

- K, Masaki N, **Mizokami M**. Ultrasensitive assay for genotyping of hepatitis B virus by use of an automated DNA extraction instrument. APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
3. Masaki N, Shrestha P, Nishimura S, Ito K, **Mizokami M**. Present status and future perspectives of treatment of chronic hepatitis B in Nepal. APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
4. Matsuura K, Tanaka Y, Nishida N, Kurosaki M, Sakamoto A, Enomoto N, Yatsushashi H, Kaneko S, Tokunaga K, **Mizokami M**. ITPA gene variants associated with hemolytic anemia and treatment efficiency in pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
5. Nishida N, Sawai H, Sugiyama M, Matsuura K, Han K-H, Koike A, Ahn S H, Tokunaga K, Tanaka Y, **Mizokami M**. The association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
6. Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Azuma S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Watanabe M. ITPA gene variant protects against treatment-induced anemia and improves viral clearance by pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
7. Sawai H, Nishida N, Matsuda K, Han K-H, Ahn S H, Matsuura K, Nakamura Y, Tanaka Y, **Mizokami M**, Tokunaga K. No association for Chinese hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in Japanese and Korean population APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
8. Sugiyama M, Sato S, Tanaka Y, Ito K, Murata K, Masaki N, Nakanishi M, **Mizokami M**. Core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 regulating viral replication. APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
9. Sugiyama M, Yoshida M, Hoshi Y, Furui Y, Uchida S, **Mizokami M**. No infectivity of HBV DNA and HBsAb double-positive sera in uPA/SCID chimeric mouse APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
10. Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, **Mizokami M**, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China APASL2012 : 22nd conference of the Asian Pacific association for the study of the liver. Taipei, Taiwan, 2012.02.16-19. Poster.
11. Kurosaki M, Itakura J, Tsuchiya K, Nakanishi H, Asahina Y, **Mizokami M**, Tanaka Y, Izumi N. Prediction model of anemia using ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with Pegylated-Interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Barcelona, Spain, 2012.04.18-22. Poster.
12. Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, **Mizokami M**, Kuroda M, Wakita T. Independent Evolution of Multi-dominant Viral Genome Species of Hepatitis C Virus. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Session.
13. Korenaga M, Hino K, **Mizokami M**. Iron Metabolism in Hepatitis C. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Session.
14. Korenaga M, Korenaga K, Nishina S, Tomiyama Y, Hara Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, **Mizokami M**, Hino K. Anti-interferon- α Neutralizing Antibodies Affect to Viral Responses to Interferon in Patients with Hepatitis C Virus Infection Bearing Interferon Sensitive IL28B SNPs. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Poster.
15. Masaki N, Sugiyama M, Tanaka Y, Shimada N, Nakamura M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, **Mizokami M**. Prospective Multi-center Cohort Study for the Predictive Efficacy of IL28B and ITPA SNPs in Patients with Chronic Hepatitis C Treated by

Peginterferon and Ribavirin Therapy. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Poster.

16. Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Aoki Y, Hiramine S, Matsui T, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, **Mizokami M.** Different Amount of IFN- λ 3 Determines the Outcome of Peg-IFN/RBV Therapy in HCV Patients. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Poster.

17. Nishida N, Tanaka Y, Sugiyama M, Mawatari Y, Ishii M, Tokunaga K, **Mizokami M.** Investigating the Novel Host Genetic Factors Associated with Treatment Response for HCV Patients. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Poster.

18. Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Hiramatsu N, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, **Mizokami M.** Takehara T. Human BDCA3+ Dendritic Cells are a Main Producer of IFN- λ and Induce ISGs in Response to Hepatitis C Virus. The 10th JSH Single Topic Conference "Hepatitis C: Best Practice Based on Science", 東京, 2012.11.21-22. Poster

2011 年

1. Akkarathamrongsin S, Theamboonlers A, Tanaka Y, **Mizokami M.** Poovorawan Y. Evolution Epidemiology of Hepatitis C Virus 3a Interferon in Thailand. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand 2011.02.17-20. Poster.
2. Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Tanaka Y, **Mizokami M.** The Most Accurate and Convenient Genotyping Methods, and Most Appropriate SNP Associated with IL28B for Japanese Chronic Hepatitis C Patient. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand, 2011.02.17-20. Poster Session.
3. Kusakabe A, Tanaka Y, Inoue M, Kurbanov F, Tatematsu K, Nojiri S, Joh T, Tsugane S, **Mizokami M.** Identification of the risk factors for the development of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects - A population-based cohort study -. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand, 2011.02.17-20. Poster Session.
4. Matsuura K, Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Izumi N, Tamori A, Abe K, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Tsubouchi H, Tokunaga K, **Mizokami M.** Genetic Polymorphism in IL28B Gene Associated with Clinical Course of Hepatitis C Virus Interferon in Japanese Population APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand 2011.02.17-20. Poster.
5. **Mizokami M.** Geographic and Genetic Diversity of Hepatitis B Virus. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand 2011.02.17-20. Keynote Lecture.
6. **Mizokami M.** Tanaka Y. Host Genetic and Viral Response in Chronic Hepatitis C Treatment. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand 2011.02.17-20. Early Morning Workshops.
7. Saito H, Ito K, Aoki Y, Higami K, Sugiyama M, Sato Y, Mukaide M, Murata K, Imamura M, Masaki N, **Mizokami M.** Clinical Factors Associated with the IL28B Polymorphism Prediction Failure to PEG-IFN/RBV Treatment in Chronic Hepatitis C Japanese Patients. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand, 2011.02.17-20. Poster Session.
8. Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratankorn P, Tatematsu K, Naganuma H, Payungporn S, Sommanustweechai A, **Mizokami M.** Gibbon and Orangutan HBV Transmission Evidence by Inoculated HBV Carrier Gibbon and Orangutan Serum into uPA/SCID Mice Human Hepatocytes. APASL2011: The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok, Thailand 2011.02.17-20. Poster.
9. Shinkai N, Tanaka Y, Matsuura K, Nojiri O, **Mizokami M.** Application of a Newly Developed Highly Sensitive HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Virus Carriers with HBsAg Seroconversion. APASL2011: The 21st

conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok,Thailand 2011.02.17-20. Poster.

10. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Meashiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, **Mizokami M**. A Genetic Variant of Hepatitis B Virus Divergent from Known Human and Ape Genotypes Isolated from a Japanese Patient. APASL2011:The 21st conference of the Asian Pasific Association for the study of the liver, Bangkok,Thailand, 2011.02.17-20. Poster.

11. **Mizokami M**. Epidemiology of Hepatitis B Virus in Asia, Its Genotypes and Their Clinical Associations. Hepatitis B Virus Genotypes Global diversity & evolution, Johannesburg,South Africa, 2011.09.28-30. Symposium.

12. **Mizokami M**. Optimizing Treatment for Chronic Hepatitis C -Incorporating Pharmacogenetics into Clinical Practic. Integrated Science and Tecnology Clinical Gastroenterology, Singapore, 2011.10.2 Plenary lecture Okuda Award. 受賞講演.

13. Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, **Mizokami M**. The impact of core promoter mutations specific for hepatitis B virus genotype D1 on viral replication. Asian Pacific Digestive Week 2011, Singapore, 2011.10.2. Poster.

