

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390195

研究課題名(和文)次世代シーケンサーを用いた統合的遺伝子解析による慢性C型肝炎の病態解明

研究課題名(英文)Clarifying the pathogenesis of chronic hepatitis C through comprehensive genetic analyses of the virus and host using next-generation sequencer

研究代表者

榎本 信幸 (ENOMOTO, Nobuyuki)

山梨大学・医学工学総合研究部・教授

研究者番号：20251530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎ウイルスは変異が多く、宿主においては多様な変異体の集合体(quasispecies)となつて、抗ウイルス治療あるいは肝炎の進展や肝発癌に関与することが考えられてきたが、従来詳細な検討は技術的に困難であった。本研究では、次世代シーケンス技術を導入し、quasispeciesとその動態の詳細な解析をコア領域、プロテアーゼ領域、NS5A領域に対して行うことにより、HCVのquasispeciesとその動態変化がDAA治療あるいは肝発癌過程といった病態に密接に関連することを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Hepatitis C virus has been considered to exist in a host as a complex mixture of various viral mutant subpopulations called as "quasispecies". However, analyzing viral quasispecies and its role in the pathogenesis of hepatitis has been difficult due to the technical limitation. In this study, through introducing the revolutionary technology of next-generation sequencing, we disclosed that the quasispecies state and its dynamics had a significant association with antiviral therapies as well as hepatocarcinogenesis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：HCV HCC 次世代シーケンス プロテアーゼ阻害剤 NS5A阻害剤

1. 研究開始当初の背景

- (1) 本研究は次世代大規模シーケンシング技術を慢性ウイルス性肝疾患解析に応用して、これまでとはまったく異なる次元での遺伝子解析による病態解明を行うものである。 研究代表者らは、これまで、肝炎ウイルスゲノムの多様性に基づく病態解明、治療応用に関して先進的成果を挙げ、本研究はこれを基盤に格段の進歩をもたらすものである。
- (2) C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus, HCV) は、国内において約 200 万人が感染しており、年間 3 万人以上が死亡する肝臓の主要な原因であり、その病原機構および増殖制御の解明は急務となっている。9,300 塩基の一本鎖 RNA ウィルスである HCV のゲノムは非常に多様性に富み、患者ごとにウイルスゲノム配列は異なる。さらには、HCV ゲノムは単一患者体内でも多彩な変異体の集合を成し、その構成は病態の進展とともに経時的に変化する。これに対応して C 型慢性肝炎の病態もまた多様性に富み、長期間病変の進展しない無症候性キャリアから、強い炎症を伴い肝硬変から肝臓に進展する症例が存在し、この HCV 病原性の多様性は HCV 変異体と宿主ゲノム多型・エピゲノム変化の相互作用に起因すると考えられる。
- (3) しかし、これまで宿主内の HCV 変異体の包括的な全貌は全く明らかとなっていない。 次世代シーケンサの一つである Genome Sequencer は数 100 塩基長の DNA 断片を同時並行的に大量にシーケンスし、短時間に数千万塩基におよぶ塩基配列決定を行うことが可能な、驚くべき次世代大規模シーケンシングが可能であり、これまでの HCV 遺伝子解析では全く不可能であった HCV 変異体の網羅的解析が可能となった。 また高速ゲノム・リシーケンス解析、DNA メチル化の網羅的解析による宿主ゲノム・エピゲノム解析も可能となる。
- (4) 研究代表者はこれまで、治療抵抗性 HCV の病態解明に関して、HCV 遺伝子変異による治療抵抗性の解析、HCV によるインターフェロン系攪乱機構の解析、HCV の治療抵抗性に関する宿主因子の解明を行ってきた。 この結果、現行のペグインターフェロン・リバビリン治療には NS5A 領域の ISDR 変異に加え、IRRDR 領域および core 蛋白 70 番変異が影響を与え

ていることを解明してきた。また、肝炎病態に関連するウイルス因子に関しては、HCV 感染において core 蛋白 70 番アミノ酸変異がインターフェロン耐性のみならず肝臓病変の進展・発癌に関連することを見出した。

