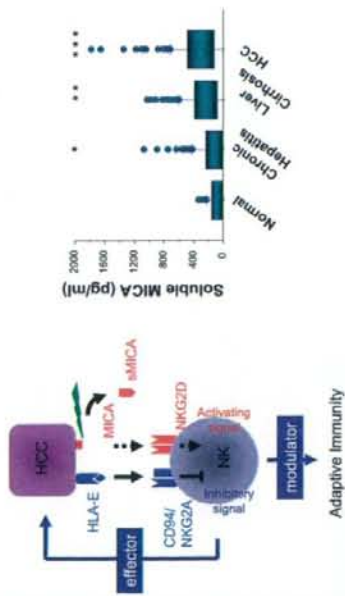
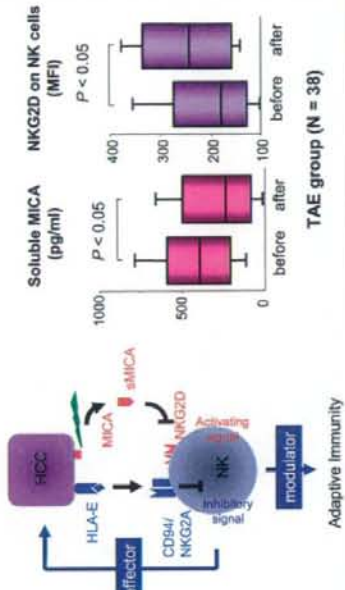


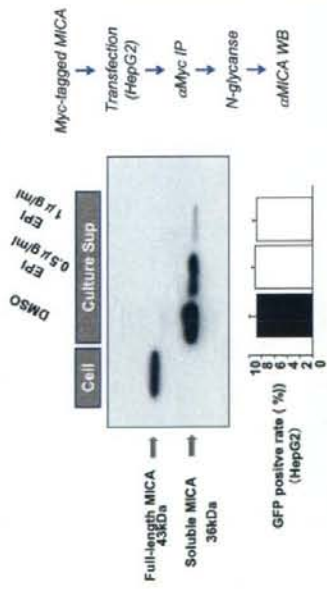
肝疾患の進展における可溶性MICAの分泌



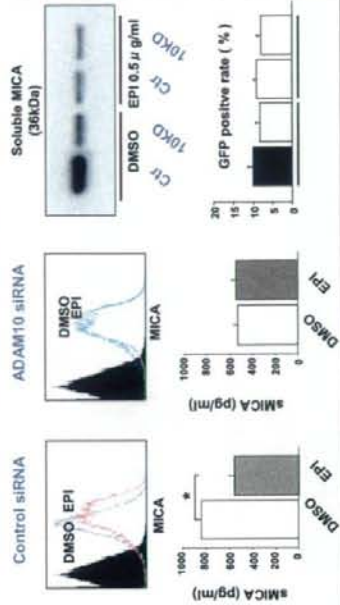
可溶性MICAによるNKG2Dのdownregulation



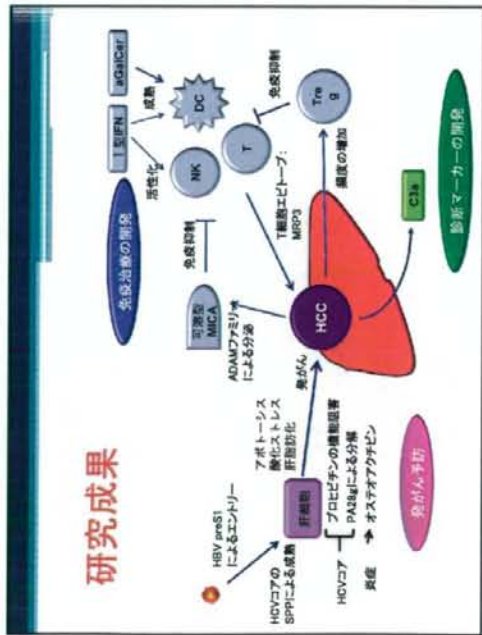
EpirubicinによるMICA sheddingの阻害



肝がん細胞株のepirubicinによるMICA sheddingの低下はADAM10依存的である



研究成果



平成20年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

課題番号：H19-肝炎一般-008

研究代表者：小俣政男

I. 研究の意義

- (1) 肝臓の短・中期予後は改善したが長期予後はなお不良である。
- (2) その最大の原因は年率 15-20%に及ぶ治療後再発である。
- (3) 長期予後改善には肝臓再発メカニズムを明らかにし、防止することが急務である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝臓再発に関連する SNP (一塩基多型) を解析する。
- (2) 肝臓結節における遺伝子異常を解析する。
- (3) 個別的再発防止策の確立を目指す。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 肝臓生検標本からレーザーマイクロダイセクションを用いて DNA 抽出に成功した。
- (2) 肝臓細胞株における遺伝子異常を網羅的に解析した。
- (3) (2)の成績に基づきヒト肝臓結節の遺伝子異常を TaqMan プローブを用いて解析した。

・研究分担者(金井・田中・吉田)

- (1) 肝臓結節における GRHL2 コピー数増幅と再発を含めた予後との関連を示した。
- (2) 肝臓で遺伝子異常の多発する 22 サイトを選定し、異時性再発のクロナリティを検討した。

・分担研究者(建石・椎名・石橋・正木・古瀬)

- (1) 倫理委員会の承認を得て、SNP 解析のための同意取得と検体集積を行った。
- (2) 網羅的 SNP 検討症例を選定し、結果の解析に取り組んだ。

IV. 21年度の課題

- (1) 高密度アレイによる SNP 解析結果の多数症例による検証と機能解析。
- (2) 肝臓予後と関連する癌結節遺伝子異常の機序の検討。
- (3) 肝臓再発防止策の取り組み。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 再発高危険度患者の鑑別
- (2) 高危険度患者への再発防止策の検討

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

小俣政男 (研究代表者)、吉田晴彦、椎名秀一朗、金井文彦、建石良介、田中康雄 (研究分担者)

- Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Gain of GRLH2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;49:746-57.
- Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:839-43.
- Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2008;2:89-94.
- Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M, Yoshida H, Akamatsu M, Teratani T, Kawabe T, Omata M. Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:197-203.
- Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Sato T, Masuzaki R, Yoshida H, Kanai F, Obi S, Yoshida H, Omata M. Obesity did not diminish the efficacy of percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007;27:360-7.
- Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M. Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2155-60.
- Koike Y, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Akamatsu M, Tateishi R, Fujishima T, Hoshida Y, Kanda M, Ishikawa T, Shiratori Y, Omata M. Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion. *Hepatol Int* 2007;1:295-301.

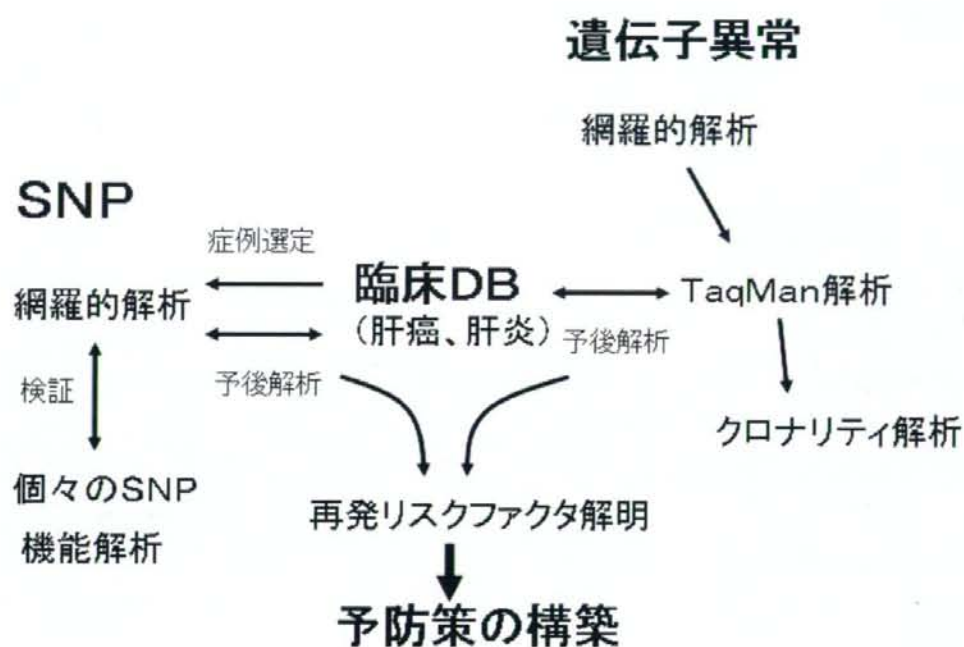
石橋大海 (研究分担者)

- Taura N, Yatsushashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H. Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan. *Oncol Rep* 2009;21:223-7.
- Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R, Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, Eguchi K. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:790-3.
- Takii Y, Abiru S, Fujioka H, Nakamura M, Komori A, Ito M, Taniguchi K, Daikoku M, Meda Y, Ohata K, Yano K, Shimoda S, Yatsushashi H, Ishibashi H, Migita K. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007;27:989-96.
- Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:381-6.

古瀬純司 (研究分担者)

- Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, Chan AT, Abou-Alfa G, Johnson P. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy and Immunotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1008-14.
- Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Nakachi K, Suzuki E, Yoshino M. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients who meet the Milan criteria. *Hepatogastroenterology* 2008;55:621-6.
- Furuse J. Growth factors as therapeutic targets in HCC. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:8-15.
- Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-65.
- Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, El-Dorry A, El-Malah A. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:658-72.
- Kobayashi A, Takahashi S, Ishii H, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Satake M, Furuse J, Kinoshita T. Factors predicting survival in advanced T-staged hepatocellular carcinoma patients treated with reduction hepatectomy followed by transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1019-24.

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和48年7月～	エール大学病理学教室
昭和51年7月～	南カリフォルニア大学 Liver Unit
昭和54年8月～	千葉大学医学部第一内科
平成4年4月～	東京大学医学部第二内科
平成9年4月～	東京大学医学部消化器内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

奥田邦雄先生、千葉大学

Dr. G Klatskin, Yale University

Dr. RL Peters, University of Southern California

白鳥康史先生、東京大学/岡山大学

・主な研究課題

B型肝炎ウイルスによる肝細胞障害

C型肝炎ウイルスによる肝細胞障害

・これまでの研究実績

- Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M: Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. **Ann Intern Med** 2005;142:105-14.
- Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. **Ann Intern Med** 2003;138:299-306.
- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. **Ann Intern Med** 2000;132:517-24.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. **Ann Intern Med** 1999;131:174-81.
- Omata M. Treatment of chronic hepatitis B infection (Editorial). **N Engl J Med** 1998;339:114-5.
- Omata M, Yokosuka O, Takano S, Kato N, Hosoda K, Imazeki F, Tada M, Ito Y, Ohto M. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. **Lancet** 1991;338:914-5.
- Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. **N Engl J Med** 1991;324:1699-704.
- Yokosuka O, Omata M, Imazeki F, Ito Y, Okuda K. Hepatitis B virus RNA transcripts and DNA in chronic liver disease. **N Engl J Med** 1986;315:1187-92.

090212

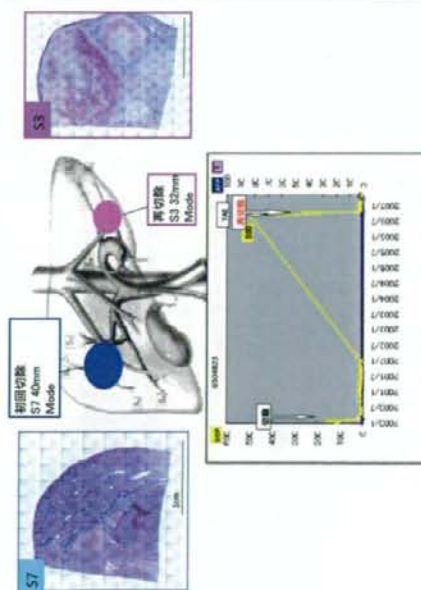
「ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究」

東京大学消化器内科 小俣政男
 杏林大学腫瘍内科 古瀬純司
 国立国際医療センター 戸山病院 正木尚彦
 長崎医療センター 消化器内科 石橋大海

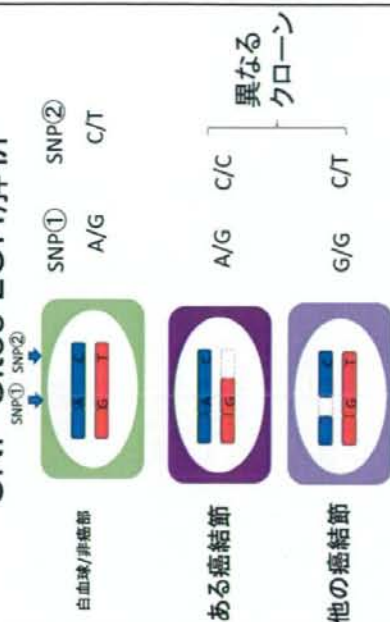
背景

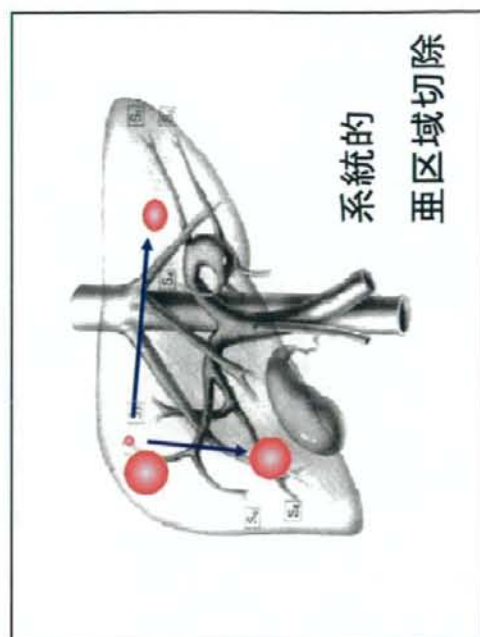
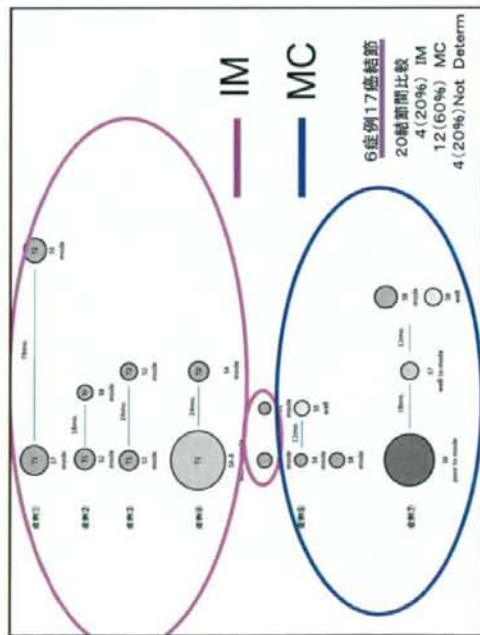
- 肝細胞癌の再発形式として、従来より背景肝からの「多中心性発癌(MC)」と血行性の「肝内転移(IM)」の2つの形態があると考えられてきた。
- 多中心性発癌と肝内転移では、危険因子が異なり、したがって再発抑制の戦略も異なると考えられるが、従来から両者を画像的、病理学的に明瞭に鑑別することは困難であると考えられてきた。

68M 切除後6.5年で再発



SNP Sites LOH解析





癌切除後

このような事象は真に起こりうるのか？

分子生物学に検討した - Clonality

では その頻度は？

ラジオ波焼灼療法

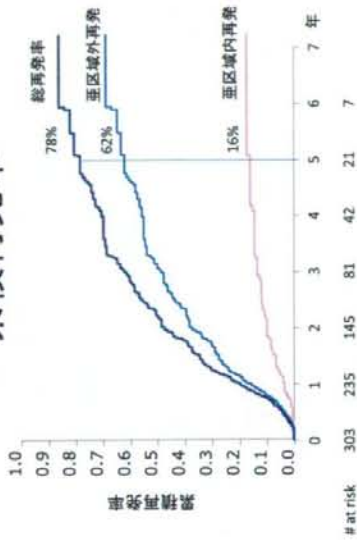
腫瘍を局所根治的に治療できる一方、
担癌亜区域の大部分は焼灼されない
経過を追うことよって残肝に起こる再発が亜区域
内外にどのようなように分布するかを知ることができる

方法

亜区域の定義は、Couinaudの区域分類
再発を同亜区域内、外に分け、累積発生率を競合
イベントモデルを用いて推定
再発部位同定は、2人の放射線科医が
独立して行った



累積再発率



1999年より2004年までに当科にて RFAが施行された初発の肝細胞癌患者569人

病変数≥2個 266人

単発病変の303人

観察期間(2.2年)で201人に再発

亜領域内再発のみ 42人(21%)

亜領域内外再発同時 45人(22%)

亜領域外再発のみ 114人(57%)

結語

再発メカニズム探索の為の臨床応用可能な手法を確立した

系統的亜区域切除によってラジオ波焼灼療比較して、約20%の再発リスク低減が可能

再発、生存率に関する 前向き研究

Surgery vs RFA
SURF Trial

共同研究

- IHIT-II Study
2種のPeg化インタフェロンの前向き比較試験
150/320例
- 疾患感受性遺伝子
発癌に関するゲノムワイド(90万種SNP)探索
3種のSNP同定

分担研究

- 肝外転移を有する肝細胞がん患者の予後の検討
杏林大学腫瘍内科 古瀬純司
- 再発進行肝臓における薬剤耐性機序の臨床的解析
国立国際医療センター 戸山病院 正木尚彦
- HCV関連肝臓治療後再発リスクと血清AFP値
長崎医療センター 消化器内科 石橋大海
- 肥満(VAT,Visceral Adipose Tissue)と肝臓再発
小俣政男

平成20年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題: 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究課題番号: H19-肝炎一般-009研究代表者: 田中 純子

I. 研究の意義

- (1) 疫学的、臨床病理学的根拠に基づいたウイルス肝炎・肝がん対策の構築が急務である。特に、肝炎ウイルス検診(2002-2006年度)実施後の対策を推進するために必要な、根拠に基づいたデータの収集・解析が急務である。
- (2) 分子ウイルス学的及び感染論的根拠に基づいた肝炎ウイルス感染予防対策の再構築が急務である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝炎、肝がんによる健康被害の抑制と防止を目的として、肝炎ウイルス感染の分子ウイルス学のおよび感染論的研究、及び長期予後の解明に関する研究を実施する。具体的には、目的に掲げた5つの研究課題: 1. 「ウイルス肝炎検査」の現状把握、2. 肝炎ウイルスキャリアの実態把握、3. ウイルス肝炎の長期予後の解明、4. 肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究、5. 肝炎診療に関する情報収集及び情報提供システムの構築、について科学的根拠となるデータの収集・解析を行う。
- (2) 本研究によって得られる成果は、いずれもわが国のウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策策定のために活用することが可能である。

III. 2年間の研究成果

研究代表者(吉澤浩司2007、田中純子2008)

- (1) 3年計画の研究班を組織し軌道に乗せた。また主任研究者の円滑な交代による研究の継続を計った。
- (2) 抗エンペロープ抗体高力価陽性の血漿を原料とする γ -グロブリン分画中に、HCVの感染防御抗体が存在することを、ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験により実証した。高力価HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)実用化のための基礎的研究の拡充と推進を引き続き行っている。
- (3) 「肝炎ウイルス検診」を受診した全受診者、計860万人余の検査結果と、1995-2000年と2001-2006年の期間の全初回献血者計720万人余の成績をもとに、出生年・地域別にみたHBV、HCVキャリア率を解析しこれらに対比した。
- (4) 職域における肝炎ウイルス検査受診者1992-2008年の特性を出生年別に解析した。
- (5) 肝炎ウイルス無料検査等関連事業の普及状況を把握するためのパイロット調査を2県において実施した。

研究分担者(日野啓輔・阿部弘一・酒井明人・小山富子)

- (1) HBV、HCVキャリアの医療機関への受診率、専門医への受診率、及び抗ウイルス療法受療率等に関する調査を行い、問題点を解析した(阿部:岩手県、酒井:石川県)。
- (2) 肝炎ウイルス検診ならびに新たに開始されたインターフェロン治療助成の都道府県別取り組み体制を全国調査した。HBV、HCVキャリアの肝臓専門医への受診率が低いことを示した(日野)。
- (3) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」が目的に適った検査法であることを実証した(小山)。

(4) 職域、1日人間ドックにおける「肝炎ウイルス検査」受診者の特性を解析した(小山)。

研究分担者(小山富子・三浦宣彦)

(1) 1978から1998年の間に出生した世代の出生年ごとのHBV、HCVキャリア率を算出した(小山)。

(2) 1971年以降35年分の全国の市町村別に肝がんの標準化死亡比を算出した(三浦)。

研究分担者(袖木久雄) 研究協力者(内田茂治)

若い年齢層へのジェノタイプAのHBV感染が、大都市から地方へ拡散し始めていることを明らかにした。
内田研究協力者に引き継ぎ継続している。

研究分担者(阿部弘一・池田健次)

(1) 肝炎ウイルスキャリアの自然経過、ウイルス肝炎の長期予後に影響を及ぼす要因を解明するために年齢別・性別・病期別での抗ウイルス療法の適応など基礎的データの収集を行った。

(2) C型肝炎症例の自然経過の調査から特に高齢者におけるIFN治療の必要性和医療介入の有効性を示した。

研究分担者(鳥村拓二) 研究協力者(熊田卓)

がん早期発見のための合理的なプロトコルの作成。肝細胞癌診断に関し、癌専門病院でサーベイランスされた群、一般病院でサーベイランスされた群、偶発的に発見された群で比較検討した。

研究分担者(相崎英樹)

国内、海外の肝炎診療に関する情報の収集を行い、提供を目的としたホームページを立ち上げた。

IV. 21年度の課題

最終年度であることから、研究班の目的として掲げた5つの研究課題毎の成果の具体的な提示を目指す。

すなわち、(1)「肝炎ウイルス検査」の現状把握、(2)肝炎ウイルスキャリアの実態把握、(3)ウイルス肝炎の長期予後の解明、(4)肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究、(5)肝炎診療に関する情報収集及び情報提供システムの構築、である。

また、肝炎ウイルス検診(2002-2006年度)実施後のこれからの肝炎・肝がん対策を推進するための方向性を探る。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 本研究班の成果は、いずれもわが国の肝炎、肝がん克服のための施策を立てる上で、必須の科学的根拠として活用可能なものである。

(2) 職域における「肝炎ウイルス検査」受診者の特性の解析は、供血者集団、肝炎ウイルス検査受診者集団とは異なっており、肝炎・肝がん対策行政施策の資料として活用可能である。またこれらの集団毎の出生年別地域別のHBV、HCVキャリア率の頻度および分布は有用な基礎資料である。

(3) 1歳刻みの出生年別にみたHBV、HCVキャリア率の成績は、次世代の慢性肝疾患の動向の予測に活用可能である。

(4) 抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)が実用化できればC型肝炎例などの肝移植時のレシピエントへのHCVの再感染予防のみならず、抗ウイルス療法実施時の補助的投与(治療終了時のHCVの再出現の防止)などへの応用も期待できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

主任研究者(吉澤浩司・田中純子)

Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Incidence rates of

hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology*, 2008.

Tabuchi A, Tanaka J, Katayama K, Mizui M, Matsukura H, Yugi H, Shimada T, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Titration of Hepatitis B Virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV Infection: Transmission experiments to Chimeric Mice with human liver repopulated hepatocytes. *Journal of Medical Virology*, 2008.

Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H.: Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008.

Mizui M, Tanaka J, Katayama K, Nakanishi T, Obayashi M, Aimitsu S, Yoshida T, Inoue J, Yokoyama T, Tsuji K, Arataki K, Yamaguchi S, Miura T, Kitamoto M, Takezaki E, Orimen S, Sakata T, Kamada K, Maruhashi A, Tamura T, Nakamura T, Ishida K, Teramen K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatology Research*. 2007.

分担研究者 (阿部弘一)

Sainokami S, Abe K, Sato A, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Okamoto H. Initial load of hepatitis B virus (HBV), its changing profile, and precore/core promoter mutations correlate with the severity and outcome of acute HBV infection. *J Gastroenterology*, 2007.

分担研究者 (鳥村拓司)

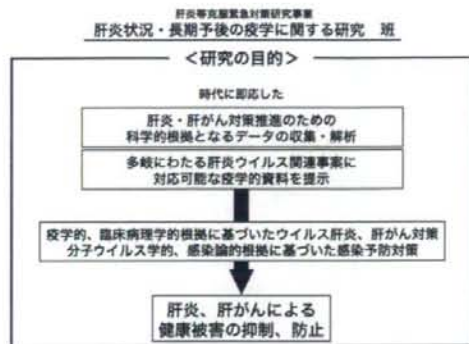
Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Tamesa T, Oka M, Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y. Validating a markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Method Inf med*. 2008.

VII. III(2年間の研究成果)の概要図等

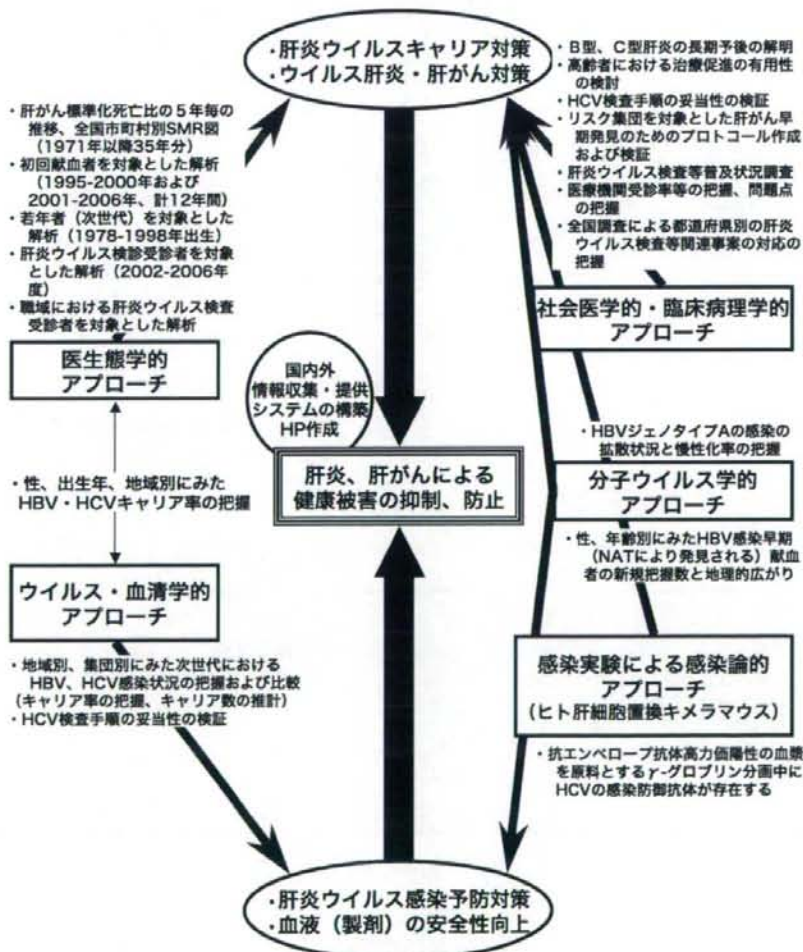
研究の目的に従って掲げた5つの研究課題について、多様な分野からのアプローチを行っている。

【5つの研究課題】

- (1) 「肝炎ウイルス検査」の現状把握、
- (2) 肝炎ウイルスキャリアの実態把握、
- (3) ウイルス肝炎の長期予後の解明、
- (4) 肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究、
- (5) 肝炎診療に関する情報収集及び情報提供システムの構築



2年間の成果概要図
肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1981年(昭56)	11月	24日	広島大学助手(衛生学講座)
1990年(平2)	4月	1日	広島大学助手(衛生学講座)
1991年(平3)	2月	15日	米国ミネソタ大学 公衆衛生学部 客員助教授(8月末まで)
1995年(平7)	8月	1日	広島大学講師(衛生学講座)
2002年(平14)	4月	1日	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科講師(疫学・疾病制御学講座)
2004年(平16)	6月	1日	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教授
2007年(平19)	4月	1日	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授 広島大学病院 臨床研究部副部長(併任)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 吉澤 浩司 広島大学名誉教授

・主な研究課題

- ・ 肝炎ウイルス感染の疫学的研究
- ・ 医学領域における統計解析

・これまでの研究実績

1. Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology*, 2008.
2. Titration of Hepatitis B Virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV Infection: Transmission experiments to Chimeric Mice with human liver repopulated hepatocytes. *Journal of Medical Virology*, 2008
3. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008
4. Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatology Research*, 2007
5. Hepatitis B virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing - Japanese experience -. *Journal of Clinical Virology*, 2006
6. National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population. *Intervirology*, 2006
7. 「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006
8. Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *Journal of Medical Virology*, 76, 2005
9. Early dynamics of hepatitis C virus in the circulation of chimpanzees with experimental infection. *Intervirology*, 2005
10. 「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005
11. National Project for the Management of Viral Hepatitis toward Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan. *International Kilmer Conference Proceedings*. 2004
12. Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. *Intervirology*, 47, 2004
13. 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, 2004
14. 「有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン」2004
15. 「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究, 2004.
16. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *Journal of Medical Virology*, 2003
17. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. *Intervirology*, 1999

18. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Journal of Epidemiology*, 6, 1996

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 班
(3年計画 2年目)

研究代表者 田中 純子
広島大学大学院 医学・歯学・薬学・歯学部

平成24年10月1日(水)
東京国立総合科学会

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 班

<研究の目的>
時代に即応した

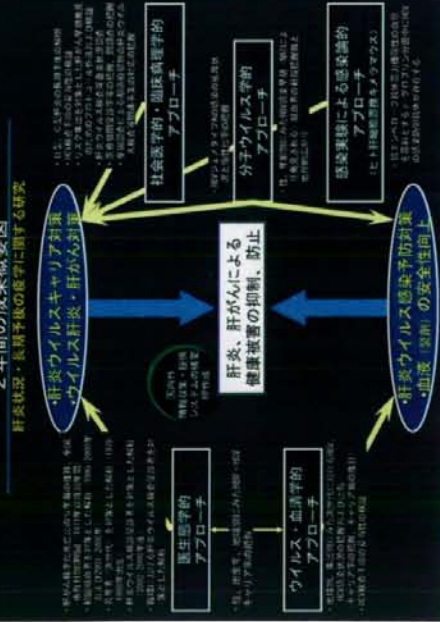
肝炎・肝がん対策推進のための
科学的根拠となるデータの収集・解析
多岐にわたる肝炎ウイルス関連事業に
対応可能な疫学的資料を提示

疫学的・臨床疫学的手法に基づいたウイルス肝炎、肝がん対策
分子ウイルス学的・感染学的根拠に基づいた感染予防対策

肝炎、肝がんによる
健康被害の抑制、防止

1. 肝臓ウイルス検査1)の現状把握
2. 肝炎ウイルスキャリアの基礎把握
3. ウイルス肝炎の長期予後の把握
4. 肝炎ウイルス感染の分子ウイルス学的・臨床疫学調査
5. 肝炎診療に関する情報収集・肝炎ウイルスの検査

2年間の成果概要図



1. HBV、HCV感染の疫学、ウイルス・血清学的アプローチ

1. 大規模集団におけるHBV、HCVキャリア率の出生年コホート別にみた把握

- 1) 全国
 - (1) 新目標疫学調査 2002-2006年 6,204,968人
 - (2) 初回疫学調査 1995-2000年、2001-2006年 3,485,648人
 - 3,748,422人

2) 広島県

- (1) 広島疫学調査 2001年以前 18,248人
- (2) 広島疫学調査 2002-2006年 13,002人
- (3) 広島疫学調査 1995-2000年 50,073人
- (4) 初回疫学調査 1995-2000年 67,220人

3) 若手県

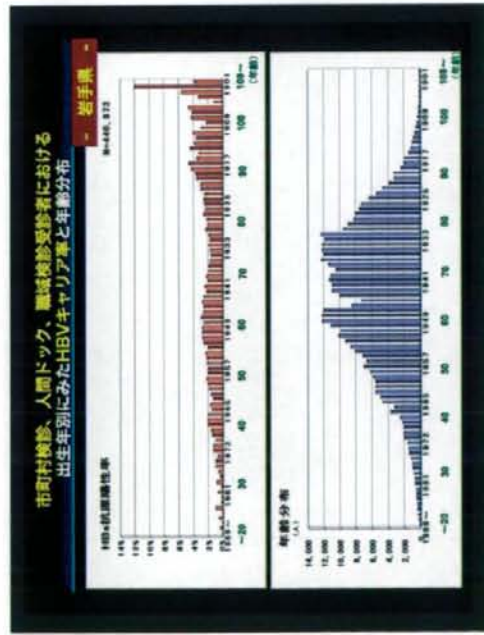
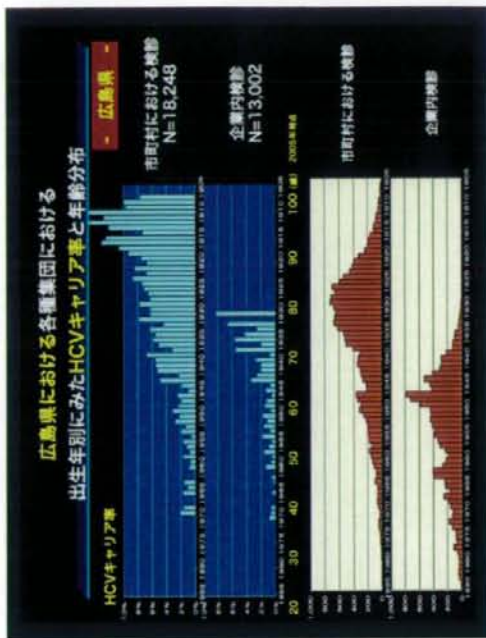
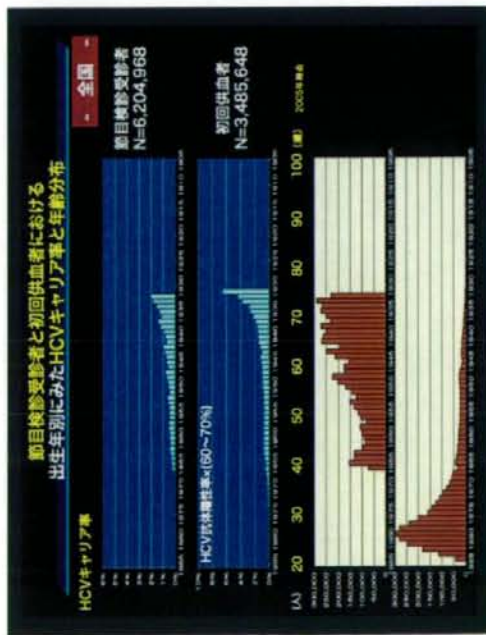
- (1) 市町村における疫学調査 191,348人
- (2) 1日人間ドック受診者 64,649人
- (3) 職場疫学調査 51,327人
- (4) 新目標疫学調査 2002-2006年 87,730人
- (5) 初回疫学調査 1995-2000年 38,508人

2. 職域集団におけるHCV新規感染率調査 (Incidence)

広島県 10,398人

3. 肝がん罹患化死亡比の推移

・全国の肝がん予防 (肝がん発生率) にみた肝がん罹患化死亡比 (Boyers, 5年率、2005年まで) を算出し、地理的に提示。



**HBV母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団
(1978-1998年度)におけるHBs抗原・抗体陽性率の推移**

— 岩手県予防医学協会 —

出生年	検査数	HBs抗原 陽性 (%)	HBs抗体 陽性 (%)
実施前	10,437	78 (0.75)	159 (1.52)
治療期間	20,812	46 (0.22)	165 (0.79)
全面実施	79,229	29 (0.04)	752 (0.95)

*HBs抗体陽性者の中に占めるHBc抗体陽性者の頻度の推移

出生年	検査数 (HBs抗体陽性)	HBc抗体 陽性 (%)
実施前	155	127 (81.9)
治療期間	157	68 (43.3)
全面実施	751	68 (9.1)