国内学会

2012年

1. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 宮木知克, 野尻俊輔, 渡邊綱正, 藤原圭, 折戸悦朗, 城卓志, **溝上雅史**. C型慢性肝炎における臨床背景の違いと治療法選択の現状と展開 IP-10値を含めたPEG-IFN/RBV療法における治療予測因子の検討. 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
2. 新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, **溝上雅史**. B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の継続と終了をめぐって B型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討 中止後長期観察例、プレコア/コアプロモーター変異をふまえて. 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
3. 杉山真也, 平峯智, 西田奈央, 伊藤清顕, 村田一素, 正木尚彦, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁, **溝上雅史**. 最新の遺伝子研究からみた肝臓病の現状と個別化医療への展望 C型慢性肝炎と自然治癒に関連する第二遺伝要因の探索とその応用 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
4. 正木尚彦, 杉山真也, 田中靖人, 伊藤清顕, 村田一素, 青木孝彦, 斉藤紘昭, 松井哲平, 今村雅俊, **溝上雅史**. C型慢性肝炎における臨床背景の違いと治療法選択の現状と展開 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における個別化医療 多施設共同前向き研究からの考察. 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
5. 村田一素, 杉山真也, **溝上雅史**. C型肝炎基礎 Toll-like receptor 7 agonist刺激による末梢血リンパ球IFN- λ 3誘導とその臨床的意義. 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
6. 中村稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 田中篤, 中牟田誠, 太田肇, 竿代丈夫, 高野弘嗣, 吉澤要, 小森敦正, 梅村武司, 銭谷幹男, 恩地森一, 橋本悦子, 大平弘正, 山本和秀, 金子周一, 山際訓, 中尾一彦, 市田隆文, 滝川一, 前原喜彦, 上本伸一, 國土典宏, 坪内博仁, **溝上雅史**, 徳永勝士, 中沼安二, 石橋大海. 我が国における自己免疫性肝疾患の現状と展開 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド関連解析. 第48回日本肝臓学会総会, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
7. 楠本茂, 田中靖人, 田中榮司, **溝上雅史**. B型肝炎再活性化の現状と今後の展開 リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化のリスク. 第48回日本肝臓学会総会, 石川、金沢, 2012. 06. 7-8. ワークショップ.
8. 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, **溝上雅史**, 徳永勝士. HBV陽性肝癌における感受性候補SNPの東アジア集団での検証. 第21回日本組織適合性学会大会, 2012. 09. 15
9. 伊藤清顕, **溝上雅史**. Cohort研究からみたウイルス性肝炎の解明 B型慢性肝炎に関する全国調査結果. 第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化器病学会大会・第50回日本消化器がん検診学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. シンポジウム.
10. 是永匡紹, 村田一素, **溝上雅史**. 高齢者のC型肝炎 どう扱うか? 高齢C型慢性肝疾患におけるIL28B測定と治療選択の現状. 第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化器病学会大会・第50回

日本消化器がん検診学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. ワークショップ.

11. 正木尚彦, P.K. S, 溝上雅史. 東アジアにおける肝疾患の問題点と治療の特色 開発途上国ネパールにおけるB型肝炎診療の実態. 第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化器病学会大会

(JDDW), 神戸, 2012. 10-11. パネルディスカッション.

12. 西田奈央, 田中靖人, 澤井裕美, 杉山真也, 馬渡頼子, 徳永勝士, 溝上雅史. 日本人および韓国人におけるB型肝炎慢性化、B型肝炎ウイルス排除を規定するHLA-DP遺伝子の同定. 第16回日本肝臓学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. ポスターセッション.

13. 村田一素, 杉山真也, 溝上雅史. C型肝炎治療の最前線 IL28B遺伝子多型による治療効果予測不一致に寄与する宿主因子の検討. 第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化器病学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. シンポジウム.

14. 楠本茂, 田中靖人, 溝上雅史. B型肝炎再活性化の予知・予防そして治療 B細胞性リンパ腫治療における、月1回のHBV-DNAモニタリングはHBV再活性化による肝炎発症対策として有用である. 第16回日本肝臓学会大会・第54回日本消化器病学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. パネルディスカッション.

15. 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, 溝上雅史, 徳永勝士. 中国集団におけるB型肝炎由来肝臓感受性SNPの東アジア集団での検証. 第16回日本肝臓学会大会 (JDDW), 神戸, 2012. 10-11. ポスターセッション.

16. 西田奈央, 田中靖人, 澤井裕美, 杉山真也, 馬渡頼子, 徳永勝士, 溝上雅史. 東アジア集団におけるB型肝炎慢性化、HBV排除を規定するHLA-DP遺伝子の同定. 第35回日本分子生物学会, 福岡, 2012. 12. 11-14. ポスター.

17. 馬渡頼子, 西田奈央, 中伊津美, 徳永勝士, 溝上雅史. DigiTag2法におけるPCRプライマー設計パラメーターの検証. 第35回日本分子生物学会, 福岡, 2012. 12. 11-14. ポスター.

2011年

1. 青木洋一郎, 矢田智之, 小林正典, 西村崇, 吉澤大, 斉藤紘昭, 青木孝彦, 小飯塚仁彦, 村田一素, 溝上雅史, 上村直実. インターフェロン加

療開始直後に虚血性大腸炎を合併したC型慢性肝炎の1例. 第81回日本消化器内視鏡学会総会, 青森, 2011. 03. 口演.

2. 足立康久, 為我井芳郎, 石田剛, 青木洋一郎, 矢田智之, 小飯塚仁彦, 青木孝彦, 斉藤紘昭, 樋上勝也, 伊藤清顕, 今村雅俊, 村田一素, 正木尚彦, 小林正典, 溝上雅史, 上村直実. 1年10ヵ月の経過でIp+IIcからIs+IIc、IIa+IIc型へ形態変化した大腸SM癌の1例. 第81回日本消化器内視鏡学会総会, 青森, 2011. 03

3. 池原譲, 久野敦, 梶裕之, 田中靖人, 溝上雅史, 成松久. グライコプロテオミクスによる肝細胞がんに対する新規糖鎖マーカーの探索. 第100回日本病理学会総会, 横浜, 2011. 04. 28-30

4. 新海登, 田中靖人, 日下部篤宣, 松浦健太郎, 溝上雅史. 分子診断を含めた抗原・抗体検査による消化器がん検診のありかた B型肝炎関連肝癌の困り込み ウイルス変異及びHBV関連マーカーを用いて. 日本消化器がん検診学会雑誌, 2011. 05

5. 山下信行, 谷本博徳, 宮城友豪, 西浦三郎, 野村秀幸, 林由浩, 諸隈強, 古賀有希, 伊藤清顕, 正木尚彦, 溝上雅史. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV治療とITPA検査について. 第97回日本消化器病学会総会, 東京, 2011. 05. 13-15

6. 伊藤清顕, 正木尚彦, 溝上雅史. B型肝炎universal vaccinationへ向けて B型肝炎急性肝炎ジェノタイプAに関する全国調査結果(中間集計). 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011. 06. 2-3 ワークショップ.

7. 伊藤清顕, 正木尚彦, 杉山真也, 斉藤紘昭, 青木孝彦, 今村雅俊, 村田一素, 野村秀幸, 髭修平, 足立浩司, 日野啓輔, 八橋弘, 折戸悦朗, 田中靖人, 溝上雅史. C型慢性肝炎患者におけるIL28B関連SNPsに関する検討 どのSNPをどの測定法で検査すべきか. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011. 06. 2-3. セッション.

8. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, 溝上雅史. C型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン・リバビリン療法とITPA遺伝子の検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011. 06. 2-3. ポスターセッション.

9. 杉山真也, 田中靖人, 溝上雅史. ウイルス肝炎・肝癌制圧の分子基盤 キメラマウスでのB型肝炎の病態進展に関わる分子機構の検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011. 06. 2-3. シンポジウ

