

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (肝炎等克服緊急対策研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名： (日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

補助事業課題名： (日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

補助事業担当者 (日本語) 相崎英樹  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Chief, Hideki Aizaki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名： (日本語) 総括・SVR 後肝組織の微小構造の解析・新たな検査系の開発  
(英語) Summary・Analysis of microstructure of post-SVR liver tissue・Development of a new inspection system

補助事業分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

#### II. 成果の概要 (総括研究報告)

C型慢性肝炎(CH)の治療ではSVR後の肝障害、発癌は大きな問題である。本研究では、今後増加するSVR症例の適切な管理のため、SVR後の肝病態の解明を目指した。

インターフェロン(IFN)治療にてSVRとなった症例を対象とした観察研究を行った。5年発癌率は2.4%、10年発癌率は12.2%であった。インターフェロン治療によるSVR後の発癌リスクは、高齢、男性、線維化進行、AFP高値であり、肝がん既往のある症例でもAFP値が低下すると再発率が低下した。一方、DAA治療によるSVRでは高率にAFPが低下するが、肝がん治療歴がある場合にはAFP低下例からも再発率は高率であるため、指標にはならないことが判明した(小池、黒崎、平松、林)。

超免疫不全TK-NOGマウスを用いたHCV感染ヒト化肝臓キメラマウスにおけるSVRモデルを確立した。HCV RNA排除後も残存している微細構造変化は、SVR後の経過・予後に影響を及ぼす可能性が示唆された(坪田)。

次世代シーケンサーを用いた大規模ゲノム解析法により、HCV(+)慢性肝炎/肝硬変症例の肝組織には遺伝子異常が潜在していることを明らかにした。これらの遺伝子異常がSVR後の発癌に関

与している可能性が示唆された（丸澤）。C型肝炎のDAA含治療前後症例について血中代謝物の量的変動をメタボロミクスにより網羅的に解析した。主成分分析から、SVR達成例において治療前後の代謝物量が特徴的な変化を示すことを見出した。non-SVR患者群に比べSVR達成患者群で治療後有意に変動する代謝物を同定した（鈴木）。

SVR後肝がんには持続する軽微な炎症が関与する可能性がある。肝微小炎症の免疫学的機序の解明を通して、SVR後肝がんの病態を明らかにすることを目的とする。肝がん周囲線維芽細胞は正常肝由来線維芽細胞に比べてIL-6、IL-8、CCL2の産生が亢進していることを明らかにした（考藤）。非肝臓組織でのHCV感染に関与する宿主因子の同定と解析を行ったところ、非肝臓細胞でもHCVは潜伏感染しうることが示唆された（福原）。

SVR症例でも肝臓組織内ではHCV RNAが検出されたことから、SVR症例でもHCVが潜在している可能性が示された。SVR症例の肝臓組織の電顕で多くのオルガネラ異常が観察されたことから、SVR後も電顕病理学的に”post-SVR syndrome”といえる病態が継続している可能性が示され（相崎、飯島）、SVR後も長期的なフォローアップの必要性が見出された。

Carcinogenesis after SVR remains problematic. This study aimed to elucidate the liver pathology after SVR and to improve the management of the increasing number of SVR-patients.

The patients with chronic hepatitis C who were treated by interferon (IFN)-based therapy and achieved SVR were enrolled. Cumulative incidence rate of hepatocellular carcinoma (HCC) for 5- and 10-year after SVR were 2.4% and 12.2%, respectively. Risks of HCC development after SVR by IFN based therapy was older age, fibrosis, male and elevated AFP. In DAA therapy, serum AFP levels decrease even in patients with prior HCC. However, recurrence occurred in these patients despite low AFP. Therefore, decreased AFP after SVR by DAA could not be a hallmark of no risk of recurrences (Koike, Kurosaki, Hiramatu, Hayasi).

We are successful in developing an SVR model by using an HCV-infected humanized liver TK-NOG mouse. The remaining microstructural changes even after HCV elimination may have an impact on clinical course and prognosis of chronic liver disease after achievement of SVR (Tubota).

Using comprehensive genome analyses by next-generation sequencing technique, we revealed that various genetic alterations are latently accumulated in the liver with HCV-related cirrhosis, suggesting that those genetic aberrations might contribute to the development of HCC in patients after eradication of HCV (Marusawa). Using capillary electrophoresis with electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry, global analysis of metabolic products in sera of hepatitis C patients was carried out. Principal component analysis of the metabolome data revealed distinct dynamic changes in metabolites from the pre-antiviral treatment group and those from the SVR group. We also found that several metabolites in the serum are differentially regulated according to treatment outcome (Suzuki). It has been postulated that residual minimal inflammation is involved in hepato-carcinogenesis after the clearance of HCV. In this research project, we aimed to clarify the immunological mechanisms of such residual liver inflammation in patients who attained SVR. Cancer-associated fibroblasts secrete more IL-6, IL-8 and CCL2 than non-cancerous fibroblasts, thereby inducing M2 microphage and enhancing invasiveness of surrounding hepatoma cells (Kanto). In current study, we evaluated the involvement of host factors in the propagation of HCV in nonhepatic cells. Current data suggest that HCV can persistently infect non-hepatic tissues (Fukuhara).

