

い事例を集積し、業種別の事例データベースを作成、公開する。これにより各事業所が肝炎対策を実施する際の参考になることが期待される。

### Ⅲ. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

第一回班会議を10月に開催し、研究代表者が、①事業所の衛生管理者を対象として肝炎ウイルス検査と肝炎患者への就業上の配慮に関する実態調査について、研究分担者の堀江が、②産業医を対象とした肝炎患者労働者の健康管理事例の収集について、研究分担者の和田が、③一般労働者を対象とした肝炎に対する知識や肝炎ウイルス検査の機会に対する意識調査について、実施方法を発表し、それぞれの調査内容について研究分担者、研究協力者の間で協議した。以下、研究代表者、研究分担者毎にこれまでの進捗を述べる。

#### ・研究代表者(渡辺 哲)

- (1) 東京、神奈川、埼玉にある事業者(本社、事業所)から従業員数50人以上で、業種、従業員規模の分布が全国と同じになるよう25000箇所を抽出した。11月18日に各事業所の総括衛生管理者、衛生管理者宛てに調査票を配布し、12月12日時点での調査票の回収率は26%を超えている。
- (2) 集計の件数が1565件での中間段階では、厚生労働省からの肝炎対策の通達の周知率は7.5%、職場での肝炎ウイルス検査実施率は15.6%であった。
- (3) さらに、肝炎ウイルス検査を実施していない事業所について、実施していない理由として、「定期健診の項目として法による規定がないから」が81.2%、ついで「検査費用がかかるため」が18.6%であった。

#### ・研究分担者(堀江 正知)

- (1) 平成23年11月末現在、産業医学推進研究会や日本産業衛生学会産業医産業看護全国協議会に参加していた産業医をはじめとする20人から肝炎ウイルスに罹患した労働者等の健康管理の事例を25事例収集した。
- (2) 平成24年1月に事例についての評価会を開催し、その結果を基に事例を整理し、健康情報のプライバシーに配慮した望ましい健康管理のあり方を取りまとめる予定である。

#### ・研究分担者(和田 耕治)

一般労働者3000人を対象としたインターネットによる意識調査から主要な結果を以下に述べる。

- (1) 肝炎ウイルス検査をしたことがある人は22%、ない人は65.7%、わからない人は12.3%であった。検査受診者の中で、検査を受けた理由は、「人間ドック・住民健診等で追加で行えたから」が37.6%、次いで、「会社の検診項目に含まれていたから」が18.2%だった。

- (2) 検査未受診者に対して、「会社の健診で、肝炎ウイルス検査を実施して欲しいか（費用の負担は考慮しない）」の質問に対し、思う 40.2%、やや思う 38.1%と 8 割近くの人が会社の検診項目に含んでもらいたいと考えていた。
- (3) 質問項目「一緒に仕事をしている人が肝炎ウイルスに感染していたら、なるべく接触しないようにしようと思う」に対し、思う 6.5%、やや思う 24.9%であった。また、「一緒に仕事をしている人が肝炎ウイルスに感染していたら、同性愛者・不特定多数との性交渉者・薬物中毒者ではないか等、誤った偏見の目で見えてしまうと思う」に対し、思う 3.5%、やや思う 20.3%であった。

#### **IV. 平成 24～25 年度の課題**

- (1) 事業所における実態調査については、前年度の調査結果の一般性を図るため、さらに中部あるいは大阪府、北九州等に調査地域を広げる。また、先進的な肝炎対策への組織的取り組みが実施されている事業所についてより詳細な調査を実施する。
- (2) 働く世代に不足している肝炎の知識を広めるためのパンフレット等の検討。また、肝炎患者労働者に対して質問票調査を行い、働く世代の肝炎患者の抱える課題や問題点について明らかにする。
- (3) 職域を対象とした肝炎ウイルス検査及び肝炎に罹患している労働者の健康管理体制に関するアンケート調査を、(社)日本産業衛生学会産業医部会会員約 400 人を対象に実施する。
- (4) 日本肝臓学会認定施設に所属する肝臓専門医を対象として、患者の治療において、労働環境を考慮しているか否かを調査する。
- (5) 全国の事業場において、職域における肝炎対策の好事例と考えられるものにキーワードを振り、検索可能な形でデータベースとして整理して公開する。

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) これまでの厚生労働省からの通達による職場における肝炎対策実施状況の評価となる。
- (2) 厚生労働省の検討会において今後の職場における肝炎対策立案のための基礎資料となることが期待される。

#### **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

これまで発表されているものはない。

### Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

#### 事業所を対象とした調査 (研究代表者 渡辺)

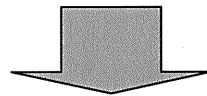
- (1) 東京、神奈川、埼玉にある事業所 25000 箇所に調査票を配布 (11月18日)
- (2) 6626 件 (回収率 26.5%) の調査票を回収し分析中 (12月12日現在)

#### 一般労働者を対象とした調査 (研究分担者 和田)

一般労働者 3000 人を対象としたインターネットによる意識調査を実施

#### 産業医を対象とした調査 (研究分担者 堀江)

産業医 20 人から肝炎患者労働者等の健康管理の事例を 25 事例収集し、評価会で整理予定



#### これまでの研究成果

- (1) 厚生労働省から事業所への肝炎対策の通達は、周知率が 7.5%と、十分周知されていると言えない
- (2) 職場での肝炎ウイルス検査の実施率は 15.6%と依然低い
- (3) 一方、未受診者の 8 割が会社の健診項目に含まれることを希望
- (4) 事業者で肝炎ウイルス検査の機会を設けるには、法的整備や費用面での支援が必要と考えている
- (5) 同じ職場の肝炎患者労働者を誤った偏見の目で見ってしまうと (やや) 思う人が 23%おり、正しい肝炎知識の普及が必要

