

課題番号 : 24指101

研究課題名 : 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・テラプレビル併用療法における有害事象発現に関与する宿主側因子、および耐性ウイルスの出現動態に関する多施設共同前向き研究

主任研究者名 : 正木尚彦

分担研究者名 : 正木尚彦

キーワード : C型慢性肝炎、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、有害事象、高速シーケンサー、遺伝子多型 (SNPs)

目的: C型慢性肝炎1型・高ウイルス量のいわゆる難治例に対するペグインターフェロン・リバビリン2剤併用療法による著効率は初回治療例で約50%に留まっていた。その後、2011年11月にプロテアーゼ阻害剤テラプレビルが臨床応用されたことにより、本剤を加えた3剤併用療法が可能となり、治療期間が48~72週から24週に短縮されたにもかかわらず、初回治療例における著効率は73%と上昇し、再燃例、無効例においても88%、34%と満足すべき治療効果が得られるようになった。しかし、有害事象として、従来の2剤併用療法に比して高度貧血や重篤な皮膚症状の出現が問題となっているほか、他のプロテアーゼ阻害剤に対する交叉耐性ウイルスの出現など新たな課題も提起されている。さらに、本邦ではペグインターフェロン・リバビリン併用療法の対象患者の年齢中央値は60歳と、欧米に比して著しく高齢化しており、特に、貧血が問題となる高齢女性患者での著効率が有意に劣るなど、わが国特有の問題点も少なくない。リバビリンによる高度貧血の発現にはITPA遺伝子多型 (SNPs) の関連することが報告されているが (Nature 2010)、ITPA SNPがmajorの場合に高度貧血をきたす確率は45%程度であり、必ずしも十分な予測因子ではない。さらに、皮膚症状の発現に関与する宿主側因子については全く不明である。本研究では、新規にペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビル3剤併用療法を開始する1型・高ウイルス量患者を前向きに登録し、genome-wide association study (GWAS)により高度貧血、皮膚症状を始めとする有害事象発現に関連する宿主側因子の検出を目指す。それと同時に、テラプレビル耐性ウイルスの出現動態について、高速シーケンサーを用いた詳細な検討を行う。尚、申請者らは、IL28B SNPsがペグインターフェロン・リバビリン併用療法の宿主側治療効果予測因子としてきわめて重要であることを報告しているが (Nature genetics 2009)、新規に開始する3剤併用療法におけるその有用性の検証も併せて行うこととする。

研究成果 (3年間) :

1. テラプレビル3剤併用療法治療効果予測因子に関与する検討

本研究協力施設のほか、東京大学、九州大学の協力を得て症例を収集した。国内の全国21施設において3剤併用療法を施行された1型高ウイルス量C型慢性肝炎症例のうち、テラプレビルを8週間以上投与した121例を対象として、臨床背景および著効率について検討を行った。本療法においてIL28B non-TTでは十分な著効率を達成しえず、適応の選択が課題となったため、2剤併用療法においてIL28Bとの併用による効果予測の精度の向上が報告されている治療前血清interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) 値を用いて、IL28B non-TTにおける3剤併用療法の治療適応選択の可能性について検討した。

全症例における治療前血清IP-10値は平均489 (118-2,011) pg/mLであった。TTにおけるSVR有無別のIP-10の差異は認められなかったが、non-TTにおいてSVR例480 pg/mL、non-SVR例624 pg/mL (p=0.015) とnon-SVR例において高値であった。IP-10のROC解析を行い (AUC 0.691、p=0.015)、カットオフ値を450 pg/mLとして2群に分けて検討を行ったところ、non-TTにおけるSVRは、IP-10値

450 pg/mL 未満では 76 %、450 pg/mL 以上で 43 % ($p=0.0011$)と、non-TT では IP-10 高値群の SVR は有意に低値であった。さらに、RVR 達成の有無により層別したところ、IP-10 低値かつ RVR 達成の場合 SVR 82%、IP-10 高値かつ RVR 非達成の場合 SVR 27%と、SVR が期待できる患者の選択が可能と考えられた。本研究成果については、研究協力者（山極洋子研究員）が第 50 回日本肝臓学会総会（平成 26 年 5 月）において報告し、現在、原著論文を英文誌に投稿中である。

