

新潟、2010.4.24.

5. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斉藤 聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光.HCV 陽性慢性肝機能障害に対するペグインターフェロンとリバビリン少量併用療法の治療成績、第 96 回日本消化器病学会総会、新潟、2010.4.22.
6. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斉藤 聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光.C 型慢性肝炎に対する NA5A 阻害剤と NS3-4A プロテアーゼ阻害剤のペグインターフェロン-リバビリンとの 3 者併用療法におけるウイルス動態の比較検討、第 14 回日本肝臓学会大会、JDDW、横浜、2010.10.14.
7. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光.C 型慢性肝炎に対するリバビリンおよび Telaprevir 併用療法におけるウイルス要因、宿主因子と治療効果との関係、第 38 回日本日本肝臓学会東部会、東京、2010.12.3.
8. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光.C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン-リバビリンおよび新規抗 HCV 薬との併用療法の治療成績、第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011.6.3.
9. 鈴木文孝、瀬崎ひとみ、熊田博光。  
シンポジウム 10: C 型肝炎に対する新規薬剤 (プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤) の治療効果、第 15 回日本肝臓学会大会、福岡、2011.10.21.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

# 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（肝炎分野）

## 総合分担研究報告書

### C型肝炎における新規治療法に関する研究

研究分担者 井上和明 昭和大学藤が丘病院

研究要旨; 今日 C 型慢性肝炎の新規治療薬の主流は ウイルス因子をターゲットにした治療薬であり NS3 のプロテアーゼ、NS5B のポリメラーゼの阻害剤がその代表格である。この治療法の問題点は GENOTYPE によって効果が異なること、および単独で使用すると薬剤耐性が生じやすくインターフェロンの併用が必須となることである。今回の STUDY では、HCV が増殖に必要とするサイクロフィリンをターゲットにしたサイクロスポリン A 骨格を化学修飾することにより作られたアリスポリビルの効果を検討した。

これまでに我々は genotype1a および 1b のレプリコンを用いた実験で、また HCV を感染させたヒト化肝臓をもつ SCID マウスにおける実験からもインターフェロンとサイクロフィリン阻害剤の併用が、HCV の増殖抑制効果を相加的に増強することを報告した (Hepatology 2007 Inoue et al)。またこれまでの小規模な臨床の study からインターフェロンにサイクロフィリン阻害剤を併用することの臨床的有用性は十分に期待しうるものであった。

今回の study の具体的なエンドポイントは標準治療のペグインターフェロン・リバビリン 48 週に対してペグインターフェロン・リバビリン・アリスポリビルの三者併用 48 週で SVR が上回るかどうかの検討である。

#### Primary endpoint の検討

検討の結果 SVR がそれぞれ標準治療群で 55%、三者併用群で 76%と、三者併用-RGT 群で 69%、三者併用 24 週群で 53%であった。三者併用群 48 週群では SVR が標準治療群に比して有意に高かった ( $p=0.008$ )。

#### IL-28B の検討

##### IL-28B CC allele

CC のホモでは三者併用群、三者併用-RGT 群では SVR は 100%であった。一方標準治療群と三者併用 24 週投与群では SVR は 73%と 71%であった。

##### IL-28B TT allele

コントロール群では SVR が 17%であったが三者併用群では 62%、三者併用-RGT 群では 73%、三者併用 24 週では 33%であった。治療期間を半分に短縮しても通常治療の約 2 倍の SVR を IL-28B TT allele の患者で得られることがわかった。

#### RVR の比較

Als は宿主因子をターゲットにした薬剤であり、ウイルス因子をターゲットにしたプロテアーゼ阻害剤より RVR の占める割合が低い傾向がある。標準治療群の RVR は 15%であったが、三者併用の 48 週では 44%、三者併用-RGT 群では 42%、三者併用 24 週群では 53%であった。いずれもコントロール群に比して有意に高い RVR 率であった。症例数としては多くないが三者併用群では RVR を達成した症例は 100%SVR も達成している。この点で RVR は治療効果予測に有用であった。

#### Viral breakthrough と Relapse rate

VB の発生は三者併用では 2.8%でありコントロール群の 5.5%よりも有意に低かった。これまでの培養細胞を用いた実験でも Als に対する耐性クローンは出現しにくい。これは宿主因子を対象としている薬剤の一つのアドバンテージである。また relapse rate はコントロール群では 23.5%であるが、三者併用、三者併用 RGT 群ではそれぞれ 15.3%、16.4%であった。

今回の研究で得られた治療効果はプロテアーゼ阻害薬を標準治療に併用した場合と同等であり、有害事象として問題となった高ビリルビン血症も自然回復した。この薬剤は今後 HCV の有用な治療薬となりうる可能性を持っている。

## A. 研究目的

我々は劇症肝炎の治療研究でいち早くインターフェロン、サイクロスポリンAを使用していた、この治療経験をHCVの難治例に生かしたところ、サイクロスポリンAには免疫抑制作用、以外に抗HCV作用があることが臨床的にも培養系でも示唆された。我々はインターフェロン単独とインターフェロン+サイクロスポリン併用群の比較を行い、サイクロスポリン併用群でSVRが著名に改善することをすでに報告した(K Inoue et al, J of Gastro 2003)。

サイクロスポリンには高血圧腎障害などの有害事象があるので、より安全な化合物ということでDEBIO-025(Alisporivir)を見出し、2005年よりDEBIO Pharmと共同研究を続けている。

平成23年度は、前年度に引き続きサイクロフィリンインヒビターの効果を検証するために欧州で行っていた臨床試験Phase II後期の最終成績の報告が中心となる。これまでの研究からサイクロフィリンインヒビターは、1)単独での強力な抗ウイルス効果、2)Genotype1-4に有効であること、3)耐性が生じにくいこと 4)高い認容性、5)そのユニークな作用機序などの点から、実用化の可能性が示されてきたが、今回の検討は当時の標準治療であるペグインターフェロンとリバビリン併用48週とこの両者にAlisporivir (Als, Debio-025)(サイクロフィリンインヒビター)を組み合わせた三者併用療法48週または24週の各群におけるSVR(Sustained virological response)の比較検討である。なおこれまでの研究はすべてヨーロッパ人中心の研究であったが、日本人の正常人を対象にPhase I Studyを施行することにより、本邦での今後の試験の可能性も併せて検討している。

## B. 研究方法

### I Alisporivir について

Alisporivir (Als, Debio-025)はサイクロスポリンAを化学的に修飾して11個のアミノ酸のうち二つ置換したサイクロフィリンインヒビターである。二つのアミノ酸を置換し側鎖も変化した結果サイクロフィリンに対する結合の親和性が増強し、その一方でカルシニューリンに対する結合の親和性をほとんど示さなくなった。結果としてAlsは親化合物のサイクロスポリンAで問題とされた高血圧や腎障害などの有害事象が起りにくく(カルシニューリン結合親和性が低い)、かつHCVの増殖抑制効果(サイク

ロフィリン親和性が高い)をより強く示すようになった。

### II 対象症例と試験プロトコール

本研究の目的は48週または24週のペグインターフェロン+リバビリン+Alsの三者併用療法とペグインターフェロン+リバビリン48週(標準治療)におけるSVRの比較である。Primary endpointは三者併用群のいずれかで、標準治療を上回るSVRが認められるかである。

