

●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 センター長）
- ・ 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

※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。

【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ヵ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. 新しい急性膵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 61(5):765-73, 2012.

- (2) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepato Res.* 2012 Oct;42(10):958-965.
- (3) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1448-56.
- (4) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;27(9):1461-6.
- (5) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
- (6) Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. *Am J Hum Genet.* 2012 Oct 5;91(4):721-728.
- (7) 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* 2012 Mar;47(3):313-20. Epub 2011 Oct 25.
- (8) 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. *Hepato Res* 2011;41(10):936-945.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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]
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.]
- (16) 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.
- (17) 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]
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsunami 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.
- (24) 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.
- (25) 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.

