

- 会. 2011.8. 12-14. 東京
- 2) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一. PEG-IFN 単独療法が有効であった C 型肝炎ウイルス関連糸球体腎炎の一女兒例. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011.12.10. 岡山
- 3) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012.6.8. 金沢
- 4) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染予防目的でラミブジン投与した 1 妊婦例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会. 2012.7.10. 大宮
- 5) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 73 回名市大集談会. 2012.9.15. 名古屋
- 6) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人. HBV 母子感染ハイリスク妊婦へのラミブジン投与. 第 16 回東海小児感染症研究会. 2012.10.27. 名古屋
- 7) Kobayashi M, Sugiura T, Goto K, Endo T, Ito K, Suzumori N, Tanaka Y. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Nov 14-17, 2012. Taipei
- 8) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 高野智子, 田尻仁. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. 第 16 回中部出生前医療研究会. 2013.3.2. 名古屋
- 9) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 高野智子, 田尻仁. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. 第 258 回日本小児科学会東海地方会. 2013.5.19. 名古屋
- 10) Sugiura T, Tajiri H, Takano T, Goto K, Endo T, Ito K, Suzumori N, Tanaka Y. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in Japan. 11th World Congress of Perinatal Medicine. Jun 19-22, 2013. Moscow
- 11) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 高野智子, 田尻仁. 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. 第 30 回日本小児肝臓研究会. 2013.7.14. 埼玉
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1

| 症例 | 性 | 年齢 | 遺伝子型 | ウイルス量 | 治療期間(週) | 治療 | ウイルス陰性化(週) | SVR | 治療後観察期間 | IL28 |
|----|---|----|------|-------|---------|----|------------|-----|---------|------|
| 1 | F | 8 | 1b | 1300 | 52 | 完遂 | 8 | SVR | 4年 | TT |
| 2 | M | 5 | 2a | 1400 | 9 | 中止 | 8 | NVR | 6年 | TT |
| 3 | F | 16 | 2a | 1300 | 24 | 完遂 | 4 | SVR | 2年 | TT |
| 4 | M | 5 | 2a | 1000 | 48 | 完遂 | 8 | SVR | 2年 | TG |
| 5 | F | 10 | 2b | 75 | 48 | 完遂 | 4 | SVR | 2年 | ND |
| 6 | F | 12 | 2b | 1000 | 48 | 完遂 | 8 | SVR | 1年 | TT |
| 7 | M | 5 | 2a | 1000 | 48 | 完遂 | 4 | SVR | 1年 | TT |
| 8 | M | 3 | 2a | 1000 | 48 | 完遂 | 8 | SVR | 1年 | TT |

表 2

| Mother | 名市大 | 大阪(OGMC) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| Age | 33 | 31 |
| HBe-Ag (CLEIA) | (+) | (+) |
| HBV-DNA (Real time PCR) | 10000 ↑ | 994 |
| HBe-Ab | (-) | (-) |
| HBV-DNA (Real time PCR) | 9.1 log copies/ml | 9 log copies/ml |
| AST IU/l | 22 | 28 |
| ALT IU/l | 14 | 21 |
| First daughter | 名市大 | 大阪(OGMC) |
| Age | 3 | 3 |
| Gestational weeks | 40 | 40 |
| Delivery | Vaginal | Vaginal |
| Birth weight | 3110g | 2940g |
| Prophylaxis | HBIGx2+HBVaccinex3 | HBIGx2+HBVaccinex3 |
| HBsAg + 1year | 6 months | 3 months |
| HBe-Ag (CLEIA) | (+) | (+) |
| HBV-DNA (Real time PCR) | 1600 ↑ | 1799 |
| HBe-Ab | (-) | (-) |
| HBV-DNA (Real time PCR) | 7.5 log copies/ml | 9 log copies/ml |
| AST IU/l | 52 | 172 |
| ALT IU/l | 47 | 192 |
| Seond daughter | 名市大 | 大阪(OGMC) |
| Gestational weeks | 40 | 40 |
| Delivery | Vaginal | Vaginal |
| Birth weight | 3432g | 3512g |
| Prophylaxis | HBIGx2+HBVaccinex3 | HBIGx2+HBVaccinex3 |
| 1year | | |
| HBs-Ag | (-) | (-) |
| HBs-Ab (CLEIA) | (+) | (+) |
| AST IU/l | 998 | 72 |
| ALT IU/l | 44 | 39 |
| ALT IU/l | 18 | 14 |

図1. 小児HBV感染の感染経路
(1983-2013年)