- (5) 一方、宿主ゲノムに関しては 2009 年に IL28B 遺伝子の SNP (single nucleotide polymorphism) がインターフェロン治療抵抗性と密接に関連していることが明らかとされた。IL28B 遺伝子多型は治療効果のみならず、HCV の自然排除にも関与していることが報告されており、HCV 感染に対する宿主反応の中心的役割を担っていることが示唆されているがその機序は全く不明である。研究代表者は IL28B 変異と HCV コア遺伝子変異が密接に関連することを見出した。これは、特定の変異体が特定の宿主に持続感染することを示しており、このようなウイルスと宿主の相関は肝炎の多様な病態形成に重要であることを示唆している。
- (6) 本研究では、HCV 変異体の体内動態と IL28B に代表される宿主遺伝子変化を、次世代シーケンス技術を用いて統合的に解析し治療反応性、病態が患者ごとに異なるメカニズムを解明することを目指す。

2. 研究の目的

- (1) 本研究では、次世代シーケンシング技術を用いて、C 型肝炎ウイルスゲノムの宿主内での変異体の多様性、肝臓における遺伝子変異の超高感度検出をこれまでにはないレベルで、その全貌を解析してその生物学的、臨床的意義を明らかとする。
- (2) 本研究では種々の病態を呈した慢性 C 型肝炎患者の血液および肝臓組織 (生検試料) 内での多様な HCV 変異体を、次世代シーケンサを用いて網羅的に解析、HCV の病態を規定する HCV 変異体の動態を明らかとする。

3. 研究の方法

本研究では、次世代シーケンサを用いて多数の C 型肝炎患者より膨大な数の HCV 変異体の全遺伝子を高速に解析、各種の病態 (無症候性キャリア、肝炎、肝硬変、肝臓癌、抗ウイルス治療反応性) と関連する HCV 変異体の宿主内動態の全貌を解明する。また次世代シーケンシングによる宿主ゲノム情報とウイルス変異体動態との統合的解析を行う。

4. 研究成果
(H23年度)

(1) 病原性を規定する HCV 変異体の解明

肝発癌にかかわる HCV 全ゲノムの特徴を探索し、コア 70 番アミノ酸の変異が肝発癌に関与することを確認、さらに次世代シーケンサーを用いてコア 70 番変異の混在状態を解析、すべての症例でこの変異は患者体内において混在状態となっており、肝病変の進展と関連し経時的に変化することを明らかとした。特に肝発癌症例においては GGT の変動とコア 70 番変異の変動に相関が認められる可能性があり、変異コア蛋白による酸化ストレス増大などを介した肝細胞障害の増強が発癌過程に関連していることが示唆された。

(2) 抗ウイルス治療反応性を規定する HCV 変異体動態の解析

NS3 プロテアーゼ領域の変異についてはダイレクトシーケンシングにより 13 パーセントの症例においてプロテアーゼ阻害剤ナイーブ症例でも耐性変異が存在することが判明した。さらに次世代シーケンシングによる解析を行ったところ、大部分の症例で低頻度ではあるが、既に治療前から V36、T54 などの耐性変異が存在することを明らかとした。

(H24年度)

(3) 病態を規定する HCV 変異体の解明

肝発癌に関連する遺伝子として引き続いて次世代シーケンサーを用いてコア遺伝子に注目した解析を行い、コア 70 番遺伝子変異の混在状態と臨床病態との関連についてさらに詳細に明らかとした。一方、コア遺伝子領域全体の分子進化がコア 70 番遺伝子によって規定される可能性について系統樹解析を用いて明らかとした。

一方、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行症例において、コア、NS5A-ISDR、NS5A-IRRDR の 3 領域における治療開始前後超早期 24 時間での quasispecies 変化を検討し quasispecies とその動態が 3 領域ごとに独立してわずか 24 時間で大きく変化することを次世代シーケンサーを用いて明らかとした。

(4) プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤治療反応性を規定する HCV 変異体の解明

プロテアーゼ阻害薬、あるいは NS5A 阻害薬においては治療効果が期待される一方、これらの薬剤に対する自然耐性の存在が懸念されている。そこでこれらの薬剤に対する自然耐性を次世代シーケンサーを用いて検討したところ、プロ