2. 重症皮疹発現に関与する宿主側因子の探索

他の研究班の協力を得て収集した 384 症例について、AXIOM Genome-Wide-ASIIarray にてタイピングを行った。背景は男性 214 例、女性 170 例、皮疹グレード 0/1/2/3=182/43/109/50 例である。Dish QC>0.82, overall call rate 0.991 とタイピングの品質は担保された。日本人に人種を限定し、SNP フィルタリングにより、最終的に 380 例、417769 SNPs が解析に用いられた。いずれのモデルにおける関連解析においても有意水準である $p<10^{-8}$ を満たす SNP は同定できなかったため、本検討に使用したアレイに搭載されていない SNP との関連の推定を行うため、imputation 解析を行った。GWAS における関連解析にて $p<10^{-5}$ を満たす 141 SNPs を対象（グレード 3）とし、1000 人ゲノムプロジェクトの日本人データを参照とし関連解析を行った。 $p<10^{-6}$ を満たす 25 SNPs のうち 22 SNPs は第 6 染色体上の、主として HLA 領域に存在した。その他の SNPs については、実検体においてタイピング、関連解析を施行したところ有意な結果が得られなかったため、本研究では東京大学人類遺伝学教室の Khor 博士が日本人の HLA imputation 測定法として新規に開発した HIBAG R package を用いて解析した（Pharmacogenomics J 2015; 1-8）。その結果、皮疹グレード 0 と 3 との比較において、HLA class II に分類される HLA-DRB1、HLA-DQB1 領域に重症皮疹発現に関連する有意な allele の存在が明らかとなった（各々、オッズ比 3.376 [$p=9.12E-06$]、オッズ比 2.907 [$p=7.15E-05$])。HLA-DRB1 領域における prediction accuracy は 98-99% ときわめて満足すべき数値が報告されているが、最終確認として実検体の allele genotyping を TaqMan 法にて現在実施中である。

Subject No. : 24A101
Title : Nation-wide, multi-center study for host genetic factors contributing to the severe adverse events of the triple therapy with pegylated interferon/ribavirin/telaprevir as well as for the predictive factors for the virologic response in patients with chronic hepatitis C
Researchers : Naohiko Masaki, Yoko Yamagiwa
Key word : chronic hepatitis C, genome-wide association study, adverse events, next generation sequencer, genetic polymorphism

Background and Aims :

The rates of sustained virologic response (SVR) to pegylated interferon (Peg-IFN)/ribavirin (RBV) in hard-to-cure chronic hepatitis C (CHC) with genotype 1 and high viral load had remained as low as 50%. However, after the introduction of the triple therapy with Peg-IFN/RBV/telaprevir (TVR), SVR rates increased up to 73% in the interferon-naïve CHC patients. As for TVR, several kinds of the severe adverse events (SAE) such as anemia and skin rashes have been special concern in Japan, as compared with the other developed countries. In particular, the higher incidence of severe skin rashes such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrosis has been reported in the phase 3 clinical study, which was performed in Japan. Thereafter, dose reduction of TVR and earlier use of corticosteroid seemed to lower the incidence of severe skin rashes in clinical settings, however the possibility of the ethnic genetic factors has not been fully investigated so far. The aims of this study were 1) To evaluate the predictive factors for virologic response to the triple therapy, and 2) To explore the host genetic factors contributing to severe skin rashes in Japanese CHC patients.

Results:

1. The predictive factors for virologic response to the triple therapy

Two hundred and eighteen patients were initially enrolled from nation-wide 21 hospitals participating in this study. Out of them, 121 patients were selected for the final analysis with the following exclusion criteria: TVR less than 8 weeks or Peg-IFN/RBV less than 24 weeks (n=49) except cessation because of virologic failure such as viral breakthrough or persistent detection of HCV-RNA; splenectomy (n=11); partial splenic artery embolization (n=1); missing data (n=36). Among 121 patients, SVR and non-SVR were obtained in 96 patients (79.3%) and 25 patients (20.7%), respectively. By univariate analysis, higher WBC counts, higher hemoglobin levels, higher albumin levels, lower FIB-4 index, and higher initial dose of TVR were significantly associated with SVR. In addition, response to prior IFN treatment, *IL28* genotype, HCV core 70 aa substitution and RVR achievement were significantly different between SVR and non-SVR. The SVR rates were 96% and 55%, in patients with *IL28B* TT genotype and non-TT genotype, respectively. We measured serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10), a cytokine belonging to the CXC chemokine family and one of the interferon-stimulated genes (ISGs). Serum IP-10 levels were significantly lower in patients with SVR (359