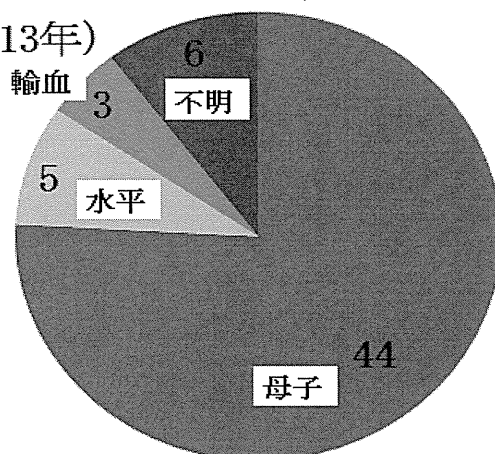


図2. 小児HBV感染の感染経路

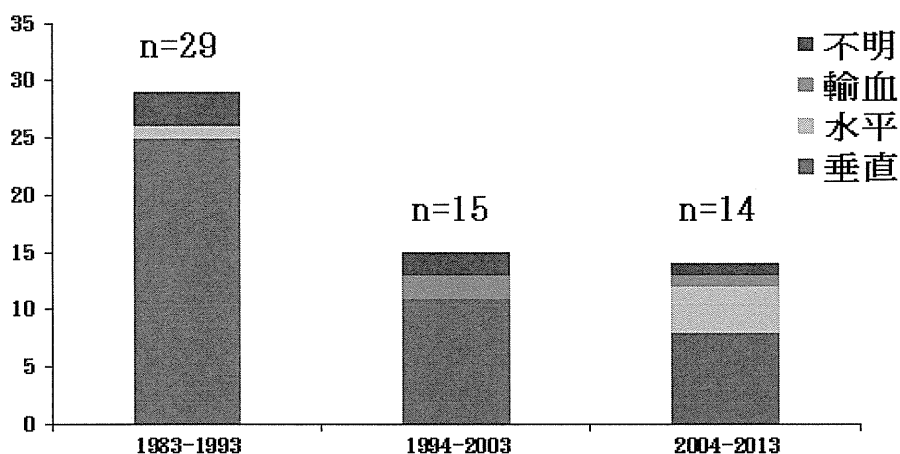


図3. HBワクチン接種者のHBs抗体価の平均
HBs Ab (mIU/ml)

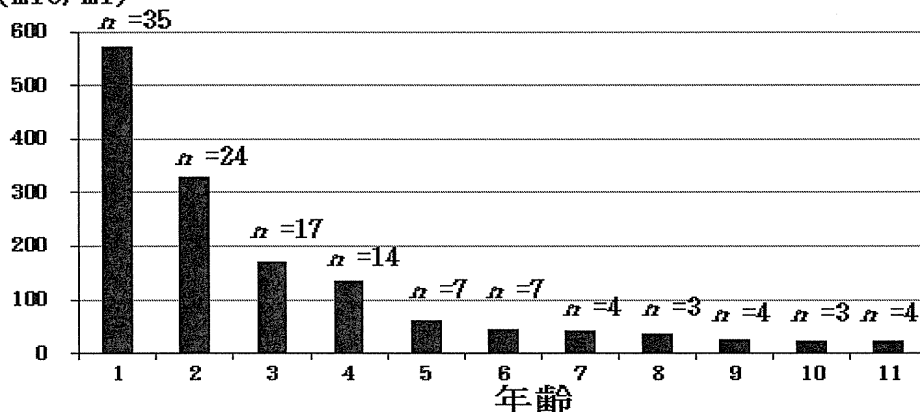


図4. HBワクチン接種者のHBs抗体価の平均

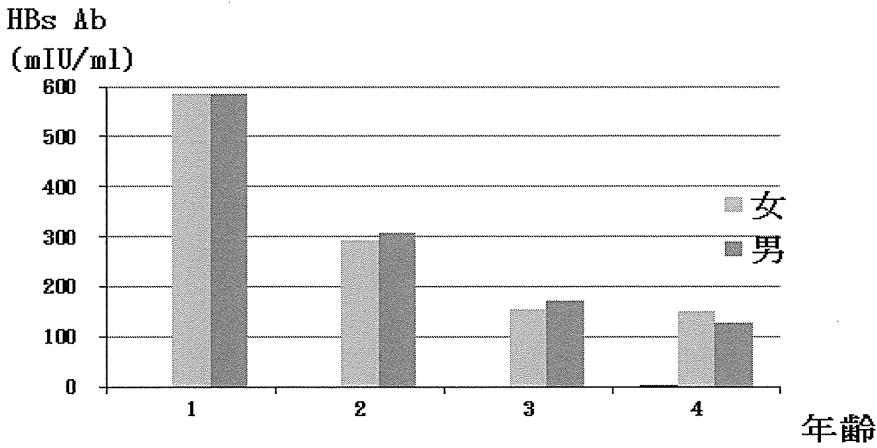
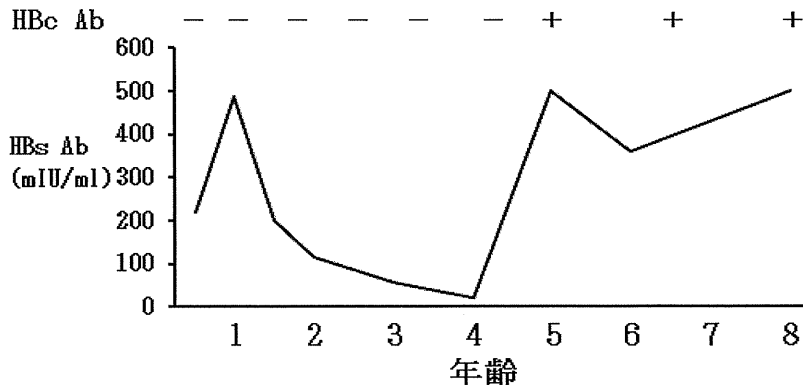


表3. 追加接種を実施した例

| 症例 | 年齢 | HBs抗体(IU/ml) |
|----|----|--------------|
| 1 | 1 | 14.2 |
| 2 | 2 | 10.5 |
| 3 | 4 | 10.0 |
| 4 | 9 | 10.0 |
| 5 | 9 | 11.1 |
| 6 | 11 | 12.0 |
| 7 | 11 | 3.0 |
| 8 | 11 | 16.7 |
| 9 | 18 | 4.7 |