Structural abnormalities in organelles such as nuclear membrane disruption, cristae destruction in swollen mitochondria, as well as vacuolation and membrane vesicle formation of the ER were identified in hepatocytes of SVR-patients regardless of the time after achieving SVR (Aizaki, Iizima). Abnormal hepatocellular organelles in SVR-patients indicate a persistent disease state (post-SVR syndrome).

Long-term follow-up of patients is recommended after achieving SVR.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2件、国際誌 4件)

1. Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. *J Virol.* 2016 12;90(19):8464-77.
2. Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep.* 2016 27;6:28688.
3. Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- $\kappa$ B Activation. *J Gen Virol.* 2016 97(4):887-92.
4. Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. *J Virol.* 2016 90(6):3093-111.
5. 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字、ここまでわかった C 型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮する C 型肝炎治療、Mebio、メジカルビュー社、東京、2017;34(1):4-13.
6. 相崎英樹、脇田隆字、C 型肝炎治療における新時代の幕開け、C 型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム、医薬ジャーナル、医薬ジャーナル社、大阪 2016;52:67-70.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Bivalent vaccine antigen for Japanese encephalitis virus and Hepatitis C virus. 口頭、Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24. 国内.
2. Prolactin regulatory element binding protein and Surfeit 4 are involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. 口頭、Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24. 国外.
3. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. 口頭、Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2016. 9. 6-9. 国内.
4. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories. 口頭、Gewaid HE, Aoyagi H, Watashi K, Suzuki R, Aly H, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Wakita T, Aizaki H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15. 国内.

5. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. ポスター、Zaitzu T, Aoyagi H, Matsuda M, Watanabe N, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura Y, Wake K, Suzuki T, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15. 国内.
  6. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. ポスター、Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Wakita T. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15. 国内.
  7. Role of lipid droplets in the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals. ポスター、Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15. 国内.
  8. Surfeit 4 is involved in HCV replication by interacting with NS4B. Positive-strand RNA viruses, ポスター、Lingbao Kong L, Aoyagi H, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H, Austin, TX, 2016. 5. 2-5. 国外.
  9. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. 口頭、Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki S, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19. 国外.
  10. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 口頭、青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坂巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016 年 5 月 13-15 日. 国内.
  11. スフィンゴ脂質の C 型肝炎ウイルス複製における役割の解析. ホッサムゲワイド、口頭、青柳東代、渡士幸一、鈴木亮介、熊谷圭悟、山地俊之、深澤征義、酒巻有里子、市野瀬志津子、花田賢太郎、脇田隆字、相崎英樹. 第 58 回日本脂質生化学学会 秋田、2016 年 6 月 9-10 日. 国内.
  12. Aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against DAAs. 口頭、Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. 日本ウイルス学会第 64 回学術集会, 札幌, 2016 年 10 月 23-25 日. 国内.
  13. CV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化、口頭、青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、H 広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム、広島、2016 年 6 月 25 日. 国内.
  14. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化, 口頭、青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、會澤信弘、政木隆博、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、第 41 回日本肝臓学会東部会、東京、2016 年 12 月 8-9 日. 国内.
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
1. 肝炎ウイルス検査のすすめ、相崎英樹、脇田隆字、くらしの豆知識、国民生活センター、東京、2016、200-201. 国内.
  2. 肝炎ウイルスについて、相崎英樹他、知って肝炎&感染研一般公開、2016/10/1, 国内.

(4) 特許出願  
なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業  
(英語)

研究開発課題名 : (日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長 相崎 英樹  
所属 役職 氏名 : (英語)

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) SVR 後肝組織のゲノム解析  
開発課題名 : (英語) Genetic analysis of post-SVR liver with HCC development.

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 医学研究科 消化器内科 准教授 丸澤宏之  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Marusawa, Associate Professor,  
Dep. Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 相崎 英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 2件）