[250-589] pg/mL) than those in patients with non-SVR (566 [378-802] pg/mL); $P = 0.016$). By multivariate analysis including these 10 variables, *IL28B* TT genotype and RVR achievement were selected as predictive factors for SVR in the triple therapy. In the ROC curve analysis of serum IP-10 levels for SVR, the area under the curve was 0.656 ($P < 0.05$), and a cut-off value of 450 pg/mL, determined at a sensitivity of 70%. After stratification of virologic response by *IL28B* genotype and serum IP-10 levels, the SVR rates were not significantly different between the higher IP-10 group and the lower IP-10 group, in patients with the *IL28B* TT genotype. In contrast, in patients with the *IL28B* non-TT genotype, SVR rates in the higher IP-10 group (38%) were significantly lower than those in the lower IP-10 group (74%, $P < 0.05$). It is strongly suggested that determinations of serum IP-10 levels before treatment could be useful for predicting favorable virologic response to the triple therapy, especially in patients with *IL28B* non-TT genotype.

2. The host genetic factors contributing severe skin rashes in Japanese CHC patients

We performed genotyping by AXIOM Genome-Wide ASI 1 Array in 384 patients treated with the triple therapy (male: female = 214:170). The gradings of skin rashes were categorized into 0 to 3, of which numbers of the cases were 182, 43, 109, and 50, respectively. After confinement of the ethnicity to Japanese and SNP filtering, 380 cases and 417769 SNPs were utilized for further analysis. However, no significant SNPs were identified by GWAS with the P -value less than 10^{-8} . To speculate the association with the other SNPs, which are not equipped in AXIOM Genome-Wide ASI 1 Array platform, imputation analysis was preliminarily performed in patients with grade 3 skin rashes, using 1000 Genomes Project JPT data as reference. Twenty-two out of 25 SNPs with P -value less than 10^{-6} were located in HLA region on chromosome 6th.

The novel methodology for HLA imputation, HIBAG R package, which was recently developed by Dr. Khor, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (Pharmacogenomics J 2015; 1-8), demonstrated two alleles in HLA-DRB1 and HLA-DQB1 regions, significantly contributing to severe skin rashes (grade 3). Although the prediction accuracy was reported to be as high as 98-99% in HLA-DRB1 region, we are now performing allele genotyping by the TaqMan assay, using extracted DNA samples of these targeted patients.

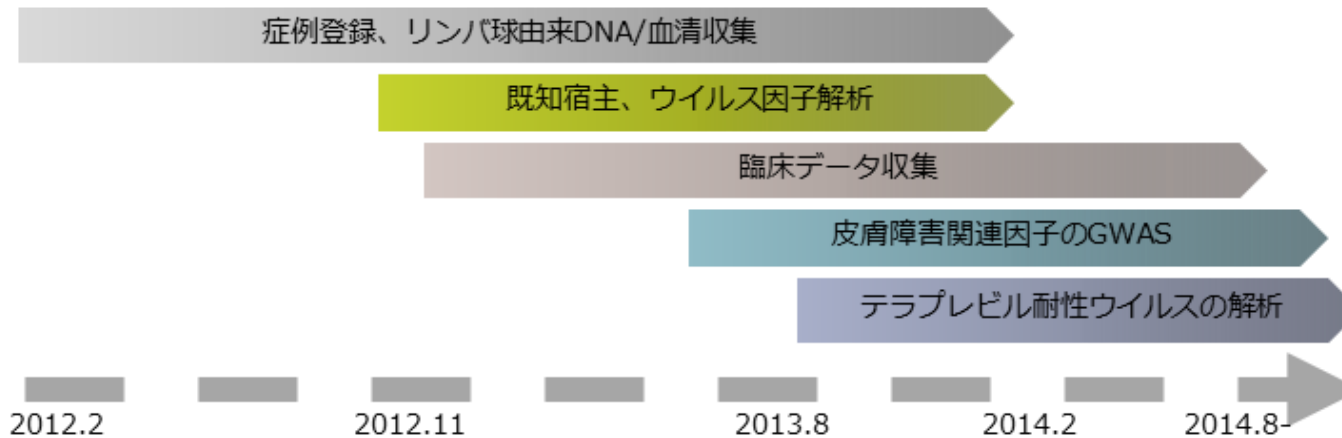
C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビル併用療法における有害事象発現に関与する宿主側因子、および耐性ウイルスの出現動態に関する多施設共同前向き研究

(平成24～26年度)

