

1 年目研究課題

平成23年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：創薬と新規治療法開発に資するヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス制御に関する研究

課題番号：H23-肝炎一般-001

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：茶山一彰

所属研究機関：広島大学大学院

所属部局：医歯薬学総合研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 74,100,000 円

I. 研究の意義

難治性のウイルス性肝炎患者に対する安全かつ有効な新規治療法の開発、あるいは問題となっている耐性ウイルスに対する対策が必要とされている。その克服のため、われわれはこれまでヒト肝細胞キメラマウスを使用した肝炎ウイルスの感染系を確立して研究を行ってきた。本研究は、このヒト肝細胞キメラマウスを用いて、ウイルス性肝炎の根治と病状緩和に有用な治療法を開発することを目的とし、(1)創薬のシーズの探索(2)開発された薬剤の応用(3)肝炎モデルの創生、の3点を中心に行う。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)創薬のシーズの探索に関する研究では、これまでに行ってきた研究である、肝炎ウイルスの感染による transcriptome の変化を網羅的に解析し、創薬のターゲットとなり得る分子の同定を行う。これらの発現解析には最近可能となった次世代シーケンサーによる網羅的発現解析や miRNA の解析も応用する。また、様々な IL28B の多型の提供者から得られた肝細胞を移植したキメラマウスを使用して、ウイルスの変異と IL28B の多型との関連について、ウイルス増殖、インターフェロン応答性の面からの解析を行う(2)開発された薬剤の応用に関する研究では、キメラマウスを使用して HBV の細胞接着に必要とされる分子についても検討を加える。HCV に関しては、申請者らが作製した KT-9 クローンのリバーシジェネティックスの系を利用して各種 DAA 製剤に対する耐性ウイルスを作製し、それぞれに対してどのような薬剤が有効か、また、多剤併用でウイルスの完全な排除が可能かどうかについて検討し、IFN を使用しない治療法の確立を目指す。(3)肝炎モデルの創生に関する研究では、キメラマウスにヒトリンパ球が生着できる条件について検討を加える。さらに、リンパ球が生着しうる条件下での肝細胞障害の成立を目指して検討を行う。炎症が確認できたら、肝炎を制御しうる治療法についても検討を行う。

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者(茶山一彰)、研究分担者(今村道雄) (1)HCV 感染マウスにプロテアーゼおよびポリメラーゼ阻害剤を併用することにより、マウス血中および肝臓内 HCV が消失することを見いだした。これらの結果は、C型慢性肝炎患者に対し、IFN 製剤を使用せずともウイルスの排除が可能になることを示唆するものである(2)変異型 HCV クローンをヒト肝細胞キメラマウスに感染させることにより、変異ウイルスの増殖能および薬剤耐性能を検討するシステムを構築した(3)IL28B 遺伝子型の異なる肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスを用いて、IL28B マイナータイプはメジャータイプに比べ、IFN 投与後の肝内 IFN 誘導遺伝子発現量が低いこと、抗ウイルス効果が弱いことを見いだした。
- ・研究代表者(茶山一彰)、研究分担者(吉里勝利) HBV 感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、ウイルスとヒト肝細胞が結合している状態でクロスリンカーを肝臓に infusion させ、結合に関与しているヒト肝細胞蛋白として GRP78 を同定した。GRP78 は HBV のみならず HCV との結合にも関与していた。GRP78 は、肝炎ウイルス感染に伴って肝細胞に誘導される小胞体ストレスに関与すると考えられる。
- ・研究分担者(金子周一) (1)細胞培養・チンパンジー感染クローンである、遺伝子型 Ia H77 株の p7 と NS2 の間に分泌型ルチフェラーゼを挿入し、簡便な RNA 複製モニタリング、および抗ウイルス剤スクリーニング

システムを構築した。(2)この系を基に、既知のNS3/4A 阻害剤耐性に関わるNS3 プロテアーゼ領域の変異を含む計25種類の変異体ウイルスを作成した。(3)25種類の変異体ウイルスに関して、4種類のNS3/4A 阻害剤、Ciluprevir (BILN2061)、Boceprevir (SCH 503024)、Danoprevir (ITMN-191)、Vaniprevir (MK7009) に対する感受性を測定した。

・研究代表者(茶山一彰)、研究分担者(高倉喜信) (1) HCV 感染キメラマウスにおいて持続的に IFN- γ を遺伝子発現することで高い抗HCV効果を得られることに成功(2) 遺伝子導入組織に IFN- γ を滞留化することでより安全な IFN- γ 遺伝子治療に成功した。

・研究代表者(茶山一彰)、分担研究者(脇田隆宇) (1) NOG-uPA マウスに肝細胞移植を試みた。移植が成立したマウスにHBVおよびHCVを接種し、感染が成立した。現在抗ウイルス薬投与によるウイルス増殖抑制効果を検討している。(2) 培養細胞で複製しないC型肝炎ウイルス株に変異を導入することにより、ウイルス増殖が可能となった。現在キメラマウスに接種してこの培養細胞適合ウイルスの *in vivo* における増殖能を検討している。

・分担研究者(松浦善治) 肝癌細胞株におけるIL28B遺伝子のアレル特異的なノックアウト方法を確立した。

・研究代表者(茶山一彰)、研究分担者(大段秀樹) (1) ヒト末梢血単核球分画から培養・増殖させたNK/NKT細胞20ミليون/回をマウスに6日間連続投与することで感染1ヶ月における血清中のHCVウイルス量抑制率100%を得た。2ヶ月では、50%抑制率であったが、NK/NKT細胞の非移入群に比べ有意な抑制を示した。(2) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝癌モデルマウスの作製を目的として、まずWild typeの肝切除後の肝臓癌細胞株(Huh7)の生着効率についての検討を行った。結果、70%肝切除後0.5ミليون/0.2mlの移入で安定して生着することを確認した。現在ヒト肝細胞キメラマウスへの移入を実施中である。

・研究代表者(茶山一彰)、研究分担者(土方誠) (1) 不死化ヒト肝細胞の3次元培養時においてアラキドン酸カスケードが変化する可能性を見出した。(2) アラキドン酸カスケードの産物であるプロスタノイドの各受容体に対するアゴニストあるいはアンタゴニストを用いて感染性組換え体HCV産生系を処理することでPGI2の受容体であるIPのアゴニストの一部がこの系によって産生される組み換え体HCV粒子の感染性を抑制することを見出した。(3) 上記アゴニストを患者血由来HCVを感染させたヒト肝臓キメラマウスに投与することで、感染したHCVの感染伝播を抑制する効果があることを見出した。

・研究分担者(前川伸哉) 次世代シーケンサーを用いた deep sequencing によって、HCV コア 70 番アミノ酸変異の quasispecies と肝病態進行との関連を明らかとした。