1. Eso Y, Takai A, Matsumoto T, Inuzuka T, Horie T, Ono K, Uemoto S, Lee K, Edelmann W, Chiba T, Marusawa H. MSH2 dysregulation is triggered by proinflammatory cytokine stimulation and is associated with liver cancer development. *Cancer Research*. 2016, 76, 4383-93.
2. Takeda H, Takai A, Inuzuka T, Marusawa H. Genetic basis of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma: linkage between infection, inflammation and tumorigenesis. *Journal of Gastroenterology*. 2017, 52, 26-38.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Inflammation-mediated genetic instability during the development of gastrointestinal cancers, 口頭, Marusawa H. THE 5<sup>th</sup> International Forum of JSG. 2016/04/22, Tokyo, Japan.
2. Genomic of hepatocellular carcinoma: Hepatitis virus infection and hepatocarcinogenesis. (International Session (Symposium)) : Genomic approaches to uncover clonal structure and oncogenic potential of liver cirrhosis, 口頭, Kim SK, Ogawa S, Marusawa H. JDDW2016. (第58回日本消化器病学会大会. 第20回日本肝臓学会大会. 合同), 2016/11/3, 兵庫.
3. 肝炎症発癌における DNA ミスマッチ修復遺伝子 MSH2 の発現低下と変異パターンの関連性, 口頭, 恵莊裕嗣, 高井淳, 千葉勉, 妹尾浩, 丸澤宏之. 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 神奈川.
4. 肝癌の発生母地としての肝硬変組織に潜在するゲノム異常, 口頭, 金秀基, 吉田健一, 垣内伸之, 上田佳秀, 南口早智子, 海道利実, 白石友一, 宮野悟, 羽賀博典, 上本伸二, 妹尾浩, 小川誠司, 丸澤宏之. 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 神奈川.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の病態に関する研究

(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

実施期間：平成28年 4 月 1 日 ～ 平成29年 3 月 3 1 日

分担研究 (日本語) SVR後肝組織の微小炎症の免疫学的機序の解明

開発課題名：(英語) Investigation of immunological mechanisms in minimal inflammation in the liver of patients who cleared HCV

研究開発分担者 (日本語) 考藤 達哉

所属 役職 氏名：(英語) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Director General, Tatsuya Kanto

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立感染症研究所・ウイルス二部・相崎英樹 総括研究報告を参照。

SVR 後肝がんには持続する軽微な炎症が関与する可能性がある。肝微小炎症の免疫学的機序の解明を通して、SVR 後肝がんの病態を明らかにすることを目的とする。本研究班では以下を明らかにした。

1. 肝線維芽細胞を、非 SVR 肝がん組織（切除肝）から分離し、肝がん細胞やマクロファージの形質・機能に及ぼす影響を検討した。癌から分離した線維芽細胞は、免疫抑制型（M2）マクロファージを誘導し肝がん細胞の浸潤能を亢進させた。肝がん周囲線維芽細胞は正常肝由来線維芽細胞に比べて IL-6、IL-8、CCL2 の産生が亢進していることを明らかにした。
2. 2 型糖尿病患者の肝がん例・非肝がん例を対象に、糖尿病疾患関連遺伝子 SNP と発がんとの関連性を検討した。肝がん群では非肝がん群に比べて、PNPLA3 G アリル頻度が高く、PNPLA3 GG アリル陽性者の中では肝がん群で JAZF1 G アリル頻度が高かった。PNPLA3 G アリル、JAZF1 G アリルは糖尿病肝がんのリスク因子であることを明らかにした。
3. 非アルコール性脂肪肝炎患者を対象とし、肝組織マクロファージの頻度と線維化進展度（F 因子）との関連性を検討した。肝浸潤マクロファージ数（CD68 陽性細胞/視野）は線維化が進展するに連れて増加した。脂肪肝における線維化進展にマクロファージが関与することを明らかにした。

It has been postulated that residual minimal inflammation is involved in hepato-carcinogenesis after the clearance of HCV. In this research project, we aimed to clarify the immunological mechanisms of such residual liver inflammation in patients who attained SVR. We demonstrated the following findings.

1. We established an ex vivo system that maintains fibroblasts directly separated from the resected liver tissue. By using this system, we compared the functions of fibroblasts obtained from liver cancer and that from non-cancerous tissue. Cancer-associated fibroblasts secrete more IL-6, IL-8 and CCL2 than non-cancerous fibroblasts, thereby inducing M2 microphage and enhancing invasiveness of surrounding hepatoma cells.
2. We examined whether SNPs, reported as susceptible genes to DM, are involved or not in the occurrence of liver cancer in non-B, non-C type 2 DM patients. In patients with HCC, the frequency of PNPL3 G allele was higher than those without HCC. Furthermore, in patients with PNPL3 G allele, JAZF1 G allele frequency in HCC patients was higher than those without HCC. Therefore, PLPLA3 G and JAZF1 G alleles could be risk factors of liver cancer in non-viral type 2 diabetic patients.
3. We examined the relationship between infiltrated macrophage and the stage of liver fibrosis in patients with NAFLD/NASH. The number of CD68+ cells (macrophages) in the liver was positively correlated with fibrosis stage, suggesting that macrophage could play some roles in fibrogenesis of the liver.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 2 件）