対象はこれまでインターフェロン治療を受けてこなかったGenotype1の慢性C型肝炎症例である。

プロトコールは4アームである、コントロールアームはペグインターフェロンとリバビリンの通常量48週である(n=73)。それ以外の3アームではAlsが最初の一週は600mg一日2回の投与で、その後は600mg一日一回の投与となる。第二アームはペグインターフェロン+リバビリンにAlsを48週加えた三者併用療法である(n=72)。第三アームは第二アームと同様であるがこれにresponse guided therapy(RGT)としてRVRを達成した患者は治療期間を24週とするものである(n=71)。第四アームは三者併用療法24週である(n=72)。

各群の男性の割合は44%から60%で群間の有意差はなく、Caucasianの割合は96-97%、平均年齢は39.1才から42.2才、BMIは24.2から25.4、HCV RNAはすべての群で平均値が6.2でこれらの指標については、すべて群間の有意差は認められなかった。IL-28B rs12979860 CC alleleの占める割合はコントロールアームで33%、三者併用48週で19%、三者併用-RGT群で24.8%、三者併用24週群で24%であった。

## C. 研究結果

### Primary endpoint

ペグインターフェロン・リバビリンの2者を併用した48週の治療(標準治療群)でSVRは55%、null responderは9.6%であった。三者併用48週群のSVRは76%でnull responderは0%であった(p=0.008)。三者併用RGT群ではSVRが69%でnull responderが0%であった。三者併用24週群ではSVRが53%でnull responderは0%であった。

### IL-28B の検討

#### IL-28B CC allele

CCのホモでは三者併用群、三者併用-RGT群ではSVRは100%であった。一方標準治療群と三者併用24週投与群ではSVRは73%と71%であった。

## IL-28B TT allele

コントロール群ではSVRが17%であったが三者併用群では62%、三者併用-RGT群では73%、三者併用24週では33%であった。治療期間を半分に短縮しても通常治療の約2倍のSVRをIL-28B TT alleleの患者で得られることがわかった。

## RVRの比較

Alsは宿主因子をターゲットにした薬剤であり、ウイルス因子をターゲットにしたプロテアーゼ阻害剤よりRVRの占める割合が低い傾向がある。標準治療群のRVRは15%であったが、三者併用の48週では44%、三者併用-RGT群では42%、三者併用24週群では53%であった。いずれもコントロール群に比して有意に高いRVR率であった。症例数としては多くないが三者併用群ではRVRを達成した症例は100%SVRも達成している。この点でRVRは治療効果予測に有用であった。

## Viral breakthroughとRelapse rate

VBの発生は三者併用では2.8%でありコントロール群の5.5%よりも有意に低かった。これまでの培養細胞を用いた実験でもAlsに対する耐性クローンは出現しにくい。これは宿主因子を対象としている薬剤の一つのアドバンテージである。またrelapse rateはコントロール群では23.5%であるが、三者併用、三者併用RGT群ではそれぞれ15.3%、16.4%であった。

## Adverse events

有害事象としてはearly phaseより問題とされていたが血清ビリルビン値の上昇が認められることである。コントロール群ではビリルビンの上昇は1.4%であるのに比して三者併用48週で32.9%、三者併用RGT群で25.4%、三者併用24週群で41.7%認められた。この高ビリルビン血症はトランスアミナーゼの上昇を伴わず、また胆汁酸値の上昇を伴わないことより、肝細胞障害や胆汁鬱滞によるものではなく、はじめの一週>Loading doseの時に起こり、4週目までに自然に改善することより、ビリルビントランスポーターに一過性に薬剤が働いて起こるものと考えられた。

## Phase I studyについて

ロンドンで日本人とCaucasianの正常人を対象としたPK studyを行った。今後日本における臨床試験を進める上で重要なデータであるが、今後投稿が予定されるの

で、別な場所で報告させて頂く。

## D. 考察

### 欧州でのPhase IIb study (Essential study)

欧州での結果より三者併用療法は自覚的な有害事象を増加させることなく、有意にSVRを改善することが明らかになった。この薬剤は患者の認容性も高く、唯一の有害事象である高ビリルビン血症であったが、肝細胞障害も胆汁鬱滞もなく、ほとんどのケースで自然に改善することより、この点での臨床上の問題は少ないと考えられる。以上の結果よりAlisporivir (Als, Debio-025) (サイクロフィリンインヒビター)は、インターフェロンリバビリンとの併用でも、さらには経口剤だけの組み合わせにおいても、そのユニークな作用機序も併せて考えると今後検討に値する有用な薬剤と考えられた。

## E. 結論

本薬剤をペグインターフェロンとリバビリンに併用した三者併用療法はこれまでの標準治療に比して有意にSVRを改善した。また本剤のユニークな作用機序も併せて考えるとインターフェロンを使用しない経口剤だけの治療においても、有用な薬剤の一つとなり得る可能性が示された。

## F.健康危険情報

高ビリルビン血症 ただし2週目以降に自然回復。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表 論文発表

1. Inoue K, Kourin A, Watanabe T, Yamada M, Yoshiba M. Artificial Liver Support System Using Large Buffer Volumes Removes Significant Glutamine and Is an Ideal bridge to Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 259-261
2. Inoue K, Watanabe T, Yoshiba M, Kohara M. Cyclophilins are essential host factors for HCV replication: The required level varies with HCV clone. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl.1): S126
3. Hirata Y, Sudoh, M, Tsukuda T, Ikeda K, Taguchi R, Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. A newly synthesized serine palmitoyl transferase inhibitor, NA 808, has the strong effect to hepatitis C virus in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl.1): S344
4. Inoue K, Yoshiba M. The estimated distribution volume of removed glutamine is a useful index for the evaluation of artificial liver support. *Hepatology* 2009;

- 50 (4) Suppl.: 431A
5. 井上和明, 渡邊綱正, 山田雅哉, 与芝真彰. C型慢性肝炎治療の近未来に使用可能な薬剤. 日消誌 2009; 106(4):493-501
  6. 山田雅哉, 井上和明, 渡邊綱正, 与芝真彰. 急性期疾患の治療を目的とした輸液 劇症肝炎の輸液. 総合臨牀 2009; 58(増刊):972-976
  7. 井上和明, 与芝真彰. 治療の前提としての強力な人工肝補助療法. 日本腹部救急医学会会誌 2009; 29(4): 603-608
  8. 井上和明, 与芝真彰. 劇症肝炎に対する血液浄化療法 (HDF と PE) による救命 その歴史の変遷と治療上の意義. 肝胆膵 2009; 59(3):421-434
  9. Inoue K, Yamamura E, Sakiyama, A, Kuroda T, Yoshiba M. New treatment strategy for fulminant hepatitis in Japan. *Hepato Int* 2010; 4 (1): 80-81
  10. Inoue K, Yamamura E, Asonuma K, Takegoshi J, Yoshiba M. Prediction and early intensive medical care prevented development of fulminant hepatic failure and improved survival rate. *Hepato Int* 2010; 4 (1):279
  11. Inoue K, Watanabe T, Hirasawa H, Yoshiba M. Liver support systems as perioperative care in liver transplantation - historical perspective and recent progress in Japan. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56 (3): 345-353
  12. Inoue K, Watanabe T. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42(10): 4109-4112
  13. Nuriya H, Inoue K, Tanaka T, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Kaji K, Hayashi S, Kaneko S, Kohara M. Detection of hepatitis B and C viruses in almost all hepatocytes by modified PCR-based in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (11): 3843-3851
  14. Inoue K, Yamamura E, Watanabe T, Yoshiba M. Originally developed intensive medical care for fulminant hepatic failure improved patients' survival rate and also safely bridge patients to liver transplantation. *Gastroenterology* 2010; 138 (Suppl. 1): S-836
  15. Inoue K, Yamamura E, Watanabe T, Yoshiba M. Prediction and early intervention improved the survival rate of patients with fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2010; 138 (Suppl. 1): S-836
  16. 井上和明, 高橋 寛, 与芝真彰. C型慢性肝炎の新規治療薬. 日消病会誌 2011; 108(7)1187-1199
  17. 井上和明. 劇症肝炎・肝性脳症. 救急医学 (9月臨時増刊号) 救急薬剤プラクティカルガイド 2011; 35(10): 1350-1354
  18. 井上和明. 肝性脳症. *medicina* 2011; 48(11 増刊号): 278-282
  19. Inoue K. Appropriate Liver Support Systems as Perioperative Care in Liver Transplantation Improves Survival. *Liver Transpl* 2011; 17(6, Suppl. 1): S119-S120.
  20. Inoue K, Yoshiba M. An Artificial Liver Support System Using Huge Buffer Volumes Can Prevent Brain Edema and Is an Ideal Bridge for Liver Transplantation in Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transpl* 2011; 17(6, Suppl. 1): S120.
  21. Inoue K, Yoshiba M. Change in MELD score is a useful tool of Liver transplantation for patients with fulminant hepatic failure under ALS. *Hepato Int* 2011; 5(1): 62-63
  22. Inoue K, Nuriya H, Kohara M. Modified PCR-based in situ hybridization reveals accurate distribution of hepatitis B and C viruses. *J Hepato Int* 2011; 54 (Suppl.1): S318
  23. Inoue K, Kohara M. Reply to "Significance of a Single-Nucleotide Primer Mismatch in Hepatitis B Virus Real-Time PCR Diagnostic Assays". *J Clin Microbiol* 2011; 49 (12): 4420
  24. Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. Sophisticated in situ PCR and immunohistochemistry is helpful to understand pathogenesis of chronic hepatitis and fulminant hepatitis. *Hepatology* 2011; 54 (4): 1099A
  25. Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. Localization and distribution of viral genomes and proteins are helpful to understand pathogenesis of hepatitis. *Global Antiviral Journal* 2011; 7 (Suppl. 1): 94

