

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590553

研究課題名(和文) PEG-IFN / RBV療法のC型肝炎治療効果を予測する新規バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) A novel biomarker predicting the response to pegylated interferon-alpha plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C

研究代表者

黒川 真奈絵 (Kurokawa, Manae S)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90301598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ペグインターフェロン・リバビリン療法(PEG-IFN /RBV)の新たな効果予測因子を探索した。C型肝炎23例の解析コホートで治療前血清の質量分析を行い、107個のペプチドを検出した。当該療法有効及び無効96例で、107個のペプチドイオン強度とヘモグロビン・BMI・年齢から作製したモデルのウイルス学的有効の予測能は感度70%、特異度92%、補体3fデアアルギニン(C3f-dR)のイオン強度と血小板数から作製したモデルでは感度59%、特異度88%であった。血清ペプチド、特にC3f-dRはPEG-IFN /RBV療法の有用な効果予測因子であり、補体のC型肝炎ウイルス除去への関与が示された。

研究成果の概要(英文)：Novel biomarkers predicting sustained virological response (SVR) to pegylated interferon alpha plus ribavirin (PEG-IFNalpha/RBV) were investigated. Peptides in pretreatment sera from patients with hepatitis C virus (HCV) were comprehensively analyzed by mass spectrometry. In total, 107 peptides were detected in a training set (n=23). In all the responders (who achieved SVR) and the non-responders (n=96), sensitivity and specificity of SVR in a model consisting of ion intensity of 107 peptides, hemoglobin, BMI, and age were 70% and 92%, and those in another model consisting of ion intensity of complement 3 f des-arginine (C3f-dR) and platelet count were 59% and 88%, respectively. Taken together, serum peptides, especially C3f-dR, would be useful predictors for SVR to PEG-IFNalpha/RBV. The complements may be involved in the HCV elimination.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：バイオマーカー C型肝炎 血清ペプチド 補体 ペグインターフェロン・リバビリン療法

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ペグインターフェロン $\alpha$ ・リバビリン療法 (PEG-IFN $\alpha$ /RBV) は、C 型慢性肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) においてジェノタイプ 1 感染等の難治例の標準治療として施行され、40-50% の症例にてウイルス学的有効 (sustained virological response, SVR) を示してきた (有効例、responders, Rs)。本療法で、全体の 20-30% は再発を示し (再発例、Relapsers)、残り 20-40% は無効である (無効例、non-responders, NRs)。PEG-IFN/RBV 療法を施行された患者のうち 60% 以上が、インフルエンザ様の発熱や貧血、精神疾患、間質性肺炎等の副作用を示す。故に本療法の効果を予測できれば、Relapsers や NRs で不必要な治療を避けることができる。最近、難治性 CHC に対して、PEG-IFN $\alpha$ /RBV に加えプロテアーゼ阻害薬も使用する三者療法が施行され、SVR 率は 65-75% へと上昇している。しかし三者療法では副作用の発現が増え、薬剤耐性を示すウイルスも増加する。このことから PEG-IFN $\alpha$ /RBV のみで治療可能な患者を予測することは重要である。

(2) PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法効果予測因子としては、ウイルス側因子としてジェノタイプ 1、高ウイルス量等、宿主側因子として年齢 (40 歳以上)、肝線維化・肝硬変、肥満等が示されてきた。さらに近年、IL-28B (IFN $\lambda$ 3) の一遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) が SVR の強力な予測因子であることが判明した。しかしこれらの因子だけでは、PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法の効果を完全に予測することは出来ない。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法の効果予測因子として、血清中のペプチドを網羅的に解析した。血清中の蛋白質は、99% がフィブリノーゲン等の主要な蛋白質で占められているが、残り 1% に非常に多様な既知及び未知の蛋白質・ペプチドが含まれており、これらの中には特定の疾患の病因・病態に係るものやバイオマーカーとして有用な候補分子が含まれている。