1. Ueyama, M., Nishida, N., Korenaga, M., Korenaga, K., Kumagai, E., Yanai, H., Adachi, H., Katsuyama, H., Moriyama, S., Hamasaki, H., Sako, A., Sugiyama, M., Aoki, Y., Imamura, M., Murata, K., Masaki, N., Kawaguchi, T., Torimura, T., Hyogo, H., Aikata, H., Ito, K., Sumida, Y., Kanazawa, A., Watada, H., Okamoto, K., Honda, K., Kon, K., **Kanto, T.**, Mizokami, M., and Watanabe, S. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 51, 370-379, 2016
2. Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Korenaga M, Ishida T, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Watanabe S, Mizokami M, **Kanto T\***. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. Oct 14;6:35282. doi: 10.1038/srep35282. 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Doi H, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Fukai M, Kamiyama T, Taketomi A, Mizokami M and **Kanto T**. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The Liver Meeting 2016: The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of AASLD. Boston, U.S.A, November, 2016 (poster).
2. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Doi H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M and **Kanto T**. Pro-angiogenic Tie2-expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Japan Society of Hepatology, Single Topic Conference, Hepatocellular carcinoma. September, 2016, Kanazawa, Japan (Poster).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 2 8 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Liver disease after eradication of HCV by antiviral therapy

研究開発担当者 (日本語) 武蔵野赤十字病院 消化器科部長 黒崎 雅之  
所属 役職 氏名：(英語) Masayuki Kurosaki, Director Department of Gastroenterology and  
Hepatology, Musashino Red Cross Hospital

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所ウイルス第二部・室長

相崎英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Joko K, Goto T, Watanabe H, Mitsuda A, Uchida Y, Hasebe C, Tsuruta S, Kimura H, Koike T, Akamatsu T, Mashiba T, Ochi H, Nakamura Y, Tsuchiya K, **Kurosaki M** & Izumi N. Effects of anti-viral therapy for hepatitis C following treatment of hepatocellular carcinoma: survey findings of the Japanese Red Cross Liver Study Group. *Hepatol Res* 2016; 46:251-258.
2. Yasui Y, Abe T, **Kurosaki M**, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Nakakuki N, Takada H, Tamaki N, Suzuki S, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Hashiguchi A, Sakamoto M & Izumi N. Elastin Fiber Accumulation in Liver Correlates with the Development of Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2016; 11:e0154558
3. Tamaki N, **Kurosaki M**, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Mizokami M, Narimatsu H & Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2015; 45:E82-88.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究

(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科内科学専攻 教授 小池 和彦

所属 役職 氏名：(英語) Kazuhiko Koike, MD, PhD. Professor & Chairman

Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) SVR 後肝癌を含む肝病変の発生・変化に関する研究

開発課題名：(英語) Study on development and change of liver lesions including hepatocellular carcinoma after sustained virological response

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立感染症研究所 室長 相崎 英樹 総括研究報告を参照。

東京大学消化器内科通院中の C 型慢性肝炎患者を対象に 1)ファイブロスキャンによる肝弾性値の悪化・改善を SVR の有無を中心に後方視的に検討した。2)経口剤による HCV 治療前後の肝弾性値を検討すべく前向き研究を開始した。3)SVR 後発癌を検討するための多施設共同研究を開始した。

In patients with chronic hepatitis who were followed in the Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital, 1) we performed a retrospective study to investigate the change in

liver stiffness measured by FibroScan based on presence or absence of sustained virological response (SVR), 2) we launched a prospective study to investigate liver stiffness change before and after direct-acting antiviral therapy, and 3) we launched a multicenter cohort study to investigate hepatocarcinogenesis after SVR.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Shiina S, Koike K. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65(6):1272-1273.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝炎ウイルス制御下時代の肝癌診療 ウイルス肝炎合併肝癌における肝炎ウイルス制御状況について. パネルディスカッション, 建石良介, 南達也, 小池和彦. 第 24 回日本消化器関連学会週間(JDDW) 2016/11/3, 神戸
2. The prediction of hepatocellular carcinoma development and overall survival in chronic hepatitis C using liver stiffness measurement: a long-term outcome study. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Wake T, Nishibatake M, Fujiwara N, Sato M, Minami T, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Koike K. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) The Liver Meeting, poster session, 2016/11/12. Boston, MA
3. C 型肝炎患者における肝弾性値測定. 口演, 中込良, 建石良介, 増崎亮太, 近藤真由子, 藤原直人, 佐藤雅哉, 南達也, 榎奥健一郎, 中川勇人, 浅岡良成, 近藤祐嗣, 小池和彦. 第 24 回日本消化器関連学会週間(JDDW)2016/11/4 (神戸)
4. Recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with all-oral regimens in patients who underwent curative treatments. Nakagomi R, Tateishi R, Wake T, Nishibatake M, Fujiwara N, Sato M, Minami T, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Koike K. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (HCV), poster session, 2016/10/13. Kyoto, Tokyo
5. C 型慢性肝炎病態別の肝弾性値の推移. ポスター発表, 中込良, 建石良介, 増崎亮太, 近藤真由子, 藤原直人, 佐藤雅哉, 南達也, 榎奥健一郎, 中川勇人, 浅岡良成, 近藤祐嗣, 小池和彦. 第 52 回日本肝臓学会総会 2016/5/20 (幕張)
6. Sequential measurement of liver stiffness in patients with HCV with or without sustained response. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Kondo M, Fujiwara N, Sato M, Minami T, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Koike K. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), poster session 2016/2/21. Tokyo, Japan
7. 我が国における B 型・C 型肝炎の変化. ワークショップ, 建石良介, 藤原直人, 小池和彦. 第 51 回日本肝臓学会総会 2015/5/21 (熊本)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の病態に関する研究

