

- 130) Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. **J Gen Virol** 1997;78:1527-1531.
- 131) Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Bandai K, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Hepatitis G virus in the liver and serum of patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res** 1997;8:21-27.
- 132) Moriya K, Fujie H, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Tsutsumi T, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins expressed in transgenic liver. **Jpn J Med Sci Biol** 1997;50:169-177.
- 133) Moriya K, Matsukura M, Kurokawa K, Koike K. *In vivo* inhibition of hepatitis B virus gene expression by antisense phosphorothioate oligonucleotides. **Biochem Biophys Res Commun** 1996;218:217-223.
- 134) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. **Hepatology** 1996;24:10-13.
- 135) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Intrahepatic levels of hepatitis C virus RNA after interferon treatment: eradication of the minus strand RNA correlates sustained remission of hepatitis. **Int Hepatol Commun** 1995;3:82-90.
- 136) Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hino K, Iino S, Kurokawa K. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. **J Med Virol** 1995;45:236-239.
- 137) Yasuda K, Koike K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maruyama T, Hino H, Sugata F, Kurokawa K, Iino S. One-point quantitative determination of pre-treatment serum hepatitis C virus RNA predicts long-term responsiveness to high-dose interferon therapy. **Int Hepatol Commun** 1995;3:144-153.
- 138) Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Hepatitis C virus genotypes and development of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1995;76:1352-1355.
- 139) Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Matsuura Y, Suzuki T, Saito I, Iino S, Kurokawa K, Miyamura T. Expression of hepatitis C virus envelope proteins in transgenic mice. **J Gen Virol** 1995;76:3031-3038.
- 140) Koike K. Hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis. **Intervirology** 1995;38:134-142.
- 141) Matsukura M, Koike K, Zon G. Antisense phosphorothioates as antiviral against human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV). **Toxicol Lett** 1995;82-83:435-438.
- 142) Maruyama T, Schodel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, Milich DR. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. **Gastroenterology** 1994;106:1006-1015.
- 143) Koike K, Moriya K, Iino S, Yotsuyanagi H, Endo Y, Miyamura T, Kurokawa K. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. **Hepatology** 1994;19:810-819.
- 144) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Iino S, Kurokawa K. Induction of cell cycle progression by hepatitis B virus HBx gene expression in quiescent mouse fibroblasts. **J Clin Invest** 1994;94:44-49.
- 145) Moriya K, Yasuda K, Koike K, Yotsuyanagi H, Ichinose S, Kurokawa K, Iino S. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C. **J Gastroenterology** 1994;29:514-517.
- 146) Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K, Yasuda K, Hino K, Kurokawa K. Duration of viremia in human hepatitis A viral infection as determined by polymerase chain reaction. **J Med Virol** 1993;40:35-38.
- 147) Maruyama T, McLachlan A, Iino A, Koike K, Kurokawa K, Milich DR. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. **J Clin Invest** 1993;91:2586-2595.
- 148) Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. **Gastroenterology** 1993;105:1141-1151.
- 149) Iino S, Hino K, Kondo T, Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Kurokawa K. Interferon therapy for non-A, non-B chronic hepatitis. **Gastroenterologia Japonica** 1991;26:224-229.
- 150) Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. **Nature** 1991;351:317-320.
- 151) Koike K, Jay G, Hartley J, Schrenzel M, Higgins R, Hinrichs S. Activation of retrovirus in transgenic mouse: association with development of olfactory neuroblastoma. **J Virol** 1990;64:3988-3991.
- 152) Kurai K, Iino S, Koike K, Mitamura K, Endo Y, Oka H. Serum titers of pre-S(2) antigen in patients with acute and chronic type B hepatitis: relation to serum aminotransferase activity and other hepatitis B virus markers. **Hepatology** 1989;9:175-179.
- 153) Koike K, Hinrichs S, Isselbacher K, Jay G. Transgenic mouse model for human gastric cancer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1989;86:5615-5619.
- 154) Kurai K, Iino S, Koike K, Mitamura K, Endo Y, Oka H. The effects of antiviral agents on serum hepatitis B e antigen levels in chronic type B hepatitis. **J Gastroenterol Hepatol** 1988;3:143-152.
- 155) Koike K, Akatsuka T, Miyamura T. Characterization of hepatitis B virus x gene: in vitro translation of mRNA from COS-1 cells transfected with the x gene. **Virology** 163:233-235, 1988.
- 156) Kurai K, Iino S, Koike K, Endo E, Oka H. Changes of serum aminotransferase activities in relation to serum hepatitis B e antigen levels in chronic type B hepatitis. **J Gastroenterol Hepatol** 2:413-418, 1987.
- 157) Koike K, Iino S, Kurai K, Mitamura K, Endo Y, Oka H. IgM anti-HBc in anti-HBe positive chronic type B hepatitis with acute exacerbations. **Hepatology** 1987;7:573-576.

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：経口感染する肝炎ウイルス（A型、E型）の感染防止、遺伝的多様性、および治療に関する研究

課題番号：H21-肝炎一般-011

研究代表者：矢野 公士

I. 研究の意義

A型肝炎について、近年、低浸淫国における流行が報告され、本邦でも流行の可能性がある。ワクチン予防可能疾患でありながら、本邦では接種対象が明確ではなく、普及していない。また、重症、劇症化の機序が不明である。E型肝炎について、国内発生E型肝炎の過半数が感染経路不明のままであり、実態解明が急務である。一方、約3割が動物由来感染と考えられ、reservoir controlにより感染を予防できると考えられる。臨床像の詳細な検討、治療法の確立により重症化、劇症化、死亡の阻止が期待される。

II. 研究の目的、期待される成果

A型肝炎について、発生状況のモニタリングを実施し、重症・劇症化の機序を解明する。治療法を開発する。また、ワクチンの接種対象をより明確なものとし、普及・啓発を行う。

E型肝炎について、感染経路の全解明、診断・治療・予防法の確立を目標とする。その過程で、診断系が確立・普及し、診断不明となっている多くの急性肝炎中のE型肝炎が浮かび上がる。輸血血液の安全性、食の安全性が担保される、等が期待される。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 全国急性肝炎研究班の急性肝炎について解析を行い、A型肝炎の発生が減少傾向にあることや、非ABC型肝炎の中に約4%のE型急性肝炎があることを確認した。
- (2) 海外のA型肝炎ワクチンの主たる接種対象者は小児であるにもかかわらず、本邦では16歳未満に対する適応がない。かかる状況を踏まえ、パブリックコメントの機会を捉えて、平成21年8月14日付で医薬食品局審査管理課に「不活化A型肝炎ワクチンの適応拡大に関する適応外薬の要望書」を本研究班から提出した（班員、石井班友との連携による）。
- (3) 北海道函館地区において2004年、2006年の北見網走地区で認められた「強毒」HEV株が発見された。死亡例も認められたため、21年6月2日付で健康危機管理調整官宛に建国危険情報を通報した。その結果、6月18日付で各衛生主管部宛にE型肝炎感染予防に一層の注意喚起を促す事務連絡が発信された（新井班員、姜班員との連携による）。

・研究分担者(新井雅裕)

- (1) HEV genotype 3中のvirulent strain “J10-strain”を遺伝子解析し helicase domain内のアミノ酸置換変異 V239A が重症化に関与している可能性を示唆した。
- (2) 三河地方のイノシシに感染が確認された4型HEV株の感染経路、実態解明を行うべく、加藤班友、中野班友、国立班友らと連携し、同地域のイノシシ血清検体を渉猟した。

・研究分担者(鈴木一幸)

- (1) 岩手県の4地域における経年的なE型感染実態を調査するため、2009年の検体を準備中である。
- (2) 遺伝子III型のE型急性肝炎、急性肝炎重症型、劇症肝炎例についてHEVウイルス量と肝病態・治療法・予後との関連を検討した。
- (3) 肝機能異常が6ヶ月以上遷延した遺伝子III型の高齢者E型急性肝炎の1例を経験した。本例の臨床像、経過などについて報告予定である。

研究分担者(岡本宏明)

- (1) 健常人22,027人を対象として、HEVの感染状況を調査。その結果、全体の5.3%がIgGクラスHEV抗体を保有しており、男性が女性に比べて有意に高い陽性率を示していることが明らかになった(男性7.8%, 女性3.4%)。地域差も顕著であり、E型肝炎患者が国内で最も多い北海道で

の陽性率が高く(7.4%)、中部以北は近畿以南に比べて有意に高率であった(6.7% vs. 3.2%)。驚くべきことに、全検体について HEV RNA を測定した結果、3人(約7,300人に1人)が無症状ながらウイルス血症の状態にあることが判明。

- (2) E型肝炎患者の急性期血清を inoculum として PLC/PRF/5 および A549 細胞に接種したところ、どちらの細胞でも効率よく HEV が増殖し、感染性を有する子ウイルスが培養上清中に放出された。糞便由来 HEV に加え、血性由来 HEV が培養系で増殖可能であることを示した。

研究分担者(横須賀收)

- (1) HAV の IRES を含む bicistronic reporter constructs を用いた検討により HAV プロテアーゼ 3BC および 3C は HAV の IRES 依存性翻訳を抑制することを見出した。また HAV 3C は polypyrimidine tract-binding protein (PTB) を切断することが HAV の翻訳抑制およびその増殖に何らかの関与をしているものと考えられた。
- (2) 臨床症例からの作成した HAV IRES を含む bicistronic reporter constructs を用いた検討により、A型肝炎ウイルスの IRES 依存性翻訳に対する amantadine の有効性が確認された。

研究分担者(姜貞憲)

- (1) 道 E 研の network を活用し札幌圏において E 型急性肝炎孤発例がほぼ同時に多発したことを発見し、その臨床的遺伝子疫学的検討を進めている。(新井班友との連携による)
- (2) 重症例に於ける Steroid pulsed therapy+ Cyclosporin A が治療法として有用である可能性を示した。

研究分担者(桶谷真)

劇症肝炎・LOHF の全国調査結果をもとに、A型およびE型劇症肝炎の疫学的動向とその背景を解析。急性型が亜急性型、LOHF を含めた全体に占める割合は、A型が87%に対しE型は29%。A型の内科的治療による救命率は1998-2003年で79%であったのに対し2004-2007年では50%と救命率は低下。E型の救命率はそれぞれ50%、75%。A型例とE型例は同じ経口感染ウイルスでありながらその臨床的背景および特徴は異なっていた。A型発症数は減少しているものの発症年齢が高齢化し、予後不良例が増加している。

研究分担者(日野学)

北海道において、2009年1月から10月にかけて227,802名を対象にHEV NATを実施。HEV RNA陽性者数は20名で、HEV NAT陽性頻度(献血者延べ1万人当りの陽性者数)は、平均0.88人(男性0.89人、女性0.86人)。HEV RNA陽性者の献血時のHEV抗体保有率は1割以下で、大多数は感染して間もない時期に献血したと推測された。4型は昨年までの過去4年間で6例(4%)しか分離されていないが、今年はずでに4例が分離されている。このうち3名にはALT上昇が認められ、1名が入院していることから、今後、重症化傾向が強い4型の感染拡大が懸念される。

研究分担者(李天成)

- (1) 培養 HEV 株を用いて、NaClO が消毒剤として HEV に有用であることを確認した。
- (2) 同じく、遺伝子型間における安定性の違いを検討した。

IV. 22~23 年度の課題

- (1) A型およびE型劇症肝炎の生存例、死亡例との違いを詳細に解析し、重症化因子、予後予測因子を明らかにする。保存血清がある症例についてはウイルス遺伝子解析を実施する。(桶谷班員)
- (2) 急性肝炎全国調査における、A型およびE型肝炎の位置づけを引き続き検討する。(班長)

A型肝炎

- (1) 抗ウイルス剤のスクリーニングの一つとして臨床症例からの作成した HAV IRES を含む bicistronic reporter constructs を用いて A 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス剤の開発を行う。(横須賀班員)
- (2) 海外を含めた重症例のウイルス遺伝子解析を実施し Virulence の解明を行う。(横須賀班員、石井班友)
- (3) ワクチン対象集団を明確にし、普及を図る。(班長、石井班友)

E型肝炎

- (1) これまでの研究成果により、HEV 感染にはブタやイノシシが重要な役割を持っていることが明らかである。しかしなお、感染経路不明とされる E 型肝炎症例の報告が過半数である。実態解明を急ぐ必要がある。(姜班員、鈴木班員)
- (2) 培養細胞系を用いて HEV 増殖機構の解明、新たな HEV 抗体測定系の検討、また増殖した HEV を不活化ワクチンとして応用する検討を行う。(岡本班員、李班員)
- (3) 診断系の普及が急務である。(班長、他)その結果、更なる臨床像の詳細な検討、治療法の確立、

