

明らかとなった。HBV の分子系統解析の結果より、外国からの輸入感染ではなく日本人同士で国内の感染が拡大していることを明らかにした。

(3) HBsAg の検出感度が向上したことにより、感染後 6 カ月から 12 カ月の間に HBsAg が消失する遷延例と考えられる症例が genotype A では多いことを明らかにした。このことより、これまでの慢性化の定義ではなく、「HBsAg12 カ月以上持続陽性」を新たな慢性化の定義とすべきと考えられた。

(4) 全国調査の集計により、慢性化要因と考えられるいくつかの要因を明らかにした (HBV-DNA 高値、ALT peak 値低値、HBV genotype A)。

(5) 2010-2011 年に B 型慢性肝炎で病院を受診した 3,853 例の genotype を調査したところ genotype A が、2000 年の 1.7%、2006 年の 3.5%と比較して 4.5%と増加していることを明らかにした。

▪ 研究分担者 (伊藤清顕)

HBV genotype A において HBe 抗原前駆体の C 末端領域に 6 塩基の insertion を認め、HBe 抗原の表現形に影響を及ぼし、免疫反応に影響を与える可能性を報告した (Ito K et al. J Virol. 2009)。

▪ 研究分担者 (田中靖人)

ヒトの肝臓を持つキメラマウスを用いた感染実験の結果から genotype A のクローンは他の genotype と比較すると増殖速度が遅く、細胞障害性が弱いということを明らかにした (Sugiyama M, Tanaka Y et al. Gastroenterology. 2009)。

▪ 研究分担者 (正木尚彦)

診断群分類別包括制度 (DPC) を用いて病院の規模毎の B 型急性肝炎発生数を調査し、全国における 1 年間の B 型急性肝炎患者発生数を算出した (Sako A, Masaki N et al. Hepatol Res. 2010)。

▪ 研究分担者 (田沼順子)

HIV 患者における HBs 抗原陽性率および HBV genotype 分布を明らかにした。

▪ 研究分担者 (内田茂治)

初回献血者における HBs 抗原陽性率および HBV genotype 分布を明らかにした。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 先に述べたような B 型急性肝炎の届出率低下に対して、我々が講じた対策がどの程度の実効性を認めるか今後の届出率の推移を見ていく必要がある。

(2) 我々の解析では、genotype A は non-A genotype による急性肝炎より慢性化しやすいという結果であった。今回の解析では早期の核酸アナログ投与が慢性化阻止に有効であるというデータを認めた。今後の prospective study により、早期介入による慢性化阻止の有効性を確認する必要がある。

(3) B 型慢性肝炎における genotype を調査することにより、B 型急性肝炎の発生予測数および慢性化率が妥当な数字であるかどうかを検証する必要がある。

(4) Genotype A であっても慢性化するのは 10%程度であることより、慢性化要因として関与が疑われる host factor を解析する必要がある。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) B 型急性肝炎の届出率の低下に対して、

a) 日本肝臓学会や学会主催の教育講演会等で届出の必要性を周知した。

b) 国立感染症研究所・感染症情報センターおよび肝炎・免疫研究センターのホームページを改訂し、届出を簡便に行えるようにした。

以上の具体的な対策を行ったことによりサーベイランスをより機能的なものとし、有効な感染症対策に寄与することができた。

(2) Genotype A の増加率、地域分布および感染ルートを特定したことにより、感染対策を策定するための有用な情報を得ることができた。

(3) 有効な慢性化阻止法を確立することにより、慢性肝炎、肝硬変、肝癌といった難治性疾患への移行を阻止し、医療費削減に貢献することができた。

(3) 献血者、HIV 感染者における HBV genotype A の感染率を明らかにしたことにより有効な予防対策や治療に貢献することができた。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、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、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

(1) 溝上雅史

1. Yano K, Tamada Y, Yatsunami H, Komori A, Abiru S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology*. 2010 Jan 5;53(1):70-5.

2. Wu S, Imazeki F, Kurbanov F, Fukai K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Tanaka Y, Mizokami M, Yokosuka O. Evolution of hepatitis B genotype C viral quasi-species during hepatitis B e antigen seroconversion. *J Hepatol*. 2011 Jan;54(1):19-25.

3. Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M.

Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection.

Hepatol Res. 2011.Oct;41(10):936-45.

(2) 伊藤清顕

Ito K, Qin Y, Guarnieri M, Garcia T, Kwei K, Mizokami M, Zhang J, Li J, Wands JR, Tong S. Impairment of hepatitis B virus virion secretion by single amino acid substitutions in the small envelope protein and rescue by a novel glycosylation site. *J Virol*. 2010 Dec;84(24):12850-61.

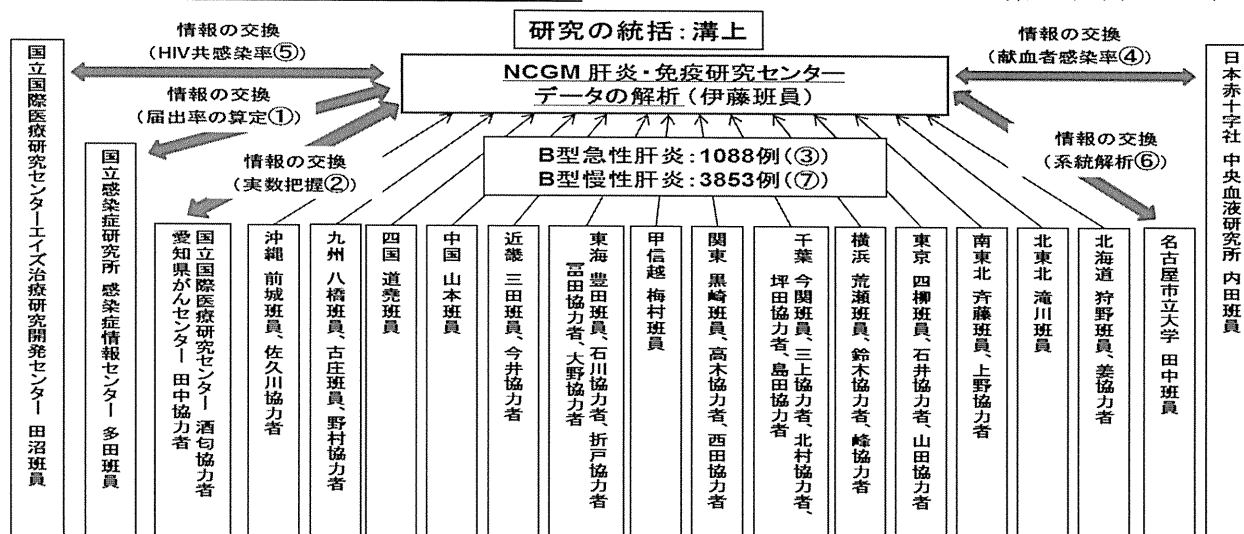
(3) 正木尚彦

Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res*. 2011 Jan;41(1):39-45.

(4) 内田茂治

Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfus Med*. 2009 Aug;19(4):172-9.

Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等 ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



図内①：多田班員より提出された感染症法に基づく届出情報と照合することにより、当研究班参加中の施設における届出率を算定した。その結果、いずれの年も10%以下という低い届出率であった。これに対して、学会等での届出の奨励、届出の簡便化（感染症情報センターのホームページの改訂）等の対策を行い、感染症サーベイランスがより機能的なものとなるよう工夫した。

図内②：酒匂協力者より提出されたDPCを用いた解析より、B型急性肝炎による年間の入院患者は2,175～2,391人と推定された。また、田中協力者より提出された献血者コホートの結果より、成人におけるB型肝炎の不顕性感染は年間8,500人程度と推定された。以上より、成人のB型急性肝炎は年間10,000人から11,000人程度発生していると推定された。

図内③：全国よりB型急性肝炎1088例（1982-2010年）を収集、解析した。Genotype Aの分布および慢性化に関してnon-A genotypeと比較した。首都圏においてはGenotype Aは1990年代半ばより漸増傾向にあり、現在では約60%を占めていた。この傾向はすでに地方部にも拡大しており、1990年代後半から漸増傾向にあり、現在では約50%を占めていた。HBsAg消失時期を比較すると、genotype Aでは $(7.4 \pm 9.3 \text{ vs } 3.5 \pm 6.4 \text{ カ月})$ 、 $P < 0.0001$ とnon-A genotypeと比較して有意に延長しており、慢性化率でもgenotype Aでは10.4%、non-A genotypeでは0.9%とgenotype Aにおいて有意に慢性化率が高いという結果であった。

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

図内⑤：国立国際医療研究センターの田沼班員によりエイズ治療研究開発センターを受診したHIV患者2501例におけるHBs抗原陽性率が明らかにされた(7.9%)。HIV/HBV重複感染者のうちHBV genotypeの内訳としてgenotype Aeが60%と最も多くを占めていた。

図内⑥：当センターにおいて収集した検体を用いてHBVの塩基配列を決定した。田中班員により系統解析を行った結果、genotype Aは国内でもすでに一定の集団を形成しており、国内感染により拡大していることが明らかとなった。

図内⑦：全国より2011年のB型慢性肝炎3,853例を収集し、genotypeを調査した。その結果、genotype Aの比率は4.5%であり、2000年の1.7%、2006年の3.5%より増加傾向を認めた。

●研究代表者の研究歴等

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

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 51 年 4 月 名古屋市立大学医学部第二内科

平成 元年 11 月 英国 King's College Hospital, Liver Unit に Clinical Research Fellow として留学

平成 10 年 7 月 名古屋市立大学輸血部

平成 12 年 11 月 名古屋市立大学臨床検査医学

平成 13 年 11 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学分野

平成 20 年 10 月 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター

平成 22 年 4 月 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

五條堀孝 (国立遺伝学研究所)、脇田隆宇 (国立感染症研究所)、徳永勝士 (東京大学)、田中靖人 (名古屋市大)、Williams R. (King's College Hospital, Liver Unit), Alter HA. (NIH)

・主な研究課題

各種病原体における宿主及び病原体の遺伝子変異の分子進化学的解析とその臨床応用

・これまでの研究実績

※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. Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 139(2):499-509.
2. ***Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology*. 2009 136:652-62.***
3. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009 41:1105-9.
4. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*. 2006 130:703-14.

5. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Kräusslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*. 2005 11:791-6.
6. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology*. 2003 124:925-32.
7. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AE, Shih JW, Gojobori T, Alter HJ. A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 99:15584-9.
8. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001 34:590-4.
9. Mizokami M, Ohno T, Ohba K, Davis GL, Suzuki K, Orito E, Lau JY. Interferon-alpha therapy exerts selective pressure on hepatitis C virus quasispecies equilibrium. *Antivir Ther*. 1999 4:15-9.
10. Mizokami M, Nakano T, Orito E, Tanaka Y, Sakugawa H, Mukaide M, Robertson BH. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett*. 1999 450:66-71.
11. Mizokami M, Imanishi T, Ikeo K, Suzuki Y, Orito E, Kumada T, Ueda R, Iino S, Nakano T. Mutation patterns for two flaviviruses: hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus. *FEBS Lett*. 1999 450:294-8.
12. Tahara T, Toyoda S, Mukaide M, Hikiji K, Ohba K, Mizokami M. Vertical transmission of hepatitis C through three generations. *Lancet*. 1996 347:409.
13. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K, Mizokami M, Simmonds P. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med*. 1996 24:868-76.
14. Kudo T, Morishima T, Tsuzuki K, Orito E, Mizokami M. Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipients. *Lancet*. 1996 348:751.
15. Mizokami M, Gojobori T, Lau JY. Molecular evolutionary virology: its application to hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 1994 107:1181-2.
16. Lau JY, Mizokami M, Ohno T, Diamond DA, Kniffen J, Davis G. Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *Lancet*. 1993 342:1208-9.
17. Orito E, Mizokami M, Ina Y, Moriyama EN, Kameshima N, Yamamoto M, Gojobori T. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 86:7059-62.

・平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

研究課題名 — がん化学療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究（24190401）

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

平成21年～23年度
厚生労働科学研究 肝炎等克服緊急対策研究事業

「B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など
本邦における実態とその予防に関する研究」班

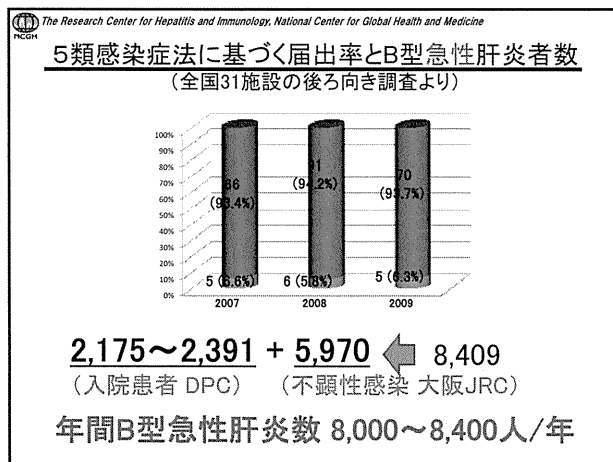
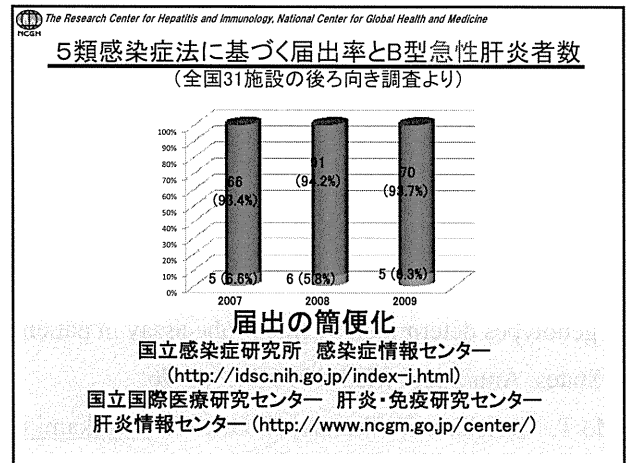
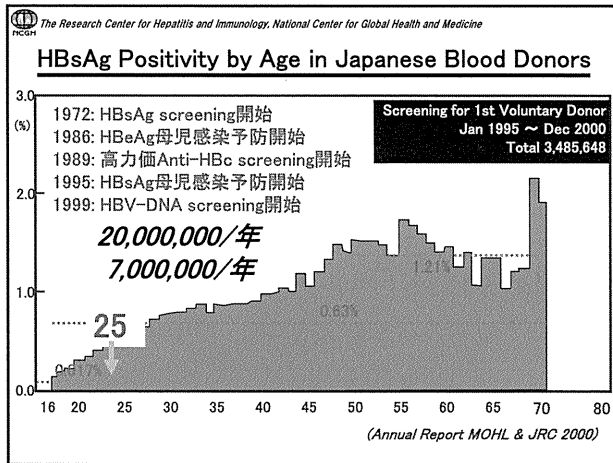
研究代表者 (独) 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター長 溝上 雅史