(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 坪田 昭人 総合医科学研究センター 基盤研究施設 教授

所属 役職 氏名：(英語) The Jikei University School of Medicine Professor Akihito Tsubota

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立感染症研究所 ウイルス第二部 相崎英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 10 件）

1. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Yoshizawa K, Arai T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Aizawa Y, Iwakiri K. Association between vitamin D deficiency and pre-existing resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants. *Hepatology Res*. 2016 Aug 2.
2. Kinoshita C, Nagano T, Seki N, Tomita Y, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Satoh K, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Aizawa Y. Hepatitis C virus G1b infection decreases the number of small low-density lipoprotein particles. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(29), 6716-25.
3. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Okubo T, Arai T, Nakagawa A, Kondo C, Iwakiri K. Effects of sorafenib combined with low-dose interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Int J Clin Oncol*. 2016, 21(4), 676-83.
4. Altinel K, Hashimoto K, Wei Y, Neuveut C, Gupta I, Suzuki AM, Dos Santos A, Moreau P, Xia T, Kojima S, Kato S, Takikawa Y, Hidaka I, Shimizu M, Matsuura T, Tsubota A, Ikeda H, Nagoshi S, Suzuki H, Michel ML, Samuel D, Buendia MA, Faivre J, Carninci P. Single-Nucleotide Resolution Mapping of Hepatitis B Virus Promoters in Infected Human Livers and Hepatocellular Carcinoma. *J Virol*. 2016, 90(23), 10811-22.
5. Kato K, Abe H, Ika M, Yonezawa T, Sato Y, Hanawa N, Shimizu S, Endo S, Matsuo R, Tsubota A. C-Arm Cone Beam Computed Tomography Guidance for Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2017, 92(3), 142-52.
6. Nakagawa A, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Narahara Y, Iwakiri K. Usefulness of portal vein pressure for predicting the effects of tolvaptan in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(21), 5104-13.
7. Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol*. 2017, 52(1), 94-103.
8. Inoue T, Hmwe SS, Shimada N, Kato K, Ide T, Torimura T, Kumada T, Toyoda H, Tsubota A, Takaguchi K, Wakita T, Tanaka Y. Clinical Significance of Two Real-Time PCR Assays for Chronic Hepatitis C Patients Receiving Protease Inhibitor-Based Therapy. *PLoS One*. 2017, 12(1), e0170667.
9. Furihata T, Morio H, Zhu M, Suzuki Y, Ide H, Tsubota A, Fu Z, Anzai N, Chiba K. Human organic anion transporter 2 is an entecavir, but not tenofovir, transporter. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2017, 32(1), 116-9.
10. Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Asano T, Yoshizawa K, Okubo T, Chuganji Y, Aizawa Y, Tanaka Y, Iwakiri K. Daclatasvir and asunaprevir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with chronic kidney disease. *Hepatology Res* (in press).

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化, 口頭, 青柳東代, 飯島尋子, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坂巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田

- 隆字, 相崎英樹, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13, 国内.
2. Genotype 1 C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビルの初期治療反応と抗ウイルス効果の関係, ポスター, 加藤慶三, 安部 宏, 井家麻紀子, 清水晶平, 佐藤祥之, 望月 司, 塙紀子, 米澤 健, 遠藤慎治, 松尾亮太, 坪田昭人, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19, 国内.
  3. 実臨床における Genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対するソホスブビル, リバビリン併用療法の治療成績, 口頭, 近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 加藤慶三, 安部 宏, 大久保知美, 新井泰央, 中川 愛, 糸川典夫, 坪田昭人, 相澤良夫, 岩切勝彦, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内.
  4. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化, 口頭, 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹, 第 12 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム, 2016/6/25, 国内.
  5. C 型肝炎ウイルス治療後ウイルス学的著効症例の肝細胞の超微細構造の観察, 口頭, 相崎英樹, 飯島尋子, 青柳東代, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 藤井さやか, 會澤信弘, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 第 23 回肝細胞研究会, 2016/7/8, 国内.
  6. Ultrastructure of liver cells in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response, Oral, Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H, The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2016/9/7, 国内.
  7. 本邦における NAFLD 患者と血清ビタミン D 代謝, ポスター, 新井泰央, 厚川正則, 大久保知美, 中川 愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 加藤慶三, 坪田昭人, 岩切勝彦, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11/3, 国内.
  8. C 型慢性肝炎における背景因子の特徴による薬剤選択, ポスター, 厚川正則, 島田紀朋, 大久保知美, 安部 宏, 加藤慶三, 三上 繁, 坪田昭人, 池上 正, 中願寺義通, 岩切勝彦, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11/4, 国内.
  9. Efficacy and safety of ombitasvir/ritonavir/paritaprevir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease, Poster, Arai T, Atsukawa M, Ikegami T, Mikami S, Shimada N, Tsubota A, Kato K, Abe H, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K, AASLD 2016 (The Liver Meeting, the 67th Conference of American Association for the Study of Liver Diseases), 2016/11/12, 国外.
  10. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化, 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8, 国内.
  11. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response, Oral, Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H, APASL 2017 (The 26th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver), 2017/2/16, 国外.