ム。

10. 菅内文中, 田中靖人, 田尻和人, 岸裕幸, **溝上雅史**. B型肝炎universal vaccinationへ向けてヒト肝細胞キメラマウスにおけるB型肝炎ウイルス中和試験. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3, ワークショップ.
11. 正木尚彦, 今村雅俊, 泉並木, 八橋弘, 祖父江友孝, 新保卓郎, 高橋祥一, 酒井明人, 井上泰輔, 斉藤紘昭, 青木孝彦, 樋上勝也, 伊藤清頭, 村田一素, **溝上雅史**. B型・C型肝炎疾患に対するインターフェロン医療費公費助成のアウトカムに関する検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3, ポスターセッション.
12. 青木孝彦, 伊藤清頭, **溝上雅史**. 1型・高ウイルス慢性C型肝炎患者に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるIL28Bハプロタイプの検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3, プレナリーセッション.
13. 谷本博徳, 山下信行, 宮城友豪, 堀史子, 西浦三郎, 野村秀幸, 正木尚彦, 伊藤清頭, **溝上雅史**. PEG-IFN α 2b/RBV治療予測因子としてのIL28Bとviral kineticsについての検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3, ポスターセッション.
14. 田中靖人, 黒崎雅之, **溝上雅史**. C型肝炎治療 新たな時代へ ペグインターフェロン・リバビリン療法に伴う血球減少関連遺伝子の検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. パネルディスカッション.
15. 楠本茂, 田中靖人, 田中榮司, **溝上雅史**. B型肝炎ウイルス遺伝子変異と病態・治療 がん化学療法後のB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化例におけるHBV増殖と遺伝子変異の検討 多施設共同前方視的臨床研究による付随研究. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. ワークショップ.
16. 日下部篤宣, 田中靖人, 井上真奈美, 津金昌一郎, **溝上雅史**. HCV感染症例におけるHCVウイルス量、genotypeによる肝発癌リスクの前向き検討 JPHC Study. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. セッション.
17. 飯尾悦子, 田中靖人, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 楠本茂, 宮木知克, 菅内文中, 野尻俊輔, 城卓志, **溝上雅史**. 造血器悪性腫瘍治療後に発症したHBV再活性化症例のウイルス学的検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. セッション.
18. 木村達治, 小林万利子, 田中靖人, **溝上雅史**, 熊田博光. 「イムニスHBVゲノタイプEIA」の臨床性能. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. セッション.
19. 櫻井幸, 中川美奈, 坂本直哉, 植山真由美, 箆島裕子, 東正新, 柿沼晴, 田中靖人, **溝上雅史**, 渡辺守. C型肝炎のPEG-IFN α -2b/Ribavirin併用療法におけるITPA遺伝子の臨床的意義. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.06.2-3. プレナリーセッション.
20. 澤井裕美, 西田奈央, 田中靖人, 松浦健太郎, 伊藤清頭, **溝上雅史**, 徳永勝士. B型肝炎の慢性化・ウイルス排除機構とHLA-DPとの関連. 第20回日本組織適合性学会大会, 静岡, 2011.08.29. ポスター.
21. 正木尚彦, 伊藤清頭, **溝上雅史**. 肝臓病における臨床検査の最前線 最新のウイルス肝炎治療 C型肝炎に対するテーラメイド医療を目指して. 第43回日本臨床検査自動化学会大会, 横浜, 2011.09.
22. 田中靖人, **溝上雅史**. 個別薬物療法を支える臨床検査 IL28B遺伝子検査に基づいたC型肝炎個別化治療. 第43回日本臨床検査自動化学会, 横浜, 2011.09.
23. 雄長誠, 梅谷内晶, 梶裕之, 久野敦, 曾我部万紀, 大倉隆司, 野崎浩文, 尾崎秀徳, 中森正二, 伊藤清頭, 田中靖人, **溝上雅史**, 池原譲, 成松久. 肝細胞がんの血清糖鎖バイオマーカーの開発. 第31回日本分子腫瘍マーカー研究会, 名古屋, 2011.09.
24. 伊藤清頭, 正木尚彦, **溝上雅史**. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 C型肝炎に対するPEG-IFN/RBV 48週および72週投与の治療効果に関連するIL28BおよびITPA遺伝子多型の解析. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.20-21. シンポジウム.
25. 松浦健太郎, 田中靖人, **溝上雅史**. C型肝炎治療の新たな展開 IL28B・ITPA遺伝子検査に基づいたペグインターフェロン・リバビリン治療効果予測. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.20-21. シンポジウム.
26. 新海登, 田中靖人, **溝上雅史**. B型肝炎 抗ウイルス療法の進歩と耐性 核酸アナログ耐性変異パターン解析とその対策 テノホビルの使用経験. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.20-21. シンポジウム.

27. 杉山真也, 田中靖人, **溝上雅史**.
肝疾患動物モデルとtranslational research ホストのスフィンゴ脂質合成系を標的とした抗HBV薬のキメラマウスにおける検討. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011. 10. 20-21. パネルディスカッション.
28. 杉山真也, 田中靖人, **溝上雅史**. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 IL-28B 遺伝子周囲に存在するSNPsの機能解析と臨床的意義. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011. 10. 20-21. シンポジウム.
29. 青木美帆, 藤原圭, 林克巳, 山田智則, 坂哲臣, 蟹江浩, 梅村修一郎, 野村智史, 岩崎弘靖, 堀寧, 伊藤清顕, **溝上雅史**, 折戸悦朗. 当院における急性B型肝炎の検討. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011. 10. 20-21. ポスターセッション.
30. 渡邊綱正, 松浦健太郎, 新海登, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 菅内文中, 徳永勝士, **溝上雅史**, 田中靖人. 香港におけるHBVキャリア成立とHLA-DP領域SNPsの関連性. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011. 10. 20-21. ポスターセッション.
31. 高橋秀明, 池田公史, 熊田卓, 近藤俊輔, 楠本茂, 大川和良, 灘野成人, 古瀬純司, 工藤正俊, 伊藤清顕, 横山雅大, 土井俊彦, 奥坂拓志, **溝上雅史**, 下山正徳. 抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルスの再活性化の症例調査 多施設共同研究. 第49回日本癌治療学会誌, 名古屋, 2011. 10. 27-29
32. 伊藤清顕, 田中靖人, **溝上雅史**.
レクチンを用いた新規糖鎖マーカーによる肝線維化評価. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山, 2011. 12. 9-10. ワークショップ.

2010年

1. **溝上雅史**.

急展開するB型肝炎ウイルスとその現状 輸血によるHBV感染は本当?それとも冤罪? 第96回日本輸血・細胞治療学会東北支部例会, 仙台市, 2010. 03. 20. 特別講演.

2. **溝上雅史**.

HCVに対するIFN治療の有効性と宿主のIL28遺伝子型. 第20回感染研シンポジウム“ゲノム情報と感染症研究”, 東京 2010. 5. 21. 講演.

3. Khan A, Fuat K, 田中靖人, **溝上雅史**.

Hepatocellular carcinoma associated with

Hepatitis B virus genotype F: A retrospective longitudinal study in Alaskan Native People. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. 口演.

4. 伊藤清顕, **溝上雅史**, R. W, Tong S. B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 エンベロープ蛋白M133T変異による新規糖鎖結合部位はescape mutantにより抑制されたHBV分泌を改善する. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. ワークショップ.

5. 伊藤清顕, **溝上雅史**, Suk-Fong L, Tong S. B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 HBV遺伝子型間におけるHBeAg産生の違い. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. ワークショップ.

6. 坂本知行, 田中靖人, 杉山真也, 山川慶洋, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 木村吉秀, 勝美康平, 城卓志, **溝上雅史**. B型肝炎ウイルス Genotype Gの共感染下における複製メカニズムの検討. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. 口演.

7. 松浦健太郎, 田中靖人, 西田奈央, 杉山真也, 黒崎雅之, 泉並木, 田守昭博, 阿部弘一, 菅内文中, 坪内博仁, 野尻俊輔, 城卓志, 徳永勝士, **溝上雅史**. C型肝炎ウイルスの感染・増殖メカニズムと臨床応用 IL28B遺伝子多型はC型肝炎ウイルス自然排除に関与する. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. ワークショップ.

8. 松浦健太郎, 田中靖人, 大野智義, 平野克治, 野村秀幸, 日野啓輔, 小松眞史, 小橋春彦, 倉光智之, 髭修平, 日浅陽一, 井上淳, 菅内文中, 野尻俊輔, 城卓志, **溝上雅史**. B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 ラミブジン投与例におけるエンテカビル切り替え無作為割り付け試験. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. ワークショップ.

9. 杉山真也, 田中靖人, 本多政夫, 中西真, **溝上雅史**. 肝病態形成における酸化ストレスの意義 ヒト肝細胞置換キメラマウスでのHBV感染による酸化傷害と線維化. 第46回日本肝臓学会総会, 2010. 05. 27-28. ワークショップ.