重症化、劇症化、死亡の阻止が可能となる。(姜班員、鈴木班員)

- (4) 北海道地区において献血者の HEV RNA スクリーニング調査と HEV RNA 陽性献血者のフォローアップ調査を継続して実施し、HEV 陽性献血者の感染経路や臨床経過について解明する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) A 型肝炎についてワクチン施策の再検討につながるデータが提供される。
 (2) E 型肝炎について、本邦における E 型肝炎の罹患率、死亡率が減少する。
 (3) 本研究の推進により輸血血液の安全性、食の安全性が担保される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

- (1) Yano K, Tamada Y, Yatsunami K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H et al Dynamic Epidemiology of Acute Viral Hepatitis in Japan. *Intervirology*; 2009 in Press
 (2) 矢野公士, 玉田陽子, 八橋弘 E 型肝炎の臨床. *日本消化器病学会雑誌*; 106:188-94. 2009
 (3) 矢野公士 A 型肝炎臨床. *臨床とウイルス*; 37(4):291-5. 2009
 (4) 矢野公士 D, E 型肝炎その他のウイルス肝炎の update. *外科*; 71(4):360-5. 2009

新井雅裕 (分担協力者: 三代俊治、高橋和明)

- (1) Takahashi K, Okamoto H, Abe N, Miyakawa Y, Mishiro S et al Virulent strain of hepatitis E virus genotype 3, Japan. *Emerg Infect Dis*; 15(5):704-9 2009
 (2) Taniguchi M, Kim SR, Mishiro S, Takahashi K et al Epidemiology of hepatitis E in Northeastern China, South Korea and Japan. *J Infect*; 58(3):232-7 2009
 (3) 菅原 伸明, 矢和田 敦, 高橋 和明, 安倍 夏生, 新井 雅裕 劇症 E 型肝炎: "Kitami/Abashiri strain" が検出された第 3 例目. *肝臓*; 50(8):473-4 2009

横須賀收

- (1) Kanda T, Gauss-Muller V, Cordes S, Tamura R, Okitsu K, Shuang W, Nakamoto S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O Hepatitis A virus (HAV) protease 3C inhibits HAV IRES-dependent translation and cleaves the polypyrimidine tract-binding protein. *J Viral Hepat*; in press.
 (2) Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Okitsu K, Fujiwara K, Yokosuka O Internal ribosomal entry-site activities of clinical isolates-derived hepatitis A virus and inhibitory effects of amantadine. *Hepatol Res*; in press

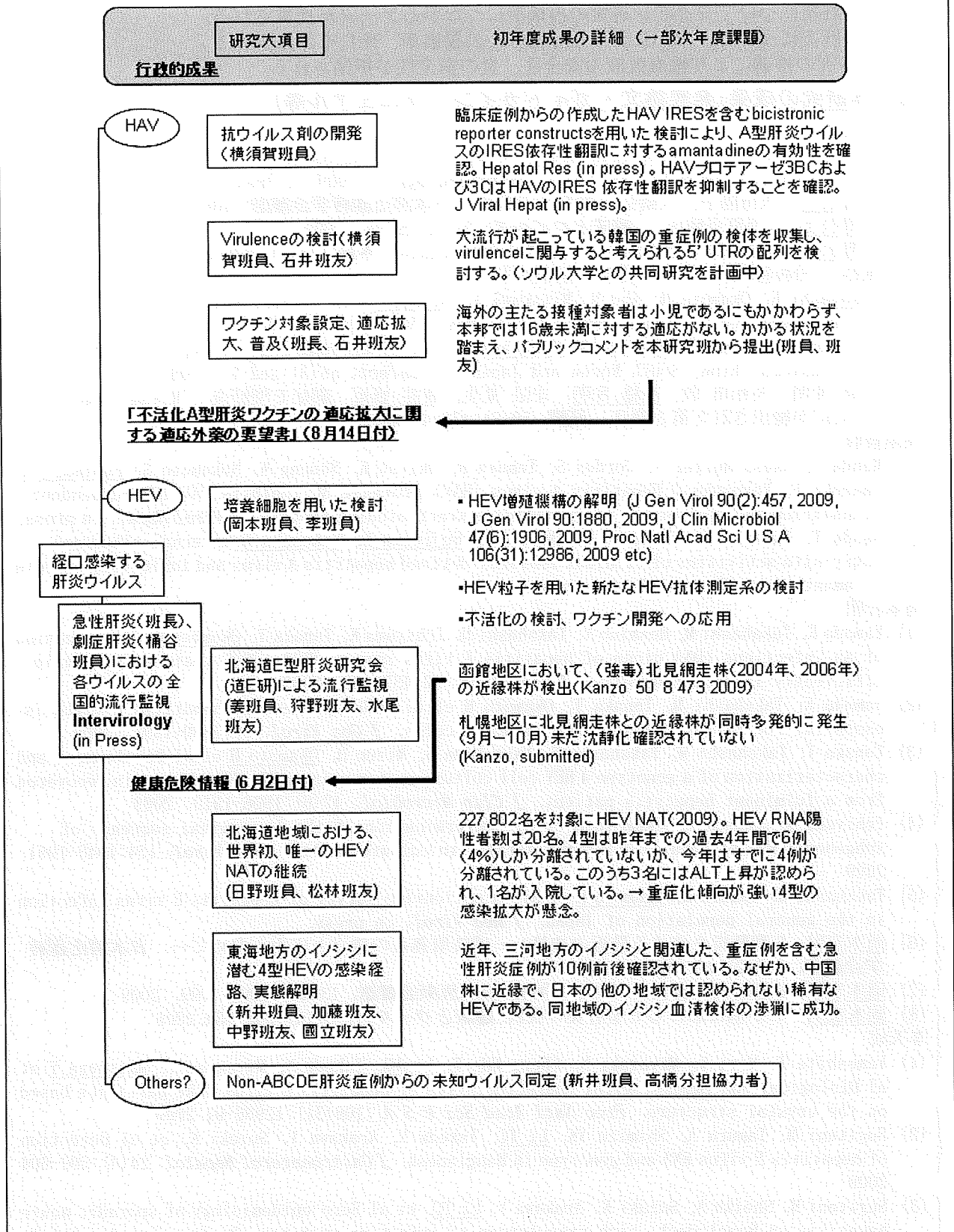
岡本宏明

- (1) Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Tanaka T, Okamoto H Construction of an infectious cDNA clone of hepatitis E virus strain JE03-1760F that can propagate efficiently in cultured cells. *J Gen Virol*; 90:457-462, 2009
 (2) Yamada K, Takahashi M, Tanaka T, Okamoto H et al ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol*; 90:1880-1891, 2009
 (3) Tanaka T, Takahashi M, Takahashi H, Nagashima S, Mizuo H, Okamoto H et al Development and characterization of a genotype 4 HEV cell culture system using a HE-JF5/15F strain recovered from a fulminant hepatitis patient. *J Clin Microbiol*; 47(6):1906-1910, 2009
 (4) Ichiyama K, Yamada K, Okamoto H et al Determination of the 5'-terminal sequence of subgenomic RNA of hepatitis E virus strains in cultured cells. *Arch Virol*; 154:1945-1951, 2009
 (5) Takahashi M, Tamura K, Okamoto H et al A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. *J Med Virol*; in press.
 (6) 岡本宏明 E 型肝炎をめぐる最近の知見 ー感染培養系の確立と応用も含めてー. *日本消化器病学会雑誌*; 106(2):177-187, 2009
 (7) 岡本宏明 E 型肝炎の現状とワクチン開発. *日本医師会雑誌*; 138(6):1095-1099, 2009
 (8) 岡本宏明 わが国における E 型肝炎の現状. *臨床とウイルス*; 37(4):345-354, 2009

李天成

- (1) Yamashita T, Mori Y, Miyazaki N, Cheng RH, T, Li TC, Takeda N, Miyamura T, Matsuura Y et al Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 106(31):12986-91 2009
 (2) Sugitani M, Tamura A, Shimizu YK, Li TC, Takeda N, Arakawa Y, Suzuki K, et al Detection of hepatitis E virus RNA and genotype in Bangladesh. *J Gastroenterol Hepatol*; 24(4):599-604 2009
 (3) Sugitani M, Sheikh A, Suzuki K, Arakawa Y, Li TC, et al Sero-epidemiology of sporadic acute hepatitis in Bangladesh: high prevalences of infection with type-B, type-E and multiple types of hepatitis virus. *Ann Trop Med Parasitol*; 103(4):343-50, 2009

Ⅶ. Ⅲ (1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

平成6年4月～平成10年3月 長崎大学第一内科 大学院
 平成6年9月～平成8年9月 Harvard 大学 Beth Israel 病院 免疫病理学フェロー
 平成13年6月～平成21年3月 国立病院機構長崎医療センター、臨床研究センター研究室長
 平成17年4月～平成18年4月 JICA ケニア感染症プロジェクト チーフアドバイザー
 平成18年7月～ 長崎大学連携大学院 肝臓病学講座 准教授 (併任)
 平成21年4月～ 国立国際医療センター 肝炎・免疫研究センター 医長

・主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

三代俊治東芝病院研究部長、石橋大海長崎大学肝臓病学講座教授、八橋弘同肝臓病学講座教授、SJ Galli ハーバード大学教授、長滝重信長崎大学名誉教授、江口勝美長崎大学第一内科教授、中尾一彦長崎大学消化器内科教授

・主な研究課題

ウイルス肝炎の分子疫学
 急性肝炎の疫学調査
 C型肝炎に対するインターフェロン療法の最適化
 渡航医学とA型肝炎、B型肝炎ワクチン

・これまでの研究実績

- (1) Yano K, Tamada Y et al Dynamic Epidemiology of Acute Viral Hepatitis in Japan
Intervirology in Press
- (2) Tanaka Y, Nishida N, Yano K, Mizokami M et al Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*; 41(10): 1105-9 2009
- (3) Migita K, Yano K, Yatsushashi H, Ishibashi H. et al Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease. *Transl Res*; 153(2): 91-6 2009
- (4) Muasya T, Lore W, Yano K, Yatsushashi H et al Prevalence of hepatitis C virus and its genotypes among a cohort of drug users in Kenya. *East Afr Med J*; 85(7): 318-25. 2008
- (5) Yano K Wild boar as an important reservoir of hepatitis E virus in western Japan. *Hepatol Res*; 37(3):167-9 2007
- (6) Masuda JI, Yano K, Tamada Y, Takii Y, Ito M, Omagari K, Kohno S. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res*; 31(3):178-183 2005
- (7) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H et al Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Immunol.*; 67:27-32 2006
- (8) Takii Y, Nagaoka S, Yano K, Ishibashi H. et al Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest.*; 85(7):908-20 2005
- (9) Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol*; 40(5):869-70 2004

平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題: 肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究課題番号: H21-肝炎- 一般 - 012研究代表者: 正木 尚彦**I. 研究の意義**

- (1) わが国の肝炎ウイルスキャリアは 300 万人以上と推定され、国民病との認識も存在する。
- (2) 肝疾患領域における全国規模データベースと評価しうるものはごく少数である。
- (3) 都道府県肝疾患診療ネットワークを支援するシステムとして設置された国立国際医療センター肝炎情報センターが担うべきミッションである。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 個人情報の保護を前提として全国規模の情報収集・発信システムの構築が目的である。
- (2) わが国全体におけるウイルス肝炎の実態把握、各種治療介入の有効性・妥当性についての客観的検証、肝炎データベースの二次利用による基礎・臨床研究の活性化などが可能となる。
- (3) 肝炎に対する国民の関心が高まり、その結果適切な治療を受ける患者数が増加すれば、肝硬変・肝臓癌へのさらなる進展が抑制され、ウイルス肝炎罹患者の予後改善に繋がる。
- (4) 最終的には国民総医療費の節減効果も期待しうる。

III. 1 年間の研究成果**・研究代表者(国立国際医療センター・正木尚彦班員)**

- (1) 平成 20 年度から全国で展開されているB型・C型肝炎に対するIFN医療費助成の治療効果判定報告書の収集・解析を、都道府県の医療費助成事業との合同で開始した(平成 21 年 11 月現在、34 府県+東京都の参加を得ている)。
- (2) IFN治療受給者証交付件数の伸び悩みの一因として、診療アクセスに課題のあることが指摘されたことから、全国 14 施設の協力を得てIFN治療導入形態(入院導入か外来導入か)で治療効果、安全性に差があるかを検討した。約 900 例での解析では全く同等であることが示唆された。

・研究分担者(武蔵野赤十字病院・泉 並木班員)

- (1) 所属施設と杏林大学、武蔵野市、三鷹医師会の北多摩南部地域医療圏でC型肝炎診療

の地域医療連携パスを作成し、実地運用を開始した。

- (2) 肝炎情報センターホームページに掲載されている“肝硬変・肝細胞がん”の項の改訂作業を開始した。

・研究分担者(国立病院機構長崎医療センター・八橋 弘班員)

- (1) 長崎県の IFN 医療費助成制度申請および治療効果判定のシステムを構築した。平成 20 年度、長崎県においては 469 人の肝炎患者に対して助成の申請の承認をおこなったが、申請承認時に治療後の効果判定に関する患者同意、承諾をえる書式を作成するとともに、診断書作成専門医師に対しても治療効果判定書式を作成し、記入していただくような一連のシステムを構築し、運用をおこなった。

・研究分担者(国立がんセンター・祖父江 友孝班員)

- (1) がんに関する全国規模のデータベース構築作業を責任者として行っており、そのノウハウや患者個人情報の取り扱い方についての知見を纏め、本研究班へ提供した。

・研究分担者(国立国際医療センター・新保卓郎班員)

- (1) 診療アクセス改善や治療の余命延長効果を検討するためのモデル概要を構築し、テスト中である。分析の主な手法はマルコフモデルを用いたシミュレーションである。

・研究分担者(広島大学・高橋祥一班員)

- (1) 広島大学と関連施設でウイルス肝炎治療例に関するデータベース化を進めるための実務的検討を行った。
- (2) 肝炎情報センターホームページに掲載されている“B型肝炎”の項を改訂した。

・研究分担者(金沢大学・酒井明人班員)

- (1) 行政側(県、市町)と協議を行ない、患者同意を取り、肝炎ウイルス検診要精検対象者を肝疾患診療連携拠点病院でデータベース化していくこととした。

・研究分担者(山梨大学・井上泰輔班員)

- (1) 所属施設と山梨県内の肝炎治療専門施設により構成される山梨肝疾患フォーラムおよび Y-PERS(Yamanashi Peginterferon Ribavirin Study) ネットワークを構築し、ウイルス肝炎治療例および各種データの蓄積を行なった。
- (2) 所属施設および山梨県福祉保健部健康増進課とともに肝炎助成制度によりIFN治療を導入した症例のデータベース化について検討した。

・研究分担者(国立国際医療センター国府台病院・今村雅俊班員)

- (1) 研究代表者に協力し、国府台病院肝炎情報センターにおいてIFN医療費助成の治療効果判定報告書の収集・解析のためのハード面、ソフト面構築作業に従事した。
- (2) 慢性肝炎・肝硬変からの肝発がんに寄与する因子を解明するためのデータベース構築を目指しており、研究分担者がこれまでに担当した 500 症例の肝臓がん患者についての入力を終了した。

IV. 22～23年度の課題

- (1) 全国から収集したIFN治療効果判定報告書の内容を肝炎情報センター内に設置したサーバーへ取り込み、データベース化を図る。
- (2) 全国のIFN治療の実態を定期的に肝炎情報センターホームページ上に公開する。
- (3) 現行の肝炎対策から期待される短期的効果や費用対効果を明らかにする。

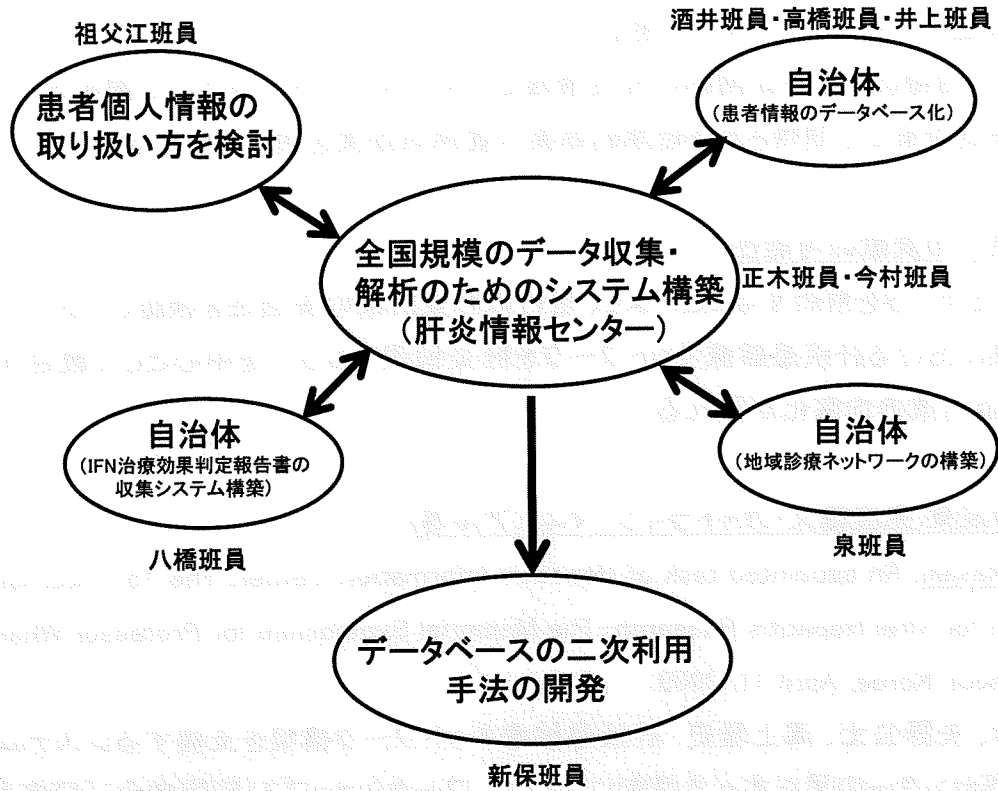
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 蓄積されたデータを解析することにより、現行の肝炎対策の妥当性を検証しうる。
- (2) 都道府県における肝疾患診療ネットワークを肝炎情報センターを中心として統合することにより、肝炎対策の均霑化を図れる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Naohiko Masaki. An appointed task of Hepatitis Information Center. The 15th International Symposium for Viral Hepatitis Research-The Memorial Symposium for Professor Whan Kook Chung-, Seoul, Korea, April 11, 2009.
- (2) 正木尚彦、矢野公士、溝上雅史. 肝疾患診療ネットワーク構築を支援するシステムづくりー肝炎情報センターの果たすべき役割について. ワークショップ7(肝臓学会)「肝疾患診療連携拠点病院と病診連携ー各県における肝疾患診療ネットワークの現状と問題点ー」. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、京都、10月、2009年.
- (3) 坂本 穰、井上泰輔、榎本信幸. C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインの検証と個別化医療の可能性. シンポジウム2 肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証. 第13回日本肝臓学会大会、京都、10月、2009年.
- (4) 坂本 穰、柏木賢治、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. インターネットを利用した肝疾患診療支援システムの構築. 第13回日本肝臓学会大会、京都、10月、2009年.
- (5) 酒井明人、金子周一. 特集 肝癌撲滅最前線 石川県の肝癌撲滅戦略ーモデルケースとして. 内科 104(4):661-665, 2009.
- (6) 祖父江友孝. がん対策としてのがん検診と有効性評価. がん検診・診断学会誌16(3): 30-35, 2009.

Ⅶ. Ⅲ (1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 59 年7月～昭和 61 年 8 月:東京大学医学部附属病院第一内科(室長:藤原研司)
- ・昭和61年9月～昭和63年9月:米国フィラデルフィア市トマス・ジェファーソン大学病理(John Farber 教授)
- ・昭和63年10月～平成4年1月、平成5年10月～平成8年8月:東京大学医学部附属病院第一内科(室長:藤原研司)
- ・平成8年9月～現在:国立国際医療センター(戸山病院)消化器科
- ・平成20年10月:国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター(センター長:溝上雅史)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・藤原研司(前埼玉医科大学第三内科教授、元日本消化器病学会理事長、現横浜労災病院院長)
- ・溝上雅史(国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター長)
- ・八橋 弘(国立病院長崎医療センター臨床研究センター治療研究部長)
- ・泉 並木(武蔵野赤十字病院副院長)
- ・小池和彦(国立大学法人東京大学医学部附属病院消化器内科教授)

・主な研究課題

- ・「脂質過酸化による肝細胞死のメカニズムに関する研究」
- ・「急性肝不全治療における各種プロスタグランジンの有効性とその作用機序に関する研究」
- ・「肝癌増殖活性化のメカニズムに関する研究」
- ・「C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法における治療効果規定因子に関する研究」
- ・「HIV と肝炎ウイルスの重複感染患者の病態に関する研究」
- ・「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの疫学および治療介入の実態に関する研究」
- ・「肝炎診療全国ネットワーク構築に関する研究」

・これまでの研究実績

【政策提言】

- ・平成 19 年～現在:国際医療協力研究委託費「開発途上国における血液媒体疾患に対する総合的な対策のあり方に関する研究(研究代表者)」;アジア、アフリカ11カ国におけるウイルス肝炎治療薬導入後の実態、特に、耐性株出現状況を明らかにしウイルス肝炎・HIV対策のあり方について提言する予定。

- ・平成 19 年 9 月～平成 20 年 3 月:厚生労働科学研究費特別研究事業「肝炎診療全国ネットワーク構築とその支援のための情報センターのあり方に係る研究(研究代表者)」;肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター設立に貢献。
- ・平成 9 年～平成 14 年:国際医療協力研究委託費「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの実態及び防御に関する研究(研究分担者)」;ネパール国における肝疾患対策のあり方についてカウンターパートを通してネパール国当局へ提言。

【業績】(2002 年以降英文原著のみ)

- 1) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41(10):1105-1109, 2009. [Epub 2009 Sep 13.]
- 2) Nozaki Y, Fijita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Tearuchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 51(3):548-556, 2009.
- 3) Nozaki Y, Yanase M, Masaki N. Usefulness of positron emission and computed tomography scan in early evaluation of treatment response in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Apr 9. [Epub ahead of print]
- 4) Minoru Nakamura, Hisayoshi Kondo, Tsuyoshi Mori, Atsumasa Komori, Mutsumi Matsuyama, Masahiro Ito, Yatsushi Takii, Makiko Koyabu, Terufumi Yokoyama, Kiyoshi Migita, Manabu Daikoku, Seigo Aribu, Hiroshi Yatsuhashi, Eiichi Takezaki, Naohiko Masaki, Kazuhiro Sugi, Koichi Honda, Hiroshi Adachi, Hidehiro Nishi, Yukio Watanabe, Yoko Nakamura, Masaaki Shimada, Tatsuji Komatsu, Akira Saito, Takeo Saoshiro, Hideharu Harada, Takeshi Sodeyama, Shigeki Hayashi, Akihide Masumoto, Takehiro Sando, Tetsuo Yamamoto, Hironori Sakai, Masakazu Kobayashi, Toyokichi Muro, Michiaki Koga, Zakera Shums, Gary L. Norman, Hiromi Ishibashi. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45(1):118-127, 2007.
- 5) Naohiko Masaki, Masatoshi Imamura, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 35(2):135-139, 2006.
- 6) Kenji Abe, Tian-Cheng Li, Xin Ding, Khin Maung Win, Pradeep Krishna Shrestha, Vo Xuan

- Quang, Trinh Thi Ngoc, Teresa Casanovas Taltavull, Andrei V Smirnov, Vasily F Uchaikin, Pairoj Luengrojanakul, Hongxi Gu, Abdel Rahman El-Zayadi, Alfred M Prince, Kaoru Kikuchi, Naohiko Masaki, Tetsutaro Sata, Naokazu Takeda. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 37(1):90-95, 2006.
- 7) Akira Nakajima A, Mitsugu Usui, Tran Thien Tuan Huy, Naomi Khaing Than Hlaing, Naohiko Masaki, Tetsutaro Sata, Kenji Abe. Full-length sequence of Hepatitis B virus belonging to genotype H identified in a Japanese patient with chronic hepatitis. *Jpn J Infect Dis* 58:244-246, 2005.
- 8) Sawada K., Masaki N., Hayashi S., Zeniya M., Ishikawa T., Takahashi H., Ohnishi K., Fukunaga K., Hara N., Yamamoto T., Hada T., Toda G. Immunomodulatory effects of selective leucocytapheresis as a new adjunct to interferon-alpha2b plus ribavirin combination therapy: a prospective study in patients with high plasma HCV viraemia. *J Viral Hepatitis* 12(3):274-282,2005.
- 9) Nakamura M., Shimizu-Yoshida Y., Takii Y., Komori A., Yokoyama T., Ueki T., Daikoku M., Yano K., Matsumoto T., Migita K., Yatsushashi H., Ito M., Masaki N., Adachi H., Watanabe Y., Nakamura Y., Saoshiro T., Sodeyama T., Koga M., Shimoda S., Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42:386-392,2005.
- 10) Xin Ding, Tian-Cheng Li, Shigeki Hayashi, Naohiko Masaki, T.-T. Huy Tran, Makoto Hirano, Mari Yamaguchi, Mitsugu Usui, Naokazu Takeda, Kenji Abe. Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan. *Hepatol Res* 27:169-173,2003.
- 11) Masaki N., Fukushima S., Hayashi S. Lower Th-1/Th-2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47(10):2163-2169,2002.

平成21年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究課題番号：H21-肝炎-一般-013研究代表者：森 島 恒 雄**I. 研究の意義**

- (1) 現在実施されているHBVキャリア妊婦に対する母子感染予防の現状を明らかにし、本方法の問題点を明らかにする。
- (2) HBV父子感染や施設内感染の実態を明らかにし、予防対策に繋げていく。
- (3) 成人におけるHBV genotype Aの感染拡大の実態を明らかにする。
- (4) (3)で明らかになった結果について予防対策を立てていく。
- (5) 以上の点について肝炎ウイルス感染疫学の専門家により今後の我が国におけるHBVの動向について解析を進める。
- (6) (1)～(5)の結果に基づき、我が国におけるHBV universal vaccinationの意義について検討を加える。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 研究目的

我が国においてはB型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染予防としてHBIGとHBワクチンによる母子感染防止事業が実施されてきた。しかし、近年ではこの予防策が適用されないケースが報告され、問題となっている。また、欧米より水平感染を起こしやすいgenotype Aが我が国に侵入しており、性感染症などとして拡大の傾向がある。また、海外からの旅行者などによるウイルスの持ち込みの症例も報告されるようになった。したがって現在のキャリア妊婦から出生した児を対象にした予防システムで対応できるか否かについての検討が必要になってきている。

(2) 研究方法

A. 小児科の感染症・消化器の専門医が全国区域別に担当し、網羅的に①母子感染の現状②B型肝炎ワクチンの予防効果③HBVの父子感染、家族内感染、施設内感染について検討を加える。また、④今までにHVワクチンを接種された症例における長期予防効果・抗体価の持続についても検討していく。⑤海外におけるHBV universal vaccination の効果と問題点などの海外調査を実施する。⑥B型肝炎内科領域の研究者による成人のHBVの分子疫学調査結果も加えて総合的に検討する。

B. 感染症疫学・予防医学の専門家によりB型肝炎の将来動向調査、HBV universal vaccinationの効果、および費用対効果などについて検討を加える。

C. 以上のデータに基づき我が国の将来的なB型肝炎予防対策としてHBV universal vaccinationが有用かどうかについてまとめていく。

(3) 期待される成果

- ① 本研究によりB型肝炎の母子感染および水平感染の現状が明らかとなる。特にB型肝炎ワクチンによる感染防止対策の現状を知ることができる。
- ② 父子感染などの家族間感染や施設内感染の現状を理解し、予防策を立てることができる。
- ③ 海外との連携により既にHBV universal vaccination を実施している国々による感染予防効果、問題点などが明らかとなる。

④現状の詳細な把握に基づく疫学統計解析から、我が国の将来のB型肝炎の動向を予測することができる。

⑤ ④に基づきuniversal vaccination の必要性やその効果について検討すべき基礎的データを得る。

⑥以上を総合的に検討し、我が国のB型肝炎予防対策を組み立てることができる。

これらの成果は我が国におけるB型肝炎の制圧にむけて重要な一歩となり得る。

Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者(森島恒雄)

(1)HBV 母子感染の全国実態調査(進行中)

(2)HBV 父子感染・施設内感染を含む全国実態調査(進行中)

・研究分担者(脇田)

(1)HBV の分子疫学及び世界における universal vaccination の動向。

・研究分担者(泉、茶山)

(1)我が国における HBV genotype の動向。特に、genotype A について。

・研究分担者(田中)

(1)ウイルス性肝炎と肝細胞癌の疫学調査。

・研究分担者(藤澤、乾)

(1)家族内における HBV の水平感染、特に急性肝炎及び劇症肝炎を起こした症例についての解析。

(2)小児の慢性 B 型肝炎の感染経路の検討。

・研究分担者(藤澤、古谷野、森内、木村、工藤)

(1)HBV の全国母子感染調査。

・研究分担者(田尻)

(1)HB の全国父子及び水平感染調査。

Ⅳ. 22～23 年度の課題

(1)現在実施中の HBV 母子感染、父子感染、水平感染(父母以外の家族内感染や施設内感染など)の全国網羅的調査の解析を進める。また、調査漏れの地域や内容については追加の調査を実施する。

(2)この解析は、肝炎ウイルス疫学の専門家(田中)に依頼していく。

(3)既に今まで実施した「厚生労働省の現行ワクチンの方式」と「生後からワクチンを接種する国際方式」の抗体価について比較検討する。

(4)成人における水平感染、特に genotype A の侵淫度についても調査を進める。

(5)既に universal vaccination を実施している各国の①実施状況、②効果、③問題点などを詳細に調査する。

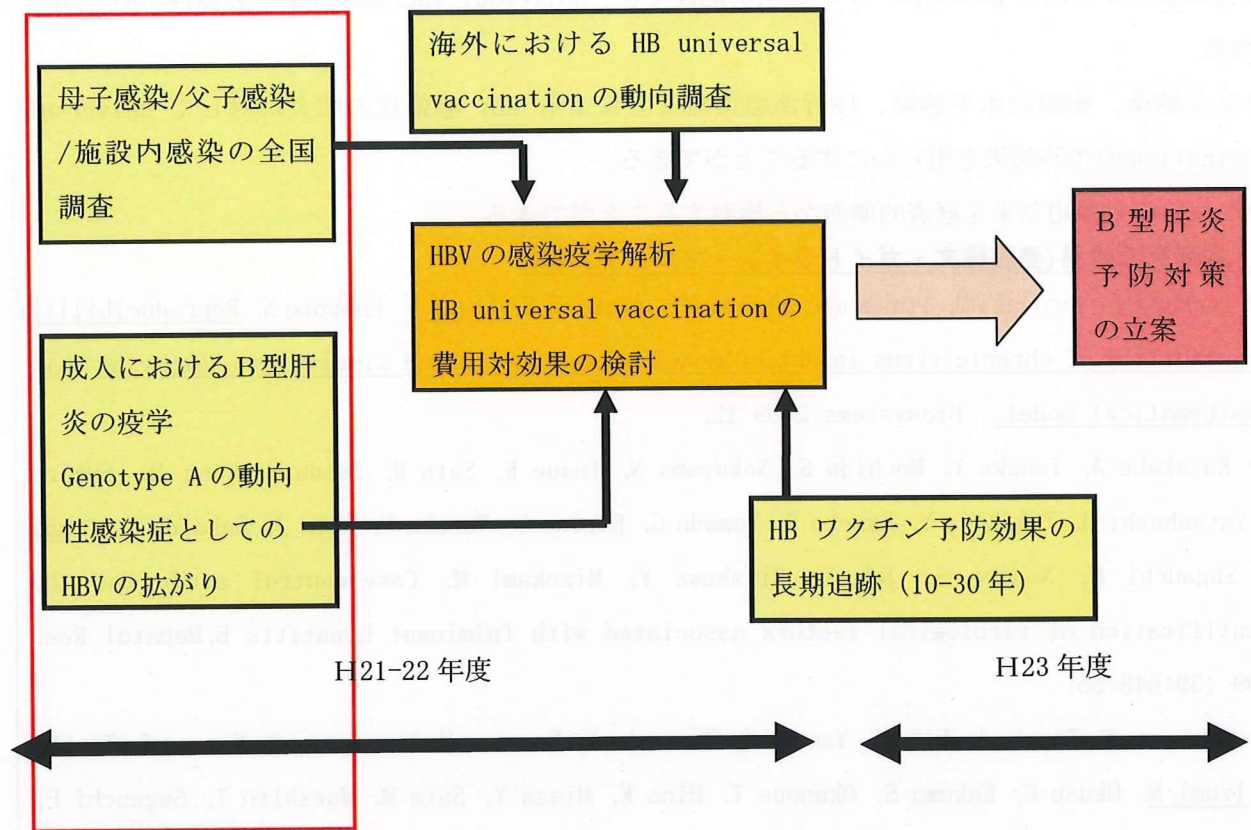
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 現在実施されている HBV キャリア妊婦から出生した児に対する vaccination と比較し、universal vaccination が将来日本における HBV 母子感染の根絶に繋がるか否かを解明できる。
- (2) 現在増加している genotype A の現状が把握でき、universal vaccination の必要性が明らかになる。
- (3) 父子感染、施設内水平感染、性行為感染症などによる HBV 感染症の拡大に対して universal vaccination の予防効果を明らかにすることができる。
- (4) これらの対費用効果を経済的側面から検討することができる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. Biosystems 2009 12.
- (2) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009 ;39:648-56.
- (3) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1476-83.
- (4) Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009;21:67-72.
- (5) 田中英夫. 我が国における肝細胞癌の疫学動向. *日本臨牀.* 2009; 67 (supl.3):263-267
- (6) Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T, Tamai H. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr.* 2009 May 24. [Epub ahead of print]
- (7) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Kudo N, Fujisawa T. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res.* 2009 Jun;39(6):569-76.
- (8) Abe K, Thung SN, Wu HC, Tran TT, Le Hoang P, Truong KD, Inui A, Jang JJ, Su IJ. Pre-S2 deletion mutants of hepatitis B virus could have an important role in hepatocarcinogenesis in Asian children. *Cancer Sci.* 2009 Aug 6. [Epub ahead of print]

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



H21 年度実施

real-PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. *Microbiology and Immunology* 53:22-29, 2009.

Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y: Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiology and Immunology* 53(2):83-88, 2009.

Mizuno T, Sugiura S, Kimura H, Ando Y, Sone M, Nishiyama Y, Nakashima T. Detection of cytomegalovirus DNA in preserved umbilical cords from patients with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266: 351-5, 2009

Nomura Y, Kimura H, Karube K, Yoshida S, Sugita Y, Niino D, Shimizu K, Kimura Y, Aoki R, Kiyasu J, Takeuchi M, Hashikawa K, Hirose S, Ohshima K. Hepatocellular apoptosis associated with cytotoxic T/naturalkiller-cell infiltration in chronic active EBV infection. *Pathol Int* 59: 438-442, 2009

Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, Kimura H. Cytomegalovirus and Epstein Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illness. *J Med Virol* 81:1399-1402, 2009

Tanaka-Kitajima N, Iwata N, Ando Y, Sakurai H, Iwami M, Tsuzuki K, Kondo M, Ito Y, Kimura H. Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy. *Eur J Pediatr* 168:1125-, 2009

Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, Iwatsuki K, Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 200 : 1078-87, 2009

Ushijima Y, Goshima F, Kimura H, Nishiyama Y. Herpes simplex virus type 2 tegument protein UL56 relocates ubiquitin ligase Nedd4 and has a role in transport and/or release of virions. *Virology J* 6: 168, 2009

Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko Y-H, Jaffe ES. Epstein-Barr virus Associated Lymphoproliferative Disease in Non-Immunocompromised Hosts. *Ann Oncol* 20: 1472-82, 2009

Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y, Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, Kimura H. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection. *J Gen Virol* in press

Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Yan H, Asanuma H, Yagyu K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Dried Umbilical Cords in the Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Cause of Developmental Delays. *Clin Infect Dis*. 48: e93-95. (2009)

Koyano S, Hirano Y, Nagamori T, Tanno S, Murono K, Fujieda K. A rare mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in a recurrent pancreatitis patient without

respiratory symptoms. *Pancreas* (in press)

(1) Izumi N, Nishiguchi, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009 Hep Res in press.

(2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. Hep Res in press.

(3) Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. *Biosystems* 2009 12.

(3) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga, M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1105-9.

(4) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int.* 2009; Epub.

(5) 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;44:952-63.

(6) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunami H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 2009 ;39:648-56.

(7) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1476-83.