(4) 特許出願  
該当する事項なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究

(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座  
教授 鈴木 哲朗

所属 役職 氏名：(英語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor  
Department of Virology and parasitology,  
Hamamatsu University School of Medicine

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) C型肝炎の治療前後における血中代謝物の網羅的比較解析

開発課題名：(英語) Serum metabolomics analysis of hepatitis C patients before and after the chemotherapy

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第二部 相崎英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. PLA2G4C is Involved in HCV induced lipid droplet accumulation, 口頭, Ito M, Fukasawa M, Kohara M, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
2. Critical Role of the Basic Residue Clusters within Domain- I of HCV Core in Interaction with Viral Genome and Particles assembly, ポスター, Shi G, Matsuda M, Suzuki R, Wakita T, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
3. Critical role of CREBH activation induced in HCV-infected cells in enhancing profibrogenic responses in nearby hepatic stellate cells, ポスター, Chida T, Ito M, Nakashima K, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
4. C型肝炎ウイルス感染による脂肪滴蓄積への PLA2G4C の関与について, 口頭, 伊藤昌彦, 深澤征義, 小原道法, 鈴木哲朗, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

1. TGF-beta 受容体の活性化を抑制する活性を有する化合物、そのスクリーニング方法、並びにC型肝炎ウイルスに起因する疾患の予防又は治療のための組成物. 小嶋聡一、原 詳子、松本武久、高谷大輔、鈴木哲朗、坂田幸太郎. 特許番号：ZL201180042019.7 登録日：2016年4月20日（中国）

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名： (日本語) HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against  
HCV

研究開発担当者 (日本語) 医学部・教授・飯島 尋子  
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Medicine Professor Hiroko Iijima

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) SVR 後肝組織の微小構造の解析  
開発課題名： (英語) Analysis of microstructure of liver tissue of SVR patients

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所・ウイルス第二部・相崎英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 青木智子, 飯島尋子, 西口修平. SVR 後肝癌例は IFN 治療前後の肝硬変が高い. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016, 5 東京.
2. 高田亮, 岸野恭平, 霜野良弘, 中野智景, 長谷川国大, 楊和典, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 池田直人, 西村貴士, 西川浩樹, 岩田恵典, 榎本平之, 飯島尋子, 西口修平. C 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療における M2BPGi の臨床的意義. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016, 5 東京.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業  
肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 微生物病研究所・助教・福原 崇介  
所属 役職 氏名：(英語) Research Institute for Microbial Diseases・  
Assistant Professor・Takasuke Fukuhara

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

II. 成果の概要(総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合  
研究開発代表者：国立感染症研究所・室長・相崎 英樹 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0 件、国際誌 3 件)

1. Yamamoto S, Fukuhara T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Shiokawa M, Mori H, Wada M, ShimaR, Okamoto T, Hiraga N, Suzuki R, Chayama K, Wakita T, Matsuura Y. Lipoprotein Receptors Redundantly Participate in Entry of Hepatitis C Virus. PLoS Pathogens. 2016, 12, e1005610.
2. Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensate for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. Journal of Virology. 2016, 90, 8464-77.
3. Fukuhara T, Yamamoto S, Ono C, Nakamura S, Motooka D, Mori H, Kurihara T, Sato A, Tamura T, Motomura T, Okamoto T, Imamura M, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y, Chayama K, Matsuura Y. Quasispecies of Hepatitis C Virus Participate in Cell-Specific Infectivity. Scientific Reports. 2017, 7, 45228.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. G28A mutation facilitates an efficient propagation of HCV in miR-122-independent manner,