(2) ジェノタイプ 1 感染 CHC 患者を対象に、Rs 群と NRs 群からなる解析コホートにて、群間でイオン強度に有意差を認める血清ペプチドを探索・同定する。個々の血清ペプチドのイオン強度を変量とし、多変量解析にて Rs 群と NRs 群を判別するモデルを作製する。当該モデルを、前述とは異なる Rs と NRs の症例で構成される評価コホートにて有用性を評価する。必要に応じ臨床項目を変量として追加し、PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法の効果を予測するバイオマーカーとして有用なモデルを提供する。

## 3. 研究の方法

(1) 難治性 CHC として、HCV 抗体陽性、セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 感染、C 型肝炎ウイルス (HCV) 量 100kIU/mL 以上及び alanine aminotransferase (ALT) 等の上昇を認めた 107 例が、文書による同意のもと PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV 療法を施行された。本療法は response-guided therapy により施行され、治療後 24 週間の追跡調査が行われた。治療期間に HCV が消失し追跡期間終了時にも消失していた例を Rs、治療期間に HCV が消失したが追跡期間中に再発した例を Relapsers、治療期間・追跡期間とも HCV が消失しなかった例を NRs と定義した。解析コホートは Rs 15 例、NRs 8 例、評価コホートは Rs 51 例、NRs 17 例より構成した。また 38 例の健常者が、文書による同意のもと本臨床研究に参加した。

(2) 各症例の血清より弱陽イオン交換によりペプチドを抽出した。個々のペプチドのイオン強度を、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析にて測定した。Rs、NRs、Relapsers、健常者群間の血清ペプチドイオン強度を ClinPro 法にて比較した。一部のペプチドのアミノ酸配列をタンデム質量分析にて解析した。判別モデルは直行部分最少二乗判別分析にて作製した。

(3) IL-28B SNP は遺伝子検査に同意した Rs 35 例、NRs 10 例、Relapsers 6 例において末梢血単核球を用いインペーダー法で検討した。

## 4. 研究成果

(1) 解析コホート 23 例で PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法前の血清ペプチドを網羅的に解析した結果、107 個のペプチドを検出した。その中で 7 個のペプチドが Rs 群で NRs 群より有意にイオン強度が上昇しており ( $p < 0.05$ )、それらは 1349 m/z、1450 m/z、1691 m/z、1779 m/z、1866 m/z、2862 m/z 及び 4786 m/z のペプチドであった。

(2) 検出された 107 個全てのペプチドを用い、解析コホートの Rs 群と NRs 群を完全に判別できるモデルを作製した (107P モデル、感度 100%、特異度 100%)。このモデルの作製において、(1) の 7 個及び 1945 m/z、2991 m/z、4209 m/z、9288 m/z のペプチドが高い寄与度または信頼性を示していた。この 11 個のうち、p1349、p1450、p1691、p1779、p1866 は補体 (complement, C) 3f 由来の断片であり、特に p1866 は、C3f からアルギニンが除去された C3f-デスアルギニン (dR) というペプチドであった。p1945 はキニノーゲン 1 由来、p2862、p2991、p4786 はフィブリノーゲン $\alpha$  鎖由来のペプチドであった。

(3) 上記 11 個のペプチドから SVR を最も効果的に予測するバイオマーカー候補の選出を

試みた。その結果、p1866(C3f-dR)のイオン強度 36.0AU をカットオフとすると、解析コホートの 8 人の NRs は全員この値を下回り、15 人中 8 人の Rs がこの値を上回った (C3f-dR モデル、感度 53%、特異度 100%)。評価コホート 68 例において、(2)の 107P モデルは感度 43%、特異度 94%、C3f-dR モデルは感度 35%、特異度 94%と、いずれも感度は低下したが特異度は保たれていた。よって C3f-dR のイオン強度が高値であれば SVR が得られる可能性が非常に高いことが示唆された。