研究代表者: 正木尚彦

研究協力者: 山極洋子

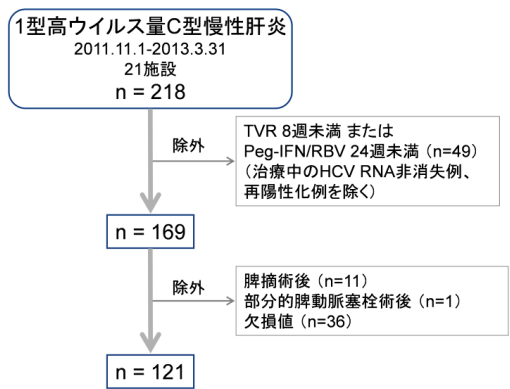
24指101研究のロードマップ



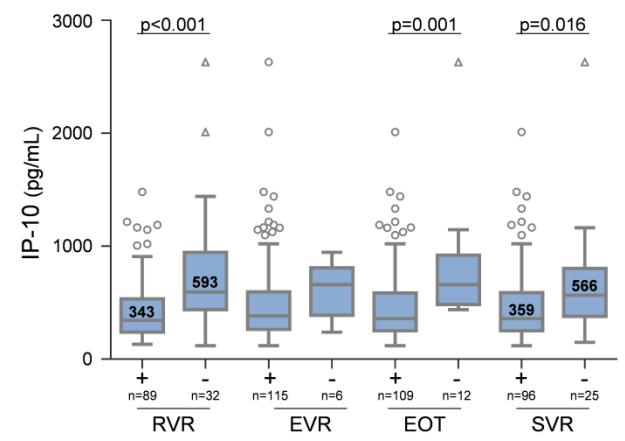
1. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビル併用療法の治療効果予測因子に関する検討

(全国21施設との多施設共同研究：分担研究)

対象



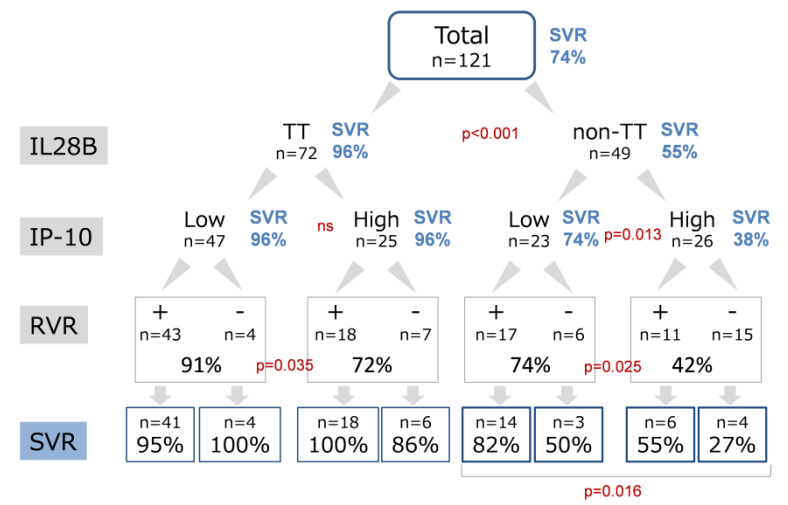
ウイルス学的効果と血清IP-10値 (n=121)