テアーゼ阻害剤に対しては約 7-8 割に有意な変異を有すること、一方、NS5A 阻害剤に対しては約 3 割程度に有意な耐性変異を持つことを明らかとした。

(H25年度)

(5) プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤治療反応性を規定する HCV 変異体の解明

NS5A 阻害剤 daclatasvir 未投与の genotype 1b HCV 110 症例を対象とし、NS5A 領域の daclatasvir 耐性変異を deep sequencer を用いて解析し、0.1% 以上の耐性変異の混在を検出した。その結果、NS5A 耐性変異の中でも Y93H 変異は、34/110(30.9%)もの頻度で存在し、インターフェロン感受性を規定する宿主因子 IL28B SNP と有意に関連があることを明らかとした。

またプロテアーゼ阻害剤 telaprevir を含む 3 剤併用療法を導入した genotype 1bHCV34 症例を対象として、治療前後の血清を用い NS3 領域の deep sequence を行い、臨床的な telaprevir 耐性症例において telaprevir 耐性変異 HCV は、telaprevir を中止すると dominant な HCV は野生型に再び戻るものの、telaprevir 耐性変異 HCV は minor population として長期にわたり残存する可能性があることを明らかとした。さらにプロテアーゼ阻害剤 telaprevir を含む 3 剤併用療法における HCV ゲノムの多様性は宿主因子 IL28B SNP に有意に規定されることも明らかとした。

(6) 肝癌遺伝子変異の超高感度検出

東京医科歯科大学消化器内科との共同研究により、次世代シーケンス技術を用いた慢性肝炎、肝硬変組織における網羅的な癌遺伝子変異の高感度検出法の開発を行い、臨床検体を用いて解析を行った。すなわち肝癌 50 症例において 50 癌関連遺伝子 2800 変異部位にわたる網羅的な癌遺伝子変異の高感度検出を行ったところ、慢性肝炎から肝癌に至る過程で カテニン変異が肝発癌において重要な役割を担っていることを明らかとした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 35 件)

1. Maekawa S, Enomoto N. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin: a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* Jan;49(1) 163-4. 2014 (査読有)

2. Shen H, Yamashita A, Nakakoshi M, Yokoe H, Sudo M, Kasai H, Tanaka T, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Shindo H, Maekawa S, Enomoto N, Tsubuki M, Moriishi K. Inhibitory effects of caffeic Acid phenethyl ester derivatives on replication of hepatitis C virus. *PLoS One*.17;8(12) e82299. 2013 (査読有)
3. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N. Association of splenic MR elastographic findings with gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging*. Nov 14. ePub 2013 (査読有)
4. Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*.15;120(2) 229-37.2013 (査読有)
5. Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Deep-sequencing analysis of the association between the quasispecies nature of the hepatitis C virus core region and disease progression. *J Virol*.87(23) 12541-51. 2013 (査読有)
6. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. Jul 17. ePub 2013 (査読有)
7. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Ichikawa S, Araki T, Enomoto N. MR-based measurements of portal vein flow and liver stiffness for predicting gastroesophageal varices. *Magn Reson Med Sci*. 12(2) 77-86. 2013 (査読有)
8. Ichikawa S, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Araki T. Presence of a hypovascular hepatic nodule showing hypointensity on hepatocyte-phase image is a risk factor for hypervascular hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 39(2)293-7. 2013 (査読有)
9. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. *Hepatol Res*. Apr 5. ePub 2013 (査読有)
10. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, Chayama K, Sata M, Imawari M, Onishi S, Okita K. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon-alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatol Res*. Apr 19. ePub 2013 (査読有)
11. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 58(4) 1253-62. 2013 (査読有)
12. Shindo H, Maekawa S, Komase K, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komatsu N, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. IL-28B (IFN- 3) and IFN- synergistically inhibit HCV replication. *J Viral Hepat*. 20(4) 281-9. 2013 (査読有)
13. 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. 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*. 85(3) 449-58. 2013 (査読有)
14. Komase K, Maekawa S, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Serum RANTES level influences the response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Hepatol Res*.43(8) 865-75. 2013 (査読有)