IV. 平成24~25年度の課題

(1) HBVの多剤耐性株の生物学的特性を明らかにし、耐性株に対する治療戦略を確定する。(2) 新規HCV培養系、ヒト肝細胞キメラマウスを利用した抗肝炎ウイルス薬の seeds 発見を引き続き行う。(3) 種々のDAA製剤を組み合わせより有効な抗HCV療法を探索すると同時に、DAA製剤耐性株に対する有効な治療法を探索する。(4) 治療抵抗性のIL28B遺伝子多型において、その原因を検索し、より有効な治療法を開発する。(5) NK細胞の抗ウイルス活性を利用した治療法についてヒト肝細胞キメラマウスを用いてさらに検証し、臨床応用を促進する。(6) 肝炎ウイルス感染マウスを用いてヒトリンパ球移入により肝炎発症モデルを作製する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 多剤耐性HBVの生物学的特性が明らかになり、治療の必要性、治療法が明確になれば、新規治療薬開発(治験)の必要性が明らかになり、医療経済への資源投資の必要性が推測できる。(2) HCVに対する新たな治療薬の効果を検証し、プロテアーゼインヒビター耐性株の生物特性を明らかにすることにより、新規開発中の治療薬の重要性の序列が明らかになる。このことにより、より効果の高い新規治療薬の開発が促進される。(3) 新たな治療薬の seeds の発見は日本の創薬開発に貢献し国民の健康に寄与するのみならず我が国における医療経済の活性化、雇用の促進にも貢献する。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

発表論文

研究代表者・茶山一彰、分担者・今村道雄

(1) 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. *J Hepatol* 2011;54(5):872-878. (2) 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 Hepatol* 2011;55(1):11-18. (3) Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host IL28B polymorphism on replication and susceptibility to interferon

of hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;54(3):764-771. (4)Hiraga N, Imamura M, Abe H, Nelson Hayes C, Kono T, Onishi M, Tsuge M, Takahashi S, Ochi H, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Tateno C, Yoshizato K, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Tanaka S, Chayama K. Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wild type clone in vivo. *Hepatology* 2011;54(3):781-788

研究分担者・吉里勝利

(1)Yoshizato K, Tateno C, Utoh R. Mice with Liver Composed of Human Hepatocytes as an Animal Model for Drug Testing. *Curr Drug Discov Technol.* 2011 Oct 21.(2)Tateno C, Kataoka M, Utoh R, Tachibana A, Itamoto T, Asahara T, Miya F, Tsunoda T, Yoshizato K. Growth hormone-dependent pathogenesis of human hepatic steatosis in a novel mouse model bearing a human hepatocyte-repopulated liver. *Endocrinology.* 2011 Apr;152(4):1479-91.

研究分担者・金子周一

(1)H Sunagozaka, M Honda, T Yamashita, R Nishino, H Takatori, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 129:1576-85, 2011 Oct.(2)Y Takata, Y Nakamoto, A Nakada, T Terashima, F Arihara, M Kitahara, K Kakinoki, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. Frequency of CD45RO(+) subset in CD4(+)CD25(high) regulatory T cells associated with progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 307:165-73, 2011 Aug.(3)M Honda, K Takehana, A Sakai, Y Tagata, T Shirasaki, S Nishitani, T Muramatsu, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shimakami, M Yi, SM Lemon, T Suzuki, T Wakita, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition Impairs Interferon Signaling through mTOR and FoxO pathways in Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 141:128-140.2011 Jul.

研究分担者・高倉喜信

(1)Inhibition of nuclear delivery of plasmid DNA and transcription by interferon γ : hurdles to be overcome for sustained gene therapy. Zang L, Nishikawa M, Machida K, Ando M, Takahashi Y, Watanabe Y, Takakura Y. *Gene Ther.*, 18(9):891-7 (2011)(2)Prolonged circulation half-life of interferon γ activity by gene delivery of interferon γ -serum albumin fusion protein in mice. Miyakawa N, Nishikawa M, Takahashi Y, Ando M, Misaka M, Watanabe Y, Takakura Y. *J Pharm Sci.*, 100(6):2350-7 (2011)(3)5'-Phosphate oligodeoxynucleotides enhance the phosphodiester-CpG DNA-induced inflammatory response in macrophages. Yoshida H, Nishikawa M, Kiyota T, Uno S, Toyota H, Takahashi R, Narita M, Takakura Y. *Eur J Immunol.*, 41(2):425-36 (2011)(4)Increase in CpG DNA-induced inflammatory responses by DNA oxidation in macrophages and mice. Yoshida H, Nishikawa M, Kiyota T, Toyota H, Takakura Y. *Free Radic Biol Med.*, 51(2):424-31 (2011)

分担研究者 脇田隆字

(1)Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T, Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, Suzuki T. Role of the endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of virus particles. *J Biol Chem.* 2011 286(43):37264-73. (2)Okamoto Y, Masaki T, Murayama A, Munakata T, Nomoto A, Nakamoto S, Yokosuka O, Watanabe H, Wakita T, Kato T. Development of recombinant hepatitis C virus with NS5A from strains of genotypes 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 410:404-9.(3)Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2011 92(Pt 9):2082-7.(4)Hikosaka K, Noritake H, Kimura W, Sultana N, Sharkar MT, Tagawa Y, Uezato T, Kobayashi Y, Wakita T, Miura N. Expression of human factors CD81, claudin-1, scavenger receptor, and occludin in mouse hepatocytes does not confer susceptibility to HCV entry. *Biomed Res.* 2011;32:143-50.(5)Saeed M, Shiina M, Date T, Akazawa D, Watanabe N, Murayama A, Suzuki T, Watanabe H, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Choi Y, Krawczynski K, Liang TJ, Wakita T, Kato T. In vivo adaptation of hepatitis C virus in chimpanzees for efficient virus production and evasion of apoptosis. *Hepatology.* 2011 54(2):425-33.

分担研究者・松浦善治

(1)Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi K, Matsuura Y. Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules. *PLOS ONE.* 2011;6(1):e15967 (2)Fukuhara T, Tani H, Shiokawa M, Goto Y, Abe T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Matsuura Y. Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect.* 2011;13(4): 405-412.

研究分担者・大段秀樹

(1)Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H. Impact of Pegylated Interferon Therapy on Outcomes of Patients with Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol.* 2011; in press. (2)Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Doskali M, Tashiro H, Ohdan H. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant.* 2011; in press.