図5. HBs抗体価の再上昇を認めた1例



厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究
総合研究報告書

治療効果を規定する宿主因子の検討

研究分担者 杉山真也 国立国際医療研究センター
肝炎免疫研究センター肝疾患研究部 上級研究員

研究要旨

C型慢性肝炎の治療効果を規定する因子として、IFN- λ 3の遺伝子型が関連することを示したが、直接的な発現量と疾患を結ぶデータは得られていなかった。そこで、我々はIFN- λ 3についてmRNAと血中タンパク量を特異的に定量する系の樹立を行った。リアルタイムPCRではIFN- λ 1、- λ 2、- λ 3について、 10^7 コピー/mLまでIFN- λ 遺伝子間の交差反応を認めず、10コピー/mLからの定量を実現した。また、IFN- λ 3特異的な抗体の取得に成功し、ELISAとCLEIA（化学発光系）系を樹立した。測定レンジとしては、CLEIAでは0.1 - 10,000 pg/mLで定量可能であった。IL28B遺伝子型が治療感受性型の患者においてIFN- λ 3が有意に高値を示した。さらに、治療抵抗性遺伝子型であってもHCVが排除された症例においてもIFN- λ 3が高値であることが明らかとなった。このことから、治療前のIFN- λ 3の発現量は直接治療効果と関連すると考えられた。

B型慢性肝炎の成立に関連するホスト因子の探索を行うことを目的としたゲノムワイド関連解析を実施した。検体としては、日本、韓国、香港、タイから収集した。日本人検体を用いたSNPsのGWASでHLA-DPに強い関連を認めた。バリデーション結果と合わせるとrs3077 ($p < 1.89 \times 10^{-12}$)とrs9277542 ($p < 9.69 \times 10^{-10}$)の有意差が確認された。さらに、慢性肝炎に関連するHLA-DP型の決定を行った。慢性肝炎の成立に関連するHLA型としては、HLA-DPB1*0501と*0901が検出された。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示すHLA型として、HLA-DPB1*0201、*0401、*0402が見いだされた。さらに、慢性肝炎と肝癌もしくは肝硬変の成立について比較解析を実施したところ、日本人と外国検体でいずれも、HLA-DPB1*0201が有意に肝癌の成立に抵抗性を示した。このことは、以上のことから、特定のHLA-DPB1型を保有する場合、慢性肝炎の成立しやすさや病態進展に影響をあたえることが明らかとなった。

A. 研究目的

(C型肝炎) IFN- λ ファミリーには3つの相同性の高い遺伝子が属しており、特に IFN- λ 2 と IFN- λ 3 の相同性は97%で、IFN- λ 1 と IFN- λ 2/3の間では81%である。そのため、各遺伝子を個別に定量することは困難であった。一方で、我々は全ゲノム関連解析を用いてC型慢性肝炎に治療効果に関連する遺伝子として IFN- λ 3 を同定した (Tanaka Y, Sugiyama M, et al. Nat Genet 2009)。そこで、我々は IFN- λ 3 について、mRNA と血中タンパク量を特異的に定量する系の樹立を行い、発現量と治療効果の関連を調べた。

(B型肝炎) B型慢性肝炎は主に母子感染で成立するが、近年の HBV/A 遺伝子型の感染拡大により、成人でも慢性肝炎もしくは急性肝炎の遷延化が観察され、問題となっている。この慢性感染が成立する原因は不明のままであった。本研究では、この慢性肝炎の成立に関連するホスト因子を探索するために SNPs を用いたゲノムワイド関連解析を行った。さらに、HLA型を決定することで、より詳細なデータ取得を行った。HLA型は人種や地域に大きく依存するため、対象としては、日本人だけでなく、アジアの他人種を用いた解析を行い、結果の汎用性について検証を行った。

B. 研究方法

(C型肝炎) (1) リアルタイム PCR での mRNA の定量系の樹立のために、IFN- λ 1、 λ 2、 λ 3 について、特異的なプローブとプライマーを設計した。測定サンプルの取得のために、細胞株 (HuH7、HepG2、Jurkat、HT-60、Raji) を IFN アルファ刺激した16時間後に LPS、polyIC、センダイウイルスで更に刺激を加えた。その後、経時的に2

時間おきで mRNA の回収を行った。

(2) 293T 細胞での組換え IFN- λ 3 発現を行い、その精製蛋白を抗原とした。それにより得られた複数種類の抗体について、免疫した抗原で反応性をスクリーニングし、IFN- λ 3 特異的に結合するモノクローナル抗体を選択した。(1)と同様の刺激方法で培養して得た細胞培養液を回収し、抗体反応性を検証した。この他に、健常者から得た血清と血漿を用いて阻害反応の有無を検証した。

(3) C型慢性肝炎患者の治療前の血液から PBMC を分離し、上記と同様の刺激を加えた。mRNA と蛋白質の定量には、それぞれ4時間と24時間後の回収を行った。

(B型肝炎) 本研究で、解析に使用できた検体数としては、日本人慢性肝炎488検体、自然治癒326検体、健常者464検体を使用した。韓国人検体としては、慢性肝炎251検体、自然治癒106検体、自然治癒140を準備した。香港からの検体は、慢性肝炎280検体、自然治癒84検体、健常者156検体であった。タイの検体は、慢性肝炎が369検体、自然治癒109検体、健常者122検体が解析可能であった。ゲノム解析手法では、スクリーニング解析として、アフィメトリクス社の SNPs チップを用いたゲノムワイド関連解析を実施した。続いて、検出された SNPs について、外国検体と日本人検体を用いたバリデーション試験を TaqMan にて実施した。HLA-DPB1 型の決定には、PCR-Luminex 法を使用して、4桁までの遺伝子型の決定を行った。

C. 研究結果

(C型肝炎) (1) mRNA 定量用に樹立した検査系の直線性と交差反応性を検証したところ、 10^7 コピー/mL まで IFN- λ 遺伝子

間の交差反応を認めず、10 コピー/mL からの定量を実現した。

(2) 293T 細胞で発現させた組み換え蛋白質を抗原としてマウスに免疫したところ、IFN- λ 3 特異的な抗体を複数クローン得ることが出来た。それらの抗体を応用して、血中もしくは細胞培養液中の IFN- λ 3 の定量系を作るために、ELISA を作成してその高感度化で CLEIA (化学発光系) を樹立した。測定レンジとしては、CLEIA では 0.1 - 10,000 pg/mL で定量可能であった。健常者検体で血液を使用した際の反応性を検証したが、特に目立った阻害反応はなく、良好な特異的反応と感度を示した。