(4) 107P モデル及び C3f-dR モデルの感度を上昇させるため、これらのモデルに臨床項目を変数として加え、新たな判別モデルの作製を試みた。臨床項目としては、HCV 量、年齢 (Age)、BMI、aspartate aminotransferase (AST)/ALT 比、白血球数、ヘモグロビン (Hb)、血小板数 (PLT) を用いた。全ての Rs および NRs 96 例で評価した受信者特性動作曲線下面積 (AUROC) は、107P モデルで 0.77、C3f-dR モデルで 0.64 であった。同 96 例において、107P モデルに Hb、BMI、Age を加えた 107P/Hb/BMI/Age モデルの AUROC は 0.79、C3f-dR に PLT を加えた C3f-dR/PLT モデルの AUROC は 0.78 と、両者ともにペプチドのみのモデルより AUROC が上昇した。血小板数の低下は肝線維化のマーカーであり、PLT の追加による C3f-dR モデルの AUROC の上昇は、PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法において肝線維化が障害となることを示すと考えられた。107P/Hb/BMI/Age モデルは感度 70%、特異度 92%、C3f-dR/PLT モデルは感度 59%、特異度 88%と、いずれも感度が上昇した。これらの血清ペプチド基盤モデルは、PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法における SVR の有用なバイオマーカー候補となることが判明した。

(5) 107P/Hb/BMI/Age モデル及び C3f-dR/PLT モデルの SVR 予測能を、IL-28B SNP (rs8099917) と比較した。Rs 35 例、NRs 10 例の結果、IL-28B rs8099917 の感度 83%、特異度 90%に対し、107P/Hb/BMI/Age モデルは感度 77%、特異度 90%、C3f-dR/PLT モデルは感度 63%、特異度 100%と、いずれも感度は低かったが、C3f-dR/PLT モデルの方が高い特異度を示した。これら 3 つのモデルを組み合わせると、感度 100%、特異度 90%という非常に高い予測能を示し、C3f-dR を主体とした血清ペプチド基盤モデルが IL-28B SNP の SVR 予測能を補うことが示された。

(6) 前述した 5 個の C3f 由来ペプチドにおいて、Rs 49 例及び NRs 13 例の PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法前血清、健常者 38 例の血清においてイオン強度を比較したところ、NRs 及び健常者では、これらペプチドのイオン強度は全員低値であった。Rs 49 例中 23 例で、これらペプチドのうち少なくとも 1 つのイオン強度が NR 例の最高値より上昇していた。この治療前高

値であったイオン強度は、p1450 以外は治療後には有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。これら C3f 由来ペプチドが、PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法有効例の一部で、生体からの HCV 除去が必要な際に特異的に上昇する可能性が示された。

(7) PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法前の C3f 由来ペプチド 5 個と、他の SVR 予測因子との相関を検討した。性、年齢、ALT、血小板数、HCV 量、肝線維化及び IL-28B rs8099917 SNP について、Relapsers も含め検討したところ、15 アミノ酸からなる C3f 由来ペプチド p1779 のみが、IL-28B rs8099917 のメジャー (TT) 群で、マイナー (TG 及び GG) 群より高いイオン強度を示した ( $p < 0.05$ )。その他の 4 個のペプチドについても、メジャー群でマイナー群よりイオン強度が高い傾向を示した。その他の予測因子との相関は認めなかった。メジャー群ではマイナー群より末梢血単核球における IL-28B の発現が上昇するという報告があり、この IL-28B の上昇が補体系を活性化する可能性が考えられた。

(8) C3f は 17 アミノ酸のペプチドであり、C3f は C3b から Factor H により増強される Factor I により切断される。C3b は補体の古典経路及び副経路において中心的な働きをしており、C3f を放出することにより、その主要な機能を失う。C3f-dR は 16 アミノ酸からなり、C3f の C 末端のアルギニンが除去された代謝産物である。C3 濃度は Rs 49 例で  $103 \pm 18 \text{ mg/dL}$ 、NRs 13 例で  $94 \pm 20 \text{ mg/dL}$  と有意差を示さなかった ( $p = 0.07$ )。Rs においては、C3 の産生及び代謝回転の両者が亢進している可能性がある。この C3 産生の亢進は、Rs で HCV に対する強い免疫反応が起こり、補体系が活性化していることを反映していると考えられる。