10. 菅内文中, 田中靖人, 田尻和人, 岸裕幸, 山内学, 城卓志, **溝上雅史**. B型肝炎の母子および水平感染の実態とワクチン戦略 ヒト肝細胞キメラマウスにおけるB型肝炎ウイルス感染防御の試み. 第46回日本肝臓学会総会, 山形,

2010. 05. 27-28. ワークショップ.
11. 中川美奈, 坂本直哉, 箆島裕子, 植山真由美, 北詰晶子, 新田沙由梨, 幾世橋佳, 船岡祐介, 渡辺貴子, 小野塚泉, 三島果子, 山本満千, 唐鎌優子, 須田剛生, 櫻井幸, 藤田めぐみ, 井津井康浩, 東正新, 柿沼晴, 田中靖人, **溝上雅史**, 渡辺守. C型慢性肝炎のインターフェロン治療効果とIL28B遺伝子多型の解析. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. 口演.
 12. 田中靖人, 徳永勝士, **溝上雅史**. C型肝炎における抗ウイルス療法の近未来 IL28B遺伝子多型に基づいたC型肝炎に対するテーラーメイド治療の確立. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28. シンポジウム.
 13. 日下部篤宣, 田中靖人, 井上真奈美, 野尻俊輔, 城卓志, 津金昌一郎, **溝上雅史**. B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 コホート研究におけるHBsAg陽性者を対象とした肝発癌に關与するHBV遺伝子型、特異的変異の検討. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010. 05. 27-28 ワークショップ.
 14. **溝上雅史**. 急展開するB型肝炎ウイルスの臨床. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会, 名古屋市, 2010. 05. 29. 会議録 EL-9 教育講演.
 15. **溝上雅史**. なぜ日本に肝がんが多いのか? —C型肝炎の最新診断と治療も含めて—. 日本内科学会東海支部主催生涯教育講演会, 浜松, 2010. 06. 12. 教育講演.
 16. 新海登, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 可児里美, 長沼初江, 五藤孝秋, 高木和美, 平松久美子, 脇本幸夫, 菅内文中, 田中靖人, **溝上雅史**. 新しい検査系である高感度HBs抗原定量試薬「CL HBsAg-HQ」の評価とその臨床応用. 第57回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 2010. 07. ポスター.
 17. **溝上雅史**. 急展開するB型肝炎研究とその現状. 第13回石川県輸血懇話会, 金沢, 2010. 07. 10 特別講演.
 18. **溝上雅史**, 伊藤清頭, 村田一素, 正木尚彦. C型慢性肝炎治療におけるIL28B の有用性と今後の問題. 第28回犬山シンポジウム, 犬山, 2010. 08. 5
 19. **溝上雅史**. Interferon λ に辿り着くまで—今後の目指すべきもの—. 9th Hepatitis Expert Meeting, 軽井沢, 2010. 08. 28. 講演.
 20. **溝上雅史**. HBワクチンの定期接種化に向けて
内科肝臓専門医の意見. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 24 (Suppl.):75-76, 2010.
 21. 澤井裕美, 西田奈央, 田中靖人, 松浦健太郎, 伊藤清頭, **溝上雅史**, 徳永勝士. B型慢性肝炎とHLA-DPとの関連. 第19回日本組織適合性学会大会, 東京, 2010. 09. 17-18. 会議録.
 22. 梶裕之, 大倉隆司, 池原譲, 久野敦, 梅谷内晶, 曾我部万紀, 雄長誠, 田中靖人, **溝上雅史**, 成松久. グライコプロテオミクスプラットフォームによるHCC糖鎖バイオマーカーの探索. 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会, 大阪, 2010. 09. 21. 口演.
 23. 雄長誠, 梅谷内晶, 曾我部万紀, 梶裕之, 久野敦, 大倉隆司, 野崎浩文, 尾崎秀徳, 田中靖人, **溝上雅史**, 池原譲, 成松久. 肝細胞がんの糖鎖バイオマーカーの検証試験. 第30回日本分子腫瘍マーカー研究会, 大阪, 2010. 09. 21
 24. **溝上雅史**. 急展開するB型肝炎ウイルスの臨床. 第34回日本血液事業学会総会, 福岡, 2010. 09. 23. 教育講演.
 25. **溝上雅史**. 「HBワクチンの定期接種化に向けて」内科肝臓専門医の意見. 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会, 高松, 2010. 10. 9. シンポジウム.
 26. **溝上雅史**. 地域集積性、特殊性からみた肝胆道系疾患. 第48回日本消化器がん検診学会大会 (JDDW2010), 横浜, 2010. 10. 13. 基調講演.
 27. 日下部篤宣, 田中靖人, **溝上雅史**. 肝がんハイリスク群のスクリーニングと経過観察 コホート研究によるHBsAg陽性者における肝癌ハイリスク群の検討. 第14回日本肝臓学会大会 第52回日本消化器病学会, 横浜, 2010. 10. 13. ワークショップ.
 28. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 千田勝博, 新海登, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, **溝上雅史**. C型慢性肝疾患に対するPEG-IFN/RBV治療効果に關わる宿主側・ウイルス側因子の検討 IL28B遺伝子型、Core70/91、NS5A-ISDR変異の検討. 第14回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ポスターセッション.
 29. 新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 千田勝博, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, **溝上雅史**. B型慢性肝炎のHBs抗原陰性化例における超高感度HBs抗原定量試薬「CL HBsAg-HQ」の臨床応用. 第14回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ポスターセッション.

30. 杉山真也, 田中靖人, **溝上雅史**. IL28B遺伝子多型による遺伝子発現制御機構の解明. 第14回日本肝臓学会大会 第52回日本消化器病学会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ワークショップ.
31. 杉山真也, 田中靖人, **溝上雅史**. 肝炎ウイルスによる病態形成、治療抵抗性獲得のメカニズム IL28B遺伝子多型による遺伝子発現制御機構の解明. 14回日本肝臓学会大会 第52回日本消化器病学会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ワークショップ.
32. 菅内文中, 田中靖人, 西田奈央, 松浦健太郎, 黒崎雅之, 坂本直哉, 日野啓介, 西口修平, 泉並木, 徳永勝士, 城卓志, **溝上雅史**. 慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果とIL28B遺伝子多型との関連 年齢・性別によるサブ解析. 14回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ポスターセッション.
33. 田中靖人, 成松久, **溝上雅史**. 肝細胞癌に対する新たな診断・治療マーカーの確立(基礎から臨床へ) 早期肝細胞癌に対する新規糖鎖マーカーの探索とその同定. 14回日本肝臓学会大会 第52回日本消化器病学会, 横浜, 2010. 10. 13-14. ワークショップ.
34. 楠本茂, 田中靖人, **溝上雅史**. B型肝炎に対する新たな治療戦略 リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究 HBV-DNAモニタリング(C-SHOT0802). 第14回日本肝臓学会大会 第52回日本消化器病学会, 横浜, 2010. 10. 13-14. パネルディスカッション.
35. 西田奈央, 田中靖人, 杉山真也, 小池麻子, 提嶋恵美, 小笠原有子, 石橋良美, 柴田靖加, **溝上雅史**, 徳永勝士. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性を規定するIL28B遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会, 大宮, 2010. 10. 27-30. 口演.
36. **溝上雅史**. C型肝炎のインターフェロン治療効果を決めるヒトの要因. 東大医科研GCOE ミニシンポジウム「C型肝炎の最前線～基礎と臨床」, 東京, 2010. 10. 28. シンポジウム.
37. **溝上雅史**. 肝炎情報センターの役割と研究課題. 日本肝臓病患者団体協議会 全国交流のつどい, 川崎, 2010. 11. 6. パネルディスカッション.
38. 杉山真也, 田中靖人, 中西真, **溝上雅史**. 新規脂質合成阻害剤によるHBV複製の抑制. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010. 11. 9. 一般口演.
39. 松浦健太郎, 田中靖人, **溝上雅史**. C型肝炎診療の現在・未来 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法に伴う貧血関連遺伝子の検討. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. パネルディスカッション.
40. 斉藤紘昭, 伊藤清顕, **溝上雅史**. C型肝炎診療の現在・未来 C型慢性肝炎に対するPegylated Interferon- α /Ribavirin併用療法におけるIL28B遺伝子多型で効果予測不能例の検討. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. パネルディスカッション.
41. 村田一素, 草野昌男, 岡野宏, 今村雅俊, **溝上雅史**. 肝癌のepithelial mesenchymal transition(EMT)の指標としてのPIVKA-II. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. 口演.
42. 田中靖人, 小原道法, **溝上雅史**. ウイルス肝炎における免疫応答の研究 病態解明と治療への応用 IL28B遺伝子型の違いによるインターフェロンの抗ウイルス効果 キメラマウスを用いて. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. シンポジウム.
43. 樋上勝也, 伊藤清顕, **溝上雅史**. Acoustic Force Impulse imaging (ARFI)を用いた慢性肝炎患者における肝硬変および肝癌の非侵襲的評価. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. 口演.
44. 野崎雄一, 中牟田誠, 藤田浩司, 篠原義康, 今城健人, 米田正人, 馬渡弘典, 桐越博之, 斎藤聡, 小早川雅男, 小島康志, 後藤田卓志, 柳瀬幹雄, 中島淳, 前田慎, 正木尚彦, **溝上雅史**. NAFLDモデルマウスにおける高脂肪食摂食前後の脂質代謝系の変動に関する検討. 第38回日本肝臓学会東部会, 東京, 2010. 12. 2-3. 口演.
45. 西田奈央, 田中靖人, 小池麻子, 提嶋恵美, 小笠原有子, 石橋良美, 柴田靖加, **溝上雅史**, 徳永勝士. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性を規定するホスト側遺伝要因の同定. 日本分子生物学会, 神戸, 2010. 12. 7-10. ポスターセッション.
46. 杉山真也, 田中靖人, 中西真, **溝上雅史**. IL-28B周囲のSNPsがその遺伝子発現に与える影響の検討. 第18回浜名湖シンポジウム, 浜松, 2010. 12. 26. 一般口演.