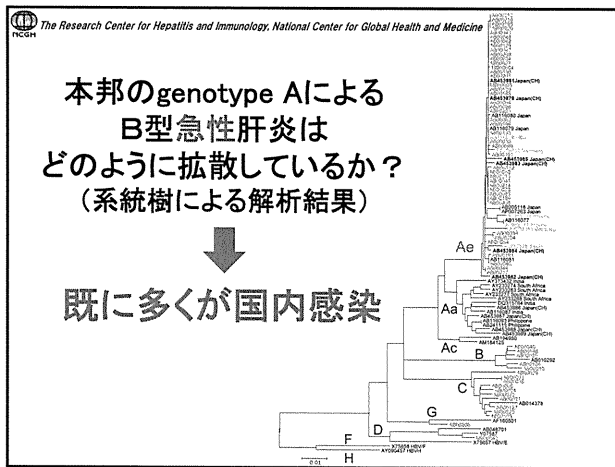
The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

HBVの臨床像の違いは Genotypeで説明可能

地域	アジア	欧米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平 (STI)	水平
Carrier化	30%	10%	80%
IFN反応性	< 5%	20%	?
肝がん	多い	少ない	多い
人種差(免疫)	黄色人	白人	黒人
Genotype	B, C	A, D	A, E, D

(溝上雅史 肝臓 2005)

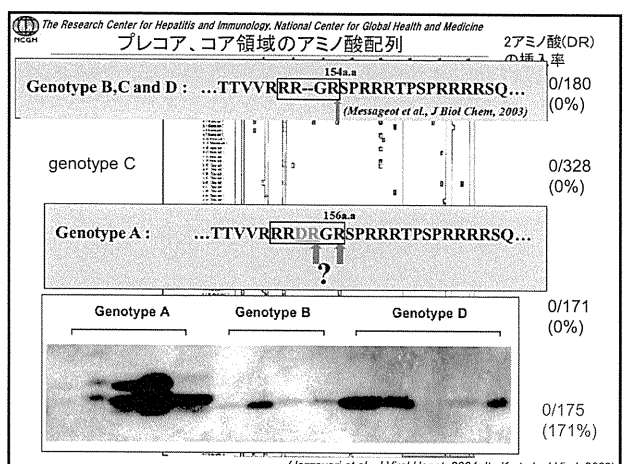
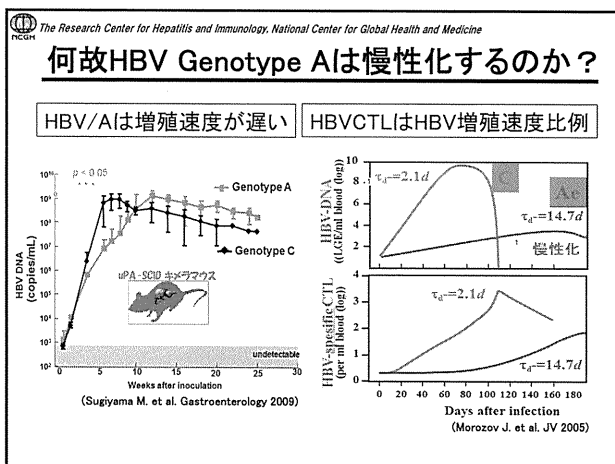
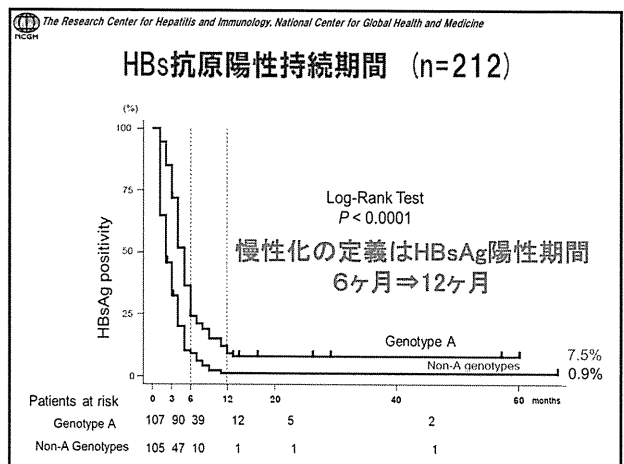
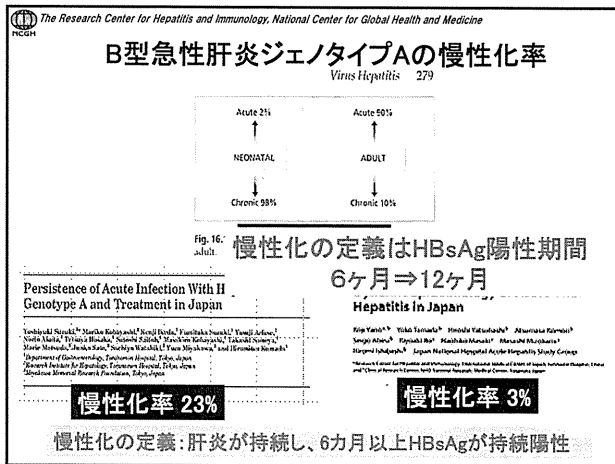