口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌コンベンションセンター、2016/10/24、国内

2. G28A mutation is necessary for an efficient propagation of HCV in miR-122 deficient condition, 口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 京都国際会議場、2016/10/12、国内
3. CHARACTERIZATION OF MIR-122-INDEPENDENT PROPAGATION OF HCV, 口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, American Society for Virology 2016 Meeting, Virginia Tech、2016/6/19、国外
4. VLDLR has redundant role with SR-B1 and LDLR in lipid associated HCV entry, 口頭, 福原崇介, 山本聡美, 小野慎子, 田村友和, 森寛行, 河内悠華子, 上村健太郎, 岡本徹, 松浦善治, American Society for Virology 2016 Meeting, Virginia Tech、2016/6/19、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis
- 研究開発課題名： (日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV
- 研究開発担当者 (日本語) 平松 直樹  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology, Osaka Rosai Hospital.  
Assistant Director. Naoki Hiramatsu
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) SVR 後の肝発癌とそのリスク因子の研究  
開発課題名： (英語) Risk factors related to HCC incidence in patients with HCV  
infection after SVR.
- 研究開発分担者 (日本語) 平松 直樹  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立感染症研究所ウイルス第二部 相崎 英樹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. The impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. 2016 Oct;88(10):1776-84.
2. Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, Suda T, Yoshioka T, Onishi Y, Aono S, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Okuzaki D, Fukuhara T, Matsuura Y, Hiramatsu N, Takehara T. CD14+ monocyte-derived Galectin-9 induces NK cell cytotoxicity in chronic hepatitis C. Hepatology. 2017 Jan;65(1):18-31.
3. Kai Y, Hikita H, Morishita N, Murai K, Nakabori T, Iio S, Hagiwara H, Imai Y, Tamura S, Tsutsui S, Naito M, Nishiuchi M, Kondo Y, Kato T, Suemizu H, Yamada R, Oze T, Yakushijin T, Hiramatsu N, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. Baseline quasispecies selection and novel mutations contribute to emerging resistance-associated substitutions in hepatitis C virus after direct-acting antiviral treatment. Sci Rep. 2017 Jan 30;7:41660. doi: 10.1038/srep41660.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ※“C型肝炎に対する抗ウイルス効果と著効後肝発癌について 一多施設共同研究一” シンポジウム「C型肝炎治療の新時代と将来への展望」平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎. 第102回日本消化器病学会総会(東京) 2016 国内
2. “C型肝炎著効例における肝線維化ならびに肝発癌抑制について 一多施設共同研究一” シンポジウム「C型肝炎治療の新時代にむけて」平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎. 第52回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 国内
3. “肝炎ウイルス制御例における肝発癌リスクについて 一多施設共同研究一” パネルディスカッション 山田涼子、平松直樹、竹原徹郎. 第20回日本肝臓学会、第58回日本消化器病学会大会(神戸) 2016 国内
4. “肝癌治療後C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の有効性と安全性” シンポジウム「肝細胞癌根治治療後の肝炎ウイルス治療の展開」薬師神崇行、平松直樹、竹原徹郎. 第20回日本肝臓学会大会、第58回日本消化器病学会大会(神戸) 2016 国内

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願  
なし

平成 2 8 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 肝炎等克服緊急対策事業  
(英語) Program for basic and clinical research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究  
(英語) Pathological study in SVR patients after antiviral treatment against HCV

研究開発担当者 (日本語) 林 和彦

所属 役職 氏名：(英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology  
of Hepatology, Associate Professor, Kazuhiko Hayashi

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) HCV に対する抗ウイルス治療後の病態に HCV 変異が与える影響  
開発課題名：(英語) The effect of HCV mutation on the pathogenesis in patients with SVR.

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所ウイルス第二部・室長・相崎 英樹

インターフェロン (IFN) 治療にて SVR となった 529 例を対象とした。男性 291 例、女性 230 例、平均年齢 55 歳、観察期間の中央値は、5.8 年である。ダイレクトシーケンス法にてコア領域と NS5A 領域のインターフェロン感受性決定領域(ISDR)を解析した。SVR 後のフォローアップ率は 3 年 80%、5 年 70%、7 年 45%と低下し、その後は横ばいであり、SVR 後のフォローの周知の必要性が指摘できた。観察中の発癌例は、529 例中 17 例であり、5 年発癌率 2.4%、10 年発癌率 12.2%であった。17 例の肝発癌症例は非発癌例と比較では、発癌例に男、高齢、高 ALT、高 GGTP、PT 低値、血糖高値、線維化進展、ISDR 変異の多数例が多く存在した。Cox 比例ハザードモデルによる SVR 後発癌に寄与する因子は、単変量で年齢、性、ALT、線維化、ISDR であり、多変量では ISDR のみが有意な因子であった。今回の研究では、治療前の ISDR 変異の測定は IFN 治療効果のみでなく、SVR 後発癌の予知に有用となる可能性が示唆された。

総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 6 件)