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報の
データベース構築・治療応用に関する研究

分担研究者：黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科 部長

分担研究課題：C型肝炎薬剤応答性のデータマイニング解析

研究要旨：C型肝炎の標準治療薬は、ペグインターフェロン・リバビリンの2剤併用から、HCV阻害剤を含む3剤併用療法へと移行しつつある。しかしながら、現時点で唯一使用できるHCV阻害剤のTelaprevirは肝硬変、高齢者、貧血症例では使用が困難である。特に発癌リスクが高い症例では早急な治療が必要であるが、薬剤選択の際には安全性を十分に担保した治療戦略が必要である。Telaprevir治療が困難である65歳以上、肝硬変、貧血（ヘモグロビン値12未満）のいずれかを有する症例は、現在の治療対象症例の49%であり、2剤併用療法においてはIL28B Majorタイプ、ISDR変異2個以上、血小板数15万以上が治療効果と関連する独立因子であった。3剤併用療法の治療効果は、インターフェロン治療に対する反応性により規定されるが、ペグインターフェロン・リバビリン2剤併用療法において、4週でHCV RNAが2.0Log以上減少すると、2剤併用療法で治療中にHCV RNAが陰性化する確率が95%である。治療開始前にこのような治療反応性を予測する因子として、IL28B、FIB4、GGTが重要であることをデータマイニング解析により明らかとした。ペグインターフェロン・リバビリン治療中の溶血性貧血と関連する宿主遺伝子として同定されたITPA遺伝子多型を他の臨床検査値と組み合わせることにより、治療開始前に高度貧血を予測するモデルを構築した。Hb10g/dl未満の貧血と関連する因子はITPA (rs1127354) CC genotype、治療開始前Hb14g/dl未満、クレアチニンクリアランス低値であり、この3因子の組み合わせにより、治療開始前に貧血リスクを予測することで、リスクの高い症例では綿密な検査と早期のRBV減量、リスクの少ない症例ではより高容量のRBVを検討するなど、個別化治療計画の立案が可能となる。ITPA遺伝子単独では2剤併用療法の治療効果との関連はないが、データマイニングに基づく貧血リスクは、12週以内HCV RNA陰性化症例のSVRと関連する重要な因子であった。Telaprevirは貧血リスクが高い症例では使用困難であるため、高度貧血の予測は薬剤選択の判断基準の一つとして活用できる。

A. 研究目的

C型肝炎の標準治療薬は、ペグインターフェロン・リバビリンの2剤併用から、HCV阻害剤を含

む3剤併用療法へと移行しつつある。しかしながら、現時点で唯一使用できるHCV阻害剤のTelaprevirは肝硬変、高齢者、貧血症例では使

用が困難である。このような症例でも、より副作用の少ない次世代の HCV 阻害剤で治療は可能であるが、発癌リスクの高い症例においては、次世代治療薬まで待機することは困難であり、現在使用できるペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用療法の工夫により、ウイルス学的著効を目指す必要がある。そこで、既報の発癌リスク評価方法 (Kurosaki et al J Hepatol 2012) にもとづき、発癌リスクが高い症例の頻度、ウイルス因子・宿主因子からみた難治例の比率、2 剤併用療法による実際の治療効果、治療効果向上のための方策について検討した。ペグインターフェロン・リバビリンとテラプレビルを含む 3 剤併用療法の効果と、2 剤に対する治療反応性は密接に関連する。そこで、2 剤に対する治療反応性を規定する因子について、データマイニング解析を行った。

また、高度貧血を ITPA 遺伝子解析により予測する方法、ならびに ITPA が測定できない際に治療早期のヘモグロビン値減少から高度貧血を予測する方法について検討し、治療効果との関連性や、貧血リスクに基づく治療法選択についても考案した。

B. 研究方法

武蔵野赤十字病院でペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用療法を施行した 514 例を発癌リスクで層別化し、治療成績の実態を検討した。また、これら治療対象となったコホートにおける Telaprevir 使用困難症例の頻度を検討し、当該症例におけるペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用療法の治療効果とその規定因子について解析した。

ペグインターフェロン・リバビリン 2 剤併用療法で治療中の HCV Dynamics を TaqmanPCR 法で評価し、治療反応性とウイルス陰性化との関連を解析した。治療反応性を、治療開始前に予測するアルゴリズムをデータマイニング法で検討した。

ペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用療法による高度貧血を ITPA と臨床データの組み合わせで予測するデータマイニングモデルを構築した。また、ITPA にかわり、治療早期の貧血を用いた予測方法も考案し、治療効果との関連性を検討した。

C. 研究結果

既報の発癌リスク評価方法 (Kurosaki et al J Hepatol 2012) により、最も発がんリスクが高い 60 歳以上、血小板数 15 万未満、アルブミン 4.0 未満の発癌高リスク症例 (5 年発癌率 21%) においては、F3-4 の線維化進展例の頻度が 49% と高率であり、続いて発癌率の高い 60 歳以上、血小板数 15 万未満だがアルブミン 4.0 以上で、AST40 以上の症例 (5 年発癌率 7.3%) では F3-4 の頻度は 36% であった。しかし、インターフェロン治療効果と密接に関連する宿主因子 IL28B 遺伝子 Minor の頻度、ISDR 野生型の頻度、Core70 変異型の頻度は、発癌リスクが高い症例と低い症例で有意な差はなく、発癌リスクにより治療抵抗性要因の分布に差はなかった。

実際に発癌リスクが高い症例と低い症例におけるペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用療法の治療効果を検討すると、ウイルス学的著効 SVR は 41% vs 54% と 13% の差異を認めしたが、HCV RNA が陰性化しない NVR の頻度は 30% vs 18% であり、発癌高リスク症例でも 70% の確率でウイルス学的反応が得られることが確認できた。

発癌リスクに関わらず、Telaprevir 治療が困難である 65 歳以上、肝硬変、貧血 (ヘモグロビン値 12 未満) のいずれかを有する症例は、現在の治療対象症例の 49% であった。これらの症例に限定した多変量解析では、IL28B Major タイプ (odds 比 3.1)、ISDR 変異 2 個以上 (odds 比 3.1)、血小板数 15 万以上 (odds 比 3.1) が治療効果と関連する独立因子であった。ウイルス学的反応が