The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

本邦における HBV Genotype A に特徴的な臨床的特徴

Features	Genotype A (n=107)	Non-A genotype (n=105)	P
Age (years)	36.3±12.0	40.7±14.3	0.032
Gender (male:%)	102 (95.3%)	75 (71.4%)	<0.001
HBeAg positivity (%) (診断時)	104 (97.2%)	79 (75.2%)	<0.001
ALT (peak)	1210±646	2225±2851	0.045
T-bil (peak)	9.9±9.4	7.5±6.7	0.115
HBV-DNA (peak)	7.0±1.5	5.8±1.5	<0.0001
HBeAg消失までの期間 (month)	6.7±8.5	3.4±6.5	<0.0001
慢性化率 (%)	8 (7.5%)	1 (0.9%)	0.018
感染原因 (性行為感染)	81/84 (96.4%)	71/79 (89.9%)	0.095
核酸アナログ投与の有無	61 (57.0%)	42 (40.0%)	0.013



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： C 型肝炎における新規治療法に関する研究

課題番号： H21-肝炎-一般-004

予定期間： H21 年度から H23 年度まで

研究代表者： 鈴木 文孝

所属研究機関： 虎の門病院

所属部局： 肝臓センター

職名： 部長

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 36,225,000 円 2 年目 36,225,000 円 3 年目 33,327,000 円 計 105,777,000 円

I. 研究の意義

- (1) C 型慢性肝炎の genotype 1 型、高ウイルス量の症例では持続型インターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法の完全著効(SVR)率は約 50%であり、十分な効果が得られていない。
- (2) 新規治療薬(プロテアーゼ阻害剤など)の開発がなされてきているが、本邦での治療成績と効果に関係する因子は明らかになっていない。
- (3) 新規治療薬の治療適応について明らかになっていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) C 型慢性肝炎症例に対する新規治療法(プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤など)の臨床的成績を検討し、最も効果的な治療法を確立する。現在の治療である PEG-IFN+RBV 併用療法を上回る効果が期待される。
- (2) 高齢者や合併症のある C 型慢性肝炎症例に対する新規治療法の効果を検討する。IFN を使用しない治療法の確立が期待される。
- (3) HCV 感染マウスや HCV の感染培養系を用いて種々の抗 HCV 薬をスクリーニングし、より有効な治療法を開発する。

III. 3 年間の研究成果

・ 研究代表者

- (1) Genotype 1 型、高ウイルス量症例に対する Fluvastatin+PEG-IFN+RBV の 3 者併用療法 48 週間投与の SVR 率は、67%と高率であり、さらに難治例といわれている高齢女性でも SVR 率の上昇(40%)が認められ治療の有効性が示された。(平成 21 年度)
- (2) Genotype 1b 型の低ウイルス量症例においてプロテアーゼ阻害剤 Telaprevir 単独投与で SVR 例を認め、効果に関係する遺伝子配列を明らかにした。(平成 22 年度)
- (3) Genotype 1b 型の高ウイルス量症例に対する PEG-IFN+RBV+Telaprevir の 3 者併用療法(24 週間投与)において SVR 率は IFN 未使用例 76%、前治療再燃例 90%、前治療無効例 26%であった。効果に関係する因子として、IL28B の SNPs と HCV Core aa70 のアミノ酸置換が関係することを明らかにした。(平成 22 年度)

(4) PEG-IFN+RBV+Telaprevir の 3 者併用療法(24 週間投与)において、*ITPA* gene の SNP が、治療開始 4 週目までの貧血の進行に関係することを明らかにした。(平成 23 年度)

(5) 前治療 PEG-IFN+RBV の無効例 10 例に対するプロテアーゼ阻害剤と NS5A 阻害剤の内服 2 剤 24 週間投与にて全例 SVR になったことを報告した。(平成 23 年度)

・研究分担者(今村道夫、豊田成司)

(1) HCV に感染させたキメラマウスを用いた実験で Telaprevir の投与は容量依存性に HCV RNA 量を減少させることを明らかにした。(平成 22 年度)

(2) HCV に感染させたキメラマウスを用いた実験で NS3-4A 阻害剤とポリメラーゼ阻害剤の併用投与によって HCV が排除させることを示した。(平成 22 年度)

(3) Telaprevir 単独投与後の耐性ウイルス出現例に対する PEG-IFN/RBV 療法の有用性を明らかにした。(平成 23 年度)

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) Telaprevir 以外の新規治療薬の治療効果の検討。

(2) 新規治療薬 (NS3-4A 阻害剤、NS5A 阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤) の使用法 (IFN 併用、治療薬の組み合わせ) と適応症例の決定。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 新規治療薬の治療成績より C 型慢性肝炎治療のガイドライン作成に貢献。

(2) 新規治療薬による効果的な治療法を確立し医療費の削減に寄与する。

(3) 治療効果に関係するウイルス学的因子(HCV core 領域、NS3 及び NS5A 領域のアミノ酸置換)や生体側因子(宿主側因子)の解明によりオーダーメイド医療への可能性が開かれる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

(1) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Research* 2009; 39: 1056-1063.

(2) Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirolgy* 2009 ; 52: 43-48.

(3) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *Journal of Clinical Virology* 2010;47:76-8.

(4) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the

interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;52:421-9.