#### 1.学会発表

1. 井上和明, 与芝真彰. 人工肝補助療法の定量的評価は可能か. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会, 札幌, 2009
2. 井上和明, 与芝真彰. 人工肝補助療法標準化への定量的指標. 第 45 回日本肝臓学会総会, 神戸, 2009
3. 井上和明, Crabbe R. サイクロフィリンインヒビター DEBIO-025 の HCV 治療における今後の展望. 第 45 回日本肝臓学会総会, 神戸, 2009

4. 山田雅哉、渡邊綱正、猪 聡志、黒田高明、五味邦代、竹越 淳、橋本裕輔、澤田 晋、丸岡直隆、遠藤 豊、井上和明。初期 PEG-IFN $\alpha$ 2a 単独治療効果に基づく Step-up 療法を用いた慢性 C 型肝炎治療戦略。第 45 回日本肝臓学会総会，神戸，2009
5. 与芝真彰、井上和明、渡邊綱正。急性肝不全に対する肝移植基準作成に関する一提言 これまで作成された移植適応基準から見えるもの。第 45 回日本肝臓学会総会，神戸，2009
6. 井上和明，与芝真彰。劇症肝炎の治療システムの標準化を目指して。第 35 回日本急性肝不全研究会，神戸，2009
7. 井上和明，与芝真彰。劇症化の予知と阻止は可能か。第 35 回日本急性肝不全研究会、神戸、2009
8. 井上和明，与芝真彰。劇症肝炎は内科治療で救命できる。第 27 回日本肝移植研究会，三島，2009
9. 井上和明，小原道法、与芝真彰。宿主因子をターゲットにした C 型肝炎治療。第 13 回日本肝臓学会大会，京都，2009
10. 井上和明，与芝真彰。宿主因子をターゲットにした慢性 C 型肝炎治療。第 44 回日本成人病（生活習慣病）学会，東京，2010
11. 井上和明，与芝真彰。劇症肝炎の治療システムの標準化を目指して。第 46 回日本腹部救急医学会総会，富山，2010
12. 竹越 淳、井上和明、山田雅哉、与芝真彰。劇症化の予知と阻止は可能か。第 46 回日本腹部救急医学会総会，富山，2010
13. 井上和明，与芝真彰。急性肝不全患者の肝移植術前の人工肝補助療法に求められるもの。第 36 回日本急性肝不全研究会，山形，2010
14. 渡邊綱正、井上和明、山田雅哉、黒田高明、竹越 淳、平田雄一、猪 聡志、山村詠一、高野祐一、阿曾沼 邦央、先山 あゆみ、五味邦代、橋本裕輔、澤田 晋、丸岡直隆、高橋 寛。Step-up 療法による C 型肝炎ウイルス排除の可能性。第 46 回日本肝臓学会総会，山形，2010
15. 渡邊綱正、井上和明、高橋 寛。Step-up 療法の治療成績。肝臓 第 52 回日本消化器病学会大会・第 14 回日本肝臓学会大会合同，横浜，2010
16. 井上和明、Rafael Crabbe。近未来の慢性 C 型肝炎治療を予測する。第 46 回日本肝臓学会総会，山形，2010
17. 井上和明、渡邊綱正、山田雅哉、与芝真彰。劇症化の予知と阻止は可能か。第 46 回日本肝臓学会総会，山形，2010
18. 井上和明、渡邊綱正、与芝真彰。急性肝不全治療チームの中で内科医が果たすべき役割。肝臓 第 38 回日本肝臓学会東部会，東京，2010
19. 渡邊綱正、井上和明、山田雅哉、中野利宏、黒田高明、竹越 淳、平田雄一、猪 聡志、山村詠一、高野祐一、阿曾沼 邦央、先山 あゆみ、五味邦代、橋本裕輔、澤田 晋、丸岡直隆、長濱正亜、遠藤 豊、高橋 寛。発がん予防目的治療中の C 型肝炎ウイルス排除の可能性。第 96 回日本消化器病学会総会，新潟，2010
20. 井上和明、与芝真彰。人工肝補助療法からみた近未来のあるべき劇症肝炎治療。第 47 回日本腹部救急医学会総会，福岡，2011
21. 井上和明、渡邊綱正、与芝真彰。強力な人工肝補助療法から見える肝移植にあるべきチーム医療の風景。第 97 回日本消化器病学会総会，東京，2011
22. 井上和明、塗谷秀子、小原道法。PCR と in situ hybridization を組み合わせた HCV と HBV のウイルスゲノム存在様式可視化の試み。第 47 回日本肝臓学会総会，東京，2011
23. 加藤直也、室山良介、長村文孝、狩野 徹、井上和明、戸田剛太郎、与芝真彰、小池和彦、今井浩三、山下直秀。日本人を被験者とした肝障害患者薬物動態試験の実施体制の構築。第 47 回日本肝臓学会総会，東京，2011
24. 井上和明、小原道法。PCR と in situ hybridization を組み合わせた HBV と HCV のウイルスゲノム存在様式可視の試み。第 7 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム，広島，2011
25. 佐藤亜希子、賀古 眞、井上和明。長期肝補助療法にて救命しえた腎不全合併急性肝不全の一例。第 47 回日本腹部救急医学会総会，福岡，2011
26. 菅波由有、合田真海、川島彰人、北川 泉、賀古眞、井上和明。塩化リゾチームによる劇症肝炎と考えられた 68 歳男性の一症例。第 47 回日本腹部救急医学会総会，福岡，2011
27. 井上和明、与芝真彰。人工肝補助療法からみた近未来のあるべき劇症肝炎治療。47 回日本腹部救急