得られた症例における再燃関連因子の検討では、総リバビリン量が 2.5g/体重(kg)未満での再燃率が 40%であったのに対し、2.5~3.0g では 30%、3.0~3.5g では 26%、3.5g 以上では 17~19%と再燃率がリバビリン量依存性に段階的に低下した。

2 剤併用療法により治療中に HCV RNA が陰性化する Virological Response (VR) と早期 HCV 減衰との関連性を検討したところ、4 週間で 2.0Log の HCV RNA 減衰が得られた場合の VR 予測精度は感度 85%、特異度 83%、PPV95%、NPV58%、AUROC0.931 であった。治療開始前に、4 週で 2.0Log の減衰を予測する因子として、IL28B、FIB4、GGT の 3 因子が抽出された。IL28B が TT で FIB4 が 4.45 未満の症例は全体の 62%を占めるが、これらの症例では 94%の確率で 4 週で 2.0Log の減衰が得られた。一方、IL28B が TG/GG で GGT が 25 以上の症例は全体の 19%を占めるか、これらの症例では 85%の確率で 4 週で 2.0Log の減衰が得られなかった。これら 3 因子の組み合わせで、全体の 81%の症例が、治療反応性が良好、あるいは不良であることを治療開始前に同定できた。

データマイニング解析では、治療開始前のヘモグロビン値、クレアチニンクリアランス、ITPA 遺伝子が有意な貧血予測因子であった。ITPA Minor 型を見分ける判別因子として、2 週時点でのヘモグロビン値低下は AUROC が 0.773 であり、2 週時点でのヘモグロビン値低下が 1.0 未満であれば、ITPA Minor を感度 81%、特異度 62%で予測可能であった。また、2 週時点でのヘモグロビン値減少が 1.0 未満では、全経過における高度貧血（ヘモグロビン減少 3.0 以上）の頻度が 29%であったのに対し、2 週時点でのヘモグロビン値減少が 1.5 以上の症例では 81%であり、治療早期のヘモグロビン減少は、高度貧血予測に有用であった。そこで、ITPA を 2 週時点でのヘモグロビン値減少 1.0 で置換しても、予測精度は同様であった。治療開始前のヘモグロビン値が 14 未満、クレア

チニンクリアランス 90 未満、あるいはクレアチニンクリアランスが 90 以上でも ITPA が Major 型あるいは治療開始 2 週時点でのヘモグロビン値減少が 1.0 以上の症例では、治療中の貧血（ヘモグロビン 10g 未満）の頻度が 61~75%と高率であった。

ITPA 遺伝子単独では、2 剤併用療法の治療効果との関連は見られなかったが、データマイニングによる貧血リスクは SVR と有意な相関を示し、貧血低リスク症例の SVR が 40%に対して、高リスク症例では 28%であった ($p=0.011$)。さらに 12 週以内に HCV RNA が陰性化した症例に限定すると、貧血低リスク症例の SVR が 76%に対して、高リスク症例では 59%であった ($p=0.013$)。貧血のリスクは、総リバビリン投与量と有意な相関関係にあり、貧血リスクは総リバビリン投与量の低下により、SVR 率が低下することを示した。

D. 考察

発癌リスクの高い症例には線維化進展例が多く含まれるが、ウイルス学的難治例、宿主因子難治例の頻度は発癌リスクとは独立しているため、従来型の 2 剤併用療法も治療選択肢の一つとなる。今後の標準療法は Telaprevir を含む 3 剤併用療法になるが、現在の治療対象の 49%は Telaprevir 使用が困難な症例である。これらの症例における治療効果規定因子は IL28B、ISDR 変異、血小板数であり、ウイルス学的反応が得られれば、3.5g/体重(kg)以上のリバビリンを投与することで高率に SVR が得られる。

インターフェロン治療反応性を確認することが 3 剤併用療法の治療効果を予測する最も確実な方法であるが、IL28B と検査データの組み合わせで治療反応性を治療開始前に予測することが可能である。

Telaprevir は、貧血リスクが高い症例では使用困難であるが、治療開始前のヘモグロビン値、

クレアチニンクリアランス、ITPA 遺伝子、あるいは2剤併用療法開始後2週時点でのヘモグロビン値減少により、治療中の高度貧血が予測できる。これらの情報は薬剤選択の判断基準の一つとして活用できる。ITPA 遺伝子は、貧血リスクと関連し、他の因子と組みあわせることで、総合的な貧血のリスクと治療効果予測に使用できる。

E. 結論

宿主因子と臨床検査データを組み合わせたデータマイニング解析により、抗ウイルス治療に対する反応性、薬剤副作用の可能性などの臨床的に重要な情報を獲得することが可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) **Kurosaki M**, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M & Izumi N. Relationship between polymorphisms of the ITPA gene and anemia or outcome after treatment with pegylated-interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy* 2011; 16(5): 685-694 .
- (2) Sakamoto N, **Kurosaki M**, et al. Association of IL28B polymorphism with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C. *J Medical Virol* 2011; 25:22038.
- (3) **Kurosaki M**, Hiramatsu N, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Kakinuma S, Matsuura K and Izumi N. Pretreatment Prediction of Anemia Progression by Pegylated interferon Alpha-2b Plus Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Infection: Decision-Tree Analysis. *J Gastroenterol* 2011;46:1111-1119.
- (4) **Kurosaki M** and Izumi N. Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR

- could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. *J Hepatol* 2011;55(5):1164-1166
- (5) Tanaka Y, **Kurosaki M**, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011; 20(17): 3507-3516.
 - (6) **Kurosaki M**, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H & Izumi N. Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* 2012;17(1):35-43.
 - (7) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, **Kurosaki M**, Mizokami M & Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2012; 42(10): 958-965.
 - (8) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, **Kurosaki M**, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M & Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet* 2012;

13:47.

- (9) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, **Kurosaki M**, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K & Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 2012; 7:e39175.
- (10) **Kurosaki M**, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. A model incorporating the *ITPA* genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013;85(3):449-58 (in press).

2. 学会発表

- (1) 欧州肝臓学会 2011 : **Kurosaki M**. et al. The *ITPA* genotype correlates with hemolytic anemia and outcome after treatment with pegylated-interferon and ribavirin in genotype 1b chronic hepatitis C. EASL liver meeting 2011
- (2) 米国肝臓学会 2011 : **Kurosaki M**. et al. Prediction model of ribavirin-induced anemia incorporating *ITPA* genotype could identify chronic hepatitis C patients at high risk of relapse after early virological response to pegylated-interferon and ribavirin therapy
- (3) 欧州肝臓学会 2012 : **Kurosaki M**. et al. Prediction model of anemia using *itpa* genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報の
データベース構築・治療応用に関する研究

分担研究者：八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長
研究協力者：橋元 悟 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 肝臓内科

分担研究課題： PEG-IFN 製剤別、IL28B 遺伝子多型が治療応答性に与える影響に関する解析
PEG-IFN/RBV 治療早期の血中 HCV-RNA 量の減衰の検討
(IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値により 4 群に層別化して)
TVR/PEG-IFN/RBV 療法における治療早期の血中ウイルス量減衰の検討

研究要旨：PEG-IFN α +Ribavirin(RBV) 併用療法において、①IL28B 遺伝子多型が HCV-RNA 陰性化に与える影響についてのPEG-IFN α 製剤2剤間で比較検討、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中IP-10値により層別化後の治療初期のHCV-RNA減衰の検討、③Telaprevir (TVR) /PEG-IFN/Ribavirin (RBV) 3剤併用療法での治療早期の血中HCV コア抗原量とHCV-RNA量の減衰量の検討、をおこなった。

それらの検討結果から①PEG-IFN 製剤間でMajor 症例ではHCV-RNA 陰性化率に有意な差を認めなかったが、Hetero/Minor 症例では、治療開始後 24 週での HCV-RNA 陰性化率が PEG2a/R で高い傾向を示すこと、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値は第 1 相の HCV-RNA 減衰と密接な関連が認められ、治療効果良好とされる IL28B 遺伝子多型 TT 症例でも、治療前 IP-10 が低値であれば、IFN 感受性がより良好であること、③3 剤併用療法での治療初期の血中 HCV コア抗原量の減衰に比較して、HCV-RNA 量の減衰がより急峻であること等を明らかにした。

A. 研究目的

PEG-IFN α +Ribavirin(RBV) 併用療法において、①IL28B 遺伝子多型がHCV-RNA陰性化に与える影響についてのPEG-IFN α 製剤2剤間で比較検討、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中IP-10値により層別化後の治療初期のHCV-RNA減衰の検討、③Telaprevir (TVR) /PEG-IFN/Ribavirin (RBV) 3 剤併用療法での治療早期の血中HCV コア抗原量とHCV-RNA量の減衰量の検討、をおこなった。

B. 研究方法

①の検討：国立病院機構長崎医療センターでC

型慢性肝炎に対して導入した Genotype1b かつ高ウイルス量(HCV-RNA $\geq 5.0 \log IU/ml$) の症例について、PEG2b/R においては 2004 年 12 月～2010 年 12 月までに導入した 155 例のうち治療効果の判明した 55 例を、PEG2a/R においては 2007 年 3 月～2010 年 12 月までに導入した 217 例のうち治療効果の判明した 64 例を解析対象とした。治療開始後 4 週・12 週・24 週時点での HCV-RNA 陰性化率および SVR 率を製剤別、IL28B 遺伝子多型別に求め、比較検討した。IL28B 遺伝子多型の解析は、rs8099917 を対象とし、Major を T/T、Hetero

を T/G、Minor を G/G とした。統計解析は χ^2 検定により行った。

②の検討：長崎医療センターで 2007 年 3 月～2010 年 8 月に Genotype1 型の C 型慢性肝炎に対して PEG-IFN α 2a/RBV 併用療法を導入した 82 例を対象とし、治療早期の HCV-RNA 減衰および HCV-RNA 累積陰性化率について検討した。

<定義>

・IL28B 遺伝子多型は rs8099917 を対象とし、TT を Major・TG/GG を Minor genotype とした。

・IP-10 は ELISA 法で測定し、400pg/ml をカットオフ値とした。

・HCV-RNA 陰性化判定は、50 コピー/ml 未満とした。

・IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値に基づき以下のように 4 群に層別化した。

A 群:IL28B TT and IP-10<400, n=25

B 群:IL28B TT and IP-10>=400, n=35

C 群:IL28B TG/GG and IP-10<400, n=10

D 群:IL28B TG/GG and IP-10>=400, n=1

③の検討：2012 年 1 月～12 月の期間、国立病院機構長崎医療センターで Genotype1 型 C 型慢性肝炎に対して TVR/PEG-IFN/RBV を導入した 12 例を対象とし、治療早期のウイルス量(HCV コア抗原量、HCV-RNA)の推移を 2 剤併用療法 PEG-IFN α /RBV を施行した 32 例の推移と比較検討した。

(倫理面への配慮)

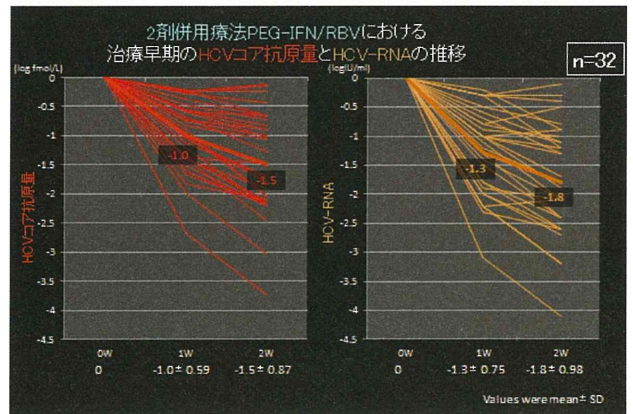
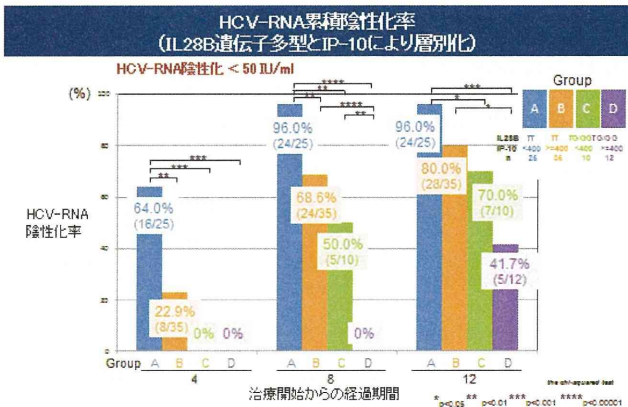
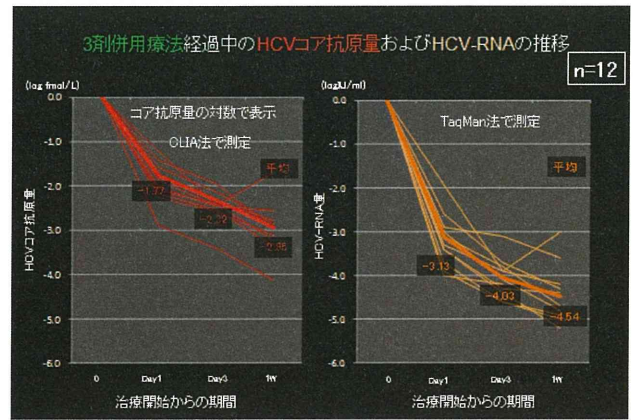
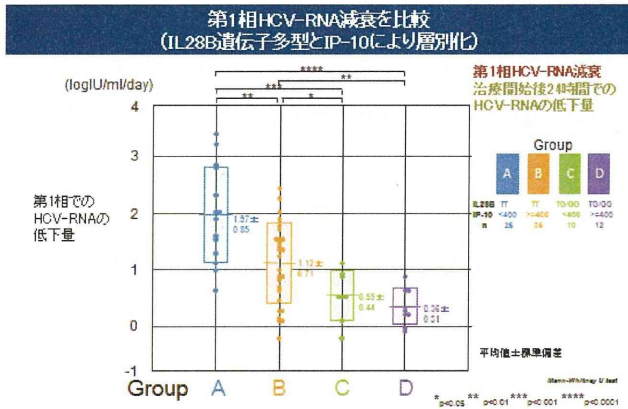
本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(改訂版)を遵守し、当院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。検体の採取から診療情報の利用に関しては、患者から書面にてインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

C. 研究結果

①の検討結果：IL28B 遺伝子多型 Major においては、PEG2a/R・PEG2b/R がそれぞれ 37 例・42 例であった。治療開始後 4、12、24 週での HCV-RNA 陰性化率はそれぞれ、16.2% (6/37)・7.1% (3/42)、62.2% (23/37)・45.2% (19/42)、83.8% (31/37)・71.4% (30/42)であった。SVR 率はそれぞれ、37.8% (14/37)・33.3% (14/42)であった。いずれの週においても両剤間での陰性化率に統計学的有意差は認めなかった。

次に、Hetero/Minor においては、PEG2a/R・PEG2b/R がそれぞれ 18 例・22 例であった。治療開始後 4、12、24 週での HCV-RNA 陰性化率はそれぞれ、0% (0/18)・0% (0/22)、11.1% (2/18)・9.1% (2/22)、50.0% (9/18)・22.7% (5/22)であった。SVR 率はそれぞれ、16.7% (3/18)・4.5% (1/22)であった。24 週時点での HCV-RNA 陰性化率は PEG2a/R で高い傾向にあった ($p=0.072$)。

②の検討結果：Genotype1 型の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 治療での、治療早期の HCV-RNA 減衰は IL28B 遺伝子多型 TT・IP-10 低値例において有意に良好であった。第 1 相の HCV-RNA 減衰量(logIU/ml/day)は、A/B/C/D 群がそれぞれ $1.97 \pm 0.85/1.12 \pm 0.71/0.55 \pm 0.44/0.36 \pm 0.31$ であり、A 群において他群と比して有意に減衰が良好であった。HCV-RNA 累積陰性化率 (%) は、A/B/C/D 群がそれぞれ 4 週時 64.0/22.9/0/0、8 週時 96.0/68.6/50.0/0、12 週時 96.0/80.0/70.0/41.2 であった。