(3) これらの実験系を用いて、C 型慢性肝炎患者の PBMC 中の mRNA と ex vivo 培養液中の IFN- λ 3 タンパクを定量した。その結果、治療感受性遺伝子型の患者において IFN- λ 3 が有意に高値を示した。さらに、治療抵抗性遺伝子型であっても HCV が排除された症例 (いわゆる例外症例) においても IFN- λ 3 が高値であることが明らかとなった。

(B 型肝炎) 日本人検体を用いた SNPs の GWAS を実施したところ、HLA-DP に強い関連を示した。この結果、rs3077

($p < 9.24 \times 10^{-7}$) と rs9277542 ($p < 3.15 \times 10^{-5}$) が有意であった。この結果は、Kamatani らが報告した内容と矛盾しなかった

(Kamatani et al. Nat Genet 2009)。続いて、新たな日本人検体と韓国人検体を用いてバリデーションを行ったところ、GWAS の結果と同様であった。GWAS とバリデーションの結果と合わせた解析では、rs3077 ($p < 1.89 \times 10^{-12}$) と rs9277542

($p < 9.69 \times 10^{-10}$) の有意差が確認された。さらに、慢性肝炎に関連する HLA-DP 型の決定を行った。慢性肝炎の成立に関連する

HLA 型としては、HLA-DPB1*0501 と *0901 が検出された。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA 型として、HLA-DPB1*0201、*0401、*0402 が見いだされた。検証実験のために、新たな日本人検体と外国検体での検証を行ったところ、慢性肝炎に抵抗性示す HLA-DPB1*0201 が外国検体と共通して有意であった。

さらに、慢性肝炎と肝癌もしくは肝硬変の成立について関連する HLA 型の比較を行った。その結果、日本人と外国人検体のいずれにおいても HLA-DPB1*0201 が有意差を示し、肝癌もしくは肝硬変の成立に抵抗性を示した。

D. 考察

(C 型肝炎) 治療前の IFN- λ 3 の発現量は直接治療効果と関連すると考えられ、IFN- λ 3 遺伝子型の判定よりも優れていると考えられた。以上のことから、今回開発した IFN- λ 3 特異的な定量系は基礎的な研究の進展だけでなく、臨床応用も期待できる有用なものであると考えられる。より正確なデータを得るためには、多くの検体での検証が必要である。

(B 型肝炎) 日本人の解析を実施して、B 型慢性肝炎に関連する遺伝子として、HLA-DPB1 を同定した。HLA 型は人種や地域によって様々な型と頻度の違いがあることが知られている。慢性肝炎は、患者の頻度が世界的に偏っている。特に、アジアとアフリカでは多数の患者数があり、人口の 8% 以上存在する国が多数ある。一方で、欧米では 2% 以下であり、感染の頻度についても人種差もしくは地域差が知られていた。今回同定した HLA-DPB1*0501 は特にアジア人で大半を占めることが既に報告されている。HLA-DPB1*0501 保有者は、日

本人や中国では 40%前後を占めるが、欧米で見ると 2%程度である。このことは、世界的に B 型慢性肝炎患者が、アジアに偏っていることを説明できるものかもしれない。逆に、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA-DPB1*0201 は欧米で 40%程度の存在頻度で、アジアでは 10%前後である。このことは、慢性肝炎が欧米地域でその頻度が低いことを説明できるものかもしれない。

E. 結論

(C 型肝炎) IFN- λ 遺伝子の特異的な mRNA 定量系を樹立した。また、IFN- λ 3 特異的な抗体を取得し、その高感度な蛋白定量系も確立した。

(B 型肝炎) B 型慢性肝炎に関連する HLA-DPB1 を同定した。特に慢性肝炎成立には HLA-DPB1*0501 と*0901 が関連した。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA 型として、HLA-DPB1*0201、*0401、*0402 を同定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusuhara H, Mizokami M, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter NTCP. *Hepatology*. 2013 Dec 21. Epub
- 2) Trinks J, Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Benetucci J, Giménez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubiña JR. In vitro replication competence of a Hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behavior regarding its parental genotypes. *J Gen Virol*. 2013 Sep 11. Epub
- 3) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2013 Jul 29. Epub
- 4) Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J, Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: in vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Jan 15;23(2):503-6.
- 5) Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K,

- Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M. Ex vivo induction of IFN- λ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2013 Apr 17.
- 6) Sunbul M, Khan A, Kurbanov F, Leblebicioglu H, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M. Tracing the Spread of Hepatitis C Virus in Turkey: A Phylogenetic Analysis. *Intervirology.* 2013 Mar 19.
- 7) Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, Takehara T. Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon- λ in response to hepatitis C virus. *Hepatology.* 2013 May;57(5):1705-15.
- 8) Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, Sugiyama M, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Sugauchi F, Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. *J Viral Hepat.* 2013 Apr;20(4):e27-36.
- 9) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 Nov 7 in press
- 10) Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(9):e44743.
- 11) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175.
- 12) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S,

- Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet*. 2012 Jun 19;13:47.
- 13) Sugiyama M, Kimura T, Naito S, Mukaide M, Shinauchi T, Ueno M, Ito K, Murata K, Mizokami M. Development of specific and quantitative real-time detection PCR and immunoassays for λ 3-interferon. *Hepatol Res*. 2012 Nov;42(11):1089-99.
- 14) 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. *Hepatol Res*. 2012 Oct;42(10):958-965.
- 15) 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.
- 16) Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):339-45.
- 17) Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic variation of the IL-28B promoter affecting gene expression. *PLoS One*. 2011;6(10):e26620.
- 18) Sugiyama M, Mizokami M. [Genome-wide association study and the clinical application to chronic hepatitis C]. *Uirusu*. 2011 Jun;61(1):15-24. Review. Japanese.
- 19) 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 Oct;41(10):936-45.
- 20) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting

- thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- 21) Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, Mizokami M, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res.* 2011 Jun;158(1-2):209-15.
- 22) 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, Yatsunashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1853-60.
- 23) Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: Genetic variation in IL-28B is associated with response to the therapy for chronic hepatitis C. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(3):263-9.
- 24) Tatematsu K, Tanaka Y, Sugiyama M, Sudoh M, Mizokami M. Host sphingolipid biosynthesis is a promising therapeutic target for the inhibition of hepatitis B virus replication. *J Med Virol.* 2011 Apr;83(4):587-93.
- 25) Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011 Mar;83(3):412-8.
- 26) Yuen MF, Wong DK, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, Mizokami M, Lai CL. Transmissibility of hepatitis B virus (HBV) infection through blood transfusion from blood donors with occult HBV infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 1;52(5):624-32.

2. 学会発表

- 1) 「キメラマウスでの B 型肝炎の病態進展に関わる分子機構の検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 シンポジウム SY-1-11 第 47 回日本肝臓学会総会、東京 2011 年 6 月 2 日
- 2) 「ホストのスフィンゴ脂質合成系を標的とした抗 HBV 薬のキメラマウスにおける検討」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 パネルディスカッション PD4-3 第 19 回日本消化器関連学会週間、福岡 2011 年 10 月 20 日
- 3) 「IL-28B 遺伝子周囲に存在する SNPs の機能解析と臨床的意義」杉山真也、

- 田中靖人、溝上雅史 シンポジウム
S2-13 第 19 回日本消化器関連学会週
間、福岡 2011 年 10 月 20 日
- 4) 「宿主・ウイルスゲノム解析による C
型肝炎の病態解明にむけて“Host and
viral genome analyses on hepatitis
C”」杉山真也 ワークショップ B1 国
立遺伝学研究所研究会 NIG
Workshop 国立遺伝学研究所 三島
2012 年 3 月 12 日
- 5) 「IL28B 特異的測定系の開発と臨床的
意義の検討」杉山真也、村田一素、溝
上雅史 シンポジウム S1-1 第 77 階
日本インターフェロン・サイトカイン
学会学術集会 神戸商工会議所 神戸
2012 年 6 月 21 日
- 6) 「C 型慢性肝炎と自然治癒に関連する
第二遺伝要因の探索とその応用」杉山
真也、平峯智、西田奈央、伊藤清顕、
村田一素、正木尚彦、井戸章雄、坪内
博仁、溝上雅史 ワークショップ
WS25-3 第 48 回日本肝臓学会総会
ポルテ金沢 金沢 2012 年 6 月 7 日
- 7) 「B 型肝炎ウイルス複製に関連する脂
質分子の同定とその効果」杉山真也、
田中靖人、溝上雅史 第 49 回日本肝臓
学会総会 シンポジウム 京王プラザ
ホテル 2013 年 6 月 7 日
- 8) 「Influence of genetic variation in
IL-28B promoter on the gene
expression levels」Masaya Sugiyama,
Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi,
and Masashi Mizokami Poster
VI-PO18-6 International Union of
Microbiological Societies Congresses
2011, Sapporo September 13, 2011
- 9) 「The impact of core promoter
mutations specific for hepatitis B
virus genotype D1 on viral
replication」Masaya Sugiyama,
Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi,
and Masashi Mizokami Poster 848
Asian Pacific Digestive Week 2011,
Singapore, 2nd October 2011
- 10) 「Host sphingolipid biosynthesis as a
therapeutic target for HBV
replication」Masaya Sugiyama,
Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi,
Masayuki Sudoh, and Masashi
Mizokami Poster P-1462, American
Association for the Study of Liver
Diseases, San Francisco, Nov 7th,
2011
- 11) 「Polymorphism of IL-28B promoter
region could improve the prediction
value of response to CHC treatment
following rs8099917 genotyping. 」
Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka,
Masashi Mizokami Poster P-407,
American Association for the Study
of Liver Diseases, San Francisco, Nov
5th, 2011
- 12) 「No infectivity of HBV DNA and
HBsAb double-positive sera in
uPA/SCID chimeric mouse」Masaya
Sugiyama, Miki Yoshida, Yuji Hoshi,
Yasumi Furui, Shigeharu Uchida,
Masashi Mizokami Poster PP10-010,
Asian Pacific Association for the
Study of the Liver, Taipei, Taiwan,
Feb 17th, 2012
- 13) 「Core promoter mutations specific
for hepatitis B virus genotype D1
regulating viral replication」Masaya
Sugiyama, Sachiko Sato, Yasuhito
Tanaka, Kiyooki Ito, Kazumoto

- Murata, Naohiko Masaki, and Masashi Mizokami Poster PP10-017, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, Feb 17th, 2012
- 14) 「The influence of specific mutations observed in core promoter region of HBV genotype D1 on viral replication.」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, Makoto Nakanishi and Masashi Mizokami Poster P-109 2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses Oxford, England Sep 25, 2012,
- 15) 「Genetic variation in IL-28B promoter region consisting of TA dinucleotide repeat could improve the prediction of chronic hepatitis C and spontaneous clearance with rs8099917 genotyping.」 Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, and Masashi Mizokami Poster P-1765, Oct 13th Boston, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, 2012
- 16) 「Polymorphisms consisting of (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene could improve the predictive value for HCV spontaneous clearance with IL28B SNPs.」 Masaya Sugiyama, Satoshi Hiramine, Norihiro Furusyo, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Masaaki Korenaga, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Jun Hayashi, and Masashi Mizokami The 64th Annual Meeting of the AASLD P-1426 Nov 4th 2013 Washington DC
- 17) 「Clinical and virological analysis on Hepatitis B virus genotype D」 Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, and Masashi Mizokami Symposium. Japan-Taiwan Research Symposium on Hepatitis B. Tokyo, Japan April 14th, 2013
- 18) 「Prediction improvement on the effect of interferon-based therapy and spontaneous clearance of hepatitis C using rs72258881 near IL-28B following rs8099917 」 Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, and Masashi Mizokami The International Liver Congress 2013: 48th Annual Meeting of EASL in Amsterdam, P-26th April 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究
総合研究報告書