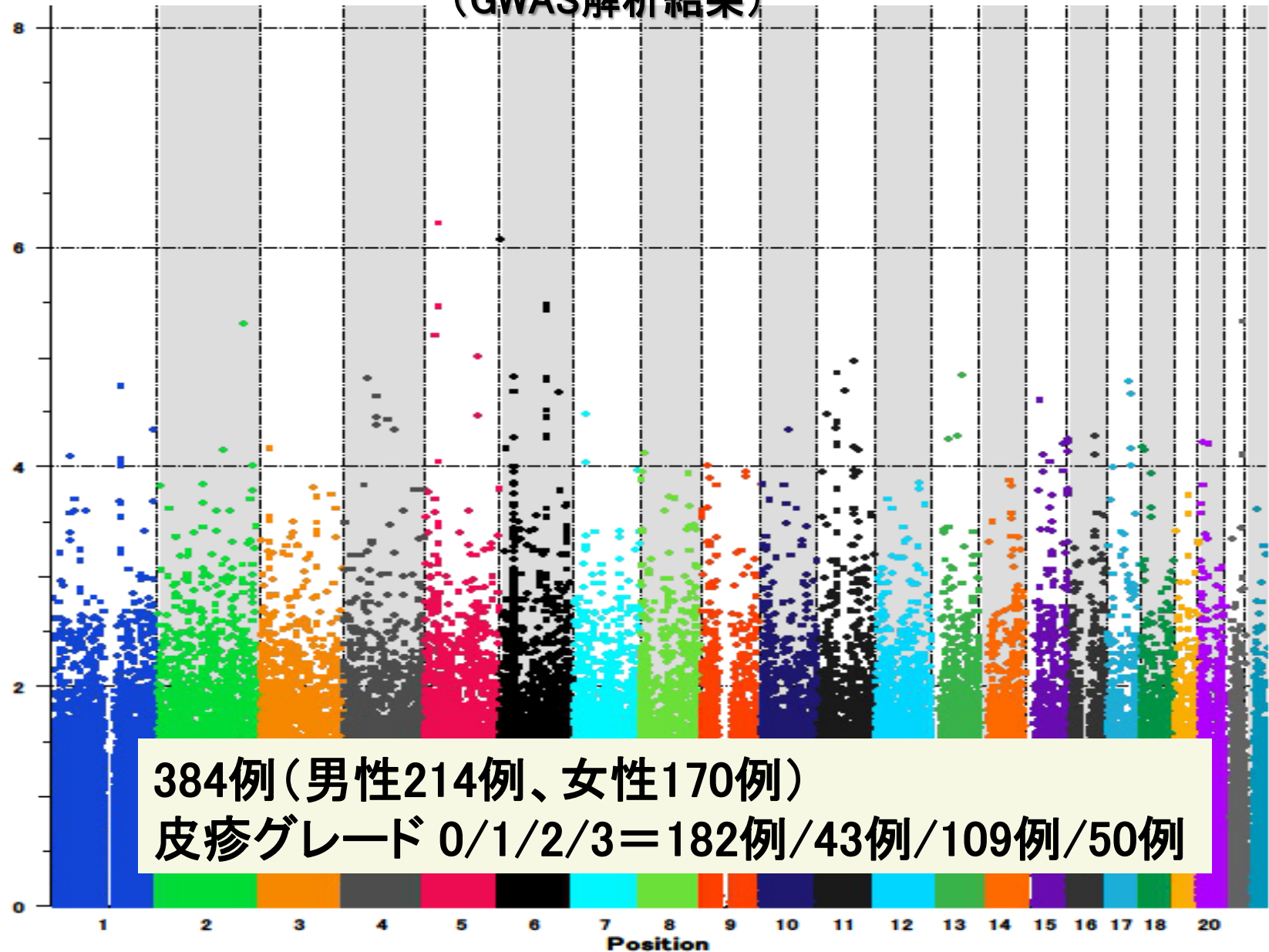
Predictive factors associated with sustained virologic response to telaprevir-based therapy	SVR		P-value	undetectable		P-value
	n=121	n=96		n=21	n=16	
Gender			0.666			
Male	37 (30)	10 (10)				
Female	39 (32)	11 (11)				
Age (year)	60 (34-65)	62 (36-66)	0.132			
Body weight (kg)	64 (54-70)	59 (52-69)	0.240			
WBC count (x10 ³ /L)	4900 (4118-5913)	4300 (3423-5370)	0.036	1.000	1.000-1.001	0.513
Hemoglobin (g/dL)	14.2 (13.2-15.2)	13.3 (12.8-14.6)	0.026	1.283	0.740-2.224	0.374
Platelet count (x10 ³ /L)	163 (118-202)	146 (129-183)	0.182			
Albumin (g/dL)	4.2 (4.0-4.5)	4.0 (3.7-4.5)	0.884	3.065	0.473-54.200	0.180
T-bil (mg/dL)	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.6-1.0)	0.954			
AST (IU/L)	40 (31-64)	43 (35-62)	0.316			
ALT (IU/L)	49 (29-80)	51 (37-69)	0.888			
GGT (IU/L)	38 (24-67)	50 (35-77)	0.058			
Cr (mg/dL)	0.70 (0.5-0.80)	0.64 (0.33-0.76)	0.173			
FIB-4	2.16 (1.40-3.09)	2.63 (1.96-4.65)	0.644	1.109	0.736-1.670	0.622
Response in prior treatment			<0.001			
Never	33 (24)	6 (6)	0.583	0.110-3.104		0.529
Relapse	42 (34)	3 (3)	3.296	0.506-21.437		0.212
No response	21 (22)	16 (16)	1			
IL28B genotype			<0.001			
TT	69 (57)	3 (3)	23.037	1.638-140.972		0.003
Non-TT	27 (23)	21 (21)	1			
IP-10 (pg/mL)	359 (250-589)	566 (378-802)	0.016	1.021	0.838-1.216	0.812
HCV-RNA (log IU/mL)	6.6 (6.2-7.0)	6.7 (6.4-7.0)	0.453			
Cure 78 as substitution			0.020			
WTd	59 (61)	9 (25)	0.335	0.073-1.546		0.161
NonWTd	37 (39)	16 (44)	1			
Initial dose of TVR			0.003			
2250 mg/day	21 (23)	5 (20)	2.245	0.463-10.876		0.315
1500 mg/day	43 (47)	26 (80)	1			
Initial dose of TVR (mg/kg/day)	30.9 (25.1-34.0)	28.2 (22.9-32.8)	0.091			
Initial dose of Peg-IFN (mg/kg/week)	1.48 (1.39-1.59)	1.50 (1.40-1.59)	0.539			
Initial dose of RBV (mg/kg/day)	11.3 (10.3-12.2)	10.8 (8.6-11.7)	0.075			
Average dose of TVR (mg/kg/day)	25.6 (21.7-31.2)	23.2 (18.9-29.9)	0.032			
Average dose of Peg-IFN (mg/kg/week)	1.44 (1.38-1.54)	1.41 (1.36-1.54)	0.454			
Average dose of RBV (mg/kg/day)	8.7 (8.9-10.1)	6.7 (5.7-8.2)	0.001			
RVR			<0.001			
Achieved	79 (82)	10 (40)	5.228	1.207-22.653		0.027
Not achieved	17 (18)	17 (69)	1			