1. Tachi Y, Hirai T, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H.  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy predict regression of liver fibrosis in patients with sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016, 31, 1001-8.
2. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Miyata A, Ohara K, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016, 44, 346-55
3. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Nishimura D, Goto H, Hirooka Y. A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? *Clin J Gastroenterol*. 2016, 9, 252-6.
4. Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T. Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV. *Antivir Ther*. 2016 In press
5. Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Kumada T, Yoshioka K, Goto H, Hirooka Y. Real World Data of Daclatasvir and Asunaprevir Combination Therapy for HCV Genotype 1b Infection in Patients With Renal Dysfunction. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 in press.
6. Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Kumada T, Yoshioka K, Goto H, Hirooka Y. Daclatasvir and asunaprevir treatment in patients with severe liver fibrosis by HCV genotype 1b infection: Real world data. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The antiviral therapy based on HCV NS5A resistant mutations in patients with hepatitis C virus genotype 1b, 口頭, 林 和彦、石上雅敏、石津洋二、葛谷貞二、本多 隆、廣岡芳樹、後藤秀実, 第25回アジア太平洋肝臓病学会議, 2016/2/, 国内
2. Risk Factor for Development of HCC in Patients Who are Eradicated Hepatitis C Virus, ポスター, 安田 諭、石上雅敏、石津洋二、葛谷貞二、本多 隆、林 和彦、廣岡芳樹、後藤秀実, 第25回アジア太平洋肝臓病学会議, 2016/2/23, 国内
3. ダグラスビル + アスナプレビル治療症例におけるHCV抗原特異的免疫応答の変化について, 口頭, 加藤 幸一郎、石上 雅敏、林 和彦、本多 隆、葛谷 貞二、石津 洋二、新家 卓郎、野村 彩、安田 諭、伊藤 隆徳、安藤 祐資、山本 健太、石川 哲也、中野 功、後藤 秀実, 第52回日本肝臓学会総会, 2016/5/20、国内
4. C型慢性肝炎 genotype 1b に対する IFN適格、IL28B、Y93H変異を用いた治療アルゴリズムの経済的硬化についての検討, 口頭、林 和彦、石上 雅敏、本多 隆、葛谷 貞二、石津 洋二、新家 卓郎、加藤 幸一郎、野村 彩、安田 諭、伊藤 隆徳、安藤 祐資、山本 健太、石川 哲二、中野 功、後藤 秀実、第52回日本肝臓学会総会, 2016/5/20、国内
5. C型慢性肝炎、代償性肝硬変に対する Daclatasvir + Asunaprevir 併用療法 多施設共同研究の実臨床データより, 石上雅敏、林 和彦、後藤秀実, 第52回日本肝臓学会総会, 2016/5/21、国内
6. Cost Effectiveness of an Algorithm for Antiviral Therapy Based on Eligibility of Interferon Therapy, a Single-Nucleotide Polymorphism of Interleukin 28b, and NS5A-Resistant Variants in Chronic Hepatitis C, ポスター, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. DDW 2016, 2016/5/22, 海外
7. Analysis of drug resistance associated amino acid variants in patients with hepatitis C virus who failed direct acting antivirals therapy. ポスター, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. APASL2016 single topics conference, 2016/6/11, 海外
8. The Changes of Hepatitis C Virus-Specific Immune Responses during Daclatasvir and Asunaprevir Therapy. 口演, Kato K, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. APASL2016 single topics conference, 2016/6/11, 海外
9. The impact of HBV infection on the chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals therapy. 口演, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. 3<sup>rd</sup> International Monothematic Conference on Viral Hepatitis C 2016/9/30, 海外
10. The effect of direct-acting antiviral therapy for patients with hepatitis C virus B virus coinfection. ポスター, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, 国内
11. Efficacy of dual oral therapy with asunaprevir and daclatasvir for elderly patients with hepatitis C. ポスター, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, 国内
12. C型慢性肝炎 (genotype 1a と 3a) に対する Direct acting antivirals 治療について, ポスター, 林 和彦、石上 雅敏、本多 隆、葛谷 貞二、石津 洋二、新家 卓郎、加藤 幸一郎、野村 彩、安田 諭、伊藤 隆徳、安藤 裕資、山本 健太、石川 哲也、廣岡 芳樹、後藤 秀実, JDDW 2016, 2016/11/3, 国内

13. I F Nフリーレジメンによる線維化進行C型肝炎例治療－DCV+ASV多施設共同研究より, ポスター, 石上 雅敏、林 和彦、後藤 秀実, JDDW 2016, 2016/11/3, 国内
14. Interferon free therapy for chronic hepatitis C genotype 1a in Japan. ポスター, Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. APDW 2016, 2016/11/4, 国内
15. Effect of daclatasvir and asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis or compensated cirrhosis by HCV genotype 1b infection with RAV negative population; from real world data, ポスター Ishigami M, Hayashi K, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. AASLD meeting 2016, 2016/11/11, 海外
16. Effect and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis or compensated cirrhosis by HCV genotype 1b infection in patients with renal dysfunction; From real world data, ポスター Ishigami M, Hayashi K, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Goto H. AASLD meeting 2016, 2016/11/11, 海外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願