医学会総会, 福岡, 2011

28. 井上和明, 先山あゆみ, 五味邦代, 吉本和仁, 高橋 寛, 加藤直也, 与芝真彰. 高度の黄疸が遷延し亜急性の経過をとった薬剤性劇症肝炎の一例, 第 316 回日本消化器病学会関東支部例会, 東京, 2011
29. 平田雄一, 井上和明, 小原道法. ヒト肝細胞での自然免疫応答における IFN-λ の重要性とその誘導メカニズム. 第 53 回日本消化器病学会大会, 福岡, 2011
30. 兼坂 茂, 井上和明. 劇症肝不全に対する血液浄化療法の課題. 第 22 回日本急性血液浄化学会, 久留米, 2011

31. Inoue K. Appropriate Liver Support Systems as Perioperative Care in Liver Transplantation Improves Survival. The 2011 Joint International Congress of ILTS, ELITA, & LICAGE, Valencia, Spain, 2011

31. Inoue K, Yoshiba M. An Artificial Liver Support System Using Huge Buffer Volumes Can Prevent Brain Edema and Is an Ideal Bridge for Liver Transplantation in Fulminant Hepatic Failure. The 2011 Joint International Congress of ILTS, ELITA, & LICAGE, Valencia, Spain, 2011

32. Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. Sophisticated in situ PCR and immunohistochemistry is helpful to understand pathogenesis of chronic hepatitis and fulminant hepatitis. AASLD 2011 (The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Liver Diseases), San Francisco, U.S.A. 2011

33. Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. Localization and distribution of viral genomes and proteins are helpful to understand pathogenesis of hepatitis. HEP DART 2011, Hawaii, U.S.A., 2011

H. 知的所有権の出願・取得状況

とくになし

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

図1 サイクロフィリン阻害剤の作用機序

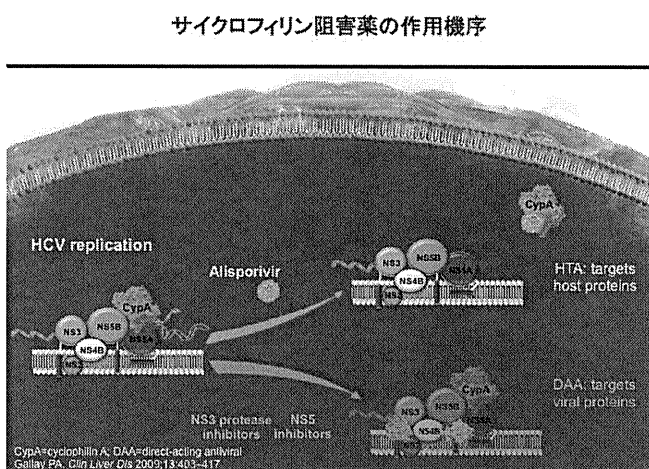


図2 治療プロトコール

今回の治験のプロトコール(4アーム)

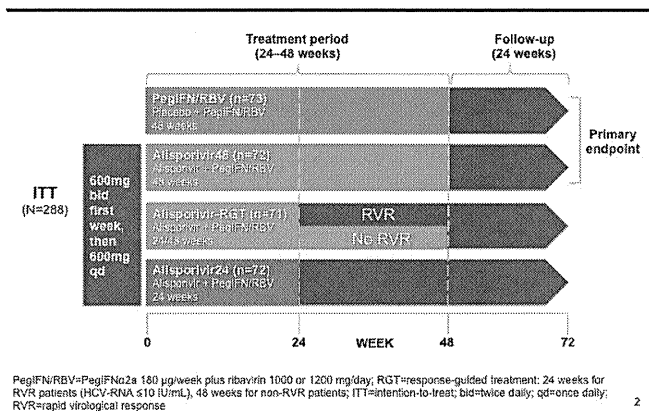


表1 対象患者

各群の対象患者の特徴

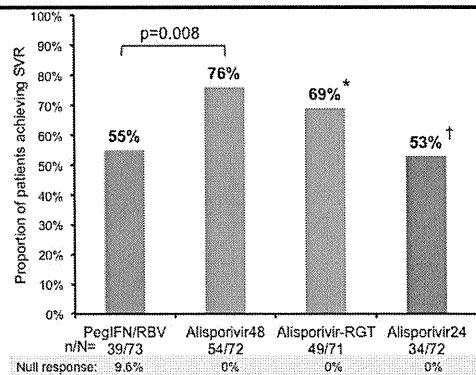
	PegIFN/RBV n=73	Alisporivir48 n=72	Alisporivir-RGT n=71	Alisporivir24 n=72
Male	52%	51%	44%	60%
Caucasian	97%	97%	96%	97%
Age [years], mean	41.6	41.1	42.2	39.1
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.4	24.3	24.8	24.2
IL28B rs12979860 CC allele*	33%	19%	23%	24%
HCV-RNA, Log <sub>10</sub> IU/mL	6.2	6.2	6.2	6.2
ALT, U/L	67.7	67.2	63.1	86.4
Total bilirubin, mg/dL	0.7	0.6	0.6	0.6
Platelet, x 10 <sup>3</sup> /L	239	244	247	252
ANC, x 10 <sup>3</sup> /L	3.7	3.6	3.7	3.7

\* Patients not randomized by IL28B genotype  
 \* 78% had HCV-RNA >600,000 IU/mL  
 \* Cirrhosis excluded by Fibroscan® or biopsy

Means unless otherwise stated; ITT population; \*pharmacogenomic population  
 BMI=body mass index; ALT=alanine transaminase; ANC=absolute neutrophil count

図3 各群におけるSustained virological responseの割合

4群間のSustained virological responseの比較

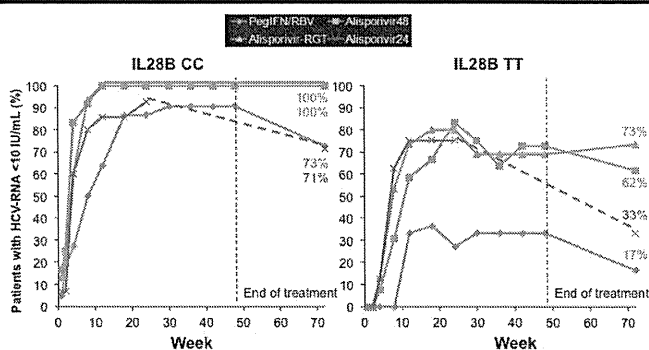


\*p=0.084 vs PegIFN/RBV; †p=0.058 vs Alisporivir-RGT; ITT population

4

図4 SVRとIL-28B

各群のSVR率とIL-28Bとの関係



IL28B rs12979860

5

表2 有害事象のまとめ

有害事象のまとめ

	PegIFN/RBV n=73	Alisporivir48 n=73	Alisporivir-RGT n=71	Alisporivir24 n=72
Serious AEs	4 (5.5%)	5 (6.9%)	7 (9.9%)	5 (6.9%)
Deaths	0	0	0	0
Discontinuations due to AEs	3 (4.1%)	5 (6.9%)	2 (2.8%)	4 (5.6%)
<b>AEs of interest (&gt;25%)</b>				
Asthenia	32.9%	35.6%	31.0%	30.6%
Headache	27.4%	35.6%	42.3%	31.9%
Nausea	19.2%	32.9%	25.4%	26.4%
Hyperbilirubinaemia	1.4%	32.8%	25.4%	41.7%
<b>Laboratory abnormalities of interest</b>				
Total bilirubin >5 x ULN	0.0%	6.8%	2.8%	2.8%
Neutropenia Grade 3-4	29.2%	43.1%	38.0%	33.3%
Anaemia Grade 3-4	1.4%	1.4%	2.8%	0.0%
Thrombocytopenia Grade 3-4	1.4%	1.4%	7.0%	2.8%

