

Disturbed synthesis and secretion of e antigen from hepatocytes due to a point mutation in the precore region. *Gastroenterology* 99(4), 1113-1119.

329. Kanai, K., Iwata, K., Nakao, K., Kako, M., Okamoto, H., 1990. Suppression of hepatitis C virus RNA by interferon-alpha. *Lancet* 336(8709), 245.
330. Luengrojjanakul, P., Ohnuma, H., Tachibana, K., Usuda, S., Okamoto, H., Tanaka, T., Tsuda, F., Machida, A., Mayumi, M., 1990. Common and subtypic determinants of hepatitis B surface antigen particles: susceptibility to reduction and/or alkylation evaluated with monoclonal antibodies. *Jpn J Exp Med* 60(5), 253-261.
331. Mishiro, S., Hoshi, Y., Takeda, K., Yoshikawa, A., Gotanda, T., Takahashi, K., Akahane, Y., Yoshizawa, H., Okamoto, H., Tsuda, F., Peterson, D.A., Muchmore, E.E., 1990. Non-A, non-B hepatitis specific antibodies directed at host-derived epitope: implication for an autoimmune process. *Lancet* 336(8728), 1400-1403.
332. Ohnuma, H., Takai, E., Machida, A., Tsuda, F., Okamoto, H., Tanaka, T., Naito, M., Munekata, E., Miki, K., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Synthetic oligopeptides bearing a common or subtypic determinant of hepatitis B surface antigen. *J Immunol* 145(7), 2265-2271.
333. Okamoto, H., Munekata, E., Tsuda, F., Takahashi, K., Yotsumoto, S., Tanaka, T., Tachibana, K., Akahane, Y., Sugai, Y., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies against the capsid protein of hepatitis C virus with a synthetic oligopeptide. *Jpn J Exp Med* 60(4), 223-333.
334. Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y., Tanaka, T., Sugai, Y., Akahane, Y., Machida, A., Mishiro, S., Yoshizawa, H., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-noncoding region. *Jpn J Exp Med* 60(4), 215-222.
335. Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y., Yotsumoto, S., Tanaka, T., Yoshizawa, H., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. The 5'-terminal sequence of the hepatitis C virus genome. *Jpn J Exp Med* 60(3), 167-177.
336. Okamoto, H., Omi, S., Wang, Y., Imai, M., Mayumi, M., 1990. Trans-complementation of the C gene of human and the P gene of woodchuck hepadnaviruses. *J Gen Virol* 71 ((Pt 4)), 959-963.
337. Okamoto, H., Yotsumoto, S., Akahane, Y., Yamanaka, T., Miyazaki, Y., Sugai, Y., Tsuda, F., Tanaka, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol* 64(3), 1298-1303.
338. Omi, S., Okamoto, H., Tsuda, F., Mayumi, M., 1990. Defects in the precore region of hepatitis B virus DNA in a plasma pool from carriers seropositive for antibody against e antigen and with infectivity in chimpanzees. *J Gastroenterol Hepatol* 5(6), 646-652.
339. Takeda, K., Akahane, Y., Suzuki, H., Okamoto, H., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Defects in the precore region of the HBV genome in patients with chronic hepatitis B after sustained seroconversion from HBeAg to anti-HBe induced spontaneously or with interferon therapy. *Hepatology* 12(6), 1284-1289.
340. Yamanaka, T., Akahane, Y., Suzuki, H., Okamoto, H., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Hepatitis B surface antigen particles with all four subtypic determinants: point mutations of hepatitis B virus DNA inducing phenotypic changes or double infection with viruses of different subtypes. *Mol Immunol* 27(5), 443-449.
341. Yotsumoto, S., Okamoto, H., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1990. Subtyping hepatitis B virus DNA in free or integrated forms by amplification of the S-gene sequences by the polymerase chain reaction and single-track sequencing for adenine. *J Virol Methods* 28(2), 107-116.
342. Okamoto, H., Omi, S., Wang, Y., Itoh, Y., Tsuda, F., Tanaka, T., Akahane, Y., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1989. The loss of subtypic determinants in alleles, d/y or w/r, on hepatitis B surface antigen. *Mol Immunol* 26(2), 197-205.
343. Okamoto, H., Yotsumoto, S., Tsuda, F., Machida, A., Mayumi, M., 1989. Quantitative and qualitative differences in serum HBV DNA between HBeAg positive carriers and those positive for anti-HBe. *Jpn J Exp Med* 59(6), 259-262.
344. Sugai, Y., Okamoto, H., 1989. State of hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected individuals: correlation with e antigen and viral DNA in the serum as well as with the activity of liver disease. *Tohoku J Exp Med* 158(1), 73-84.
345. Tachibana, K., Tanaka, T., Usuda, S., Okamoto, H., Tsuda, F., Akahane, Y., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1989. Hepatitis B surface antigen with an excess or deficiency in subtypic determinants in sera from asymptomatic carriers in Japan. *Viral Immunol* 2(1), 25-29.
346. Estacio, R.C., Chavez, C.C., Okamoto, H., Lingao, A.L., Reyes, M.T., Domingo, E., Mayumi, M., 1988. Nucleotide sequence of a hepatitis B virus genome of subtype adw isolated from a Philippino: comparison with the reported three genomes of the same subtype. *J Gastroenterol Hepatol* 3(3), 215-222.
347. Okamoto, H., Tsuda, F., Sakugawa, H., Sastrosoewignjo, R.I., Imai, M., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69(Pt10), 2575-2583.
348. Imai, M., Hoshi, Y., Okamoto, H., Matsui, T., Tsurimoto, T., Matsubara, K., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1987. Free and integrated forms of hepatitis B virus DNA in human hepatocellular carcinoma cells (PLC/342) propagated in nude mice. *J Virol* 61(11), 3555-3560.

349. Okamoto, H., Imai, M., Kametani, M., Nakamura, T., Mayumi, M., 1987. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. *Jpn J Exp Med* 57(4), 231-236.
350. Okamoto, H., Imai, M., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1987. Site-directed mutagenesis of hepatitis B surface antigen sequence at codon 160 from arginine to lysine for conversion of subtypic determinant from r to w. *Biochem Biophys Res Commun* 148(1), 500-504.
351. Okamoto, H., Imai, M., Tsuda, F., Tanaka, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1987. Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. *J Virol* 61(10), 3030-3034.
352. Okamoto, H., Tsuda, F., Mayumi, M., 1987. Defective mutants of hepatitis B virus in the circulation of symptom-free carriers. *Jpn J Exp Med* 57(4), 217-221.
353. Sastrosoewignjo, R.I., Omi S, Okamoto H., Mayumi M, Rustam M, Sujudi, 1987. The complete nucleotide sequence of HBV DNA clone of subtype adw (pMND122) from Menado in Sulawesi island, Indonesia. *ICMR Ann* 7, 51-60.
354. Matsui, T., Takano, M., Miyamoto, K., Itoh, Y., Yoshizawa, H., Koike, M., Mochizuki, T., Tanaka, E., Okamoto, H., Imai, M., Mishiro, S., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1986. Nude mice bearing human primary hepatocellular carcinoma that produces hepatitis B surface, core, and e antigens, as well as deoxyribonucleic acid polymerase. *Gastroenterology* 90(1), 135-142.
355. Okamoto, H., Imai, M., Shimozaki, M., Hoshi, Y., Iizuka, H., Gotanda, T., Tsuda, F., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1986. Nucleotide sequence of a cloned hepatitis B virus genome, subtype ayr: comparison with genomes of the other three subtypes. *J Gen Virol* 67(11), 2305-2314.
356. Okamoto, H., Usuda, S., Imai, M., Tachibana, K., Tanaka, E., Kumakura, T., Itabashi, M., Takai, E., Tsuda, F., Nakamura, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1986. Antibody to the receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 6(3), 354-359.
357. Sastrosoewignjo, R.I., Okamoto, H., Mayumi, M., Rustam, M., Warsa, U.C., Sujudi, 1986. The complete nucleotide sequence of an HBV DNA clone of subtype adw (pPAD744) from Sumatra, Indonesia. *ICMR Ann* 6, 99-106.
358. Tachibana, K., Imai, M., Okamoto, H., Yoda, K., Kadokura, H., Katayama, Y., Yamasaki, M., 1986. Expression of the pre-S(2) gene of hepatitis B virus in *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett* 8(10), 677-682.
359. Usuda, S., Tsuda, F., Gotanda, T., Tachibana, K., Nomura, M., Okamoto, H., Imai, M., Nakamura, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1986. A solid-phase enzyme immunoassay for the common and subtypic determinants of hepatitis B surface antigen with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 87(2), 203-210.
360. Okamoto, H., Imai, M., Usuda, S., Tanaka, E., Tachibana, K., Mishiro, S., Machida, A., Nakamura, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1985. Hemagglutination assay of polypeptide coded by the pre-S region of hepatitis B virus DNA with monoclonal antibody: correlation of pre-S polypeptide with the receptor for polymerized human serum albumin in serums containing hepatitis B antigens. *J Immunol* 134(2), 1212-1216.
361. Sastrosoewignjo, R.I., Okamoto, H., Mayumi, M., Warsa, U.C., Sujudi, 1985. The complete nucleotide sequence of an HBV DNA clone of subtype adw (pRTB299) from Indonesia. *ICMR Ann* 5, 39-50.
362. Tanaka, E., Imai, M., Usuda, S., Tachibana, K., Okamoto, H., Ohike, Y., Nakamura, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1985. A two-site sandwich radioimmunoassay of human gamma interferon with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 77(2), 275-282.
363. Tachibana, K., Tanaka, E., Usuda, S., Okamoto, H., Imai, M., Nakamura, T., Miyakawa, Y., Mayumi, M., 1984. A two-site sandwich radioimmunoassay of beta 2-microglobulin with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 75(1), 43-51.

・ 平成 24 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

申請課題名(公募番号)

経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の感染防止、病態解明、遺伝的多様性及び治療に関する研究
(24190201)

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 (H21~H23年度)

「経口感染する肝炎ウイルス(A型、E型)の感染防止、 遺伝的多様性、および治療に関する研究」 (H21-一般-011)

研究代表者: 岡本宏明 自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門
研究分担者: 新井雅裕 東芝病院消化器内科
鈴木一幸 岩手医科大学消化器・肝臓内科
横須賀收 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学
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
日野 学 日本赤十字社血液事業本部
中山伸朗 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
姜 貞憲 手稲溪仁会病院消化器病センター
李 天成 国立感染症研究所ウイルス第二部

3年間の研究成果の概要(その1)

HAV

A型急性肝炎の動向
(八橋班員)

国立病院機構共同研究班 33 施設による急性肝炎の全国調査 (1980 ~ 2011 年): A 型肝炎が減少傾向。高齢化、重症化傾向。

A型劇症肝炎の動向
(橋谷班員、中山班員)

劇症肝炎・遷延性肝不全 (LOHF) の全国調査結果 (1998 ~ 2009 年) 急性肝不全の全国調査 (2010 年)
: A 型劇症肝炎は減少傾向。高齢、男性、基礎疾患、合併症数が予後不良因子。IFN 投与例での致死率が有意に高い。

2010 年春季の広域発生
2011 年春季、集団発生
(石井班員、横須賀班員)

幸い大きな流行には進展しなかった。しかし、韓国の大流行 (2008 年 ~) の 111A 型を含め 2 種類の新たな海外流入株によることが判明したことから、引き続き慎重な監視と情報共有が重要。

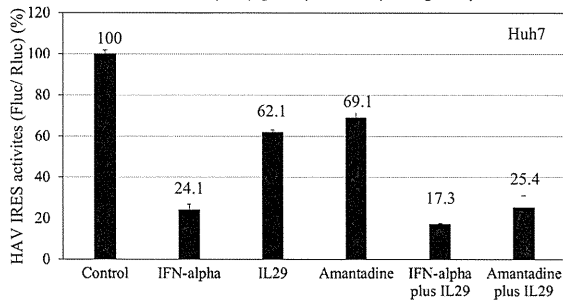
HAV 株の蒐集と解析
(八橋班員)

遺伝的多様性に関する理解の深化、感染経路の解明、感染防止対策の立案等に役立てるため、1957 年の「尾去沢肝炎」の原因となった Osarizawa-1957 株を含め、26 株の全塩基配列を決定した。

抗ウイルス剤の開発
(横須賀班員)

Amantadine と IFN α の併用療法が HAV IRES 依存性翻訳抑制、HAV whole virus の増殖抑制に有用であり、治療への応用の可能性を示した。IFN α にも IRES 依存性翻訳抑制効果が認められた。

横須賀班員
HAV IRES 活性に対する IFN-alpha (100 IU/mL)、Amantadine (50 μ g/mL)、IL29 (50 ng/mL) の効果



IL29 と IFN-alpha あるいは Amantadine の併用により HAV IRES 活性をより強く抑制可能であった。

3年間の研究成果の概要(その2)

HEV

E型劇症肝炎の動向
(橋谷班員、中山班員)

劇症肝炎・LOHF の全国調査結果 (1998 ~ 2009 年)、急性肝不全の全国調査 (2010 年): E 型劇症肝炎は年間 1 ~ 2 例が散発発生。高齢、基礎疾患、亜急性型、複数の合併症が予後不良因子。

E型急性肝炎の動向
(八橋班員)

国立病院機構共同研究班 33 施設による急性肝炎の全国調査 (1980 ~ 2011 年): E 型肝炎が非 ABC 肝炎の 10% 超 (2005 年以降) で推移。

北海道 E 型肝炎研究会による流行監視
(姜班員)

・2009 年秋、札幌圏において、新札幌株による E 型肝炎小流行発生 (含重症化例)。2010 年函館地区において、北見網走株の近縁株を抽出 (含劇症化例)。非 ABC 急性肝障害者の約 20%。劇症化率約 4% (3/81)、重症化率約 11% (9/81)。

北海道地域の献血者に於ける HEV-NAT
(日野班員)

献血者 1,931,847 名 (2005 年 1 月 ~ 2011 年 12 月) における HEV RNA 陽性者は 231 名 [0.012% (男性 71%、女性 29%)。献血前の動物内臓肉喫食率は 70% であった。

北東北に於ける急性肝障害登録システムによる成因調査
(鈴木班員)

2009 年 8 月から 2011 年 10 月までに登録された急性肝障害症例 184 例中 10 例 (5.4%) が E 型であり、成因不明肝炎の 13.3% (10/75) を占めた。

3年間の研究成果の概要(その3)

HEV

HEV 感染の全国調査
(班員)

・全国調査 [30 都道府県在住の約 2.2 万人 (20 ~ 108 歳)]: 5.3% (男性 7.8%、女性 3.4%) が IgG 型 HEV 抗体を保有。国内の HEV 感染既往者は 500 万人、年間新規感染者は 12 万人と推定。
・年間抗体陽転率は男性 0.17%、女性 0.06%。東高西低。

新規 (5 型、6 型) HEV の同定
(新井班員、班員)

野生イノシシから新規遺伝子型 (5 型と 6 型) の prototype となる 2 種類の HEV 株 (JBOAR135-Shiz09 株、wbJOY_06 株) を発見し、全塩基配列を決定した。

ラット HEV 構造蛋白の発現と抗体の検出
(李班員)

ラット HEV の中空粒子を製作し、抗体検出系を確立。ラットは人間の HEV に感染しており、ヒト HEV の reservoir ではないことを明らかにした。

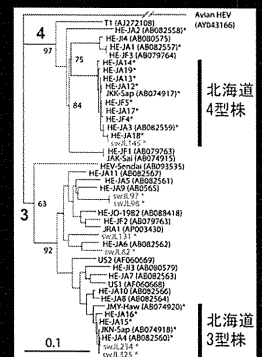
感染培養系を用いた研究成果
(班員、李班員)

・培養系における市販ブタレバー及びイノシシレバーの HEV 感染性の実証 (班員)。
・HEV 放出に関わるウイルス因子と宿主因子 (班員)。
・培養細胞由来 HEV の不活化ワクチンとしての応用 (李班員)。
・抗ウイルス薬についての予備検討 (班員)

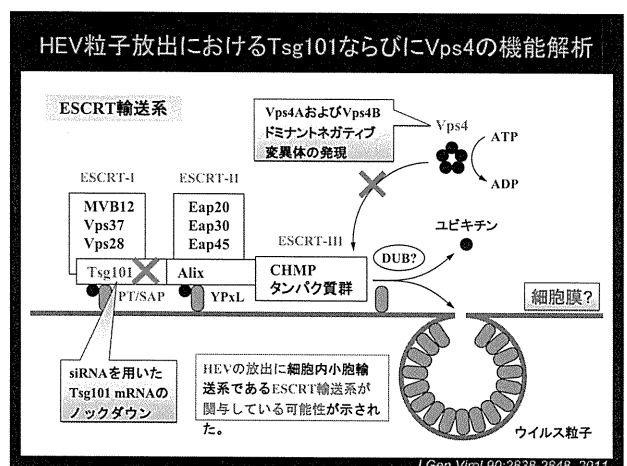
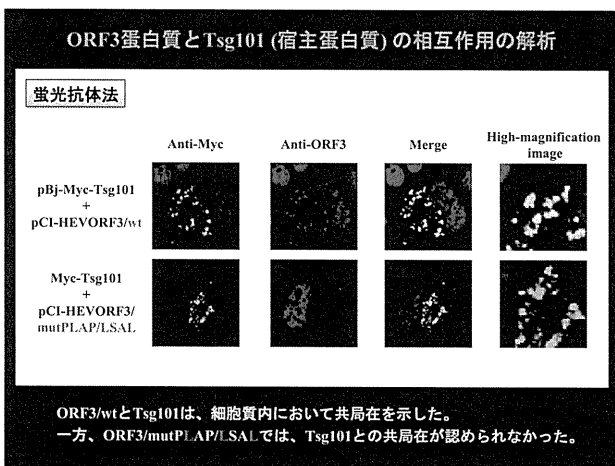
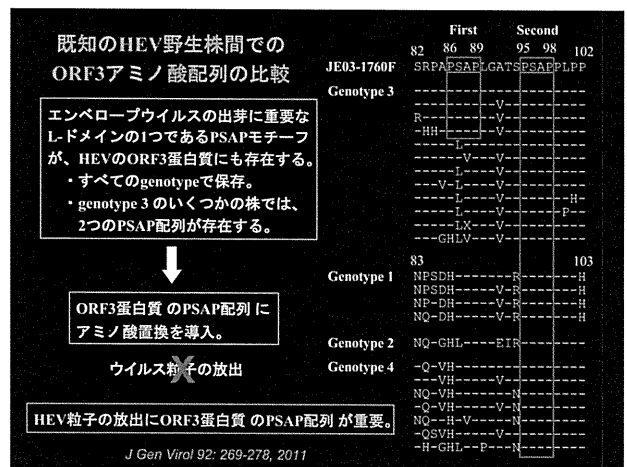
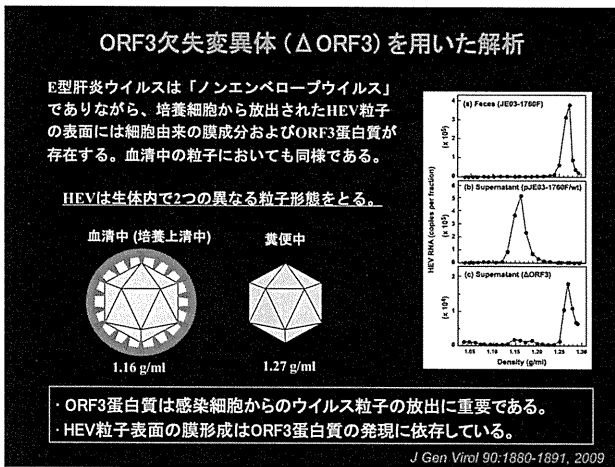
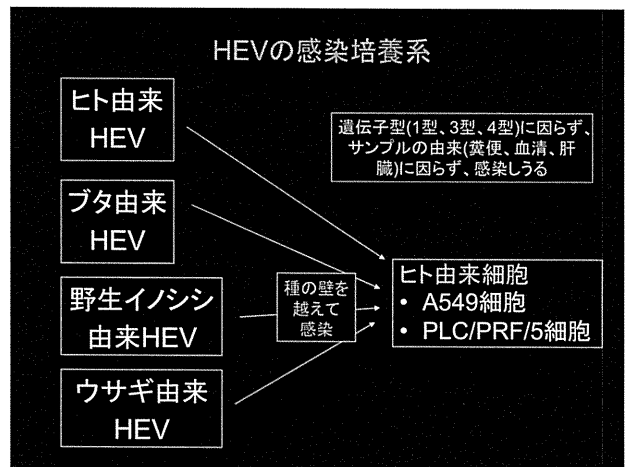
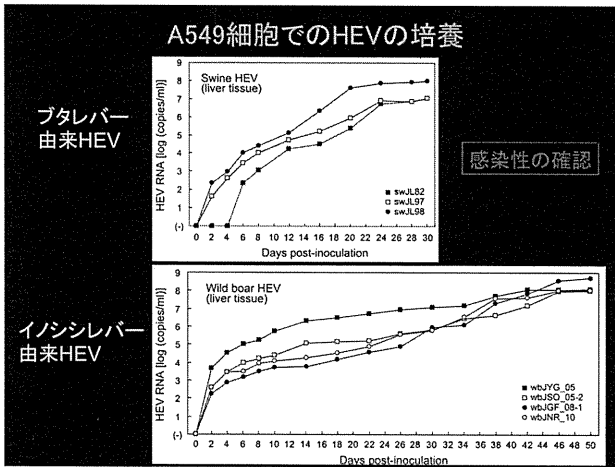
市販ブタレバーからの HEV の検出

日本(北海道)
7/363 (1.9%)
3型 & 4型

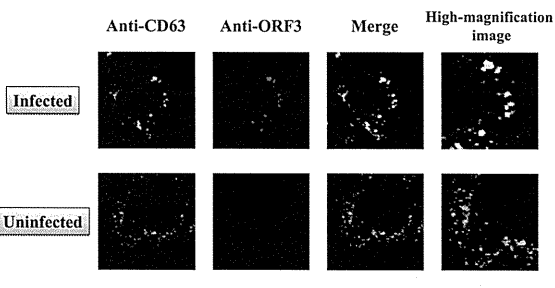
新井班員:
東京都内の市販ブタレバー大腸の約2%からHEVを検出。



J Gen Virol 84: 2351-2357, 2003



HEV感染細胞におけるORF3蛋白質とMVBマーカ-蛋白質 (CD63)の細胞内局在



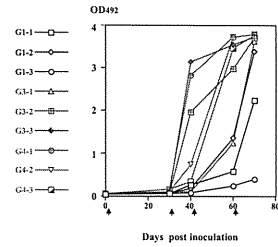
加えて、感染細胞内には、培養上清中の粒子と同様の抗原性を示す膜に覆われたウイルス粒子が存在する。したがって、HEVはMVB sortingの機構を細胞膜上ではなく、エンドソームの膜上で利用し、ウイルス粒子表面の膜成分が、エンドソーム膜に由来している。

李班員

不活化したHEVによる中和抗体の誘導

HEVに感染したPLC/PRF/5細胞の培養上清を加熱 (65°C,10分間) により不活化したのち、ウサギへ筋肉注射し、抗体価を測定した。

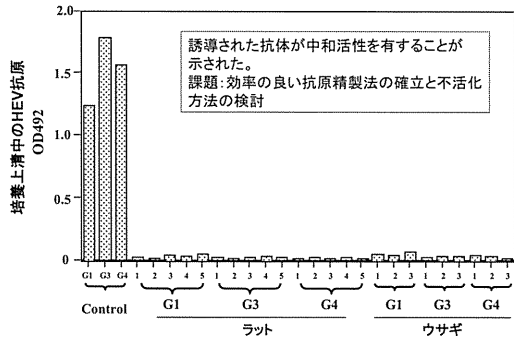
ウサギ抗HEV-IgG (ELISA法)



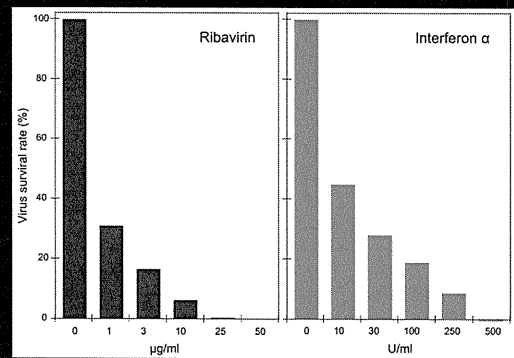
李班員

不活化HEVを接種して誘導された抗体の中和活性

ラット5匹、ウサギ3羽ずつに不活化HEVを接種して得られた血清とHEVを混ぜ、PLC/PRF/5細胞へのHEVの感染阻止能を評価した。



培養系を用いたHEVに対する抗ウイルス薬のスクリーニング



平成 23 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 3 年目 33,930,000 円 計 119,330,000 円

I. 研究の意義

- (1) わが国の肝炎ウイルスキャリアは 350 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。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝炎に関する全国規模の情報収集・発信システムを構築することにより、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、データベースの二次利用による基礎・臨床研究の活性化等が得られると同時に、今後の国の肝炎対策への提言が可能となる。
- (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。

III. 3 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) 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・解析を行った。2011 年 11 月までに 28 府県から約 7,800 例の調査票を収集し(当該自治体における交付総件数の 20%強と推定)、解析結果を自治体へ 2 ヶ月毎にフィードバックするシステムを構築した。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、再治療患者の比率等に地域差がみられたものの、最終的な IFN 著効率に有意差はなく、治療水準は均霑化されていると考えられた。今後、患者数の多い東京、北海道、愛知、兵庫等の協力も得られる予定で、データベースのさらなる充実が期待しうる。
- (2) IFN 治療導入形態(入院か外来か)で治療効果、安全性に差があるかを検討した。全国 14 施設約 900 例での解析では全く同等であったことから、「積極的な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(雑誌「肝臓」へ原著論文として掲載)。

・研究分担者(武蔵野赤十字病院・泉 並木)

- (1) 自院における医療費助成件数は、2008 年と 2009 年は C 型肝炎が 162 例と 139 例で多かったのに対し、2010 年は B 型肝炎の割合が約半数に増加していた。2010 年には自己負担額が低い例の比率が増加し、国が医療費助成を行うことによって肝炎治療が促進されていた。

・研究分担者(長崎医療センター・八橋 弘)

- (1) 長崎県では、2010 年度から HBs 抗原量と HBV コア関連抗原量を核酸アナログ製剤医療費助成交付申

請書の追加項目とした。更新申請 582 例中 199 例(34.2%)においてHBs抗原量が、173 例(29.7%)においてHBV コア関連抗原量が記入されていた。核酸アナログ治療中止の指標とされるHBs抗原量 100 IU/ml 未満の者は、199 例中 32 例(16.1%)であった。

・研究分担者(国立がん研究センター・祖父江友孝)

(1)がんに関する全国規模の疾患データベースの現状と問題点を検討することで、肝炎に関する全国規模のデータベース構築を検討する際の基礎資料を提供した。

・研究分担者(国立国際医療研究センター・新保卓郎)

(1)本研究班で構築された全国規模データベースを用いて、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の費用対効果が65歳以上の高齢者においても得られることを証明した。

・研究分担者(広島大学・高橋祥一)

(1)広島県における未発見のHCVキャリア患者数の推定(推定患者数の65%、約12000人は未発見)と専門医未受診者数の推定(専門医未受診者は受診勧奨を受けたHCVキャリアの25%、約1000人)

(2)広島県IFN病診連携パスの作成とその活用

・研究分担者(金沢大学・酒井明人)

(1)「石川県肝炎診療連携」で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、肝炎治療助成データ及び平成22年度の専門医受診データを連結、データベース化した。

(2)C型肝炎のインターフェロン療法は検診症例の42%に行われたこと、B型肝炎では検診症例の13%に核酸アナログ治療が行われていること、検診時の診断名が無症候性キャリアであった症例で定期受診からの脱落例が多かったことなどが明らかになった。

・研究分担者(山梨大学・井上泰輔)

(1)山梨大学消化器内科と県内の肝炎治療専門施設および地域のかかりつけ医によるネットワークを構築し、約1,000例のウイルス肝炎治療症例に関するデータ蓄積を行った。解析データにはHCV遺伝子のISDR変異、コアアミノ酸変異、IRRD R変異、宿主遺伝子のIL28B変異、ファイブロスキャンによる肝硬度等の保険適用外検査を含み、ネットワークを利用して県内全域での測定、データ収集を可能とした。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1)B型肝炎核酸アナログ製剤投与例に関してもデータベース化を図り、患者実態を明らかにする。
- (2)C型肝炎のインターフェロン治療に対する受療状況の地域差(高齢者や再燃・無効例への取り組み)の原因を明らかにし、地域特性に応じた肝炎対策のあり方を検討する。
- (3)すでに構築したC型肝炎インターフェロン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。

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、さらなる国の施策への提言が可能となる。
- (2)都道府県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、肝炎対策の均霑化が図れる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者(国立国際医療研究センター・正木尚彦)

(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 2010;51(7):348-360.

- (2) 正木尚彦. IFN 治療に対する医療費助成－現状とその利用の仕方－. Medical Practice 2010;27(1):99-102.
- (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 2010;61(増刊号):20-27.
- (4) 正木尚彦. 肝炎情報センターの役割. 特集 肝疾患の地域医療連携. 肝胆膵 2010;61(5):721-729.
- (5) 正木尚彦. ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた. Medical Practice 2011;28(8):1453-1457.

・研究分担者(武蔵野赤十字病院・泉 並木)

- (1) Kurosaki M, Matsunaga K, Hitayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N. A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. Hepatol Res 2010;40:251-60.
- (2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2011 in press.

・研究分担者(長崎医療センター・八橋 弘)

- (1) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2011 Jun;41(6):564-571.

・研究分担者(国立がん研究センター・祖父江友孝)

- (1) 祖父江友孝. がん登録の進歩. 腫瘍内科 2011; 7(1); 56-61.

・研究分担者(国立国際医療研究センター・新保卓郎)

- (1) Shimbo T, Nagata-Kobayashi S, Masaki N, Study Group Developing Nationwide Database of Hepatitis Japan Cost-Effectiveness of Peginterferon and Ribavirin for Elderly Patients with Chronic Hepatitis C. Results based on the nationwide hepatitis registration in Japan. Value in Health 2011;14(7): A395.

・研究分担者(広島大学・高橋祥一)

- (1) 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・2010.
- (2) 広島県地域保菌対策協議会 肝炎対策専門委員会・わたしの手帳 C(IFN 病診連携パスの作成)・平成 22 年 10 月.

・研究分担者(金沢大学・酒井明人)

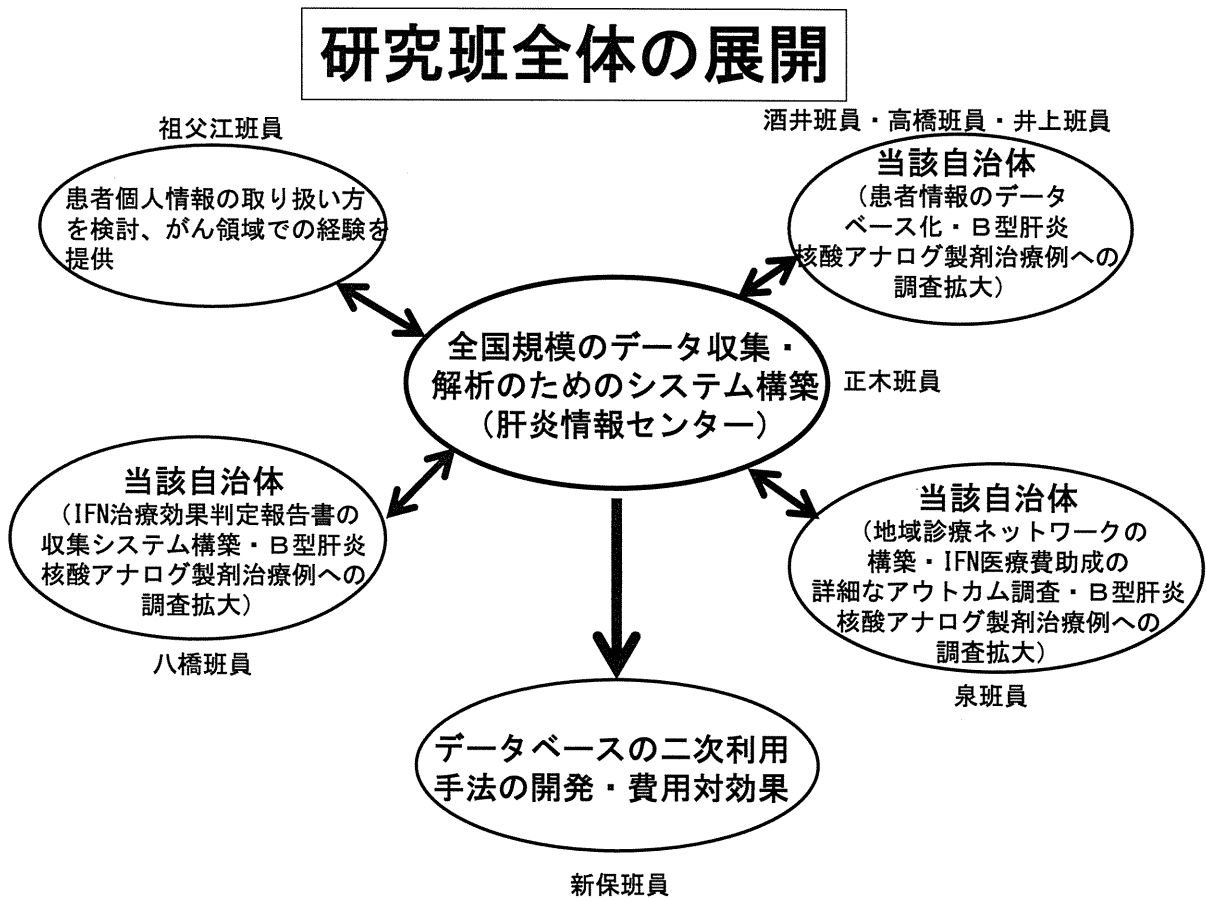
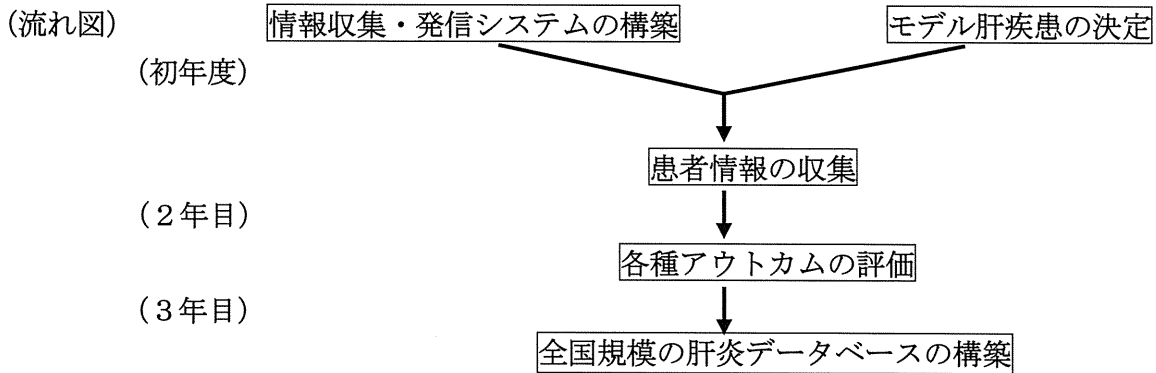
- (1) 酒井明人、金子周一. 肝疾患の地域連携医療 石川県の取り組み. 肝胆膵 2010;61(5):753-61.

・研究分担者(山梨大学・井上泰輔)

- (1) 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, 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, 2010 年.
- (3) 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と診療均てん化への取り組み. パネルディスカッション 5 肝拠点病院網と肝診療均てん化の現状課題. 第 15 回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011 年.

VII. III(3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

●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、日本肝臓学会理事長)

●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 21 年～23 年:厚生労働科学研究「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」の一環として遂行した「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前向き・後ろ向き研究(研究代表者)」;ペグインターフェロン治療における外来導入の有用性、安全性を検証し、診療アクセス改善策の一つであることを提言した(原著論文)。
- ・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 ヶ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年以降分)

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, 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 2010;51(7):348-360.
- (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 2010;107(1):48-60.
- (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 2009;106(12):1758-1763.
- (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 2006;47(8):384-391.
- (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 2005;46(10):633-634.

英文:

- (1) Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N, Nakamura M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
- (2) Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. J Gastroenterol 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
- (3) 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 2011;41(10):936-945.
- (4) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J,

- Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase II/III study. *Hepatology* 2011;54(2):532-540.
- (5) Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, Migita K, Yatsushashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saoshiro T, Hayashi S, Kouno H, Ota H, Muro T, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Masaki N, Komatsu T, Yagura M, Sugi K, Koga M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1203-1212.
- (6) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy in Japanese patients than other SNPs associated with IL28B. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1853-60.
- (7) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama 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. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011;54(3):439-448. [Epub 2010 Sep 19]
- (8) 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* 2011;41(1):39-45.
- (9) 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* 2010;53(1):70-75.
- (10) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41 (10):1105-1109. [Epub 2009 Sep 13.]
- (11) 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* 2009;51(3):548-556.
- (12) 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]
- (13) 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* 2007;45(1):118-127.
- (14)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* 2006;35(2):135-139.
- (15)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* 2006;37(1):90-95.
- (16)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* 2005;58:244-246.
- (17)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* 2005;12(3):274-282.
- (18)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* 2005;42:386-392.
- (19)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* 2003;27:169-173.
- (20)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* 2002;47(10):2163-2169.

・平成 24 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

- ・「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究」

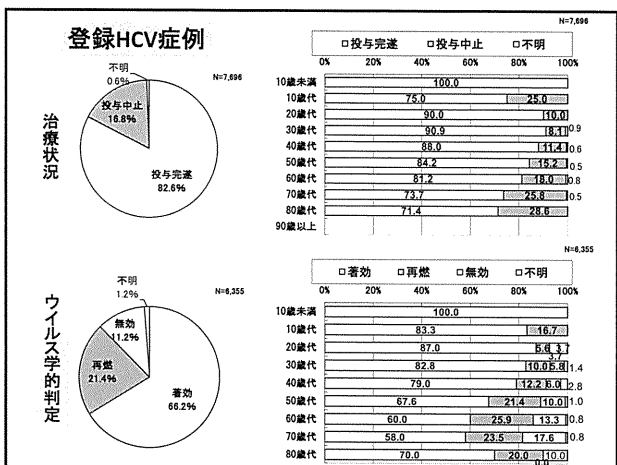
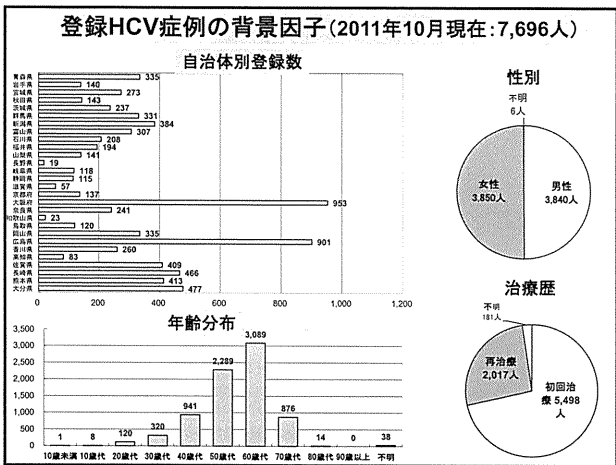
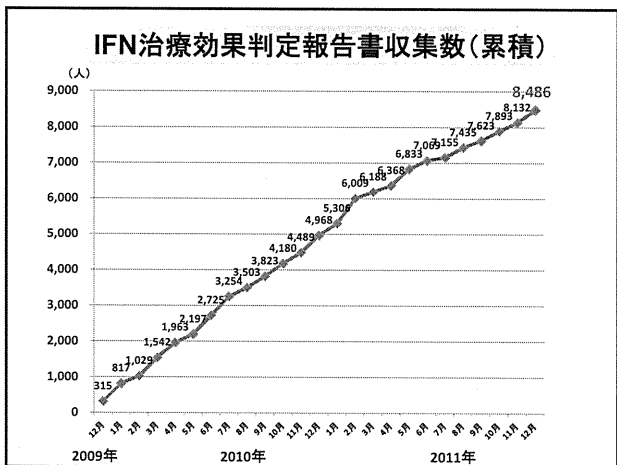
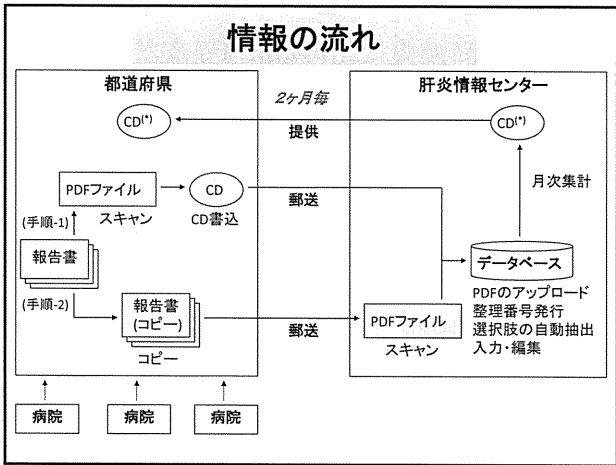
厚生労働科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」
 (H21-肝炎-一般-012: 研究代表者 正木尚彦)

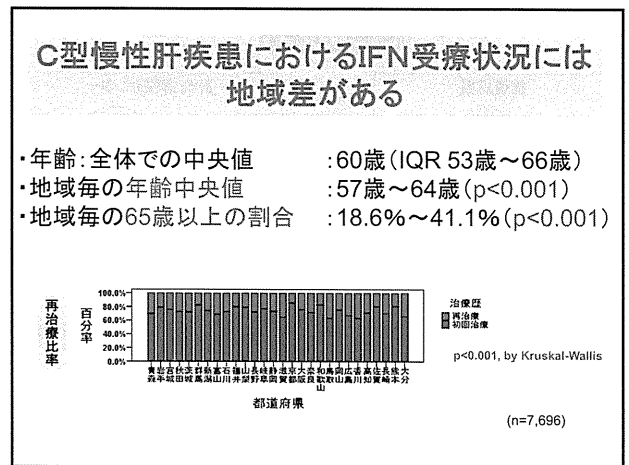
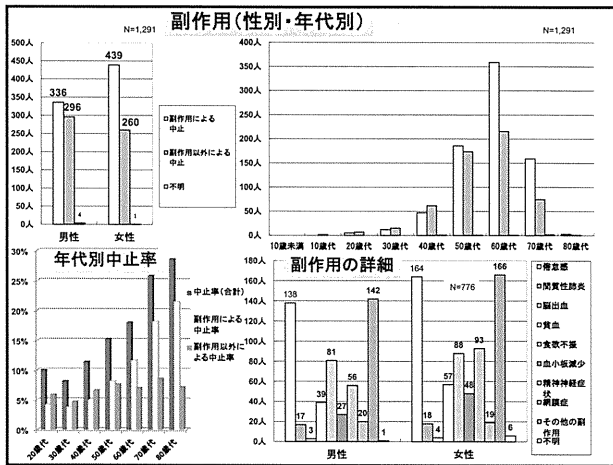
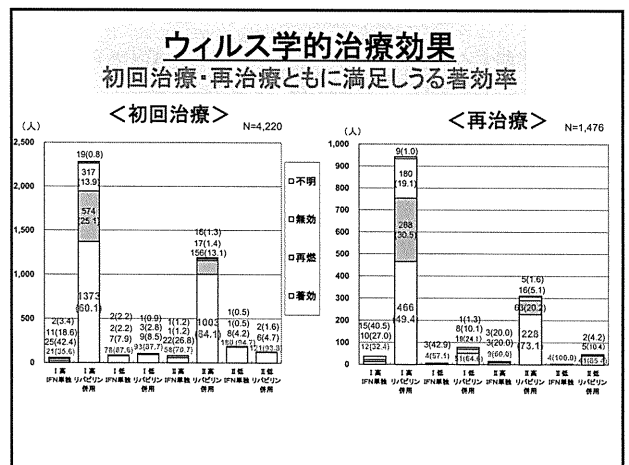
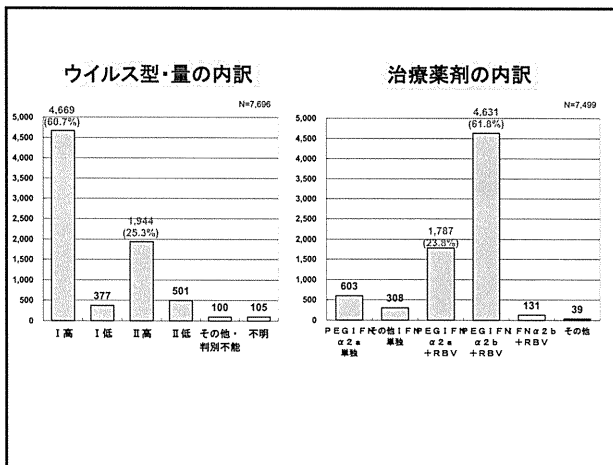
1. 正木尚彦 (独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)
 「インターフェロン療法に係る公費助成を受けたB型・C型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」
2. 泉 並木 (武蔵野赤十字病院 消化器科)
 「B型・C型肝炎患者に対する医療費助成の効用について」
3. 八橋 弘 (独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター)
 「長崎県におけるB型肝炎患者の治療効果判定法について」
4. 高橋祥一 (国立大学法人広島大学病院 消化器・代謝内科)
 「広島県におけるC型肝炎インターフェロン治療の現況～医療圏別のデータを含めて～」
5. 井上泰輔 (国立大学法人山梨大学医学部 肝炎地域先端医療システム学)
 「山梨県におけるウイルス肝炎診療の現状」
6. 酒井明人 (国立大学法人金沢大学医学部附属病院 光学医療診療部)
 「統合肝炎診療連携データベースからみる肝炎ウイルス検診陽性症例の動向」
7. 祖父江友孝 (独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部)
 「わが国のがん登録の課題と今後の体制について」
8. 新保卓郎 (独立行政法人国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 医療情報解析研究部)
 「慢性肝炎に対するインターフェロン療法の薬物有害反応 (全国規模データベースに基づく検討)」

「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」
 (2009年10月8日国立国際医療研究センター倫理委員会承認)

山形、兵庫、愛知、東京、北海道からのデータ送付はこれから始まる

協力自治体 (2011年3月現在: 41都道府県)





IFN治療の投与完遂率には地域差がある

1) 著効率に関して、地域差は認められなかった。

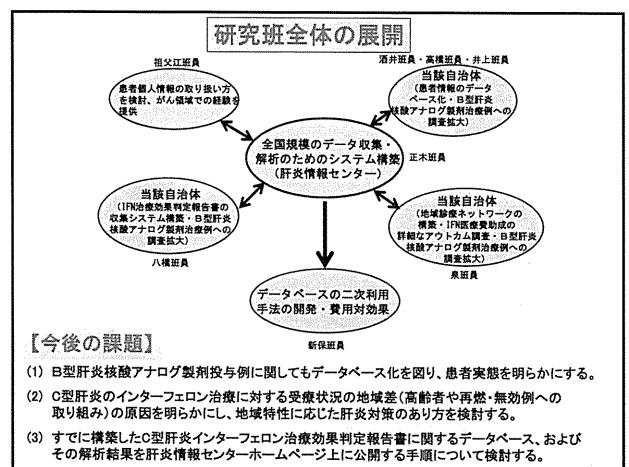
・非著効	p値	オッズ比	95%信頼区間
・女性	0.000	0.700	
・65歳以上	0.000	0.584	
・遺伝子型1	0.000	0.260	
・高ウイルス量	0.000	0.308	
・再治療	0.000	0.662	
・開始前ALT(低値)	0.000	1.004	
・開始前PLT(低値)	0.000	1.005	

(ペグインターフェロン・リビリン併用療法: n=6,617)

2) 投与中止率には地域差を認める。

・投与中止率	p値	オッズ比	95%信頼区間
・地域	0.027		
・女性	0.040	1.153	
・65歳以上	0.000	1.422	
・遺伝子型1	0.000	2.886	
・開始前PLT(低値)	0.000	0.965	

(ペグインターフェロン・リビリン併用療法: n=6,606)



平成 23 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 3 年目 26,126,000 円 計 89,462,000 円

I. 研究の意義

- (1) 網羅的全国調査により B 型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染の現状を調査し、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。
- (2) 小児における水平感染(父子感染を含む)の重要性を明らかにする。
- (3) 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。
- (4) 成人の B 型急性肝炎の現状、特に genotype A の浸淫度を明らかにしつつ、今後のわが国の HBV の拡大を、感染疫学的手法を用いて推計する。
- (5) 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。
- (6) 以上から、わが国における HBV universal vaccination の導入の可能性について検討する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 現行の HBV 母子感染の問題点を明らかにし、確実な予防対策の実施につなげていく。
- (2) 小児の HBV 水平感染の現状を調べ、その対策を立てる。
- (3) 今後のわが国における HBV の浸淫度を推計する。
- (4) 世界の多くの国が導入している universal vaccination の導入可否についての検討を行う。
- (5) 上記の研究結果を集約し、HBV 母子感染の予防対策を示す。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者(森島)

- (1) HBV 母子感染の全国調査(アンケート回収率 58%)を実施し、母子感染予防処置実施 2473 例のうち HBIG 投与の遅れ及び HB ワクチン既定外接種が合わせて 120 件にのぼることを明らかにした。
- (2) 研究班から海外に研究員を派遣し、世界の HBV 母子感染及び universal vaccination の現状(効果と問題点)について検討を加えた(平成 23 年 2 月国際会議)。
- (3) 日本小児科学会と連携し、HBV 母子感染予防の確実な実施を小児科医に訴えた。
- (4) 将来の universal vaccination の可能性も考慮し、新生児(0 ヶ月)からのワクチンの使用が可

能となるよう添付文書の改訂を依頼した。

・研究分担者(藤澤知雄)

HBV キャリア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、しかもトランスジェニックマウス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と思われた。

・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。また、生直後 HBs 抗原陽性となった幼児に HB ワクチンを継続実施し、キャリア化を高率に予防できることを示した。

・研究分担者(田尻仁)

大阪地区における HBV 母子感染の詳細な調査を実施し、同地区における水平感染(父子感染その他)が、高率に存在することを明らかにした。これは、森島の全国調査(25%)とほぼ同じ割合であった。また、小児期に HBV による肝硬変・肝癌が発症することを示した。

・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を検討し、従来の生後 2 ヶ月からのワクチン実施に比較し、ほぼ同程度に抗体価が上昇することを明らかにした。

・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を行った。

・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)

北関東地区において外国籍の母親に対する HBV 母子感染予防対策が十分行われていない現状を示した。

・研究分担者(茶山一彰, 泉並木)

成人における急性 B 型肝炎の現状特に HBV genotype A の拡大の追跡調査を実施した。

・研究分担者(木村宏)

HBV を含む母子感染(TORCH 症候群)の全国調査を実施し、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(田中英夫)

感染疫学的手法を用いて 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、今後成人を含めた感染予防の重要性を明らかにした。

・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した。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) HBV 母子感染予防措置の不完全実施例が全体の 5%と高率であり、何らかの対策が必要である。
- (2) HBV 水平感染、特に父子感染・施設内感染についてさらに実態を詳細に調査する必要がある。
- (3) (2)において 今回の調査から明らかになったキャリア児の体液(唾液・涙など)による水平感染の実態調査をし、感染予防策として重要な点を具体的に示すことが望まれる。
- (4) 小児のみならず、成人を含めた HBV の侵淫度を調査し、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)の有効性および抗体価の持続について検討し、現行の方式(生後 2 ヶ月からのワクチン実施)からの変更が可能か否かを検討する必要がある。

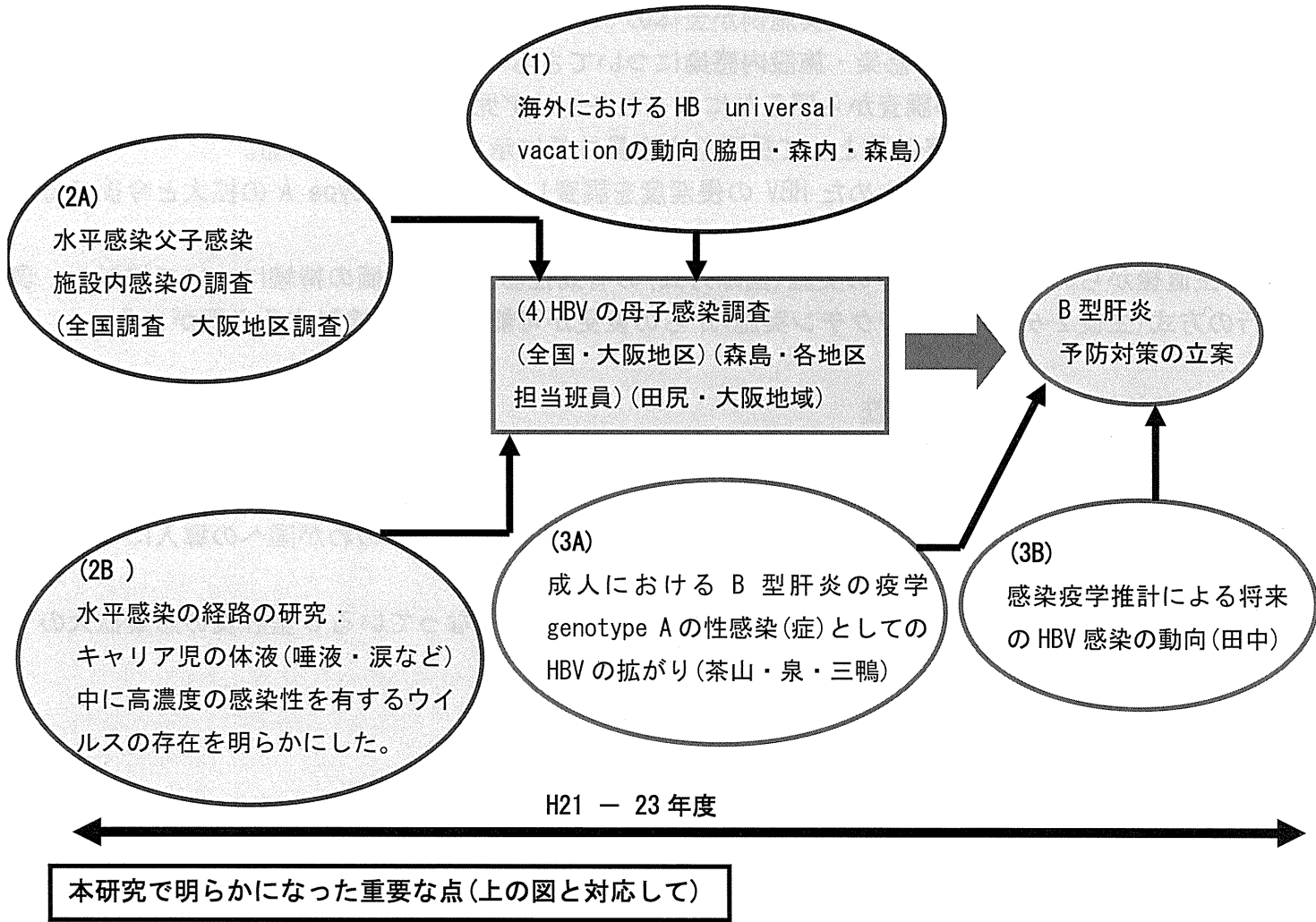
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 現在の予防対策の問題点を示し、改善策を明らかにした。
- (2) 小児の HBV キャリアから見た水平感染の重要性を示すことができた。
- (3) 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、その参考となる研究結果をまとめた。
- (4) 以上の結果から、本研究において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上で重要な知見を得ることができた。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- ・ Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. *Cancer Causes Control*. 2011 Mar;22(3):523-7. Epub 2010 Dec 30
- ・ 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.
- ・ 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

Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等



(1) 近年 universal vaccination を実施する国が増加している。

(2A・B) 全国疫学調査で小児の HBV キャリアにおいて水平感染時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。又、保育施設における感染予防が重要となる。

(3A・B) 推計年間 8,000 人の新規患者が生じている。成人における B 型急性肝炎に占める genotype A の割合は増加し 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(施設、症例)

- ①まだ症例の 2.6%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。
- ③HB ワクチンの接種時期が既定外な症例が 3.9% (98/2473 例) がある。
- ④初回の HBIG 投与もれ 9 例。同遅延 13 例。
- ⑤HBs 抗原陽転 2% (49/2473)
- ⑥小児キャリアのうち水平感染 26%と多く、うち家族内感染は 15% を占めた。

対策

- ・ 予防措置の徹底
- ・ HBs 抗原実施時期の明確化 (水平感染予防法など)
- ・ 添付文書の見直し
- ・ その他