

200904007A

厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）

主にアジアに蔓延するウイルス性肝疾患の 制御に資する為の日米合作的肝炎ウイルス基礎研究

平成21年度 総括・分担研究報告書



研究代表者 **小池和彦**

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）

主にアジアに蔓延するウイルス性肝疾患の制御に資する為の

日米合作的肝炎ウイルス基礎研究

（H21-国医-指定-007）

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小池 和彦

東京大学大学院医学系研究科 教授

平成22（2010）年3月

目 次

I. 総括研究報告

主にアジアに蔓延するウイルス性肝疾患の制御に資する為の 日米合作的肝炎ウイルス基礎研究 小池 和彦	1
第31回日米合同会議 「HIV-HBV/HCV coinfectionに関するシンポジウム」報告書	14

II. 分担研究報告

1. C型肝炎ウイルス培養細胞を用いた研究 脇田 隆字	17
2. マウスモデルを用いた変異型C型肝炎ウイルスの研究 茶山 一彰	21
3. B,C,E型肝炎の疫学,免疫学,亜細亜との共同研究に関する研究 アクバル シェイクモハマドファズレ	29
4. 包括的遺伝子発現評価を用いたB,C型肝炎ウイルスに関する研究 金子 周一	33

III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋)

37

平成21年度総括研究報告書

主にアジアに蔓延するウイルス性肝疾患の制御に資する為の 日米合作的肝炎ウイルス基礎研究

(H21-国医-指定-007)

主任研究者

小池 和彦 東京大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨：本研究は、日米医学協力研究会（USJCMSP）肝炎部会（以下『日米肝炎』と略す）の活動の一環として実施された。日米肝炎が、アジアに特に蔓延する肝炎ウイルスとしてB型とE型（HBV, HEV）、将来の感染拡大が懸念される肝炎ウイルスとしてC型（HCV）を主要標的として定めたことに呼応し、本研究班の今年度の研究活動も主にこの三種の肝炎ウイルスに関するものであった。2009年9月にオレゴン州ポートランドで開催された第31回日米合同会議では、HIV-HBV/HCV coinfectionに関するシンポジウムを、AIDS部会と合同で実施した。このシンポジウムにはアジア諸国（中国、タイ、インドネシア、マレーシア、カンボジア、ベトナム）から11名の専門家が招かれ、アジアにおけるHIV-HBV/HCV coinfectionの現状と対策が議論された。

A. 構成

<主任研究者>

小池和彦 東京大学大学院医学系研究科消
化器内科学教授（USJCMSP『部会長』）

<分担研究者>

脇田隆宇 国立感染症研究所ウイルス第二
部部長（USJCMSP『部会員』）

アクバル シェイクモハマドファズレ
東芝病院研究部主任研究員
（USJCMSP『部会員』）

茶山一彰 広島大学医歯薬学総合研究科先
進医療開発科学分子病態制御内
科学教授（USJCMSP『部会員』）

金子周一 金沢大学医薬保健研究域医学系
恒常性制御学教授（USJCMSP『部会員』）

<研究協力者（USJCMSP『研究員』）>

榎本信幸 山梨大学医学部第一内科学教授

樋野興夫 順天堂大学医学部病理学教授

小原道法 東京都臨床医学総合研究所感染
生体防御研究部門室長

工藤正俊 近畿大学医学部消化器内科学教
授

松浦善治 大阪大学微生物病研究所分子ウ
イルス分野教授

岡本宏明 自治医科大学感染免疫学講座ウ
イルス学部門教授

佐田通夫 久留米大学医学部消化器疾患情報講座教授

田中榮司 信州大学医学部第二内科学教授

田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学分野教授

堀田 博 神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野教授

久保木眞 倉敷成人病センター肝臓病センター医長

正木尚彦 国立国際医療センター戸山病院消化器内科第二消化器科医長

李 天成 国立感染症研究所ウイルス第二部主任研究官

考藤達哉 大阪大学大学院医学系研究科樹状細胞制御治療学准教授

池田健次 共済組合連合会虎の門病院肝臓科部長

西原利治 高知大学消化器肝臓内科教授

進藤道子 明石市立市民病院肝臓内科部長

西口修平 兵庫医科大学肝胆膵内科学教授

坂井田功 山口大学医学部消化器病態内科学教授

<研究協力者 USJCMSP 『米国部会員』>

Christopher Walker (USJCMSP 『米国部会長』)
Professor, Ohio State University

Adrian Di Bisceglie
Professor, St Louis University

Michael Gale Jr.
Professor, University of Washington

Anna Lok
Professor, University of Michigan

Rajen Koshy
NIAID, NIH

B. 研究目的

アジア諸国の肝炎・肝臓癌の制御を目的とする。

C. 研究方法

アジア諸国の肝炎・肝臓癌の予防と制御を目的として実施する本研究は、1. 基礎研究、2. 米国研究者との研究協力、3. アジア諸国研究者との研究協力、及び4. 他組織とのシンポジウム共催という四つの部分から成る。

1. 基礎研究：本研究に参画する班員とその研究協力者が、それぞれの専門領域に於ける基礎研究の深化に努力した。具体的には、HBV と HCV と HEV に関する疫学的、ウイルス学的、免疫学的、分子生物学的研究を行った。

2. 米国研究者との研究協力：従来からの日米医学協力研究事業肝炎部会の日米両パネル間の研究協力体制を維持し、先端情報の速やかな相互開示によって、当該領域の知識と技術の増進に努力した。

3. アジア諸国研究者との研究協力：アジア諸国の医師・研究者との間に存在する研究協力体制を更に強化すると同時に、新たな研究協力の可能性をも模索した。

4. 他組織と共催するシンポジウム：本年9月に「HIV-HBV/HCV co-infection」に関するシンポジウムをエイズ部会と共同開催した。

D. 研究結果及び考察

1. HIV/HCV、HIV/HBV 重複感染の疫学・病理病態・治療について。我が国の HIV 感染症例の約 20%が HCV に重複感染している。リバビリン併用ペグ・インターフェロン療法で HCV 排除が得られた例は 42 例中 15 例 (36%) であり、最近 5 年間に肝臓病により死亡する例が減少してきていることが明らかになった。一方、我が国の HIV 感染症例の 6.4%が HBV に重複感染している。HIV 感染症に合併した B 型急性肝炎は高率に持続感染化すること、HIV 非感染例に比して遺伝子型 A の HBV による感染が多いことが明らかになった。

なお、本内容は AIDS 部会と合同の第 31 回日米合同会議における HIV-HBV/HCV coinfection に関するシンポジウムにて小池が発表した。

2. HCV の培養細胞を用いた基礎研究により、HCV の理解を深め、その予防と治療に資する研究成果をあげることを目的としている。そのために HCV の培養細胞における複製増殖に重要なウイルスゲノム領域の解析をおこなった。

3. アジアの開発途上国では肝炎ウイルス、特に HBV が蔓延しており、また、HBV や HCV と HIV の共感染が広がっており、これは非常に大きな医療問題かつ社会問題となっている。今回の研究では、アジア (インドネシア、バングラデシュ) におけるウイルス肝炎の実態を調査し、また、その調査によりアジアの開発途上国の病態の特徴を分析した。

4. Genotype 1b 型の急性重症 C 型肝炎患者の血清より HCV 全長クローン (HCV KT9)

をクローニングした。この HCV KT9 はコア領域の aa 70 および aa 91 にそれぞれ R70Q および L91M のアミノ酸変異を認め (Core-Mutant)、ISDR には変異を認めなかった。このクローンのコア領域の aa 70 および aa 91 を野生型にもどしたクローン (Core-Wild)、あるいは ISDR に 4 個の変異を挿入したクローンを作製し、ヒト肝細胞キメラマウスの肝臓内に投与したところ HCV 感染を惹起した。

5. B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎、関連肝細胞がんにおける発現遺伝子、micro-RNA を包括的に解析し、慢性肝炎および肝細胞がんの病態と発現遺伝子との関連を明らかにした。肝炎ウイルスの感染後に引き起こされる micro-RNA の変動は、B 型および C 型で大きく異なり、この変動は培養細胞においても臨床材料においても確認された。Micro-RNA の変動と発現遺伝子の変動は良く相関していた。慢性肝炎から肝細胞がんに至る変動は micro-RNA においても認められ、この変動が発現遺伝子の変動と相関していた。こうした発現遺伝子の変動は肝細胞がんにおいても認められるが、肝細胞がんでは予後と関連して発現遺伝子プロファイルが大きく異なっていた。予後の悪い肝細胞がんでは特徴的な遺伝子の発現が認められ、がん幹細胞との関連も示唆された。

E. 日米合同会議

2009 年 9 月 AIDS 部会との合同で開催された第 31 回日米合同会議「HIV-HBV/HCV coinfection に関するシンポジウム」の概要。

今年で 31 回目となる日米医学肝炎部会

(正式には、国際医学協力研究事業日米医学協力委員会肝炎専門部会) ミーティングは、HIV 部会と合同で9月20日から22日にわたって、オレゴン州ポートランドのHotel Vintage Plazaで開催された。日本からは部会員である小池和彦(東京大学)、茶山一彰(広島大学)、脇田隆宇(国立感染症研究所)、Sheikh Mohammad Fazle Akbar(東芝病院)の4名が参加した。アメリカからはChristopher Walker, Rajen Koshy, Anna Lok, Adrian Di Biceglie, Michael Gale, Jrが参加した。また、アジア各国(中国、ベトナム、カンボジア、タイ、インド、バングラデシュ、インドネシア、パキスタン、フィリピン、台湾、シンガポール)からの肝炎あるいはHIV感染の専門家が参加・発表を行なった。HIV部会との合同会議は今回が初めてである。会議ではアジア各国のHIV感染、肝炎ウイルスとの重複感染の頻度と治療の状況などが報告された。アジアの肝炎ウイルスの感染、治療の状況は薬剤耐性株の時限爆弾爆発寸前の状態であるという衝撃的なテーマに示されたように、未だにラミブジンが第一選択として用いられており、genericで品質がどうかもわからないような薬剤がdrug storeで処方箋もなく入手できるという状況が報告された。

肝炎ウイルスとHIVの共感染が増加している状況で開催された会議は、アジアの現状を理解し、今後の対策を講じる上で、各国の参加者に大きなインパクトを与えたものと思われる。日本においてもこの状況は対岸の火事として看過できるものではなく、将来アジアからの耐性ウイルスの流入も視野に入れた対策が重要になるものと考えら

れることから、引き続きこれらの国との交流を続け、耐性株の発生状況などについても情報を得るとともに、B型肝炎、C型肝炎さらにはHIV共感染例の治療などに関する最新の治療に関する情報提供も行っていく必要があると思われた。

F. 結論

アジア諸国の肝炎・肝癌の制御という目的のための研究は、予定通りに進捗した。アジアにおけるHIV-HBV/HCV重複感染症の現状と問題点が明らかになり、対策のポイントが日米両国において確認された。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanamori H, Yuhashi K, Ohnishi S, Koike K, Kodama T. RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus binds to its coding region RNA stem-loop structure, 5BSL3.2, and its negative strand. J Gen Virol 2010 Jan 6. [Epub ahead of print]
- 2) Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Ota Y, Koike K. Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. Respiration 2010;79:153-156.
- 3) Ikeda H, Ohkawa R, Watanabe N, Nakamura K, Kume Y, Okubo S, Yokota H, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Koike K, Yatomi Y. Plasma sphingosine 1-phosphate level is reduced in patients with chronic liver disease caused by hepatitis C. Clin Chim Acta 2010 Feb 23. [Epub ahead of print]

- 4) Mizuno S, Hirano K, Tada M, Yamamoto K, Yashima Y, Yagioka H, Kawakubo K, Ito Y, Kogure H, Sasaki T, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Isayama H, Kawabe T, Omata M, Koike K. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]
- 5) Hmwe SS, Aizakia H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res* 2009 Dec 28. [Epub ahead of print]
- 1) Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, Koike K, Nagai R. Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 2) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb* 2009 Dec 22. [Epub ahead of print].
- 3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J Rheumatol* 2010;37:410-416.
- 4) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:421-427.
- 5) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT STUDY GROUP. Prolonged treatment with PEG-IFN a-2b and ribavirin can improve SVR in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:135-144.
- 6) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology* 2010 in press.
- 7) Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver disease. *Hepatol Res* 2010;40:69-82.
- 8) Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: Analysis using mouse model and cultured cells. *Am J Pathol* 2009;175:1515-1524.
- 9) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 2009;50:378-386.
- 10) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res* 2009;39:657-663.
- 11) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI,

- Koike K, Nagai R, Yamakado M.
Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:141-149.
- 12) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1203-1217.
- 13) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, Koike K, Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. *J Biol Chem* 2009;284:3513-3520.
- 14) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis* 2009;204:619-623.
- 15) Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
- 16) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. *Biomed Chromatogr* 2009;23:480-487.
- 17) Seronello S, Ito C, Wakita T, Choi J. Ethanol enhances hepatitis C virus replication through lipid metabolism and elevated NADH/NAD⁺. *J Biol Chem*. 2010 285(2):845-54.
- 18) Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T. Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol*. 2009 47(12):4141-3.
- 19) Angus AG, Dalrymple D, Boulant S, McGivern DR, Clayton RF, Scott MJ, Adair R, Graham S, Owsianka AM, Targett-Adams P, Li K, Wakita T, McLauchlan J, Lemon SM, Patel AH. The requirement of cellular DDX3 for Hepatitis C Virus replication is unrelated to its interaction with the viral core protein. *J Gen Virol*. 2010. 91(1):122-32.
- 20) Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. *J Virol*. 2009 83(10):5137-47.
- 21) Park CY, Jun HJ, Wakita T, Cheong JH, Hwang SB. Hepatitis C virus nonstructural 4B protein modulates sterol regulatory element-binding protein signaling via the AKT pathway. *J Biol Chem*. 2009 284(14):9237-46.
- 22) Akbar SM, Hiasa Y, Mishiro S, Onji M. Treatment of hepatitis B virus-infected patients: utility of therapeutic recommendations in developing countries. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1605-1614
- 23) Akbar SM. Meeting Report: United States-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMPS) US-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting Report, Portland, OR, USA, September 19-21, 2009. *Kanzo* 2009;50:681-682
- 24) Khan SI, Akbar SM, Hossain ST, Mahtab MA. Swine influenza (H1N1) pandemic: developing countries' perspective. *Rural Remote Health*

- 2009;9:1-4
- 25) Akbar SM, Khan MS, Mishiro S. Chronic microbial infection; manipulation of host immunity as interventional approach. *Bangladesh Liver Journal* 2009;1:13-19
- 26) Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J, Chayama K. Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2009.45:105-112
- 27) Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K. Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol* 2009.51(6):1046-54
- 28) Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Doskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, Chayama K, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest* 2009.119(11):3226-35
- 29) Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2009.39(12):1159-68
- 30) Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 2009.3:445-52
- 31) Kodama H, Aikata H, Takaki S, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K. Evaluation of portosystemic collaterals by MDCT-MPR imaging for management of hemorrhagic esophageal varices. *Eur J Radiol* 2009. In press.
- 32) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 2009.44(9):952-63
- 33) Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Ide K, Shishida M, Irei T, Ushitora Y, Ohira M, Banshodani M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T, Imamura M, Takahashi S, Chayama K, Ohdan H. Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donor-specific hyporesponsiveness. *Transpl Int* 2009.22(8):805-13.
- 34) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res* 2009.39(7):657-63
- 35) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Hieda M, Toyota

- N, Ito K, Chayama K. Transarterial infusion chemotherapy using cisplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009.32(4):687-94
- 36) Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection. *J Infect Dis* 2009.1;199(11):1599-607
- 37) Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Chayama K. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis. *J Hepatol*. 2009.50(6):1226-35.
- 38) Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, Imamura M, Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A, Liang TJ. Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry. *Gastroenterology* 2009.137(2):673-81
- 39) Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009.41(5):591-5.
- 40) Katamura Y, Aikata H, Takaki S, Azakami T, Kawaoka T, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Kenjo M, Toyota N, Ito K, Chayama K. Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*. 2009.44(5):492-502
- 41) Mitsui F, Aikata H, Azakami T, Katamura Y, Kimura T, Kawaoka T, Saneto H, Takaki S, Hiraga N, Tsuge M, Waki K, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. The first Japanese case of COACH syndrome. *Hepatol Res*. 2009.39(3):318-23.
- 42) Tsuji K, Kawakami Y, Aimitsu S, Kohno H, Aisaka Y, Kimura S, Nagata S, Ohgoshi H, Kitamoto M, Hidaka T, Kawakami H, Nakanishi T, Chayama K. Predicting the response to 48-week combination therapy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin from the estimated HCV RNA load index after negative serum change in genotype 1b hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2009.39(6):531-8
- 43) Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy. *J Med Virol*. 2009.81(4):640-9.
- 44) Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, Takahashi H, Kumada H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, the Hiroshima Liver Study Group, and Toranomon Hospital. A Polymorphism in MAPKAPK3 Affects Response to Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2009.136(5):1796-805
- 45) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Uka K, Azakami T, Saneto H, Jeong SC, Kawakami Y, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Hirokawa Y, Chayama K. FDG

- positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2009.39(2):134-42.
- 46) Katamura Y, Aikata H, Kimura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Successful treatment of pulmonary metastases associated with advanced hepatocellular carcinoma by systemic 5-fluorouracil combined with interferon-alpha in a hemodialysis patient. *Hepatol Res.* 2009.39(4):415-20.
- 47) Ohira M, Ishifuro M, Ide K, Irei T, Tashiro H, Itamoto T, Ito K, Chayama K, Asahara T, Ohdan H. Significant correlation between spleen volume and thrombocytopenia in liver transplant patients: a concept for predicting persistent thrombocytopenia. *Liver Transpl.* 2009.15(2):208-15.
- 48) Kodama H, Aikata H, Takaki S, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K. Evaluation of patients with esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy using multiplanar reconstruction MDCT images. *AJR Am J Roentgenol.* 2009.192(1):122-30.
- 49) E Mizukoshi, Y Nakamoto, K Arai, T Yamashita, N Mukaida, K Matsushima, O Matsui, S Kaneko. Enhancement of tumor-specific T cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* (in press)
- 50) S Ura, M Honda, T Yamashita, T Ueda, H Takatori, R Nishino, H Sunakozaka, Y Sakai, K Horimoto, and S Kaneko. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009, 49(4):1098-1112.
- 51) T Yamashita, J Ji, A Budhu, M Forgues, W Yang, HY Wang, H Jia, Q Ye, LX Qin, E Wauthier, LM Reid, H Minato, M Honda, S Kaneko, ZY Tang, XW Wang. EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. *Gastroenterology* 2009, 136(3):1012-1024.
- 52) T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, H Minato, H Takamura, T Ohta, and S Kaneko. Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2009, 50(1):100-110.
2. 学会発表
- 1) Shoji I, Abe K, Murakami K, Ishii K, Suzuki T, Wakita T, Miyamura T, Koike K, Hotta H. The HNRNP H1 modulates production of HCV particles through interaction with HCV core protein. p177, 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, 2009.
- 2) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Koike: Branched chain amino acids ameliorate hepatic steatosis and insulin resistance in hepatitis C mouse model, p125, 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, 2009
- 3) Ohki T, Akahane M, Yamashiki N, Goto E, Enooku K, Sata T, Masuzaki R, Kondo Y, Tateishi R, Inoo S, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Ortomo K, Koike K, Omata M. A prospective randomized study to elucidate the efficacy of computed tomography with hepatic arteriography and arterial portography (CTA/P) as a pre-treatment examination among patients with small hepatocellular carcinoma: a preliminary report. #926, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases,

- Boston, 2009.
- 4) Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Goto E, Enooku K, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Ortomo K, Koike K, Omata M. Proposal of surveillance program for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C using comprehensive scoring system and stratum specific likelihood ratio. #1756, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2009.
 - 5) Ohtomo N, Tomiya T, Tanoue Y, Inue Y, Nishikawa T, Watanabe N, Ikeda H, Koike K, Seyama Y, Kokudo N, Shibahara J, Shirataki H, Fujiwara K. Expression of alpha-taxilin may reflect malignant potential of hepatocellular carcinoma. #1776, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2009.
 - 6) K Koike. Animal models in HCC research. 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session, Kobe, 2009.
 - 7) K Koike. HIV and HCV co-infection in Japan. US-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting, Portland, USA, 2009.
 - 8) 鈴木亮介、斎藤憲司、安東友美、石井孝司、松浦善治、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗、C型肝炎ウイルスの*trans*-packaging系を用いたNS2蛋白質の感染性粒子形成における機能解析、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 9) 村上裕子、鈴木哲朗、脇田隆宇、深澤秀輔、C型肝炎ウイルス(HCV)に対するSERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) の作用、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 10) 渡邊則幸、村山麻子、赤澤大輔、朝長充則、伊達朋子、加藤孝宣、鈴木哲朗、脇田隆宇、HCV E2タンパク質の糖鎖機能の解析、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 11) 勝二郁夫、阿部克俊、村上恭子、鈴木哲朗、脇田隆宇、宮村達男、小池和彦、堀田博、C型肝炎ウイルス増殖における宿主因子hnRNP H1/H2/Fの役割、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 12) 赤澤大輔、森山正樹、尾見法昭、中村紀子、鈴木哲朗、石井孝司、脇田隆宇、培養細胞由来HCV粒子ワクチンの免疫による異なる遺伝子型HCV感染阻害活性の誘導、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 13) 李天成、武田直和、宮村達男、脇田隆宇、培養細胞を用いたE型肝炎ウイルスの安定性の検討、日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 14) 村山麻子、伊達朋子、赤澤大輔、加藤孝宣、鈴木哲朗、豊田哲也、脇田隆宇。C型肝炎ウイルスの複製増殖に関与するウイルス遺伝子領域の検討 関与するウイルス遺伝子変異および遺伝子構造の解析。日本ウイルス学会第57回学術集会、2008、東京
 - 15) 茶山一彰。C型慢性肝炎治療の最前線～次世代の治療薬を見据えて～JDDW 2009 Kyoto サテライトシンポジウム京都2009
 - 16) 茶山一彰。ヒト肝細胞キメラマウスを用いた治療抵抗性の肝炎に関する研究第27回 犬山シンポジウム「C型肝炎」愛知2009
 - 17) Katamura Y, Aikata H, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis and extrahepatic metastases 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session神戸市2009
 - 18) Waki K, Aikata H, Nagaoki Y, Kimura Y, Hashimoto

- Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Takahashi S, Chayama K. PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION FOR RECURRENT HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER CURATIVE TREATMENT: RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS ON LONG-TERM FOLLOW-UP 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session 神戸市 2009"
- 19) Takaki S, Aikata H, Nagaoki Y, Kimura Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Kawaoka T, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Chayama K. THE USEFULNESS OF SONAZOID CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHY FOR GROSS CLASSIFICATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session 神戸市 2009
- 20) Hiramatsu A, Aikata H, Nagaoki Y, Kimura Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Takahashi S, Chayama K. ANALYSIS OF CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA SURVIVING MORE THAN 10 YEARS 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session 神戸市 2009
- 21) 石田友希, 兵庫秀幸, 鍋島由宝, 石飛朋和, 長沖祐子, 橋本義政, 片村嘉男, 高木慎太郎, 脇 浩司, 平松 憲, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の拾い上げに糖代謝異常が重要である可能性について第 9 1 回日本消化器病学会中国支部例会岡山市 2009
- 22) 橋本義政, 川上由育, 長沖祐子, 石田友希, 横山聡栄, 片村嘉男, 光井富貴子, 河岡友和, 實藤宏美, 石飛朋和, 鍋島由宝, 平賀伸彦, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C型肝癌根治後の PegIFN $\alpha 2a$ 少量長期投与の可能性第 9 1 回日本消化器病学会中国支部例会岡山市 2009
- 23) 平松 憲, 相方 浩, 茶山一彰. 肝細胞癌長期生存例の検討第 9 1 回日本消化器病学会中国支部例会岡山市 2009
- 24) 平松 憲, 高橋祥一, 石田友希, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎, 柘植雅貴, 脇 浩司, 今村道雄, 川上由育, 兵庫秀幸, 相方 浩, 田代裕尊, 板本敏行, 大段秀樹, 茶山一彰. 当院で治療した急性肝不全患者 5 0 例の成因と予後第 45 回日本肝臓学会総会神戸市 2009
- 25) 脇 浩司, 相方 浩, 石田友希, 片村嘉男, 阿座上隆広, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 肝細胞癌根治療法後の初回再発癌に対する RFA の治療成績第 45 回日本肝臓学会総会神戸市 2009
- 26) 石飛朋和, 兵庫秀幸, 山岸昌一, 竹内正義, 石田友希, 鍋島由宝, 茶山一彰. 非アルコール性脂肪性肝炎の臨床病態と AGE-RAGE axis の関連性第 4 5 回日本肝臓学会総会神戸市 2009
- 27) 光井富貴子, 柘植雅貴, 河岡友和, 實藤宏美, 畠山 剛, 北村正輔, 平賀伸彦, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 高橋祥一, 茶山一彰. B型慢性肝疾患における Lamivudine, Adefovir 併用療法の治療効果と薬剤血中濃度との関連性の検討第 4 5 回日本肝臓学会総会神戸市 2009
- 28) 片村嘉男, 相方 浩, 石田友希, 阿座上隆広, 河岡友和, 高木慎太郎, 脇 浩司, 平松 憲, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 肝外転移合併肝細胞癌に対する TS-1/CDDP 併用療法第 45 回日本肝臓学会総会神戸市 2009
- 29) 河岡友和, 相方 浩, 石田友希, 片村嘉男, 阿座上隆広, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 今村

- 道雄, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 肝細胞癌に対するシスプラチン/リピオドールを用いた経カテーテル的肝動脈化学塞栓術において, アナフィラキシー症状を起こした症例の検討第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 30) 大石和佳, 林 奉権, 楠洋一郎, 藤原佐枝子, 茶山一彰. C型肝炎ウイルスのクリアランスと感染持続における HLA-DRB1 対立遺伝子の影響第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 31) 畠山 剛, 柘植雅貴, 阿部弘美, 北村正輔, 光井富貴子, 平賀伸彦, 今村道雄, 川上由育, 相方浩, 高橋祥一, 茶山一彰. C型慢性肝炎患者血清中の欠損型 HCV ゲノムの同定とその臨床的意義の解析第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 32) 阿座上隆広, 川上由育, 石田友希, 片村嘉男, 河岡友和, 實藤宏美, 平松 憲, 脇 浩司, 相方浩, 高橋祥一, 有広光司, 大段秀樹, 茶山一彰. 肝癌組織における fluorouracil 関連遺伝子の検討第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 33) 平賀伸彦, 今村道雄, 岩尾英治, 柘植雅貴, 光井富貴子, 河岡友和, 實藤宏美, 高橋祥一, 茶山一彰. HCV感染マウスを用いたTelaprevir の抗ウイルス効果の検討第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 34) 相方 浩, 児玉英章, 片村嘉男, 河岡友和, 阿座上隆広, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 食道静脈瘤患者のマネジメントにおけるMDCTによる門脈系再構築画像の有用性第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 35) 高橋祥一, 河岡友和, 茶山一彰. 慢性肝疾患に対する生体肝移植後の効果的な抗ウイルス療法と術後胆管狭窄に対する対策第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 36) 柘植雅貴, 高橋祥一, 高木慎太郎, 石田友希, 片村嘉男, 阿座上隆広, 河岡友和, 實藤宏美, 光井富貴子, 平賀伸彦, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 川上由育, 兵庫秀幸, 相方 浩, 茶山一彰. HBs 抗体に対する escape mutant の出現とその解析第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 37) 阿部弘美, 越智秀典, 前川敏郎, 藤本佳史, 柘植雅貴, 今村道雄, 平賀伸彦, 高橋祥一, 茶山一彰. APOBEC3B遺伝子の欠失多型がB型肝炎ウイルスの持続感染と病態に及ぼす影響第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 38) 茶山一彰, 今村道雄, 高橋祥一. 治療方針のコンセンサス第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 39) 今村道雄, 平賀伸彦, 茶山一彰. HCV Core, ISDR のアミノ酸変異とPEG-IFN+リバビリン療法の治療成績およびHCV感染モデルマウスを用いたウイルス学的検討第45回日本肝臓学会総会神戸市2009
- 40) 児玉英章, 相方 浩, 阿座上隆広, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 当科における食道静脈瘤破裂の治療成績と標準化に向けた治療方針第77回 日本消化器内視鏡学会総会名古屋市2009
- 41) Tsuge M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Sata M, Yokosuka O, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. .Evaluation of long-term entecavir(ETV)treatment in chronic hepatitis B (CHB)patients swiched from 24 weeks lamivudine(LVD)therapyAPASL 2009
- 42) 兵庫秀幸, 田妻 進, 茶山一彰. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の診断・経時的変化に終末糖化産物が有用である可能性について第95回日本消化器病学会総会札幌市2009
- 43) 河岡友和, 高橋祥一, 茶山一彰. 生体肝移植後の

ウイルス肝炎に対する治療第95回日本消化器病学会総会札幌市2009

- 44) 平松 憲, 相方 浩, 茶山一彰. B型肝癌根治治療後の核酸アナログ投与による肝癌再発抑制効果の検討第95回日本消化器病学会総会札幌市2009
- 45) 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. PEG-IFN α -2b/Ribavirin併用療法におけるHCV core抗体価比を指標とした治療期間の設定第95回日本消化器病学会総会札幌市2009
- 46) 柘植雅貴, 今村道雄, 茶山一彰. in vitro, in vivoモデルを用いた核酸アナログに対するHBVの抗ウイルス効果の検討第95回日本消化器病学会総会札幌市2009
- 47) 相方 浩, 片村嘉男, 茶山一彰. 進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU肝動注療法における、門脈腫瘍栓への3次元体放射線照射併用の意義第95回日本消化器病学会総会札幌市2009.
- 48) Akbar SM, Al-Mahtab M, Aguilar JC, Onji M, Mishiro S. Hepatitis B vaccine; beyond commercial adjuvants, prophylactic antigens, and traditional route of administration. 8th Single Topic Conference – Japan Society of Hepatology “HBV in Asia”. Tokyo, Japan. November 21-22, 2009
- 49) Akbar SM and Hoff R. Socio-economic influences on the prevailing epidemiology of co-infection in Asia and Session Summary. US-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting, Portland, OR, USA, Sept 19-21, 2009
- 50) Achwan WA, Mulyanto, Sumoharjo S, Akbar SM, Takahashi K, Abe N, Mishiro S. HIV and hepatitis B co-infection in Indonesia. US-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting, Portland, OR, USA, Sept 19-21, 2009
- 51) Akbar SM. Traditional and emerging therapies

against hepatitis B: Relevance in China and also in other developed and developing countries. Summit Forum on Digestive Diseases. Changchun, Jinlin, China. August 8-9, 2009

- 52) Mahtab MA, Rahman S, Akbar SM, Karim MF, Shrestha A, Khan M, Kamal M. High Viral Load Does Not Necessarily Represent Significant Liver Damage in Patients with Chronic HBV Infection in Bangladesh. 19th Conference of the Asian Pacific association for the Study of the Liver, Hong Kong, February 13-16, 2009
- 53) Mahtab MA, Rahman S, Akbar SM, Karim MF, Shrestha A, Khan M, Kamal M. Profile of HBeAg +ve Chronic HBV Infection in Bangladesh. 19th Conference of the Asian Pacific association for the Study of the Liver, Hong Kong, February 13-16, 2009.

I. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

Meeting Report

日米醫學協力研究會肝炎専門部會(通稱「日米肝炎」)は本年6月30日を以て部會長(三代俊治)と二名部會員(林紀夫/溝上雅史)が退任し,同7月1日,残留せる二名の部會員(小池和彦/脇田隆字)に新部會員三名(SMF Akbar/茶山一彰/金子周一)を加えた新陣容が発足。

小池新部會長率いるところの此の新陣容部會の初仕事=米國初見參を,茶山部會員(とアクバル部會員)に御願ひして報告して頂いた。

編集委員長 三代俊治

日米肝炎会議(ポートランド)に出席して

今年で31回目となる日米医学肝炎部會(正式には,国際医学協力研究事業日米医学協力委員会肝炎専門部會)ミーティングはHIV部會と合同で9月20日から22日にわたって,オレゴン州ポートランドのHotel Vintage Plazaで開催された。日本からは部會員である小池和彦(東京大学),茶山一彰(広島大学),脇田隆字(国立感染症研究所),Sheikh Mohammad Fazle Akbar(東芝病院)の4名が参加した。もう1名の部會員である金子周一先生(金沢大学)は,残念ながら所用のため出席できなかった。アメリカからはChristopher Walker, Rajen Koshy, Anna Lok, Adrian Di Biceglie, Michael Gale, Jrが参加した。部會員ではないがMichael Katzeも参加した(小池部會長の推定によると,肝炎部會において日本側部會員の平均年齢が米國側のそれを下回ったのは史上初と思われる)。また,アジア各国から数名ずつの肝炎,あるいはHIV感染の専門家が参加した。HIV部會との合同会議は今回が初めてである。会議ではアジア各国のHIV感染,肝炎ウイルスとの共感染の頻度と治療の状況などが報告された(後述)。Anna Lokのアジアの肝炎ウイルスの感染,治療の状況は薬剤耐性株の時限爆弾爆発寸前の状態であるという衝撃的なテーマに示されたように,未だにラミブジンが第一選択として用いられており,genericで品質がどうかわからないような薬剤がdrug storeで処方箋もなく入手できるという状況が報告された。

以下にAkbar先生による会議のレポートを示す。

United States-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP) U.S.-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting Portland, OR, USA September 19-21, 2009

In the early 1960s, the founding fathers of the United States-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP) suggested that a joint effort be initiated between United States of America (USA) and Japan to develop a health program to aid the people of South-East Asia. Scientists of USA and Japan have done their level best to realize these goals during last four and a half decade. A new move has been initiated in 2009 to come more closer for attainment the objectives of USJCMSP. The US-Japan Joint AIDS and Hepatitis Meeting sponsored by USJCMSP that held at Portland, USA, September 21-22, 2009 has directly taken into consideration the voices of the Asian researchers in these fields, noticed their problems in the context of Human Immune-Deficiency Virus (HIV) and Hepatitis Virus-related pathologies, and discussed about possible interventional strategies. All these induced a sense of optimism among Asian investigators that USA and Japan have not abandoned their causes and concerns.

A team of Japanese Hepatitis Panel led by Professor Kazuhiko Koike, Department of Gastroenterology, University of Tokyo, Japan with three members (Prof. Kazuaki Chayama, Drs. Takaji Wakita and Sheikh Mohammad Fazle Akbar) attended the meeting at Portland. Also, members of Japanese AIDS panel attended the Portland meeting.

Out of the four scientific sessions of Portland meet, three sessions were mainly contributed by scientists from USA, Japan, and other comparatively advanced countries of Asia. The sessions include; (1) Antiviral therapy and resistance in co-infected patients with HIV and hepatitis viruses, (2) Cellular immunity and co-infection, and (3) Development of novel vaccines against HIV and hepatitis C virus (HCV).

(1) Antiviral therapy and resistance in co-infected patients with HIV and hepatitis viruses: The topic was discussed by five speakers with Profs. Kazuaki Chayama, Hiroshima, and Aikichi Iwamoto, Tokyo, as

session chair. These presentations indicated about various difficulties that physicians of respective fields have been encountering to treat patients with mono- and co-infected patients with hepatitis viruses and HIV. Speakers emphasized specially about these limitations in patients from Asian and African countries. The inherent limitations of effective drugs, their high costs and dominant side effects act as barriers for treating these patients.

(2) Cellular immunity and co-infection: After a short introduction by Prof. Chris Walker, Ohio, this session was chaired by Prof. Tetsuro Matano, Tokyo and Dr. Takaji Wakita, Tokyo. From presentations of eight speakers, it became evident that understandings about pathogenesis of AIDS, HCV and hepatitis B virus (HBV) infections are yet to be properly realized before evidence-based therapeutic regimens can be developed against these infections. The nature of innate and adaptive immunity, although play critical roles during acquisition and progression of these diseases, have not been well explored in these patients in spite of having thousands of documented evidences in the literatures.

(3) Development of vaccines against HIV and hepatitis C virus (HCV); Vaccine development against HIV and HCV represents a major challenge to mankind. Prof. Nancy Haigwood, Oregon, described objectives of the session that was conducted by Dr. Rajen Koshy and Prof. Masanori Hayami, Kyoto. Researchers are doing their level best for achieving these goals. When we were returning to Japan, breaking news came about safety and limited efficacy of a new type of HIV vaccine in a large cohort study in Thailand. In addition to HIV and HCV vaccines, it is getting evident that hepatitis B vaccination program should be optimized to address emerging challenges in global context.

In addition to these three scientific session, a distinctive feature of this meeting was arrangement of a session for active participation of researchers and investigators from Asian countries. A session entitled 'Epidemiology of Co-infection' was planned in which data about co-infection of HIV and hepatitis viruses were reported from 12 Asian countries. The session was

chaired by Dr. SMF Akbar, Tokyo and Dr. Rod Hoff, Singapore. The presentations were given by investigators of advanced and developed countries like Japan, Hong Kong, and Taiwan, emerging developed countries like China and India, and developing countries like Vietnam, Cambodia, Indonesia, Philippines, Thailand, Bangladesh, and Pakistan.

Extreme heterogeneity was documented regarding prevalence and route of infection of HIV infection and co-infection of HIV with hepatitis viruses among Asian countries. Blood transfusion was the main causative factor for co-infection in Japan with HIV/HCV representing the major bulk. However, HIV/HBV co-infection was dominant type of co-infection in Hong Kong, and sexual transmission being the major route of co-infection. In most other Asian countries, injecting drug users (IDUs) are increasing and this seem to have a dominant role in increased prevalence of co-infection of HIV and hepatitis viruses.

The present trend of management of HIV and hepatitis virus infections also reflected dominant influences of socio-economic and traditional factors in health care delivery system of these countries. Different international donor, non government organization and non political groups provide funds for treatment of HIV. However, there is almost no support for diagnosis, treatment and management of HBV or HCV infection in majority of Asian countries. The prevailing conditions state that persons co-infected with HIV and HBV or HCV receive elegant treatment only for HIV, but almost nothing for HBV or HCV. However, it is paradoxically true that many of these patients suffer from severe liver diseases than HIV-related pathologies. These social and policy discriminations have a negative impact for controlling HBV, HCV and also HIV infection.

Overall, the conference provided important insights to investigators of both developed and developing countries. The researchers of developed countries found that translation of basic research for the benefit of vast majority of people of the world can not be solved by scientific developments only; there is a need to find proper application methodology in the context of socio-economical statuses of various countries. The

investigators of developing nations perceived that they must develop a working research protocol for their own country either on their own effort or by getting assistance from developed countries for formulating their own treatment and management guidelines. To realize these facts, we must put an eye on changing epidemiology of these viruses in various social and economic fields.

In summary, intimate communications among people of different disciplines and of different countries with heterogeneous background allowed sharing knowledge and insights about real pictures of infectious diseases like hepatitis viruses and HIV in developed and developing countries. It is a natural expectation that the inherent attitude of participants of this meeting to view science and reality would be affected by this meeting. The final challenge is to modify our practice for development of a health program to aid the people of Asia. Portland meeting will allow us to reach closer to the basic principle of USJCMSP.

In addition to science, there was a trip to Japanese garden at Portland and we were moved to see how such a garden was planned about a century ago and it is well known for a place of tranquility and Japanese culture.

Toshiba General Hospital SMF Akbar

以上、肝炎ウイルスと HIV の共感染が増加している状況で開催された会議は、アジアの現状を理解し、今後の対策を講じる上で、各国の参加者に大きなインパクトを与えたものと思われる。日本においてもこの状況は対岸の火事として看過できるものではなく、将来アジアからの耐性ウイルスの流入も視野に入れた対策が重要になるものと考えられることから、引き続きこれらの国との交流を続け、耐性株の発生状況などについても情報を得るとともに、B 型肝炎、C 型肝炎さらには HIV 共感染例の治療などに関する最新の治療に関する情報提供も行っていく必要があると思われた。

タイトな会議の合間を縫って、エクスカージョンもプログラムされており、ポートランドにある Japanese Garden と National Primate Center の見学が行われた。Japanese Garden は戦後日米の友好を考慮して日本人の有志により設立されたものであり、茶室などを備えた

立派なものであった。茶室では毎週茶会も開かれているという。ガイドの日本人男性は大変熱心な方で、日本で日本庭園を訪れたのではとても聞けないような細やかな日本庭園の説明をしていただいた。Primate Center では B 型肝炎ウイルスが感染する Rhesus monkey とともにニホンザルも飼育されていた。海外の日本庭園で日本の知識を得てきた日本人を、彼らはどんな気持ちで眺めたのであろうか。

最終日には、肝炎、HIV 会議の主催で食事会が開かれ、みんなでごちそうになった。大味で油濃いアメリカの食事にうんざりしていた筆者の一人である小生はみんなが遠慮してそれほど高いものを頼まなかったのに、大きなロブスターのテイルを注文してごちそうになったが、アメリカで食したものの中ではもっとも美味であった。しかし、日本で食する甲殻類とはほど遠いものではあったが。

以上、本誌編集長の求めに応じて、小池部会長+3名の日本側参加者を代表して一文を寄稿する次第である。漫筆ご容赦いただきたい。

広島大学 茶山一彰

~~~~~

## 分担研究報告書

### C型肝炎ウイルス培養細胞を用いた研究

研究分担者

脇田 隆字 国立感染症研究所ウイルス第二部 部長

研究要旨：アジア諸国の肝炎・肝癌の予防と制御を目的として本研究は実施されている。そこで、本分担研究はC型肝炎ウイルスの培養細胞を用いた基礎研究により、C型肝炎ウイルスの理解を深め、その予防と治療に資する研究成果をあげることを目的としている。そのためにC型肝炎ウイルスの培養細胞における複製増殖に重要なウイルスゲノム領域の解析をおこなった。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は1989年に発見されたが培養細胞でのウイルス培養が困難でウイルス学的研究が進んでこなかった。2005年に我々がJFH-1株を用いたウイルス培養系を報告してからHCV研究は急速に進んでいる。このJFH-1株が培養細胞で高い増殖能を有する理由はよくわかっていない。そこでJFH-1株の複製増殖に重要なウイルスゲノム領域を解析した。

#### B. 研究方法

チンパンジーに感染性があるが培養細胞で複製しないJ6CF株とJFH-1株とのキメラウイルスおよびキメラレプリコンを作成し、ウイルスゲノム複製およびウイルス粒子産生に重要なゲノム領域を同定した。

(倫理面の配慮)

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験は、適切な申請を行い承認を受ける。また、本研究で使用するヒト由来試料はす

でに樹立された細胞株であり倫理面での問題はないと考えられるが、新たにヒト組織などを使用する必然性が生じた場合には、文部科学省等でまとめられた「ヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び、平成13年3月29日付12文科振第266号文部科学省研究振興局長通知に則り、当該研究機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、提供試料、個人情報厳格に管理保存する。

#### C. 研究結果

レプリコンのコロニー形成能で検討するとJFH-1レプリコンはHuh7細胞で良く増殖するがJ6CF株は全く増殖しないことがわかった。そこで、JFH-1のレプリコンゲノムの5'UTR, NS3, NS4AB, NS5A, NS5Bから3'Xまでの各領域をJ6CF株のウイルス遺伝子と入れ換えたキメラレプリ