## ●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

- ・ 慶應義塾大学医学部卒業(昭和49年)
- ・ 慶應義塾大学医学部内科助手(昭和51年～58年)
- ・ Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute (昭和58年～60年)
- ・ 都立病院に勤務すると同時に慶應義塾大学内科非常勤講師(昭和61年～平成7年)
- ・ 東海大学医学部地域環境保健系助教授(平成7年～平成18年3月)
- ・ 東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学教授(平成18年4月～)
- ・ 東海大学大学院医学研究科分子環境予防医学センター センター長兼務(平成22年4月～)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 土屋 雅春 教授(慶應義塾大学医学部, 肝臓癌に対する免疫応答の研究)
- ・ Kufe 教授(Dana-Farber Cancer Institute, 癌細胞の増殖・分化と癌遺伝子との関連について)

### ・主な研究課題

- ・ 職場における肝機能障害者の実態調査とその対策
- ・ 非アルコール性脂肪肝炎からの肝発癌の機序の解明及びその予防
- ・ 職場における非アルコール性脂肪性肝障害やメタボリックシンドロームの遺伝疫学的研究
- ・ 高学習能 THA ラットを用いた化学物質の次世代影響

### ・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Hitoshi Endo, Maki Niioka, Yoshihiko Sugioka, Johbu Itoh, Kaori Kameyama, Isao Okazaki, Risto Ala-Aho, Veli-Matti Kähäri, Tetsu Watanabe. Matrix metalloproteinase-13 promotes recovery from experimental liver cirrhosis in rats. Pathobiology, 78(5) : 239-52, 2011.
2. Muna Shalima Jahan, Syed Muhammad Baqui Billah, Hiroyuki Furuya, Tetsu Watanabe. Female sexual dysfunction: facts and factors among gynecology outpatients. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, in press.
3. Syed Muhammad Baqui Billah, Muna Shalima Jahan, Subrina Jesmine, Bounelome Keobouahome, Yoshihisa Watanabe, Takaki Kinoue, Hiroyuki Furuya, Tetsu Watanabe. Metabolic syndrome in Bangladesh using NCEP Adult Treatment Panel III criteria. Jps

J Clinical Ecology, 20 (No.1) 61-70, 2011.

4. Hiroyuki Furuya, Shoji Kawachi, Mika Shigematsu, Kazuo Suzuki, Tetsu Watanabe. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). Environmental Health and Preventive Medicine, 16 (No.1): 64-68, 2011.
5. Syed Muhammad Baqui Billah, Muna shalima Jahan, Bounelome Keobouahome, Takaaki Kinoue, Yoshihisa Watanabe, Tetsu Watanabe. Socio-epidemiology of antepartum fetal death in tertiary hospital in Bangladesh. J of US-China Medical Science, 7 (No 9): 11-18, 2010.
6. Makoto Numata, Tatehiro Kagawa, Sei-ichiro Kojima, Shunji Hirose, Naruhiko Nagata, Koichi Shiraishi, Norihito Watanabe, Hirokazu Shiozawa, Yasuhiro Nishizaki, Shigeyuki Motegi, Shinji Takashimizu, Jun-ichiro Kamochi, Mitsuru Wasada, Takashi Ohno, Yoshihiro Tei, Atsushi Nakano, Takuji Yamada, Kazuhiro Atsukawa, Tetsu Watanabe, and Tetsuya Mine. Differential Impact of Adherence to Pegylated Interferon and Ribavirin in the Treatment of Genotype 1 High Viral Titer Chronic Hepatitis C. Hepatitis Research and Treatment, doi: 10.1155/2010/702748, 2010.
7. Tatehiro Kagawa, Jun Koizumi, Sei-ichiro Kojima, Naruhiko Nagata, Makoto Numata, Norihito Watanabe, Tetsu Watanabe, Tetsuya Mine. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma. Cancer, August 1, 116 (15): 3638-44, 2010.
8. Isao Okazaki, Minoru Sugita, Hideaki Matsuki, Syed Muhammad Baqui Billah, Tetsu Watanabe. Additional candidates to conventional genes susceptible for lung cancer and changing trend in Japan (Review). Oncology Reports, Jun; 23(6): 1493-1500, 2010.
9. Junichi Saito, Yasutada Imamura, Joji Itoh, Shigeo Matsuyama, Akie Maruta, Toshihiko Hayashi, Ataru Sato, Norihito Wada, Kazuo Kashiwazaki, Yutaka Inagaki, Tetsu Watanabe, Yuko Kitagawa, Isao Okazaki. ELISA measurement for urinary 3-Hydroxyproline-containing peptides and its preliminary application to healthy persons and cancer patients. Anticancer Research, Mar; 30(3): 1007-1014, 2010.
10. 三廻部肇、古屋博行、渡辺 哲：若年労働者の飲酒と肝障害がメタボリックシンドロームの発症に与える影響、アルコールと医学生物学、28：129-133、2009年3月（東洋書店）
11. Endo H, Watanabe T, Sugioka Y, Niioka M, Inagaki Y, Okazaki I. Activation of two distinct MAPK pathways governs constitutive expression of matrix metalloproteinase-1 in human pancreatic cancer cell lines. Int J Oncology, Dec; 35(6): 1237-1245, 2009.

