



D. 結論

1) アジアに分布する genotype B HBV は recombinant の有無で、2つの subtype (Ba & Bj) に分類された。すなわち

Ba ("a" for Asia): precore/core 遺伝子が Genotype C へ変化。

Bj ("j" standing for Japan) : 上記 recombinant を認めないもの。

2) 日本とその他のアジア地域における genotype Ba と Bj の分布には、明らかな相異が認められた。

3) 日本に広く分布する HBV/Bj は genotype Ba に比較して、早期に HBe 抗原から HBe 抗体へ seroconversion を起こすことが示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Epidemiological and Clinical Differences in Hepatitis B Virus Isolates of Genotype B With or Without the Recombination with Genotype C.
Sugauchi F, Mizokami M, et al. 2002 submitting to Hepatology

Hepatitis B Virus of Genotype B With or Without Recombination with Genotype C over the Precore Region and Core Gene. Sugauchi F, Mizokami M, et al. 2002 submitting to Journal of Virology

E 型肝炎国内発症例の原因ウイルス株に関する研究

分担研究者 三代俊治 東芝病院研究部長

研究要旨

東京、埼玉、札幌に在住する日本人に発生した孤発性 E 型肝炎 8 例についてウイルスゲノムを分析し、「固有株」あるいは「土着株」と呼び得る HEV 株が我が国に存在することを明らかにした。

A. 研究目的

従来通念の如く我國の E 型肝炎は「輸入感染症」ではないのか？それとも日本固有株が存在するのか？

B. 研究方法

海外渡航歴のない日本人に発生する E 型肝炎例からウイルス分離を試み、塩基配列を決定し、比較系統解析を行った。

C. 研究結果

"HEV-JRA1" と称する東京株の全長塩基配列は、既知株のそれとの比較に於いて、所謂「アジア株」(genotype I)からは遠く隔たり、寧ろ北米のヒト株／ブタ株と共に genotype III の傘下に入った。後に札幌から分離された 3 株も genotype III であった。更に、札幌の 2 株、埼玉の 1 株は genotype IV に分類された。純然たる「アジア株」も一本見いだされた(埼玉)。

D. 考察

同じ genotype の中では日本株は日本株と最も近似していた(更に云えば、札幌株は札幌株と最もよく似ていた)。これは HEV が日本国内で(地域毎に)増幅・継代されていることを示唆する。

E. 結論

日本に於いて E 型肝炎は最早「輸入感染症」ではない。固有株あるいは土着株が "sub-endemic" にスプレッドしつつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishiro S. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001; 287: 9-12.

Takahashi K, Kang J-H, Ohnishi S, Hino K, Mishiro S. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis. *J Infect Dis* 2002 (in press).

2. 学会発表

岩田滉一郎、渡邊尚子、篠原照昌、太田裕彦、馬場清、高橋和明、三代俊治。海外渡航歴のない急性 E 型肝炎日本人患者より採取せるウイルスゲノム全長塩基配列。DDW-JAPAN 2001 in Kyoto

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：出願 (HEV-JRA1)
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

E 型肝炎の診断、予防および疫学に関する研究

分担研究者 武田 直和 国立感染症研究所室長

協力研究者 李 天成 国立感染症研究所 協力研究員

研究要旨 E 型肝炎ウイルスの組換え中空粒子を発現し、これを抗原に用いた抗体検出 EIA を構築し E 型肝炎の血清診断法を確立した。血清疫学調査から E 型肝炎が少なからずわが国にも存在することが示唆された。依頼検査で試験した非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の 25% が E 型肝炎であった。E 型肝炎ウイルスワクチンの開発を目的として、組換えバキュロウイルスで発現した E 型肝炎中空粒子をマウスに経口投与した。血中 IgM、IgG 抗体のみならず腸管 IgA 抗体の産生が誘導された。