Safety population; AE=adverse event; ULN=upper limit of normal

7



# 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（肝炎分野）

## 総合分担研究報告書

### C型肝炎における新規治療法に関する研究

研究分担者 岩崎良章 岡山大学保健管理センター 准教授

研究要旨: ペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるテプレノンの追加併用投与の有用性について、無作為化比較試験を実施した。現在までに 156 例が登録され、治療前の背景はコアのアミノ酸 aa70 の置換を含めてテプレノン併用・非併用群間に有意な差を認めていない。現在のところテプレノンの併用との因果関係が疑われるものも含めて重篤な有害事象は認めないが、テプレノン併用群で中止率が高く( $P=0.032$ )完遂率が低い傾向であった( $P=0.070$ )。有効性に関しては、治療中および治療終了時のウイルス陰性率は両群間に有意な差は認めていない。一方、治療終了後 24 週のウイルス陰性率は、PP 解析においてテプレノン併用群で高い傾向であった( $P=0.093$ )。今後、試験の最終結果とともに、安全性も含めた詳細な解析が必要である。

#### 共同研究者

池田房雄 岡山大学大学院 分子肝臓病学  
山本和秀 岡山大学大学院 消化器・肝臓内科学

#### 共同研究施設

岡山大学病院  
広島市民病院  
岡山済生会総合病院  
福山市民病院  
香川県立中央病院  
三原赤十字病院  
津山中央病院  
岡山市民病院

#### A. 研究目的

1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンとリバビリン併用療法が行われてきたが、依然としてウイルス排除率は約 50%にすぎない。より有効性が高い新規の抗ウイルス剤である第一世代のプロテアーゼ阻害剤の使用も可能となったが、副作用の増強がことに高齢者や合併症を有する例では懸念されている。したがって、より有効かつ安全な治療法が求められている。

最近、C 型肝炎ウイルス(HCV)レプリコン細胞を用いた系において、スタチンに続いてテプレノンによる HCV レプリコンの増殖抑制効果が報告されている。テプレノンは慢性胃炎に対する治療薬として広く用いられており、その安全性は確立している。そこで、1 型高ウイルス量の 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テプレノン併用の有効性と安全性を無作為化比較試験により検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

慢性胃炎を合併し、セログループ 1 かつ血中 HCV RNA 量が高値 (5.0 Log IU/mL 以上)で、肝硬変、肝細胞癌を認めない C 型慢性肝炎患者を対象とした。デザインは、多施設共同、並行群間比較、オープンラベル、中央登録方式による無作為化試験であり、同意が得られた患者を、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2b+リバビリン群 (I 群) とペグインターフェロン  $\alpha$ -2b+リバビリン+テプレノン群 (II 群) に無作為に割付けた。ペグインターフェロンとリバビリン併用治療は原則として添付文書に基づく標準投与量にて開始し、ガイドラインに従い適応の症例には 48 週から 72 週を目標として期間を延長して治療した。ペグインターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリンの減量・中止基準は原則として各薬剤の添付文書に従った。II 群については、

48ないし72週間のペグインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法中に、テプレノン150mgを1日3回に分けて食後に経口投与した。

主要評価項目は、ウイルス学的効果:投与終了後24週時のウイルス学的効果(HCV RNA 陰性率)であり、副次的評価項目は各測定時点におけるウイルス学的効果(HCV RNA 陰性化率)、投与状況、HCV コアのアミノ酸配列とウイルス学的効果の関連、有害事象発現状況とした。同意が得られた患者について、*IL28B*近傍遺伝子多型(rs8099917)を解析した。

(倫理面の配慮)

当該施設のIRB(倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会)の承認を得た。

### C. 研究結果

平成23年12月末の時点で、156例(I群78例、II群78例)が登録されている。治療開始前の背景として性別、年齢、体重、治療歴、血液細胞数、ALT値、 $\gamma$ -GT値、ウイルス量、HCV コアのアミノ酸(aa70、aa91)、*IL28B*近傍の遺伝子多型(rs8099917)に両群間で有意差を認めていない(表)。

安全性に関しては、I群、II群それぞれ中止率26.0%、43.9%、完遂率28.0%、14.0%と、II群で中止率が高く( $P=0.032$ )、完遂率が低い( $P=0.072$ )傾向であった。現在までに、重篤な有害事象はみられず、テプレノン併用との因果関係が疑われる有害事象も認めていない。

治療開始後のウイルス陰性化率は治療終了時も含めて、ITTおよびPP解析のいずれにおいても両群間で明らかな差は認めていない(図1)。一方、投与終了後24週のウイルス陰性率は、ITT解析にてI群42%、II群50%であり( $P=0.269$ )、PP解析ではI群63%、II群81%と( $P=0.093$ )、II群でやや高い傾向であった(図2)。

### D. 考察

安全性に関する成績では、テプレノン併用群で中止率が高く、完遂率が低い傾向にあった。しかし、現在までにテプレノンとの因果関係が疑われる有害事象は認めていない。ペグインターフェロン $\alpha$ -2b+リバビリンの併用治療にテプレノンを追加することによる有害事象の頻度の増加や新たな有害事象の発生の可能性は否定

できないが、テプレノンは慢性胃炎の治療薬として広く用いられており、治療の中止に結びつくような有害事象の発生は考えにくいと思われる。今後、詳細な検討が必要である。

治療中および治療終了時のウイルス陰性率は両群間で明らかな差は認めていないが、治療終了後24週のウイルス陰性率は、PP解析ではテプレノン併用群で高い傾向であった。したがって、テプレノン併用ではスタチンで報告されているような比較的治療早期の抗ウイルス効果の増強は認められない。一方、治療終了後のウイルス再燃が抑制される可能性が示唆された。テプレノンの抗HCV作用は、HCVレプリコン細胞で認められているが、C型肝炎患者では確認されていない。HCVレプリコン細胞を用いた最近の検討では、機序は明らかでないがテプレノン自体で抗HCV作用を示すとともに、スタチンの抗HCV作用を増強することが報告されている。テプレノン自体の抗HCV作用については、IFN誘導遺伝子の発現誘導やmTORの活性化を介した機序が報告されているが、いまだ明らかでない。その作用機序も含めて、今後の検討が必要である。

### E. 結論

現在までにペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるテプレノン追加併用により、治療終了後のウイルス再燃が抑制される可能性が示唆された。試験の最終的な結果とともに、安全性も含めて今後の解析が必要である。

### F.健康危険情報

特記すべきことなし

### G. 研究発表

なし

### 2. 論文発表

なし

### H.知的所有権の出願・取得状況

#### 1.特許取得

なし

表

### 対象背景

	全症例 (n=156)	I群 (n=78)	II群 (n=78)	P
性別(男/女)	75 / 81	39 / 39	36 / 42	0.749
年齢(歳)	58.0±10.3	58.4±10.3	57.6±10.4	0.692
体重(kg)	59.4±11.1	59.5±10.6	58.7±11.1	0.641
IFN治療歴(無/有)	124 / 32	61 / 17	63 / 15	0.843
好中球数(/ $\mu$ L)	2673±1230	2671±1215	2675±1252	0.984
ヘモグロビン(g/dL)	14.1±1.5	14.0±1.3	14.2±1.6	0.454
血小板数( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	17.8±5.4	17.8±5.4	17.8±5.4	0.999
ALT(IU/L)	52±39	54±41	50±37	0.612
$\gamma$ -GT(IU/L)	44±50	40±33	49±61	0.242
HCV RNA(LogIU/mL)	6.5±0.5	6.5±0.5	6.5±0.6	0.730
Core aa70(野生型/置換型)	69/29	35/12	34/17	0.398
Core aa91(野生型/置換型)	67/32	33/14	34/18	0.608
ISDR(野生型/変異型)	77/20	38/11	39/9	0.422
<i>IL28B</i> rs8099917(TT/TG+GG)	59/20	27/10	32/10	0.799

図1

### 治療開始後の経時的ウイルス陰性率

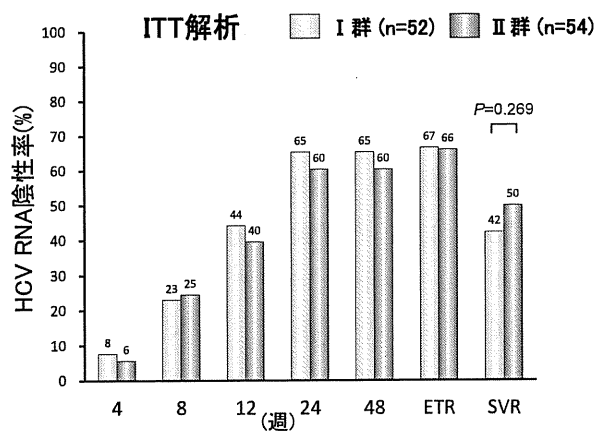
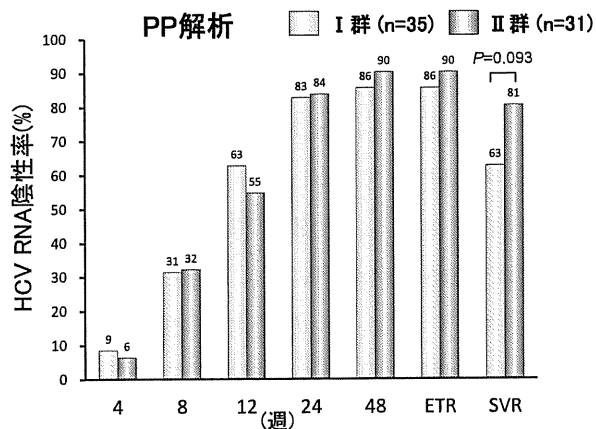


図2

### 治療開始後の経時的ウイルス陰性率



# 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（肝炎分野）

## 総合分担研究報告書

### HCV レプリコン細胞をつかった C 型肝炎ウイルスのリポタンパクへの影響の解析

研究分担者 齊藤 聡 横浜市立大学大学院医学研究科・分子消化管内科 准教授

研究要旨；C型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗ウイルス療法は進歩したが、未だに約30%の患者ではウイルスが排除されずに病に苦しんでいる。患者にとって効率の良い治療を開発する事は重要なことである。近年 HCV が脂質を利用して増殖することや、患者の脂質代謝に影響を及ぼすことが報告されている。本研究では、まず臨床検体を用いて、HCV 感染により患者血清中の脂質プロファイルの変化を高速ゲルろ過クロマトグラフィー法（LipoSEARCH<sup>®</sup>）を用いてリポタンパクの構成成分を粒子径別に測定し、新たな治療ターゲットが見出すことが可能かを検討した。解析の結果、①脂質サブクラス解析によって得られた総コレステロールおよびトリグリセリドの脂質プロファイルと治療成功との間に相関をみとめた。また②遊離コレステロールおよび phospholipid の脂質プロファイルと治療不成功との間に相関を認めた。血清中の脂質プロファイルに変化をもたらす因子が治療効果に関与している可能性を検討するため、患者血清の解析から得られた結果をもとに HCV の遺伝子が組み込まれたレプリコン細胞を用いて、*in vitro* で HCV による脂質代謝への影響を解析した。レプリコン細胞の培養液を LipoSEARCH<sup>®</sup> で解析したところ、HCV レプリコン細胞で VLDL と LDL の中間代謝産物で VLDL レムナントである IDL が増加していた。VLDL, IDL, LDL の代謝に関与するコレステリルエステル転送タンパク質（CETP）、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）、リポ蛋白リパーゼ（LPL）、肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）について活性、mRNA やタンパク発現を測定した。その結果、リポタンパク中の中性脂肪分解酵素である HTGL の mRNA、タンパク発現が低下していることが明らかになった。この後、患者検体を用いて C 型肝炎ウイルスの感染が実際に HTGL の発現を抑制しているかを肝切除後の検体を用いて検討した。HTGL の発現低下が HCV の感染性の低下したことを示す報告もあり、今後 HTGL の発現の状態を測定することで、抗ウイルス療法の治療効果の予測や、新たな治療ターゲットとなり得る可能性が期待される。

#### A. 研究目的

近年 C 型肝炎ウイルス（HCV）の増殖や慢性肝炎患者の治療効果と脂質代謝の関係について、様々な報告が散見される。これまで我々も血清中の総コレステロール、トリグリセリド、遊離コレステロールのサブクラス解析を行い、HCV（遺伝子型 1b）感染に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療前測定値と、治療効果の間に相関があることを報告してきた。その結果、C 型慢性肝炎患者では中性脂肪に富んだ中間比重リポタンパク（IDL）が

増加していることが認められた。IDL が増加する機序としてコレステリルエステル転送タンパク

（CETP）や肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）の関与が予測される。本研究では、HCV レプリコン細胞である OR6 細胞を用いて、培養細胞上清中のリポタンパクプロファイルの変化を比較し、これに関わる CETP や HTGL の発現量などについて測定した。また患者肝組織中での HTGL の発現が培養細胞と同様に HCV 感染で発現量が低下するか検討した。最終的に HTGL の発現低下による機序を明らかにし、新

たな治療ターゲットを見出すことを目的としている。

## B. 研究方法

今回用いた *in vitro* の系は、HCV 遺伝子型 1b の全長が組み込まれた Huh7 由来のレプリコン細胞 OR6 である（岡山大学・加藤先生、池田先生より供与）。対照は OR6 細胞にインターフェロン  $\alpha$ （500 IU/ml）を添加し、HCV 遺伝子を除去した OR6 cured 細胞（OR6c）である。これらを 4 日間培養し、上清のリポタンパク質を (1) ゲルろ過クロマトグラフィー (Liposerch Inc: スカイライトバイオテック) を用いて解析した。この方法は、自動化された高速ゲルろ過クロマトグラフィー (HPLC) システムで、培養上清中のリポタンパク構成脂質をリポタンパクの粒子径別に 20 のサブクラスに分けて測定（サブクラス解析）している。(2) 脂質代謝に関与する CETP と HTGL の発現を OR6 細胞と OR6c 細胞の間で酵素活性法、リアルタイム PCR 法、および Western Blotting 法によって比較検討した。(3) OR6 細胞に HTGL の発現ベクター (pHTGL-FL) を遺伝子導入し HCV の複製に影響を及ぼすかを検討した。また *in vitro* の結果が人検体でも同様の傾向が認められるかを検討するために、(4) 培養細胞を抗 HTGL 抗体である sc-21741 (Santa Cruz Biotechnology, INC) を用いて免疫染色を行った。(5) 肝切除検体を用いて免疫染色を行い HTGL の発現レベルを比較検討した。対象は肝炎のない転移性肝がん 4 例、C 型慢性肝炎の肝細胞がん 4 例、非 B 非 C 型肝炎の肝細胞がん 4 例である。

