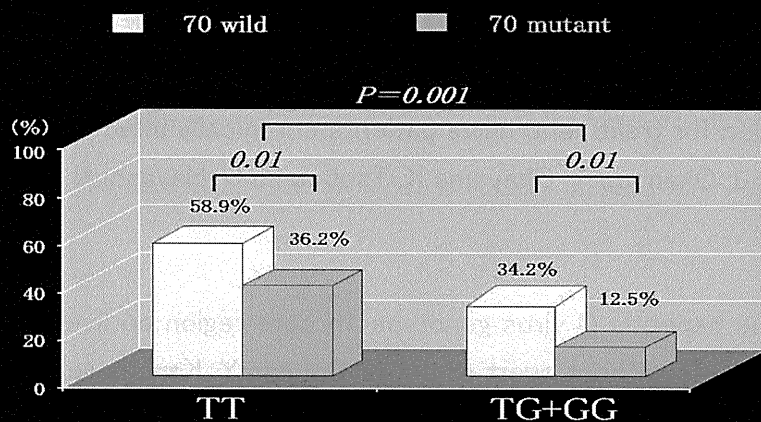
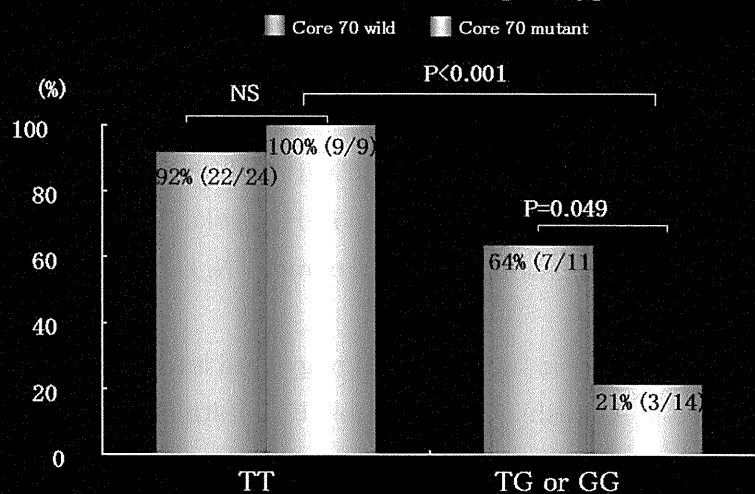


### Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

1b高ウイルス例のRibavirin併用療法施行例におけるIL-28B (rs 8099917) 及びCore変異からみたSVR率

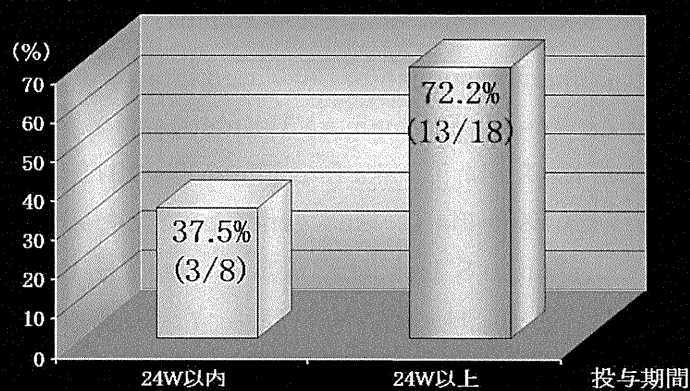


Telaprevir+PEG-IFN/RBV24週併用療法のcore70番のアミノ酸変異およびIL28B genotypeからみたSVR率



Genotype AのB型慢性肝炎に対するインターフェロン投与症例

開始時HBeAg陽性26例の投与期間別  
長期的著効率



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

なし

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

なし

・主な研究課題

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究

・これまでの研究実績

(1) Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. 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. Hepatology 2011; 53(2):415-21.

(2) HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. 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. Gut 2011; 60:261-7.

(3) Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b. 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. J Hepatol 2011; 54:408-14.

(4) IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. 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. J Infect Dis 2011; 204:84-93.

(5) Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. Miki D, Ochi H, C Nelson H, Abe H, Yashima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Nat Genet 2011 3; 43(8):797-800.

(6) Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. 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. Interna Medicine 2011; 50:1-7.

(7) Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Hepatol Res. 2011; 41(11):1036-45.

(8) Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. 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. Hepatol Res. 2011;

41(10):946–54.

(9) Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. *Oncology*. 2011; 80(3–4):188–94.

(10) The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. *Intern Med*. 2011; 50(10):1081–7.

(11) Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. *J Med Virol*. 2011; 83(6):1016–22.

(12) Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. *Liver Int*. 2011 ; 31(5):692–9.

(13) Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kobayashi T. *Hepatol Res*. 2011 ;41(6):524–9.

(14) Heterogeneous type 4 enhancement of hepatocellular carcinoma on dynamic CT is associated with tumor recurrence after radiofrequency ablation. Kawamura Y, Ikeda K, Seko Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Kumada H. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197(4):W665–73.

(15) Cancer preventive effect of pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group. *Hepatol Res*. 2011; 41(10):955–964.

(16) Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G, Okita K. *Eur J Cancer*. 2011; 47(14):2117–27.

(17) The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. *Intern Med*. 2011; 50(10):1081–7.

(18) Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H, Toyota J. *J Gastroenterol*. 2011; 46(7):929–37.

- (19) Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. 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. *J Med Virol*. 2011; 83(6):1048–57.
- (20) Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. 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. *J Gastroenterol*. 2011; 46(4):545–55.
- (21) IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy—fine-mapping and replication study in Asian populations. 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. *J Gen Virol*. 2011; 92(Pt 5):1071–81.
- (22) Efficacy and safety to telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult to treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. *J Viral Hepat Jul* [Epub ahead of print]
- (23) Safety, pharmacokinetics, and resistant variants of telaprevir for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kanou M, Matsui H, Kumada H. *J Viral Hepat Jul* [Epub ahead of print]
- (24) Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. *Intervirology*. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print]
- (25) Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. *Intervirology* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- (26) *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan.* Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. *J Hepatol*. 2011 Aug 7. [Epub ahead of print]**
- (27) Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for patients with hepatocellular carcinoma and chronic renal failure. Imai N, Ikeda K, Seko Y, Matsumoto N, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2011; 108(11):1872–8.
- (28) Large-Scale Long-Term Follow-Up Study of Japanese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Onset of Hepatocellular Carcinoma. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Kumada

H. Am J Gastroenterol. 2011 Oct [Epub ahead of print]

(29) Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Hepatology. 2011 Oct [Epub ahead of print]

(30) NS5A 阻害剤と NS3 プロテアーゼ阻害剤併用投与における早期抗ウイルス効果。鈴木義之、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木文孝、今井則博、平川美晴、川村祐介、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光 肝臓 2011;52(2): 147-9。

(31) B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失とその関連因子の検討。保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、瀬古裕也、今井則博、平川美晴、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光 肝臓 2011;52(4): 255-7。

(32) コバス TaqManHBV「オート」v2.0 における同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討。小林万利子、鈴木文孝、鈴木義之、芥田憲夫、瀬崎ひとみ、川村祐介、瀬古裕也、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光 肝臓 2011; 52(11): 756-7

(33) Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J Med Virol 2010; 82: 41-8.