15. Motosugi U, Ichikawa T, Araki T, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N. Bayesian prediction for liver fibrosis staging: combined use of elastography and serum fibrosis markers. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):450-1. (査読有)
16. Motosugi U, Ichikawa T, Koshiishi T, Sano K, Morisaka H, Ichikawa S, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Araki T. Liver stiffness measured by magnetic resonance elastography as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a preliminary case-control study. *Eur Radiol*. 2013 Jan;23(1):156-62. (査読有)
17. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Araki T. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci*. 2012;11(4):291-7. (査読有)
18. Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsushashi H, Izumi N, Kudo M; RETRY Study Group. Retreatment with peginterferon -2a + ribavirin in patients who failed previous peginterferon -2b + ribavirin combination therapy. *Dig Dis*. 2012;30(6):554-60. (査読有)
19. Fujimoto Y, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, de Voogd NJ, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Yamashita A, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of both protease and helicase activities of hepatitis C virus NS3 by an ethyl acetate extract of marine sponge *Amphimedon* sp. *PLoS One*. 2012;7(11):e48685. (査読有)
20. Sueki R, Maekawa S, Miura M, Kadokura M, Komase K, Shindo H, Kanayama A, Ohmori T, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Correlation between pretreatment viral sequences and the emergence of lamivudine resistance in hepatitis B virus infection. *J Med Virol*. 2012 Sep;84(9):1360-8. (査読有)
21. Yamashita A, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Fujita Y, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of hepatitis C virus replication and viral helicase by ethyl acetate extract of the marine feather star *Alloeocomatella* polycladia. *Mar Drugs*. 2012 Apr;10(4):744-61. (査読有)
22. Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis. *Hepatol Int*. 2011 August 17. (査読有)
23. Shindo H, Maekawa S, Komase K, Kadokura M, Sueki R, Miura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int*. 2011 August 17. (査読有)
24. Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One*. 2011;6(9):e24514. Epub 2011 Sep 15. (査読有)
25. Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus in genotype 2a infection reveals critical sites influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol Int*. 2011 Mar 20. (査読有)
26. Takaya D, Yamashita A, Kamiyo K, Gomi J, Ito M, Maekawa S, Enomoto N, Sakamoto N, Watanabe Y, Arai R, Umeyama H, Honma T, Matsumoto T, Yokoyama S. A new method for induced fit docking (GENIUS) and its application to virtual screening of novel HCV NS3-4A protease inhibitors *Bioorg Med Chem*. 12 September 2011 (査読有)

27. Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group. Cancer preventive effect of pegylated interferon -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis. *Hepatol Res*. 2011 Oct;41(10):955-964. (査読有)
28. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol*. 2011 Mar;54(3):439-48. (査読有)
29. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. *Hepatology*. 2011 Aug 24. (査読有)
30. 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 inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther*. 2011;16(5):685-94. (査読有)
31. Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N, Araki T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging*. 2011 Oct;29(8):1047-52. Epub 2011 Jul 19. (査読有)
32. Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Itakura J, Nakanishi H, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Sakamoto M, Izumi N. Expression of keratin 19 is related to high recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Oncology*. 2011;80(3-4):278-88. Epub 2011 Jul 7. (査読有)
33. 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/DDR1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011 Sep 1;20(17):3507-16. Epub 2011 Jun 9. (査読有)
34. Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, Chayama K, Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, Seya T, Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will there be an HCV meeting in 2020? Summary of the 17th international meeting on hepatitis C virus and related viruses. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):e1-5. Epub 2011 May (査読有)
35. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Sou H, Onohara K, Muhi A, Amemiya F, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Araki T. Outcome of hypovascular hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Jul;34(1):88-94. doi: 10.1002/jmri.22630. Epub 2011 May 23. (査読有)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 信幸 (ENOMOTO Nobuyuki)
山梨大学・医学工学総合研究部・教授
研究者番号：20251530

(2) 研究分担者

前川 伸哉 (MAEKAWA Shinya)
山梨大学・医学工学総合研究部・講師
研究者番号：70397298