- (5) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of *ITPA* Polymorphism on Decreases of Hemoglobin during Treatment with Pegylated IFN, Ribavirin and Telaprevir. *Hepatology* 2011;53: 415-421.
- (6) Chayama K, C Nelson H, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *Journal of Infectious Disease* 2011;204:84-93.
- (7) Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kanou M, Matsui H, Kumada H. Safety, pharmacokinetics, and resistant variants of telaprevir for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2011 (in press)
- (8) 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。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。肝臓 2011 ; 67 : 147-149。

すべて知的財産権の取得はありません。

研究分担者

- (1) Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. Practical Evaluation of a Mouse with Chimeric Human Liver Model for Hepatitis C Virus Infection Using an NS3-4A Protease Inhibitor. *Journal of General Virology* 2010;91:1668-7
- (2) Ohara E, Hiraga N, Imamura M, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K. Elimination of Hepatitis C Virus by Short Term NS3-4A and NS5B Inhibitor Combination Therapy in Human Hepatocyte Chimeric Mice. *J Hepatol* 2011;54:872-878.
- (3) 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;54:781-788
- (4) 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.

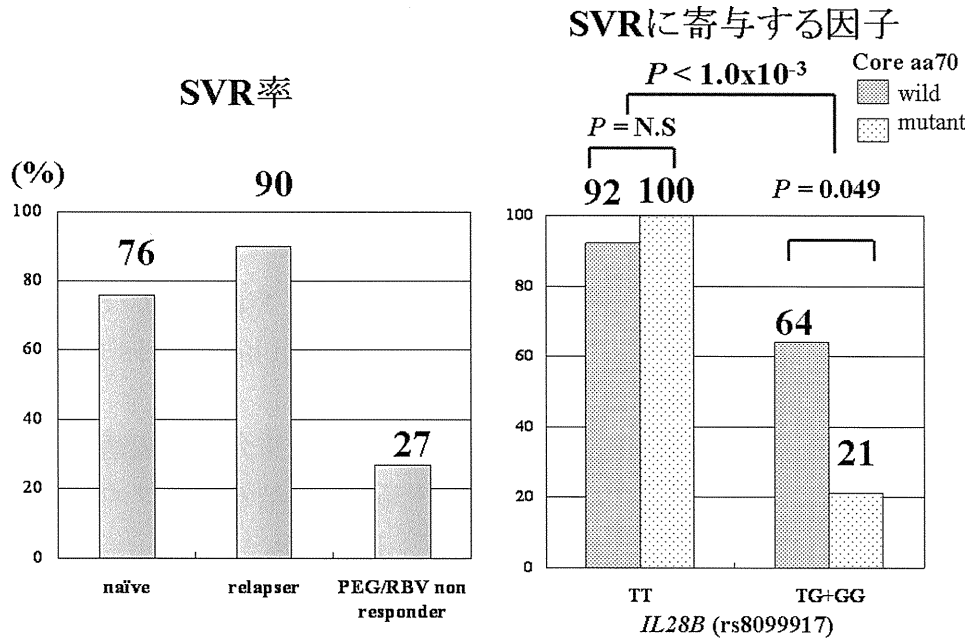
すべて知的財産権の取得はありません。

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

C型慢性肝炎に対する新規治療薬の効果を基礎的、臨床的に検討

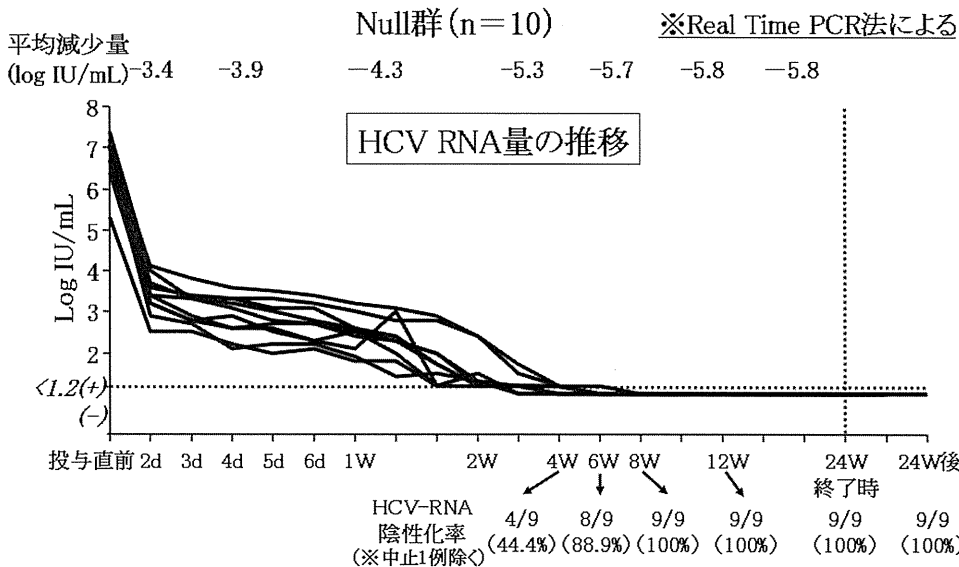
(1) Telaprevir+PEG-IFN+RBV 3者併療法(24週間投与)の治療成績(SVR率)

Telaprevir(MP-424)+PEG/RBV併用24週間投与の成績



(2) PEG-IFN+RBV 併用療法無効例(null responder)に対するプロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤併用療法の治療効果 (HCV RNA量の推移と陰性化率) ;最終的に全例SVRとなった。

前治療Null-responder例にNS5A阻害薬及びNS3阻害薬の前期第2相併用療法試験を施行した症例の治療経過



*1例はT-Bil上昇の為15日目に中止

プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤などの治療薬は、高い効果を認めている。

●研究代表者の研究歴等

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

・過去に所属した研究機関の履歴

1988年—1989年、1992年—1993年、1994年—1998年 浜松医科大学第二内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

なし

・主な研究課題

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究

薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究

ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用

・これまでの研究実績

1. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of ITPA Polymorphism on Decreases of Hemoglobin during Treatment with Pegylated IFN, Ribavirin and Telaprevir. *Hepatology* 2011;53: 415-421.
2. C Nelson H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Katanamik N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011;60 : 261-267.
3. Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Interna Medicine* 2011;50:1-7.
4. Chayama K, C Nelson H, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *Journal of Infectious Disease* 2011;204:84-93.
5. Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kanou M, Matsui H, Kumada H. Safety, pharmacokinetics, and resistant variants of telaprevir for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2011 (in press)
6. 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. Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. *Intervirolgy* 2011 (in press)

7. 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。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。肝臓 2011 ; 67 : 147-149。
8. 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) : 255-257。
9. 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 印刷中
10. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology 2010; 52: 421-429
11. Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. Journal of Medical Virology 2010;82: 41-48
12. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Kumada H. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. Journal of clinical virology 2010;47: 76-78
13. 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. Journal of Medical Virology 2010;82: 390-395
14. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. Hepatology Research 2010;40: 125-134
15. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. Hepatology Research 2010;40: 145-152
16. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis

- B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatology Research* 2010;40: 1-7
17. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatology Research* 2010;40: 8-13
 18. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suziki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *Journal of Medical Virology* 2010;82: 575-582
 19. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suziki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases. *Intervirology* 2010;53: 188-192
 20. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suziki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. *Internal Medicine* 2010;49: 957-963
 21. Suzuki F, Akuta N, Suziki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25: 892-898
 22. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suziki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver international* 2010;30:1461-70.
 23. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suziki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2010;40: 1006-1014
 24. Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suziki Y, Arase Y, Kumada H. Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology Research* 2010 in press
 25. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suziki Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *The American Journal of*

Medicine 2010; 123: 951-956

26. Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. *Journal of Medical Virology* 2010; 82: 684-691.
27. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Disease and Science* 2010; 55: 2070-2076.
28. 瀬崎ひとみ, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)併用12週間治療のウイルス学的効果の検討. *肝臓* 2010;51: 394-396
29. 八辻寛美, 鈴木文孝, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 芥田憲夫, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 岩崎里美, 峰田理恵, 綿引祥予, 小林万利子, 熊田博光核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例 *肝臓* 2010;51(4): 196-198
30. 小林万利子, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 鈴木義之, 瀬崎ひとみ, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 川村祐介, 平川美晴, 荒瀬康司, 池田健次, 峰田理恵, 岩崎里美, 綿引祥予, 中村祐輔, 茶山一彰, 熊田博光. IL28BとHCV Core aa70置換との関連 *肝臓* 2010;51(6): 322-323
31. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. A Matched Case-Controlled study of 48 and 72 weeks of Peginterferon plus Ribavirin Combination Therapy in Patients Infected with HCV Genotype 1b in Japan: Amino Acid Substitutions in HCV Core Region as Predictor of Sustained Virological Response. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 452-458
32. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological Response and Hepatocarcinogenesis in Lamivudine-resistant Hepatitis B Virus Genotype C Patients treated with Lamivudine plus Adefovir Dipivoxil. *Intervirology* 2009; 51: 385-393
33. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 1032-1039
34. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;

49: 739-744

35. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load. *Internal Medicine* 2009; 48: 253-258
36. Arase Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology* 2009; 44: 1064-1070
37. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Significance and necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *American Journal of Medicine* 2009; 122: 479-486
38. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *Journal Viral Hepatitis* 2009; 16: 437-443
39. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. *Hepatology Research* 2009; 39: 346-354
40. Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. High serum Alpha Fetoprotein and Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 571-80
41. *Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 2009 ; 52: 43-48*
42. Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads. *Digestive Disease and Science* 2009; 54: 1317-1324
43. Suzuki F, Kobayashi M, Kumada H, Miyakoshi H. Correlation Between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Medical Virology* 2009; 81: 27-33
44. Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2009; 29: 736-742

45. Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatology Research* 2009; 39: 439-447
46. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 429-435
47. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus Genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2009; 52: 301-309
48. 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光. 核酸アナログ療法中のB型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとしてHBコア関連抗原の有用性・肝臓 2009; 50(10): 588-589
49. Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the Hepatitis C virus core region are important predictors of Mortality after first treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Intervirology* 2009;52:179-188
50. Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatology Research* 2009; 39: 1056-1063

・平成24年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

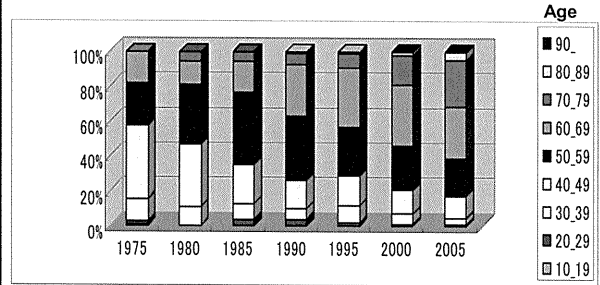
平成24年1月26日

「C型肝炎における新規治療法に関する研究」班

研究の目的

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

C型肝炎症例の年齢分布 (虎の門病院)