一塩基遺伝子多型と自然経過での HBe 抗原セロコンバージョンの
関連について

| | | | | |
|-------|-------|------------|----------|-----|
| 研究分担者 | 乾 あやの | 済生会横浜市東部病院 | 小児肝臓消化器科 | 部長 |
| 研究協力者 | 小松 陽樹 | 東邦大学医療センター | 小児科 | 准教授 |
| 研究協力者 | 角田 知之 | 済生会横浜市東部病院 | 小児肝臓消化器科 | 医員 |
| 研究協力者 | 村上 潤 | 鳥取大学医学部 | 小児科 | 講師 |

研究要旨

小児 B 型慢性肝炎における一塩基遺伝子多型と自然経過での HBeAg セロコンバージョンとの関連を検討した。B 型慢性肝炎患者 109 例 (A 群: 10 歳以下で HBeAg セロコンバージョン; n=52, B 群: 20 歳以上で HBeAg セロコンバージョンまたは 20 歳以上でもセロコンバージョンしない; n=57) を対象に、成人において B 型肝炎ウイルス感染制御との関連が報告されている 7 か所の一塩基遺伝子多型 ①rs1800871 (*IL-10-819*), ②rs1800872 (*IL-10-592*), ③rs3077 (*HLA-DP A1*), ④rs9277535 (*HLA-DP B1*), ⑤rs7453920 (*HLA-DQ B2*), ⑥rs2856718 (*HLA-DQ B1*), ⑦rs8099917 (*IL-28B*) を解析対象とした。解析した 7 か所の遺伝子多型の中で、Logistic Regression 解析にて rs2856718 (*HLA-DQ B1*) に統計学的な有意差がみられた ($P < 0.05$)。しかし、日本人の成人で HBV 感染制御と強く関連している rs3077 (*HLA-DP A1*) では統計学的な有意差はみられなかった ($P = 0.07$)。rs2856718 (*HLA-DQ B1*) genotype GA は HBeAg 早期セロコンバージョン抑制に関連している可能性がある。

A. 研究目的

近年、日本人の成人を対象にした Genome-wide Association study (GWAS) において、B 型肝炎ウイルス感染を制御する一塩基多型 (SNPs) の存在が明らかとなった。しかし、小児に関しては不明である。本研究の目的は、小児 B 型慢性肝炎における HBeAg セロコンバージョンと SNPs との関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は済生会横浜病院小児科および鳥取大学医学部小児科でフォロー中の HBV キャリア 225 名 [初診時年齢; 0-44 歳 (median 6), M/F = 105/120] を対象とした。対象を 2 群に分け、G1 群を 10 歳以下で HBeAg セロコンバージョンした例、G2 群を 20 歳以上で HBeAg セロコンバージョンした、または、20 歳以上でもセロコンバー

ジョンしない例とした。G1群、G2群ともにインターフェロンや核酸アナログ製剤の投与は受け入っていない症例とした。遺伝子解析方法は、血清または全血を用いてDNAを抽出し、PCRを施行したのちダイレクトシーケンスを実施した。血清を用いた場合はnested PCRを施行した。B型肝炎ウイルスの病態と関連が報告されている一塩基遺伝子多型7か所、①rs1800871 (*IL-10-819*), ②rs1800872 (*IL-10-592*), ③rs3077 (*HLA-DPA1*), ④rs9277535 (*HLA-DPB1*), ⑤rs7453920 (*HLA-DQB1*), ⑥rs2856718 (*HLA-DQB1*), ⑦rs8099917 (*IL-28B*)を解析対象とした。統計計算：サンプル集団の偏りを調べるために、Hardy-Weinberg平衡検定を実施した。case-control association解析には期待値と比較して集団に偏りが無い場合 ($P > 0.05$) Chi-square testを用い、集団に偏りがある場合 ($P < 0.05$)はCochran-Armitage trend testを用いた。さらに、Logistic regressionモデルを用いてgenotype model, dominant model, recessive modelに関してcase-control association解析を実施した。すべての検定にはSNPAlyze Ver.8(DYNACOM, Chiba, Japan)を用いた。統計学的な有意差を0.05以下とした。

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について本人または患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。

C. 研究結果

225例中最終受診時のHBeAgセロコンバージョン例は115例であった(図1)。10歳以下でHBeAgセロコンバージョンし解析が可能な例は52例、20歳以上でセロコンバージョンもしくは20歳以上でもセロコンバージョンせず解析が可能な例は57例であった。合計109例の一塩基多型の解析を行った。患者背景を表1に示す。初診時年齢、性差、初診時のALT値で両群間に

有意差がみられた。

解析対象集団が任意交配のもとになりつつあるか検証するため、Hardy-Weinberg平衡検定を実施した(表2)。*IL10-819*、*HLA-DPA1*、*HLA-DPB1*以外ではHardy-Weinberg平衡検定で観察値と期待値に有意差がみられた。Hardy-Weinberg平衡検定で偏りが無いと判断されたSNPs *IL10-819*、*HLA-DPA1*、*HLA-DPB1*のChi-square testは、recessive model, dominant model, allele model, genotype modelはいずれも両群間に有意差はなかったが、*HLA-DPA1* dominant model ($P=0.070$)及び、allele model($P=0.073$)にて弱い関連がみられた(表3)。一方、Cochran-Armitage trend testを用いたgenotype modelではいずれのSNPsも有意差は得られなかった(表4)。