(34) 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. J Clin Virol 2010; 47(1): 76-8.

(35) Arase Y, Suzuki F, Suzuki 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. J Med Virol 2010; 82: 390-5.

(36) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. Hepatol Res 2010; 40(2): 125-34.

(37) 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. Hepatol Res 2010; 40(2): 145-52.

(38) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatol Res 2010; 40(1): 1-7.

(39) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T,

Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40(1): 8–13.

(40) 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. *J Med Virol* 2010; 82: 575–82.

(41) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Isumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT study group. Prolonged treatment with pegylated interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 135–44.

(42) 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: 188–92.

(43) 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. *Int Med* 2010; 49: 957–63.

(44) 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. *Hepatol Res* 2010; 25:892–8.

(45) 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. *Liv Int* 2010

(46) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40(10): 1006–14.

(47) Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatol Res* 2010; 40(12): 1168–75.

(48) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med* 2010; 123(10): 951–6.

(49) 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. *J Med Virol* 2010; 82: 684–91.

- (50) Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2070-6.
- (51) C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法における NS3-4A プロテアーゼ阻害剤 (Telaprevir)併用 12 週間治療のウイルス学的効果の検討. 瀬崎ひとみ, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光 *肝臓* 2010; 51(7): 394-6.
- (52) 核酸アナログ未使用の B 型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中に rtA181T ウイルスが増殖した一症例 八辻寛美, 鈴木文孝, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 芥田憲夫, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 岩崎里美, 峰田理恵, 綿引祥予, 小林万利子, 熊田博光 *肝臓* 2010; 51(4): 196-8.
- (53) IL28B と HCV Core aa70 置換との関連 小林万利子, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 鈴木義之, 瀬崎ひとみ, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 川村祐介, 平川美晴, 荒瀬康司, 池田健次, 峰田理恵, 岩崎里美, 綿引祥予, 中村祐輔, 茶山一彰, 熊田博光. *肝臓* 2010; 51(6): 322-3.

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業 2012.1.26

### ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究 (3年計画の2年目) 2200301

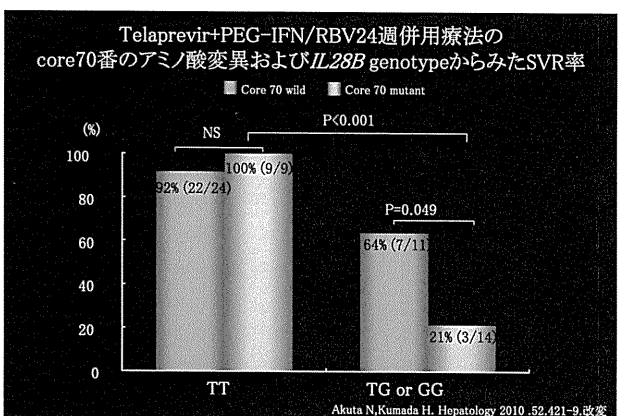
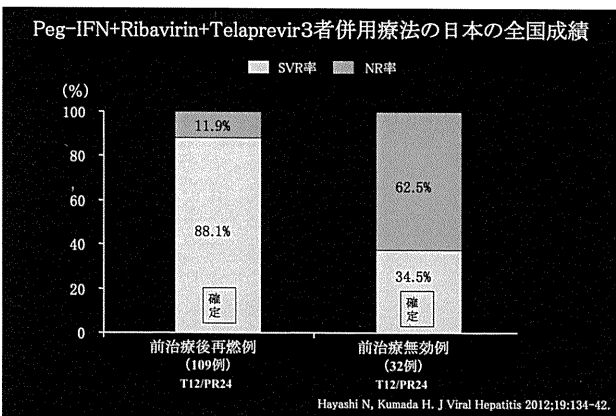
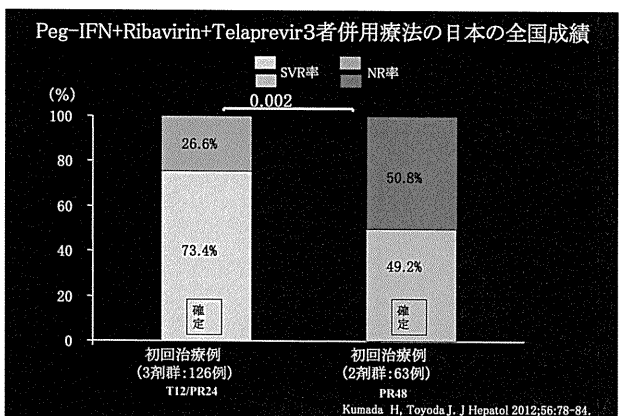
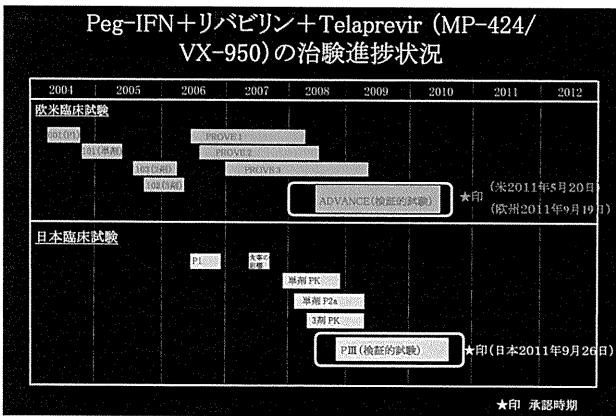
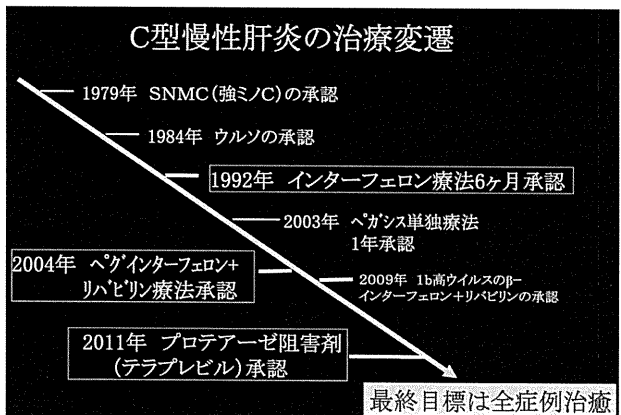
研究代表者  
虎の門病院 熊田博光

研究分担者

大阪府済生会吹田病院	岡上 武	信州大学医学部	田中榮司
札幌厚生連札幌病院	豊田 成司	広島大学医学部	茶山一彰
愛媛大学医学部	恩地森一	大阪大学医学部	竹原徹郎
岐阜大学医学部	森脇久隆	鹿児島大学医学部	楠谷眞
武蔵野赤十字病院	泉 並木	東京大学医学部	四柳宏
福岡大学医学部	向坂彰太郎		

研究協力者

藤田保健衛生大学医学部	吉岡健太郎	大分大学医学部	清家正隆
新小倉病院	野村 秀幸	東北大学医学部	上野義之

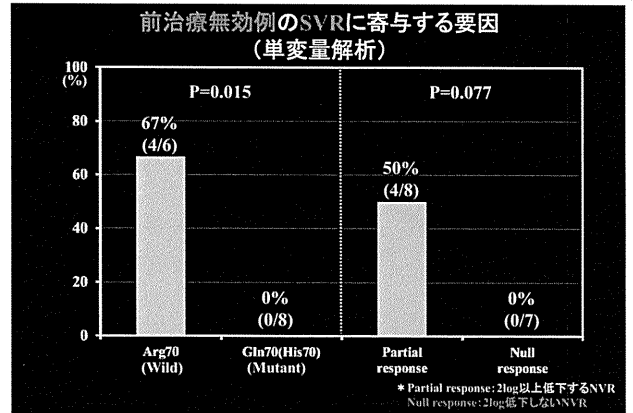




前治療無効例(24週投与)でPEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV/Telaprevirを施行された15例の詳細

\* Partial response: 2log以上低下するNVR  
Null response: 2log低下しないNVR

Case	IL28B	遺伝子型	0	12	24	+24(週)	治療効果
1	TG	W	Partial	RNA(-)			SVR
2	TG	W	Partial	RNA(-)			SVR
3	TG	W	Partial	RNA(-)			SVR
4	TT	W	Partial	RNA(-)			SVR
5	GG	W	Null	RNA(-)			Relapse
6	TG	M	Partial	RNA(-)			Relapse
7	TG	M	Partial	RNA(-)		V36A	Relapse
8	TG	M	Partial	RNA(-)		T54S	Relapse
9	GG	M	Null	中止		A156T	Relapse
10	TG	W	Partial	RNA(-)	A156S		Breakthrough
11	TG	M	Null	RNA(-)		T54A	Breakthrough
12	TG	M	Null	T54S	RNA(-)	T54S+R155K	Breakthrough
13	TG	M	Null	RNA(-)	A156S		Breakthrough
14	TG	M	Null	T54S	A156S		NVR
15	TG	(E)	Null			V36M+R155K	NVR



平成24年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

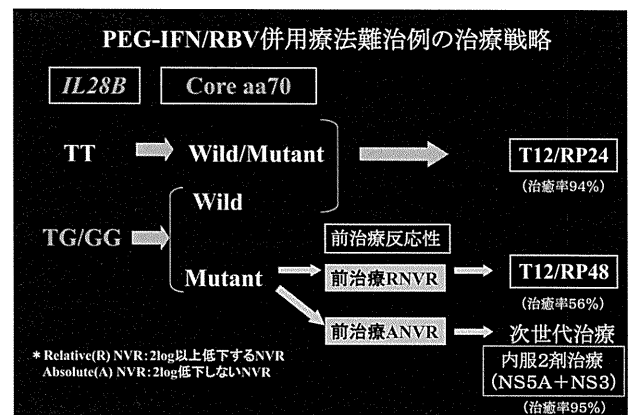
	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b: Peg-Intron (24週間) + Ribavirin: Rebetol (24週間) + Telaprevir: Telavic (12週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b: Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (24週間) IFN $\beta$ : Feron + Ribavirin: Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a: Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a: Pegasys (24-48週間)

★ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子であるIL28Bの遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR及びCore領域aa70) 等を参考にし、治療の開始を決定するのが望ましい。  
★ 年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+ Ribavirin併用療法を選択する。  
★ Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法を選択する。

平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b + Ribavirin (24週間) + Telaprevir (12週間) 併用法	Peg-IFN $\alpha$ 2b + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN $\alpha$ 2a + Ribavirin (36週間) IFN $\beta$ + Ribavirin (36週間)

- 平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1
- A) 新規に治療目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択
- Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 再燃例への再投与は、Peg-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の24週間 (T12/PR24) の治療効果が極めて高い (治療率88%) ことから、T12/PR24の投与を基本とする。
  - Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 無効例への再投与は、前治療で12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下した症例にはホスト側及びウイルス側因子を考慮して3剤併用療法の治療期間を48週間 (T12/PR48) にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を持つべきである。
  - Genotype1症例にて、Hb値を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN + Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
  - Genotype2でIFN再燃・無効例への再投与はIFN + Ribavirin併用療法24~36週間投与が再治療の基本である。
  - うつ病・うつ状態などIFN  $\alpha$  が不適応および、Peg-IFN  $\alpha$  + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法を選択する。



## NS5A阻害剤・プロテアーゼ(NS3)併用療法

- NS5A阻害剤(BMS-790052)
  - HCV非構造蛋白質5A(NS5A)阻害剤
  - 1日1回、経口投与
- NS3阻害剤(BMS-650032)
  - HCV NS3プロテアーゼ阻害剤
  - 1日2回、経口投与

前治療ペグ・リバ無効例NS5A阻害剤(BMS-790052)及びNS3阻害剤(BMS-650032)の前期第2相 併用療法試験を開始した10症例;(安全性試験)

先行投与群:Peg-IFN+Ribavirin併用療法で、Null-responder例(コホート1)

(Genotype 1, 高ウイルス量, Null-responder例PegIFN/RBV併用療法で12週間以上治療したがHCV RNAの減少量が2Log未満)

年齢	
平均(SD)	62.2(6.30)
Age categorization (%)	
65歳未満	7(70.0)
65歳以上	3(30.0)
性別 (%)	
男性	4(40.0)
女性	6(60.0)
Genotype (%)	
1a	0(0.0)
1b	10(100.0)
HCV RNA log10 mean(SD)	6.8(0.61)

前治療ペグ・リバ無効例NS5A阻害剤(BMS-790052)及びNS3阻害剤(BMS-650032)の前期第II相併用療法試験を開始した症例のHCV-RNAの経過

コホート1 Null群(N=10)

性別	年齢	Core			耐性変異		HCV-RNA(LogIU/ml)					治療終了後					
		IL28B	aa70	ISDR	NS3	NS5A	開始時	2W	4W	8W	12W	24W	終了時	4W	12W	24W	
1. 女	60	TT	M	1	(-)	(-)	5.3	1.5	中止	中止	中止	中止	(-)	(-)	(-)	SVR24	※1
2. 女	62	TG	M	0	(-)	(+)	7.1	1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3. 女	70	TG	M	1	(-)	(+)	7.2	2.4	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4. 女	53	TG	M	0	(-)	(-)	6.7	1.3	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5. 女	69	TT	W	1	(-)	(-)	7.2	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6. 女	59	TG	M	0	(-)	(-)	6.4	1.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7. 男	54	TG	M	1	(-)	(+)	7.0	1.2	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8. 男	64	TT	W	1	(-)	(-)	7.0	2.4	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
9. 男	70	TG	W	1	(-)	(-)	7.4	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10. 男	62	TG	M	1	(-)	(-)	7.0	1.2	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

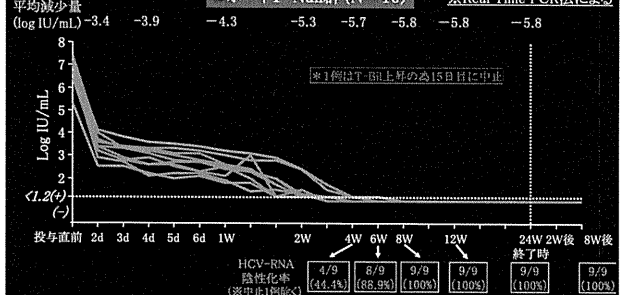
※1=T-阻上昇の為、2Wで中止但し、中止後4W目に(-)

Chayama K, Toyoda J, Kumada H, Hepatology 2012.in press

前治療Null-responder例にNS5A阻害剤及びNS3阻害剤の前期第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 Null群(N=10)

※Real Time PCR法による



Chayama K, Toyoda J, Kumada H, Hepatology 2012.in press

## 日本の1b型症例の近未来の治療方向性

インターフェロン単独療法

インターフェロン・リバビリン併用療法

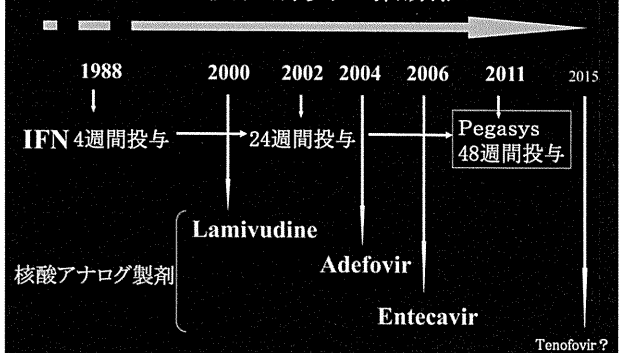
インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ3者併用療法

内服2剤(NS5A阻害剤・プロテアーゼ阻害剤)併用療法

(無効例はλ-IFN+RVB+NS5A阻害剤・プロテアーゼ阻害剤4剤併用療法)

我が国のC型慢性肝炎治療は数年後には終焉を迎える

## B型慢性肝炎の治療法



e抗原陽性例に対する治療効果-Primary end point-

Evaluations	ベガシス48w		ベガシス24w		HLBI24週**
	180mcg	90mcg	180mcg	90mcg	600万単位 3/週
Combined Response*(%)	19.5% (8/41)	17.1% (7/41)	9.8% (4/41)	4.9% (2/41)	7.0% (3/43)
95% CI(%)	8.8-34.9	7.2-32.1	2.7-23.1	0.6-16.5	1.5-19.1

\*Combined Response:  
e-seroconversion, suppression of HBV-DNA(5.0 log copies/mL) and ALT normalization(≤40U/L) at 24 weeks follow up  
\*\*HLBI: Natural IFN (sumiferon)

副次的評価項目の有効率

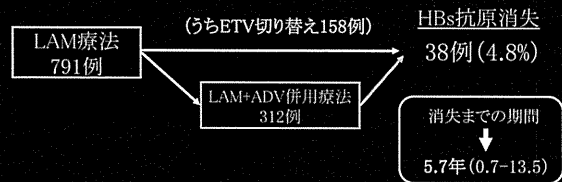
項目	PEG-IFNα-2a(μg/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBe セロコンバージョン	7.3%(3)	17.1%(7)	24.4%(10)	24.4%(10)	14% (6)
HBV DNA 陰性化	4.9%(2)	17.1%(7)	31.7%(13)	26.8%(11)	11.6%(5)
ALT 正常化	22.0%(9)	39.0%(16)	36.6%(15)	36.6%(15)	25.6%(11)
HBsセロコンバージョン	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)

B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

B型慢性肝炎の治療は、35歳未満はdrug free、最終的にはHBs抗原陰性化を目指してIFN単独治療あるいは核酸アナログ・IFNのsequential療法を基本とする。35歳以上は、HBV DNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤(初回核酸アナログ製剤 Entecavir、LamivudineおよびEntecavirの耐性症例はLamivudine+Adefovir併用療法)を長期投与あるいは核酸アナログとIFNを使用し、HBs抗原陰性化を目指す。

IFN・sequential治療とは 核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化した(または陰性)症例でdrug freeを目指し、IFNと核酸アナログを1ヵ月間併用後5ヵ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続してIFNを24週間(48週間)使用し治療を中断する治療と定義する。

核酸アナログ長期投与例791例からのHBs抗原陰性化例

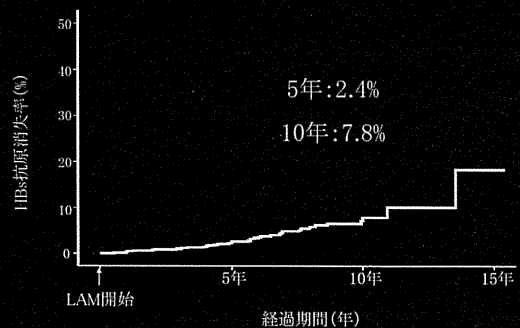


核酸アナログ開始時の患者背景因子の比較 (HBs抗原消失別)

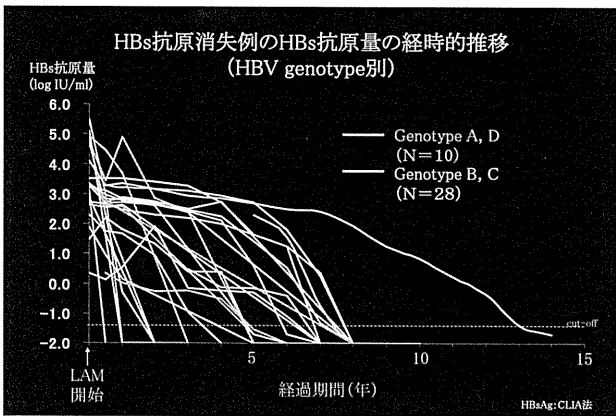
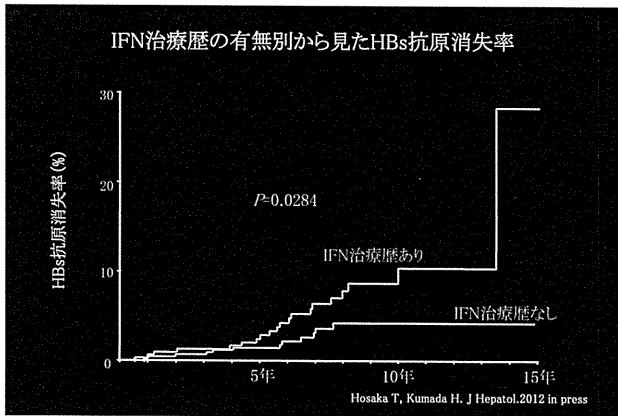
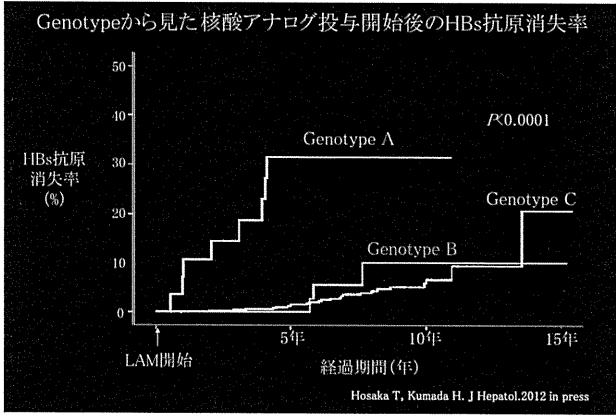
	s抗原消失(n=38)	非消失(n=753)	P
年齢	*44 (29-58)	*45 (19-88)	0.292
性別 (M:F)	32:6	595:158	0.542
HBV感染家族歴	20 (53%)	519 (69)	0.047
IFN治療歴あり	24 (63%)	273 (36%)	0.002
肝硬変 (%)	6 (16%)	163 (22%)	0.543
AST値 (IU/L)	*86 (19-2395)	*74 (15-1656)	0.248
ALT値 (IU/L)	*120 (12-2928)	*114 (12-2274)	0.193
HBV genotype (A :B :C :others)	8 : 3 : 25 : 2	20 : 64 : 639 : 30	<0.001
HBeAg(+)	18 (47%)	434 (56%)	0.315
*HBs抗原量 (IU/mL)	1360 (0.7-295000)	2590 (0.6-311000)	0.134
HBV-DNA量 (log copy/ml)	*7.4 (<2.6->7.6)	*7.0 (<2.6->7.6)	0.430
投与中薬剤耐性出現 (%)	18 (47%)	421 (56%)	0.316
核酸アナログ種類 (LAM:ADV併用)	31:7	461:292	0.134

\*CLIA法

核酸アナログ開始後の累積HBs抗原消失率



Hosaka T, Kumada H. J Hepatol.2012 in press



### 核酸アナログ開始後のHBs抗原陰性化に寄与する因子

Factors	Category	HBsAg clearance rate Ratio (95%CI)	P
<i>背景因子</i>			
IFN治療歴	1:なし	1	0.008
	2:あり	2.67 (1.29-5.31)	
HBV genotype	1:B,C,others	1	<0.0001
	2:A	3.79 (2.51-5.71)	
開始時HBs抗原量	1:≥1000 IU/mL	1	<0.0001
	2:<1000 IU/mL	3.11 (1.58-6.13)	
<i>治療反応因子</i>			
HBs抗原低下量 (開始後6ヶ月)	1:<0.5 logIU/L	1	<0.0001
	2:≥0.5 logIU/L	14.4 (7.05-29.2)	
HBVDNA陰性化 (開始後6ヶ月)	1:なし	1	0.011
	2:あり	3.98 (1.37-11.6)	

Hosaka T, Kumada H. J Hepatol.2012 in press

### 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT ≥ 31IU/Lで、  
 HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
 HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① Sequential療法 (Entecavir + PegIFN α 2a連続療法) ② Entecavir	① 経過観察またはEntecavir ② Peg-IFN α 2a (48週)

血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir

### 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT ≥ 31IU/Lで、  
 HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、  
 HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法 (Entecavir + PegIFNまたは IFN連続療法)
e抗原陰性	① Entecavir ② PegIFNα 2a (48週)	① Entecavir ② PegIFN α 2a (48週)

## B型慢性肝炎治療の将来の方向性

B型慢性肝炎の治療は、IFNと核酸アナログを弾力的に使用しHBs抗原陰性化(治癒)を目指す。

中・高年のB型慢性肝炎はの核酸アナログを長期に使用し、発癌を抑える。

B型慢性肝炎の現時点では限界があり、新たにHBs抗原をダイレクトに陰性化させる薬剤の開発が必要である。

## 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：ウイルス性肝疾患に対する分子標的治療創薬に関する研究

課題番号：H22-肝炎-一般-003

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：金子 周一

所属研究機関：金沢大学

所属部局：医薬保健研究域医学系

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 73,320,000 円 2年目 70,387,000 円

### I. 研究の意義

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

### II. 研究の目的、期待される成果

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

### III. 2年間の研究成果

- ・研究代表者(金子周一)

幹細胞マーカーを用いて肝がんの分類を行った。(1) EpCAM および AFP 陽性の肝がんは血管侵襲が多く有意に生命予後が悪いこと、(2) CD90 陽性の肝がんは肺転移を有意におこしやすいことを明らかにした。抗がん剤との関連では(1) EpCAM 陽性の肝がんは、5FU などフッ化ピリミジン製剤の効果を妨げる酵素 dUTPase の発現が高いこと、(2) CD90 陽性の肝がんは kit 遺伝子の発現が高くグリベックが有効である可能性を明らかにした。EOB-MRI の肝細胞相において染まる肝がんとトランスポーターOATP8、EpCAM、AFP との関連を明らかにした。さらに、EpCAM を標的とする MRI 診断の可能性、および EpCAM を標的とする新規治療薬の可能性を示した。

- ・研究分担者(小原道法)