A. 研究目的

これまで信頼にたる確定診断法がなかったため、E 型肝炎の患者発生は正確に捉えられてこなかった。しかしながら、組換え中空粒子の作出と、それを抗原に用いた血清診断法が開発されたことからその実態が徐々に明らかになってきた。その結果、これまで国内には存在せず、ほとんどが輸入感染例と考えられてきた E 型肝炎が少なからずわが国にも存在することが明らかになってきた。本研究では、E 型肝炎ウイルス（HEV）感染の血清疫学的調査・研究を広範に展開して HEV 感染の実態を把握し、特に、わが国における非 A 非 B 非 C 型急性肝炎において E 型肝炎が占める割合を明らかにする。また、ワクチン開発を目指し、組換え中空粒子発現の基礎的研究とワクチンへの応用研究を展開する。本年度は、非 A 非 B 非 C 型急性肝炎患者の血清診断によって、わが国における E 型肝炎の発生状況を正確に把握することを目的とした。また、食べるワクチン開発を目的として、組換えバキュロウイルスで発現したウイルス様中空粒子の免疫誘導能を評価した。

B. 研究方法

1) 組換え HEV 中空粒子の作製

HEV はエンベロープを持たない直径約 30nm の小型の球形ウイルスである。ゲノムは約 7.2kb のプラス一本鎖 RNA で、3' 末端にポリアデニル酸をもつ。HEV 感染サル胆汁から RNA を抽出し、RT-PCR 法で構造蛋白領域を増幅して ORF2 全領域を増幅後、ORF2 の N 末端から 111 アミノ酸を欠失させたフラグメントをトランスファーベクター pVL1393 にクローニングし、組換えバキュロウイルスを作出した。昆虫細胞 Tn5 細胞を感染後、培養上清に遊離してきた浮上密度 1.285g/cm³、直径約 23-24nm のウイルス様中空粒子を塩化セシウム平衡密度勾配遠心で精製し、純度の高い粒子を得た。

2) E 型肝炎抗体 ELISA

精製した HEV VLPs を抗原としてマイクロプレートをコーティングした。ヒトあるいはマウス血清をこのマイクロプレート上で 2 倍階段希釈し、パーオキシダーゼをラベルした抗ヒト IgM、抗ヒト IgG、あるいは抗マウス IgM、抗マウス IgG を反応させた。基質 OPD の吸光度を測定し、カットオフ値を示す最高希釈倍数の逆数を血清抗体価とした。抗マウス IgA 抗体は血清の代わりにマウス糞便 10% 乳剤を用いて同様におこなった。

C. 研究結果

1) 組換え中空粒子の構造

HEV VLPs は構造蛋白の N 末端側 111 個のアミノ酸を欠失させることによって初めて粒子構造を形成できるようになったものである。これまでの血清学的な性状解析からはこの組換え粒子はネイティブな HEV 粒子と区別できない抗原性と免疫原性を持った粒子であることが明らかになっているが、この粒子が担う抗原構造をさらに詳細に明らかにするため、クリオ電子顕微鏡による撮影と画像解析による構造解析を行った。解像度は 22 オングストロームである。その結果、HEV VLPs は正二十面体の 2 回対称軸上に突出したダイマーをもつ T=1 粒子の三次構造であることが推定された。中空粒子の中心から 50 オングストロームの蛋白殻底から 135 オングストロームの最大突出部を占める蛋白殻はダイマーが 30 ユニット集合して形成されていた。いまだネイティブな HEV 粒子の微細構造や構成蛋白の性状が明らかになっていないので、組換え粒子がネイティブな HEV 粒子と同じ構造であるかどうかは現時点では結論できないが、以下に述べる単クローン抗体と結合させた後三次構造を解析し、単クローン抗体の認識部位から構造を解析する実験が進行中である。

2) 健常日本人の抗体保有状況

わが国の北部、中央部および南部に位置する 3 県から 1993 年に収集された健常日本人の約 900 の血清について、IgM および IgG 抗体を測定した。年齢の増加と共に抗体保有率も増加し、50 歳以上で 40% 近くに達する地域も見られた。地域によって抗体保有率に差がみられ、それぞれ 1.9%、3.3%、14.1% であり 4-7 倍の違いがみられた。わずかの例外を除き、IgG 抗体価はいずれも低く、わずか 1 例のみが IgM 陽性であった。

3) 非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の血清診断

過去 5 年間に依頼を受けた 60 件の非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の血清診断をおこなった。IgM および IgG 抗体を測定し、このうちの 15 件、25% が E 型肝炎であることを確認した。一例を除き輸入感染例であった。いずれの場合も IgM、IgG の OD 値、抗体価は前述したように高く、血清診断は容易であ

った。急性期の血清のみならず、IgM が消失する発症後 2 ヶ月までの血清であれば血清診断による E 型肝炎の同定が可能であると思われた。

4) 組換え E 型肝炎ウイルス中空粒子を経口投与したマウスの免疫応答

組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞の 7 日目の培養上清を 1000x g で遠心して、組換えバキュロウイルスを除き、塩化セシウム平衡密度勾配遠心で純度の高い粒子を得た（通常 10 の 7 乗個の Tn5 細胞あたり 1 mg の精製粒子が得られる）。患者回復期血清を用いた免疫電子顕微鏡で特異的なアグリゲーションがみられ、この粒子を用いた ELISA 方法によって急性期の患者血清と感染サル血清から特異的抗 HEV-IgM、IgG 抗体を、回復期の患者血清と感染サルの血清から特異的抗 HEV-IgG 抗体を検出した。したがってこの中空粒子はネイティブな粒子に近い抗原性を持つと考えられる。

食べるワクチンの免疫学的基礎を得るため組換えバキュロウイルスで産生した HEV VLP を 4 週齢の BALB/c を使い、一匹あたり 10、50、100ug の VLPs を経口投与した。産生される抗体を追跡し、ワクチンとして利用することが可能であるかを検討した。初回免疫を 0 日として 11、25、および 51 日目に追加免疫を行った。経時的に尾動脈から採血して血清を分離した。同時に糞便を採集し抗体価を ELISA 法によって血中の IgG および IgM 抗体、および便中の IgA 抗体を測定した。50ug の VLPs を投与したマウス群が最も良い応答を示した。初回免疫 1 週後の血中には既に特異的 IgM が認められ、IgG 抗体も 3 週間には産生されていた。便中の IgA 抗体も 5 週間には有意に上昇し、経口投与による明らかな免疫効果が観察された。血中 IgM 抗体は急速に消失したが、IgG は 4 回の経口投与後少なくとも 3 ヶ月間、糞便中の IgA も一ヶ月程度持続した。追加免疫によって IgG と IgA 抗体ではブースター効果も認められた。一方、腹腔投与したマウスでは血中の抗 HEV IgM、IgG 抗体の誘導は認められたものの、腸管免疫は全く誘導されていなかった。経口免疫では特異的な腸

管免疫が誘導されることから食用ワクチン (edible vaccine) として可能性が示唆された。

D. 考察

健康日本人の抗体保有率と非A非B非C型急性肝炎の血清診断から、これまでわが国には存在しないと考えられてきた E 型肝炎ウイルスが既に土着していることが示された。我々が確認できた非A非B非C型急性肝炎の一例は海外渡航歴が全くない人であった。感染のルートは不明であるが、塩基配列は豚から分離された E 型肝炎ウイルスのそれと極めて類似している。HEV リザーバーとしての豚の存在が現実味を帯びてきた。E 型肝炎は Zoonosis としての研究も必要になってきた。

ウイルス様中空粒子の腸管免疫誘導能は組換えバキュロウイルスで発現した HEV VLP で試験した。四週齢の雌の BALB/c マウスに VLPs をそれぞれ経口、腹腔投与後、経時的に採血と採便して、ELISA 方法を用いて、血中の IgG、IgM、便中の IgA 抗体を測定した。その結果 HEV の VLP は投与ルートに関わらず特異的にマウスの免疫反応を誘導された。特筆すべきは、経口投与において腹腔投与では認められなかった腸管 IgA の産生が誘導したことである。腸管 IgA 抗体は HEV 感染に対してどういう免疫防御の役割を担当するかはまだはっきり分かっていないが、ワクチンの開発にはこの点をまず明らかにする必要がある。本研究が対象とし E 型肝炎ウイルスの中空粒子はウイルス遺伝子を有しないウイルス様中空粒子として産生されるため、通常の経口ワクチンと異なり投与されたウイルスが増殖することは全くない。したがって AIDS 患者のように免疫不全であったり、免疫欠損の個体にも投与することができる。

E. 結論

健康日本人の抗体保有率と非A非B非C型急性肝炎の血清診断から、これまでわが国には存在しないと考えられてきた E 型肝炎ウイルスが既に土着し

ていることが示された。豚から分離された E 型肝炎ウイルスの塩基配列と極めて類似したウイルスがわが国においてヒトから分離された。HEV リザーバーとしての豚の存在が現実味を帯びてきた。E 型肝炎は Zoonosis としての研究も必要になってきた。

VLP の腸管免疫誘導能を組換えバキュロウイルスで発現した HEV VLP で試験した結果、HEV VLP は投与ルートに関わらず特異的にマウスの免疫反応を誘導した。経口投与においてのみ腹腔投与では認められなかった腸管 IgA の産生が誘導された。

F. 健康危険情報

これまで E 型肝炎は輸入感染症と考えられてきたが、わが国にも少なからず存在することが明らかになってきた。非A非B非C型急性肝炎と診断された場合、原因のひとつとして E 型肝炎を疑うべきである。海外渡航歴の全くない人が E 型肝炎と診断される例がわが国でも確認されるようになってきた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Li T-C, Takeda N, Miyamura T: Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. *Vaccine* 2001;19: 3476-3484.

Lin K-H, Chern C-L, Chu P-Y, Cheng C-H, Wang H-L, Sheu M-M, Huang W-L, Pongsuwanna Y, Yamamoto S, Yoshino S, Ishiko H, Takeda N: Genetic Analysis of of Recent Taiwanese Isolates of a Variant of Cocksackievirus A24. *J. Med. Virol.* 2001;64: 269-274.

Magden J, Takeda N, Li T, Auvinen P, Ahola T, Miyamura T, Merits A, Kaariainen L: Virus-Specific mRNA Capping Enzyme Encoded by Hepatitis E Virus. *J Virol* 2001;75: 6249-6255.

Niikura M, Takamura S, Kim G, Kawai S, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, Li T-C, Takeda N, Yasutomi Y: Chimeric recombinant hepatitis E virus-like

particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes. *Virology* 2001; in press.

Sasaki J, Kusuhara Y, Maeno Y, Kobayashi N, Yamashita T, Sakae K, Takeda N, Taniguchi K: Construction of an infectious cDNA clone of Aichi virus (a new member of the Family Picornaviridae) and mutational analysis of a stem-loop structure at the 5' end of the genome. *J. Virol.* 2001;75: 8021-8030.

Sheikh S, Sugitani M, Kinukawa N, Moriyama M, Arikawa Y, Komiyama K, Li T-C, Takeda N, Ishaque SM, Hasan M, Suzuki K: Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and apparently healthy population in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2001;in press.

Tanaka E, Takeda N, Li T-C, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Yoshizawa K: Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J. Gastroenterol.* 2001;36: 317-321.

2. 学会発表

国際学会

Someya Y, Takeda N, Miyamura K: Molecular cloning of the Chiba virus genome and functional expression of the 3C-like protein in E.coli. 6th International Symposium on Positive Strand RNA Viruses, Paris, France, 2001 May 28 - June 2.

Takeda N, Suzaki Y, Ami Y, Li T, Miyamura K: Recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine. 6th International Symposium on Positive Strand RNA Viruses, Paris, France, 2001 May 28 - June 2.

Tanaka TN, Natori K, Kamada K, Kitamoto N, Utagawa E, Saito H, Shinozaki K, Okada M, Sakae K, Kobayashi S, Sawatari M, Nishi K, Yamasaki K, Seto Y, Hamano M, Oseto M, Matsuoka Y, Jiang X, Estes

MK, Takeda N: Evaluation of a Norwalk-like virus antigen ELISA based on genogroup-specific monoclonal antibodies : A multi-institutional analysis. Thirty-Fifth Joint Working Conference on Viral Diseases, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Honolulu, USA, 2001, August 7-9.

Someya Y, Takeda N, Miyamura K: Molecular cloning of the Chiba virus genome and functional expression of the 3C-like protein in E.coli. Thirty-Fifth Joint Working Conference on Viral Diseases, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Honolulu, USA, 2001, August 7-9.

国内学会

ウイルス様中空粒子を用いた HIV 経口ワクチンの開発。高村史記、新倉昌浩、武田直和、宮村達男、保富康宏。第 49 回日本ウイルス学会総会，大坂，2001 11 月。

磁気ビーズを利用した RT-PCR による食品からのノーウォークウイルスの検出。小林慎一、榮賢司、鎌田公仁夫、佐藤俊則、名取克郎、武田直和。第 49 回日本ウイルス学会総会，大坂，2001 11 月。

河川水から検出された NV の遺伝子解析。植木洋、有田富和、後藤郁男、佐藤千鶴子、沖村容子、白石廣行、秋山和夫、橋本修、石古博昭、武田直和。第 49 回日本ウイルス学会総会，大坂，2001 11 月。

Norwalk virus ゲノムリコンビネーションの解析。影山努、小嶋慈之、福士秀悦、星の文則、片山和彦、武田直和。第 49 回日本ウイルス学会総会，大坂，2001 11 月。

病院内で発生した集団胃腸炎事例での NLVs 核酸検出及び抗体価測定。関根雅夫、志田美奈子、勝見正道、熊谷正憲、早川安彦、吉田菊喜、小山由紀子、佐藤牧人、末武光子、遠藤廣子、名取克郎、武田直和。第 49 回日本ウイルス学会総会，大坂，2001 11 月。

単クローン抗体によるリコンビナントカリシウイルス粒子の共通エピトープの解析。北元憲利、武田直和、名取克郎、田中智之。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

新しいノーウォーク様ウイルス抗原検出 ELISA 法の確立とその実用例。岩上泰雄、田中智之、鎌田公仁夫、内野清子、吉田永祥、北元憲利、名取克郎、武田直和。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

動物細胞におけるノーウォーク様ウイルス中空粒子形成。田村 克、名取克郎、武田直和、宮浦達男。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

チバウイルス3C様プロテアーゼの活性中心アミノ酸残基の同定。染谷雄一、武田直和、宮村達男。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

Norwalk-like viruses のキャプシド蛋白質、抗 Norwalk-like viruses 抗体遺伝子をそれぞれ発現

する組換え植物の作出。松村 健、一町田紀子、杉本千尋、大橋和彦、李成一、上田一郎、伊藤敬三、恒光 裕、武田直和、田中智之。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

E 型肝炎ウイルス組換え中空粒子の経口投与による感染防御抗体の誘導。李 天成、網 康至、須崎百合子、武田直和、宮村達男。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

ヒトライノウイルスの系統解析による迅速同定。三浦里香、武田直和、山崎修道、石古博昭。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

[Overview : ピコルナウイルス]遺伝子の多様性と病原性。武田直和。第49回日本ウイルス学会総会、大坂、2001 11月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

C 型肝炎の自然経過および
介入による影響等の評価を含む疫学的研究

(課題番号 H13-新興-6)
(3年計画の1年目)

平成13年度報告書
研究成果

主任研究者	吉澤 浩司
分担研究者	武田 直和
	三代 俊治
	溝上 雅史
	鈴木 一幸
	長尾 由実子
	秋葉 隆
	田中 純子
	三浦 宜彦
班長研究協力者	佐田 通夫
	佐藤 千史
	山本 匡介
	田中 英夫
	頼岡 徳在
	高橋 和明
	小山 富子

平成14(2002)年 3月

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1) 吉澤浩司, 飯野四郎	ウイルス肝炎 診断、 予防、治療 -ウイルス肝炎対策の 指針-		ウイルス肝炎 診断、予防、治 療 -ウイルス肝炎対 策の指針-	文光堂	東京	2002	115
2) 吉澤浩司, 田中純子, 他	B型肝炎ウイルス感染 の疫学 (1)		B型肝炎の新しい 展開 第22 回犬山シンポジ ウム	アークメディア	東京	2001	9-13
3) 吉澤浩司, 片山恵子, 他	B型肝炎ウイルス感染 の疫学 (2)		B型肝炎の新しい 展開 第22 回犬山シンポジ ウム	アークメディア	東京	2001	14-17
4) 吉澤浩司	病因論に基づいた肝 炎・肝がん対策		学術講演会 講 演録	岩手県予防医学 協会	岩手	2001	1-15
5) 田中純子, 吉澤浩司	肝炎ウイルスと感染者 数の推移		慢性肝炎診療マ ニュアル	医学書院	東京	2001	5-11
6) 鈴木一幸, 阿部弘一, 他	急性肝炎および劇症肝 炎における HBV genotype と病態		B型肝炎の新しい 展開 第22 回犬山シンポジ ウム	アークメディア	東京	2001	129-132
7) 長尾由実子, 佐田通夫	HCV 感染における肝 外病変		Annual Review 消化器 2001	中外医学社	東京	2001	25-30
8) 長尾由実子, 佐田通夫	肝炎ウイルスによる肝 外病変		今日の消化器疾 患治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	in press
9) 長尾由実子, 佐田通夫	急性肝炎 1. A型肝炎		今日の消化器疾 患治療指針 第2版	医学書院	東京	2002	in press
10) 長尾由実子, 佐田通夫	肝炎ウイルスによる肝 外病変		臨床消化器病学	朝倉書店	東京	2002	in press

著者名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
11) 吉澤浩司, 田中純子, 他	B型肝炎ウイルス感染 の疫学 (1)		B型肝炎の新しい展開 第22 回犬山シンポジウム	アークメディア	東京	2001	9-13
12) 田中純子, 吉澤浩司	肝炎ウイルスと感染 者数の推移		慢性肝炎診療 マニュアル	医学書院	東京	2001	5-11

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
1) <u>Yoshizawa H</u>	Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C virus Infection in Japan ; Projection to Other Countries in the Foreseeable Future	Oncology	62	8-17	2002
2) <u>吉澤浩司</u>	HCV 感染者の効率的なスクリーニング	臨床医	28	7-11	2002
3) 片山恵子, <u>吉澤浩司</u> ,他	わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向	医学のあゆみ	200	3-8	2002
4) Nagao Y, <u>Yoshizawa H</u> , et al.	High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area	Hepatology Research	22	27-36	2002
5) 田中純子, <u>吉澤浩司</u> ,	肝がん、肝炎検診	がん検診の適正化に関する調査研究事業 「新たながん検診手法の有効性の評価」 報告書		325-362	2001
6) <u>吉澤浩司</u> , 田中純子,他	地域住民を対象としたHCV 検診 -1992年度から2000年度までの総括-	広島医学	54	1001- 1005	2001
7) <u>吉澤浩司</u> , 田中純子,他	検診を契機に発見された HCV キャリアを対象とした腹部超音波検診および肝外随伴病変としての口腔粘膜検診成績	広島医学	54	998 - 1000	2001
8) 片山恵子, <u>吉澤浩司</u> , 他	献血者におけるHCV, HBV感染率-コホートでみた性、年齢別分布-	日本公衆衛生雑誌	48	815	2001
9) <u>吉澤浩司</u> , 田中純子, 他	HCV キャリアの自然史解明の試み-マルコフモデルを用いた検討-	日本公衆衛生雑誌	48	817	2001
10) 片山恵子, <u>吉澤浩司</u> , 他	HCV 感染者の動向と感染経路	臨床病理	49	741-746	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
11) Niikura M, <u>Takeda N.</u> et al.	Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes.	Virology		(in press)	2002
12) Li T-C, <u>Takeda N.</u> et al.	Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice.	Vaccine	19	3476-3484	2001
13) Li n K-H, <u>Takeda N.</u> et al.	Genetic Analysis of Recent Taiwanese Isolates of a Variant of Coxsackievirus A 24.	J Med Virol	64	269-274	2001
14) Magden J, <u>Takeda N.</u> et al.	Virus-Specific m RNA Capping Enzyme Encoded by Hepatitis E Virus.	J Virol	75	6249-6255	2001
15) Sasaki J, <u>Takeda N.</u> et al.	Construction of an Infectious cDNA Clone of Aichi Virus (a New Member of the Family Picornaviridae) and Mutational Analysis of a Stem-Loop Structure at the 5' End of the Genome.	Virology	75	8021-8030	2001
16) Tanaka E, <u>Takeda N.</u> et al.	Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay.	J Gastroenterol	36	317-321	2001
17) Sheikh S, <u>Takeda N.</u> et al.	Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and apparently healthy population in Bangladesh.	Am J Trop Med Hyg		(in press)	2001
18) Kojima S, <u>Takeda N.</u> et al.	Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses.	J Virol Method		(in press)	2001
19) Ishko H, <u>Takeda N.</u> et al.	Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification using the VP4 sequence.	J. Inf. Dis.		(in press)	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
20) Ding X , <u>Mizokami M.</u> et al.	Different hepatitis B virus genotype distributions among asymptomatic carriers and patients with liver diseases in Nanning, southern China.	Hepatology Research		(in press)	2002
21) Ruzibakiev R, <u>Mizokami M.</u> et al.	Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan.	Intervirology		(in press)	2002
22) Sugauchi F , <u>Mizokami M.</u> et al.	Liver transplantation-associated <i>de novo</i> hepatitis B virus infection: application of molecular evolutionary analysis.	Intervirology		(in press)	2002
23)Kato H , <u>Mizokami M.</u> et al.	Hepatitis B e Antigen in Sera from Individuals Infected with Hepatitis B Virus of Genotype G.	Hepatology		(in press)	2002
24) Orito E, <u>Mizokami M.</u> et al.	Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan	Hepatology	34	590-594	2001
25) Orito E, <u>Mizokami M.</u> et al.	A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C.	Hepatology	33	218-223	2001
26) Tanaka Y, <u>Mizokami M.</u> et al.	Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family.	J. Inf. Dis.	183	359-367	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
27) Isaka M , <u>Mizokami M.</u> et al.	Mucosal immunization against hepatitis B virus by intranasal co-administration of recombinant hepatitis B surface antigen and recombinant cholera toxin B subunit as an adjuvant.	Vaccine	19	1460-1466	2001
28) Nakano T, <u>Mizokami M.</u> et al.	Characterization of hepatitis B virus genotypes among Yucpa Indians in Venezuela.	Journal of General Virology	82	359-365	2001
29) Sugauchi F , <u>Mizokami M.</u> et al.	A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness.	Journal of General Virology	82	883-892	2001
30) Ding X , <u>Mizokami M.</u> et al.	Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China.	Intervirology	44	43-47	2001
31) Lu L , <u>Mizokami M.</u> et al.	Evaluation of accumulation of hepatitis C virus mutations in a chronically infected chimpanzee: comparison of the core, E1, HVR1, and NS5b regions.	Journal of Virology	75	3004-3009	2001
32) Iijima Y , <u>Mizokami M.</u> et al.	Effect of interferon therapy on Japanese chronic hepatitis C virus patients with anti-liver/kidney microsome autoantibody type 1.	J Gastroenterology & Hepatology	16	782-788	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
33) Nakano T, <u>Mizokami M</u> , et al.	Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela.	Journal of General Virology	82	2183-2189	2001
34) Kato H, <u>Mizokami M</u> , et al.	Determination of hepatitis B virus genotype G by polymerase chain reaction with hemi-nested primers.	Journal of Virological Methods	98	153-159	2001
35) Yoshioka K, <u>Mizokami M</u> , et al.	Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity-determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection.	Journal of Viral Hepatitis	8	421-429	2001
36) <u>鈴木一幸</u> , 阿部弘一, 他	B型肝炎ウイルス：劇症化時の治療	医学のあゆみ	200	69-72	2002
37) Orito E, <u>Suzuki K</u> , et al.	Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan.	Hepatology	34	590-594	2001
38) Takagi H, <u>Suzuki K</u> , et al.	Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	J of Viral Hepatitis	8	367-371	2001
39) 宮坂昭生, <u>鈴木一幸</u> , 他	高齢者急性C型肝炎の臨床像	日本高齢消化器医学 会誌	3	129-133	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
40) Nagao Y, Tanaka J, et al.	High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area.	Hepatol Res	22	27-36	2002
41) Nagao Y, Tsubone K, et al.	High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus.	Int J Mol Med	9	293-297	2002
42) 長尾由実子, 佐田通夫	扁平苔癬とC型肝炎	歯界展望		(in press)	2002
43) Sata M, Nagao Y, et al.	Hepatitis virus and extrahepatic manifestations-skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs-.	Int Med	40	185-189	2001
44) 長尾由実子, 亀山忠光	扁平苔癬とC型肝炎ウイルス	日口粘膜誌	7	1-19	2001
45) 長尾由実子, 佐田通夫	特集/日常診療における肝炎・肝癌の診かた考え方. A型肝炎の現状と今後	診断と治療	89	1776 - 1779	2001
46) 長尾由実子, 佐田通夫	特集C型肝炎のすべて, C型肝炎と肝外病変	肝胆膵	43	847-861	2001
47) 佐田通夫, 長尾由実子	A型肝炎の最近の動向と合併症	肝臓	42	575-580	2001
48) 田中純子, 水井正明, 他	日本のHCVキャリア数の推定 自覚症状がないまま潜在するHCVキャリア数	臨床医	28	2-6	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
49) 片山恵子, 田中純子, 他	わが国における肝炎ウイルスキャリアの 動向	医学のあゆみ	200	3-8	2002
50) 田中純子, 吉澤浩司	肝がん、肝炎検診	がん検診の適正化に 関する調査研究事業 「新たながん検診手 法の有効性の評価」 報告書		325-362	2001
51) 吉澤浩司, 田中純子, 他	地域住民を対象としたHCV 検診 -1992年度から2000年度までの総括-	広島医学	54	1001- 1005	2001
52) 吉澤浩司, 田中純子, 他	検診を契機に発見されたHCV キャリ アを対象とした腹部超音波検診および 肝外随伴病変としての口腔粘膜検診成 績	広島医学	54	998 - 1000	2001
53) Nagao Y, Tanaka J, et al.	High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area.	Hepatology Research	22	27-36	2001
54) 片山恵子, 田中純子, 他	献血者におけるHCV, HBV感染率-コ ホートでみた性、年齢別分布-	日本公衆衛生雑誌	48	815	2001
55) 田中純子, 吉澤浩司, 他	HCV キャリアの自然史解明の試み-マル コフモデルを用いた検討-	日本公衆衛生雑誌	48	817	2001
56) 片山恵子, 田中純子, 他	HCV 感染者の動向と感染経路	臨床病理	49	741-746	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
57) Wada I, <u>Yamamoto K</u> , et al.	Population-based study of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma in western Japan.	Hepatology Research		(in press)	2002
58) 原俊哉, <u>山本匡介</u>	C型肝炎多発地区における疫学調査	肝胆膵	43	755-761	2001
59) <u>田中英夫</u>	HCV 新規感染者 - 推定感染率と原因	臨床医	28	15-18	2002
60) <u>田中英夫</u>	C型肝炎の疫学動向	肝胆膵	43	713-719	2001
61) 津熊秀明, <u>田中英夫</u>	肝細胞癌の疫学	消化器外科	24	531-538	2001
62) <u>田中英夫</u> , 津熊秀明	我が国における肝細胞癌の疫学動向	日本臨床	59	7-12	2001
63) <u>田中英夫</u> , 津熊秀明	日本の肝癌の疫学的特徴	臨床と研究	78	1194 - 1197	2001
64) <u>田中英夫</u> , 津熊秀明, 他	日本の肝癌の特徴	癌と化学療法	28	151-154	2001
65) Noda T, <u>Tanaka H</u> , et al.	Cause-specific mortality risk among male alcoholics residing in the Osaka metropolitan area.	Psychiatry Neurosci	Clin 55	465-472	2001

20010690

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧」をご参照ください。