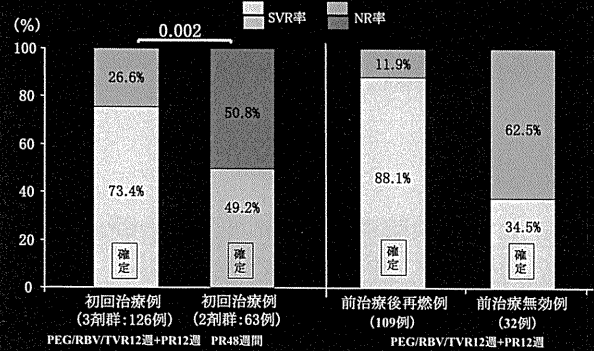


C型肝炎患者は高齢化してきている

C型慢性肝炎に対する新規治療薬の現状

- PEG-IFN+RBV+Telaprevir併用療法 (プロテアーゼ阻害剤)
- PEG-IFN+RBV+BMS790052併用療法 (NS5A阻害剤)
- Telaprevir単独療法 (プロテアーゼ阻害剤)
- BMS-650032 + BMS790052併用療法 (プロテアーゼ阻害剤) (NS5A阻害剤)

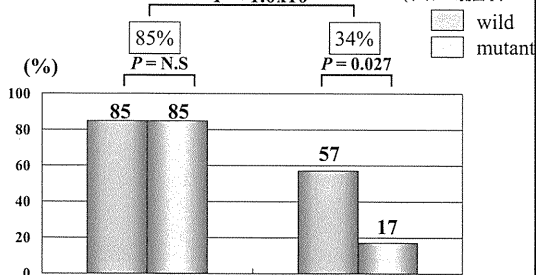
1. Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法(24週間投与)の全国成績



1. PEG-IFN/RBV+Telaprevir併用療法の成績

SVRに寄与する因子

HCV Core aa70 (ウイルス側因子)



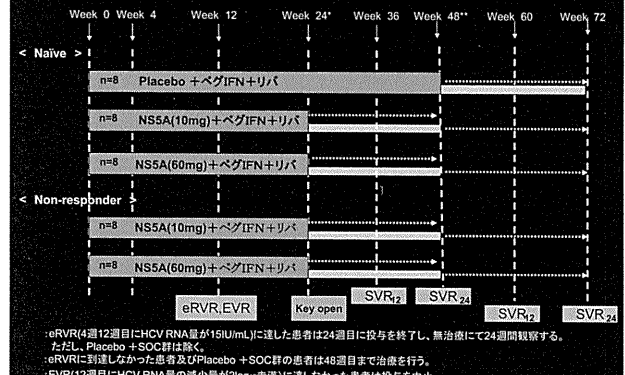
IL28B (rs8099917) (生体側因子)

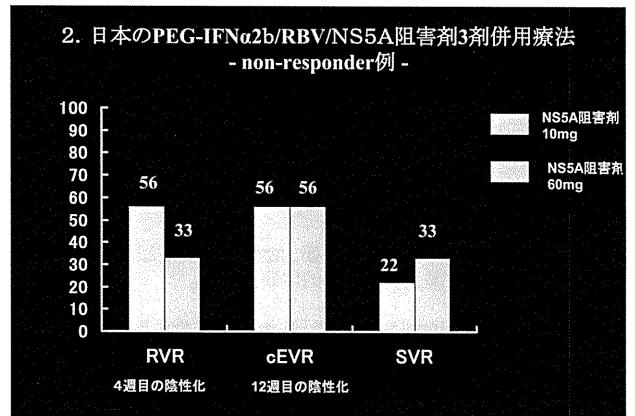
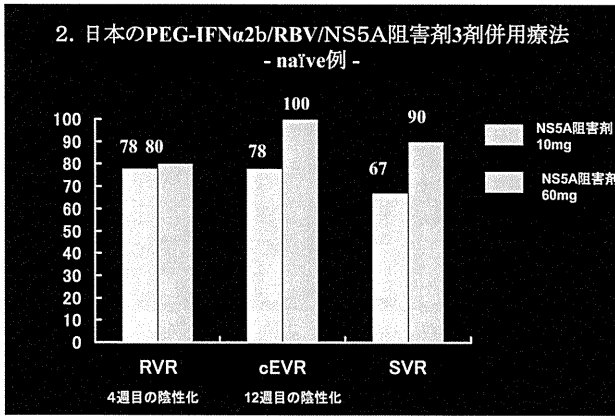
TT (反応良好タイプ)

TG+GG (反応不良タイプ)

Akuta, Suzuki, Kumada, Hepatology 2010.52.421-9

2. 日本のPEG-IFNα2b/RBV/NS5A阻害剤3剤併用療法の試験デザイン





高齢者の多いわが国におけるインターフェロンを使用しない内服薬のみの治療状況

↓

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