HCV の 5' 非翻訳領域(IRES)にデザインした siRNA のうち高い siRNA 活性を持つ 3 本を同定した。EpCAM を標的とする siRNA の同定を進めた。また、siRNA を治療薬として使用する際に重要なデリバリーシステムとして従来の 50 倍以上の導入効率を有する修飾リボソームの開発に成功した。

- ・研究分担者(菅 裕明)

HCV の E2 タンパク、ならびに肝臓癌のマーカーである EpCAM に結合する特殊環状ペプチドの探索を行った。前者においては 2 種類の抗 E2 ペプチドが SPR において強い結合能力を示すこと、感染細胞への感染阻害を示すことが明らかにした。また、抗 E2 ペプチドを蛍光標識プローブとする研究を行った。抗 EpCAM ペプチドが EpCAM 陽性ヒトがん細胞に結合する事を共焦点顕微鏡にて観測した。

- ・研究分担者(深澤征義)

HCV 感染培養細胞及び非感染細胞の脂肪滴蛋白質のプロテオーム解析を行い、脂肪と関連するタンパク質を同定した。IMP1 及び IMP3 がウイルスライフサイクルを負に制御することを示した。shRNA レンチウイルスライブラリーを用いて PI4KIII、amafB が HCV 生活環に関与することを明らかにした。

- ・研究分担者(竹原徹郎)

Bcl-xL mRNA の 3' 領域と相互作用するマイクロ RNA として let-7 を同定した。ヒト肝臓試料の解析により、

let-7 の発現が低い肝癌では Bcl-xL の発現が亢進していることを示した。肝がんの分子標的薬ソラフェニブはアポトーシスの導入効率が低いが let-7 を導入することにより Bcl-xL の発現が低下し、ソラフェニブ投与によるアポトーシス誘導能が増強した。

・研究分担者(宇都浩文)

プロテオミクスから同定した MnSOD の血清濃度と既知の酸化ストレスマーカーである血清チオレドキシンを組み合わせることにより HCV 関連肝がん患者の予後を推定することが可能であった。マクロファージのアポトーシス抑制因子 AIM が C 型慢性肝炎の肝線維化やインスリン抵抗性と関与し、肝がんの発症や進展と関連する可能性があることを示した。

・研究分担者(前川伸哉)

RANTES と IL-8 についてビーズアレイ法を用いて精密定量を行ったところ RANTES 高値群で SVR 率が有意に高いことを確認した。RANTES の遺伝子多型解析を行ったところ R1-haplotype を持たない群で SVR が有意に高いことが明らかとなった (p=0.019)。

・研究分担者(村上周子)

ヒト肝細胞置換キメラマウス (PXB マウス) の HBV 感染と肝障害と線維化の関係を検討した。10<sup>5</sup> copies と比較し 10<sup>7</sup> copies を接種した群ではウイルス量が急増し ALT の上昇が見られ、活性酸素種の増加とともに肝障害も早期に認めた。しかし、感染時のウイルス量と 3 ヶ月後の線維化との関連はなかった。

・研究分担者(堀本勝久)

同定したネットワーク構造から少数疾患要因遺伝子候補の、特にマスター転写因子の絞り込み法を開発した。システム論的分子候補の推定法に加え、表現型 (予後データ等) の特徴から疾患要因分子候補の絞り込みを行う方法のプロタイプを提案した。

#### **IV. 平成 24 年度の課題**

・研究代表者(金子周一)

AFP、EpCAM、CD90 の分子マーカーを用いてがんの特徴を明らかにし、肝がんにも有効な治療法の選択を行う。小原班員、菅班員が作成する EpCAM に対する siRNA 製剤および特殊ペプチドを用いて *in vitro* および *in vivo* における治療効果を解析する。EpCAM に対する特殊ペプチドを用いた EpCAM 陽性肝がんに対する MRI 診断など新規の診断法の開発研究を行う。EOB-MRI における画像所見と EpCAM との関連を明らかにして画像所見の分子機序を示すとともに臨床的意義を明らかにする。

・研究分担者(小原道法)

EpCAM の遺伝子を強く阻害する siRNA 配列を同定する。細胞を G0 期にとどめている宿主因子を標的とする高効率 siRNA を作成する。肝細胞がんを発症している HCV トランスジェニックマウスにこれら siRNA を導入しその予後に与える影響を解析する。

・研究分担者(菅 裕明)

抗 EpCAM 特殊環状ペプチドについて、その機能の最適化とプローブ化、特に PET に応用可能な DOTA リガンドをもつプローブの作製を行う。抗 E2 特殊環状ペプチドについて、その生理活性をより詳細に検討すると同時に、蛍光標識によるプローブ化とそれを用いた E2 関与に関する HCV の感染メカニズムについての検討を行う。抗 E2 特殊環状ペプチドと共結晶することで E<sub>2</sub> 構造を安定化・単一化させ、高解像度に導く結晶の獲得をする。

・研究分担者(深澤征義)

C 型肝炎ウイルス産生に関与する宿主因子の探索と創薬への応用を行う。

・研究分担者(竹原徹郎)

let7 マイクロ RNA の肝癌における細胞生物学的な意義を解析する。

- ・研究分担者(宇都浩文)

プロテオミクスで同定したウイルス性慢性肝疾患のバイオマーカー候補の臨床的有用性を検証する。

- ・研究分担者(前川伸哉)

RANTES の C 型慢性肝炎の進展、あるいは治療反応性における意義をさらに明らかとする。肝炎の進行度、ゲノタイプ、治療導入後、様々症例の様々な相における血中 RANTES を測定し、有する臨床意義について明らかにする。

- ・研究分担者(村上周子)

HBV を感染させた PXB マウスに PEG-IFN $\beta$  を投与し、線維化におけるヒト肝細胞とマウス非実質細胞の役割を明らかにする。TLR4 抗体投与による線維化抑制の可能性を検討する。

- ・研究分担者(堀本勝久)

多様なオミクスデータに基づいて肝炎特異的活性化分子ネットワークの同定を試みる。新規診断および治療薬開発に直接的に関連する分子機能の特定を行う。開発した新規診断および治療薬開発に利用できる細胞内活性化ネットワークを推定するシステムを完成させる。

## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肝炎対策基本法に則った医療を達成する。
- (2) 肝臓が関連する死亡数を低下させる。
- (3) 新規の診断および治療薬を開発する。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1. 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(1):128-140. e2, 2011.
2. A Kitao, Y Zen, O Matsui, T Gabata, S Kobayashi, W Koda, K Kozaka, N Yoneda, T Yamashita, S Kaneko, Y Nakanuma. Hepatocellular Carcinoma: Signal Intensity at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging--Correlation with Molecular Transporters and Histopathologic Features. *Radiology* 256(3):817-826, 2010.
3. T Yamashita, M Honda, K Nio, Y Nakamoto, T Yamashita, H Takamura, T Tani, Y Zen, S Kaneko. Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res* 70(11):4687-4697, 2010.
4. K Yoshikawa, A Ogata, C Matsuda, M Kohara, H Iba, Y Kitade, Y Ueno. Incorporation of biaryl units into the 5' and 3' ends of sense and antisense strands of siRNA duplexes improves strand selectivity and nuclease resistance. *Bioconjugate Chemistry* 22:42-49, 2011.
5. Y Goto, T Katoh, H Suga. Flexizymes for genetic code reprogramming. *Nature Protocols* 6(6):779-790, 2011.
6. H Suga, G Hayashi, N Terasaka. The RNA origin of transfer RNA aminoacylation and beyond. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 366(1580):2959-2964, 2011.
7. Arnaud N, Dabo S, Akazawa D, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Hugon J, Wakita T, and Meurs EF. Hepatitis C Virus Reveals a Novel Early Control in Acute Immune Response. *PLoS Pathogens* 7(10):e1002289, 2011.
8. Hikita H, Takehara T, Shimizu S, Kodama T, Shigekawa M, Iwase K, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib. *Hepatology* 52:1310-1321, 2010.
9. Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, Akaike M, Ishikawa T, Miura T, Saruki N, Bando E, Kimura H, Imamura F, Moriyama M, Ikeda I, Chiba A, Oshita F, Imaizumi A, Yamamoto H, Miyano H, Horimoto K, Tochikubo O, Mitsushima T, Yamakado M, and Okamoto N: Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One* 6(9): e24143, 2011.



## VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

目的:最新の解析・創薬技術を用いてウイルス性肝炎および肝がんの分子標的医療を開発する

## 分子機序の解明・標的分子の抽出

HBV, HCV肝炎、  
肝がん治療効果関連分子の解析  
金子: EpCAM, AFP, CD90陽性肝がんの特徴を解析  
竹原: アポトーシスを制御するlet-7を解析  
宇都: MnSOD, AIMと線維化、肝がんとの関連を解析  
前川: RANTESとC型肝炎の治療抵抗性を解析

## HCVと脂質関連分子の解析

深澤: 脂肪と関連するタンパクを同定、ウイルス生活環との関連を解析

## HBV線維化進展抑制分子の解析

村上: ヒト肝細胞キメラマウスによるHBV感染と肝線維化の関係を解析

## 標的分子に対する創薬研究

高活性型siRNA核酸創薬の開発研究  
小原: EpCAMおよびHCV-IRESIに対する高いRNAi活性を有するsiRNAを作製、肝細胞へのデリバリーの開発

## 特殊ペプチド創薬の開発研究

菅: E2タンパクを阻害する特殊環状ペプチドの作製  
EpCAMIに対する特殊環状ペプチドの作製

## 標的分子に対する診断法の開発

HBV, HCV肝炎、肝がん治療の効果を予測する診断法の開発

金子: EpCAM, AFP, CD90陽性肝がんの治療法開発  
MRI診断法の分子機序と新規診断法の開発  
竹原: let-7標的薬の開発  
宇都: MnSOD, AIMを用いた診断法開発  
前川: RANTESを用いた診断法開発  
村上: インターフェロンによる線維化の抑制

## 候補分子抽出および候補製剤検定のためのネットワーク解析研究

堀本: 活性化している制御ネットワークを抽出するシステムを構築、マスター転写因子、疾患要因分子候補の絞り込み法を開発

1. 診断および治療の標的分子を幹細胞マーカーであるEpCAM, AFP, CD90I, さらにアポトーシスに関わるlet-7などに絞りこんだ。
2. ウイルス性肝炎および肝がんにおける、これらの分子の動態と臨床的意義を明らかにした。
3. これらの分子を標的とする分子診断法の開発、これらの分子を標的とするsiRNAおよび特殊環状ペプチドを用いた創薬研究を行った。

## ●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 62 年～平成元年	米国国立衛生研究所(NIH)客員研究員
平成 5 年～平成 7 年	米国南カリフォルニア大学客員教授
平成 8 年～平成 16 年	金沢大学医学部第一内科 講師・助教授
平成 16 年～	金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学 (消化器内科) 教授
平成 18 年～平成 21 年	金沢大学医学部長 (併任)
平成 22 年～	金沢大学附属病院副院長 (併任)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

昭和 58 年～昭和 61 年	金沢大学 服部 信教授、吉川 寛教授、村上清史助教授
昭和 62 年～平成元年	米国国立衛生研究所(NIH) Robert H Purcell
平成 5 年～平成 7 年	米国南カリフォルニア大学 French Anderson
平成 8 年～平成 15 年	金沢大学 小林健一教授

### ・主な研究課題

- ・肝炎ウイルスによる肝炎発症機構の解明と、その制御、治療に関する研究
- ・肝発癌の解析と、肝癌診断および治療に関する研究
- ・Genomics 技術を用いた肝臓病学、および血液を用いた診断学の研究

### ・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. M Kudo, K Imanaka, N Chida, K Nakachi, WY Tak, T Takayama, JH Yoon, T Hori, H Kumada, N Hayashi, S Kaneko, H Tsubouchi, DJ Suh, J Furuse, T Okusaka, K Tanaka, O Matsui, M Wada, I Yamaguchi, T Ohya, G Meinhardt, K Okita. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 47(14):2117-27, 2011.
2. A Kitao, O Matsui, N Yoneda, K Kozaka, R Shinmura, W Koda, S Kobayashi, T Gabata, Y Zen, T Yamashita, S Kaneko, Y Nakanuma. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. Eur Radiol 21(10):2056-66, 2011.
3. ***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(7):1576-85, 2011.
4. Y Tanaka, M Kurosaki, N Nishida, M Sugiyama, K Matsuura, N Sakamoto, N Enomoto, H Yatsuhashi, S Nishiguchi, K Hino, S Hige, Y Itoh, E Tanaka, S Mochida, M Honda, Y Hiasa, A Koike, F Sugauchi, S Kaneko, N Izumi, K Tokunaga, M Mizokami. Genome-wide association study identified

- ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 20(17):3507-16, 2011.
5. 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(2):165-73, 2011.
  6. **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(1):128-140. e2, 2011.**
  7. T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 26(6):960-4, 2011.
  8. E Mizukoshi, Y Nakamoto, K Arai, T Yamashita, A Sakai, Y Sakai, T Kagaya, T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 53(4):1206-16, 2011.
  9. Y Nakamoto, E Mizukoshi, M Kitahara, F Arihara, Y Sakai, K Kakinoki, Y Fujita, Y Marukawa, K Arai, T Yamashita, N Mukaida, K Matsushima, O Matsui, S Kaneko. Prolonged recurrence-free survival following OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin Exp Immunol* 163(2):165-77, 2011.
  10. K Kakinoki, Y Nakamoto, T Kagaya, T Tsuchiyama, Y Sakai, T Nakahama, N Mukaida, S Kaneko. Prevention of intrahepatic metastasis of liver cancer by suicide gene therapy and chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 delivery in mice. *J Gene Med* 12(12):1002-13, 2010.
  11. J Furuse, T Okusaka, S Kaneko, M Kudo, K Nakachi, H Ueno, T Yamashita, K Ueshima. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 101(12):2606-11, 2010.
  12. Y Iwasaki, Y Shiratori, S Hige, S Nishiguchi, H Takagi, M Onji, H Yoshida, N Izumi, Y Kohgo, K Yamamoto, N Sato, A Shibuya, H Saito, M Sata, K Suzuki, S Kaneko, M Moriyama, and M Omata. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon  $\alpha$ -2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* (in press)
  13. J Furuse, T Okusaka, S Kaneko, M Kudo, K Nakachi, H Ueno, T Yamashita, K Ueshima. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 101(12):2606-11, 2010.
  14. H Misu, T Takamura, H Takayama, H Hayashi, N Matsuzawa-Nagata, S Kurita, K Ishikura, H Ando, Y Takeshita, T Ota, M Sakurai, T Yamashita, E Mizukoshi, T Yamashita, M Honda, K Miyamoto, T Kubota, N Kubota, T Kadowaki, HJ Kim, IK Lee, Y Minokoshi, Y Saito, K Takahashi, Y Yamada, N Takakura, S Kaneko. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12(5):483-95, 2010.
  15. S Kaneko, M Sata, T Ide, T Yamashita, S Hige, E Tomita, S Mochida, Y Yamashita, Y Inui, SR Kim, N Komada, T Mikami, S Satoh, S Morita, K Takaguchi, N Hirashima, Y Nishio, D Watanabe, K Kioka, K Fujiwara. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 40(11):1072-1081, 2010.
  16. H Nuriya, K Inoue, T Tanaka, Y Hayashi, T Hishima, N Funata, K Kaji, S Hayashi, S Kaneko, Kohara M. Detection of hepatitis B and C viruses in almost all hepatocytes by modified PCR-based in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 48(11):3843-51, 2010.
  17. M Honda, M Nakamura, M Tateno, A Sakai, T Shimakami, T Shirasaki, T Yamashita, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 53(5):817-26, 2010.
  18. M Honda, Y Sakai, T Yamashita, T Yamashita, A Sakai, E Mizukoshi, Y Nakamoto, I Tatsumi, Y Miyazaki, H Tanno, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Differential gene expression profiling in blood from patients with digestive system cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 400(1):7-15, 2010.

19. *A Kitao, Y Zen, O Matsui, T Gabata, S Kobayashi, W Koda, K Kozaka, N Yoneda, T Yamashita, S Kaneko, Y Nakanuma. Hepatocellular Carcinoma: Signal Intensity at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging--Correlation with Molecular Transporters and Histopathologic Features. Radiology 256(3):817-26, 2010.*
20. N Iida, Y Nakamoto, T Baba, H Nakagawa, E Mizukoshi, M Naito, N Mukaida, S Kaneko. Antitumor Effect after Radiofrequency Ablation of Murine Hepatoma Is Augmented by an Active Variant of CC Chemokine Ligand 3/Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$ . Cancer Res 70(16):6556-65, 2010.
21. M Honda, A Sakai, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shirasaki, K Horimoto, Y Tanaka, K Tokunaga, M Mizokami, S Kaneko; 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 139(2):499-509, 2010.
22. T Shirasaki, M Honda, H Mizuno, T Shimakami, H Okada, Y Sakai, S Murakami, T Wakita, S Kaneko. La Protein Required for Internal Ribosome Entry Site-Directed Translation Is a Potential Therapeutic Target for Hepatitis C Virus Replication. J Infect Dis 202(1):75-85, 2010.
23. *T Yamashita, M Honda, K Nio, Y Nakamoto, T Yamashita, H Takamura, T Tani, Y Zen, S Kaneko. Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. Cancer Res 70(11):4687-97, 2010.*
24. E Mizukoshi, Y Nakamoto, K Arai, T Yamashita, N Mukaida, K Matsushima, O Matsui, S Kaneko. Enhancement of tumor-specific T cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 126(9):2164-74, 2010.
25. Y Wu, Y Y Wang, Y Nakamoto, Y-Y Li, T Baba, S Kaneko, C Fujii, N Mukaida. Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in the liver. Oncogene 29(15):2228-37, 2010.
26. Y Hodo, SI Hashimoto, M Honda, T Yamashita, Y Suzuki, S Sugano, S Kaneko, K Matsushima. Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. Genomics 95(4):217-23, 2010.
27. T Yamashita, J Ji, A Budhu, M Forgues, W Yang, HY Wang, H Jia, Q Ye, LX Qin, E Wauthier, LM Reid, H Minato, M Honda, S Kaneko, ZY Tang, XW Wang. EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. Gastroenterology 136(3):1012-1024, 2009.
28. S Ura, M Honda, T Yamashita, T Ueda, H Takatori, R Nishino, H Sunakozaka, Y Sakai, K Horimoto, and S Kaneko. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. Hepatology 49(4):1098-1112, 2009.
29. Y Sakai, M Honda, H Fujinaga, I Tatsumi, E Mizukoshi, Y Nakamoto, and S Kaneko. Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients. Cancer Res 68(24):10267-10279, 2009.
30. S Nakamura, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, H Takayama, H Misu, H Noda, S Nabemoto, S Kurita, T Ota, H Ando, K Miyamoto, S Kaneko. Palmitate Induces Insulin Resistance in H4IIEC3 Hepatocytes through Reactive Oxygen Species Produced by Mitochondria. J Biol Chem 284(22):14809-14818, 2009.
31. H Ando, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, KR Shima, S Nakamura, M Kumazaki, S Kurita, H Misu, N Togawa, T Fukushima, A Fujimura, S Kaneko. The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Biochem Biophys Res Commun 380(3):684-688, 2009.
32. H Ando, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, KR Shima, T Eto, H Misu, M Shiramoto, T Tsuru, S Irie, A Fujimura, and S Kaneko. Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. Diabetologia 52(2):329-335, 2009.
33. T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, H Minato, H Takamura, T Ohta, and S Kaneko. Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. J Hepatology 50(1):100-110, 2009.
34. BK Popivanova, K Kitamura, Y Wu, T Kondo, T Kagaya, S Kaneko, M Oshima, C Fujii, N Mukaida. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. J Clin Invest 118(2):560-570, 2008.