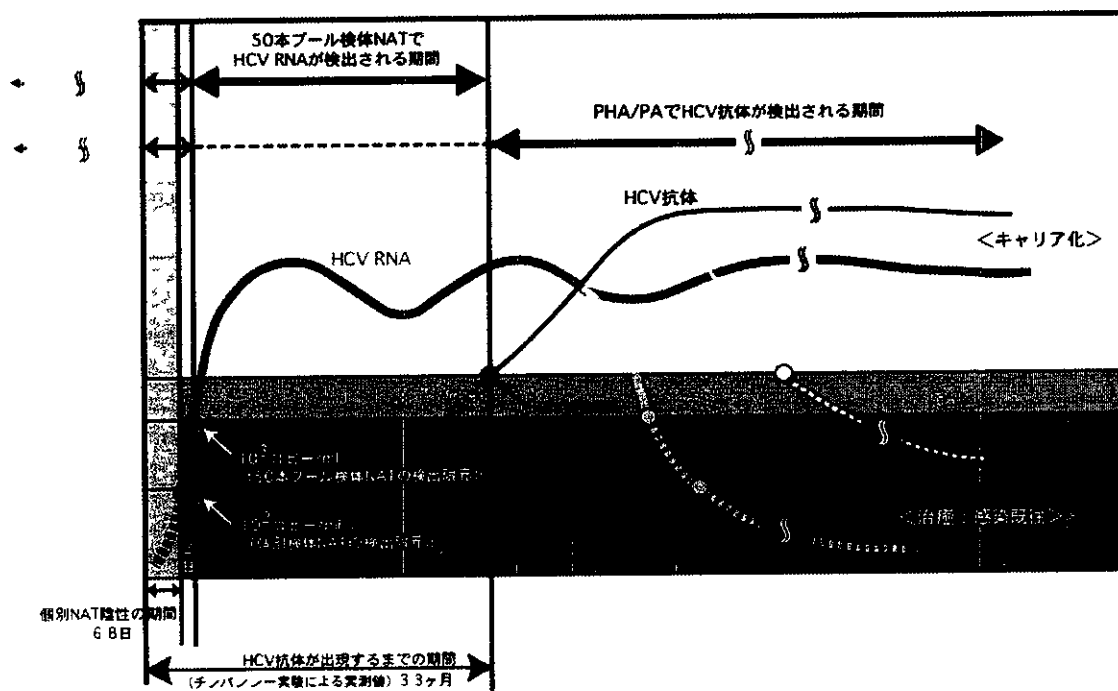


この成績と、これまでに得られているウイルス・血清学的データとを併せると、HCV感染の経過は図-4のようになる。すなわち、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test NAT）のウインドウ期間（HCVの曝露を受けてから、末梢血中のHCV RNA量が $10^2$ コピー/ $ml$ にまで到達するまでの期間）は、約8日間、50人分の検体をプールして検査する現行の日常検査でのNATのウインドウ期間（ $10^3$ コピー/ $ml$ に到達するまでの期間）は、安全を見込んで約10日間と算出

された。

なお、HCVに初感染した場合、約70%がキャリア化し、約30%は臨床的に治癒するといわれている。治癒した例（感染既往例）では、HCV抗体は検出されているものの、HCV RNAは検出されないことか明らかとなっており、感染既往例（HCV抗体陽性、HCV RNA陰性）の献血者由来の新鮮凍結血漿 FFPはヒトと同一の条件で輸注（200～290  $ml$ 輸注）してもHCVの感染は起こらないことは平成14年度の報告書に記述した通りである。

図4 HCV感染の経過



## 2 HCV感染の遷延例を対象とした抗ウイルス療法とその効果

HCVの感染が遷延した29週目を起点にヒト型インターフェロン $\alpha$  IFN $\alpha$  600万単位 $\times$ 7日間連日投与した

C-216の経過を図-5に示す。

末梢血中のHCV RNAは投与終了後に検出されなくなり、投与終了後26週にわたってHCV RNA陰性の状態が持続した。

同様にC-224の経過を図-6に示す。

図5 インターフェロン治療により治癒したC210の経過

14y ♂ 62 8kg

接種材料 新鮮凍結血漿( FFP HCV RNA  $7.0 \times 10^6$ コピー/ml)

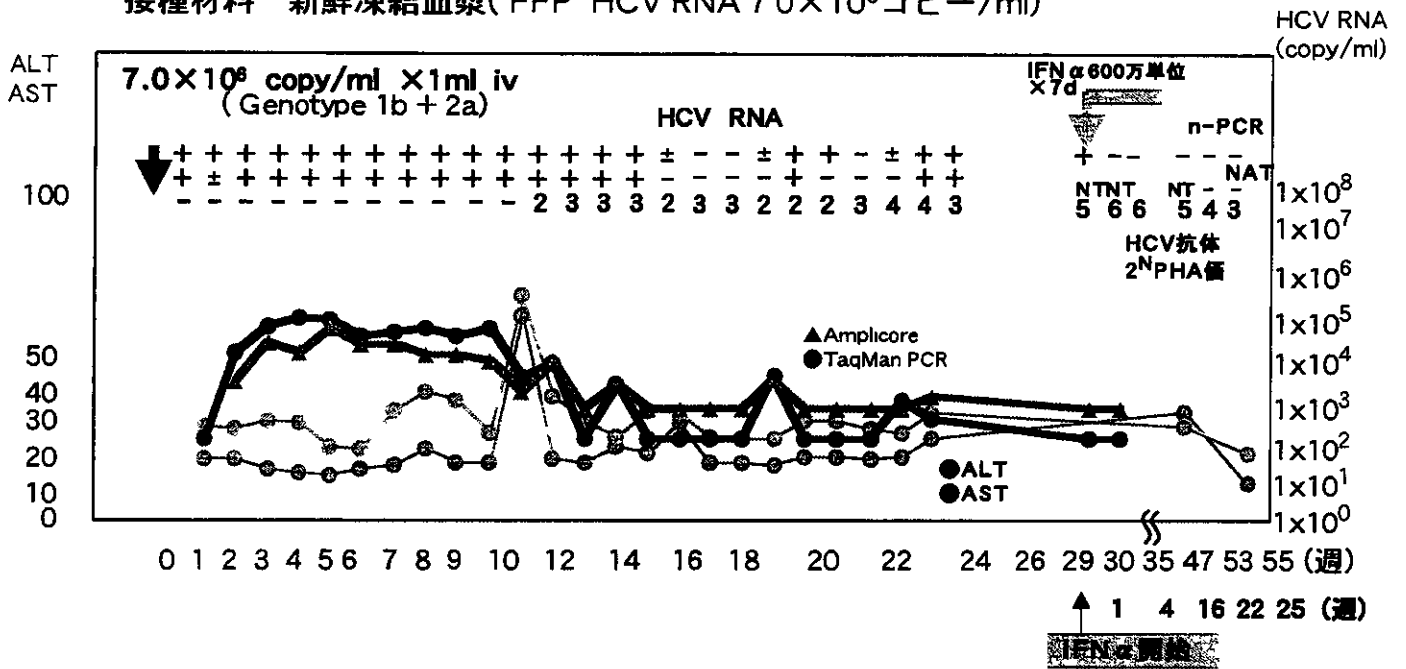
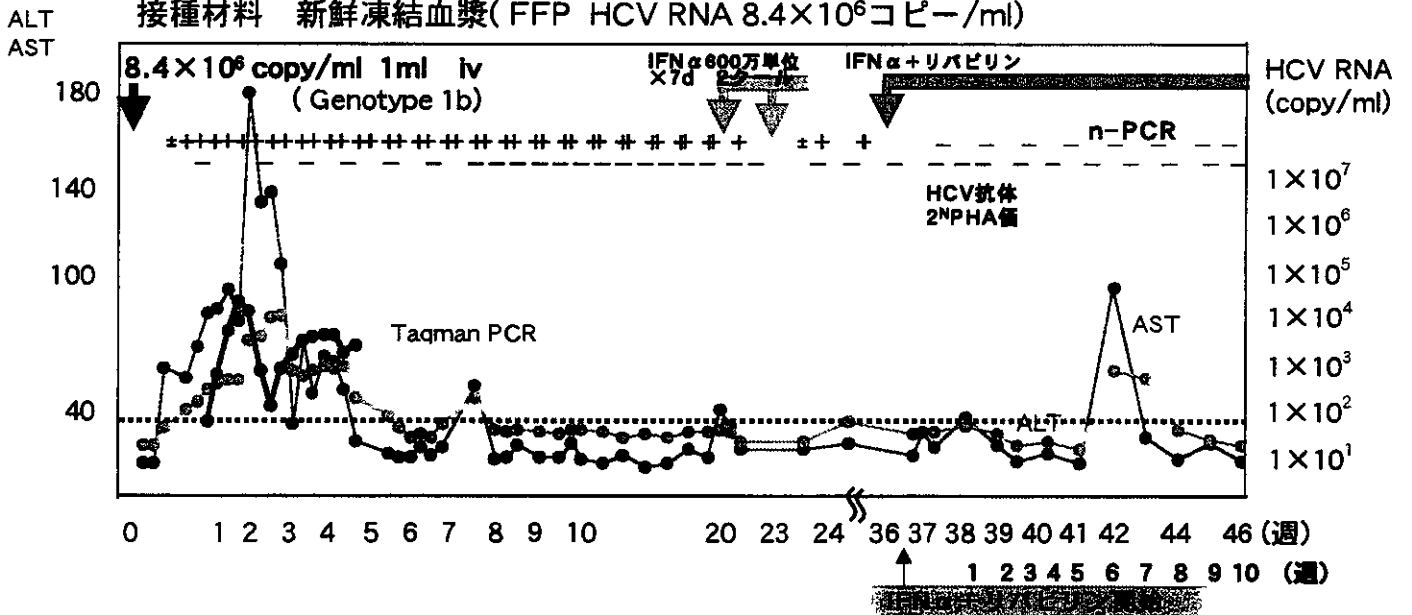


図6 インターフェロンとリバビリンの併用療法により治癒したC224の経過

15y ♂ 59 1kg

接種材料 新鮮凍結血漿( FFP HCV RNA  $8.4 \times 10^6$ コピー/ml)



C-224はHCVの感染が遷延した20週目を起点にIFN α 600万単位×14日間連続投与したが、HCVは駆除できな

かった。そこで、接種後36週目を起点にIFNの300万単位、3回/週×14週の投与と、リバビリン600mg/日(朝200

mg、夕方 600 mg) ×16 週連日投与による併用療法を行なったところ、末梢血中の HCV RNA は投与開始後 2 週目から検出されなくなり、この状態は投与開始後 10 週目まで持続した。なお、その後の経過は、現在も継続して追跡中である。

以上の成績は、1) ヒト型 IFN  $\alpha$  は、チンパンジーに投与した場合でも有効であること。2) IFN  $\alpha$  治療に抵抗を示す例には IFN  $\alpha$  とリバヒリンの併用療法が効果的であること。を初めて明らかにしたものである。このことは、抗ウイルス療法は HCV の感染実験終了後のチンパンジーの福利厚生上有用であることを明らかにしたのみならず、過去の感染実験によりキャリア化したまま経過しているチンパンジーの治療を兼ねた抗ウイルス療法の治験に道を開くものであることを示していると言える。

#### D 結論

霊長類 (チンパンジー) を用いた感染実験を行い、以下のことを明らかにした。

1) 感染初期のチンパンジーの抹消血中における HCV 感染の増加速度・doubling time、および log time は、それぞれ 63 時間～86 時間、および 13 日～1.8 日であること。

2) ヒト型インターフェロン (IFN  $\alpha$ ) 単独投与、または IFN  $\alpha$  とリバヒリンの併用療法は、HCV の感染が遷延したチンパンジーのキャリア化阻止のために有効であること

#### E 研究発表、文献

- 1 Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tanaka J, Yoshizawa H  
Titration of hepatitis C virus in

chimpanzees for determining the copy number required for transmission  
Intervirology 47 57-64 2004

#### F 知的財産権の出願・登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業・肝炎分野）

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研究班

班長研究協力者 研究報告書

「HCV感染初期における免疫担当細胞活性化の特性 表面マーカーから見た解析」

班長研究協力者 菅野雅元 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授  
研究協力者 井上洋子 広島大学 医学部 教務員

研究要旨

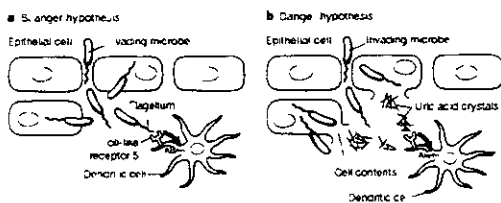
ウイルス性肝炎の予防・診断・治療・疫学などに関する臨床医学的研究、および基礎医学的研究や対策を考える上で、基礎免疫学の立場からのアプローチを加えることにより、研究班全体の広がりをもとに基礎から臨床、そして疫学、予防医学までと幅を広げることを目指している。患者や一般市民生活、社会生活環境の向上へと結びつけるための、基礎的エビデンスを提供することを、本研究の主眼としている。ウイルス性肝炎の宿主側の反応を考える場合に、次のような基本的思想の変遷を考慮に入れる事が重要である。つまり「我々の免疫機構は何を監視するために出来ているか」という設問に対する答えが、20世紀までは「免疫は生体防御反応である」という思想であり、20世紀後半からは「免疫系は自己・非自己識別機構である」という考えであった。しかし、21世紀になり、自然免疫系の重要性が認識されるに従い「Danger 仮説」が出現し、2003年10月には「免疫系が監視しているのは Stranger and Danger である」という思想が登場してきた。そのような新しい考え方にに基づきウイルス性肝炎を見直したときに、「まず感染初期に宿主はどのような免疫反応を起こしているのか？」という問いかけが最も重要であると考えられる。次いで、肝障害や抗体出現後（慢性肝炎状態）の免疫系の解析、という2つの全く異なるフェーズの解析が必要となることは明らかである。しかし、それらすべての基礎となるものは、感染初期の宿主反応であり、その反応様式を正確に記載・解析する必要が急務である。その理解なしでは、その後の後期/慢性期の解析も不可能であると考えられる。そこで、チンパンジーを用い、まず感染初期の免疫担当細胞の動態を検討することから開始した。その結果、従来のT細胞の活性化やB細胞による抗体産生よりも早く、ウイルス感染後約1週間で樹状細胞の活性化を検出することが出来た。まだスタートしたばかりであるが、この樹状細胞の活性化とウイルス増殖動態との強い関連性が考えられた。

A 研究目的

C型肝炎ウイルス感染を考えるうえで、今までは主にその疾患機序を従来の免疫

学理論からリンパ球などを中心に理解しようとしていた。しかし「ウイルス性肝炎の症状、および病態」を考えるうえでは、ウイルスが体内に侵入してきたと

き、まず「肝臓」という組織内および血中の免疫担当細胞がどの様に反応しているかという全体像を理解することが重要となる。さらに最近の免疫学理論における「自然免疫系の重要性」「Danger 仮説 (図1)」などが提唱されるに至り、ウイルス性肝炎などで「生体の免疫応答系になぜスイッチが入ってしまうのか?」という疑問への解答は、従来とは異なる全く新しい考え方を要求されている。つまり、生体免疫系が監視しているのは「自己・非自己」ではなく「Danger と Stranger」という考え方である。まだ未開発の領域ではあるが、今までの免疫学理論とは別の観点から、未だ不明な点を多く残しているウイルス性肝炎の病態を、チンパンジーを用いた動物モデルを用いた検証等を通して、病態悪化因子解析などの基礎を提言し検証していきたい。



(図1) Stranger 仮説と Danger 仮説

2つの異なる理論/仮説が、我々の免疫系は何を監視/警戒しており、どのように免疫系に「アラート」シグナルが入るかを説明している。a: Stranger 仮説では、微生物(バクテリア/ウイルスなど)の侵入にたいして樹状細胞状のセンサー(Toll-like receptor など)がそれぞれの微生物特異的成分を認識して活性化される。b: Danger 仮説では、免疫系の入り口である樹状細胞は、「組織ダメージ」によって活性化される。破壊された組織から遊離した分子が、樹状細胞状のセンサーに作用する。ダメージを受けた組織

から遊離した尿酸によって出来る尿酸結晶や chaperon などが考えられている。

## B. 研究方法

ヒト以外でRNAウイルスであるHCV感染に感受性を持つ事が知られている唯一の実験動物(チンパンジー)を用いた感染実験によって得られる感染価(Chimpanzee infectious dose/ml CID/ml)と、核酸増幅検査(NAT)により in vitro で定量値として表示されるC型肝炎ウイルス量(HCV RNA量、copy/ml)、との関係を明らかにする実験系を用いた(吉澤)。そこでHCVの絶対量100コピーおよび1000コピーのHCVを接種する実験系を確立し、定期的に(週2回)末梢血を採血する。血清を用いて抗体価、肝障害マーカーとしてのGOT/GPT値、HCVコピー数、等を測定、さらに同様の感染実験をDNA型ウイルスであるB型肝炎ウイルスについても行う。

このような実験系を用い、樹状細胞、T細胞、NK細胞、B細胞の細胞数、活性化した細胞の割合などの変動をFlow Cytometryを用いてその経過を測定する。樹状細胞の活性化(CD11c+, CD86+またはHLA-DR+)、T細胞活性化(CD3+CD69+)、NK細胞活性化(CD56+CD69+)、B細胞活性化(CD19+CD69+)は、それぞれのLineageマーカー+活性化マーカーで測定する。初期実験では、樹状細胞、T細胞、NK細胞の活性化が正確に検出された。それぞれの細胞集団のサブセット解析、自然免疫系・獲得免疫系の制御細胞群の解析を行う

(倫理面への配慮)

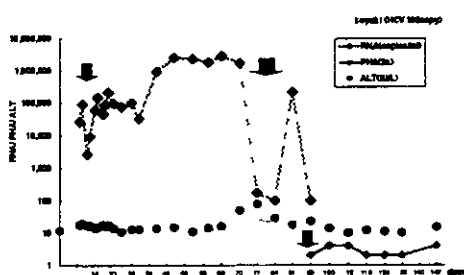
チンパンジーを用いた実験は、三和科学研究所に設けられた倫理委員会にて審査

され、許可されたものであり、倫理面の審査も問題がないとされた。

## C 研究結果

### 実験1

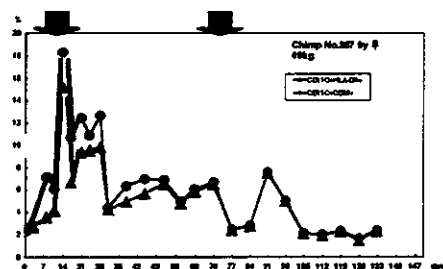
ヒト以外でRNA ウイルスであるHCV感染に感受性を持つ事が知られている唯一の実験動物（チンパンジー）を用いた感染実験によって、得られたHCV コピー数の推移と、血清中の抗体価、肝障害マーカーとしての GOT/GPT 値、の測定結果は下記の様であった（図1）。



（図1）HCV RNA コピー数、抗体価、肝障害マーカーの推移。HCV コピー数が7日目と77日目に減少する。抗体価は98日目から検出される。

### 実験2 活性化樹状細胞の割合の推移

チンパンジーから採血し、そのパフューコートから細胞を回収し、樹状細胞、の細胞数、活性化した細胞の割合などの変動を Flow Cytometry を用いてその経過を測定した。樹状細胞の活性化マーカーとして CD86、または HLA-DR を用いた (CD11c+, CD86+ または HLA-DR+)。全期間を通じて、樹状細胞数に変動はなかった。しかし活性化樹状細胞の推移に関しては、7日-21日目までに非常に大きなピークを認めた（図2）。



（図2）活性化樹状細胞の推移

### 実験3 T/B 細胞、NK 細胞の活性化の推移

次に、同様に T 細胞、B 細胞、NK 細胞について、同様に活性化マーカーとして CD69 を用いて活性化の推移を検討した。その結果、興味深い事に、肝障害や抗体産生の開始前に NK 細胞や T 細胞の活性化が確認できた。（Data not shown）

## D. 考察

最近、Science (2004) に掲載された RNA ウイルスなどの single-stranded RNA を Plasmacytoid DC (Dendritic cell) に発現している Toll-like receptor 7/8 認識するという論文でも分かるように、免疫系の最初のスイッチはリンパ球ではなく、抗原提示能力を持った細胞群（樹状細胞など）が活性化する事で宿主側の反応が始まると考える事が出来る。そこで HCV 感染に関しても、宿主側の免疫系がどのように活性化され、どのような反応が起きているのか、という事の解析には、まず「感染初期にどのような細胞が、いつどのような形で活性化しているのか？」という素朴な疑問に答える必要が有る。その後肝障害が起きた後には「組織障害を伴う形で、今度はどのような活性化ネットワークが出来ているのか？」という第2の質問が浮上してくる。しかし、まず第1の質問に対する解析を行ってからのないと、何を見ているのか

わからない事になる可能性が高い。チンパンジーを用いたHCV感染実験では、「Stranger and Danger」のうち、まず「Stranger」として侵入してきたHCVに対する初期免疫応答を理解するため、そしてその後の2次免疫応答を理解するための、最も基礎になる研究であると確信している。まだ研究は始まったばかりであるがHCV感染における宿主側の免疫応答に肉薄できると考えている。特に、興味深い点の一つは、感染後7日目にウイルスのコピー数が低下する時期にDCが活性化している点である。これは全身の樹状細胞がHCVを取り込んだ(endocytosis, phagocytosis)結果の可能性があるので、検討したい。さらに活性化しているT細胞のサブセットは何か、NK細胞と肝障害の関係は?などの疑問がたくさんわいてきている。

## E. 結論

HCV感染初期の宿主免疫応答の理解にチンパンジーを用いた感染実験から多くの示唆が生まれそうである。特に、「Stranger and Danger」に基づいた考え方、自然免疫系(樹状細胞系)の重要性の認識、などは本研究の基本として最も重要な発想法であり、このような観点からウイルス肝炎を検証し直していきたい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kajume T, Ninomiya Y, Ishihara H, Kanno R, and Kanno M  
The *Polycomb* group gene *mel-18* modulates the self-renewal activity

and cell-cycle status of hematopoietic stem cells **Exp. Hematol.** 2004 In press

- Yuge L, Hide I, Kumagai T, Kumei Y, Takeda S, Kanno M, Sugiyama M, Kataoka K. Cell differentiation and p38(MAPK) cascade are inhibited in human osteoblast cultured in a three-dimensional clostat **In Vitro Cell Dev Biol Anim** 2003 Jan,39(1):89-97
- Yuge L, Okubo A, Miyashita T, Kumagai T, Nikawa T, Takeda S, Kanno M, Urabe Y, Sugiyama M, Kataoka K. Physical stress by magnetic force accelerates differentiation of human osteoblasts **Biochem Biophys Res Commun** 2003 ;311(1) 32-8
- Fujisaki S, Ninomiya Y, Ishihara H, Miyazaki M, Kanno R, Asahara T, and Kanno M Dimerization of the Polycomb-group protein Mel-18 is regulated by PKC phosphorylation **BBRC** 300 135-140, 2003
- Sakai R, Kajume T, Inoue H, Kanno R, Miyazaki M, Ninomiya Y, and Kanno M TCDD treatment eliminates the long-term reconstitution activity of hematopoietic stem cells **Toxicol. Sci** 72, 84-91, 2003

### 2 学会発表 など

(国外・シンポジウム・学会発表、など)

M.Kanno Chromatin silencing and tumorigenesis by Polycomb group genes Dana-Farber Cancer Institute, 17<sup>th</sup>, mar, 2003 Boston, USA

(国内 シンポジウム・特別講演)

- ・菅野雅元 ポリコーム遺伝子群による生体制御（細胞のがん化） 第2回転写研究会02 筑波国際会議場 2003年1月23日-25日
- ・菅野雅元 ポリコーム遺伝子群と細胞メモリー機構 京大ウイルス研究所コロキウム 「クロマチン構造変換と生命機能」 2003年2月17日-18日 京大会館
- ・菅野雅元、田上英明、梶梅輝之、安田季道、井倉毅、菅野理恵子、二宮裕一、中谷喜洋 ポリコーム蛋白質複合体の精製と複合体間の平衡関係によるガン化制御機構 シンポジウムS3K染色体代謝-新しい視点からの制御の分子機構 第26回日本分子生物学会 2003年12月10日-13日 神戸ポートアイランド
- ・菅野雅元、田上英明、梶梅輝之、安田季道、井倉毅、菅野理恵子、二宮裕一、中谷喜洋 ポリコーム蛋白質複合体の精製と複合体間の平衡関係によるガン化制御機構 第26回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・菅野雅元、井上洋子、菅野理恵子、Warner Held、二宮裕一 NK細胞受容体LY49Aの発現維持におけるポリコーム遺伝子群の関与 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・井上洋子、片山恵子、柚木久雄、岸本真哉、玉造滋、友栗徹士、田中純子、梶梅輝之、菅野理恵子、吉澤浩司、菅野雅元 ヒトC型肝炎ウイルス(HCV)の感染初期過程の免疫学的解析 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・二宮裕一、安田季道、菅野理恵子、菅野雅元 マウスLXR betaの新規アイソフォームの解析 第26回日本分子生物学会 2003年12月10日-13日 神戸ポートアイランド
- ・宮崎正輝、加藤裕子、菅野理恵子、河本宏、菅野雅元 胸腺T細胞初期分化におけるポリコーム遺伝子mel-18の役割 第26回日本分子生物学会 2003年12月10日-13日 神戸ポートアイランド

#### (一般演題)

- ・菅野雅元、田上英明、梶梅輝之、安田季道、井倉毅、菅野理恵子、二宮裕一、中谷喜洋 ポリコーム蛋白質複合体の精製と複合対間平衡関係によるガン化制御機構 第62回日本癌学会 名古屋国際会議場 2003年9月25日-27日
- ・新田剛、M.Nasree、菅野雅元、高浜洋介 胸腺T細胞分化におけるLAN4の役割 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・梶梅輝之、菅野理恵子、二宮裕一、菅野雅元 ポリコーム遺伝子群mel-18による造血幹細胞の制御機構 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・宮崎正輝、加藤裕子、河本宏、糸井マナミ、雨貝孝、石原浩人、菅野理恵子、菅野雅元 胸腺内T細胞初期分化(ETPs)におけるポリコーム遺伝子mel-18の役割 その2 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日
- ・加藤裕子、宮崎正輝、河本宏、糸井マナミ、雨貝孝、石原浩人、菅野理恵子、菅野雅元 胸腺内T細胞初期分化(ETPs)におけるポリコーム遺伝子mel-18の役割 その1 第33回日本免疫学会 福岡国際会議場 2003年12月8日-10日

#### H知的財産権の出願・登録状況

特になし



### **III. 研究成果の刊行に関する一覧表**

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	出版者名	出版地	出版年	ページ
1) 片山恵子、 田中純子、 水井正明、 吉澤浩司	わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向	熊田博光	別冊 医学のあゆみ ウイルス性肝炎の現状と展望	医歯薬出版株式会社	東京	2003	3-8
2) 田中純子、 吉澤浩司	わが国の HCV 感染の現状	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー -インターフェロン治療の今後-	先端医学社	東京	2004	24-29
3) 長尾由実子、 佐田通夫	A型肝炎	石井裕正	臨床消化器病学	朝倉書店	東京	2004	in press
4) 長尾由実子、 佐田通夫	肝炎ウイルスによる肝外病変	石井裕正	臨床消化器病学	朝倉書店	東京	2004	in press
5) 片山恵子 田中純子、 水井正明、 吉澤浩司	わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向	熊田博光	別冊 医学のあゆみ ウイルス性肝炎の現状と展望	医歯薬出版株式会社	東京	2003	3-8
6) 田中純子、 吉澤浩司	わが国の HCV 感染の現状	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー -インターフェロン治療の今後-	先端医学社	東京	2004	24-29

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Natural Histories of Hepatitis C virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model	Journal of Medical Virology	70(3)	378-386	2003
2) Hiraoka T, Katayama K, Tanaka J, Ohno N, Joko K, Komiya Y, Kumagai J, Mizui M, Hino K, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan	Intervirology	46(3)	171-176	2003
3) Noto H, Terao T, Ryou S, Hirose Y, Yoshida T, Ookubo H, Mito H, Yoshizawa H	Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1997	Jornal of Gastroenterol ogy and Hepatology	18	943-949	2003
4) Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H	Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1922) and epidemiological evidence for its efficacy	Hepatology Research	26	287-292	2003
5) 田中純子, 吉澤浩司	肝炎ウイルスキャリアの動向	臨床医	29(5)	560-565	2003
6) 吉澤浩司, 田中純子	病因論に基づいた肝炎, 肝がん対策 -肝炎ウイルス感染と肝がんの疫学的背景および対策の理念-	医学と薬学	49	16-25	2003
7) 吉澤浩司	C型肝炎ウイルス検診の現状と今後の対策	新薬と治療	53(4)	5-9	2003
8) 熊田博光, 吉澤浩司	200万人に広がるC型肝炎の危険性	Newton	12	104-109	2003
9) 熊谷純子, 田 中純子, 吉澤 浩司	肝炎 肝がん対策の実際 疫学的見地から	生活教育	47(12)	41-50	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
10) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司	わが国における輸血後肝炎 - 予防対策の歴史と現状および今後の課題-	肝胆臓	47(5)	633-639	2003
11) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000	Intervirology	47(1)	32-40	2004
12) Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tanaka J, Yoshizawa H	Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission	Intervirology	47(1)	57-64	2004
13) 吉澤浩司, 田所憲治	特集 わが国の輸血感染症の現状と対策 -NATによる阻止にも限界, 社会的認識の向上を	Medical Tribune	1 15	49-52	2004
14) Sainokaki S, Abe K, Suzuki K, Ishikawa K	Pretreatment hepatitis C virus dynamics for predicting virological response to interferon- $\alpha$ 2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C virus infection	Hepatology Research	27	181-191	2003
15) 鈴木一幸, 阿部弘一, 小山富子	C型肝炎検診をとりまく状況	日本醫事新報	4144	1-6	2003
16) 阿部弘一, 鈴木一幸, 葛西幸穂, 熊谷一郎, 岡野継彦, 宮坂昭生, 妻神重彦, 小山富子	HCVの住民検診とHCVキャリアの取り扱い	Progress in Medicine	23	1059-1064	2003
17) 阿部弘一, 熊谷一郎, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸	B型肝炎重症化例の治療	内科	93	471-476	2003
18) 鈴木一幸	B型肝炎をめぐる最新の話	Liv	2	10	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
19) Sainokaki S, Abe K, Kumagai I, Miyasaka A, Endo R, Takikawa Y, <u>Suzuki K</u> , Mizuo H, Sugai Y, Akahane Y, Koizumi Y, Yajima Y, Okamoto H	Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A	Journal of Gastroenterology	in press	in press	2004
20) <u>Nagao Y</u> , Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M	Incidence of Sjogren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology	18	258-266	2003
21) <u>Nagao Y</u> , Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M	The prognosis for life in an HCV hyperendemic area	Gastroenterology	125	628-629	2003
22) <u>長尾由実子</u> , 佐田通夫	慢性C型肝炎の肝外病変	臨床医	29	616-617	2003
23) 佐田通夫, <u>長尾由実子</u>	C型肝炎 病診連携の現実	日本医事新報	4144	7-11	2003
24) <u>Nagao Y</u> , Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M	Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan	Hepatology Research	28	30-35	2004
25) <u>Nagao Y</u> , Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M	A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan a prospective analysis for 12 years	International Journal of Molecular Medicine	13	257-265	2004
26) <u>Nagao Y</u> , Sata M	Hepatitis C virus and lichen planus	Journal of Gastroenterology and Hepatology	in press	in press	2004
27) <u>長尾由実子</u> , 佐田通夫	HCV感染に起因する肝外病変 その他の肝外病変	日本臨床	in press	in press	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
28) <u>Tanaka J.</u> , Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiyama Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Natural Histories of Hepatitis C virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model	Journal of Medical Virology	70(3)	378-386	2003
29) Hiraoka T, Katayama K, <u>Tanaka J.</u> , Ohno N, Joko K, Komiyama Y, Kumagai J, Mizui M, Hino K, Miyakawa Y Yoshizawa H	Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan	Intervirology	46(3)	171-176	2003
30) 田中純子, 吉澤浩司	肝炎ウイルスキャリアの動向	臨床医	29(5)	560-565	2003
31) 吉澤浩司, 田中純子	病因論に基づいた肝炎、肝が ん対策 -肝炎ウイルス感染と 肝がんの疫学的背景および対 策の理念-	医学と薬学	49	16-25	2003
32) 熊谷純子, 田 中純子, 吉澤 浩司	肝炎 肝がん対策の実際 疫学的見地から	生活教育	47(12)	41-50	2003
33) 熊谷純子, 田 中純子, 吉澤 浩司	わが国における輸血後肝炎 - 予防対策の歴史と現状および 今後の課題-	肝胆膵	47(5)	633-639	2003
34) <u>Tanaka J.</u> , Kumagai J, Katayama K, Komiyama Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000	Intervirology	47(1)	32-40	2004
35) Katayama K, Kumagai J, Komiyama Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, <u>Tanaka J.</u> , Yoshizawa H	Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission	Intervirology	47(1)	57-64	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
36) Sugauchi F, Orito E, Kato H, Suzuki S, Kawakita S, Sakamoto Y, Fukushima K, Akiba T, Yoshihara N, Ueda R, <u>Mizokami M</u>	Genotype, serotype, and phylogenetic characterization of the complete genome sequence of hepatitis B virus isolates from Malawian chronic carriers of the virus	Journal of Medical Virology	69(1)	33-40	2003
37) Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalieva M, Yunusova Z, <u>Mizokami M</u>	Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan	Journal of Medical Virology	69(3)	367-375	2003
38) Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, Arita I, Sakamoto Y, Yoshihara N, El-Gohary A, Ueda R, <u>Mizokami M</u>	Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the cote d'Ivoire Complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E	Journal of Medical Virology	69(4)	459-465	2003
39) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai C-L, Gish R G , Ueda R, Miyakawa Y, <u>Mizokami M</u>	Epidemiological and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the Recombination with Genotype C	Gastroenterol ogy	124(4)	925-932	2003
40) Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa M, <u>Mizokami M</u>	Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver diseases	Journal of Medical Virology	70	537-544	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
41) Kurbanov F, Kondo M, Tanaka Y, Zalalleva M, Giasova G, Shima T, Jounai N, Yuldasheva N, Ruzibakiev R, <u>Mizokami</u> M, Imai M	Human immunodeficiency virus in Uzbekistan Epidemiological and genetic analysis	AIDS Research and Human Retoroviruses	19(9)	731-738	2003
42) Yuen M-F, Kato T, <u>Mizokami M</u> , Chan A O-O, Yuen J C-H, Yuan H-J, Wong D K-H, Sum S-M, Ng I O-L Fan S- T, Lai C-L	Clinical outcome and virologic profiles of severe hepatitis B exacerbation due to YMDD mutations	Journal of Hepatology	39(5)	850-855	2003
43) Kato T, Date T, Miyamaoto M, Furusaka A, Tokushige K, <u>Mizokami</u> M, Wakita T	Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon	Gastroenterol ogy	125(6)	1808-1817	2003
44) Saady N, Sugauchi F, Tanaka Y, Suzuki S, Aal A A, Zaid M A, Agha S, <u>Mizokami M</u>	Genotypes and phylogenetic characterization of hepatitis B and delta viruses in Egypt	Journal of Medical Virology	70	529-536	2003
45) Kato H,Orto E, Sugauchi F, Ueda R,Koshizawa T, Yanaka S, Gish R G Kurbanov F, Ruzibakiev R, Kramvis A, Kew M C , Ahmad N, Khan M, Usuda S, Miyakawa Y, <u>Mizokami M</u>	Frequent coinfection with hepatitis B virus strains of distinct genotypes detected by hybridization with type- specific probes immobilized on a solid-phase support	Journal of Virological Methods	110	29-35	2003



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
46) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Hirashima N, Ida T, Hino T, Kumashiro R, Kato A, Nukaya H, Sakakibara K, Mukaide M, Ito H, Sata M, Ueda R, <u>Mizokami M</u>	Predicting relapse after cessation of Lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection	Clinical Infectious Diseases	38(4)	490-495	2004

20031135

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表」をご参照ください。