12. Furuya H, Nagamine M, Watanabe T. Use of mathematical model to estimate tuberculosis transmission risk in an Internet café. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 14 (2): 96-102, 2009.
13. Kagawa T, Shiozawa H, Kojima SI, Takashimizu S, Nagata N, Numata M, Morino F, Nishizaki Y, Mochizuki K, Watanabe N, Watanabe T, Matsuzaki S, Mine T. Eight-week oral administration of meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug, prevents dose reduction of pegylated interferon alpha-2a in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 38: 259-266, 2008.

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」

『成果概要』

研究課題：慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-一般-002

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：相崎 英樹

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：ウイルス第二部

職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 40,000,000 円

**I. 研究の意義**

(1) 自覚症状のないまま社会に潜在している HBV、HCV キャリアはそれぞれ約 90、80 万人と推定されており、放置すれば肝硬変、肝がんに進行する。

(2) 国が肝炎ウイルス検査を無償にして促進をめざしているにも関わらず、節目健診の対象者の約 27%しか検査を受けていない。

(3) 国が医療費助成しているにも関わらず、検査陽性だった 0.92%のうち、専門医療機関受診は HBV58.7%、HCV76.2%と低値で、さらに受診した HCV 陽性者のうち 34.3%しか IFN 治療を受けていない。

(4) 「潜在的肝炎ウイルス感染」の病態について不明な点が多く、その経過観察の方法も定まっていない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) 検診情報を保有する検診実施者と医療機関の連携できる仕組みの構築を目指す。

(2) 個人情報である肝炎ウイルス検診情報の適切な取り扱い方を決定する。

(3) (1), (2) より検診陽性者を医療機関で補足および追跡が可能なシステムを構築することにより、肝炎キャリアの予後向上に資することを目的とする。

(4) 治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定する。

**III. 1年間の研究成果**

・研究代表者

(1) 情報内容、収集の方法、取り扱いの詳細を検討し、基本的な研究様式を決定した。

(2) HCV 治療著効例や自然治癒例の中和抗体価を測定可能なトランスパッケージング型 HCV 粒子の産生系を確立した。これにより遺伝子型 2a (JFH1) 以外についても解析可能となった。

(3) NOG マウス由来のヒト肝キメラマウスシステムを構築した。これまでのスキッドマウスより、マウスの免疫の影響を受けないことが期待できる。

IFN医療費公費助成の全国データベース、肝癌研究会による肝癌データベース、HIV診療支援ネットワークによるHIVデータベース、石川県等の取り組みを参考に、研究班の情報収集法を検討した。

・研究分担者(正木尚彦)：IFN医療費公費助成の全国データベース

(1) IFN 医療費助成事業にて拠点病院から自治体に集まった情報を匿名化してから、輸送手段として CD で肝炎情報センターに集めている。

(2) 対象者は IFN 公費助成を受けた患者で、主治医が同意書を取得している。

(3) 情報内容は診断名、治療経過等について。

・研究分担者(工藤正俊)：肝癌研究会による肝癌データベース

(1) 診断治療、予後調査、生存率の解析を目的に、施設会員が第三者機関から暗号化キーを受けて匿名化後、輸送手段として CD で事務局に情報を集めている。

(2) 対象者は施設会員の病院で肝癌と診断された患者で、包括同意を取得している。

(3) 情報内容は外科的な方法を含めた癌の治療について。

・研究分担者(菊池嘉)：HIV診療支援ネットワークによるHIVデータベース

(1) 国立病院からは国立病院等総合ネットワークシステムを利用し、その他の病院はインターネットを用いて、HIV 患者の情報を連結付加匿名化し、医療センターに集めている。

(2) 対象者は施設会員の病院で HIV と診断された患者で、連結付加の匿名化のため同意書は必要としない。

(3) 情報内容は初診時から受診毎の情報。

・研究分担者(酒井明人)：石川県の取り組み

(1) 行政把握情報と専門医受診情報を統合し、肝炎検診陽性者の情報を市町またはかかりつけ医のもとで匿名化してから、拠点病院（金沢医大研究室）に集めている。

(2) 同意書は自治体またはかかりつけ医が取得。

(2) 情報内容は検診の種類、診断名、精密検査後の対応等。

以上の結果から本研究班の情報収集の概要は以下のように決定した。

(1) 情報収集・保管主体：分担研究者の施設

(2) 情報収集形態：情報の収集ルートとして(i) 検診リストを保有する自治体、(ii) 検診陽性者のかかりつけ医、専門医療機関、(iii) 分担研究者の病院（拠点病院）の検診施設、の3系統を想定

(3) 対象者：肝炎検診陽性者

(4) 倫理審査：感染研、分担研究者の施設

(5) 同意書の有無：検診陽性者の追跡のためには「同意書」は必要

(6) 情報輸送手段：CD（配達記録が残る書留、宅配等）

各分担研究者の現状について報告・課題を検討した。

・研究分担者(坂本穰、片野義明、渡邊綱正、吉岡健太郎、米田政志)

(1) 自治体と拠点病院の連携：山梨大が「市町村保健指導推進モデル事業」で一時的に追跡調査、名市大が岡崎市の総合検診センターでゲノム解析の同意が得られている程度で、ほとんど自治体と医療施設で連携を取ったことがなかった。また、愛知県では肝炎検診が保健所、企業、病院単位で行われているため、必ずしも自治体自体が肝炎検診の実態を把握できていなかった。

(2) かかりつけ医・専門病院と拠点病院の連携：愛知県では4大学合同で連絡協議会を開き情報交換しており、かかりつけ医を対処とした講習会も開催しており、患者が拠点病院で IFN 治療後はクリニカルパス制度で十分な連携が取れるようになる。山梨県では自主的な肝炎研究ネットワークの範囲内で患者紹介・再紹介をしている。以上のように現時点では拠点病院を受診した患者に関して



はある程度追跡体制が取られているが、それ以外の患者については対応が取れていない。

(3) 検診：いずれの拠点病院でも検診業務は行っていない。

(4) 肝炎検診陽性者の紹介数：年間 10 名程度から 100-200 名と病院により大きく異なる。これは特に検診陽性者を他の外来患者と分けていない病院があるためと考えられる。

(5) 各拠点病院で観察下にある「潜在的肝炎ウイルス感染」患者数：HCV 自然治癒例は数名程度、IFN 著効例は 50-350 名、occult HBV 肝炎患者は数名存在する。

#### IV. 平成 24~25 年度の課題

(1) 検診者の情報を持つ自治体（市）と分担研究者の拠点病院の連携の形成を目指す。そのためには行政（国、県）レベルから市町への働きかけが重要と考えられる。愛知県では、分担研究施設個別でなく 4 大学が協調して市町村と協議を開始している。

(2) かかりつけ医・専門病院と拠点病院の連携も自治体との連携が基礎になると考えられる。

(3) 紹介される肝炎検診陽性者数は分担研究施設全体で 500 名程度になるので、これらの患者の情報収集、取り扱いを行う中で問題点などを明らかにし、データベース化を目指す。

(4) 「潜在的肝炎ウイルス感染」については十分な症例数があるので、解析を開始する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 検診陽性者を医療機関で補足および追跡が可能なシステムを構築することにより、肝炎キャリアの予後向上が期待できる。

(2) 「潜在的肝炎ウイルス感染」患者について適切な追跡方法を決定する。

#### 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（相崎英樹）

(1) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus, *J Gen. Virol.* 2011 92:2082-7.

(2) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407:135-40.

(3) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology.* 2011;410:38-47.

・ 研究分担者（坂本穰）

(1) Sequences in the Interferin Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. *J Med Virol* 2011; 83: 445-452

(2) Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugauchi M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. *J Hepatol* 2011; 54: 439-448

・ 研究分担者（菊池嘉）

(1) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation.* 2011 Jun 15;91(11):1261-4.

・ 研究分担者（酒井明人）

(1) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011 Jul;141(1):128-40.

・ 研究分担者（工藤正俊）

(1) Nagai T, Arao T, Furuta K, Sakai K, Kudo K, Kaneda H, Tamura D, Aomatsu K, Kimura H, Fujita Y, Matsumoto K, Saijo N, Kudo M, Nishio K: Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2011, 10: 169-177.

## Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

HIV感染者の管理システム、肝がん患者の登録システム、海外の肝炎ウイルスキャリア検診とフォローアップシステムを参考にする。



分担研究者らが所属する医療機関および保健所、自治体、県の予防医学協会と連携し、モデル地区を形成する。



モデル地区における肝炎ウイルス検査の普及状況について、アンケート、聞き取り調査を行い、解析する(1)。



モデル地区における肝炎ウイルス検査陽性者の追跡調査を行い、解析する(2)。



(1), (2)の結果をもとに地域の特性を考慮に入れた上で、共通のプロトコール、マニュアルの作製を試みる。

「潜在的肝炎ウイルス感染」の病態を解明し、追跡方法を決定する。

## ●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)

### ・研究機関の履歴（主な共同研究者・指導を受けた研究者）；主な研究課題

平成2～4年 慈恵医大付属病院内科研修医（戸田剛太郎教授）；肝細胞研究

平成4～7年 慈恵医大内科学講座第1教室医員（戸田剛太郎教授）；人工肝研究

平成4～12年 国立感染症研究所（旧国立予防衛生研究所）協力研究員（宮村達男部長）（この間、ウイルス肝炎研究財団流動研究員、科学技術振興事業団科学技術特別研究員、ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデントを歴任）；HCV感染増殖細胞系の構築

平成14～16年 米国ハワードヒューズ研究所・南加大微生物免疫学教室リサーチアソシエイト（ライ教授）；HCV複製メカニズムの解析

平成12～21年 国立感染症研究所主任研究官（宮村達男部長、脇田隆字部長）

平成22年～ 同上室長；HCVの生活環の解明、HCV感染が宿主の代謝に与える影響、インターネット等を用いた肝炎情報の提供

### ・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

（成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体文字**で記載してください）

※発表論文名・学協会誌名・発表年（西暦）、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, *The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus*, *J Gen. Virol.* 2011 92:2082-7.

2) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. *Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407:135-40.

3) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. *Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein*. *Virology.* 2011;410:38-47.

4) Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res.* 2010;85:520-524.

5) Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori KI, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. *J Virol.* 2010;84:5824-5835.

6) Liu HM, Aizaki H, Choi KS, Machida K, Ou JJ, Lai MM. SYNCRIP (synaptotagmin-binding, cytoplasmic RNA-interacting protein) is a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication. *Virology* 2009;386:249-256

- 7) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 2009;50:378-386.
- 8) Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T. Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol.* 2009;47:4141-4143.
- 9) Aizaki H, Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Inoue Y, Tani H, Saito K, Nishijima M, Hanada K, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Critical Role of Virion-Associated Cholesterol and Sphingolipid in Hepatitis C Virus Infection. *J Virol* 82:5715-24, 2008.
- 10) Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J Virol Methods* 148:174-181, 2008.
- 11) Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, Date T, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol.* 82:7964-76, 2008.
- 12) Inoue Y, Murakami K, Hmwe SS, Aizaki H, Suzuki T. Transcriptomic comparison of human hepatoma Huh-7 cell clones with different hepatitis C virus replication efficiencies. *Jpn J Infect Dis* 60:173-178, 2007.
- 13) Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology* 351:381-392, 2006.
- 14) Aizaki H, Choi KS, Liu M, Li YJ, Lai MM. Polypyrimidine-tract-binding protein is a component of the HCV RNA replication complex and necessary for RNA synthesis. *J Biomed Sci* 469-480, 2006.
- 15) Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing hepatitis C virus core protein. *J Biochem* 139:921-930, 2006.
- 16) Hamamoto I, Nishimura Y, Okamoto T, Aizaki H, Liu M, Mori Y, Abe Y, Suzuki T, Lai M.M.C, Miyamura T, Moriishi K, Matsuura Y. Human VAP-B is involved in hepatitis C virus replication through interaction with NS5A and NS5B. *J Virol* 79:13473-13482, 2005.
- 17) Masumi A, Aizaki H, Suzuki T, DuHadaway JB, Prendergast GC, Komuro K, Fukazawa, H. Reduction of hepatitis C virus NS5A phosphorylation through its interaction with amphiphysin II. *Biochem Biophys Res Commun* 336:572-578, 2005.
- 18) Choi KS, Aizaki H, Lai MM. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. *J Virol.* 79:9862-9871, 2005.
- 19) Aizaki H, Lee KJ, Sung VM, Ishiko H, Lai MM. Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology* 324:450-61, 2004.
- 20) Gao L, Aizaki H, He JW, Lai MM. Interactions between viral nonstructural proteins and host protein hVAP-33 mediate the formation of hepatitis C virus RNA replication complex on

lipid raft. *J Virol.* 78:3480-8, 2004.

- 21) Iwahori T., Matsuura T., Maehashi H., Sugo K., Saito M., Hosokawa M., Chiba K., Masaki T., Aizaki H., Ohkawa K., Suzuki T. CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 37:665-73, 2003.
- 22) Shi S.T., Lee K., Aizaki H., Hwang S.B., Lai M.M.C. Hepatitis C virus RNA replication occurs on a detergent-resistant membrane rich in caveolin-2. *J Virol.* 77:4160-8, 2003.
- 23) Otsuka M, Aizaki H., Kato N, Suzuki T, Miyamura T, Omata M, Seki N. Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 10:443-7, 2003.
- 24) Aizaki H., Nagamori S., Hashimoto O., Ishiko H., Kawada M., Matsuura T., Hasumura S., Suzuki T., Matsuura Y., Miyamura T. Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. *Virology* 15:16-25, 2003.
- 25) Sacco R., Tsutsumi T., Suzuki R., Otsuka M., Aizaki H., Sakamoto S., Matsuda M., Seki N., Matsuura Y., Miyamura T., Suzuki T. Anti-apoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through upregulation of inhibitor of caspase-activated DNase. *Virology* 317:24-35, 2003.
- 26) Aizaki H., Suzuki T., Otsuka M., Matsuda M., Li Y. W., Harada T., Seki H., Matsuura Y., Miyamura T. Expression profiling of liver cell lines expressing entire polyprotein of hepatitis C virus. *Hepatology* 36:1431-8, 2002.
- 27) Matsuura Y., Suzuki R., Tani H., Someya H., Aizaki H., Takikawa S., Ishii K., Suzuki T., Suzuki K., Robison S., Whitt M.A., Miyamura T. Characterization of pseudotype VSV possessing HCV envelope proteins. *Virology* 286:263-75, 2001.
- 28) Aizaki H., Saito S., Ogino T., Miyajima N., Matsuura Y., Miyamura T., Kohase M. Suppression of interferon induced antiviral activity in cell expressing Hepatitis C Virus proteins. *J Interferon Cytokine Res.* 20:1111-20, 2000.
- 29) Takikawa S., Ishii K., Aizaki H., Suzuki T., Asakura H., Matsuura Y., Miyamura T. Cell Fusion Activity of Hepatitis C Virus Envelope Proteins. *J. Virol.* 74:5066-74, 2000.
- 30) Nagamori S., Hasumura S., Matsuura T., Aizaki H., Kawada M. Developments in bioartificial liver research: Concept, functionality and application. *J Gastroenterol* 35:493-503, 2000.
- 31) Ishii K., Tanaka Y., Yap C.C., Aizaki H., Matsuura Y., Miyamura T. Expression of hepatitis C virus NS5B protein: characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding. *Hepatology* 29:1227-35, 1999.
- 32) Shoji I., Suzuki T., Sato M., Aizaki H., Chiba T., Matsuura Y., Miyamura T. Internal Processing of Hepatitis C Virus NS3 Protein. *Virology* 254:315-23, 1999.
- 33) Kawada M., Nagamori S., Aizaki H., Fukaya K., Niiya M., Matsuura T., Sujino H., Hasumura S., Yashida H., Mizutani S., Ikenaga H. Massive culture of human liver cancer cells in a newly developed radial flow bioreactor system: ultrafine structure of functionally enhanced hepatocarcinoma cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 34:109-15, 1998.
- 34) Matsuura T., Kawada M., Hasumura S., Nagamori S., Obata T., Yamaguchi M., Hataba Y., Tanaka H., Shimizu H., Unemura Y., Nonaka K., Iwaki T., Kojima S., Aizaki H., Mizutani S., Ikenaga H. High density culture of immortalized liver endothelial cells in the radial-flow bioreactor in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 21:229-34, 1998.
- 35) Aoki Y., Aizaki H., Tani H., Ishii K., Saito I., Matsuura Y., Miyamura T. A human liver

- cell line exhibits efficient translation of HCV RNAs produced by a recombinant adenovirus expressing T7 RNA polymerase. *Virology* 250:140-150, 1998.
- 36) Ishii K., Rosa D., Watanabe Y., Katayama T., Harada H., Kiyosawa K., Aizaki H., Matsuura Y., Houghton M., Abrignani S., Miyamura T. High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 28:1117-1120, 1998.
- 37) Aizaki H. Aoki Y., Harada T., Ishii K., Matsuura Y., Miyamura T. Full-length complementary DNA of hepatitis C virus genome from an infectious blood sample. *Hepatology* 27:621-627, 1998.
- 38) Yap C.C., Ishii K., Aizaki H., Tani H., Aoki Y., Ueda Y., Matsuura Y., Miyamura T. Expression of target genes by coinfection with replication-deficient viral vectors. *J. Gen. Virol.* 79:1879-1888, 1998.
- 39) Shoji I., Aizaki H., Tani H., Ishii K., Chiba T., Saito I., Miyamura T., Matsuura Y. Efficient gene transfer into various mammalian cells including non-hepatic cells by baculovirus vectors. *J. Gen. Virol.* 78:2657-2664, 1997.
- 40) Yap C-C., Ishii K., Aoki Y., Aizaki H., Tani H., Shimizu H., Ueno Y., Miyamura T., Matsuura Y. A hybrid baculovirus-T7 RNA polymerase system for recovery of an infectious virus from cDNA. *Virology* 231, 182-191, 1997.
- 41) Aizaki H., Saito A., Kusakawa I., Ashiwaru H., Nagamori S., Toda G., Matsuura Y., Miyamura T. Mother to child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J. Hepatol.* 25:608-613, 1996.
- 42) Brunetto M.R., Suzuki T., Aizaki H., Flichman D., Colombatto P., Abate M.L., Oliveri F., Matsuura Y., Bonino F., Miyamura T. Variations in the hypervariable region 1 of the envelope region E2 of hepatitis C virus RNA appear associated with virus persistence independently of liver disease. *Ital. J. Gastroenterol.* 28:499-504, 1996.
- 43) Aizaki H., Watanabe Y., Sarashina T., Sakurai T., Nagamori S., Suzuki T., Matsuura Y., Saito I., Miyamura T. Genotyping of hepatitis C virus by simple ELISA method. *Clin. Diag. Virol.* 3:105-109, 1995.
- 44) Sujino H., Kawada M., Aizaki H., Fukaya K., Niiya M., Matsuura T., Hasumura S., Nagamori S., Kameda H. The ultrastructures of cultured hepatic endothelial cells revealed by the plasma polymerization replica method. *Cells of the Hepatic Sinusoid* 5:278-230, 1995.
- 45) Kawada M., Aizaki H., Fukaya K., Natsumura T., Hasumura S., Nagamori S., Toda G. Morphological changes in human gallbladder carcinoma cell line-NOZ due to Epirubicin and Doxorubin. *Med. Electron Micros.* 27:175-177, 1994
- 46) Matsuura Y., Suzuki T., Suzuki R., Sato M., Aizaki H., Saito I., Miyamura T. Processing of E1 and E2 glycoproteins of HCV expressed in insect and mammalian cells. *Virology* 205:141-150, 1994.
- 47) Fukaya K., Aizaki H., Kawada M., Niiya M., Matsuura T., Sujino H., Hasumura S., Nagamori S., Toda G. The Effects of Endothelin on Hepatic Sinusoidal Endothelial Cells. *J. Clin. Electron Microscopy.* 25:506-507, 1992.

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」 『成果概要』

研究課題：肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-一般-003

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：田中 英夫

所属研究機関：愛知県がんセンター研究所

所属部局：疫学・予防部

職 名：部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 32,500,000円

### I. 研究の意義

我が国のB型およびC型慢性肝疾患患者数の動向は明らかではない。

### II. 研究の目的、期待される成果

上記の動向を明らかにできれば、今後国内で必要となる慢性ウイルス性肝疾患患者および、肝細胞癌患者に対する保健・医療需要(資源・サービス)の量を正確に予測することができる。

### III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

#### ・研究代表者(田中英夫)

- (1) 上記の目的に到達するための道程を立案し、それを分担研究者に具体的に提示した。
- (2) 初回献血者における感染率の偏り補正值を得るため、全国7,000人の献血歴を有する40-59歳を対象に、インターネット調査を実施した。HBVおよびHCV感染歴を有する者の割合は、各々1.34%(94人)、0.56%(39人)であった。献血の動機が、「感染症が心配だったから」と答えた者に限ると、各々5.7%(10/175)、4.6%(8/175)に上った。

#### ・研究分担者(吉岡健太郎)

- (1) 愛知県中央部(人口140万人)に居住する慢性ウイルス性肝炎受療者の全数把握に着手した。

#### ・研究分担者(八橋 弘)

- (1) 当院肝臓内科において外来経過観察している患者総数の把握およびその疾患の分布について検討を行った。2010年10月から2011年10月の1年間における受診者の総数は2673名であった。このうちHCV関連疾患は1354名(51%)、HBV関連疾患は786名(29%)、HCV+HBV関連疾患30名(1%)、nonBC疾患503名(19%)であった。

#### ・研究分担者(齋藤貴史)

- (1) 山形県に居住する慢性ウイルス性肝炎受療者の全数把握に着手した。

#### ・研究分担者(松浦健太郎)

- (1) 吉岡班員(藤田保健衛生大)とともに、愛知県中央部(人口140万人)に居住する慢性ウイルス

性肝炎受療者の全数把握に着手した。

・研究分担者(内田茂治)

(1) 1995-2000年の全国の初回献血者 男 1,780,149人、女 1,705,499人について、出生年別のHBs抗原陽性割合とHCV抗体陽性割合について、データの検索を行った。

・研究分担者(片野田耕太)

(1) 2007年までの全国の原発性肝癌の性、年齢、暦年別罹患率値を入手した。

・研究分担者(松田智大)

(1) 全国の地域がん登録ベースで集約された、2004年までに罹患した原発性肝癌患者の5年生存率計算用データを整理した。

・研究分担者(田尻 仁)

(1) 全国の小児(19歳以下)の慢性ウイルス性肝炎の受療者数を把握するための準備作業(調査票の設計など)を行った。

・研究分担者(伊藤秀美)

(1) 山形、愛知中央部、長崎の地域がん登録資料から、肝細胞癌罹患率算出用データ入手のための申請手続きを行った。

・研究分担者(田中佐智子)

(1) 2007年までの全国の原発性肝癌の性、年齢、暦年別罹患率値を入手した。

#### IV. 平成24～25年度の課題

(1) 上記に示した3つの方法①肝癌罹患率から逆算する方法、②慢性ウイルス性肝炎受療者の実測、③初回献血者でのウイルスマーカー陽性割合を補正する方法、それぞれについて計算を実行し、日本の現状でのB型およびC型慢性ウイルス性肝疾患患者数の推計値を得る。

(2) (1)の結果に基づき、将来のB型およびC型慢性ウイルス性肝疾患患者数の動向予測を行う。

(3) B型およびC型肝炎細胞癌罹患率および生存率の全国値を用いて、将来のB型およびC型のHCCの有病者数を推計する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 厚生労働省の検討会等において、上記の現状値および将来推計値を示し、我が国の将来の肝炎・肝癌診療に要する保健医療資源量等の予測を立てることができる。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

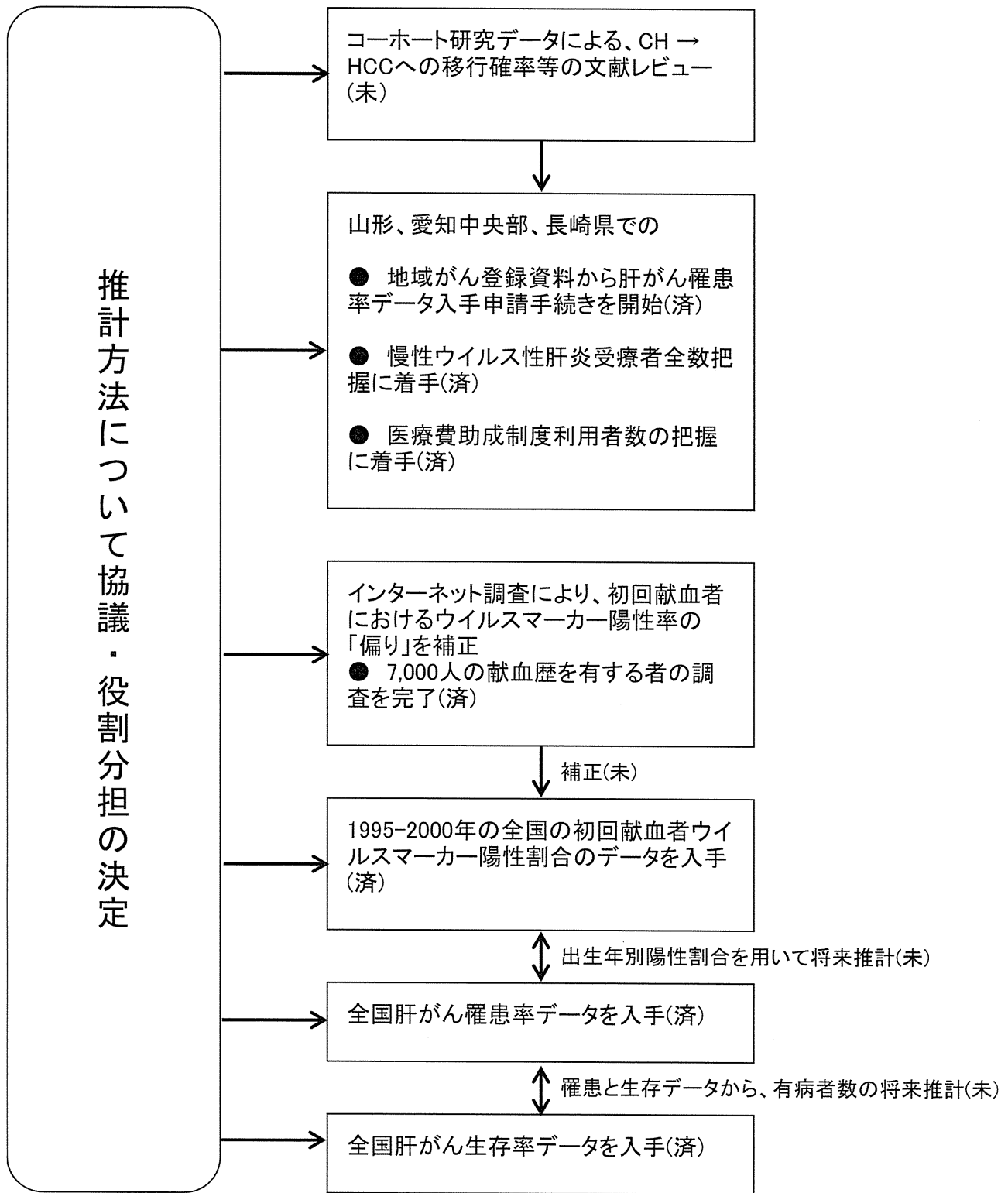
(1) Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in china: a review of epidemiology and control measures. J Epidemiol 2011; 21(6):401-16.



- (2) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46(4): 545-555.
- (3) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2011; 18(4): 280-286
- (4) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):92-100.
- (5) Haga H, Saito T, Okumoto K, Ugajin S, Sato C, Ishii R, Nishise Y, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: Enhanced expression of fibroblast growth factor 2 in bone marrow cells and its potential role in the differentiation of hepatic epithelial stem-like cells into hepatocyte lineage. *Cell Tissue Res* 2011; 343: 371-378
- (6) Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M: Serum metabolomics reveals  $\gamma$ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 896-905
- (7) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of Lamivudine-to-Entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2011;41(6):505-511.
- (8) 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. *Intervirology*; 54: 185-195, 2011.
- (9) 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*. 2011Mar;22(3):523-7.
- (10) 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 Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;21(11):1256-60.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



## ●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

大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター 調査部  
愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大島 明 (大阪府立成人病センター)  
溝上 雅史 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)  
吉澤 浩司 (広島大学)  
祖父江友孝 (国立がん研究センター)  
津金昌一郎 (国立がん研究センター)  
浜島 信之 (名古屋大学)  
田島 和雄 (愛知県がんセンター研究所)

### ・主な研究課題

- (1) 肝炎ウイルス感染の疫学研究、特にキャリアの自然史
- (2) 地域がん登録資料を用いたがんの記述疫学、特に肝細胞癌
- (3) がん予防を指向した分子疫学コホート研究

### ・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- (1) Kawakita D, Matsuo K, Sato F, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hanai N, Hasegawa Y, Tajima K, Murakami S, Tanaka H. Association between dietary folate intake and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; in press.
- (2) Tanaka M, Ma E, Tanaka H, Ioka A, Nakahara T, Takahashi H. Trends of stomach cancer mortality in eastern Asia in 1950-2004: Comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis. *Int J Cancer* 2011; in press.
- (3) Chihara D, Matsuo K, Kanda J, Hosono S, Ito H, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Inverse association between soy intake and non-Hodgkin lymphoma risk among women: a case-control study in Japan. *Ann Oncol* 2011; in press.
- (4) Shitara K, Ito S, Misawa K, Ito Y, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Tajima K, Tanaka H, Muro K, Matsuo K. Genetic polymorphism of IGF-I predicts recurrence in patients with gastric cancer who have undergone curative gastrectomy. *Ann Oncol* 2011; in press.

- (5) Zheng W, MacLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Chandra Gupta P, Rmadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Suryankant Pednekar M, Sauvaget Ck, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park S, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang DH, Boffetta P, Potter J. Association between Body-Mass Index and Risk of Death in More Than 1 Million Asians. *New Engl J Med* 2011; 364(8):719-29.
- (6) 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*. 2011; 22(3):523-7.
- (7) Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: Analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2011; 128(8):1918-28.
- (8) Nakao M, Matsuo K, Hosono S, Ogata S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Iida S, Satoh S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H. ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in Japanese population. *Cancer Sci* 2011; 102(5):1076-1080.
- (9) Nakao M, Matsuo K, Ito H, Shitara K, Hosono S, Watanabe M, Ito S, Sawaki A, Iida S, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Hamajima N, Tanaka H. ABO Genotype and the Risk of Gastric Cancer, Atrophic Gastritis, and Helicobacter pylori Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(8):1665-72.
- (10) Hosono S, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Nakanishi T, Tajima K, Tanaka H, Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *J Epidemiol* 2011; 21(6):466-73.
- (11) *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 2011; 21(6):401-16.*
- (12) 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* 2010; 17(10):742-748.
- (13) 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* 2010; 20(6):439-445.
- (14) Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, Suzuki T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Tajima K, Tanaka H. Comparison between Self-report Facial Flushing After Alcohol Consumption and ALDH2 Glu504Lys Polymorphism for the Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancer in a Japanese Population. *Cancer Sci*. 2010; 101(8):1875-80.
- (15) Shitara K, Matsuo K, Ito S, Sawaki A, Kawai H, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura