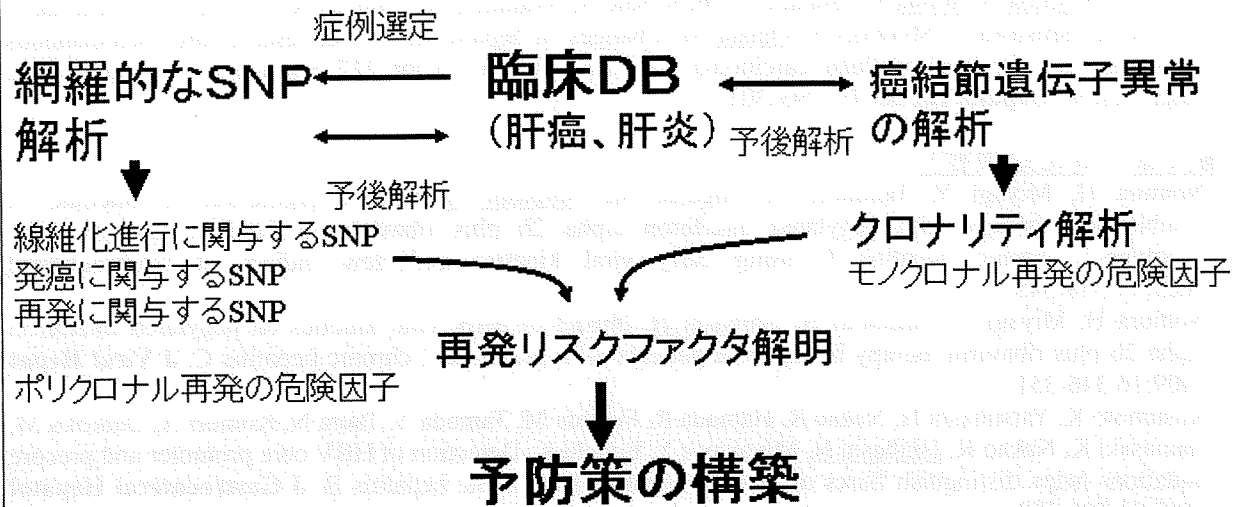


Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等



○ 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
 平成 21 年 4 月～ 山梨県特別顧問

・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)
 横須賀収先生 (千葉大学)
 吉田晴彦先生 (東京大学)

・主な研究課題

B 型肝炎ウイルスによる肝細胞障害、肝癌発生と治療
 C 型肝炎ウイルスによる肝細胞障害、肝癌発生と治療

・これまでの研究実績

1. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in NASH-suspected patients. *Gut* 2009;58:839-844.
2. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, Goto T, Kanai F, Kato N, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-1961.
3. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:459-464.
4. 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 GRHL2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;49:746-757.
5. 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 Int Med* 2005;142:105-14.
6. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao JH, Omata M; for the Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.

7. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma - an analysis of 1000 cases. **Cancer** 2005;103:1201-1209.
8. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 2005;129:122-130.
9. 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 Int Med** 2003;138:299-306.
10. Kawakami T, Chiba T, Suzuki T, Iwai K, Yamanaka K, Minato N, Suzuki H, Shimbara N, Hidaka Y, Osaka F, Omata M, Tanaka K. NEDD8 recruits E2-ubiquitin to SCF E3 ligase. **EMBO J** 2001;20:4003-4012.
11. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, Carrilho FJ, Omata M. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. **J Clin Invest** 2001;107:449-455.
12. 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 Int Med** 2000;132:517-524.
13. Ogura K, Maeda S, Nakao M, Watanabe T, Tada M, Kyutoku T, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. **J Exp Med** 2000;192:1601-1609.
14. Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, Tsubokawa M, Tohyama Y, Maeda S, Omata M, Suzuki T, Sasakawa C. *Helicobacter pylori* Cag A protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. **J Exp Med** 2000;191:593-602.
15. Kato N, Yoshida H, Ono-Nita SK, Kato J, Goto T, Otsuka M, Lan KH, Matsushima K, Shiratori Y, Omata M. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. **Hepatology** 2000;32:405-412.
16. 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 Int Med** 1999;131:174-181.
17. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ, Omata M. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: a study by in vitro full-length viral DNA transfection. **Hepatology** 1999;29:939-945.
18. Omata M. Treatment of chronic hepatitis B infection (Editorial). **N Engl J Med** 1998;339:114-5.
19. Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kanai F, Ikenoue T, Kato N, Shiratori Y, Omata M. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan. **Gut** 1998;42:338-343.
20. Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, Imazeki F, Hashimoto E, Hayashi N, Nakamura A, Asada M, Kuroda H, Tanaka N, Arakawa Y, Omata M. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology** 1997;113:558-566.
21. Kanai F, Lan KH, Shiratori Y, Tanaka T, Ohashi M, Okudaira T, Yoshida Y, Wakimoto H, Hamada H, Nakabayashi H, Tamaoki T, Omata M. In vivo gene therapy for alpha-fetoprotein-producing hepatocellular carcinoma by adenovirus-mediated transfer of cytosine deaminase gene. **Cancer Res** 1997;57:461-465.
22. Kato N, Lan KH, Ono-Nita SK, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus nonstructural region 5A protein is a potent transcriptional activator. **J Virol** 1997;71:8856-8859.
23. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. **Circulation** 1996;94:3232-3238.
24. Kanai F, Shiratori Y, Yoshida Y, Wakimoto H, Hamada H, Kanegae Y, Saito I, Nakabayashi H, Tamaoki T, Tanaka T, Lan KH, Kato N, Shiina S, Omata M. Gene therapy for alpha-fetoprotein-producing human hepatoma cells by adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. **Hepatology** 1996;23:1359-1368.
25. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: A prospective study of 251 patients. **Hepatology** 1995;21:650-655.
26. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. **Hypertension** 1995;25:790-795.
27. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, Teratani T, Tohgo G, Toda N, Ohashi M, Ogura K, Niwa Y, Kawabe T, Omata M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis-B and -C viral infection in Japan. **Hepatology** 1995;22:1027-1033.
28. Takahashi M, Ota S, Shimada T, Hamada E, Kawabe T, Okudaira T, Matsumura M, Kaneko N, Terano A, Nakamura T, Omata M. Hepatocyte growth factor is the most potent endogenous stimulant of rabbit gastric epithelial cell proliferation and migration in primary culture. **J Clin Invest** 1995;95:1994-2003.
29. Matsumura M, Niwa Y, Kato N, Komatsu Y, Shiina S, Kawabe T, Kawase T, Toyoshima H, Ihori M, Shiratori Y, Omata M. Detection of α -fetoprotein mRNA, an indicator of hepatogenous spreading hepatocellular carcinoma, in the circulation: A possible predictor of metastatic hepatocellular carcinoma.

- Hepatology** 1994;20:1418-1425.
30. Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki R, Sninsky J. Detection of ras genemutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. **Cancer Res** 1993; 53:2472-2474.
 31. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Komatsu Y, Yoshiura K, Takahashi M, Shiratori Y, Terano A, Omata M, Kawauchi N, Inoue H. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma:Results in 146 patients. **Am J Roentgenol** 1993;160:1023-1028.
 32. Ehata T, Omata M, Chuang WL, Yokosuka O, Ito Y, Hosoda K, Ohto M. Mutations in corenucleotide sequence of hepatitis B virus correlate with fulminant and severe hepatitis. **J Clin Invest** 1993;91:1206-1213.
 33. Kato N, Yokosuka O, Omata M, Hosoda K, Ito Y, Ohto M. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription -polymerase chain reaction:increase of the virus in advanced liver disease. **Hepatology** 1993;18:16-20.
 34. Ehata T, Omata M, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Variations in codon 84-101 in the corenucleotide sequence correlate with hepatocellular injury in chronic hepatitis B virus infection. **J Clin Invest** 1992;89:332-338.
 35. Chien DY, Choo QL, Tabrizi A, Kuo C, McFarland J, Berger K, Lee C, Shuster JR, Nguyen T, Moyer DL, Tong M, Furuta S, Omata M, Tegtmeyer G, Alter H, Schiff E, Jeffers L, Houghton M, Kuo G. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection using an immunodominant chimeric polyprotein to capture circulating antibodies:reevaluation of the role of HCV in liver disease. **P Natl Acad Sci USA** 1992;89:10011-10015.
 36. 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;324:1699-1704.
 37. 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;338:914-915.
 38. Tada M, Omata M, Ohto M. Clinical application of ras-gene mutation for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. **Gastroenterology** 1991;100:233-238.
 39. Tada M, Omata M, Ohto M. Analysis of Ras gene mutations in human hepatic malignant tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing. **Cancer Res** 1990;50:1121-1124.
 40. Tada M, Yokosuka O, Omata M, Ohto M, Isono K. Analysis of ras gene mutations in biliary and pancreatic tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing. **Cancer** 1990;66:930-935.
 41. Kato N, Yokosuka O, Omata M, Hosoda K, Ohto M. Detection of hepatitis C virus ribonucleic acid in the serum by amplification with polymerase chain reaction. **J Clin Invest** 1990;86:1764-1767.
 42. 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.
 43. Okuda K, Kohno K, Ohnishi K, Kimura K, Omata M, Koen H, Nakajima Y, Musha H, Hirashima T, Takashi M, Takayasu K. Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. **Gastroenterology** 1984;86:600-610.
 44. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver. A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathological features. **Cancer** 1980;46:372-379.
 45. Omata M, Aschcavai M, Liew CT, Peters RL. Hepatocellular carcinoma in the U.S.A., etiologic consideration. Localization of hepatitis B antigens. **Gastroenterology** 1979;76:279-287.
 46. Omata M, Afroudakis A, Aschcavai M, Liew CT, Peters RL. Comparison of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) and serum anticore with tissue HBsAg and hepatitis B core antigen (HBcAg). **Gastroenterology** 1978;75:1003-1009.

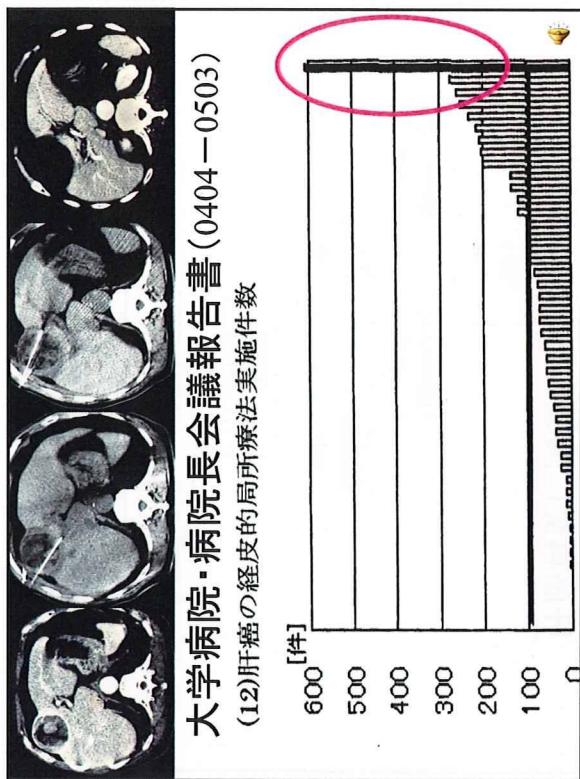
・平成22年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

無し

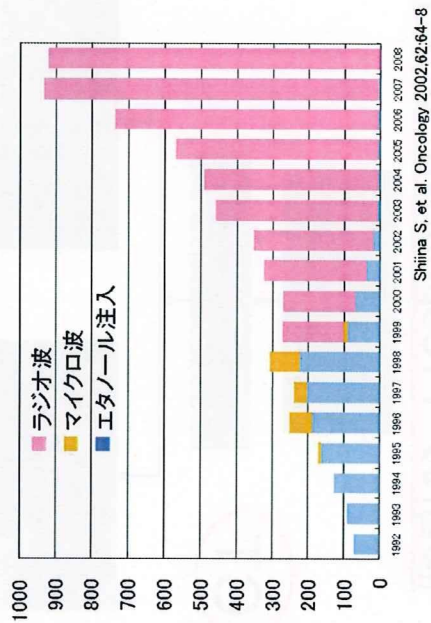
厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
平成22年1月20日(月)

予後改善を目指した 肝臓がん再発に影響を与える因 子に関する研究

主任研究者・小俣 政男



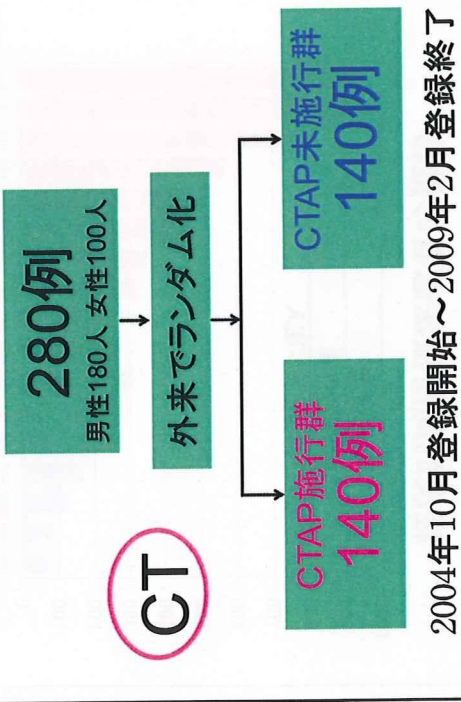
経皮的局所療法患者の推移



再発に影響を与える因子

診断 最適な診断法?
病態 Genetic Variation
対策 再発抑制・予後の改善

診断の Prospective Study



CTAP施行137例 追加同定病変の検討

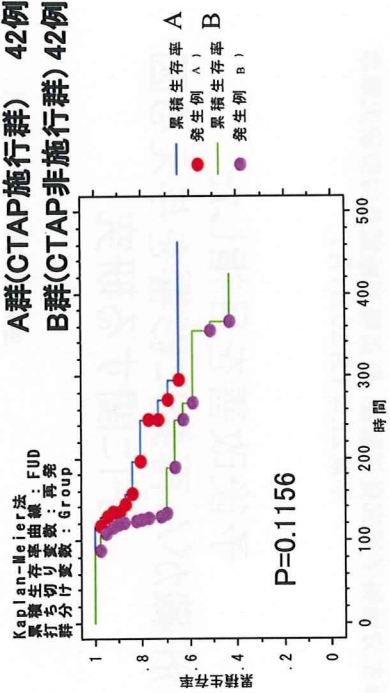
46例/137例
(34%)

197結節+76新規結節
(39%)

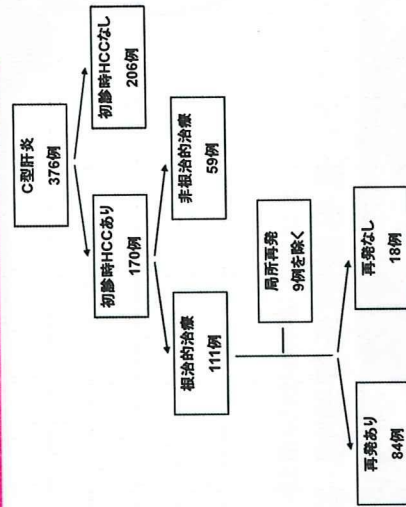
中間解析

2004年10月登録開始～2006年1月まで

A群(CTAP施行群) 42例
B群(CTAP非施行群) 42例



肝癌再発に関連するSNPの検討



172遺伝子、397SNP → LTA4HおよびMMP1

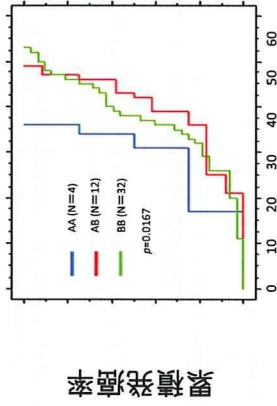
Kato N. Hepatology 2005; 42: 846-53

肝癌早期発生に関するSNP

- ① 早期発症C型肝細胞癌症例49例
60万SNP (Affymetrix Array)
健常コントロール184例と比較、
- ② C型肝細胞癌症例80例を対象
有意であったSNPの遺伝子型の決定

ADARB2

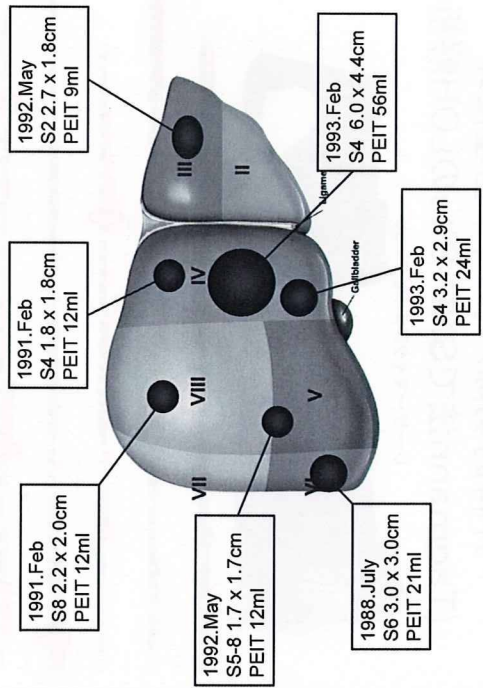
Adenosine deaminase, RNA-specific, B2



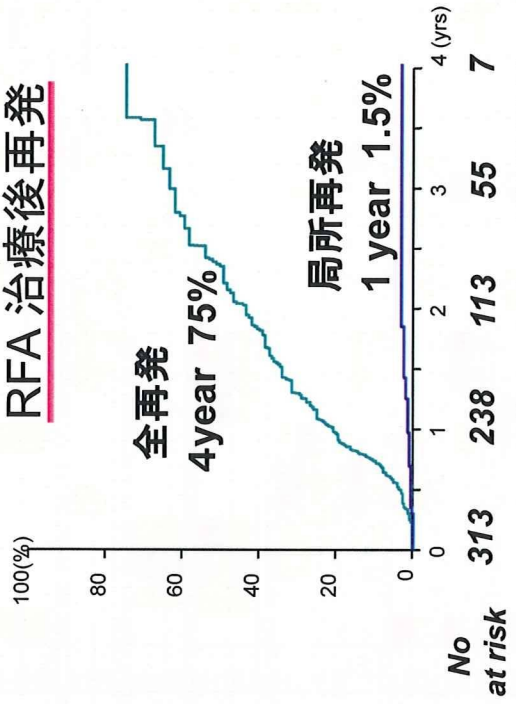
推定感染時期からの期間

mRNA 編集酵素(B1、グルタミン酸受容体mRNA編集)
Hepatitis D VirusのRNAに影響

S.I 54M



RFA 治療後再発



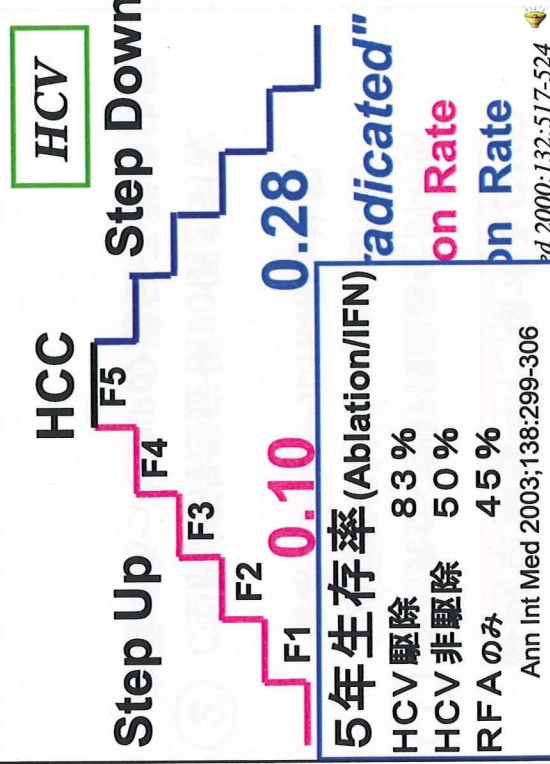
Gastroenterology 2005;29:122-30

外科的切除パラフィン包埋検体
(Taqman法でSNP-SiteのLOH解析)

レーザーマイクロダイセクション



SNP	1	2	7	10	11	15	17	20	22	X
SNP1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP7	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP8	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP11	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP12	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP13	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP14	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP15	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP16	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP17	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP18	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP19	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP20	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP21	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP22	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP23	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP24	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP25	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP26	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP27	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP28	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP29	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP30	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP31	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP32	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP33	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP34	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP35	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP36	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP37	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP38	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP39	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP40	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP41	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP42	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP43	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP44	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP45	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP46	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP47	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP48	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP49	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
SNP50	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0



HCV

Eradication of HCV in **acute phase** is accomplished in 80 to 90% of the cases (Lancet 1991; 338: 914-915, N Engl J Med 2001; 345: 1452-1457).

