

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）

分担研究報告書

Minor clone を含めた G145 変異株の頻度

研究分担者	乾 あやの	済生会横浜市東部病院	こどもセンター	小児科担当部長
研究協力者	小松 陽樹	済生会横浜市東部病院	こどもセンター	小児科副部長
研究協力者	藤澤 知雄	済生会横浜市東部病院	こどもセンター	小児肝臓部門長

研究要旨

本邦における小児 B 型肝炎キャリアの共通抗原決定領域 (*a* determinant region) 変異株の頻度を検討した。対象は母子感染予防不成功例 (18 例; HB ワクチンまたは HBUG 投与経験あり) と HB ワクチンまたは HBIG の投与歴がない例 (107 例) とした。両グループともに minor clone を含めた G145 変異株の頻度は 5.6% であった。しかし、G145 変異以外では HBV キャリアの約 10% に major clone として *a* determinant 変異株が存在しており、minor clone も含めると本邦における変異株の頻度は高いと考えられた。

A. 研究目的

Universal HB vaccination の実施において、breakthrough infection の原因となる共通抗原決定領域 (*a* determinant) 変異株の存在は重要である。本邦での B 型肝炎患者における G145 変異株の頻度について後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は 2 つのグループで G1 は母子感染予防措置実施にもかかわらず持続感染した例 (n=18、中央値 6 歳)、G2 はワクチンや HBIG などの投与歴がない持続感染例 (n=107、中

央値 16 歳) (表 1)。HBs 抗体陽性者はいない。方法は G145R および G145A 特異的プローブを用いた real-time PCR 法、direct sequence および PCR クローニングを用いた。

C. 研究結果

real-time PCR では G2 に陽性例はなく、G1 において 1 例 (5.6%) のみ G145R が陽性であった。Direct sequence では両グループに G145R 変異 (major clone) は検出されなかった (表 2)。しかし、electropherogram が overlapped peak を示した例に minor clone として変異株が存在すると思え (

図1)、overlapped peakを示した12例(G1; 1例、G2;11例)に対してPCRクローニングを各例10-30クローン実施した。G145R変異株がminor cloneとしてG1に1例(5.6%)、G2に6例(5.6%)存在していた(表3)。G145R変異株が存在していた7例中6例(85.7%)がHBe抗原陽性であった。direct sequenceにてG145以外のa determinant領域の変異(major clone)を調べたところ、G1にI/T126S変異が1例(5.6%)存在し、G2では10例(9.3%)においてI/T126S(n=4)、I/T126V(n=1)、Q129L(n=1)、T131P(n=2)、M133T+T140I(n=1)、S136Y(n=1)変異が存在していた。

D. 考察

母子感染予防や肝移植においてワクチンやHBIGの投与により、G145変異株の出現頻度は増加する。しかし、ワクチンやHBIGなどの投与歴がないHBs抗体陰性のHBVキャリア患者において、約6%の割合でminor cloneではあるがG145R変異が存在していることが明らかとなった。また、G145変異以外ではHBVキャリアの約10%にmajor cloneとしてa determinant変異株が存在しており、minor cloneも含めると本邦では高頻度で変異株が存在していると考えられた。

E. 結論

本邦におけるHBVキャリアの共通抗原決定領域の変異頻度はminor cloneを含めると約10%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Dose the spread of hepatitis B virus

genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T. J Infect Chemother. 2011;17: 272-277.

2) Efficacy of Pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T. Hepatol Res 2011;41: 399-404

3) Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Hepatol Res. 2011 ;41: 936-945.

4) わが国におけるB型肝炎母子感染の問題と対策—ユニバーサルワクチンに向けて。乾あやの. 日本小児科学会雑誌 2011; 115(3) :529-537.

5) 母子および家族内感染によるHBV感染と予防対策. 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 日本臨床 2011; 69(増刊号): 390-396.

6) HBV母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果. 角田知之、乾あやの、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄. 肝臓 2011; 52(7) :491-493

2. 学会発表

1)Ayano Inui. Challenge with Hepatitis B Vaccine in Infants Infected HBV in Uterus. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2011. Denver, Colorado, USA

2)Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa. The Relationship between Serum Alanine

Transaminase levels and Liver Pathology in Children with Chronic Hepatitis C. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2011. Denver, Colorado, USA

3) H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo, T. Fujisawa. Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. 29th Annual Meeting of the EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 2011 Hague, Netherlands

4) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知. B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液の HBV DNA 定量と感染性有無の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 東京.

5) 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河剛、藤澤知雄. HBV 母子垂直感染による HBs 抗原早期陽転群児に対する HB ワクチン接種の有用性. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 東京.

6) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン治療成績. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011 東京.

7) 乾あやの、角田知之、西村謙一、川本愛里、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV 母子感染による HBs 抗原早期陽転例に対する HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 312 回日本小児科学会神奈川県地方会. 2011 横浜.

8) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児 C 型慢性肝炎に対する治療成績. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2011 盛岡.

9) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン単独療法とリバビリン併用療法の治療成績. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.

10) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対

するペグインターフェロン治療における副作用. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.

11) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor clone を含めた G 1 45 変異株の頻度. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.

12) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、村山昌俊、十河剛、藤澤知雄. HBs 抗原早期陽転例に対する HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2011 岡山.

13) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期の C 型慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と肝組織の関連. 第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2011 岡山.

G. 知的所有権の取得状況

・該当なし

表 1. 患者背景

	Failure of prophylactic treatment for mother-to-child transmission	Chronic HBV infection without HBIG or HB vaccine
	n=18	n=107
Gender, male/female	8/10	47/60
Age	1-14 yr. (median, 6)	1-52 yr. (median, 16)
Genotype A/B/C	0/0/18	1/14/92
HBeAg (mother)	16 (15, 3 unknown)	60
HBV DNA levels in blood, log copies/mL	5.6 - >8.8 (median, 8.6)	2.1 - >8.8 (median, 4.9)

表 2. nt 587 G to A (aa 145 Gly to Arg) 変異株の頻度

	no. / total no.	
	Failure of prophylactic treatment for mother-to-child transmission	Chronic HBV infection without HBIG or HB vaccine
Mutant specific real time PCR	1/18 (5.6)	0/107
Direct sequencing (major clone)	0/18	0/107

表 3. ダイレクトシーケンスで 587 番目の塩基に overlapped peaks (G and A) を示した例での PCR クローニング結果

Patint ID.	age (yr.)	HBsAg	HBeAg	HBV DNA in blood, log copies/mL	no. / total no.	
					Wild-type	Mutant-type (%)
F-16	10	positive	positive	5.2	15/20	5/20 (25)
CHB-26	12	positive	positive	6.9	12/14	2/14 (14)
CHB-62	15	positive	negative	2.3	13/15	2/15 (13)
CHB-67	13	positive	positive	4.1	24/25	1/25 (4)
CHB-73	43	positive	positive	5.2	14/16	2/16 (13)
CHB-94	10	positive	positive	7.4	14/15	1/15 (7)
CHB-104	40	positive	positive	>8.8	15/16	1/16 (6)
CHB-2	7	positive	negative	2.1	16/16	
CHB-5	14	positive	positive	4.9	30/30	
CHB-30	43	positive	positive	5.3	14/14	
CHB-42	24	positive	positive	8.7	28/28	
CHB-100	42	positive	positive	6.3	30/30	

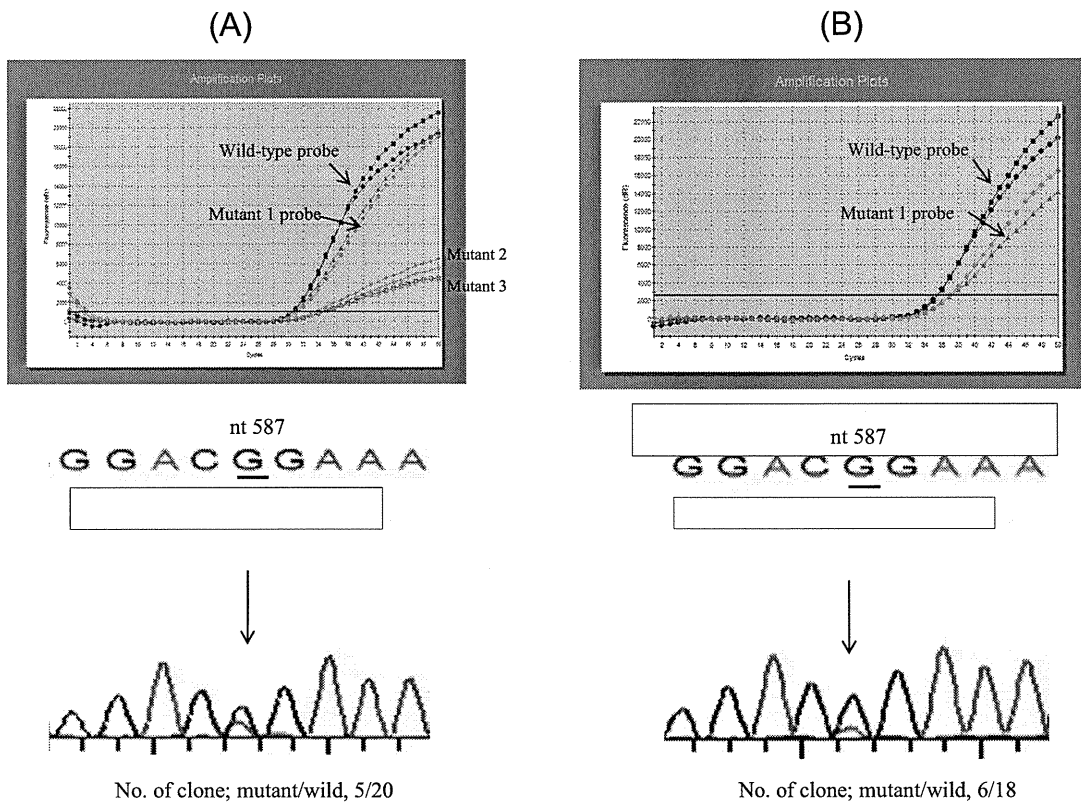


図1 real-time PCR陽性かつoverlapped peakを示した女兒。
 (A) seroconversion前
 (B) エンテカビル投与にてseroconversionした後

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長森恒久、古谷野伸	消化器疾患の落とし穴	尾内一信	小児の感染症診療の落とし穴	南江堂	東京	2011	151-158
古谷野伸	呼吸器疾患/予防接種	藤枝憲次、梶野浩樹	小児・新生児診療ゴールデンハンドブック	南江堂	東京	2009	144-158, 418-421
泉 並木	ウイルスおよび宿主因子に基づいたC型肝炎の治療	森正樹、下瀬川徹、金子周一、松本俊治、寺田弘司	消化器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2011	104-107
泉 並木	ウイルス肝炎の治療戦略序文	工藤正俊、泉並木	ウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vii
泉 並木	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	泉 並木	健康診断で肝臓の数値が気になるとき読む本	幻冬舎	東京	2011	全部
内田茂治、田所憲治	NAT検査法、献血における検出状況	山口一成	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	文光堂	2011	83-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	100	2249-2254	2009
H Komatsu, A Inui, T Sogo, E Hiejima, N Kudo, T Fujisawa.	Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk.	Hepatology Research	39	569-576	2009

Imamura T, Honda Y, Ariga H, Ishii T, Miura S, Ohto H.	Second Japanese case of neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-human platelet antigen-5a.	Pediatr Int.	51(4)	585-7	2009
Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, Go H, Imamura T.	Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis.	J Med Virol.	81(12)	Aug-04	2009
Kawasaki Y, Suyama K, Go H, Imamura T.	Accumulation of macrophages expressing myeloid-related protein 8 associated with the progression of sclerotic changes in children with IgA nephropathy.	Tohoku J Exp Med.	218(1)	49-55	2009
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(10)	e93-e95	2009
Ohto H, Ishii T, Kitazawa J, Sugiyama S, Ujiie N, Fujimori K, Ariga H, Satoh T, Nollet KE, Okamoto H, Hoshi T.	Declining hepatitis C virus (HCV) prevalence in pregnant women: impact of anti-HCV screening of donated blood.	Transfusion	50(3)	693-700	2009
Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, Jara P, Mieli-Vergani G, Mohan N, Murray KF.	Management of chronic hepatitis B in children.	J Pediatr Gastroenter ol Nutr.	48	399-404	2009

Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, Shimizu T, Fujisawa T.	Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology.	Eur J Gastroenter ol Hepatol	21(11)	1256-60	2009
Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K.	Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors.	Transfusion Medicine	19	172-179	2009
古谷野伸、井上直樹、長 森恒久、藤枝憲二	先天性サイトメガロウイルス感染マス スクリーニングの意義	平成 22 年度 北海道小児 保健研究会 会誌		P36-P40	2009
坪内博仁、熊田博光、清 澤研道、持田智、坂井田 功、田中榮司、市田隆文、 溝上雅史、鈴木一幸、 與芝眞彰、森脇久隆、日 比紀文、林紀夫、國土典 宏、藤澤知雄、石橋大海、 菅原寧彦、八橋弘、井戸 章雄、滝川康裕、井上和 明、桶谷真、宇都浩文、 中山伸朗、内木隆文、多 田慎一郎、木曾真一、矢 野公士、遠藤龍人、田中 靖人、梅村武司、熊谷公 太郎	免疫抑制剤・化学療法により発症する B 型肝炎対策 厚生労働省「難治性の 肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇 症肝炎分科会および「肝硬変を含めた ウイルス性肝疾患の治療の標準化に関 する研究」班合同報告（解説）	肝臓	50	38-42	2009

田中靖人, 四柳宏, 矢野公士, 酒匂赤人, 三田英治, 松浦健太郎, 林和彦, 柘植雅貴, 田尻和人, 吉岡奈穂子, 藤澤知雄, 内田茂治, 小池和彦	ユニバーサル HB ワクチネーション 是か非か?	肝臓	50	598-604	2009
田中靖人, 四柳宏, 矢野公士, 酒匂赤人, 三田英治, 松浦健太郎, 林和彦, 柘植雅貴, 田尻和人, 吉岡菜穂子, 藤澤知雄, 内田茂治, 小池和彦	ユニバーサル HB ワクチネーション 是か非か?	肝臓	50	598-604	2009
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
内田茂治	献血者における B 型肝炎ウイルスと輸血後肝炎	感染防御	5	543-546	2009
Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K.	Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice.	J Hepatol	51	1046-1054	2009

Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K.	Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	39	1159-1168	2009
Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Ide K, Shishida M, Irei T, Ushitora Y, Ohira M, Banshodani M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T, Imamura M, Takahashi S, Chayama K, Ohdan H.	Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donor-specific hyporesponsiveness.	Transpl Int	22	805-813	2009
Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K.	G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection.	J Infect Dis	199	1599-1607	2009
Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.	Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial.	Hepatol Int	in press	in press	2009

Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K.	A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians.	Nat Genet	41	591-595	2009
田尻仁	小児 B 型肝炎診療指針と日常診療	小児感染免 疫	21 巻 2 号	130-136	2009
田尻仁	小児 B 型肝炎の臨床	日本医事新 報	4431 号	80-84	2009
Hayato Go, Koichi Hashimoto, Takashi Imamura.	An extremely low body weight infant born from a mother with measles.	J Perinatol.	30(2)	146-8	2010
Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat	17	185-191	2010
Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Tateno A, Klenerman P, Fujisawa T.	Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus.	BMC Infect Dis	10	103	2010
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	39	686-687	2010

Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, Mieli-Vergani G, Shah U, Murray KF.	Chronic hepatitis C virus infection in children.	J Pediatr Gastroenter ol Nutr.	50	123-131	2010
Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematu T, Fujieda K.	Single cytomegalovirus strain associated with fetal loss and then congenital infection of a subsequent child born to the same mother.	J Clin Virol.	49	134-136	2010
Nakata A, Tajiri H, Etani Y, Kimura S, Takano T.	A Five-Year-Old Boy with Marked Hypergastrinemia Associated with H. pylori Infection.	Case Rep Gastroenter ol	18;4(3)	381-385	2010
T Aomatsu, H Komatsu, A Yoden, A Hosomi, H Miyazaki, T Sogo, A Inui, T Fujisawa, H Tamai.	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	169	167-171	2010
Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A.	Long-Term Prospective Study of 6104 Survivors of Arsenic Poisoning During Infancy Due to Contaminated Milk Powder in 1955.	J Epidemiol.	20(6)	439-445	2010
Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T	Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A possible role of hepatitis B virus	Journal of Viral Hepatitis	17(1)	12-20	2010
Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T.	Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus.	J Viral Hepat.	17(10)	742-748	2010
井上 淳、上野義之、福 島耕治、近藤泰輝、嘉数 英二、小原範之、木村 修、涌井祐太、下瀬川徹、 内田茂治	輸血の6ヵ月後に発症したB型急性肝 炎の1例	日本内科学 会雑誌	99	1910-1912	2010

角田知之、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄.	小児期におけるC型慢性肝炎の治療	小児科	51	1821-1827	2010
乾あやの、小松陽樹、菅原秀典、十河剛、藤澤知雄	B型肝炎の家族内感染例.	病原微生物 検出情報	31	21-22	2010
乾あやの、小松陽樹、村山晶俊、十河剛、藤澤知雄	水平感染による小児B型肝炎とその対策.	小児科	51	1829-1833	2010
乾あやの、小松陽樹、日衛嶋栄太郎、十河剛、永井敏郎、藤澤知雄	B型肝炎母子感染予防不成功例の解析	肝臓	51	457-459	2010
乾あやの、小松陽樹、日衛嶋栄太郎、十河剛、藤澤知雄	ウイルス性肝炎	小児科臨床	63	641-645	2010
今井康陽、田中英夫、平松直樹、林紀夫	大阪府における性差から見たHCV関連肝細胞癌発症の動向	消化器科	50(4)	331-336	2010
山田秀人、古谷野伸 他	妊婦のサイトメガロウイルス感染	周産期医学	vol. 40, 増 刊号	259-263	2010
十河剛、日衛嶋栄太郎、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄	B型肝炎	小児科診療	73	585-588	2010
十河剛、日衛嶋栄太郎、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄	C型肝炎	小児科診療	73	589-592	2010
小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄	国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討	肝臓	51	92-94	2010
小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄	B型肝炎ワクチン.	小児内科.	42	1993-1997	2010
虫明聡太郎、別所一彦、位田忍、須磨崎亮、乾あやの、長田郁夫、松井陽.	小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討.	日本小児科学会雑誌	114	64-72	2010

藤澤 知雄	Gianotti-Crosti 症候群	小児内科.	42	185-188	2010
藤澤 知雄	急性肝炎・慢性肝炎	小児内科	42	480-483	2010
藤澤知雄	新時代のワクチン戦略について考える. B型肝炎.	臨床検査.	54	1376-1382	2010
Izumi N, Asahina Y et al.	Predictions of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.	Hepat Res Treat	2010	703602	2010
Kurosaki M, Izumi N, et al.	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatol Res	40	870-7	2010
Asahina Y, Izumi N, et al.	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Kurosaki M, Izumi N, et al.	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res	40	251-60	2010
Itakura J, Izumi N et al.	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation: comparing with a mathematical model.	Biosystems	99	8-70	2010

Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.	Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.	Hepatol Int	4	594-600	2010
Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M, Chayama K.	Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adeфовir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Antimicrob Agents Chemother	54	3205-3211	2010
Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, Imamura M, Takahashi S, Hayes CN, Chayama K.	HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice.	J Gen Virol	91	1854-1864	2010
Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M.	Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection.	J Hepatol	52	791-799	2010

Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40	1-7	2010
高野智子, 田尻仁	小児 B 型肝炎の感染予防と最近の治療 法	小児科	51 巻 8 号	1055-62	2010
田尻仁	大阪府下における小児 B 型肝炎の実態 調査(第 1 報)	大阪小児科 医会会報	154 号	27-28	2010
工藤豊一郎	小児のウイルス感染症と予防接種	感染防止 (GreenBook)	21 (4)	1-9.	2011
Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H.	Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan.	Transfusion Medicine	21	107-115	2011
Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K.	Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors.	Journal of Medical Virology	83	1924-1929	2011
Imamura T, Sato M, Hashimoto K, Ishii T, Goto A, Go H, Kawarada T, Kawasaki Y, Momoi N, Ujiie N, Fujimori K, Hosoya M.	Glucocorticoid receptor expression and cortisol level in cord blood of term infants.	J Matern Fetal Neonatal Med	11	1312-6	2011

Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T.	Dose the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan?	J Infect Chemother	17	272-277	2011
Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group	Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection Using Newborn Urine Samples Collected on Filter Paper: Feasibility and Outcomes from a Multi-centre Study.	BMJ Open	1(1)	e000118.	2011
Sobata R, Matsumoto C, Igarashi M, Uchida S, Momose S, Hino S, Satake M, Tadokoro K.	No viremia of pandemic (H1N1) 2009 was demonstrated in blood donors who had donated blood during the probable incubation period.	Transfusion	51	1949-1956	2011
Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M.	Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	41	936-945	2011
Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M.	Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression.	PLoS One	6(10)	e26620	2011
Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T.	Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers.	Cancer Causes Control	22 (3)	523-7	2011
Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T.	Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers.	Cancer Causes Control.	22(3)	523-7	2011

Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H.	Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	30(1)	117-20	2011
Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H.	Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale.	Intervirolology	54	185-195	2011
Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M.	Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in china: a review of epidemiology and control measures	J Epidemiol	21(6)	401-16	2011
Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al.	Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis.	J Pediatr Gastroenterol Nutr.	53(1)	9-34	2011
Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T.	Efficacy of Pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	41	399-404	2011
角田知之、乾あやの、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄.	HBV 母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果.	肝臓	52	491-493	2011
乾あやの	わが国における B 型肝炎母子感染の問題と対策—ユニバーサルワクチンに向けて	日本小児科学会雑誌	115	529-537	2011
古谷野伸、井上直樹、長森恒久、藤枝憲二	先天性サイトメガロウイルス感染マスキューニングについて	日本マスキューニング学会誌	第 21 巻 1 号	9-14	2011
高橋雅彦、内田茂治	輸血、血液製剤による HCV 感染の現状とその予防対策	日本臨床	69(4)	114-121	2011
山田秀人、古谷野伸 他	先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児・新生児治療	産婦人科治療	vol. 102, No. 2	131- 138	2011

山田秀人、古谷野伸 他	サイトメガロウイルス	周産期医学	vol. 41, No. 2	181- 188	2011
小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄	母子および家族内感染による HBV 感染と予防対策.	日本臨床	69	390-396	2011
小松陽樹、藤澤知雄	B型肝炎.	小児科	52	19-28	2011
小松陽樹、藤澤知雄	HBs 抗原陽性児を見つけた場合の対応はどうすればよいですか.	小児内科	43	726-728	2011
藤澤知雄	C型肝炎ウイルスマーカー.	小児内科	43	1101-1105	2011
藤澤知雄.	B型肝炎ウイルスマーカー.	小児内科	43	278-282	2011
Kurosaki M, Izumi N, et al.	Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin.	Antivir Ther	16	685-94	2011
Itakura J, Izumi N et al.	Changes days can predict the undetectable time in hepatitis C viral load during first 14 point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy.	Hepatol Res	41	217-24	2011
Watanabe S, Izumi N et al.	Cancer preventive effect of pegylated interferon α -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis.	Hepatol Res	41	955-64	2011
Shindo H, Enomoto N, Izumi N et al.	Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients	Hepatol Int	In press		2011