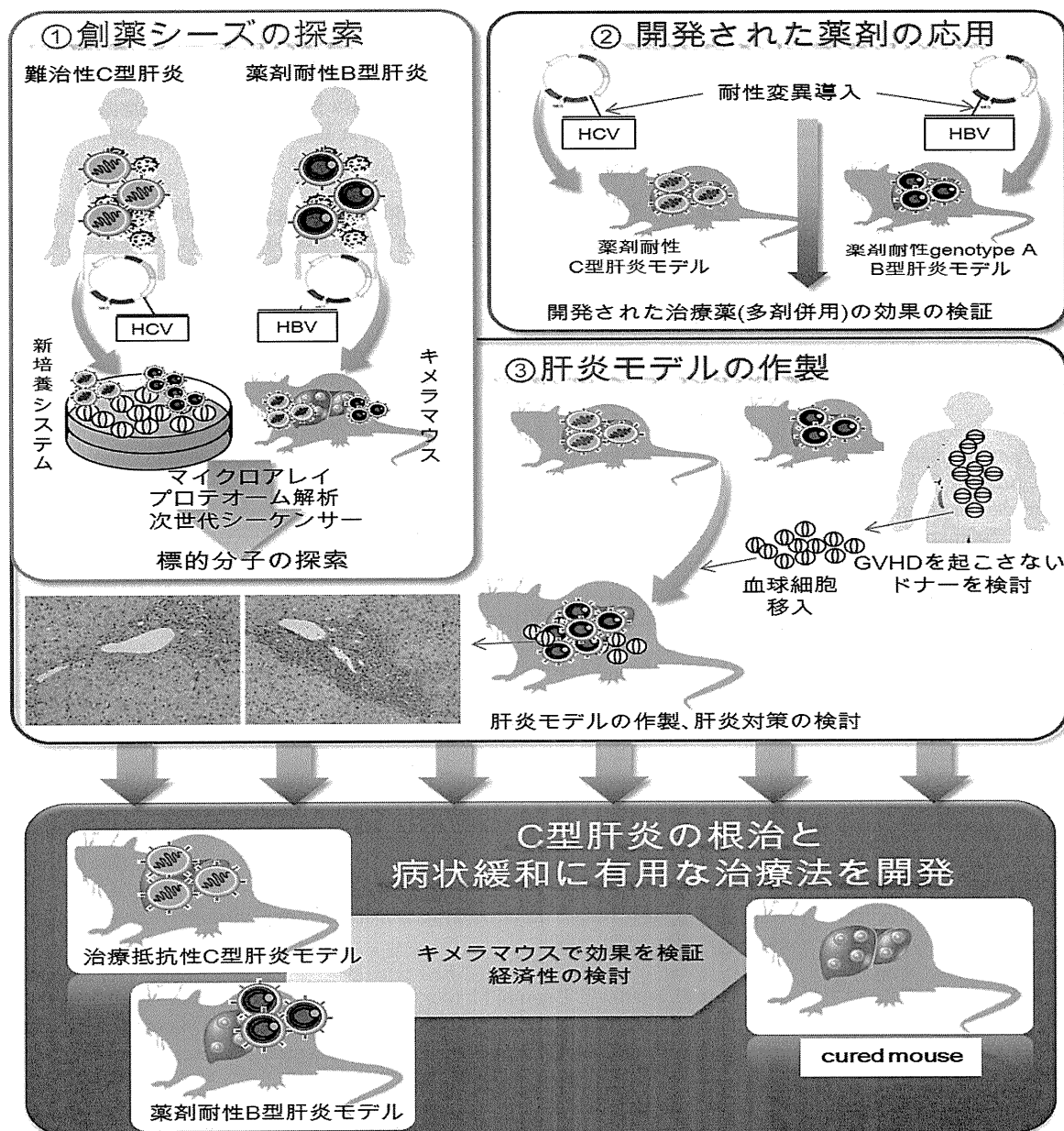
研究分担者・土方誠

(1)Hussein Aly, Kunitada Shimotohno, Makoto Hijikata, Tsukasa Seya: In vitro models for the analysis of HCV life cycle, *Microbiol. and Immunol.*, 2011 in press.(2)Yasuo Ariumi, Misao Kuroki, Yukihiko Kushima, Kanae Osugi, Makoto Hijikata, Masatoshi Maki, Masanori Ikeda, Nobuyuki Kato: Hepatitis C Virus Hijacks P-body and Stress Granule Components Around Lipid Droplets. *J. Virol.*, 2011, 85(14), 6882-6892.(3) Yukihiko Kushima, Takaji Wakita, Makoto Hijikata: A disulfide-bonded dimer of the core protein of hepatitis C virus is important for virus-like particle production. *J. Virol.*, 2010, 84(18), 9118-9127.

研究分担者・前川伸哉

(1)Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis. *Hepato Int.* 2011 August 17.(2)Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One.* 2011;6(9):2011 Sep 15.

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等



- ① 創薬のシーズの探索：ヒトあるいはキメラマウスの肝臓サンプルを用いて肝炎ウイルス感染あるいはIFN投与後の遺伝子発現をマイクロアレイで解析し達成した。創薬のシーズの開発に成功した(Nature Medicine in press)。
- ② 開発された薬剤の応用：薬剤耐性HCVモデルの作製は達成しプロテアーゼおよびポリメラーゼ阻害剤を併用することにより、マウス血中および肝臓内HCVが消失することを見いだした。薬剤耐性genotype A HBVモデルの作製は進行中である。
- ③ 肝炎モデルの作製：HBV感染モデルにヒト血球細胞を移入し、肝細胞傷害の誘導を試みている。

●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

昭和61年～平成12年8月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院

平成12年9月～現在 広島大学

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

鎌谷直之、熊田博光、松浦善治、脇田隆宇、溝上雅司、吉澤浩司、金子周一、Jia-Horng Kao (National Taiwan University)、Jake Liang (NIH)

・主な研究課題

ウイルス性肝炎に関する研究、肝炎ウイルスの増殖制御に関する研究、肝疾患の治療の研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の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. Sainz B, Jr., Barretto N, Martin, D. N., Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh, K. A., Yu X, Chayama K, Alrefai, W. A., Uprichard, S. L. The Niemann-Pick C1-Like 1 cholesterol absorption receptor: a novel hepatitis C virus entry factor and potential therapeutic target. *Nat Med* 2011.in press.
2. Yoshioka K, Ueno Y, Tanaka S, Nagai K, Onitake T, Hanaoka R, Watanabe H, Chayama K. Role of natural killer T cells in the mouse colitis-associated colon cancer model. *Scand J Immunol* 2011; in press.
3. Terasaki M, Tanaka S, Oka S, Nakadoi K, Takata S, Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; in press.
4. Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H. Impact of Pegylated Interferon Therapy on Outcomes of Patients with Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol* 2011; in press.
5. Sanomura Y, Oka S, Tanaka S, Noda I, Higashiyama M, Imagawa H, Shishido T, Yoshida S, Hiyama T, Arihiro K, Chayama K. Clinical validity of endoscopic submucosal dissection for submucosal invasive gastric cancer: a single-center study. *Gastric Cancer* 2011; in press.
6. Onji K, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Yamada H, Okajima M, Chayama K. Microvascular structure and perfusion imaging of colon cancer by means of contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2011; in press.
7. Onji K, Yoshida S, Tanaka S, Kawase R, Takemura Y, Oka S, Tamaki T, Raytchev B, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K. Quantitative analysis of colorectal lesions observed on magnified endoscopy images. *J Gastroenterol* 2011; in press.
8. Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Toward the Establishment of a Prediction System for the Personalized Treatment of Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; in press.
9. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2011; in press.
10. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2011; in press.
11. Kawaoka T, Hiraga N, Takahashi S, Takaki S, Tsuge M, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Miki D, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Achievement of Sustained Viral Response after Switching Treatment from Pegylated Interferon alpha-2b to alpha-2a and Ribavirin in Patients with Recurrence of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection after Liver Transplantation: A Case Report. *Intervirology* 2011; in press.
12. Ito M, Yoshihara M, Takata S, Wada Y, Matsuo T, Boda T, Tanaka S, Chayama K. Serum screening for detection of the high-risk group for early-stage diffuse type gastric cancer in Japanese. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; in press.
13. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K,

- Sekine A. Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women. *J Hum Genet* 2011; in press.
14. Hiraga N, Imamura M, Abe H, Hayes CN, Kono T, Onishi M, Tsuge M, Takahashi S, Ochi H, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Tateno C, Yoshizato K, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Tanaka S, Chayama K. Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wildtype clone in vivo. *Hepatology* 2011; in press.
 15. Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology* 2011; in press.
 16. Hashimoto M, Kobayashi T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Aikata H, Chayama K, Fujii M, Arihiro K, Ohdan H. A huge metastatic liver tumor from leiomyosarcoma of the inferior vena cava: report of a case. *Surg Today* 2011; in press.
 17. Fujimura N, Jitsuiki D, Maruhashi T, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Chayama K, Kihara Y, Noma K, Goto C, Higashi Y. Geranylgeranylacetone, Heat Shock Protein 90/AMP-Activated Protein Kinase/Endothelial Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway, and Endothelial Function in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; in press.
 18. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2011; in press.
 19. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core/NS5A Region and Genetic Variation Near IL28B Gene Affect Treatment Efficacy to Interferon plus Ribavirin Combination Therapy. *Intervirology* 2011; in press.
 20. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low Prevalence of Helicobacter pylori-negative Gastric Cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011;16:415-419.
 21. Fujii Y, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Higashi Y. Flow-mediated vasodilation is augmented in a corkscrew collateral artery compared with that in a native artery in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger disease). *Journal of Vascular Surgery* 2011;54:1689-1697.
 22. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:1300-1306.
 23. Kodama H, Aikata H, Murakami E, Miyaki D, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Kenjo M, Nagata Y, Chayama K. Clinical outcome of esophageal varices after hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Hepatol Res* 2011;41:1046-1056.
 24. Kobayashi K, Sasaki T, Serikawa M, Inoue M, Itsuki H, Chayama K. Assessment of trypsinogen-2 levels as an early diagnostic for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:1206-1210.
 25. Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery: Report of three patients with analysis of interleukin-28 polymorphism, hepatitis C virus core region and interferon-sensitivity determining region. *Hepatol Res* 2011;41:1126-1131.
 26. Hanaoka R, Ueno Y, Tanaka S, Nagai K, Onitake T, Yoshioka K, Chayama K. The water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Reishi) mycelia (Designated as MAK) ameliorates murine colitis induced by trinitrobenzene sulphonic acid. *Scand J Immunol* 2011;74:454-462.
 27. Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Hum Immunol* 2011;72:821-826.
 28. Soga J, Noma K, Hata T, Hidaka T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Kihara Y, Chayama K, Kato H, Liao JK, Higashi Y. Rho-associated kinase activity, endothelial function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2353-2359.
 29. Shimomura T, Hiyama T, Oka S, Tanaka S, Yoshihara M, Shimamoto F, Chayama K. Frequent somatic mutations of mitochondrial DNA in traditional serrated adenomas but not in sessile serrated adenomas of the colorectum. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1565-1569.
 30. Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:634-640.
 31. Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, Kumar V, Kubo M, Hosono N, Takahashi A, Kamatani Y, Miki D, Abe H, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:3884-3892.
 32. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative

- treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2011;18:e550-560.
33. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. *J Hum Genet* 2011;56:716-719.
 34. Higashiyama M, Oka S, Tanaka S, Sanomura Y, Imagawa H, Shishido T, Yoshida S, Chayama K. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasm. *Dig Endosc* 2011;23:290-295.
 35. Takamura A, Ito M, Imagawa S, Takata S, Tanaka S, Teixeira CR, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Helicobacter pylori cagA polymorphism and gastric inflammation: an international comparison between Japanese and Brazilian patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1051-1056.
 36. Nagai K, Ueno Y, Tanaka S, Hayashi R, Onitake T, Hanaoka R, Wada Y, Chayama K. Intestinal Tuberculosis with Hoarseness as a Chief Complaint due to Mediastinal Lymphadenitis. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5:540-545.
 37. Kamigaki M, Sasaki T, Serikawa M, Inoue M, Kobayashi K, Itsuki H, Minami T, Yukutake M, Okazaki A, Ishigaki T, Ishii Y, Kosaka K, Chayama K. Statins induce apoptosis and inhibit proliferation in cholangiocarcinoma cells. *Int J Oncol* 2011;39:561-568.
 38. Imagawa H, Oka S, Tanaka S, Noda I, Higashiyama M, Sanomura Y, Shishido T, Yoshida S, Chayama K. Improved detectability of small-bowel lesions via capsule endoscopy with computed virtual chromoendoscopy: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1133-1137.
 39. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tsuge M, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Inverse association of IL28B genotype and liver mRNA expression of genes promoting or suppressing antiviral state. *J Med Virol* 2011;83:1597-1607.
 40. Saeed M, Shiina M, Date T, Akazawa D, Watanabe N, Murayama A, Suzuki T, Watanabe H, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Choi Y, Krawczynski K, Liang TJ, Wakita T, Kato T. In vivo adaptation of hepatitis C virus in chimpanzees for efficient virus production and evasion of apoptosis. *Hepatology* 2011;54:425-433.
 41. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 2011;43:797-800.
 42. Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, Chayama K, Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, Seya T, Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will there be an HCV meeting in 2020? Summary of the 17th international meeting on hepatitis C virus and related viruses. *Gastroenterology* 2011;141:e1-5.
 43. Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, Chayama K. Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis* 2011;204:224-228.
 44. Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, Ohdan H. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol* 2011;104:3-9.
 45. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H, Toyota J. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2011;46:929-937.
 46. Kohno H, Kouno H, Aimitsu S, Aisaka Y, Kitamoto M, Kawakami H, Chayama K. Impact of ribavirin dose reduction on the efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for elderly patients infected with genotype 1b and high viral loads. *Hepatology* 2011;52:626-634.
 47. Chayama K, Hayes CN, 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 response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011;204:84-93.
 48. 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 Hepatol* 2011;55:11-18.
 49. Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy. *J Gastroenterol* 2011;46:799-808.
 50. Kajiwaru K, Kakizawa H, Takeuchi N, Toyota N, Hieda M, Ishikawa M, Tanitame K, Tani C, Suzuki T, Fujikawa K, Aikata H, Chayama K, Awai K. Cutaneous complications after transcatheter arterial treatment for hepatocellular carcinoma via the internal mammary artery: how to avoid this complication. *Jpn J Radiol* 2011;29:307-315.
 51. Hashimoto Y, Ochi H, Abe H, Hayashida Y, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Nelson Hayes C, Ohishi W, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Prediction of response to peginterferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2011;83:981-988.

52. Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol* 2011;83:1048-1057.
53. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. *J Hepatol* 2011;54:1094-1101.
54. Sumida T, Kitadai Y, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, Ohnishi M, Ohara E, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Int J Cancer* 2011;128:2050-2062.
55. Oka S, Tanaka S, Takata S, Kanao H, Chayama K. Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying classification for colorectal tumors based on both surface pattern and microvessel features. *Dig Endosc* 2011;23 Suppl 1:101-105.
56. *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. J Hepatol 2011;54:872-878.*
57. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Imamura M, Hiraga N, Kawakami Y, Aimitsu S, Kao JH, Kubo M, Tsunoda T, Kumada H, Nakamura Y, Hayes CN, Chayama K. IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy—fine-mapping and replication study in Asian populations. *J Gen Virol* 2011;92:1071-1081.
58. Tatsugami M, Ito M, Ishihara K, Haruma K, Sumii M, Sasaki A, Kitamura S, Takamura A, Wada Y, Matsumoto Y, Imagawa S, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Plaunotol induces a comparative increase of acidic mucin fraction in gastric juice. *Hepatogastroenterology* 2011;58:663-668.
59. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M, Chayama K. Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;53:1237-1245.
60. Fujimoto Y, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. A single nucleotide polymorphism in activated Cdc42 associated tyrosine kinase 1 influences the interferon therapy in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2011;54:629-639.
61. 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. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46:545-555.
62. *Tsuge M, Fujimoto Y, Hiraga N, Zhang Y, Ohnishi M, Kohno T, Abe H, Miki D, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Miya F, Tsunoda T, Chayama K. Hepatitis C virus infection suppresses the interferon response in the liver of the human hepatocyte chimeric mouse. PLoS One 2011;6:e23856.*
63. Oba S, Tanaka S, Sano Y, Oka S, Chayama K. Current status of narrow-band imaging magnifying colonoscopy for colorectal neoplasia in Japan. *Digestion* 2011;83:167-172.
64. Miyaki D, Aikata H, Waki K, Murakami E, Hashimoto Y, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Imamura M, Takahashi S, Ohya T, Sakimoto H, Arihiro K, Chayama K. Significant regression of a cavernous hepatic hemangioma to a sclerosed hemangioma over 12 years: a case study. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011;108:954-961.

平成23年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：肝移植後C型肝炎に対する治療法の標準化を目指した臨床的ならびに基礎的研究

課題番号：H23-肝炎-一般-002

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：上本 伸二

所属研究機関：京都大学

所属部局：医学研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 34,580,000 円

I. 研究の意義

- (1) 肝移植後C型肝炎の進行は速く予後は悪い。
- (2) 肝移植後C型肝炎に対する標準的治療法は確立していない。
- (3) 現在の治療法の効果は低く、効果予測因子は不明である。
- (4) 現在の治療法には有害事象が多く、有害事象発現予測因子は不明である。
- (5) 以上より、肝移植後C型肝炎の予後を改善するため、治療法開発は極めて重要である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝移植後C型肝炎の進行に関与する因子の解明
- (2) 肝移植後C型肝炎の治療効果に関与する因子の解明
- (3) 肝移植後C型肝炎治療の有害事象に関与する因子の解明
- (4) 肝移植後C型肝炎に対する効果的で副作用の少ない治療法を確立し標準化する

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(上本伸二)

- (1) 2011年1月～11月で肝移植を68例施行、このうちC型肝炎硬変患者は10人(肝癌合併は4人)で生存率80%であった。
- (2) 肝移植後C型肝炎の進行程度の現状を解析し、肝移植後C型肝炎の進行が速く長期生存率が他の疾患と比較して低いことを明らかにした。
- (3) 肝移植後C型肝炎治療の効果を明らかにし、効果に関与する因子の検討を行った。
- (4) 肝移植後C型肝炎治療の有害事象の現状を明らかにし、有害事象に関与する因子の検討を行った。

・研究分担者(千葉 勉)

- (1) 肝移植後C型肝炎治療の効果に関与する臨床背景因子を明らかにした。
- (2) 肝移植後のB型肝炎ウイルス活性化の現状を明らかにした。

・研究分担者(下遠野 邦忠)

- (1) HCV複製を正及び負に制御する因子を探索するシステムの構築を行った。この系を用いてウイルス増殖を制御する宿主因子の網羅的な探索が可能になると期待される。

・研究分担者(森 正樹)

- (1) C型肝炎硬変、肝癌患者に対して肝移植を施行し、症例の集積を行った。
- (2) HCV肝炎の再発予防を目的とした、ステロイドフリー免疫抑制法と preemptive IFN+リバビリン療法(LDIR therapy)の効果と安全性について検討したところ、HCV再発予防に有効で、ステロイドフリー免疫抑制法を併用する方がよいことが明らかになった。

- (3) HCV 肝炎の再発予防を目的とした、ステロイドフリー免疫抑制法と preemptive IFN+リバビリン療法 (LDIR therapy) を施行した症例においては、AST・ALT の上昇抑制と HCVRNA 低値であることが期待された。

・研究分担者(大段 秀樹)

- (1) C 型肝硬変、肝癌患者に対して肝移植を施行し、症例の集積を行った。
(2) 移植後 C 型肝炎再燃に対して IFN 治療を行い、その効果の解析を行った。
術後 IFN 療法を行った症例は 48 例、年齢中央値 56 歳、男性:女性= 34/14。Genotype1a/1b/2a/2b= 1/39/ 4/ 4。IFN 前 HCVRNA は平均 6.6LogIU/ml、移植から IFN 開始までの期間は平均 4 ヶ月。治療成績：ITT 解析による全体の SVR 率は 46%(18/39)であった。genotype1 型の SVR 率は 39%(12/31)、genotype2 型の SVR 率は 75%(6/8)であった。
(3) 移植後 B 型肝炎再発予防における核酸アナログ+HBIG 療法後 HB ワクチンによる HBIG 離脱に関する解析を行った。症例は 20 例で、平均年齢 54 歳、男女比 15/5、そのうち 13 例(65%)で HBIG 離脱が可能であった。

・研究分担者(太田 哲生)

- (1) C 型肝硬変、肝癌患者に対して肝移植を施行し、症例の集積を行った。
(2) 集積された症例について、ISGs や IL28B SNP が IFN の治療効果に及ぼす影響について多変量解析したところ、ともに有意な規定因子と判定された。
(3) 移植後 C 型肝炎症例では、IL28B メジャーアレル型の Peg-IFN/RBV の治療効果は極めて良好であった (SVR 率 63/6%)

・研究分担者(朝長 毅)

- (1) 肝臓組織のプロテオーム定量解析手法を検討し、iTRAQ 法を用いることを決定し、サンプル解析準備を行った。
(2) 複数サンプル間での、比較定量のためのデータ処理サーバーProteome discoverer1.3 を立ち上げ、データ処理能力が十分であることを確認した。

・研究分担者(上田 佳秀)

- (1) 肝移植後 C 型肝炎治療の効果に関与する臨床背景因子を明らかにした。
(2) 肝移植後の B 型肝炎ウイルス活性化の現状を明らかにした。

・研究分担者(丸澤 宏之)

- (1) 次世代ゲノムアナライザーにおける C 型肝炎ウイルス解析の方法を確立した。

IV. 平成 24~25 年度の課題

- (1) 次世代ゲノムアナライザーによる肝移植後 C 型肝炎の進行、治療効果、有害事象に関与するウイルス側因子の検討
(2) プロテオミクス解析による肝移植後 C 型肝炎の進行、治療効果、有害事象に関与する宿主側因子の検討
(3) 肝移植後 C 型肝炎に対する最適なプロトコール作成
(4) 肝移植後 C 型肝炎に対する治療プロトコールの有効性・安全性の検証
(5) 肝移植後 B 型肝炎に予防策の標準化

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肝移植後 C 型肝炎に対する標準的治療法の確立
(2) 肝移植後 B 型肝炎に対する標準的予防法の確立

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(上本 伸二)

- (1) Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. *Antivir Ther.* 2011; 16: 479-487.
- (2) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* in press.

・研究分担者(千葉 勉)

- (1) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2011; in press.
- (2) Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One.* 2011; in press.

・研究分担者(下遠野 邦忠)

- (1) Ujino S, Nishitsuji H, Sugiyama R, Suzuki H, Hishiki T, Sugiyama K, Shimotohno K, Takaku H. The interaction between human initiation factor eIF3 subunit c and heat-shock protein 90: A necessary factor for translation mediated by the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Virus Res.* 2011, In press
- (2) Shimizu Y, Hishiki T, Ujino S, Sugiyama K, Funmi K, Shimotohno K. Lipoprotein components associated with hepatitis C virus is essential for virus infectivity. *Current Opinion in Virology.* 1: 19-26, 2011

・研究分担者(森 正樹)

- (1) Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, Wada H, Takeda Y, Eguchi H, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: Experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein. *Hepatogastroenterol.* 2011; 58: 503-507.
- (2) Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, Mori M, Nagano H. Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. *J Surg Res.* 2011 in press

・研究分担者(大段 秀樹)

- (1) Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Doskali M, Tashiro H, Ohdan H. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant.* 2011 in press.
- (2) Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery. *Hepatol Res.* 41:1126-31; 2011.

・研究分担者(上田 佳秀)

- (1) Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. *Antivir Ther.* 2011; 16: 479-487.
- (2) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2011; in press.

・研究分担者(丸澤 宏之)

- (1) Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One.* 2011; in press.

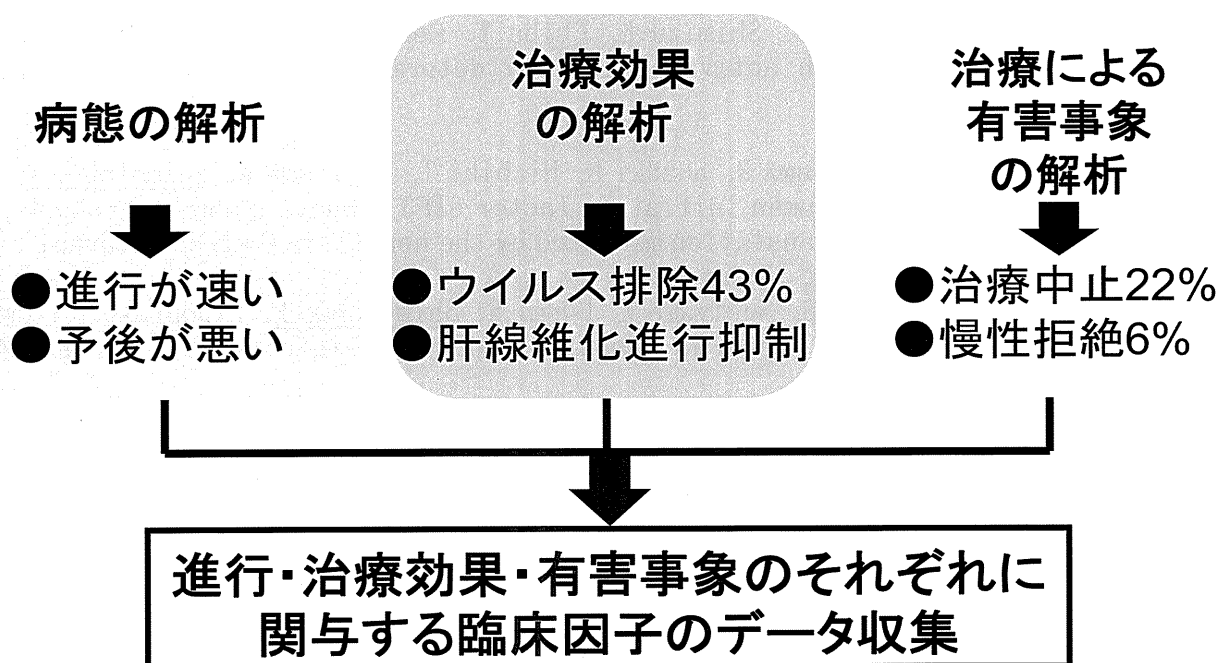
VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

目的
肝移植後C型肝炎に対する治療法の標準化

[平成23年度の成果]

[臨床研究]

肝移植後C型肝炎の



[基礎研究]

解析手法の確立

1. 次世代ゲノムアナライザーにおけるC型肝炎ウイルス解析の方法を確立
2. 肝臓組織のプロテオーム定量解析手法の決定
3. HCV複製を正及び負に制御する因子を探索するシステムの構築

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1990年5月～1994年3月 京都大学医学部第二外科学講座
 1994年4月～2001年11月 京都大学 移植免疫医学講座
 2001年12月～2006年3月 三重大学医学部第一外科学講座 教授
 2006年4月～現在 京都大学大学院医学研究科外科学講座 教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 小澤和恵 教授 (1990年5月～1994年3月 京都大学医学部第二外科学講座)
 田中紘一 教授 (1994年4月～2001年11月 京都大学 移植免疫医学講座)

・主な研究課題

- 肝移植における Epstein-Barr ウイルス感染症の診断法の確立に関する研究
 文部科学研究費一般研究(C)課題番号08671437:代表、1996年4月～1997年3月
- 生体肝移植における移植免疫寛容の成立に関する新規遺伝子の探索に関する研究
 文部科学研究費基盤研究(A)課題番号12307024:代表、2000年4月～2003年3月
- 肝と周辺臓器の肝再生調節に関する研究-移植過小グラフトの至適門脈血行動態の解明
 文部科学研究費基盤研究(B)課題番号17390349:代表、2005年4月～2007年3月
- 新規抗癌剤による肝障害予防対策-転移性肝癌に対する安全な拡大肝切除のために
 文部科学研究費萌芽研究 課題番号19659339:代表、2007年4月～2008年3月
- キメラ肝臓を用いた次世代の肝臓移植に関する基礎研究
 文部科学研究費基盤研究(A)課題番号20249058:代表、2008年4月～2011年3月
- 肝移植における栄養・肝ミトコンドリア機能・免疫機能の相関に関する基礎的臨床研究
 文部科学研究費挑戦的萌芽研究 課題番号21659300:代表、2009年4月～2010年3月
- 肝移植/臓器移植における凝固・線溶系異常の病態解明と新規治療法の開発
 文部科学研究費基盤研究(B)課題番号23390313:代表、2011年4月～2013年3月