(倫理面の配慮)

本研究で用いていた患者検体はインフォームド・コンセントを得たものを用いている。また検体はインターネットなどにつながらない独立したコンピューターで管理することで、連結可能な匿名化によって情報を管理している。以上の配慮により倫理面に関しては問題ないと考えられる。

## C. 研究結果

それぞれの検討結果は以下となった。

(1) OR6 細胞と OR6c 細胞の培養液を Lipo-SEARCH<sup>®</sup>

で解析したところ OR6 細胞では VLDL と LDL の中間代謝産物である VLDL レムナント (IDL) が増加していることが明らかとなった。

(2) この原因を明らかにするために VLDL, IDL, LDL の代謝に関与する CETP, リポタンパクリパーゼ (LPL), HTGL についてその活性やタンパク発現量を比較検討した。培養液中の CETP の活性は OR6 細胞と OR6c 細胞との間では、有意な差を認めなかった。一方、HTGL は HCV タンパクを発現している OR6 細胞で mRNA, タンパクレベルそれぞれで有意に低下していることが明らかとなった (Fig.1)。

(3) OR6 細胞に HTGL を遺伝子導入し強発現したが、Western Blotting, Luciferase アッセイを行った結果では、HCV の複製は HTGL の発現程度に影響されないことを確認した。

(4) 培養細胞を用いた免疫染色では、HCV タンパクが発現している OR6 細胞に比較して HCV 遺伝子が除去された OR6c 細胞の細胞質の染色レベルは有意に高かった。

(5) 今回用いた肝切除後の検討結果では、転移性肝がん 4 症例のうち HTGL の強発現が 2 例、弱発現が 2 例であった。C 型肝炎患者の検体では強発現が 1 例、弱発現が 3 例、非 B 非 C 型肝炎患者の検体では強発現が 3 例、弱発現が 1 例であった (Table.1)。

## D. 考察

これまで C 型慢性肝炎患者の血清を解析し、感染による血液中の脂質プロファイルが変化することを報告してきた。① ウイルス除去に成功した SVR 群はウイルスが除去できなかった non-SVR 群に比し、治療前の粒子径別 VLDL サブクラス中の血清トリグリセリド濃度および粒子径別 VLDL サブクラスと LDL サブクラス中の血清コレステロール濃度が高値であった。一方、② 治療無効の NVR 群では治療に反応した non-NVR 群に比し、治療前の HDL サブクラス分画中に含まれるリン脂質および遊離コレステロールの血清濃度が高値であった。

今回の研究では、*in vitro* の系でも HCV タンパクによりリポタンパクの脂質プロファイルが変化す

ることが示された。特に VLDL から LDL に分解される経路の中で、レムナントリポタンパクの一部である IDL が増加していた。これは肝細胞からの HTGL の発現が低下していることが原因と考えられた。肝切除標本を用いた結果からも同様に HCV が感染しているケースでは HTGL の発現が低下している傾向があった。HTGL の発現レベルの変化は HCV の複製には影響を与えていなかったが、Hishiki T. らは、抗 HTGL 抗体を細胞培養液中に投与することで HCV の感染性が低下したことを報告している (2010 J Virol) 。今後 HCV 感染により HTGL が低下していることをより客観的な方法 (例えばヘパリン静注後採血など) で示す必要がある。

HTGL の発現を調整することが可能であれば、HCV の感染性をコントロール出来ることが期待される。フィブレート系薬剤は血中で LPL や HTGL の活性を上げることが知られている。今回の結果から、HTGL に作用する薬剤を抗ウイルス治療に併用することで新たな治療ターゲットとして使用できる可能性がある。

## E. 結論

*in vitro* の系で HCV 感染は肝細胞における HTGL の発現を低下させることを明らかにした。HTGL の発現低下はウイルスの増殖には影響を与えていなかったが、HCV の感染性を上げている可能性ある。培養細胞を用いた検討と同様に、手術検体を用いた検討でも HCV 感染患者では HTGL の発現が低下している傾向を認めた。今後 HTGL の発現をターゲットとした新たな抗ウイルス薬につながる可能性が期待される。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Serum nitric oxide metabolite as a biomarker of visceral fat accumulation: clinical significance of

measurement for nitrate/nitrite. Fujita K, Wada K, Nozaki Y, Yoneda M, Endo H, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Nakajima A. Med Sci Monit 2011; 17(3) : CR123-31

2) Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: Liver microsomal triglyceride transfer protein activator may be a possible therapeutic agent in non-alcoholic steatohepatitis. Fujita K, Imajo K, Shinohara Y, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Endo H, Takahashi H, Abe Y, Inamori M, Shimamura T, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. J Pharmacol Sci 2011; 115(3) : 270-3

3) Mawatari H, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Shinohara Y, Sasaki H, Iida H, Takahashi H, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Kirikoshi H, Nakajima A, Saito S. Association between phospholipids and free cholesterol in high-density lipoprotein and the response to hepatitis C treatment in Japanese with genotype 1b. J Viral Hepat 2010; 17(12) : 859-865

4) Mawatari H, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Shinohara Y, Sasaki H, Iida H, Takahashi H, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Kirikoshi H, Nakajima A, Saito S. Association between lipoprotein subfraction profile and the response to hepatitis C treatment in Japanese patients with genotype 1b. J Viral Hepat 2010; 17(4) : 274-279

5) Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Hotta K, Nakajima A. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation. Dig Dis Sci 2010; 55(3) : 808-814

### 2. 学会発表

1) Shinohara Y, Fujita K, Imajo K, Mawatari H, Yoneda M, Shibata A, Kirikoshi H, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, and Saitou S: Autophagy regulates Hepatitis C Virus replication. The 62nd AASLD, San Francisco, USA, 2011.

2) Shinohara Y, Fujita K, Imajo K, Mawatari H, Yoneda

M, Shibata A, Kirikoshi H, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, and Saitou S: HCV proteins are involved in selective autophagy. The 62nd AASLD, San Francisco, USA, 2011.

3) 篠原義康, 加藤真吾, 池田正徳, 加藤宣之, 前田慎, 中島淳, 斉藤聡: Hepatitis C Virus induces aggregation of p62. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011年

4) 篠原義康, 馬渡弘典, 藤田浩司, 米田正人, 今城健人, 芝田渉, 桐越博之, 船越健悟, 池田正徳, 加藤宣之, 前田慎, 中島淳, 斉藤聡: HCVレプリコン細胞におけるVLDL, LDLreceptorの検討. 第23回日本肝臓学会西部会, 岡山, 2011年

5) Shinohara Y, Fujita K, Imajo K, Mawatari H, Yoneda M, Shibata A, Kirikoshi H, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, and Saitou S: Hepatitis C Virus regulates p62 metabolism. International Union of Microbiological Societies 2011 Sapporo, Japan, 2011.

6) 篠原義康, 藤田浩司, 米田正人, 野崎雄一, 今城健人, 鈴木香峰理, 馬渡弘典, 桐越博之, 船越健悟, 池田正徳, 加藤宣之, 前田慎, 中島淳, 斉藤聡. HCV感染におけるERストレスを介した細胞死の検討. 第33回日本分子生物学会, 神戸, 2010.

7) 篠原義康, 藤田浩司, 米田正人, 野崎雄一, 今城健人, 鈴木香峰理, 馬渡弘典, 桐越博之, 船越健悟, 池田正徳, 加藤宣之, 前田慎, 中島淳, 斉藤聡. HCV感染におけるリポ蛋白代謝の解析. 第58回日本ウイルス学会, 徳島, 2010.