・ISG (interferon-stimulated gene) の一つであるinterferon-gamma-inducible protein -10 (IP-10)値を含めて解析した。
 ・SVRに関連する因子として単変量解析では白血球数、ヘモグロビン値、アルブミン値、FIB-4値、前治療歴、IL28Bゲノタイプ、IP-10値、HCVコア70番アミノ酸変異、テラプレビル初期投与量、およびRVR(治療開始4週目までのウイルス消失)が選択された。
 ・多変量解析ではホスト側因子であるIL28Bメジャー、治療因子であるRVR達成のみが有意であった。

血清IP-10値測定はIL28B non-TT群で有用



2. テラプレビル重症皮疹に関連する宿主因子 (GWAS解析結果)



・収集し得た検体のN数が十分ではないため、GWAS結果をreplicationすることは断念した。このプラットフォームに載っていないSNPで有意なものがあるかを調べる目的で、fine mappingは行わず、In silicoのImputation解析を実施したところ、 $p < 10^{-6}$ 以上のSNPが5番染色体上2個、6番染色体上に22個、11番染色体上に1個見出された。これらの中には $p < 10^{-7}$ 以上のSNPが3個含まれていた。

・しかし、5番、11番染色体上のSNPについて実検体においてタイピング、関連解析を施行したが、有意な結果は得られなかった。

・6番染色体はMHCの産物HLAをコーディングしており、薬疹発現に関連する可能性が高いと考えられた。最近、東京大学人類遺伝学教室のKhor博士らにより開発された日本人のHLA imputation測定法HIBAG R packageを用いた解析を行った。

・皮疹グレード0と3との比較において、HLA class IIに分類されるHLA-DRB1、HLA-DQB1領域に重症皮疹発現に関連する2つのalleleの存在が明らかとなった（各々オッズ比3.376 [$P = 9.12E-06$]、2.907 [$P = 7.15E-05$]）。

・現在、実検体のallele genotypingをTaqMan法で実施中である。

コントロールの違いによるORの変化

DRB1*0X:0Y			
Case	Control	OR	P-value
Grade3	Grade0		
2n=100	2n=364		
27	39	3.376	9.12E-06
Grade3	Grade0-2		
2n=100	2n=668		
27	56	4.042	2.24E-08

DQB1*0Z:0W			
Case	Control	OR	P-value
Grade3	Grade0		
2n=100	2n=364		
28	42	2.907	7.15E-05
Grade3	Grade0-2		
2n=100	2n=668		
28	73	3.170	2.46E-06

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・ テラプレビル併用療法の治療効果予測因子に関する検討

**(24指101研究の分担研究として遂行した
全国21施設との多施設共同研究)**

分担研究者: 正木尚彦

研究協力者: 山極洋子

対象

1型高ウイルス量C型慢性肝炎
2011.11.1-2013.3.31
21施設
n = 218

除外

TVR 8週未満または
Peg-IFN/RBV 24週未満 (n=49)
(治療中のHCV RNA非消失例、
再陽性化例を除く)