・これまでの研究実績

- Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. *De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. Antivir Ther. 2011; 16(4): 479-487.*
- Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. *Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. J Viral Hepat. in press.*
- Hori T, Yonekawa Y, Okamoto S, Ogawa K, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Nguyen JH, Uemoto S. *Pediatric orthotopic living-donor liver transplantation cures pulmonary hypertension caused by abernethy malformation type 1b. Pediatr Transplant 15: e47-52, 2011.*
- Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, Hosokawa S,

- Elbahrawy A, Soeda T, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi M, Takaori K, Doi R, Nishi E, Kakinoki R, Deng JM, Behringer RR, Nakamura T, Uemoto S. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet* 43: 34-41, 2011.
5. Nagai K, Doi R, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi Y, Yoshizawa A, Uemoto S. Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm with paraaortic lymphnode metastasis: report of a case. *Surg Today* 41: 147-152, 2011.
 6. Ito T, Doi R, Yoshizawa A, Sakikubo M, Nagai K, Kida A, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi Y, Manabe T, Uemoto S. The distribution of atypical epithelium in main-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18: 241-249, 2011.
 7. Sato F, Hatano E, Kitamura K, Myomoto A, Fujiwara T, Takizawa S, Tsuchiya S, Tsujimoto G, Uemoto S, Shimizu K. MicroRNA profile predicts recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Plos One* 6, 2011.
 8. Ohe H, Li Y, Nafady-Hego H, Kayo W, Sakaguchi S, Wood K, Calne R, Uemoto S, Koshiba T. Minimal but essential doses of immunosuppression: a more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2011.
 9. Vikram R, Uemoto S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends. *Surg Today* 41: 317-322, 2011.
 10. Yagi S, Doorschodt BM, Afify M, Klinge U, Kobayashi E, Uemoto S, Tolba RH. Improved preservation and microcirculation with POLYSOL after partial liver transplantation in rats. *J Surg Res* 167, 2011.
 11. Nafady-Hego H, Li Y, Ohe H, Zhao X, Satoda N, Sakaguchi S, Wood K, Uemoto S, Koshiba T. The generation of donor-specific CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺ naïve regulatory T cells in operationally tolerant patients after pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 90: 1547-1555, 2010.
 12. Kaido T, Uemoto S. Effects of neutrophil elastase inhibitor on progression of acute lung injury after liver transplantation. *Transplantation* 90: 335-337, 2010.
 13. Hori T, Egawa H, Takada Y, Oike F, Kasahara M, Ogura Y, Sakamoto S, Ogawa K, Yonekawa Y, Nguyen JH, Doi H, Ueno M, Uemoto S. Long-term outcomes after living-donor liver transplantation for Alagille syndrome: a single center 20-year experience in Japan. *Am J Transplant* 10: 1951-1952, 2010.
 14. El Moghazy WM, Ogura Y, Mutsuko M, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Pediatric living-donor liver transplantation for acute liver failure: analysis of 57 cases. *Transpl Int* 23: 823-830, 2010.
 15. Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation* 89: 1276-1282, 2010.
 16. Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Individualized extension of pegylated interferon plus ribavirin therapy for recurrent hepatitis C genotype 1b after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 90: 661-665, 2010.
 17. Hori T, Uemoto S, Takada Y, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Miyagawa-Hashimoto A, Yurigi K, Nguyen JH, Hori Y, Chen F, Egawa H. Does a positive lymphocyte cross-match contraindicate living-donor liver transplantation? *Surgery* 147: 840-844, 2010.
 18. El Moghazy WM, Ogura Y, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Can children catch up in growth after living donor liver transplantation? *Liver Transpl* 16: 453-460, 2010.

19. Kaido T, Takada Y, Uemoto S. Usefulness of the Kyoto criteria as selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 16: 538-540, 2010.
20. Iida T, Kaido T, Mori A, Nagata H, Hata K, Koizumi M, Mizumoto M, Ogura Y, Oike F, Uemoto S. The rare insertion of b4 with trifurcated portal vein in live donor. *Transplantation* 89: 1163-1164, 2010.
21. Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, Mori A, Kaido T, Takada Y, Uemoto S. Portal pressure < 15mmHg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver transpl* 16: 718-728, 2010.
22. Yamamoto C, Yagi S, Hori T, Iida T, Taniguchi K, Isaji S, Uemoto S. Significance of portal venous VEGF during liver regeneration after hepatectomy. *J Surg Res* 159: e37-43, 2010.
23. Mizuno S, Yokoi H, Shiraki K, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Sugimoto K, Takei Y, Yamakado K, Takeda K, Uemoto S, Isaji S. Prospective study on the outcome of patients with hepatocellular carcinoma registered for living donor liver transplantation: how long can they wait? *Transplantation* 89: 650-654, 2010.
24. Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, Sato T, Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *J Viral Hepat*, 17: 481-487, 2010.
25. Iida T, Ogura Y, Doi R, Yagi S, Kanazawa H, Imai H, Sakamoto S, Okamoto S, Uemoto S. Successful treatment of pulmonary hypertension secondary to congenital extrahepatic portocaval shunts (Abernethy type 2) by living donor liver transplantation after surgical shunt ligation. *Transplant Int* 23: 105-109, 2010.
26. Hori T, Egawa H, Takada Y, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Kaido T, Toshimitsu Y, Yagi S, Iida T, Nguyen JH, Uemoto S. Fatal impact of lymphocyte cross-matching upon humoral rejection after adult living related liver transplantation. *Transplant Int*, 23: 338-340, 2010.
27. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transplant* 15: 1420-1425, 2009.
28. Kaido T, Takada Y, Uemoto S. Selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in liver transplantation. *Transplantation* 88: 442-443, 2009.
29. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, Uemoto S. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 9: 2362-2371, 2009.
30. Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S. Decreased ADAMTS13 levels in patients after living donor liver transplantation. *Thromb Res* 124: 541-545, 2009.
31. Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y, Yonezawa A, Masuda S, Tsuji A, Ashihara E, Takada Y, Uemoto S. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation: a single center experience. *Dig Dis Sci* 54: 1347-1354, 2009.
32. Iida T, Isaji S, Yagi S, Hori T, Taniguchi K, Ohsawa I, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Yamagiwa K, Yamakado K, Uemoto S. Assessment of liver graft function and regeneration by galactosyl-human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy in adult living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 23: 271-277, 2009.

33. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, Ogura Y, Okamoto S, Haga H, Ueda M, Egawa H, Kasahara M, Tanaka K, Uemoto S. Long-term outcomes of 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 87: 261-267, 2009.
34. El Moghazy WM, Hedaya MS, Kaido T, Egawa H, Uemoto S, Takada Y. Two different methods of donor hepatic transection: cavitron ultrasonic surgical aspirator with bipolar cautery versus cavitron ultrasonic surgical aspirator with radiofrequency coagulator - a randomized controlled trial. *Liver Transplant* 15: 102-105, 2009.
35. Yoshitomi M, Koshiba T, Haga H, Li Y, Zhao X, Cheng D, Miyagawa A, Sakashita H, Tsuruyama T, Ueda M, Okamoto S, Wood K, Sakaguchi S, Manabe T, Uemoto S. Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression after liver transplantation. *Transplantation* 87: 606-614, 2009.
36. Ueda Y, Takada Y, Haga H, Nabeshima M, Marusawa H, Ito T, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S, Chiba T. Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 85: 855-862, 2008.
37. Ueda M, Oike F, Kasahara M, Ogura Y, Ogawa K, Haga H, Takada Y, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. *Am J Transplant* 8: 2097-2105, 2008.
38. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology*, 247: 260-266, 2008.
39. Takada Y, Ito T, Ueda Y, Haga H, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Effects of double-filtration plasmapheresis combined with interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 14: 1044-1047, 2008.
40. Taura K, Ikai I, Hatano E, Yasuchika K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Machimoto T, Uemoto S. Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients. *Surgery* 142: 685-694, 2007.
41. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 13: 1637-1644, 2007.
42. Egawa H, Uemoto S, Takada Y, Ozawa K, Teramukai S, Haga H, Kasahara M, Ogawa K, Sato H, Ono M, Takai K, Fukushima M, Inaba K, Tanaka K. Initial steroid bolus injection promotes vigorous CD8(+) alloreactive response toward early graft acceptance immediately after liver transplantation in humans. *Liver Transpl* 13: 1262-1271, 2007.
43. Mizuno S, Hori T, Iida T, Yagi S, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shirakai K, Uemoto S. Use of an interpositional venous graft posterior to the pancreas for LDLT patients with portal vein thrombosis. *Hepatogastroenterology* 54: 541-544, 2007.
44. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, Ito T, Taira K, Oike F, Ueda M, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation* 83: 1337-1340, 2007.
45. Sakashita H, Haga H, Ashihara E, Wen MC, Tsuji H, Miyanaga-Hashimoto A, Egawa H, Takada Y, Maekawa T, Uemoto S, Manabe T. Significance of C4d staining in

- ABO-identical/compatible liver transplantation. *Mod Pathol* 20: 676-684, 2007.
46. Egawa H, Ohmori K, Haga H, Tsuji H, Yurugi K, Miyagawa-Hashimoto A, Oike F, Fukuda A, Yoshizawa J, Takada Y, Tanaka K, Maekawa T, Ozawa K, Uemoto S. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 13: 579-588, 2007.
47. Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 21: 24-31, 2007.
48. Ashihara E, Tsuji H, Sakashita H, Haga H, Yurugi K, Kimura S, Egawa H, Manabe T, Uemoto S, Maekawa T. Antidonator antibody in patients received ABO-identical and HLA-mismatched living donor liver transplants: effect on survival. *Transplantation* 83: 506-509, 2007.
49. Aly HH, Watashi K, Hijikata M, Kaneko H, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Shimotohno K. Serum-derived hepatitis C virus infectivity in interferon regulatory factor-7-suppressed human primary hepatocytes. *J Hepatol* 46: 26-36, 2007.

平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業『成果概要』

研究課題：ゲノムワイド関連解析を用いた革新的な肝移植後肝炎ウイルス再感染予防・治療法の確立

課題番号：H23-肝炎-一般-003

予定期間：H23 年度から H25 年度まで

研究代表者：前原 喜彦

所属研究機関：九州大学

所属部局：医学研究院

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 19,161,000 円

I. 研究の意義

- (1) わが国における肝移植は年間 500 例近く行われ、C 型肝炎は成人に対する肝移植の最も主要な疾患となっている。C 型肝炎ウイルスに起因する末期肝不全に対して肝移植は究極の治療となっているものの、ほぼ全例に C 型肝炎は再発するため、これに対する治療は緊喫の課題である。現時点ではインターフェロン(IFN)、リバビリン療法が唯一の治療法であり、この治療効果予測は移植適応、ドナーの選定にも影響を及ぼす可能性があり、極めて重要である。
- (2) ヒトゲノム解析の急速な進歩とともに遺伝子多型(SNP)が様々な病態に関与していることが明らかになりつつある。IL28B 周辺遺伝子の SNP が C 型肝炎に対する IFN 治療の効果に大きな影響を与えていることが明らかになった。主任研究者は肝移植においてはドナー、レシピエント双方の SNP が移植後の IFN 治療に重要であることを見出したが、これを全国の他施設共同研究で明らかにするとともに、Genome-wide associated study の手法をこれらの症例で行い、C 型肝炎の重症型である胆汁うっ滞性肝炎や肝線維化進行に関与する因子を明らかにする。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) C 型肝炎に対する生体肝移植後インターフェロン治療の効果を予測することにより、その適応を判断することができる。これにより、効果の予想される患者のみに治療を行う効率的医療を行うことができ、患者 QOL の向上につながる。
- (2) 非常に高価な医療資源であるインターフェロンを、効果が期待されるところに投入することができ、医療経済効果が期待できる。
- (3) 肝移植後の治療（インターフェロン）を含む、新たな肝炎克服治療指針の確立が期待できる。
- (4) 肝移植における最大の課題は肝炎ウイルスの再感染予防・治療である。今回「ゲノムワイド関連解析を用いた革新的な肝移植後肝炎ウイルス再感染予防・治療法を確立することにより、新たな治療法の開発へとつながる可能性がある。

Ⅲ. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

- (1) 九州大学に於いて、同研究が倫理審査に於いて承認を得た。
- (2) 現在までに施行されたC型肝炎に対する生体肝移植患者（約50例）に於いて、IL28Bの変異とインターフェロンの効果が非常に相関することが判明した。

・研究分担者

- (1) 岡山大学に於いて倫理審査での承認を得た。（分担者 藤原俊義）
- (2) 広島大学に於いて倫理審査での承認を得た。（分担者 大段秀樹）
- (3) 徳島大学に於いて倫理審査での承認を得た。（分担者 島田光生）
- (4) 他各施設では倫理審査の手続きを順次施行中。

Ⅳ. 平成24～25年度の課題

- (1) 検体（血液、肝臓）を収集し、SNP解析（ドナーおよびレシピエント）とHCV-RNAのアミノ酸変異に関する検討を行う。インターフェロン中のものに関しては、治療前の血清（保存）の収集を行う。
- (2) インターフェロンの効果が判明しているものに関しては、使用薬剤（インターフェロンアルファ2aあるいは2b）とその効果（VR, SVR）に関する情報を収集する。

Ⅴ. 行政施策への貢献の可能性

- (1) SNP解析の結果に基づきIFN治療効果が期待できるドナーを選択することが可能となれば、移植後のIFN治療効果は格段に向上する可能性を秘めている。さらにSNP解析を通じてC型肝炎対策において肝移植を治療指針の一つとして位置付けることが可能となり、極めて治療効果が高く安定した厚生労働行政施策の一助となることが期待される。
- (2) SNP解析の結果に基づき、高価な医療資源であるインターフェロンを効果が期待される場所に投入することができ、医療経済効果が期待できる。