さらに、Logistic regression解析を用いたcase(早期セロコンバージョン)-control(非早期セロコンバージョン) association解析では、*HLA-DQB1*にgenotype model (AA vs GA, $P=0.032$, OR 0.344; IC 0.143-0.826)で有意差がみられた(表5)。日本人の成人においてHBV感染制御と強い関連があるrs3077 *HLA-DPA1*はrecessive model (TC+TT vs +CC, $P=0.067$, OR 2.016; IC 0.940-4.323)にて弱い関連を示したが、統計学的な有意差はみられなかった。

D. 考察

成人においてB型肝炎ウイルス感染制御に関連があると報告された一塩基遺伝子多型を解析した。rs2856718 (*HLA-DQB1*) genotype GAはHBeAg早期セロコンバージョンを抑制すると考えられた。しかし、rs2856718(*HLA-DQB1*)ではdominant model, recessive modelともに有意差がみられず、今後さらに検討が必要と考えられ

た。統計学的な有意差は得られなかったが、rs3077 (*HLA-DPA1*)はHBeAg 早期セロコンバージョンに促進に寄与する可能性が示唆された。

両群間の患者背景で年齢、性差、初診時 ALT 値に有意差がみられた。年齢はグループの定義が 20 歳以上であるため、有意差が生じた。性差は G2 群の対象に母子感染予防や母子感染が成立した母子で共に通院している親子が多数含まれたため、G2 群の女性の割合が高率になってしまった。しかし、女性はセロコンバージョンに有利な宿主因子であり、結果には重大な影響を及ぼさないと考えた。ALT 値に有意差がみられた原因としては、ALT 値の異常が持続する症例が専門施設へ紹介される場合が多く、G1 群での ALT 値の高値は紹介例が多数含まれたことが原因と考えられた。Hardy-Weinberg 平衡検定で偏りがみられた原因として、紹介患者や母子感染が成立している症例が多い、兄弟や親子で含まれている症例があるなどが集団の偏りの原因と考えられた。

小児での HBeAg 早期セロコンバージョンに関与する SNPs の存在は、HBeAg セロコンバージョンを目指した IFN などの治療選択のひとつの指標となる可能性がある。

E. 結論

rs2856718 (*HLA-DQ B1*) genotype GA は HBeAg セロコンバージョンの抑制に関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

- 2) 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)
- 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 41:936-945(2011)
- 4) 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)
- 5) 小松陽樹、藤澤知雄: B 型肝炎 小児科 52:19-28(2011)
- 6) 藤澤知雄: B 型肝炎ウイルスマーカー 小児内科 43:278-282(2011)
- 7) 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(増刊号):390-396(2011)
- 8) 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)
- 9) 乾あやの: 小児の黄疸 日本医師会雑誌 140 特別号(2);S316-S319(2011)
- 10) 角田知之、乾あやの: 皮膚が黄色い 小児内科 43:1646-1649(2011)
- 11) 藤澤知雄: C 型肝炎ウイルスマーカー 小児内科 43:1101-1105(2011)
- 12) 藤澤知雄: 1 か月健診での黄疸の対応

- について教えてください 小児内科
43(増刊号):226-228(2011)
- 13) 小松陽樹、藤澤知雄：HBs 抗原陽生児をみつけた場合の対応はどうすればよいですか 小児内科 43(増刊号);726-728(2011)
 - 14) 藤澤知雄：母体感染スクリーニング検査陽性者から出生した新生児への対応 周産期医学 42(2):231-235(2012)
 - 15) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：慢性ウイルス性肝炎（B・C 型肝炎） 小児科臨床 65(4):866-872(2012)
 - 16) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄：世界標準の B 型肝炎予防法 小児内科 44(6):922-926(2012)
 - 17) 藤澤知雄、角田知之、十河剛、乾あやの、小松陽樹：B 型肝炎、C 型肝炎 小児内科 44(7):1093-1098(2012)
 - 18) 乾あやの、角田知之、川本愛里、藤原伸一、伊地知園子、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：父親が B 型肝炎ウイルスのキャリアです。子どもには B 型肝炎ワクチンを受けさせたほうがよいですか 小児科診療 70(10):1827-1834(2012)
 - 19) 藤澤知雄：B 型肝炎ワクチンの定期接種がなぜ必要なのか 東京小児科医会報 105 号 31(2):76-82(2012)
 - 20) 藤澤知雄：肝炎ウイルスワクチン—B 型肝炎ワクチン、C 型肝炎ワクチン—保健の科学 54(12):822-826(2012)
 - 21) 藤澤知雄：わが国の B 型肝炎予防体制の現状と課題 医学のあゆみ 244(1):105-111(2012)
 - 22) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄：B 型肝炎 臨床とウイルス 40(1):20-27(2012)
 - 23) 藤澤知雄：B 型肝炎ワクチン 小児科学レクチャー 2(2):377-383(2012)
 - 24) 四柳宏、田中靖人、齋藤昭彦、梅村武史、伊藤清頭、柘植雅貴、高橋洋一、中西裕之、吉田香奈子、世古口悟、高橋秀明、林和彦、田尻仁、小松陽樹、菅内文中、田尻和人、上田佳秀、奥瀬千晃、八橋弘、溝上雅史：B 型肝炎 universal vaccination について 肝臓 53(2):117-130(2012)
 - 25) Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tsuyoshi Sogo, Akihiko Tateno, Reiko Shimokawa, Tomoo Fujisawa.:Tears from children with chronic hepatitis B virus(HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. The Journal Infectious Disease 206(4):478-485(2012)
 - 26) 十河剛、森實雅司、乾あやの、藤澤知雄：小児急性肝不全の内科的治療戦略 日本小児科学会雑誌 117 (4) ; 718-731 (2013)
 - 27) 藤澤知雄：小児期に B 型肝炎ワクチン接種がなぜ必要なのか—B 型肝炎ワクチンの定期接種化に向けて— 日本小児科医会会報 (46) ;150-154 (2013)
 - 28) Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Tomoo Fujisawa. :Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection. Hepatology Research 43:327-338 (2013)
 - 29) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fumisawa. Effects of pegylated interferon- α -2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013 Mar 27(Epub ahead of print)
 - 30) 乾あやの、角田知之、川本愛里：ウイ

ルス性肝炎, その他の慢性肝疾患 診療と治療 101 (12); 1877-1880 (2013)

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. (2011/4/30-5/3 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. (2011/4/30-5/3 Denver, Colorado, USA)
- 3) (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 DISEASE. (2011/6/7-11 Hague, Netherlands)
- 4) 田尻仁、藤澤知雄. 2006~2008年の3年間を対象としたB型肝炎母子感染実態の全国アンケート調査. 第47回日本肝臓学会総会 (2011/6/2-3 東京)
- 5) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 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 (2011/6/2-3 東京)
- 6) 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河剛. 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 (2011/6/2-3 東京)
- 7) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄. 小児B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の使用経験. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011/8/12-14 東京)
- 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 (2011/8/12-14 東京)
- 9) 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 (2011/9/17 横浜)
- 10) 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 (2011/10/8-9 盛岡)
- 11) 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 (2011/10/20-21 盛岡)
- 12) 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 (2011/10/20-21 盛岡)
- 13) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor cloneを含めたG145変異株の頻度. 第15回日本肝臓学会大会 (2011/10/20-21 盛岡)
- 14) 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

- ン投与の有用性. 第 43 回日本小児感染症学会・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 15) 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・学術集会 (2011/10/29-30 岡山)
- 16) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄: 小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの副作用 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 17) 小松陽樹、角田知之、乾あやの、十河剛、藤澤知雄: 小児 C 型慢性肝炎における IL28B 遺伝子多型と response-guided PEG-IFN 治療の効果 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 18) 和田宏来、工藤豊一郎、田澤雄作、虻川大樹、木村昭彦、村山圭、乾あやの、鹿毛政義、須磨崎亮: 乳児胆汁うっ滞疾患の診断用ウェブサイト「乳児黄疸ネット」の作製 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 19) 十河剛、角田知之、川本愛里、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 消化管外来における小児の上腹部症状に対する漢方処方 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 20) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 母子感染による C 型慢性肝炎の母児に対する同時治療の経験 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012/4/20-22 福岡)
- 21) 小松陽樹、乾あやの、角田知之、十河剛、藤澤知雄: 小児 C 型慢性肝炎における response-guided ペグインターフェロン治療の効果と IL28B 遺伝子多型の関連について 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 22) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄: 小児肝臓専門施設における C 型慢性肝炎治療 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 23) 十河剛、垣内俊彦、福田晃也、阪本靖介、小松陽樹、乾あやの、笠原群生、藤澤知雄: 小児の劇症肝不全における新『劇症肝炎対する肝移植適応ガイドライン』の有用性の検討 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 24) 乾あやの、角田知之、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄、阿部賢治: 小児期の HBV 関連肝細胞癌の発生に関する検討 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 25) 角田知之、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法と身長発育の関連 第 48 回日本肝臓学会総会 (2012/6/7-8 金沢)
- 26) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤: 2011 年小児急性肝不全全国調査 (1) — 転帰と成因について — 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 27) 虫明聡太郎、藤澤知雄、位田忍、乾あやの、工藤豊一郎、近藤宏樹、須磨崎亮、十河剛、長田郁夫、長谷川泰浩、別所一彦、松井陽、村上潤: 2011 年小児劇症肝不全全国調査結果 (2) — 成人新ガイドラインスコアの小児症例における有用性について — 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)
- 28) 伊地知園子、角田知之、川本愛里、藤原伸一、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: Genotype A による HBV の家族内感染例 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2012/7/14-15 大阪)

- 29) 藤澤知雄：なぜ B 型肝炎ワクチンの定期接種が必要になったのか 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 30) 乾あやの、角田知之、川本愛里、藤原伸一、伊地知園子、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。小児肝臓専門施設における連携による C 型慢性肝炎の診療。第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 31) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、角田知之、藤澤知雄。世界の B 型肝炎ウイルス感染予防戦略。第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 32) 岩澤堅太郎、乾あやの、近藤健夫、角田知之、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。HBV 母子感染例における HBIG+HB ワクチン投与の有用性。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 33) 角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄。小児期 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法の成長への影響。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 34) 乾あやの、角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。小児肝臓専門施設における C 型慢性肝炎診療。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 35) Tomoo Fujisawa. Importance of prevention for horizontal HBV infection in children. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013/10/31-11/3 Tokyo)
- 36) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Takeo Kondo, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. Effects of pegylated interferon α 2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013/10/31-11/3 Tokyo)
- 37) 岩澤堅太郎、乾あやの、角田知之、近藤健夫、川本愛里、十河剛、藤澤知雄。HBV 母子感染予防不成功例に対する HB ワクチン療法の有用性。第 325 回日本小児科学会神奈川県地方会、第 55 回小児科分科会 (2013/11/16 横浜)
- 38) 田尻仁、高野智子、乾あやの、三善陽子、村上潤。小児 B 型肝炎の全国多施設調査：感染経路とゲノタイプの経年的推移に関する検討。第 40 回日本肝臓学会西部会 (2013/12/6-7 岐阜)
- H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし