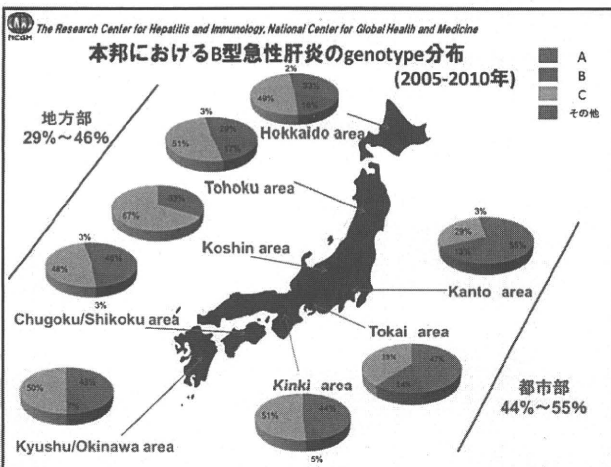
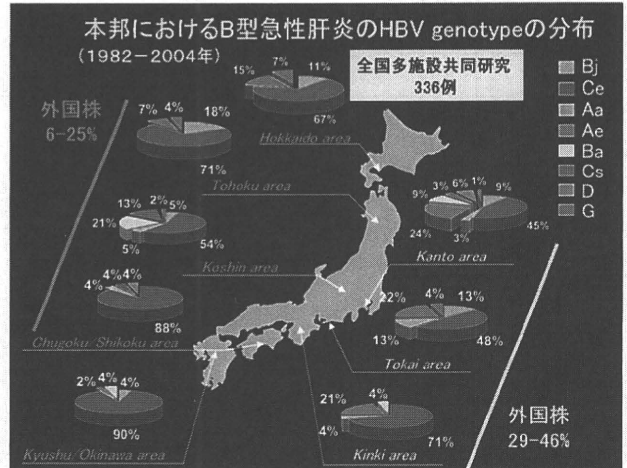
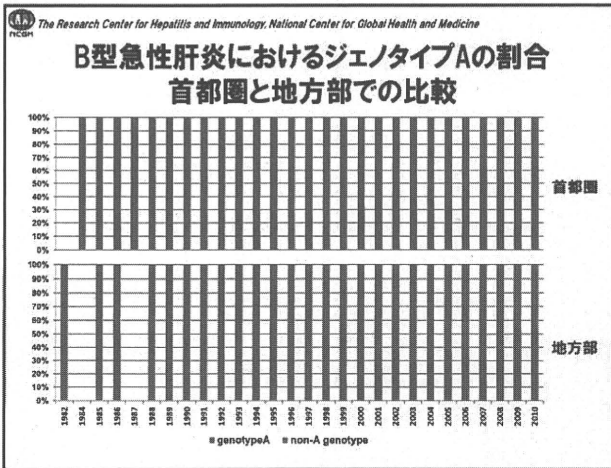
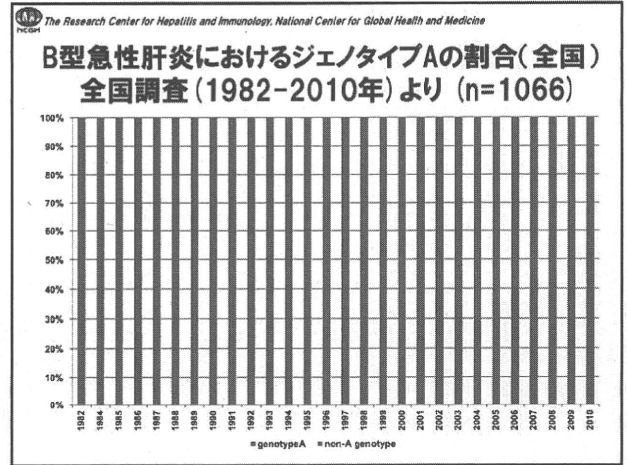
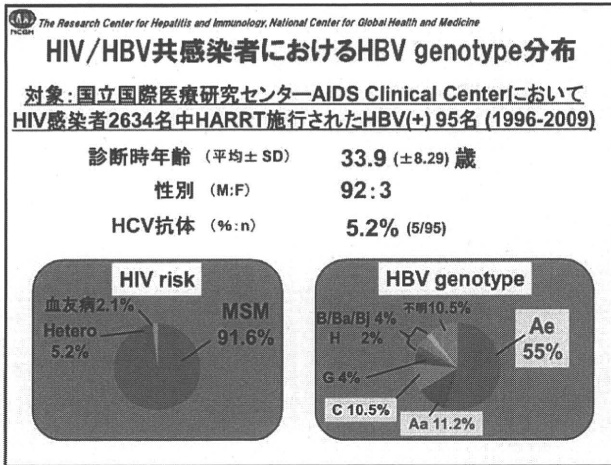
The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

**年間のB型肝炎急性肝炎発生数予測  
(入院患者 + 不顕性感染)**

**2175 ~ 2391 + 8409**  
(入院患者数) (不顕性感染者数)

**≒ 10000 ~ 11000(人)**





The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

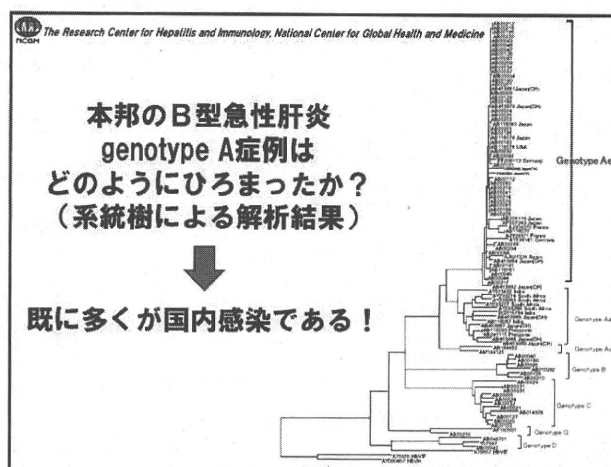
### Genotype A に関する臨床的特徴

	Genotype A (n=205)	Non-A genotype (n=438)	P
Age	34.3±12.2	38.4±14.8	0.0021
Gender (male:%)	194 (94.2)	283 (64.6)	<0.0001
HBeAg positivity (%) (診断時)	87.5	77.1	0.041
HBV-DNA (peak)	6.3±1.5	5.6±1.4	0.0002
ALT (peak)	2132.6±1020.2	2573.7±1715.3	0.021
T-bil (peak)	9.4±7.9	8.8±8.7	0.3
PT (%)	74.6±22.6	66.9±32.1	0.028
HBeAg消失までの期間 (month)	6.2±7.6	3.2±3.9	<0.0001
慢性化率 (%)	15.4%	3.0%	0.0015
感染原因(性行為感染)	90.5%	82.8%	0.136

The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

### B型急性肝炎の慢性化に関する臨床的特徴

	慢性化例 (n=15)	非慢性化例 (n=194)	P
Age	33.5±15.4	37.7±14.1	0.1593
Gender (male:%)	13 (86.7)	159 (81.9)	0.363
HBV-DNA (peak)	6.9±1.5	5.8±1.6	0.0081
ALT (peak)	1193.5±750.9	2509.1±1835.8	0.0002
T-bil (peak)	7.1±9.5	8.1±7.1	0.617
PT (%)	84.1±14.9	73.5±23.1	0.1132
Genotype (A:%)	10/13 (76.9%)	54/150 (36%)	0.004
核酸アナログ投与の有無 (%)	11 (73.3)	49 (25.3%)	<0.0001
治療開始までの期間 (day)	104.9±123.8	13.9±12.9	<0.0001



- The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine
- ### まとめ
- ・疫学調査の結果、B型急性肝炎の年間発症数は10000から11000人である。
  - ・B型急性肝炎におけるgenotype Aの割合は年々増加傾向にある。
  - ・B型急性肝炎の慢性化症例ではgenotype Aの割合が有意に高い。
  - ・系統解析によると、すでにgenotype Aのほとんどの症例が国内感染である。