(9) C3f-dR が HCV 除去に関わるかを調べるため、HepG2 細胞に C3f-dR を添加した際に IFN 誘導性 RNA 依存性プロテインキナーゼ (interferon-inducible dsRNA dependent protein kinase, PKR)、2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 (2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS)1, OAS2 の発現が誘導されるカリアルタイム PCR で検討した。培養系に IFN $\alpha$ 2b を 1,000 IU/mL で添加すると、これら 3 遺伝子の発現は亢進した (PKR 2.3 倍、OAS1 6.0 倍、OAS2 140.6 倍)。しかし IFN $\alpha$ 2b を準至的濃度の 100 IU/mL および 300 IU/mL で添加した系に、C3f-dR または C3f-dR を無作為再配列した対照ペプチドを生理的濃度で加えても、C3f-dR と対照ペプチドの結果に明らかな差を認めなかった。C3f-dR がウイルス抑制に関わる機能を有するかについては、さらに他の細胞や遺伝子を用いて評価する必要がある。

(10) 以上より、血清ペプチドプロファイル、特に C3f-dR は PEG-IFN $\alpha$ /RBV 療法の効果予測に有用であり、本療法の HCV 除去を

来す治療起点に補体系が関与していることが示唆された。プロテアーゼ阻害剤を加えた三者療法においても、C3f-dRを含む血清ペプチドが高いSVR予測能を示す可能性があり、今後の検討が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 32 件)

Okuse C., et al (7 名、15 番目). Case of acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:3044-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659896> 査読有。

黒川真奈絵, 他(3 名、1 番目)。プロテオミクスによる自己免疫疾患解析への応用。炎症と免疫 2014;22:8-12. 査読無。

Kurokawa MS., et al (14 名、11 番目). Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *Plos One* 2013; 8: e63182. Doi: 10.1371/journal.pone.0063182. 査読有。

Kurokawa MS., et al (13 名、9 番目). Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *J Proteomics* 2013;91C:259-69. Doi: 10.1016/j.jprot.2013.07.021. 査読有。

Kurokawa MS., et al (16 名、2 番目). Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a candidate biomarker for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013, in press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237878> 査読有。

Kurokawa MS., et al (12 名、12 番目). Roles of serum fibrinogen  $\alpha$  chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013, in press. Doi: 10.1002/gps.4047. 査読有。

Kurokawa MS., et al (10 名、7 番目). Novel effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells revealed by a proteomic approach. *Brain Res* 2013;1534:87-94. 査読有。 Doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.019.

Kurokawa MS., et al (11 名、4 番目). Effect of sulfasalazine and tofacitinib on the protein profile of articular chondrocytes. *Modern Rheum* 2013, in press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329131> 査読有。

Kurokawa MS., et al (12 名、7 番目). Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using

micro-sieving. *American J Nephrol* 2013, in press.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434790> 査読有。

奥瀬千晃, 他(19 名、2 番目)。甲状腺機能異常を伴う 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。肝臓 . 2013;5:731-40 .

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/54/11/54\\_731/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/54/11/54_731/_pdf) 査読有。

奥瀬千晃, 他(17 名、15 番目)。C 型慢性肝炎 SVR 例における HCV-RNA の一過性陽性例の検討 . 肝臓 . 2013;54:294-7 .

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/54/4/54\\_294/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/54/4/54_294/_pdf) 査読有。

奥瀬千晃, 他(18 名、15 番目)。Xenon-CT を用いた若年者 NAFLD における NASH の囲い込みの試み . アルコールと医学生物学 . 2013;32:108-13 . 査読有。

奥瀬千晃, 他(13 名、11 番目)。Streptococcus anginosus group による化膿性肝腫瘍の 3 症例 . 日消誌 . 2013 , 110 : 1468-80 . 査読有。

Okuse C., et al (14 名、10 番目). Case of nonalcoholic steatohepatitis occurring in combination with sleep apnea syndrome, who showed improvement of liver function by continuous positive airway pressure. *J Clin Case Rep* 2013;3:3. 査読有。

Okuse C., et al (8 名、5 番目). Takaguchi Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2013;44: 73-82. Doi: 10.1111/hepr.12098. 査読有。

Okuse C., et al (11 名、5 番目). High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2013;57:935-942. Doi: 10.1093/cid/cit348. 査読有。

Kurokawa MS., Okuse C., et al (12 名、2・3 番目). Serum peptides, represented by complement 3f des-arginine, are useful for prediction of the response to pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2013; 43:743-56. Doi: 10.1111/hepr.12018. 査読有。

Okuse C., et al (13 名、9 番目). Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. *Pediatr Transplant* 2013;17:E62-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2>

- 3279592 査読有。  
Kurokawa MS, et al (11 名、7 番目). Novel anti-citrullinated peptide autoantibodies identified by proteomics with in vitro citrullinated proteins in patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Regen* 2013;33:121-30. <http://www.jsir.gr.jp/journal/Vol33No2/pdf/121-130.pdf> 査読有。
- Kurokawa MS, et al (9 名、5 番目). Autoantigenicity of carbonic anhydrase 1 in patients with abdominal aortic aneurysm, revealed by proteomic surveillance. *Hum Immunol* 2013;74:852-7. Doi:10.1016/j.humimm.2013.02.009. 査読有。
- 21 Okuse C, et al (21 名、19 番目). Xenon computed tomography can evaluate the improvement of hepatic hemodynamics before and after endoscopic injection sclerotherapy. *J Gastroenterol* 2013;48:1353-61. Doi:10.1007/s00535-013-0756-7. 査読有。
- 22 Okuse C, et al (12 名、7 番目). Efficacy of MK615 for the treatment of patients with liver disorders. *World J Gastroenterol* 2012;18:4118-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919243> 査読有。
- 23 Okuse C, et al (11 名、6 番目). Pathophysiological analysis of nonalcoholic fatty liver disease by evaluation of fatty liver changes and blood flow using xenon computed tomography: can early-stage nonalcoholic steatohepatitis be distinguished from simple steatosis? *J Gastroenterol* 2012;47:1238-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576023> 査読有。
- 24 Okuse C, et al (14 名、1 番目). Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res* 2012;42:1236-40. Doi:10.1111/j.1872-034X.2012.01039.x 査読有。
- 25 Kurokawa MS, et al (18 名、8 番目). Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012;22:394-404. Doi:10.1007/s10165-011-0525-5 査読有。
- 26 Kurokawa MS, et al (13 名、2 番目). Proteomic analysis of bone marrow-adherent cells in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:169-78. Doi:10.1111/j.1756-185X.2012.01702.x. 査読有。
- 27 Kurokawa MS, et al (10 名、8 番目). The effects of hinokitiol on human cells revealed by a proteomic approach. *Inflamm Regen* 2012;32:137-43. 査読有。
- 28 Kurokawa MS, et al (10 名、6 番目). Altered posttranslational modification on U1 small nuclear ribonucleoprotein 68k in systemic autoimmune diseases detected by two-dimensional western blot. *Electrophoresis* 2012;33:2028-35. Doi:10.1002/elps. 査読有。
- 29 Kurokawa MS, et al (8 名、5 番目). Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:545-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792162> 査読有。
- 30 Kurokawa MS, et al (13 名、5 番目). Arthritogenicity of annexin VII revealed by phosphoproteomics of rheumatoid synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1489-95. Doi:10.1136/ard.2010.145524 査読有。
- 31 Kurokawa MS, et al (12 名、2 番目). AC13, a C-terminal fragment of apolipoprotein A-I, is a candidate biomarker for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3613-24. Doi:10.1002/art.30560. 査読有。
- 32 Kurokawa MS, et al (8 名、4 番目). Increased expression of S100 calcium binding protein A8 in GM-CSF-stimulated neutrophils leads to the increased expressions of IL-8 and IL-16. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:768-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21961943> 査読有。

〔学会発表〕(計 69 件)

Kurokawa MS, et al. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a biomarker for Behcet's Disease. Annual Meeting 13 of American College of Rheumatology. Oct 29, 2013. San Diego.

奥瀬千晃、他 . C 型慢性肝炎に対する PegIFN 2a + Ribavirin 加量における血清 Hcpidin 濃度の検討 . 第 17 回日本肝臓学会大会 2013 年 10 月 9-12 日 . 東京 .

Kurokawa MS, et al. Serum peptides, represented by complement 3f des-arginine, are useful for prediction of the response to pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.

Kurokawa MS, et al. Investigation of effects of angiotensinII (ATII) on human articular chondrocytes by

proteomic approach. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Investigation of effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. A peptide profile of amniotic fluid in a fetal lamb model of gastroschisis. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using micro-sieving. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Serum peptide profiles as a candidate biomarker for dementia with lewy bodies. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. 2D-DIGE analysis of cell surface proteins reveals characteristic proteome profiles for effects of sulfasalazine in human synovial sarcoma cell line, SW982. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Comprehensive analysis of aberrantly glycosylated proteins in rheumatoid arthritis. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Proteomic analysis of effects of antirheumatic drugs on exosomes derived from synovial sarcoma cells. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a biomarker for Behcet's Disease. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
Kurokawa MS, et al. Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. HUPO 2013. Sep 14-18, 2013. Yokohama.  
奥瀬千晃, 他 . C 型慢性肝炎の SVR 後における HCV-RNA 一過性陽性例の検討 . 第 49 回日本肝臓学会総会 . 2013 年 6 月 6-7 日 . 東京 .  
奥瀬千晃, 他 . C 型慢性肝炎患者のテラプレビル/Peg-IFN/リバビリン 3 剤併用療法による腎障害の検討 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 . 2013 年 5 月 10-12 日 . 東京 .  
黒川真奈絵, 他 . ベーチェット病患者の末梢血単核球に発現している蛋白質の

網羅的解析. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月 18 日. 京都.

黒川真奈絵, 奥瀬千晃, 他 . 血清ペプチド C3f-dR は、C 型慢性肝炎患者における Peg-Interferon- +Ribavirin 併用療法の応答予測に有用である . 第 50 回日本臨床分子医学会学術集会 . 2013 年 4 月 12-13 日 . 東京 .

Kurokawa MS, et al. Adenosine deaminase identified as a citrullination-dependent autoantigen in rheumatoid arthritis, by proteomic surveillance with in vitro citrullination. HUPO 2012. Sep 11, 2012. Boston.

Kurokawa MS, et al. Comprehensive analysis of protein expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with Behcet's disease. HUPO 2012. Sep 11, 2012. Boston.

Kurokawa MS, et al. Comprehensive Analysis of Serum Peptides in Patients with Alzheimer's Disease. HUPO 2012. Sep 11, 2012. Boston.

<sup>21</sup> Kurokawa MS, et al. Screening of glycoproteins with altered glycans in rheumatoid arthritis. HUPO 2012. Sep 11, 2012. Boston.

<sup>22</sup> Kurokawa MS, et al. Altered acetylation of proteins in patients with rheumatoid arthritis, revealed by acetyl-proteomics. HUPO 2012. Sep 10, 2012. Boston.

<sup>23</sup> Kurokawa MS, et al. Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. HUPO 2012. Sep 10, 2012. Boston.

<sup>24</sup> Kurokawa MS, et al. Oxidative modification on myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides. HUPO 2012. Sep 10, 2012. Boston.

(他 45 件)

## 5 . 研究組織

### (1)研究代表者

黒川 真奈絵 (KUROKAWA, Manae S.)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90301598

### (2)研究分担者

奥瀬 千晃 (OKUSE, Chiaki)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00318940