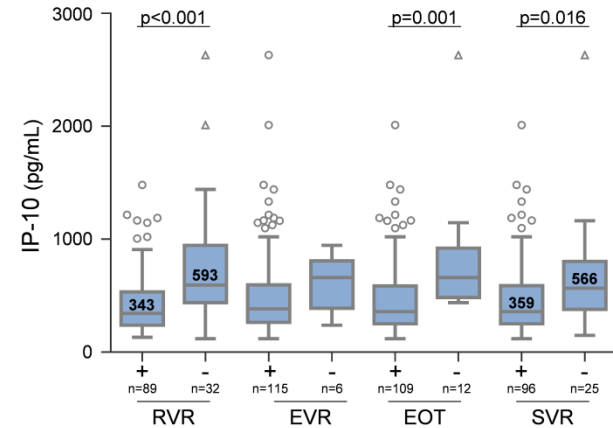
n = 169

除外

脾摘術後 (n=11)
部分的脾動脈塞栓術後 (n=1)
欠損値 (n=36)

n = 121

ウイルス学的効果と血清IP-10値 (n=121)

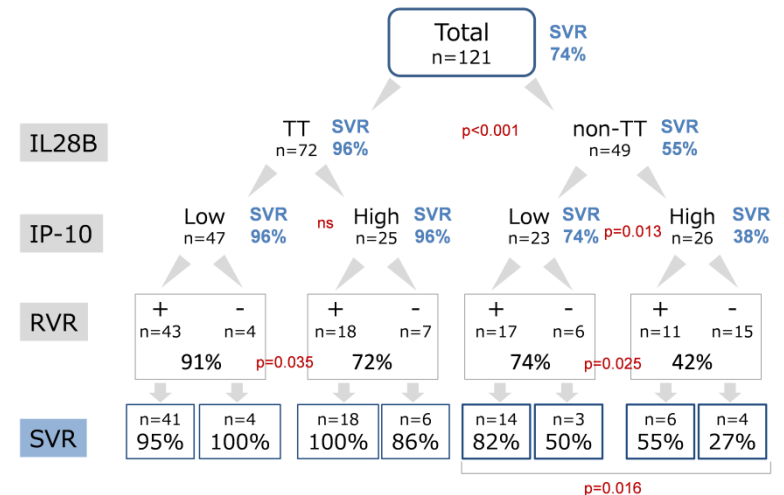


Predictive factors associated with sustained virologic response to telaprevir-based therapy

	SVR n=121	Non-SVR n=96	P-value	OR	95% CI	P-value
Gender			0.666			
Male	77 (63)	10 (10)				
Female	39 (32)	17 (18)				
Age (year)	60 (36-65)	62 (36-66)	0.132			
Body weight (kg)	64 (54-70)	59 (52-69)	0.240			
WBC count (x10 ⁹ /L)	4900 (4118-5913)	4300 (3423-5370)	0.026	1.000	1.000-1.001	0.533
Hemoglobin (g/dL)	14.2 (13.2-15.2)	13.3 (12.8-14.6)	0.026	1.283	0.740-2.224	0.374
Platelet count (x10 ⁹ /L)	163 (13.8-20.2)	14.6 (12.9-18.2)	0.182			
Albumin (g/dL)	4.2 (4.0-4.5)	4.0 (3.7-4.5)	0.884	3.065	0.473-54.200	0.180
T-bil (mg/dL)	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.6-1.0)	0.954			
AST (IU/L)	40 (31-46)	43 (35-42)	0.316			
ALT (IU/L)	49 (29-80)	51 (37-49)	0.888			
GGT (IU/L)	38 (24-67)	50 (35-77)	0.058			
Cr (mg/dL)	0.70 (0.5-0.80)	0.64 (0.33-0.76)	0.173			
FIB-4	2.16 (1.40-3.09)	2.63 (1.96-4.65)	0.644	1.109	0.736-1.670	0.622
Response to prior treatment			<0.001			
Never	33 (27)	6 (6)	0.583	0.110-3.104	0.529	
Once	42 (34)	3 (3)	3.296	0.506-21.437	0.212	
Two	21 (17)	16 (16)	1			
IL28B genotype			<0.001			
TT	69 (57)	3 (3)	23.037	1.638-140.972	0.001	
non-TT	27 (22)	21 (21)	1			
IP-10 (pg/mL)	359 (250-589)	566 (378-802)	0.016	1.021	0.838-1.216	0.812
HCV-RNA (log IU/mL)	6.6 (6.2-7.0)	6.7 (6.4-7.0)	0.433			
Core 70 aa substitution			0.020			
Wild	59 (49)	9 (9)	0.333	0.073-1.546	0.161	
Mutant	37 (30)	16 (16)	1			
Initial dose of TVR			0.003			
2250 mg/day	51 (42)	5 (5)	2.245	0.463-10.876	0.315	
1500 mg/day	43 (35)	26 (26)	1			
Initial dose of TVR (mg/kg/day)	30.9 (25.1-34.0)	28.2 (22.9-32.8)	0.091			
Initial dose of Peg-IFN (mg/kg/week)	1.48 (1.39-1.59)	1.50 (1.40-1.59)	0.539			
Initial dose of RBV (mg/kg/day)	11.3 (10.3-12.2)	10.8 (8.6-11.7)	0.075			
Average dose of TVR (mg/kg/day)	25.6 (21.7-31.2)	23.2 (18.9-29.9)	0.032			
Average dose of Peg-IFN (mg/kg/week)	1.44 (1.38-1.54)	1.41 (1.36-1.54)	0.454			
Average dose of RBV (mg/kg/day)	8.7 (8.9-10.1)	6.7 (5.7-8.2)	0.001			
RVR			<0.001			
Achieved	79 (65)	10 (10)	5.228	1.207-22.653	0.027	
Not achieved	17 (14)	17 (17)	1			

・ISG (interferon-stimulated gene) の一つであるinterferon-gamma-inducible protein -10 (IP-10)値を含めて解析した。
 ・SVRIに関連する因子として単変量解析では白血球数、ヘモグロビン値、アルブミン値、FIB-4値、前治療歴、IL28B genotype、IP-10値、HCVコア70番アミノ酸変異、テラプレビル初期投与量、およびRVR(治療開始4週目までのウイルス消失)が選択された。
 ・多変量解析では宿主側因子であるIL28Bメジャー、治療因子であるRVR達成のみが有意であった。

血清IP-10値測定はIL28B non-TT群で有用



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指101

研究課題名：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・テラプレビル併用療法における有害事象発現に関与する宿主側因子、および耐性ウイルスの出現動態に関する多施設共同前向き研究

主任研究者名：正木尚彦

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Ex vivo induction of IFN- λ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.	Murata K, Sugiyama M, Kimuta T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramine S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, <u>Masaki N</u> , Mizokami M.	J Gastroenterol	49(1):126-37	2014
IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.	Khudayberganova D, Sugiyama M, <u>Masaki N</u> , Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.	PLoS ONE	2014 Mar 24;9(3):e93011 . doi: 10.1371/journal.pone.0093011 . eCollection	2014
Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	<u>Masaki N</u> , Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M.	J Gastroenterol Hepatol	29(12): 1996-2005	2014
Comparison of Peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, <u>Masaki N</u> .	Drug Design, Development and Therapy	9: 283-290	2015
Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, <u>Masaki N</u> .	Hepatol Res	in press	

研究発表及び特許取得報告について

Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsunami H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T.	J Gastroenterol	in press	
A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.	Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	J Gastroenterol	in press	
Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.	Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database.	BMC Public Health	15:566	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
多施設共同研究における3剤併用療法のウイルス学的効果と副作用の検討.	山極洋子、正木尚彦、西田奈央、杉山真也、竹田努、青木孝彦、是永匡紹、村田一素、今村雅俊、溝上雅史.	第17回日本肝臓学会大会 (JDDW2013)	東京	2013年10月

研究発表及び特許取得報告について

ペグインターフェロン/リバビリン/テラプレビル3剤併用療法における血清IP-10値による治療効果予測の検討.	山極洋子、正木尚彦、村田一素、西田奈央、杉山真也、考藤達哉、是永匡紹、今村雅俊、青木孝彦、竹田努、国際医療研究開発費24指101協力施設、平峯 智、古庄憲浩、小池和彦、溝上雅史.	第50回日本肝臓学会総会	東京	2014年5月
Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database.	Masaki N. Yamagiwa Y, Mizokami M.	APASL Liver Week 2013	Singapore	June, 2013
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患者受療状況、治療効果における地方圏差に関する検討.	正木尚彦、山極洋子、新保卓郎、協力自治体、溝上雅史.	第50回日本肝臓学会総会	東京	2014年5月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。