- The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine
- ### 今後の課題
- ・Universal vaccinationによる費用対効果は？
  - ・B型急性肝炎における慢性化の定義は適切か？
  - ・核酸アナログで慢性化を阻止できるか？
  - ・慢性B型肝炎におけるgenotype Aの比率は？

## 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：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予定期間：H21年度からH23年度まで研究代表者：鈴木 文孝所属研究機関：虎の門病院所属部局：肝臓センター職名：医長年次別研究費(交付決定額)：1年目 36,225,000 円 2年目 36,225,000 円**I. 研究の意義**

- (1) C型慢性肝炎の genotype 1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)の開発がなされてきているが、本邦での治療成績と効果に関係する因子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(プロテアーゼ阻害剤、NS5A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。現在の治療であるPEG-IFN+RBV併用療法を上回る効果が期待される。
- (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。
- (3) 肝移植後患者への新規治療法の効果を検討する。

**III. 2年間の研究成果**

## ・研究代表者

- (1) Genotype 1型、高ウイルス量症例に対するFluvastatin+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。(平成21年度)
- (2) Genotype 1b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、効果に関係する遺伝子配列を明らかにした。(平成22年度)
- (3) Genotype 1b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(24週間投与)においてSVR率はIFN未使用例76%、前治療再燃例90%、前治療無効例26%であった。効果に関係する因子として、IL28BのSNPsとHCV Core aa70のアミノ酸置換が関係することを明らかにした。(平成22年度)
- (4) PEG-IFN+RBV+Telaprevirの3者併用療法(24週間投与)において、ITPA geneのSNPが、治療開始4週目までの貧血の進行に関係することを明らかにした。(平成22年度)

・研究分担者(今村道夫)

- (1) HCV に感染させたキメラマウスを用いた実験で Telaprevir の投与は容量依存性に HCV RNA 量を減少させることを明らかにした。(平成22年度)
- (2) HCV に感染させたキメラマウスを用いた実験で NS3-4A 阻害剤と NS5B 阻害剤の併用投与によって HCV が排除させることを示した。(平成22年度)
- (3) Phosphorothioate oligonucleotide (PS-ON; amphipathic DNA polymer) が, HCV の感染予防に有効であること明らかにした。(平成21年度)

#### IV. 23年度の課題

- (1) Genotype 1 型、高ウイルス量症例に対する NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と NS5A 阻害剤併用療法の抗ウイルス効果の検討。
- (2) PEG-IFN+RBV+NS5A 阻害剤や NS3/4A プロテアーゼ阻害剤の3者併用療法の治療成績と効果に係る因子(HCV core 領域や NS5A 領域のアミノ酸置換、NS3, NS5A 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) 新規治療薬の治療成績より C 型慢性肝炎治療のガイドライン作成に貢献。
- (2) 新規治療薬による効果的な治療法を確立し医療費の削減に寄与する。
- (3) 治療効果に係るウイルス学的因子(HCV core 領域、NS3 及び 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) 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.
- (3) 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 2010;47:76-8.
- (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, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H.



Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;52:421-9.

- (5) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of *ITPA* Polymorphism on Decreases of Hemoglobin during Treatment with Pegylated IFN, Ribavirin and Telaprevir. *Hepatology*. in press.
- (6) 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 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. *肝臓* 2010;51: 394-396
- (7) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. 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: 8-13

#### 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. *Journal of General Virology* 2010;91:1668-7
- (2) Ohara E, Hiraga N, Imamura M, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K. Elimination of Hepatitis C Virus by Short Term NS3-4A and NS5B Inhibitor Combination Therapy in Human Hepatocyte Chimeric Mice. *Journal of Hepatology*, in press.
- (3) Abe H, Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Mitsui F, Kawaoka T, Takahashi S, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tateno C, Yoshizato K, Murakami S, Yamashita N, Matsuhira T, Asai K, Chayama K. ME3738 enhances the effect of interferon and inhibits hepatitis C virus replication both *in vitro* and *in vivo*. *J Hepatology*, in press.
- (4) Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Daskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, Chayama K, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:3226-35.
- (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.

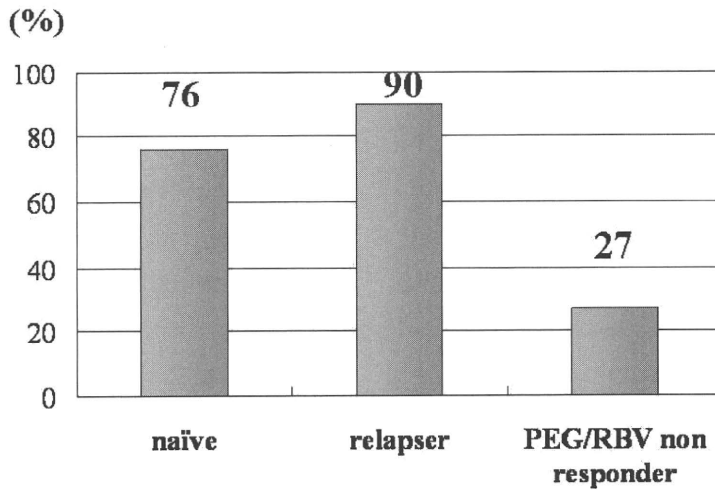
**Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等**

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+Telaprevir の3者併療法(24週間投与)の治療成績(SVR率)

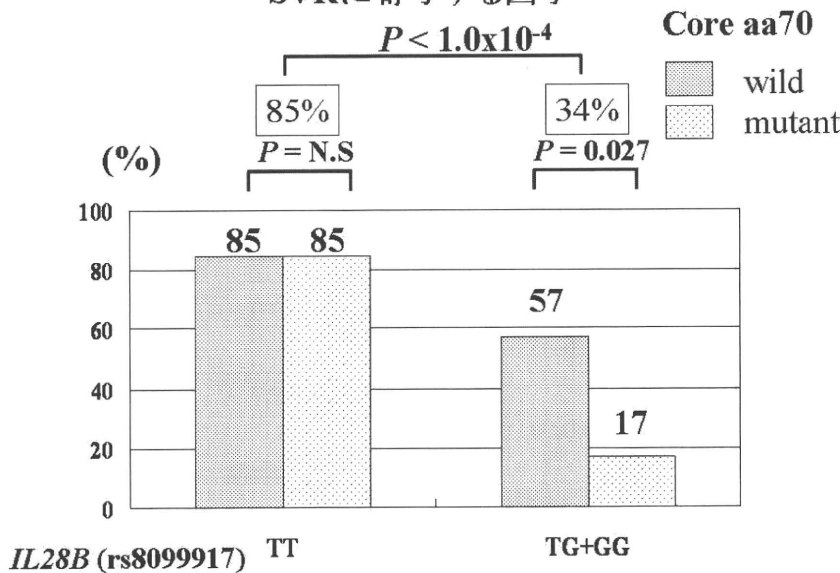
**Telaprevir(MP-424)+PEG/RBV併用療法の成績  
(SVR率)**

**24週投与 (T12PR24)**



(2) PEG-IFN+RBV+Telaprevir の3者併療法の効果には *IL28B* の SNPs と HCV Core aa70 のアミノ酸置換が関係する。

**Telaprevir(MP-424)+PEG/RBV併用療法の成績  
SVRに寄与する因子**



新規治療薬により SVR 率の上昇が得られ、治療効果に関係する生体側、ウイルス側因子が明らかになっている

## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・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

ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用

### ・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

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: 421-429**
2. Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suziki 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: 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, Suziki 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: 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: 145-152
  7. Kumada H, Okanou 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: 1-7
  8. ***Kumada H, Okanou 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: 8-13***
  9. 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 affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *Journal of Medical Virology* 2010;82: 575-582
  10. 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. Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases. *Intervirology* 2010;53: 188-192
  11. 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
  12. 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*. 2010;25: 892-898
  13. 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;30:1461-70.
  14. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2010;40: 1006-1014



15. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of ITPA Polymorphism on Decreases of Hemoglobin during Treatment with Pegylated IFN, Ribavirin and Telaprevir. *Hepatology*. 2010 in press.
16. Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, 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 in press
17. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *The American Journal of Medicine* 2010; 123: 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. *Digestive Disease and Science* 2010; 55: 2070-2076.
20. 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 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. *肝臓* 2010;51: 394-396
21. 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 r t A181Tウイルスが増殖した一症例 *肝臓* 2010;51(4): 196-198
22. 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. IL28BとHCV Core aa70 置換との関連 *肝臓* 2010;51(6): 322-323
23. 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

24. 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. *Intervirology* 2009; 51: 385-393
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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: 1064-1070
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. *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***

34. 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. Digestive Disease and Science 2009; 54: 1317-1324
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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型関連肝臓に対する肝臓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
41. 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
42. ***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***

平成22年度厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

中間・事後研究費  
平成23年1月25日

「C型肝炎における新規治療法に関する研究」班

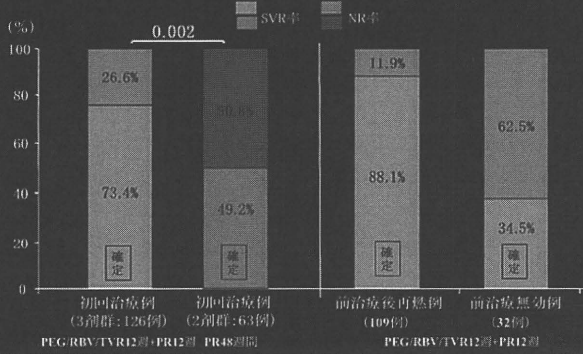
研究の目的

- ・ C型肝炎に対する新規治療薬、治療法の効果と効果予測因子について基礎的、臨床的に研究する。
- ・ 臨床的に有用な新規治療薬、治療法の確立を目指す。

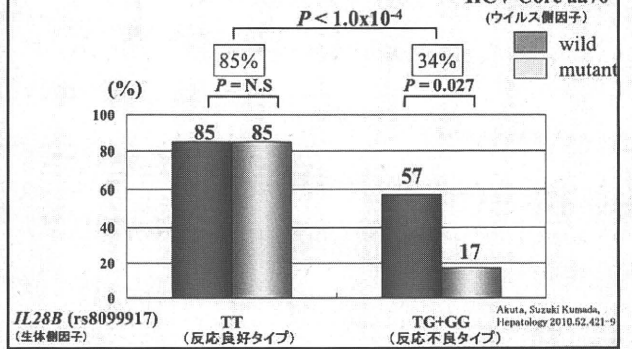
C型肝炎に対する新規治療薬の現状

- PEG-IFN+RBV+Telaprevir(MP-424)併用療法  
(プロテアーゼ阻害剤)
- PEG-IFN+RBV+BMS790052併用療法  
(NSSA阻害剤)
- Telaprevir単独療法  
(プロテアーゼ阻害剤)
- BMS-650032 +BMS790052併用療法  
(プロテアーゼ阻害剤) (NSSA阻害剤)

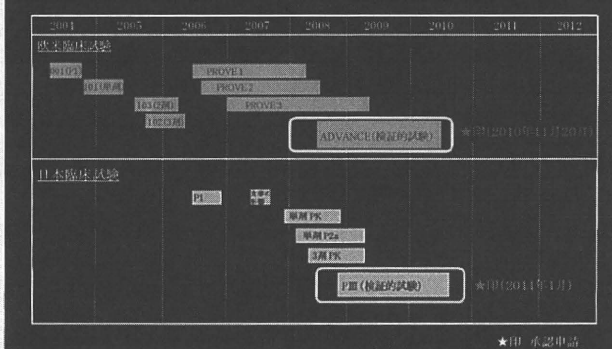
1. Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法(24週間投与)の全国成績



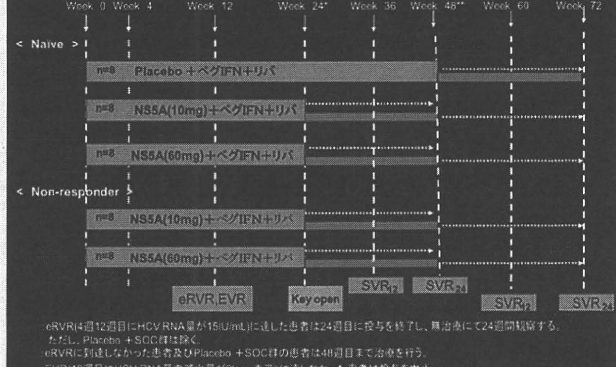
1. PEG/RBV+Telaprevir(MP-424)併用療法の成績



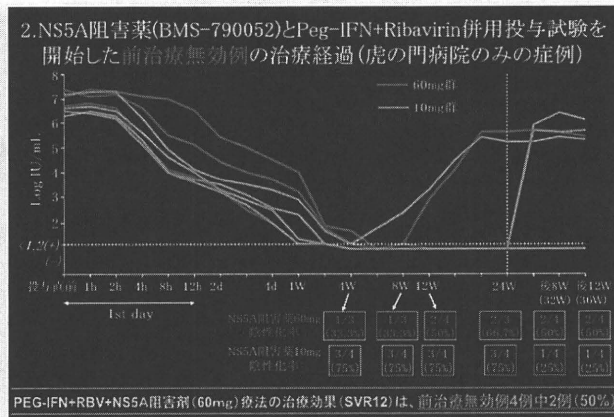
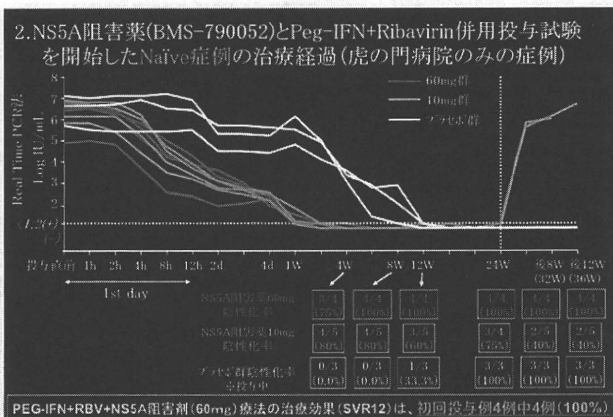
1. Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir (MP-424/VX-950)の治験進捗状況



2. 日本のPEG-IFNα2b/RBV/NSS5A阻害剤3剤併用療法の試験デザイン



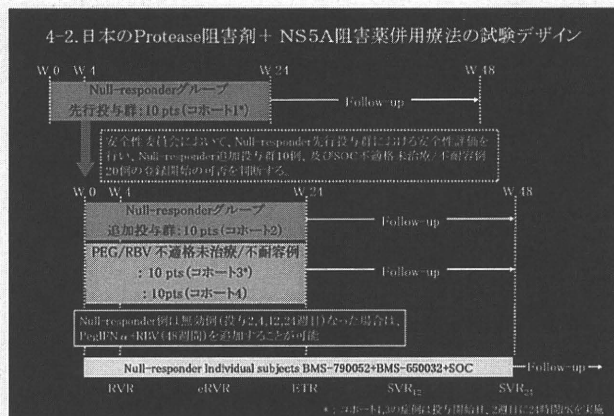
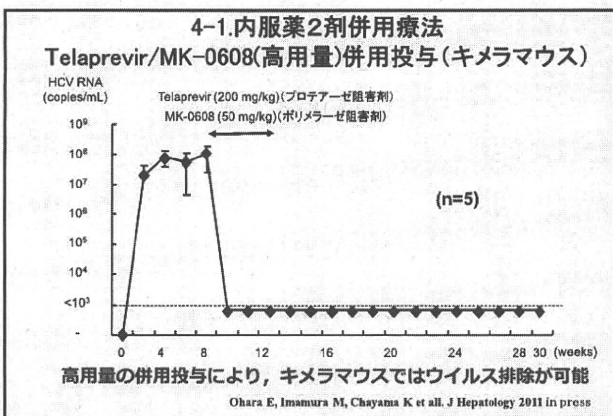
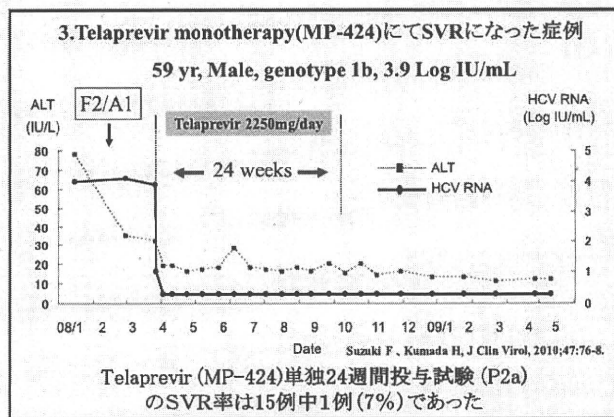




高齢者の多いわが国におけるインターフェロンを使用しない内服薬のみの治療状況

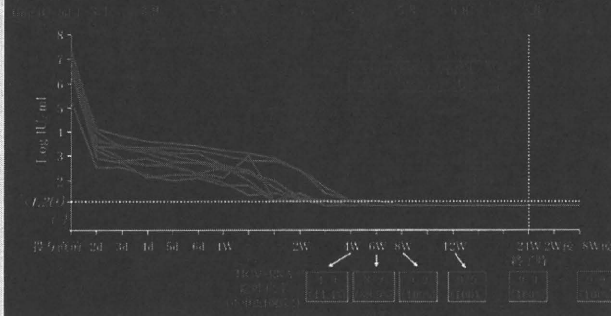
↓

- ▶日本での内服薬のみ(単剤)の治療の現状
- ▶キメラマウスで内服2剤の治療効果
- ▶内服2剤の治療状況



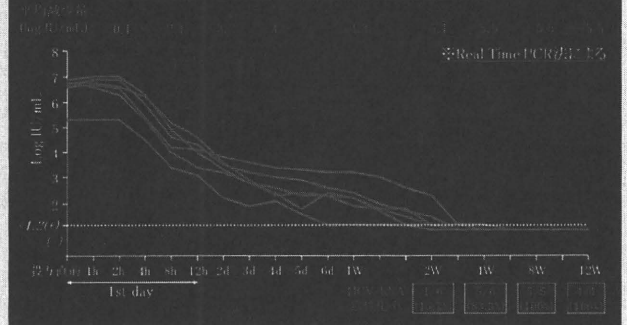
4-2.前治療無効例にNS5A阻害薬 (BMS-790052)及びNS3阻害薬 (BMS-650032)の前期第2相併用療法試験を開始した症例の治療経過

コホート1 前治療無効群 (N=10) ※Real Time PCR法による

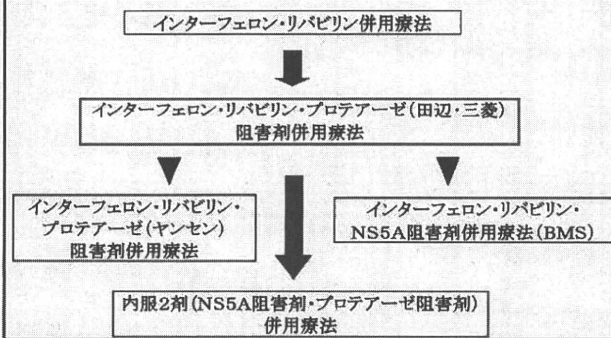


4-2.NS5A阻害薬 (BMS-790052)及びNS3阻害薬 (BMS-650032)の前期第2相併用療法試験を開始した症例の治療経過

Peg-IFN+Rivabirin併用療法 不適格群 (N=6)



### 日本のC型慢性肝炎に対する治療の将来



## 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： 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

予定期間： H21年度からH23年度まで

研究代表者： 竹原徹郎

所属研究機関： 大阪大学大学院

所属部局： 医学系研究科消化器内科学

職名： 准教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 47,502,000 円 2年目 47,502,000 円

### 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) 新規抗ウイルス治療(PEG-IFN/RBV/プロテアーゼ阻害剤)の安全性と効果が明らかでない
- (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/TVR 治療の有効性と安全性を明らかにする
- (4) 肝線維化進展例/血小板減少例の病態と抗ウイルス治療戦略の作成
- (5) 移植後C型肝炎の治療法の確立
- (6) HIV合併C型肝炎の治療の実態解明

### III. 2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177例について解析し以下の知見を得た

- 再治療でのSVR率は1型45%、2型54%であった
- (1型) 初回治療p-EVR達成例では再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられる
- (1型) 初回治療再燃例での再治療において、初回治療に比し薬剤投与量が増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすい
- (1型) 初回治療無効例での再治療において、再治療開始時ウイルス量が低く、初回治療pEVR達成例では著効が得られやすい
- (2型) 初回治療cEVR達成例では再治療効果が得られやすく、再治療期間の延長により、著効

が得られやすい傾向にあった

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

・研究分担者

(1) PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV/TVR 治療(24週)を行った患者のSVR率は、初回治療例76%、前治療再燃例90%、前治療無効例27%であった。前治療無効例のSVR率はIL-28B major 50%、IL-28B minor/コア70番野生型43%、IL-28B minor/コア70番変異型0%であった。(芥田)

(2) PEG-IFN/RBV 併用治療の治療効果予測式を作成した。**女性**(難治性C型肝炎)ではpEVRでの著効率が男性に比し有意に低率であった。(伊藤)

(3) PEG-IFN/RBV 治療の無効に関連する因子としてIL-28B変異、ウイルス変異、ISG高値が関連し、再燃には年齢、性、ISDR変異、リバビリン投与量が関連していた。SVRに関連する因子は**年齢、AFP、血小板数、GGT、性**であった。(泉)

(4) C型肝硬変では対照(胃がん患者)に比し、脾臓でのT細胞応答性が末梢に比し有意に低下していた。C型肝硬変では脾臓でのCTLA-4やPD-1の発現が亢進しておりこれをブロックすることによりT細胞応答は回復した。C型肝硬変患者に対する**摘脾**後はPD-1の発現が低下し、T細胞応答が回復した。(野村)

(5) 肝硬変患者では**mTORC1シグナル**の減弱がみられIFN応答が低下していた。BCAAによるmTORC1の活性化は培養細胞系でのHCV複製減弱を誘導した。(金子)

(6) HCV2a培養系において、コア70/91変異株は粒子分泌能が以下していた。また、SOCS3の発現によるIFN応答性低下、**ERストレス**によるIL-6産生増加がみられた。(坂本)

(7) 1型C型肝炎の**HIV重複感染**例24例に対するPEG-IFN/RBV併用治療の検討において、治療前のHCV RNA 1,000 KIU/mL以上が非著効に関連しており、難治群であった。PEG-IFN/RBV治療を行った171例の治療前血小板数を11階層に分け検討したところ、**血小板数12万未満**で減量・中止に至ることが多く、摘脾術等を考慮すべき集団と考えられた。(三田)

(8) HCV陽性**肝移植後**にpreemptive IFN/RBV治療を行った28例を検討した。SVRは9例(33.3%)に得られ、肝炎の進行(A2 or F2以上)は8例(29.6%)にみられた。肝炎進行に関連する因子はステロイド投与と急性拒絶であった。

(9) **腎移植後**C型肝炎に対する低用量PEG-IFN/RBV併用治療10例を検討したところ、HCV RNA陰性化にはPEG-IFN 1.0 ug/kg/week以上の投与が必要であり、HCV RNA再燃抑止にはRBV投与量が関連していた。(平松)

#### **IV. 23年度の課題**

- (1) PEG-IFN/RBV非著効例に対する再治療成績を集積し、IL-28B多型も含め解析する
- (2) PEG-IFN/RBVおよびPEG-IFN/RBV/TVR治療の効果に関連する因子の比較検討
- (3) 血小板低下例に対する脾摘の有効性とその病態の解析(動物モデル、PD-1/PD-L1等)
- (4) 培養系を用いたERストレスやmTORシグナルによるウイルス増殖制御機構の解明
- (5) 肝移植、腎移植後のC型肝炎治療に対する検討をさらに集積する

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) PEG-IFN/RBV非著効例に対する再治療あるいは新規治療適応ガイドラインの作成