③の検討結果：TVR/PEG-IFN/RBV3 剤併用療法では、Pre-Day1-Day3-1Wのウイルス量の減衰が、HCV コア抗原で 0(logfmol/L、平均値、以下同)-(-1.77)-(-2.32)-(-2.95)であるのに対して、HCV-RNA で 0(logIU/ml、平均値、以下同)-(-3.13)-(-4.03)-(-4.54)と HCV-RNA においてより急峻なウイルス減衰を呈した。一方、PEG-IFN α /RBV2 剤併用療法では、Pre-1W-2Wのウイルス量の減衰が、HCV コア抗原で 0(logfmol/L、平均値、以下同)-(-1.0)-(-1.5)であるのに対して、HCV-RNA で 0(logIU/ml、平均値、以下同)-(-1.3)-(-1.8)と両測定法間での有意な差は認めなかった。

D. 考察

①：IL28B 遺伝子多型が治療応答性に与える影響を PEG-IFN 製剤間で比較したところ、Major 症例では HCV-RNA 陰性化率に有意な差を認めなかったが、Hetero/Minor 症例では、治療開始後 24 週での HCV-RNA 陰性化率が PEG2a/R で高い傾向を認めた。Hetero/Minor 症例における薬剤投与量 adherence を比較したが、ほぼ同等であり、この陰性化率の差は、薬物の体内分布や動態など製剤間の差に起因するものと考えられた。

②：IL28B 遺伝子多型別に治療前血中 IP-10 値を検討すると、両群における IP-10 値の分布に明らかな差を認めなかった。したがって、治療早期の HCV-RNA 減衰に関して IP-10 値は、IL28B 遺伝子多型とは独立した規定因子であると考えられた。

③：TVR/PEG-IFN/RBV3 剤併用療法における治療早期のウイルス減衰について検討した結果、HCV-RNA の減衰は急峻であり、HCV コア抗原量は

緩徐であった。PEG-IFN/RBV2 剤併用療法では、両測定間での解離はみられなかった。TVR は HCV の複製を直接阻害することにより抗ウイルス活性を発揮するとされており、3 剤併用療法で解離が見られるのは、Protease 阻害薬そのものの機序に起因するものと考えられた。

E. 結論

PEG-IFN α +Ribavirin(RBV)併用療法において、①IL28B遺伝子多型がHCV-RNA陰性化に与える影響についてのPEG-IFN α 製剤2剤間で比較検討、②IL28B遺伝子多型と治療前血中IP-10値により層別化後の治療初期のHCV-RNA減衰の検討、③Telaprevir(TVR) /PEG-IFN/Ribavirin(RBV)3剤併用療法での治療早期の血中HCVコア抗原量とHCV-RNA量の減衰量の検討をおこなった。

それらの検討結果から①PEG-IFN 製剤間で Major 症例では HCV-RNA 陰性化率に有意な差を認めなかったが、Hetero/Minor 症例では、治療開始後 24 週での HCV-RNA 陰性化率が PEG2a/R で高い傾向を示すこと、②IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値は第 1 相の HCV-RNA 減衰と密接な関連が認められ、治療効果良好とされる IL28B 遺伝子多型 TT 症例でも、治療前 IP-10 が低値であれば、IFN 感受性がより良好であること、③3 剤併用療法での治療初期の血中 HCV コア抗原量の減衰に比較して、HCV-RNA 量の減衰がより急峻であること等を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. Gut. 2012 Nov 7.

2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N,

Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H.

Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1): 92-100.

3) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol. 2010 Sep 10.

4) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 2010 Nov;40(11):1063-1071

2. 学会発表

1) Hashimoto S., Nakao R., Kugiyama Y., Sasaki R., Bekki S., Sung-Kwan Bae, Saeki A., Nagaoka S., Abiru S., Yamasaki K., Komori A., Yatsushashi H. During the triple therapy with protease inhibitor, the difference of the viral decline between HCV-RNA and HCV core antigen level (Poster presentation). AASLD 2012 Boston, USA, 2012. 11.9-13

2) Hashimoto S., Yatsushashi H., Fukuda M., Kugiyama Y., Fukushima M., Bekki S., S.K. Bae, Motoyoshi Y., Saeki A., Nagaoka S., Abiru S., Komori A., Ishibashi H. Pretreatment serum IP-10 and IL28B single nucleotide polymorphism for the prediction of the first phase decline of HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C (Poster presentation). AASLD 2011 San Francisco, USA, 2011. 11.4-8

3) 橋元 悟, 八橋 弘, 福田実可, 戸次鎮宗, 佐々木龍, 裴 成寛, 本吉康英, 小澤栄介, 長岡

進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 石橋大海: IL28B 遺伝子多型と血中 IP-10 値から見た治療初期の HCV-RNA 推移および治療効果に関する検討(ポスター発表). 第 47 回日本肝臓学会総会, 東京, 2011. 6. 2-3

4) 橋元 悟, 八橋 弘, 福田実可, 戸次鎮宗, 佐々木龍, 裏 成寛, 本吉康英, 小澤栄介, 長岡進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 石橋大海: IL28B 遺伝子多型と治療前血中 IP-10 値からみた治療効果予測(ワークショップ口演発表). 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会, 久留米, 2011. 6. 24-25

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ウイルス性肝炎に対する応答性を規定する宿主因子も含めた情報の
データベース構築・治療応用に関する研究

分担研究者： 渡辺 久剛 山形大学医学部消化器内科学 講師
研究協力者： 石井 里佳 山形大学医学部消化器内科学 特任助教
邵 力 山形大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教

分担研究課題：肝炎コホートにおける自然治癒・肝発癌関連因子の解析

研究要旨：一般住民の肝炎コホートを用い、HCV自然治癒関連因子と肝発癌関連因子について宿主因子との関連を含め解析した。IL-28B遺伝子多型とHCV自然治癒との関係を検討したところ、メジャーホモタイプにおいて有意に自然治癒の頻度が高く、HCV持続感染者においてはヘテロ/マイナータイプの頻度が高かった。HCV自然治癒に関連する因子をCox比例ハザードモデルにより解析したところ、IL-28B遺伝子多型が自然治癒に最も寄与する因子であった。

さらに本コホートにおける発癌リスクを検討すると、性別、ALT値、genotype、BMI、HCV RNA、腹部超音波検査所見が有意な因子であったが、HCV抗体陽性例1,078名の肝発癌調査を加味してIL-28B遺伝子多型との関連をみると、肝発癌例と非発癌例において多型の頻度に差があった。また本コホート観察開始から20年間のALT値変動と生命予後を調査したところ、ALT値の変動と宿主因子に関連がみられた。またHCV RNA陽性者では陰性者に比べ、肝疾患関連死の頻度が高かった。住民ベースのHCV抗体陽性者における肝炎コホート研究からは、IL-28B遺伝子多型がHCV感染者の様々な自然予後を規定する宿主因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

HCV 持続感染者の 20–30%を占めるとされる無症候性キャリアでは、ALT 値が正常であるにもかかわらずウイルスの自然排除が行われないことが多いことから、実際、感染 HCV の複製機構が自然に止まりウイルス排除に向かうことは非常に稀な現象と考えられる。

HCV 持続感染後のウイルス血症からの自然治癒や肝発癌をはじめとする自然予後・経過についてはいまだ不明な点が多いが、病院コホートにおいて

は、宿主因子 IL-28B 遺伝子多型が、ペグインターフェロン、リバビリン併用治療効果に影響するのみならず、HCV 自然治癒に関連することが示されており (Thomas et al; Nature 2009, Rauch et al; Gastroenterology 2010)、さらに HCV 感染に伴う肝発癌と複数の宿主因子との関連が報告されているが (Kumar et al; Nat genet 2011, Miki et al; Nat Genet 2011)、住民コホートにおける IL-28B 遺伝子多型と HCV 感染予後との関連はいまだ結論に至っていない。そこで一般住民の肝炎コホートを