8) Shinohara Y, Fujita K, Mawatari H, Yoneda M, Nozaki Y, Kirikoshi H, Imajo K, Suzuki K, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, Saito S. The ER stress caused by hepatitis C virus in replicon cells was reversed by interferon treatment. The 61th AASLD, Boston, USA, 2010.

9) Shinohara Y, Fujita K, Mawatari H, Yoneda M, Nozaki Y, Kirikoshi H, Imajo K, Suzuki K, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Hepatic triglyceride lipase may play important role to change the lipoprotein profiles in the HCV replicon system. The 61th AASLD, Boston, USA, 2010.

10) Shinohara Y, Fujita K, Mawatari H, Yoneda M, Nozaki Y, Kirikoshi H, Imajo K, Suzuki K, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, Saito S.

Clearance of the hepatitis C virus replicon by interferon-alpha treatment restored the signal pathway involving JNK. The 17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama Japan, 2010.

11) Shinohara Y, Fujita K, Nozaki Y, Imajo K, Mawatari H, Yoneda M, Kirikoshi H, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Hepatitis C Virus infection changes the lipoprotein profiles in the replicon system. The 17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama Japan, 2010.

12) 篠原義康, 野崎雄一, 藤田浩司, 米田正人, 馬渡弘典, 桐越博之, 船越健悟, 中島淳, 斉藤聡. 培養細胞におけるHepatitis C virus遺伝子型1bの脂質代謝関連遺伝子の発現に及ぼす影響. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010.

13) 馬渡弘典, 斉藤聡, 篠原義康, 米田正人, 藤田浩司, 野崎雄一, 桐越博之, 加藤真吾, 遠藤宏樹, 細野邦広, 坂本康成, 高橋宏和, 阿部泰伸, 稲森正彦, 小林規俊, 中島淳. HDL-free cholesterol と C 型慢性肝炎(genotype 1・抗ウイルス量)に対する治療抵抗性との関係. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010.

14) Mawatari H, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Shinohara Y, Kato S, Takahashi H, Inamori M, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Kirikoshi H, Nakajima A, Saito S. HDL-free cholesterol is an independent clinical marker of the resistance to hepatitis C treatment. DDW, New Orleans, USA, 2010

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

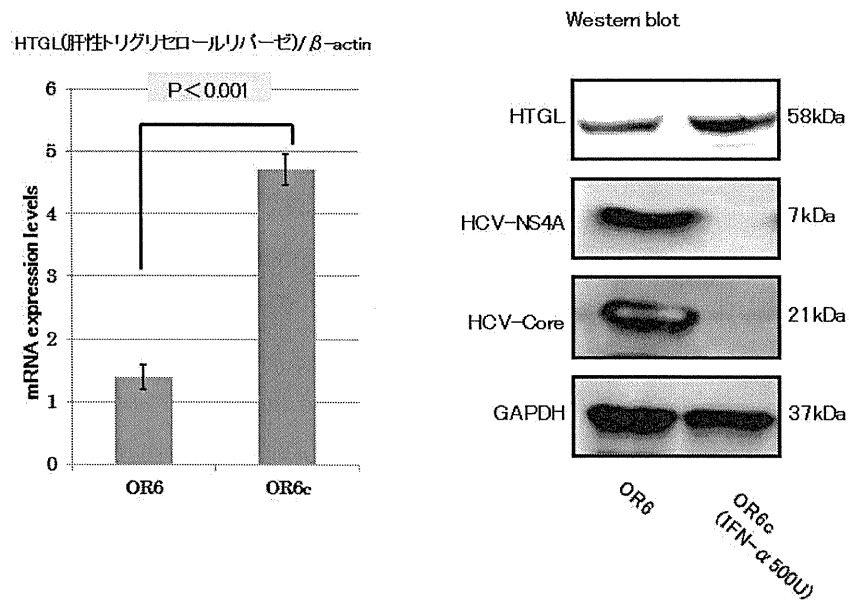


Fig.1:OR6 細胞と OR6c 細胞における HTGL の発現レベルの比較

Table.1 : 患者検体における HTGL 発現レベルの免疫染色による検討

肝 炎	年 齢	性 別	HBc 抗体	染色レベル
肝炎なし (転移性肝がん)	78	M	negative	2
肝炎なし (転移性肝がん)	62	F	negative	1
肝炎なし (転移性肝がん)	65	M	negative	2
肝炎なし (転移性肝がん)	83	F	negative	1
C 型肝炎	82	F	negative	1
C 型肝炎	63	M	negative	1
C 型肝炎	72	M	negative	1
C 型肝炎	67	F	NP	2
非 B 非 C 肝炎	74	F	negative	2
非 B 非 C 肝炎	75	M	negative	2
非 B 非 C 肝炎	76	M	negative	1
非 B 非 C 肝炎	74	F	negative	2



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
朝比奈靖浩	ウイルス肝炎 治療の現状と新しい戦略 C型肝炎ウイルス感染の病態と治療法 ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療成績と寄与因子.		治療学			2011	1016-1021
谷口雅彦、 永生高広、 古川博之	extended criteria donorからの肝移植	福嶋教偉、 剣持敬、 松野直徒	マージナルドナー	丸善出版	東京	61-35	2011
坂本穰、 榎本信幸	慢性肝炎の治療 (C型)	幕内雅敏、 菅野健太郎、 工藤正俊編	今日の消化器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	585-588
鈴木文孝 熊田博光	B型慢性肝炎	菅野健太郎 上西 紀夫 井廻 道夫	消化器疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	291-294
豊田成司	HCV RNA陰性化時期および背景因子とSVR		第27回犬山シンポジウム記録	メディカルジャーナル	東京	2010	35-43
朝比奈靖浩	C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果	犬山シンポジウム記録刊行会	C型肝炎	Medical Tribune	東京	2009	13-22
坂本 穰 榎本信幸	C型肝炎ウイルス変異と治療反応性	菅野健太郎 上西紀夫 井廻道夫	消化器疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	31-34
井上泰輔 坂本 穰 榎本信幸	ウイルス肝炎へのアルコールの影響	高後裕	最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC62	最新医学社	大阪	2009	133-139
坂本 穰 榎本信幸	肝炎ウイルスマーカー	白鳥敬子 菅野健太郎 坪内博仁 日比紀文	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	186-190
今村道雄、 茶山一彰	ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス研究	田中正広	最新医学	最新医学社	大阪市	2009	144-149
今村道雄、 柘植雅貴、 茶山一彰	キメラマウス		Medical Prictice	文光堂	大阪市	2010	105-106

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nalesnik MA, <u>Kanto T</u>	Natural killer cells and hepatitis C virus infection	Lotze MT and Thompson AW	Natural killer cells: Basic science and clinical application	Elsevier	London	2010	571-587

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, Kumada H.	Influmce of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir.	Hepatology	53(2)	415-21	2011
C Nelson H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Katanamik N, Nakamura Y, Chayama K.	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Gut	60	261-7	2011
Kawaoka T, C Nelson H, Ohishi W, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K.	Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b.	J Hepatol	54	408-14	2011
Chayama K, C Nelson H, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H.	IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of responce to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C.	J Infect Dis	204	84-93	2011
Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito 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.	Interna Medicine	50	2083-2088	2011
Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively.	Hepatol Res.	41 (11)	1036-45	2011
Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsumoto N, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Ogawa K, Imai N, Seko Y, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy.	Hepatol Res.	41 (10)	946-54	2011