

平成22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
 予定期間：H21年度からH23年度まで
 研究代表者：正木尚彦
 所属研究機関：国立国際医療研究センター
 所属部局：肝炎・免疫研究センター
 職名：肝炎情報センター長
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 47,700,000円 2年目 37,700,000円

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) 医療費助成には多額の公的資金が投入されており、そのアウトカムを正確に把握するためにはデータベース構築が必須である。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研究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. 2年間の研究成果**・研究代表者(国立国際医療研究センター・正木尚彦)**

- (1) 平成20年度から全国で展開されているB型・C型肝炎患者に対する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(36府県+東京都が参加)。平成22年11月までに4,482例の調査票を収集した(医療費助成交付総件数の20%強に相当)。肝炎情報センターでは収集したデータを解析し、その結果を自治体へ2ヵ月毎にフィードバックするシステムを構築した。各自治体における肝炎対策協議会等の機会を利用して、かかりつけ医レベルまで当該自治体および全国の治療状況が伝達されるようになった。C型肝炎治療水準の格差に関する検討では、患者年齢中央値、ウイルス陰性化までの期間等に地域差がみられたものの、最終的なウイルス排除率に有意差はなく、治療水準は均霑化されていると考えられた。
- (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。さらに、111例を対象とした患者満足度調査において、大部分の患者がIFN外来導入を志向していることが確認されており、「積極的なIFN外来導入の推進が診療アクセスの改善に繋がる」というエビデンス創成に寄与しえたと考えている(日本肝臓学会機関誌「肝臓」に掲載)。

・研究分担者(武蔵野赤十字病院・泉 並木)

- (1) 難治性C型慢性肝炎では、ペグインターフェロンとリバビリンを行う場合の治療効果予測を行

うアルゴリズムを構築し、治療開始前の簡便な臨床検査で治癒率を予測できるモデルを作成した。

(2) インターフェロン医療費助成の成果を、東京都と協力して調査した。医療費助成を申請して治療を受けた症例の約 6 割でウイルス排除がみられており、助成制度のアウトカムを確認しえた。

・ 研究分担者(長崎医療センター・八橋 弘)

(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。IFN 助成受給者総数 994 名 (20 年 4 月～22 年 10 月 20 日時点) 中、22 年度は 224 名 (22 年 4 月～10 月 20 日) であった。核酸アナログ製剤助成受給者数は 677 名 (22 年 4 月～10 月 20 日時点) であった。IFN 効果判定結果は (22 年 4 月まで) 192 名中著効 113 名 (著効率 58%) であった。B 型肝炎核酸アナログ治療症例の効果判定様式として、長崎県独自のものを作成した。

・ 研究分担者(国立がん研究センター・祖父江友孝)

(1) 全国規模のデータベースを構築する際には、目的に応じたデータ収集システム、収集項目を設定するとともに、双方向の情報の流れを構築し、維持することが、質の高いデータを収集するために重要であることを、がん領域における経験から提言した。

・ 研究分担者(国立国際医療研究センター・新保卓郎)

(1) 高齢者 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の費用対効果が、データベースで示される SVR 率であれば良好であることをマルコフモデルを用いて見出した。

(2) 全国規模データベースに基づき慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の地域差について検討した。SVR 率や完遂率には差がないものの、高齢者の導入率には差があり、地域での医療の質を反映している可能性が示唆された。

・ 研究分担者(広島大学・高橋祥一)

(1) 広島県における肝炎ウイルス検診受診状況の現状把握、肝炎ウイルスキャリアの専門医受診率、IFN 導入率に関する検討を行った。

(2) 公費助成制度による IFN 治療患者の治療効果判定報告書の回収率改善に関する検討を行った。

・ 研究分担者(金沢大学・酒井明人)

(1) 行政側 (県、市町) と協議を行い、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連携拠点病院でデータベース化していくこととした。さらに、年 1 回の専門医受診をひとつの柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始し、同意を得られた肝炎ウイルス検診陽性症例の過去の行政のフォローデータと本年度の受診データの連結を行いデータベース化している。

・ 研究分担者(山梨大学・井上泰輔)

(1) 山梨大学消化器内科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、ウイルス肝炎治療症例および各種データの蓄積を継続している。平成 22 年 9 月からは、宿主側遺伝子情報 (IL28B) やファイブロスキャンを用いた肝硬度測定も追加解析データとしている。

(2) 診療情報をインターネットを介して、患者、かかりつけ医療機関、専門医療機関、さらには薬剤師、看護師等も共有可能となる「慢性疾患診療支援システムの構築」を始めている。本システムにより、診療情報を収集しやすくなり、診療データベース構築への応用も可能と考えられる。

・ 研究分担者(国立国際医療研究センター国府台病院・今村雅俊)

(1) 研究代表者に協力し、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。

IV. 23 年度の課題

(1) 平成 22 年度から新規に開始された核酸アナログ製剤 (B 型肝炎) に対する医療費助成も調査対

象とし、データベース化を図る。

- (2)すでに構築した C 型肝炎 IFN 治療効果判定報告書に関するデータベース、およびその解析結果を肝炎情報センターホームページ上に公開する手順について検討する。
- (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とともに、さらなる施策への提言が可能となる。
- (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)

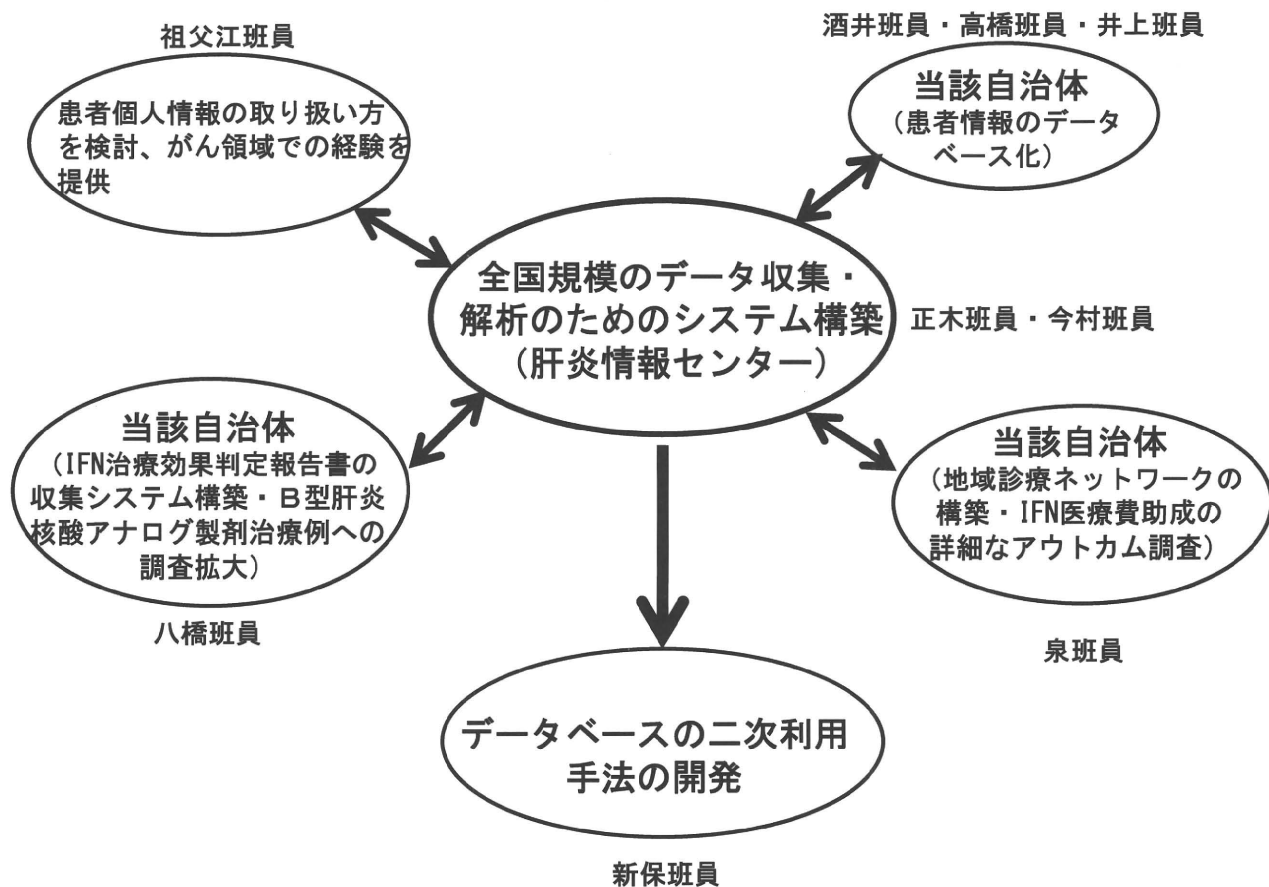
学会発表

- (1) 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.
- (2) 井上泰輔、坂本 穰、榎本信幸. ウイルス肝炎診療ネットワークの構築. ワークショップ 5 肝炎ウイルス検診と医療連携および公的医療費助成の現状と問題点. 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、12 月、2010 年.
- (3) 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.

論文発表

- (1) 正木尚彦、西村 崇、忌部 航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宜保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、畠山重秋、小松眞史、金 守良、八橋 弘、泉 並木、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林 紀夫、溝上雅史. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. 肝臓 51(7):348-360, 2010.
- (2) 正木尚彦. IFN 治療に対する医療費助成ー現状とその利用の仕方ー. Medical Practice 27(1):99-102, 2010.
- (3) 正木尚彦. 肝疾患診療連携拠点病院のミッション. 肝胆膵 61(増刊号):20-27, 2010.
- (4) 正木尚彦. 肝炎情報センターの役割. 肝胆膵 61(5):721-729, 2010.
- (5) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol 2010 in press.
- (6) Moore MA, Sobue T. Strategies for cancer control on an organ-site basis. Asian Pac J Cancer Prev. 11(Suppl2):149-64, 2010.
- (7) 祖父江友孝. 臨床家にとっての地域がん登録の意義、今後の展望. 外科治療 102(4):346-352, 2010.
- (8) 酒井明人、金子周一. 肝疾患の地域連携医療 石川県の取り組み. 肝胆膵 61(5):753-761, 2010.
- (9) 高橋祥一、茶山一彰. 広島県における C 型肝炎の診療体制作り. 肝胆膵 61(5):773-780, 2010.

Ⅶ. Ⅲ (2 年間の研究成果) の概要図等



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・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：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（現 独立行政法人国立国際医療研究センター）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、前横浜労災病院院長）
- ・溝上雅史（独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長）
- ・八橋 弘（国立病院機構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～21年：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した。
- ・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した。
- ・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した。

【業績】(2002年以降の原著論文のみ)

和文：

- 1) 正木尚彦、西村 崇、忌部 航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宜保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、島山重秋、小松眞史、金 守良、八橋 弘、泉 並木、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林 紀夫、溝上雅史. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. *肝臓* 51(7):348-360, 2010.
- 2) 白井聖一、酒匂赤人、朝山直樹、尾上淑子、中島 亮、西村 崇、藤谷啓一、矢田智之、山田晃弘、赤澤直樹、櫻井俊之、大嶋隆夫、永田尚義、矢郷祐三、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、柳瀬幹雄、正木尚彦、上村直実. 新しい急性肝炎重症度判定基準の有用性と問題点—単一施設における後ろ向き検討. *日本消化器病学会雑誌* 107(1):48-60, 2010.
- 3) 山田晃弘、酒匂赤人、西村 崇、中島 亮、尾上淑子、藤谷啓一、津田尚法、朝山直樹、矢田智之、白井聖一、赤澤直樹、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、大嶋隆夫、横井千寿、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、今村雅俊、柳瀬幹雄、上村直実、正木尚彦. HIV感染者のB型急性肝炎重症化に対するエンテカビル投与により HIV-RNA 量の著明な低下を認めた1例. *日本消化器病学会雑誌* 106(12):1758-1763, 2009.
- 4) 阿部敏紀、相川達也、赤羽賢浩、新井雅浩、朝比奈靖浩、・ ・ ・ ・ ・、正木尚彦、・ ・ ・ ・ ・、矢野公士、三代俊治. 本邦におけるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴：全国集計 254例に基づく解析. *肝臓* 47(8):384-391, 2006.
- 5) 橋本直明、平野正憲、滝川 一、佐藤芳之、池田有成、正木尚彦、林 茂樹. C型慢性肝炎におけるcDNAマイクロアレイによる遺伝子発現とインターフェロン治療成績の検討. *肝臓* 46(10):633-634, 2005.

英文：

- 1) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: The incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* *Published online*: 25 NOV 2010. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00745.x
- 2) Yano K, Tamada Y, Yatsushashi H, Komori A, Aribu S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H, Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 53(1):70-75, 2010.
- 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* 41(10):1105-1109, 2009. [Epub 2009 Sep 13.]
- 4) 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.
- 5) 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]

- 6) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Aribu S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45(1):118-127, 2007.
- 7) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. 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.
- 8) Abe K, Li T-C, Ding X, Win KM, Shrestha PK, Quang VX, Ngoc TT, Taltavull TC, Smirnov AV, Uchaikin VF, Luengrojanakul P, Gu H, El-Zayadi AR, Prince AM, Kikuchi K, Masaki N, Sata T, Takeda N. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 37(1):90-95, 2006.
- 9) Nakajima A, Usui M, Huy Tran T-T, Hlaing NKT, Masaki N, Sata T, Abe K. 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Ding X, Li T-C, Hayashi S, Masaki N, Huy Tran T-T, Hirano M, Yamaguchi M, Usui M, Takeda N, Abe K. Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan. *Hepatol Res* 27:169-173, 2003.
- 13) 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.

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

(H21-肝炎一般-012:2年目)

研究代表者 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 正木尚彦

研究分担者 武蔵野赤十字病院消化器科 泉 並木
長崎医療センター臨床研究センター 八橋 弘
国立がん研究センターがん対策情報センター 祖父江 友孝
国立国際医療研究センター国際臨床研究センター 新保卓郎
広島大学大学院分子病態制御内科学 高橋祥一
金沢大学医学部附属病院光学診療部 酒井明人
山梨大学大学院医学工学総合研究部第1内科 井上泰輔
国立国際医療研究センター国府台病院第二消化器科 今村雅俊

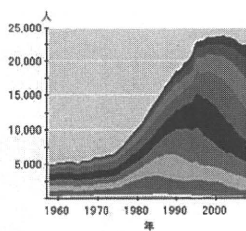
本邦におけるB型・C型肝炎ウイルス感染者数 (厚生労働省推定2010)

	B型肝炎	C型肝炎
キャリア数	約110~140万人	約190~230万人
患者数	約7万人 (CH 5万人/LC・HCC 2万人)	約37万人 (CH 28万人/LC・HCC 9万人)

ウイルス肝炎は国民病である

女性の肝がん死亡者数は減っていない！

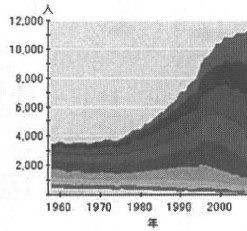
年齢階級別肝がん死亡数の推移
(男性)
【肝臓 1958年~2008年】



95-	80.84	75.79	70.74
65.59	60.64	55.59	50.54
45.49	40.44	35.39	30.34
25.29	20.24	15.19	10.14
5.9	0.4		

資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

年齢階級別肝がん死亡数の推移
(女性)
【肝臓 1958年~2008年】

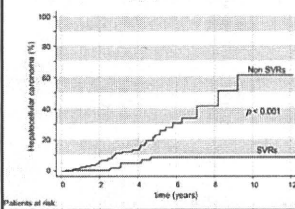


95-	80.84	75.79	70.74
65.69	60.64	55.59	50.54
45.49	40.44	35.39	30.34
25.29	20.24	15.19	10.14
6.3	0.4		

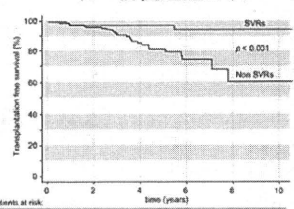
資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis (Cardoso A-C, et al. J Hepatol 52:652-657, 2010.)

累積肝発癌率



累積生存率
(1-肝関連死亡率)



SVRs	103	86	49	28	12	5	3
Non-SVRs	204	151	73	28	8	5	3

抗ウイルス療法は肝発がんを抑制する

平成22年度政府予算案における肝炎対策分

平成22年度:236億円 cf.平成21年度:205億円

- ・インターフェロン・核酸アナログ治療費助成 180億円
- ・肝炎ウイルス検査の促進 25億円
- ・肝硬変・肝がん患者への対応 9.2億円
- ・国民に対する正しい知識の普及・啓蒙 2.1億円
- ・肝炎研究の推進 20億円

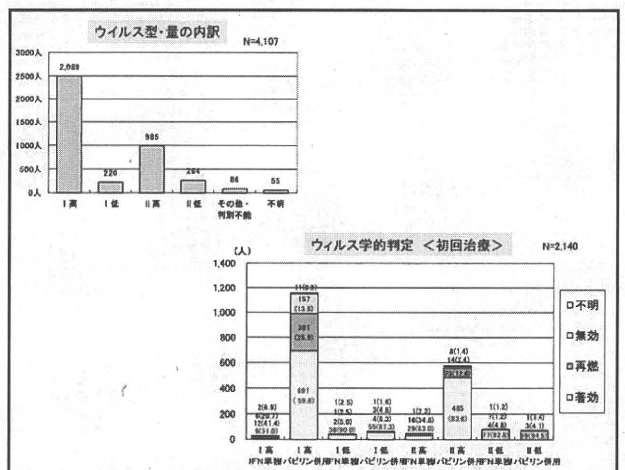
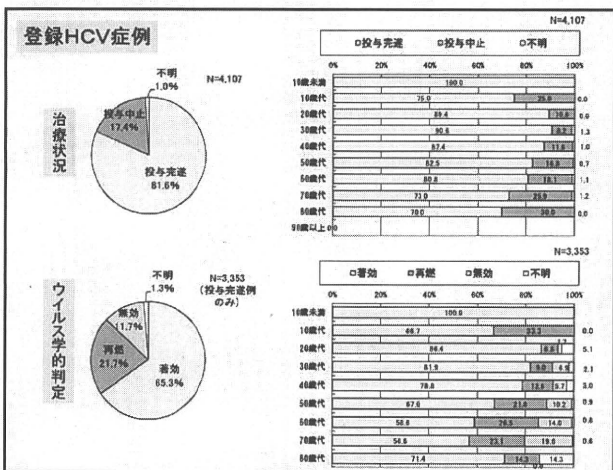
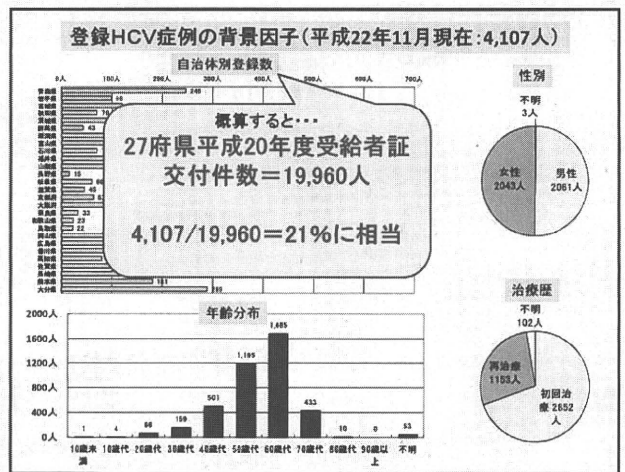
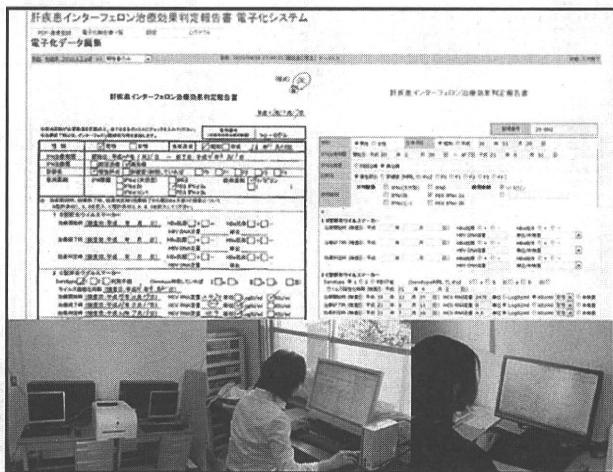
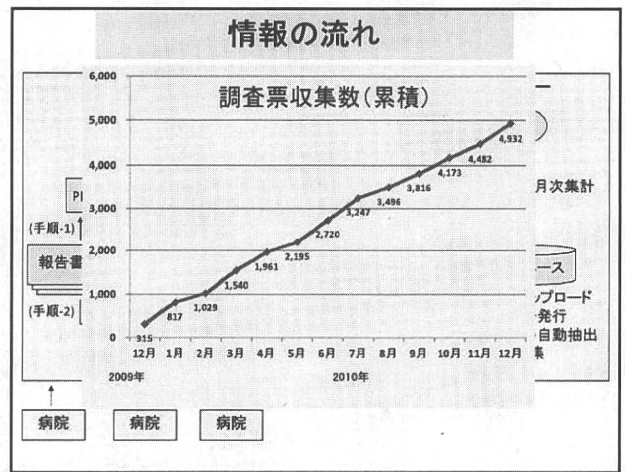
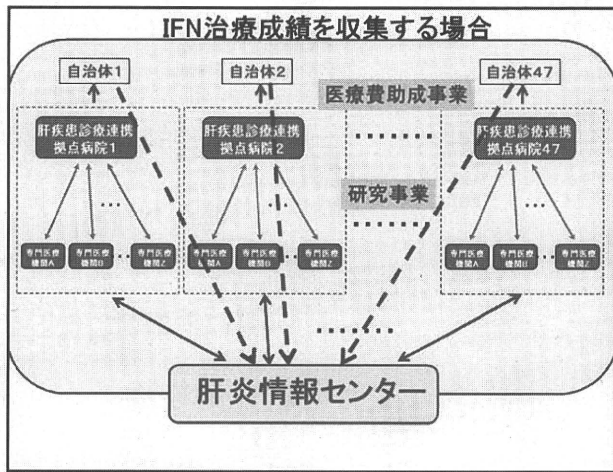
多額の公費助成:アウトカムの検証が必要

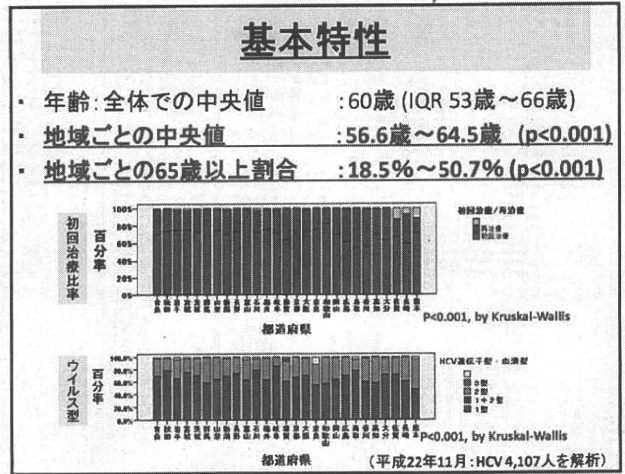
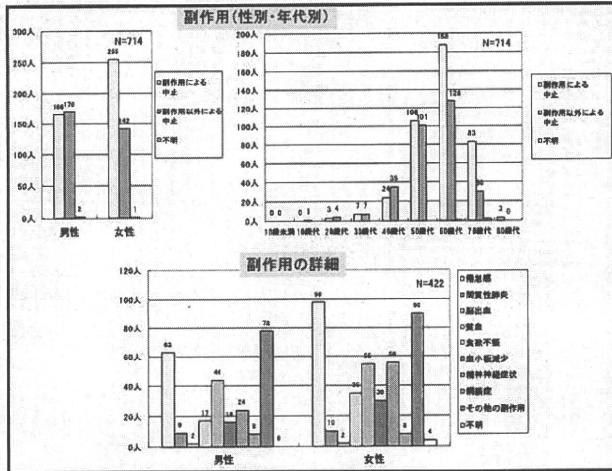
肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究 (H21-肝炎一般-012:研究代表者 正木尚彦)

「インターフェロン療法に係る公費助成を受けた
B型・C型肝炎患者の治療成績に関する
全国規模のデータベース構築に関する研究」
(平成21年10月8日国立国際医療研究センター倫理委員会承認)



平成22年1月21日現在:37都府県のご協力





他の要因の調整後

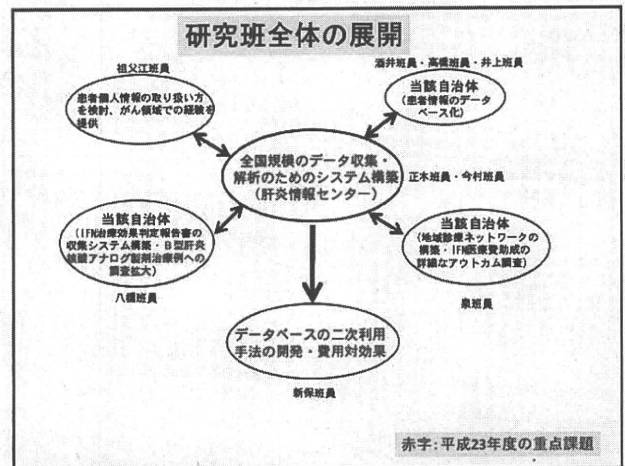
* IFN治療期間の地域差は、性別、年齢、ウイルス量、Serotype、投与完遂の有無を調整後、有意差は消失。
* 地域は着効・投与完遂に関し、調整後も有意な関連認めず。

着効率	オッズ比	95%信頼区間	
・ 男性	1.43	1.15	1.77
・ 高齢者	0.58	0.46	0.72
・ Serotype1	0.28	0.22	0.35
・ 高ウイルス量	0.44	0.32	0.61

投与完遂率	オッズ比	95%信頼区間	
・ 高齢者	0.66	0.51	0.86
・ Serotype1	0.47	0.35	0.63

* 高齢者の治療割合、地域差は、他の要因調整後も認める。

(国立国際医療研究センター研究所 新保卓郎)



平成 22 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

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：森島恒雄

所属研究機関：岡山大学

所属部局：大学院医歯薬学総合研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 31,668,000 円 2 年目 31,668,000 円

I. 研究の意義

- (1) 現在の B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染 (母子感染・水平感染など) の現状を調査する。
- (2) わが国の HBV 母子感染予防対策の効果と問題点を明らかにする。
- (3) 水平感染 (父子感染を含む) の重要性を明らかにする。
- (4) 小児の水平感染の感染経路を明らかにしその対策を立てる。
- (5) 成人の急性 B 型肝炎の現状, 特に genotype A の重要性を明らかにする。
- (6) 今後のわが国の HBV の拡がりについて、感染疫学の視点から推計していく。
- (7) 現在 universal vaccination が進行中の諸外国における現状 (効果と問題点) を明らかにする。
- (8) 以上から、わが国における HBV universal vaccination の導入について検討する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 現行の HBV 母子感染予防対策の効果と限界を明らかにすることから、世界の多くの国が導入している universal vaccination の導入の検討を行う。
- (2) 小児の HBV 水平感染の現状を調べ、その対策を立てる。
- (3) 成人を含めた HBV genotype A の感染拡大の現状を明らかにすることから、今後のわが国における HBV の侵淫度を推計し、universal vaccination の意義 (費用対効果を含め) を明らかにする。
- (4) 上記の研究結果を広く公表し、近い将来の母子感染を含めた HBV 感染予防対策を示す。
これらにより今後わが国における HBV 感染拡大を予防する対策を立てる。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者(森島)

- (1) HBV 母子感染の現状について、全国調査を実施しその概要を明らかにした。現在追加調査も含めさらに詳細な検討を行っている。
- (2) 研究班から東南アジアなど世界各国に研究員を派遣し現状 (効果と問題点) について検討を加えている。(平成 23 年 2 月国際会議など)
- (3) HBV 水平感染特に乳幼児保育施設における問題点 (「感染予防」のための過剰反応) などの実態調査を開始している。

- 研究分担者(脇田隆宇)
HBV の分子疫学および世界における HBV 母子感染事業の把握など
- 研究分担者(森内浩幸)
ベトナムにおける HBV 母子感染の現状調査および universal vaccination 導入後の動向の追跡
- 研究分担者(工藤豊一郎)
生直後からの HBV ワクチンの実施とその効果判定
- 研究分担者(茶山一彰)
成人における急性 B 型肝炎の現状特に HBV genotype A の拡大の追跡調査
- 研究分担者(泉並木)
成人における急性 B 型肝炎の現状特に HBV genotype A の拡大の追跡調査
- 研究分担者(木村宏)
TORCH 症候群の全国調査(単純ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, 風疹ウイルス, HBV, HCV など)を実施し、HBV の母子感染の重要性を明らかにした。HBV genotype A の母子感染の存在をわが国で初めて明らかにした。
- 研究分担者(古谷野伸)
北海道地区における HBV 母子感染の詳細な調査を実施した。
- 研究分担者(田尻仁)
関西地区における HBV 母子感染の詳細な調査を実施した。また同地区における水平感染(父子感染その他)が、高率に存在し、大きな問題となることを明らかにした。
- 研究分担者(田中英夫)
感染疫学の観点から、種々の手法を用いて HBV の現状を調査し、現在年間約 8000 人の新規感染者(成人)があることを明らかにした。このことは今後の全年齢における感染予防が重要なことを示している。
- 研究分担者(藤澤知雄)
HBV キャリアーの児の水平感染経路について重要な結果を報告した。すなわち唾液のみならず涙に多量の HBVDNA が存在し、しかもサルに感染が成立することが判明した。このことは保育施設などでの感染予防上極めて重要な知見である。
- 研究分担者(石井勉)
東北地区における HBV 母子感染の現状の詳細な調査を実施した。また生直後からの HBV ワクチンの実施とその効果判定を実施した。
- 研究分担者(乾あやの)
HBV ワクチンの厚生労働省方式と生直後からの実施例について長期抗体保有を調査した。
- 研究分担者(内田茂治)
わが国の献血者における HBV の侵淫度を経時的に追跡調査を行った。
- 研究分担者(三嶋廣繁)
産科領域から見た母子感染予防対策の問題点について調査中。

IV. 23年度の課題

- (1)HBV 母子感染全国調査の最終結果をまとめ、また中国四国、北海道、東北、九州地方における詳細な追跡調査も実施しその結果を公表する。
- (2)HBV 水平感染、特に父子感染・施設内感染について調査結果をまとめる。
- (3)、(1)の調査の中で「不完全なHBV感染予防措置」の現状を明らかにし、必要であれば関連医療分野に対する「対策の完全な実施」を呼び掛ける。
- (4)韓国・台湾・ベトナム・中国・欧米など universal vaccination を実施している国に研究員を派遣し、①実施状況、②その効果、③実施上の問題点などを明らかにしていく。
- (5)小児のみならず、成人を含めたHBVの侵淫度を調査していく。また、HBV genotype Aの拡大と今後の母子感染への影響についての調査を続ける。
- (6)生直後からのHBVワクチンの実施(国際方式)の有効性および免疫(抗体価)の持続について検討する。
- (7)産科から見た母子感染予防対策の調査結果をまとめ、問題点を明らかにする。

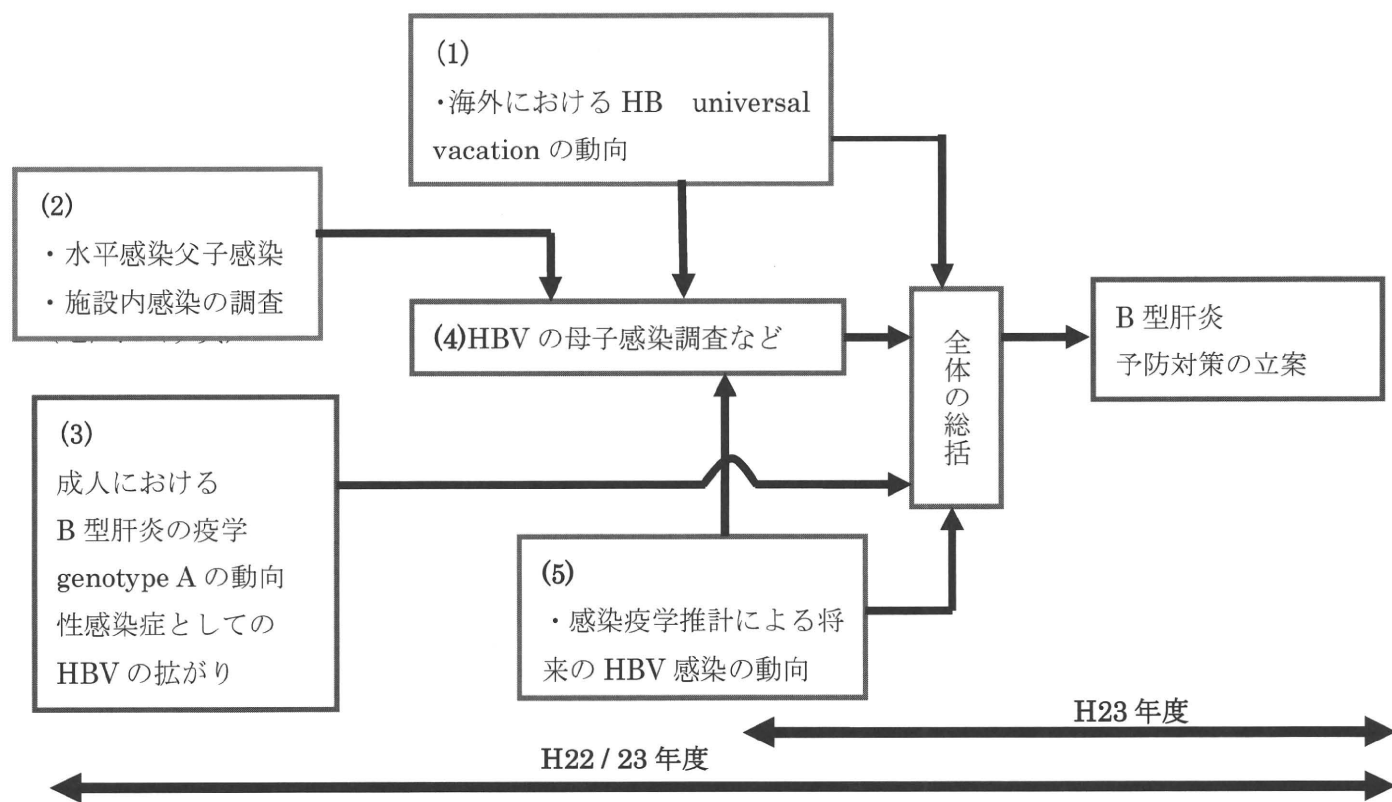
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)現在の予防対策の問題点を明らかにし、改善策を明らかにする。
- (2)世界的に実施され、WHOが推奨している universal vaccination のわが国への導入について、その参考となる重要な研究結果をまとめていく。
- (3)以上の結果から、社会の中で大きな問題となっているB型肝炎の感染拡大の予防対策を確立することが可能となる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- ・田尻仁：小児B型肝炎の臨床。日本医事新報 4431、80-84、2009。
- ・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.
- ・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.
- ・藤澤知雄. 世界標準にはるかに及ばないわが国の予防接種体制. B型肝炎ワクチン. 日本医師会雑誌. 138: 689-692, 2009
- ・Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta RP, Jara P, Mieli-Vergani G, Mohan N, Murray KF. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009, 48 (4): 399-404
- ・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 39: 569-76 Epub 2009 Feb 24
- ・Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, Inui AS, Fujisawa T, Tamai H. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to in-familial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr.* 2009 24.
- ・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]
- ・田中英夫. 我が国における肝細胞癌の疫学動向. 日本臨床. 2009; 67 (supl.3):263-267
- ・Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K, Yoshizato K. Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus. *Hepatology.* 2008 ;47(2):435-46.

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等



今年明らかになった重要な点(上の図と対応して)

- (1) 近年 universal vaccination を実施する国が増加している。
ベトナムにおける同ワクチン効果をコホート研究で追跡調査中。
- (2) 全国疫学調査で水平感染特に父子感染の頻度が高いことが明らかになった。また、キャリア児の唾液、涙に高濃度の HBVDNA が存在し、感染力を持つことが証明された。したがって、母親だけでなく家族内にウイルスキャリアがいる場合、HBV ワクチンの対象となる。
- (3) 成人における B 型急性肝炎に占める genotype A の頻度は増加し 50%を超えている。また、この genotype A による母子感染の存在も明らかになった。
- (4) 全国 HBV 母子感染疫学調査により、以下のことが明らかになった(中間集計 1132 施設、2065 症例)

- ① 症例の 1.7% が 48 時間以内に HBIG が投与されていない。
- ② 臍帯血の HBs 抗原の検査を実施している施設がかなりある。
- ③ 初回 HBs 抗原検査実施時期はかなりのバラつきがある。
- ④ HB ワクチンの接種時期が既定外な症例が約 3% (67/2065 例) ある。
- ⑤ 初回の HBIG 投与もれ 10 例。同遅延 9 例。
- ⑥ HBs 抗原陽転 44 例(44/2065)
- ⑦ 水平感染 26%のうち家族内感染は 15%を占めた。

対策

- ・ 予防措置の徹底
- ・ 検査法・時期の明確化
- ・ 添付文書の見直し
- ・ その他

- (5) 現行の B 型肝炎の感染状況から、推計年間約 8000 人の成人の新規 HBV 感染者がある。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・名古屋大学医学部小児科（1975-2003）
- ・東京大学医科学研究所病理研究部（1976-1977）
- ・NIDR, NIH 米国（1979-1981）
- ・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学（2003-現在）

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

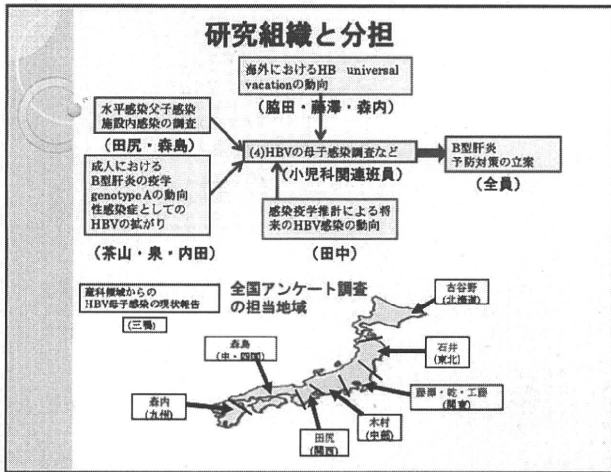
- ・鈴木栄（名古屋大学小児科）
- ・青山友三（東京大学医科学研究所 病理研究部）
- ・A. L. Notkins (NIDR, NIH)
- ・R. J. Whitley（アラバマ大学小児科）
- ・岡部信彦、佐多徹太郎（国立感染症研究所）

・主な研究課題

- ・インフルエンザ脳症の病態・診断・治療法の開発に関する研究
- ・小児の急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究
- ・ウイルスの母子感染に関する研究（HCV、HBV、HSV、CMV など）
- ・重症ウイルス感染症の病態・診断・治療に関する研究（EBV、HSV、CMV、インフルエンザなど）

・これまでの研究実績

- (1) Tsuge M, Goto S, Kato F, Morishima T. Elevation of serum transaminases with norovirus infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Jun;49(6):574-8. Epub 2010 Jan 28.
- (2) Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Manki A, Takemoto K, Yamamoto M, Morishima T. Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):250-7.
- (3) Kondo Y, Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Kotani N, Morishima T. Multi-nucleated giant cell formation from human cord blood monocytes in vitro, in comparison with adult peripheral blood monocytes. *Clin Exp Immunol*. 2009 Oct;158(1):84-90.
- (4) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int*. 2008 Feb;50(1):138-40. No abstract available.
- (5) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci*, 239(1):53-57, 2005.
- (6) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis*, 191(4):531-539, 2005.
- (7) Kawada J, Kimura H, Ito Y, And Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J. Infect. Dis*, 190(3):494-498, 2004.
- (8) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, Morishima T. Systemic cytokine response in patients with influenza-associated encephalopathy. *J. Infect. Dis*, 188(5):137-140, 2003.
- (9) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H; Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis*, 187(4):527-533, 2003.
- (10) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashioro M, Okabe N; Collaborative Study Group on Influenza-associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin. Infect. Dis*, 35(5):512-517, 2002.
- (11) 森島恒雄他「インフルエンザ脳症ガイドライン」2005. 11月厚生労働省研究班
- (12) 森島恒雄他「インフルエンザ脳症の手引き」2003. 3月厚生労働省研究班



平成22年度 研究成果概要

- HBV母子感染全国調査の実施
- HBV小児の水平感染の現状と感染経路の推定
- HBV genotype A の優位度：現状と母子感染
- HBV新規水平感染者の疫学推計
- 海外におけるHBV universal vaccination の現状調査：効果と問題点
- HBVワクチン早期接種法の有用性の検討

1. HBV母子感染 網羅的全国調査の実施

対象：全国の小児科病棟を有する小児科診療施設 2625施設
 内容：平成21年1月～12月における小児B型肝炎の診療の内容（予防処置を含む）

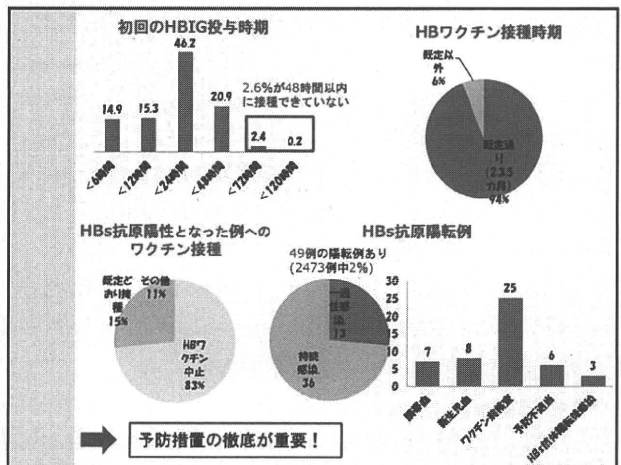
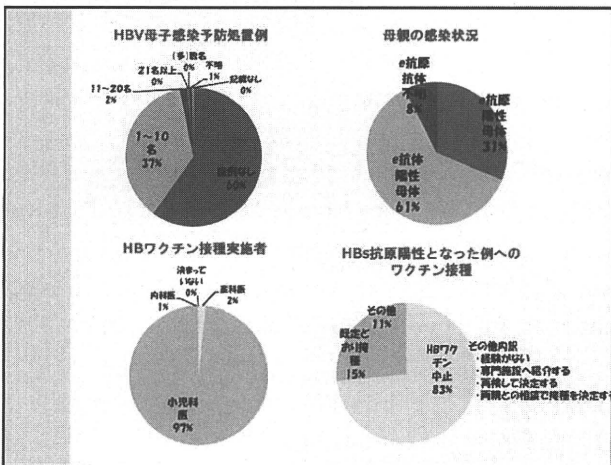
結果：アンケートの回収1481施設（回収率＝58%）

地域別回収率：中国・四国 90% 北海道 80% 東北 75% 九州 65%

関東・中部・関西 45-55%

回答内容に差は認めず

HBV母子感染予防処置実施 報告＝2473例
 推計＝4263例（2473例÷0.58）
 予防措置実施推計症例4263例÷H21年出生数（106万人）＝ 0.4%



HBV母子感染予防 不完全実施例の内訳

- 初回HBIG投与遅延例：9例/2473例
- 初回HBIG投与漏れ症例：13例/2473例
- HBワクチン既定外接種例：98例/2473例

↓

HBs抗原陽性分娩における外国人比率 (茨城県)

年次	比率 (%)
98-00	16.1
01-03	21
05-07	24.7
08-10	52.8

調査内容

- 経過中、HBs抗原が陽性化した
- 外国に帰国した
- 来院が遠絶えた
- 他院へ紹介した
- 出生時の説明不足
- HBs抗体が顕著に上昇した
- その他

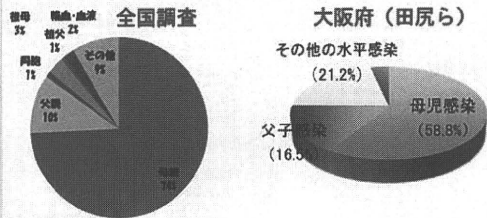
日本小児科学会雑誌 Vol.114, No 1, January 2010

B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について

B型肝炎母子感染防止については、1986年から開始された「B型肝炎母子感染防止事業」により、わが国のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアが1/10以下に減少するなど大きな成果をあげてきました。しかし、HBV母子感染例の約1/3は抗HBsヒト免疫グロブリン製剤(HBIG)やB型肝炎ワクチン(HBワクチン)の不適切な投与によるものと推定され、最近もHBワクチン接種漏れによる母子感染例の存在が明らかになっています。

なお、本学会としては今後も、より確実かつ負担の少ないHBV感染予防を目指して、出生時と乳児の定期健診に合わせたHBワクチン接種、さらには全出生児を対象としたHBワクチン導入などにも取り組んでまいります。

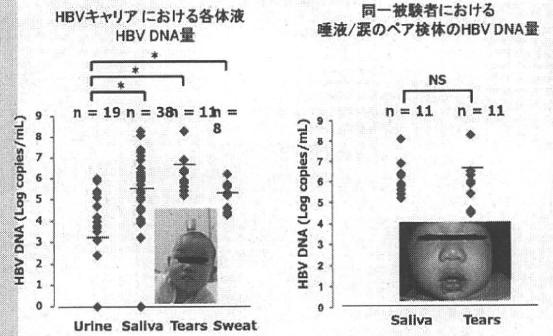
2. HBV水平感染の現状と感染経路の推定



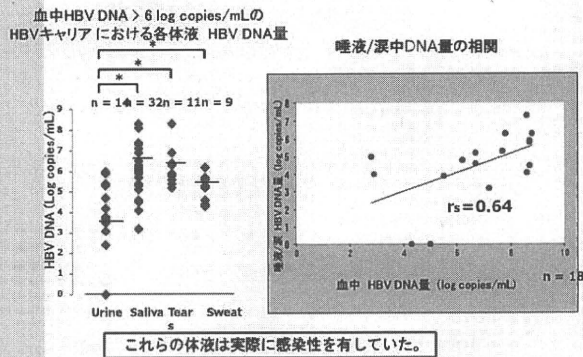
その他の回答例
 ・保育園での水平感染(3例)
 ・家族以外からの水平感染(2例)
 ・母が急性肝炎に罹患した際に感染(1例)
 ・感染経路不明(14例)

➡ 母親以外の同居者、その他からの感染が25%以上ある

HBVの水平感染経路の検討 —HBVキャリア体液中のウイルス DNA—



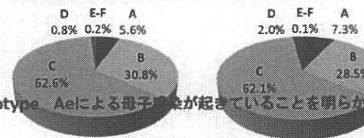
唾液・涙・汗中のウイルス量は血中ウイルス量に比例した



3. Genotype Aの優位度と母子感染への影響

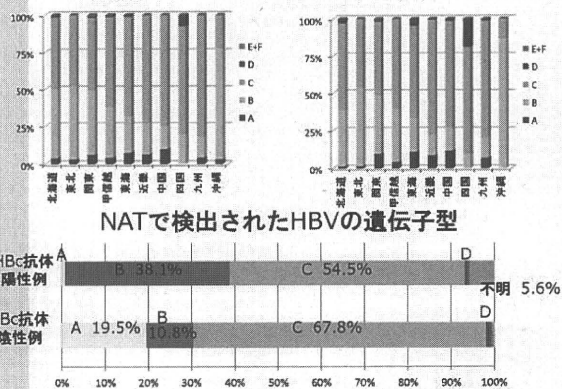
HBV Genotype分布の比較(献血)

	2006		2010	
	2006.10~2007.9		2010.4~2010.9	
A	106	5.6%	59	7.3%
B	581	30.8%	230	28.5%
C	1181	62.6%	501	62.1%
D	15	0.8%	16	2.0%
E-F	4	0.2%	1	0.1%
	1887		807	



補) HBV genotype Aeによる母子感染が起きていることを明らかにした。

地域別 HBV Genotype分布の比較(献血)



4. 一般健常者集団におけるHBV水平感染率の推定

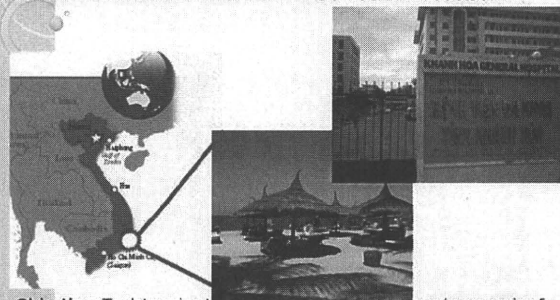
- 1992年~93年の大阪での複数回献血者におけるHBs抗原およびHCV抗体陽転率例を含むコホート集団185,554人の集計結果、
- 1992年~97年の大阪での複数回献血者448,020人におけるHCV新規感染率を推計したコホートの集計結果、
- 2003年~07年の急性B型肝炎の年齢別報告数、から1990年代の5歳年齢階級別HBV水平感染率を推計した。
- 次に、日本の一般健常者集団におけるHBV保有率は年々減少していることから、1990年代と2000年代のHBV保有率の差を考慮した出生年代効果を想定した。

2005年の16歳から64歳におけるHBVの新規水平(不顕性)感染者数は、8,409人(推計人数幅: 6,396人~15,552人)と推計された。

- ・ 何らかの積極的な予防策が成人に対しても必要。
- ・ Universal Vaccination の実施が緊急の課題と思われた。

5. 海外の母子感染予防の現状把握

ベトナム中南部カンホア省Birth CohortにおけるHBV血清学的検査
およびHBV universal vaccination の効果と問題点 (中間報告)

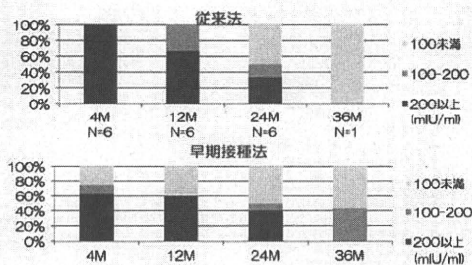


Objective: To determine the epidemiological features and prognosis of congenital infections with HBV, Rubella, and CMV and to identify contributory factors.

Study Design: Prospective cohort studies with neonatal mass-screening and

6. HBVワクチン接種方法 早期接種法と従来法との比較

	従来法 (mIU/ml)	早期接種法	従来法	有意差率 (両側)
1ヶ月	CLIA	134.2 (N=17)	N.D	-
接種後1ヶ月	CLIA	272.5 (N=16)	438.0 (N=6)	0.034
12ヶ月	CLIA	274.6 (N=10)	284.0 (N=6)	0.928
24ヶ月	CLIA	148.0 (N=10)	171.65 (N=6)	0.77
36ヶ月	CLIA	83.5 (N=7)	48.8(N=1)	-



まとめ

- (1)わが国におけるHBV母子感染の現状を網羅的に明らかにした。
- (2) HBV母子感染予防対策の効果と問題点を示した。
- (3)水平感染(父子感染を含む)の重要性を明らかにした。
- (4)小児の水平感染の感染経路特に、唾液・涙・汗の感染源としての重要性を明らかにした。
- (5)成人の急性B型肝炎の現状、特にgenotype Aの重要性を示し、また genotype A の母子感染が起きていることを報告した。
- (6)わが国のHBVの拡がりについて、感染疫学の視点から推計し、毎年約8,400人の新規水平感染者があることを示した。
- (7)HBVワクチン早期接種法の効果を有効と思われた。
- (8)現在universal vaccinationが進行中の諸外国において、現状(効果と問題点)を調査中である。

平成23年度の研究計画

- (1)HBV母子感染全国調査の最終結果をまとめ、また地方における詳細な二次調査も実施し、それらの結果を公表する。
- (2)HBV水平感染、特に父子感染・家族内・施設内感染について詳細を明らかにする。また、感染経路を推定し対策をたてる。
- (3)「不完全なHBV感染予防措置」の現状を明らかにし、関連医療分野に対する「対策の完全な実施」を呼び掛ける。
- (4)韓国・台湾・ベトナム・中国・欧米などuniversal vaccinationを先行実施している国に班員を派遣し、①実施状況、②その効果、③実施上の問題点などを明らかにする。
- (5)小児のみならず、成人を含めたHBVの優位度を検討する。とくにHBV genotype Aの感染拡大と母子感染への影響について調査を続ける。
- (6)HBVワクチン早期接種法の有効性・安全性および抗体価の持続について検討する。

以上から我が国におけるHBV Universal Vaccination 導入の適否を検討する。

平成22年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：骨髄および脂肪由来細胞を用いた次世代型肝臓再生・修復（抗線維化）療法の開発研究
 課題番号：H21-肝炎-一般-014
 予定期間：H21年度からH23年度まで
 研究代表者：坂井田 功
 所属研究機関：山口大学
 所属部局：大学院医学系研究科 消化器病態内科学
 職名：教授
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 61,880,000円 2年目 61,880,000円

I. 研究の意義

- (1) 非代償性肝硬変症患者の救命には肝移植に代わる肝再生療法を早急に開発する必要がある。
- (2) われわれは平成15年11月より非代償性肝硬変症に対して臨床研究『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生・修復療法〔自己骨髄細胞投与療法；Autologous Bone Marrow cell infusion therapy (ABM/療法)〕』を開始し、その有効性と安全性を報告している。
- (3) 効率的に肝硬変症を再生・修復させるためには、投与した自己骨髄ないし脂肪組織由来細胞と様々な肝臓構成細胞との相互作用を解明するための基礎研究が必要である。

II. 研究の目的、期待される成果

1. 肝再生・修復に有用な骨髄および脂肪組織由来細胞分画の分離培養法の開発
 - (a) 骨髄細胞および脂肪組織中の肝再生・修復に有効な細胞分画の同定
 - (b) 有効な細胞分画の培養法の開発
 - (c) 有効な細胞分画の安全性評価試験
2. 肝再生・修復（抗線維化）のメカニズムの解明
 - (a) 分離肝臓構成細胞と骨髄および脂肪組織由来細胞との相互作用の解析
 - (b) 投与骨髄および脂肪組織由来細胞の抗肝線維化メカニズムの解明
3. ABM/療法臨床研究の推進

以上により、新しい実験技術の開発や肝再生・修復メカニズムの理解が達成され、次世代型肝臓再生・修復（抗線維化）療法の開発へとつながる。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者：坂井田 功、分担研究者：寺井 崇二（山口大学）

(1) ABM/療法を山形大学と共同研究として実施し、ABM/療法の先進医療の認可を申請した。韓国延世大学と実施したABM/療法のHBV関連肝硬変症に対する有効性を示す結果を論文として発表した。また先進医療については申請後、Reviseの段階で厚生労働省と協議中である。

(2) 免疫不全肝硬変マウスへのヒト骨髄由来培養細胞投与による肝線維化抑制効果を確認した。そ