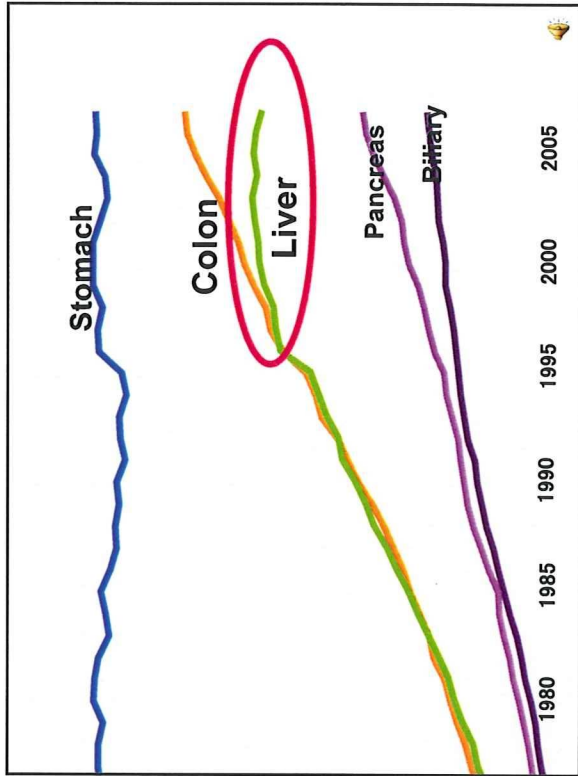
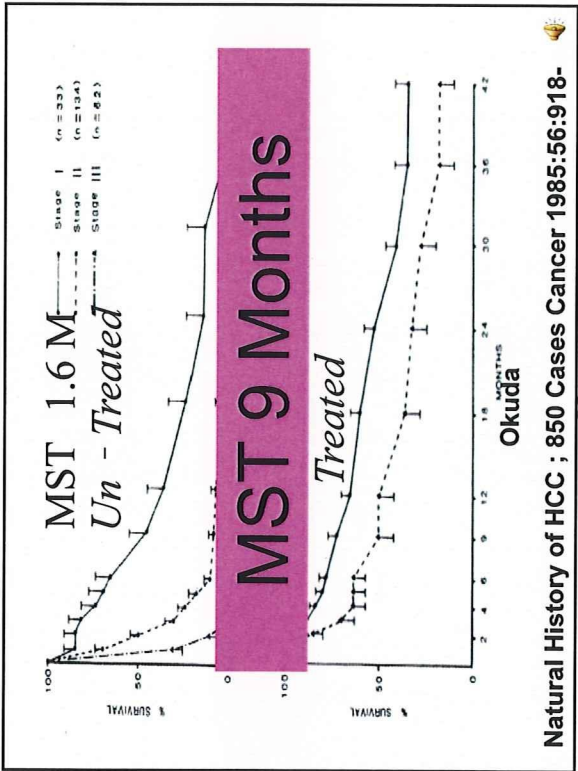
Eradication of HCV in **chronic phase** is "half" accomplished.

Eradication of HCV has led to reduction in the **incidence of hepatocellular carcinoma**.

Eradication of HCV could resolve hepatic **fibrosis**, even that of **cirrhosis** (Ann Intern Med 2000; 132: 517-524).

Eradication of HCV reduced **overall mortality** including liver-related and -unrelated (Gastroenterology 2002; 123: 483-491).

Eradication of HCV could even prolong life expectancy of patients who already have **hepatocellular carcinoma** (Ann Intern Med 2003; 138:299-306).



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必要である。特に、肝炎ウイルス検診実施後の対策をさらに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、目的に掲げた研究課題：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、について科学的根拠となるデータの収集・解析を行い、5つの研究課題毎の成果の具体的な提示を目指す。
- (2) 本研究によって得られた成果は、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可能と期待できる。

III. 3年間の研究成果

研究代表者 (2008、2009年度 田中純子、2007年度 吉澤浩司)

- (1) 抗エンベ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。HCIG実用化のための基礎的研究を継続。
- (2) 特性の異なる大規模集団の成績【「肝炎ウイルス検診」全受診者(860万人余)の検査結果、1995-2000年と2001-2006年の全初回供血者(720万人余)の成績】をもとに、2005年時点における1歳刻みの出生年・地域別にみたHBV、HCVキャリア率を算出した。さらに、算出した1歳刻みの地域別年齢別キャリア率をもとに、2005年時点のわが国における自覚症状がないまま社会に潜在するHBV、HCVキャリア数を推計した。
- (3) 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。
- (4) 肝炎ウイルス無料検査等関連事案の普及状況を把握するためのパイロット調査(肝炎ウイルス検査およびアンケート調査)を広島県2箇所および石川県(K町6,060人住民基本台帳を用いた成人対象全数調査4,543人)において実施し、対象年齢と集団を絞った普及が重要であることを示した(石川県：酒井研究分担者と連携)。
- (5) B型肝炎患者の後方視的追跡調査成績から、HBVキャリアの自然経過についてマルコフモデルによる解析を行い、年病態移行率(肝がん累積罹患率など)を算出した(池田研究分担者と連携)。
- (6) わが国におけるHBV感染の疫学的状況を把握するために、初回供血者(720万人余)の成績をもとに、1歳刻みの出生年別のHBs抗原陽性率およびHBc抗体陽性率を算出した。HBV母子感染防止事業開始前後における変化を検討し事業効果を検証した。
- (7) 大学臨床実習開始前にHBVワクチンを接種した医歯学学生全員を対象とした後方視的追跡パイロット調査を行い、現行のHBVワクチンの効果及び当該青年期における抗体保有率を検討した。
- (8) モデル地区(広島)における肝炎対策事業の実施現況。また、検診を契機に肝炎ウイルス感染が判明したキャリアの医療受診率などに関する統一した調査票を作成し、治療に至っていないキャリアの割合やその理由等、動向把握をパイロット調査により試みた(岩手、石川、岡山と連携)。
- (9) 1992年以後、広島県において献血を契機に見出されたHCVキャリアのコホート調査成績(17年間)をまとめ、HCVキャリアの自然経過や治療効果について解析を行った。

研究分担者 (三浦宣彦)

- (1) 1971年以降35年間で5年ごと7期にまとめ、全国市町村別の肝がん標準化死亡比を算出、図に

示した(日本地図のMap資料を報告)。同左、各47都道府県別のMap資料を作成。

研究分担者(小山富子)

- (1) AXSYMによる測定およびLumipulseによる測定を行っている2検診施設の検体(7,000検体)について交差テストを行い、「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証を行ったところ、対象者に稀に抗ウイルス治療直後の検体が含まれることが明らかとなった。
- (2) 岩手県予防医学協会の各種健診(1986～2009年)を受診した440,478人のHBs抗原検査結果と、213,998人のHBs抗体検査結果を元にHBV感染の状況を検討した。また、1978～1992年度までに出生した世代のHBV感染状況を学童期と献血時で比較した。さらに、1978～1999年度までに出生した世代(約11万人)の成績を1歳刻みの出生年別に分け、HBV/HCVの感染状況の推移を調査し、HBV母子感染防止事業開始前後の長期成績を明らかにした。

研究分担者(阿部弘一・酒井明人・日野啓輔) 研究協力者(松崎靖司)

- (1) モデル地区(岩手・石川・岡山・茨城)における肝炎対策事業の実施現況。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。
- (2) 肝炎ウイルス検診あるいは検査で判明したHBV/HCVキャリアを対象に、肝臓専門医への受診、診断、治療の有無等についてアンケート調査(広島版と同一書式)を行った。

研究分担者(阿部弘一)

- (1) 節目節目外肝炎ウイルス検診後のHBV/HCVキャリアの追跡調査から、病状進行する前段階の医療介入と、特に高齢者でのIFN治療の必要性を示した。

研究分担者(酒井明人)

- (1) 石川県K町の成人を対象とした肝炎ウイルス検査の実施と普及状況等に関する調査を実施した。
- (2) 肝炎ウイルス検診陽性症例を対象とした追跡調査を解析した。専門医に年1回受診することを柱とした肝炎診療連携の効果を検証している。

研究分担者(日野啓輔)

- (1) 節目・節目外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を中心とする肝炎対策事業の進捗状況の都道府県別取り組み体制を全国調査し、肝臓専門医への受診率が低いことを示した。

研究協力者(内田茂治) 研究分担者2007年度(柚木久雄)

- (1) 輸血用血液を対象とした核酸増幅スクリーニング検査結果から、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。また、国内で新規感染したと考えられるHCV RNAの遺伝子型および当該献血者の年齢、性別、地域とを解析し、従来の報告(慢性肝炎患者)による遺伝子型の割合と異なることを示した。
- (2) HBs抗原陽性と判定された献血者の調査を行い、HBVの遺伝子型、年齢地域分布を解析した。

研究分担者(池田健次)

- (1) 高齢者C型慢性肝炎患者の自然経過、性・年齢別の生存率・死因を検討し、インターフェロン・肝底護療法の適応と必要性について検討した。
- (2) 腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変連続症例636例を対象とし、慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行率について解析し、治療のあり方について考察した。

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ールの作成を検討した。
- (1) 肝細胞癌診断に関し、癌専門病院サーベイランス群、一般病院群、偶発発見群で比較検討した。より早期の肝細胞癌を検出するために、造影腹部超音波検査やMRIを組み込むことの有用性を示した。
- (2) リスク集団を対象とした肝がん早期発見のための腫瘍マーカー組み合わせ検診の有効性を示した。

研究分担者(相崎英樹)

- (1) 国内、海外の肝炎診療に関する情報の収集、提供を目的としたホームページを立ち上げた。
- (2) 届け出のあった急性肝炎症例(感染症法)の情報は整理され、excel形式で配布できようにした。

研究協力者(星野博美・田中靖人)

- (1) 宿主が産生するHBs抗体の影響を受けずにHBs抗原を検出することができる高感度の検出系(高感度HBs抗原測定)は、急性B型感染の初期動態を正確に把握すると同時に、HBV再活性化例の早期予測が可能となり早期治療開始の判断に有用であることを示した。

IV. 今後考えられる新たな課題

目的に掲げた5つの研究課題について3年間の研究成果を示した。この成果をふまえ、今後下記の課題について検討を着手あるいは推進する必要があると考える。

- (1) 肝炎ウイルスキャリアの実態調査。検診や献血などの契機に、感染を通知されたキャリアのその後の動向調査。医療機関未受診者、治療導入に至らない者、治療導入に至った者の割合やその理由等を全国規模で把握し、医療機関へ結びつけるための具体策を提示すること。
- (2) 「キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の再検証。「微小肝がん早期発見のためのプロトコルを含む検査手順」の確立。
- (3) 肝炎ウイルス感染の実態と動向調査。献血者あるいは症例検討により、特に若年齢層を中心とした欧米型HBV感染の広がりが指摘されたことを背景に、一般あるいは特定年齢集団における新規感染のリスクあるいはHBV感染後の慢性化率やHBV感染防御能としての抗体保有率を大規模疫学調査により把握する必要がある。将来を見据えたHCV/HBV感染予防対策（ワクチン等）の基礎資料としても重要と考える。
- (4) 肝炎ウイルス感染後の長期予後の解明。2000年以後、急速な高齢化や治療効果の進歩が特に著しいことから、高齢・中年年齢別、進行度別、治療適応有無別に慢性肝炎や肝硬変を含めた長期予後に関する臨床疫学的検討を行うこと。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 大規模集団における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や将来を見据えたHCV/HBV感染予防対策の基礎資料として有用である。
- (2) HBV母子感染防止事業開始前後に出生した集団別にHBs抗原、HBs抗体陽性率を比較し、当該防止事業の効果を示したことは貴重な資料と考える。
- (3) 肝炎肝がん対策事業の進捗状況を全国調査により都道府県別に把握および比較を行った成績は、施策の基礎資料として有用である。
- (4) 届け出のあった急性肝炎症例(感染症法)の情報が配布可能となり、有効な行政情報の発信となった。

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 (田中純子)

Matsubara N, Kusano O, Sugamata Y, Itoh T, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H. A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection. *Transfusion*. 2009.

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. *Intervirolgy*, 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.

研究分担者 (小山富子)

Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Isa K. Mushahwar, Yoshizawa H. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. *Congenital & Other Related Infect. Diseases of the Newborn*. 2007.

研究分担者 (鳥村拓司、日野啓輔)

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.

研究分担者 (池田健次)

Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Occult hepatitis B virus infection inceases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J. Viral Hepatitis*, 2009.

研究協力者 (熊田卓)

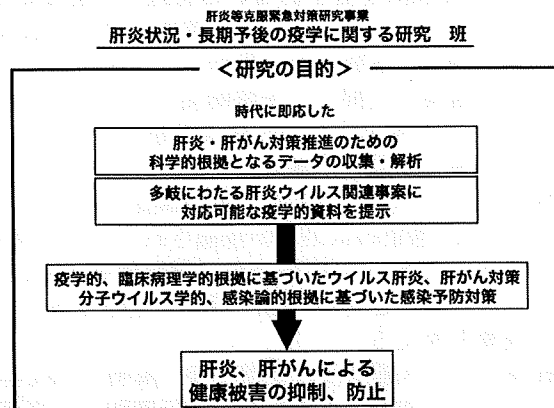
Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. *Journal of Medical Virology*, 2009.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

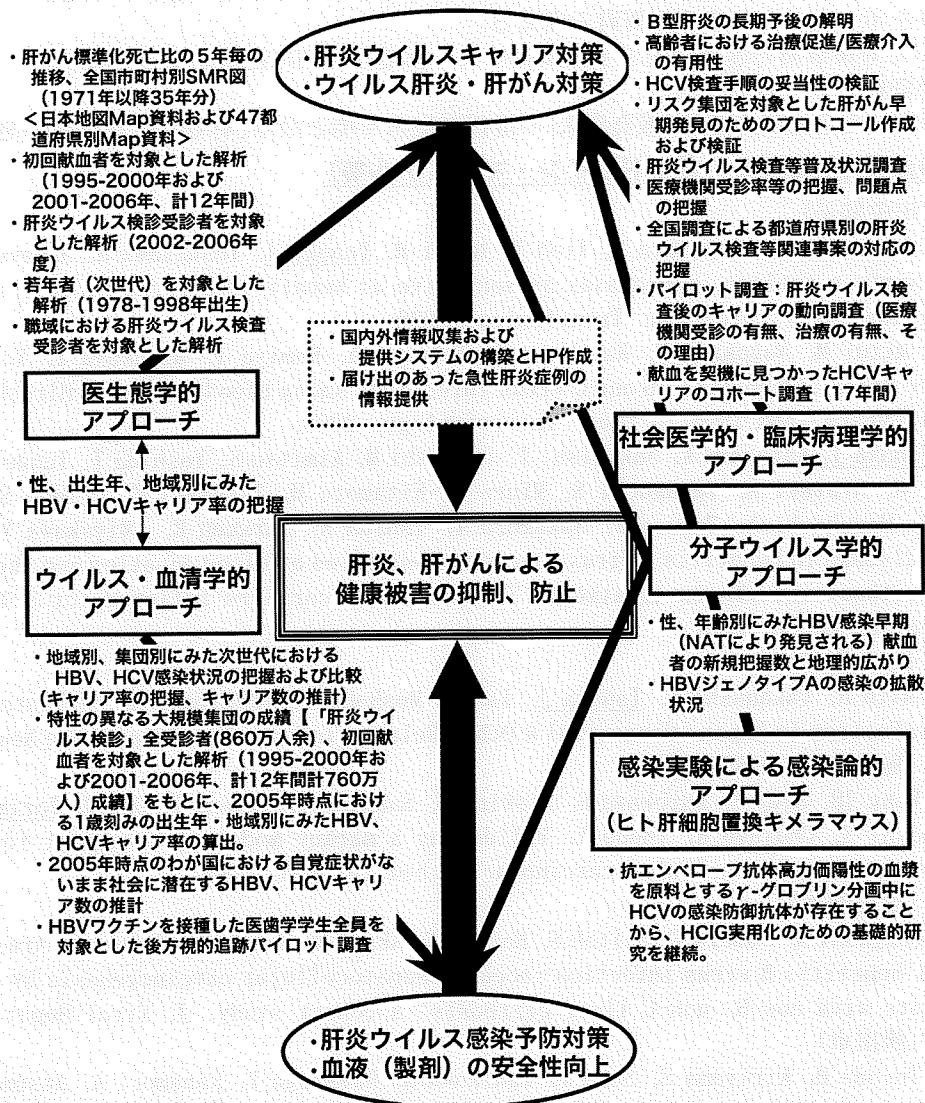
研究の目的に従って掲げた5つの研究課題について、多様な分野からのアプローチを行った。

【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



3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)
2009年(平21)	3月	1日	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

・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、疫学研究

・これまでの研究実績

原著および著書

1. *A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection. Transfusion. 2009.*
2. Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *Journal of Gastroenterology*. Published online: 2009, Oct.
3. *Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. Intervirology, 2008.*
4. 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.
5. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008.
6. Comparative study on the morphology and the composition of the otoliths in the teleosts. *Acta Oto-Laryngologica*. 2008.
7. Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncology Reports*, 2007.
8. *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.*
9. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan, "Congenital and other related infectious diseases of the newborn", Elsevier B. V., 2007.
10. 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.
11. National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population. *Intervirology*, 2006
12. 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
13. Early dynamics of hepatitis C virus in the circulation of chimpanzees with experimental infection. *Intervirology*, 2005.

14. National Project for the Management of Viral Hepatitis toward Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan. International Kilmer Conference Proceedings, 2004.
15. Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. Intervirology, 47, 2004
16. 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
17. Association between ENOS gene polymorphism and cardiovascular events in nondiabetic hemodialysis patients: A prospective study. American Journal of Kidney Diseases, 2004.
18. Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan. Intervirology, 2003.
19. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. Journal of Medical Virology, 2003.
20. Effect of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase and apolipoprotein E genes on carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases, 2003
21. High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. Hepatology Research, 2002.
22. Screening for gastroenterological malignancies in new and maintenance dialysis patients. Journal of Gastroenterology, 1999.
23. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. Intervirology, 1999.
24. Factors influencing arteriovenous fistula dysfunction in Japanese patients on chronic hemodialysis. The International Journal of Artificial Organs, 1999.
25. Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body thickness after topical application of pharmacologic agents. American Journal of Ophthalmology, 1996.
26. 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.
27. Comparison of HCV core antigen activity by ELISA and amount of HCV RNA by branched DNA assay. International Hepatology Communications, 1994.

ガイドライン

1. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン, 平成17年度 厚生労働省がん研究助成金「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」班 (主任研究者: 祖父江友孝), 2006.
2. 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順, 平成16年度 厚生労働省がん研究助成金「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」班 (主任研究者: 祖父江友孝), 2005.
3. 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン, 平成16年度 厚生労働省がん研究助成金「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」班 (主任研究者: 祖父江友孝), 2005.

国外発表

1. Experimental transmission of HCV to human hepatocyte transplanted chimera mice to examine the neutralizing activity of HCIG (candidate) fractionated from human pooled plasma with high titer of anti-HCVenv antibody. IPFA/PEI (The 15th Workshop on "Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens") (Austria, Vienna) 2008.
2. Experimental transmission of HBV to susceptible model animals -Summary of the present status and perspectives-. IPFA/PEI (The 15th Workshop on "Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens") (Austria, Vienna) 2008.
3. Minimum infectious dose of HBV required for establishing infection to human hepatocyte transplanted chimera mice. SoGAT XX (Poland, Warsaw) 2007.
4. Liver disease in hepatitis C virus carriers found at the occasion of blood donation and outcomes with or without interferon treatment : A study on 1019 carriers followed for 5-10 years. DDW 2007 (USA, Washington DC) 2007.
5. Chimpanzee Infectious Dose and in vitro Concentration of HBV DNA. SoGAT XIX (Switzerland, Bern) 2006.
6. Epidemiology of Hepatitis B virus (HBV) and Hepatitis C virus (HCV) infection in Japan. The 19th International Symposium/Foundation for Promotion of Cancer Research

7. Incidence rate of HCV infection among voluntary blood donors in Hiroshima. 第14回 国際疫学会 (Nagoya) 1996.
8. Healthy Carriers of Hepatitis C Virus in Japan. The 3rd Korea-Japan Biometrics Conference (Korea, Seoul) 1996.
9. Seroepidemiology of viral hepatitis in Hiroshima prefecture. The 2nd Japan-Korea Biometrics Conference (Hiroshima) 1992.

・平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査及び治療導入対策に関する研究 (22201301)

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 班

肝炎等感染病対策研究事業
(H19-肝炎-一般-009)

代表研究者

田中 誠子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

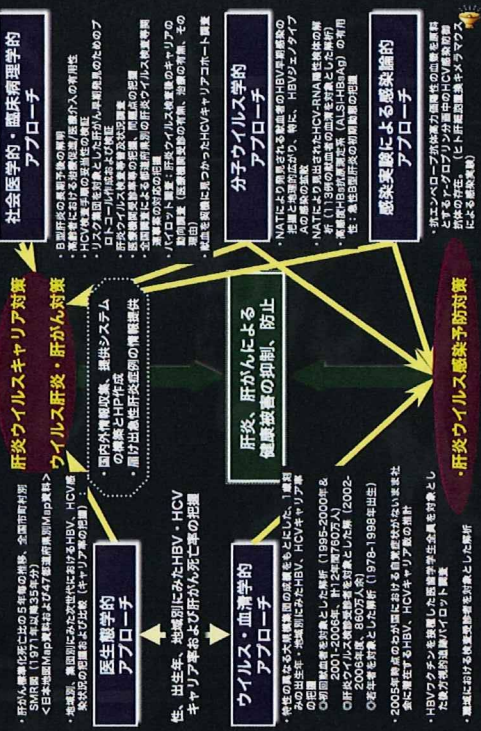
研究分担者

- 小山 薫子 岩手県予防医学協会 県庁センター
- 日野 啓輔 川崎医科大学 医学部内科学
- 三浦 直彦 埼玉医科大学 保健医療福祉学部情報科学
- 阿部 弘一 岩手医科大学 内科学講座
- 池田 健次 虎の門病院 消化器科
- 藤村 拓可 久留米大学 医学部内科学講座
- 相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部
- 酒井 明人 金沢大学附属病院 光学医療診療部

平成22年1月20日(水)
国立感染症研究所

3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



肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 班

肝炎等感染病対策研究事業

< 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案に対応可能な疫学的資料を提示

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
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

- ✓ 「肝炎ウイルス検査」の現状把握
- ✓ 肝炎ウイルスキャリアの実態把握
- ✓ ウイルス肝炎の長期予後の解明
- ✓ 肝炎ウイルス感染の分子ウイルス学的、感染学的研究
- ✓ 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

疫学・血清学的アプローチ ウイルス・血清学的アプローチ

1. 肝がん標準化死亡率の推移

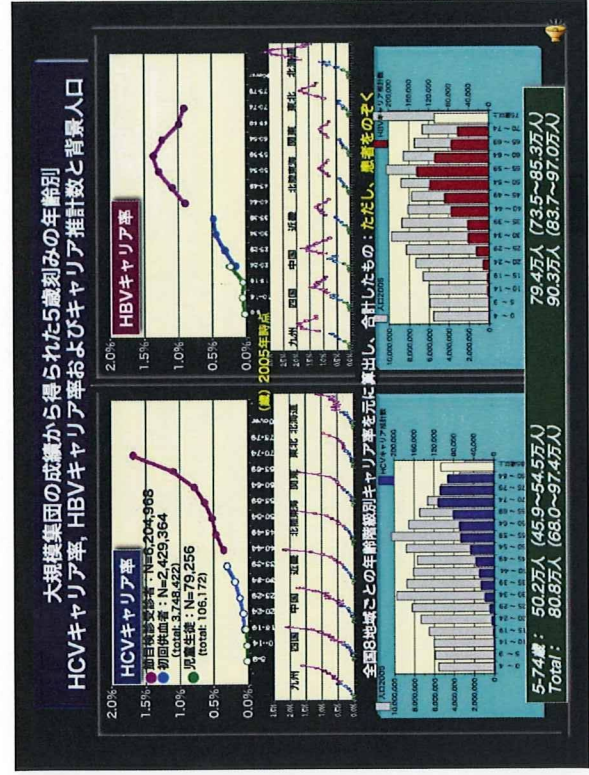
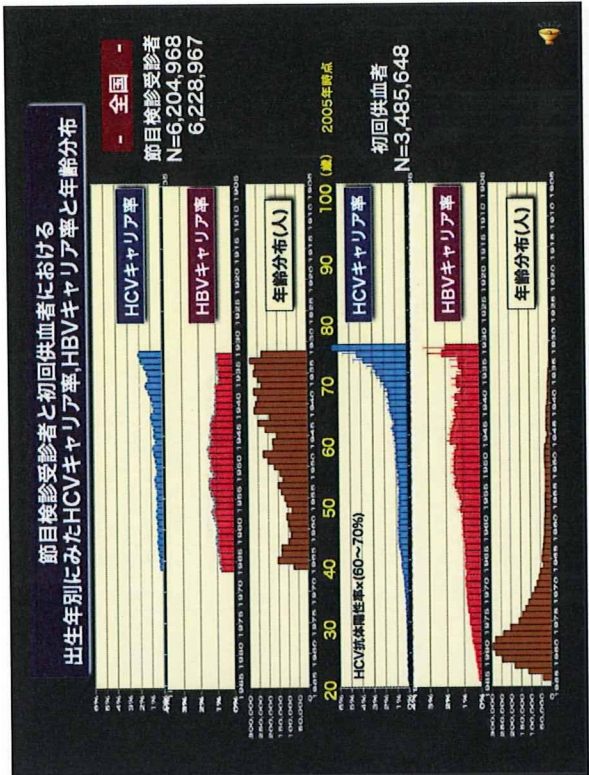
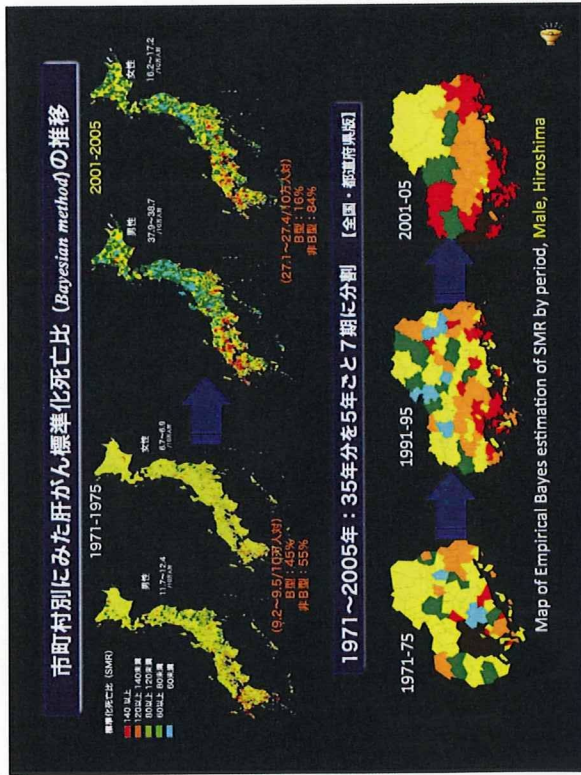
2. 大規模集団におけるHBV、HCVキャリア率の出生年コホート別にみた把握

- 1) 全国
 - (1) 節自検診受診者 2002-2006年 6,204,968人
 - (2) 初回献血者 1995-2000年 3,485,648人
 - (3) 初回献血者 2001-2006年 3,748,422人
- 2) 広島県
 - (1) 住民検診受診者 2001年以前 18,248人
 - (2) 企業内検診受診者 (入・通院ドック、定期健康診査) 13,002人
 - (3) 節自検診受診者 2002-2006年 50,073人
 - (4) 初回献血者 1995-2000年 67,220人
- 3) 岩手県
 - (1) 市町村における検診 191,348人
 - (2) 1日人間ドック受診者 64,649人
 - (3) 腫瘍検診 51,327人
 - (4) 節自検診受診者 2002-2006年 87,730人
 - (5) 初回献血者 1995-2000年 38,508人

2. 職域集団におけるHCV新規感染率調査 (Incidence)

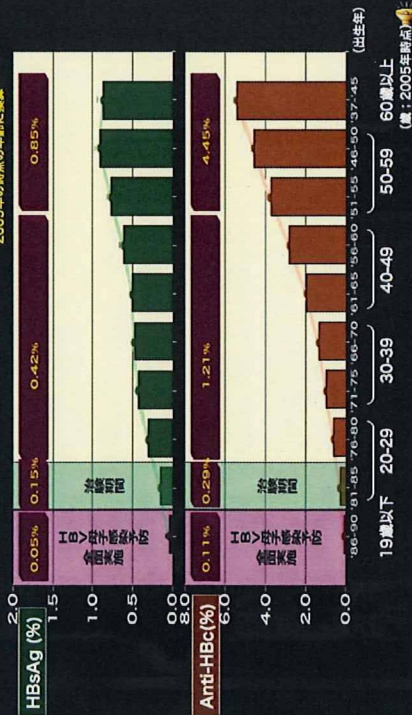
広島県

10,398人



出生年および年齢別にみたHBs抗原・HBC抗体陽性率

日本赤十字社 初回献血者
2001.1~2006.12 3,748,422人
2005年の年齢の年齢に集算



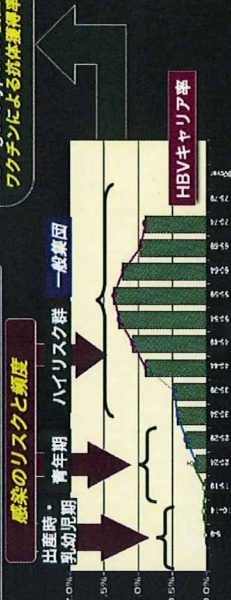
分子ウイルス学的アプローチ

HBV DNA型別血液79例における
Genotype A 734例の地域分布
JRC 1999.7~2007.12



HBVジェノタイプAの感染の拡散状況

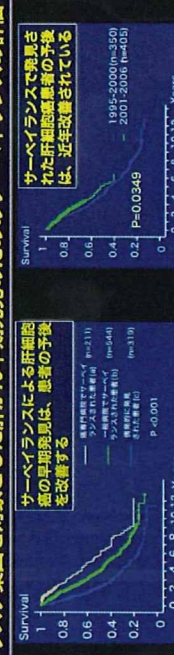
患者調査、パイロット調査
・ 都府県の青年層
・ 出産対象年齢
・ グローバル化の進んでいる地域
新発症率 (Incidence)
急性B型肝炎の把握
HBV genotypeAの陽性化率調査
アクチンによる抗体陽性率の調査



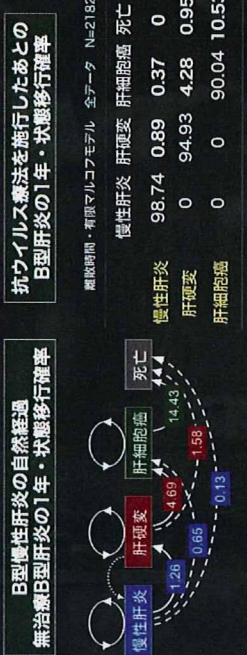
社会医学的・臨床病理学的アプローチ

- C型肝炎検査手続の妥当性の検討
1) 「HCVキャリアを疑うための」人を対象としたアプローチ
2) 2008年度から開始された肝炎対Lumpulse による測定の実態調査
- 全国調査による新発症例の肝炎診断
1) 「肝炎ウイルス検査」により見出
2) 2008年度から開始された肝炎対Lumpulse による測定の実態調査
- モデル地区 (広島県、石川県、岡山県) 肝炎ウイルス検査の実態調査
肝炎ウイルス検査普及状況に関する調査
- リスク集団を対象とした肝炎早期発見
1) 超高度医療センターの肝炎患者の調査
2) 肝臓病の発症率調査、肝臓専門医による調査
3) サーマーベイルランス検出 (2000年前後) の調査
- B型、C型肝炎の早期発見の検討
1) B型肝炎の自然経過および治療開始に際しての調査
2) 高齢者における治療促進/医療介入の有用性の調査
- 検査・検査後のキャリアの医療機関受診傾向の調査
1) 医療機関受診の経緯、治療の有無、その理由
2) 1991年以後、献血を奨励に死つたHCVキャリア者の調査
- 国内外情報収集、提供システムの構築とHP作成・届け出急性肝炎症例の情報提供

リスク集団を対象とした肝がん早期発見のためのサーベイランスの評価



HBVキャリアの自然史と治療介入



肝炎ウイルス検診により見出されたキャリアを対象とした動向調査

- 公費助成により見出されたキャリアの健康増進、医療機関受診率の把握
- 検診の有効性の評価
- 治療の有効性の評価
- 療域集団への対策（肝炎ウイルス検査対象者の拡大）

肝炎ウイルス検診により見出されたキャリアの

- 通知の状況
- 医療機関の受診の有無、その理由
- 治療の有無、その理由
- 現在の状況（医療助成の利用、治療、転帰）
- 問題点と課題

広島県： 17市町(23市町うち)
H14～21年度 受診者 約500人

岡山県： 71人
H19～20年度 受診者

石川県： 約2,000人
H14～20年度 受診者

岩手県： 96人
H14～20年度 受診者

調査の集計と解析
支援不可逆匿名化
肝炎ウイルス検査委員会

市町村
市町村

分子ウイルス学的アプローチ

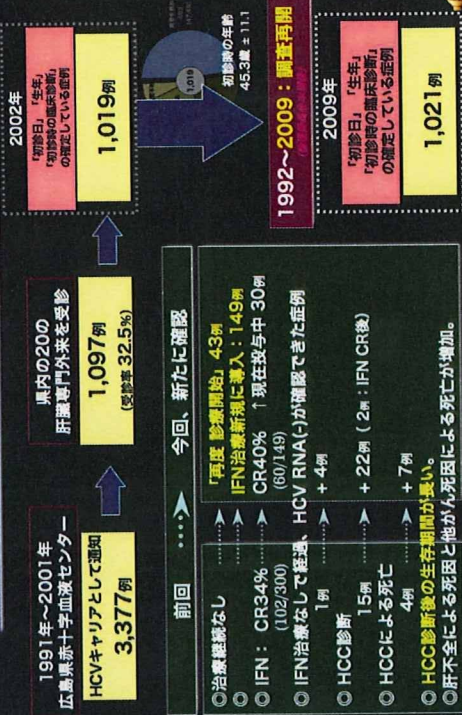
- NATにより見出されたHBV-DNA陽性検体の解析
HBVジェノタイプAの感染の拡散状況
- NATにより見出されたHCV-RNA陽性検体（113例）の解析
- 高感度HBs抗原測定系（ALSI-HBsAg）の有効性
 - 急性B型肝炎の初期動態を正確に把握できる。
 - 強力な免疫抑制を伴う治療症例におけるHBV感染のreactivationのモニタリングに活用可能。

感染実験による感染論的アプローチ

ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験：HCIG候補の検討

- HCVenv抗体高力価陽性者（その全例はHCVキャリア）由来のプールの血清を界面活性剤と凍干剤により、HCVの不活化処理（SD処理）を行った後に作製した、ガンマグロブリン分画（HCIG候補）では、HCVの感染力は失われていた。
- in vitroにおいて、このHCIG候補と接種材料を中和させた場合、感染阻止能が認められた。in vivoにおいて、接種材料P-7（genotype 2a）に知覚する肝細胞活性は必ずしも十分なものではなかった。
- psuedo virusesを用いたin vitroでの感染実験により、このHCIG候補には、感染増殖/virus活性の抑制能が認められ、特にgenotype 1bに對する感染阻止能がある可能性が示唆された。
- genotype 1bの接種材料を用いた実験により、感染阻止能の増強が期待できる。

献血により見出されたHCVキャリアを対象とした肝病態と長期予後に関する追跡調査 広島



今後の課題

1. 肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、関連

- （感染を知らないまま）潜在しているキャリア
- 患者としてすでに通院・入院しているキャリア
- （感染を知ったが）受診をしていないキャリア

年代別・地域別・集団別の対策

- 肝炎ウイルス検査受診促進と積極的治療促進のために。
対象者の拡大（職域）、受診機会を拡大、広報・無料検査
- 県域、地域単位での組織的な健康管理、治療体系の構築、評価
肝炎治療に連した医療情報の連携（治療効果等）、専門医へのアクセス...
- 肝がん死亡減少効果の評価システムの構築とその効果の検証

2. 肝炎ウイルス感染予防対策、関連

- 感染予防：
次世代キャリアの新規発生を防ぐ/輸血用血液の安全性の確保
- 一般集団および各種ハイリスク集団における新規感染のモニタリング（肝炎ウイルス感染の実態と動向調査）と対策。