

201423001A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡本宏明

平成27(2015)年3月

報告書の〔修正〕について

個人情報に記載されていたため、以下の通り〔修正〕しました。

文献番号：201423001A

課題番号：H24-肝炎-一般-002

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）

年度・研究成果の区別：平成26年度 総括・分担研究報告書

研究課題名：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、治療等
に関する研究

研究代表者名：岡本 宏明

【修正箇所】

見開き 様式 A (8) 厚生労働科学研究費補助金研究報告書

【修正理由】

研究代表者個人の自宅住所であり、個人情報に相当するため

平成30年7月10日

研究代表者 岡本 宏明

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）

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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡本宏明

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

研究代表者報告：平成 26 年度総括研究報告	(岡本宏明)	-----	1
------------------------	--------	-------	---

II. 分担研究報告書

1. 国立病院共同研究・急性肝炎調査結果と A 型肝炎重症化の検討	(八橋弘)	-----	27
2. わが国における A 型および E 型の急性肝不全の実態調査報告	(中山伸朗)	-----	29
3. 日本における 2014 年の A 型肝炎流行状況の分子疫学的解析	(石井孝司)	-----	35
4. 市中病院における A 型肝炎の genotype 変遷：本年度流行型との関連	(川上万里)	-----	41
5. A 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス剤の開発	(横須賀収)	-----	45
6. 北海道地区献血者集団における HEV 感染の実態解明	(日野学)	-----	47
7. 北海道内における 4 型 E 型肝炎ウイルスの検出状況 (2004~2014)	(石田勢津子)	-----	50
8. HEV 急性感染による肝炎の重症化に与る因子に対する研究	(姜貞憲)	-----	53
9. 当科における A 型および E 型肝炎の臨床的・肝組織学的比較検討	(鈴木一幸)	-----	58
10. E 型肝炎発生数に偏りが認められる三重県北中部及び南部地域における、健診受診者血清を使用した HEV-IgG 抗体陽性率の測定	(岡野宏)	-----	62
11. 岐阜市近郊で短期間に異なる遺伝子配列を持つ E 型肝炎ウイルス株によって発症した急性 E 型肝炎の 6 例	(中野達徳)	-----	65
12. 肝移植患者における E 型肝炎ウイルス感染状況の全国実態調査	(大河内信弘)	-----	69
13. 生体肝移植後に発症しリバビリン治療が奏功した慢性 E 型肝炎の 1 例 (症例報告)	(田中智大)	-----	72

14.	生体肝移植患者におけるE型肝炎ウイルス感染（症例報告）	（吉住朋晴）	-----	76
15.	ヒト・動物・食品からのA型及びE型肝炎ウイルス検出と塩基配列解析	（新井雅裕）	-----	78
16.	国内感染型E型肝炎255例の分子疫学的・分子ウイルス学的解析	（高橋雅春、岡本宏明）	-----	81
17.	フェレットE型肝炎ウイルス様粒子の作製およびその応用	（李天成）	-----	83
18.	E型肝炎ウイルス遺伝子における5'非翻訳領域の構造と機能の解析	（小林富成、岡本宏明）	-----	87
19.	E型肝炎ウイルスの細胞侵入機構の解析	（長嶋茂雄、岡本宏明）	-----	89
III.	研究成果の刊行に関する一覧表		-----	93
IV.	研究成果の刊行物・別刷り		-----	99

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業)
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
平成26年度総括研究報告
(3年計画の3年目)

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 教授

研究要旨: A型肝炎について、1)2014年春に全国的な流行があり、過去10年間で最も多い届け出患者数(432例)であったこと、2)その流行ではIA型の同一株が約65%を占め、広域に流通した共通の感染源による同時感染の可能性が示唆されたこと、3)高齢者で昏睡型の症例が多く、多彩な合併症を併発することが予後不良の要因となっていること、4)A型肝炎流行地への渡航前のみならず、高齢者や介護従事者などへのA型肝炎ワクチン接種を積極的に推奨すべきであること、また5)La蛋白の発現を抑制するJAK阻害剤(AG490, SD-1029)がHAV増殖を抑制し、新規治療薬の候補となりうること、などが示された。E型肝炎については、1)2014年の届け出患者数が過去最高の151例であったこと、2)北海道の献血者でのHEV-NATが20検体プールから個別検査に移行し、検出感度が上昇した結果、10,000人当たり0.6人から2.2人のHEV RNA陽性率になったこと、3)肝移植後患者でのHEV感染状況の全国調査(17施設、1,978例)を実施した結果、2例の慢性HEV感染例が認められ、ともに周術期の輸血が感染原因であったことが判明し、1例ではリバビリン治療により著効が得られたこと、4)希有ながら3f型HEVの国内感染が認められたこと、5)フェレットにおけるferret HEVの感染により肝障害を伴う一過性感染と持続感染が認められ、急性・慢性E型肝炎の動物モデルとして期待できること、6)HEVの細胞への侵入には粒子表面の膜の有無に関わらず、クラスリン依存性のエンドサイトーシスが重要であること、7)RNAポリメラーゼ阻害剤である2'-C-methylcytidineが治療薬として有望であることなど、病態解明、治療法の確立や感染予防対策の構築に資する多くの成果が班員及び班友の協力によって得られた。

〈研究分担者(班員)〉

新井雅裕 東芝病院 院長
鈴木一幸 岩手医科大学 名誉教授、盛岡大学栄養科学部 教授
横須賀収 千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学 教授
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長
日野 学 日本赤十字社 血液事業本部 製造販売総括管理監
中山伸朗 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 准教授
姜 貞憲 手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長
李 天成 国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官
石井孝司 国立感染症研究所ウイルス第二部 室長
大河内信弘 筑波大学医学医療系消化器外科 教授

〈研究協力者(班友)〉

石田勢津子(北海道立衛生研究所)、水尾仁志、古

山準一(北海道勤労者医療協会勤医協中央病院)、矢崎康幸(小林病院内科)、田辺利男(道東勤労者医療協会道東勤医協ねむろ医院)、後藤隆(秋田大学医学部内科学講座消化器内科学分野・神経内科学分野(第一内科))、上野義之(山形大学医学部内科学第二講座)、井上淳(東北大学医学部消化器内科)、中山晴夫(いわき市立総合磐城共立病院消化器内科)、相川達也、津田文男(相川内科病院)、高木均(くすの木病院)、磯田憲夫(自治医科大学消化器・肝臓内科)、高橋雅春、長嶋茂雄、西澤勉、小林富成、吉林台(自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門)、妻神重彦(公立福生病院内科)、時田元(国家公務員共済組合連合会三宿病院消化器科・臨床検査科)、佐藤幸浩(かみいち総合病院内科)、清水裕子(公立陶生病院消化器内科)、中野達徳(藤田保健衛生大学医学部七栗サナトリウム内科)、岡野宏(三重厚生連鈴鹿中央総合病院消化器内科)、川上万里(岡山済生会総合病院内科)、田中智大(東京大学臓器移植医療部)、吉住朋晴(九州大学消化器・総合外科)

A. 研究目的

経口感染によるウイルス性肝炎(A型及びE型)の動向を調査し、感染源・感染経路を明らかにするとともに、病態解明、及び治療法・予防法の確立を目指す。A型肝炎ウイルス(HAV)及びE型肝炎ウイルス(HEV)の遺伝的多様性に関する知見を蓄積し、理解を深化させる。さらに、HAVワクチンの接種対象をより明確なものとし、普及・啓発を行うと同時に、より効果的なHEVワクチンの開発を目標とする。加えて、わが国に於ける慢性HEV感染の実態とその病態を明らかにする。

B. 研究方法

A型肝炎とE型肝炎の発生動向と重症化リスク因子の調査、感染実態の調査、ヒト・動物・食品からのHAVならびにHEVの検出とウイルス株塩基配列の蒐集と解析、HEV宿主動物調査、食品媒介感染の可能性の調査、細胞培養系を用いた増殖機構の解明、抗ウイルス剤、ワクチン開発のための予備的検討などによる。

なお、すべての調査・研究は、個人情報保護及び「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」を旨とする倫理規定を遵守して行なわれた。

C. 研究結果及び考察

今年度の研究成果の概要を研究代表者、研究分担者及び研究協力者別に記すが、詳細については該当する分担研究報告(項目Ⅱ)及び研究成果の刊行物・別刷(項目Ⅳ)をご参照戴きたい。

研究代表者(岡本宏明)

E型肝炎の臨床病態とHEV遺伝子型：E型肝炎の診断や治療の一助とすることを目的として、これまでに研究代表者が所属する施設(自治医大ウイルス学教室)で解析を行った全国29都道府県の国内感染E型肝炎患者255症例について、分子疫学的・分子ウイルス学的特徴を検討した。E型肝炎患者は北日本に多く、関東以北に196症例(77%)が集中していた。また、80%が男性で、年齢は57.6±13.2歳であり、中高年の男性患者が多かった。原因HEVの地域ごとの遺伝子型分布を見ると、北海道地方では4型が多く約8割を占めたが、東北地方以南においては3型が主体であった。AST、ALTおよび総ビリルビンのピーク値はいずれも遺伝子型4型感染患者の方が3型の患者よりも統計学的に有意に高値であり、PT%値が60%および40%以下まで低下する患者の割合およびE型劇症肝炎を発症する患者の割合も4型の方が3型よりも高かった。また、遺伝子型4型HEV感染

患者では3型感染患者よりもHEV titerが高く、ウイルス血症の期間が長かった。以上より、4型HEVは3型HEVよりも増殖性が高く、これが4型HEV感染患者の方が臨床的に重症化し易いウイルス側の主因となっていると考えられた。

ヨーロッパ諸国に多い3f型HEVの国内感染：これまでにわが国のE型肝炎患者や飼育ブタ、野生のイノシシ、シカ、マングースから分離された3型HEVは3b型(3jp型：日本固有型)と3a型(3us型：米国型)、3e型(3sp型：スペインなどの欧州諸国で多い型)のいずれかのsubgenotypeに分類されてきた。しかし、海外渡航歴がない群馬県在住のE型肝炎患者からヨーロッパ諸国やタイに分布することが知られている3f型HEVが分離された。発症約2ヵ月前に国内の食材会社から宅配便で購入したブタ肝臓の摂食歴があったことから、この3f株は国内の豚由来のHEV株と考えられた。これまで日本人患者由来としてデータベースのみで公開されている3f型HEVの2株はタイ由来の3f型HEVとの類似性が高いが、本症例から分離された3f型HEVはスペインのブタ由来HEVと同一クラスターに属した。また、ウイルス株の同一性の一つの指標になるORF1の超可変領域(HVR)の長さもスペイン株に一致していた。ヨーロッパでは3f株による劇症肝炎の報告もあり、当該株による感染の監視は重要である。

E型肝炎ウイルスゲノムの5'非翻訳領域の構造と機能：HEVのゲノムRNAの5'末端には25塩基からなる非翻訳領域(UTR)が存在し、3塩基対のステム構造(nt 1-3: nt 22-24)、6塩基対のステム構造(nt 4-9: nt 14-19)、4塩基対のループ構造(nt 10-13)、2塩基のバルジ構造(nt 20-21)からなる二次構造を形成していると予測されているが、その機能は未だ不明である。5'UTRに変異を導入し、それぞれの変異がHEVの増殖に与える影響を解析することにより、HEVの増殖における5'UTRの機能を明らかにすることを目的とした。5'UTRのステム構造、バルジ構造のどちらが欠けてもHEVの増殖が抑制されたことから、5'UTRの二次構造がHEVの増殖効率に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、構造だけではなく塩基配列も増殖の効率に影響しており、ステム構造の中央の2つのGCペアがウイルスの複製において特に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに興味深いことに、完全には増殖能を失わなかった変異ウイルスを培養細胞に接種し、培養を継続すると野生型の塩基に戻る変異(復帰変異)も認められた。これらは、ウイルス増殖の制御に繋がりうる知見であり、HEV感染の予防や治療に役立てたい。

HEV の細胞侵入機構の解析: HEV はノンエンベロープウイルスであり、胆汁中や糞便中に排泄されたウイルス粒子はエンベロープに覆われていない。しかし、培養上清および血清中の HEV 粒子の表面には、宿主細胞のエンドソームに由来する膜成分が存在する。HEV は生体内で 2 つの異なる粒子形態をとるだけでなく、膜の有無に関わらず培養細胞に対して同等の感染性を有していることが明らかとなっている。しかし、HEV の細胞侵入機構は解明されておらず、血清中や培養上清中の HEV 粒子が何故、糞便中の HEV 粒子と同等の感染性を有するのかも分かっていない。そこで、本研究では異なる粒子形態をとる HEV の細胞侵入機構を解析した。

その結果、ノンエンベロープウイルス様の HEV 粒子とエンベロープウイルス様の HEV 粒子は、どちらも受容体を介したクラスリン依存性エンドサイトーシスにより、宿主細胞に侵入することが明らかになった。また、これらのエンドサイトーシスには膜の有無に関わらず、ダイナミンならびにメンブレンコレステロールが重要であることが示された。さらに、HEV の細胞内侵入は、エンドソーム内の酸性 pH 依存性であることが明らかとなったが、その依存性は膜に覆われたウイルス粒子でより強く、膜に覆われていない粒子では、pH に依存しない別の機構の存在が示唆された。

培養細胞を用いた HEV に対する抗ウイルス薬の検討: 培養細胞で増殖している native HEV に対する抗ウイルス効果を各種薬剤について検討した。リバビリン、アマンタジン、IFN α 、IFN λ 1-IFN λ 3 等の薬剤が HEV の増殖を抑制することは昨年度報告した通りであるが、RNA 依存性 RNA polymerase の阻害剤のなかでも 2'-C-methylcytidine は単独で HEV の増殖を濃度依存性に抑制し、薬剤非存在下では 10⁹ copies/ml の HEV が培養上清中に放出されるにも拘わらず、2'-C-methylcytidine 存在下では検出感度以下になることが分かった。2 剤併用がより有効であり、HEV RNA の陰性化、並びにその持続が確認された。臨床への応用が期待される。

研究分担者(八橋弘)

国立病院急性肝炎共同研究班参加 34 施設による全国調査(2013 年): 急性肝炎の症例登録数は 88 例であり、A 型 9 例(10.2%)、B 型 31 例(35.2%)、C 型 12 例(13.6%)、E 型 7 例(8.0%)、非 ABCE 型 29 例(33.9%)であった。A 型肝炎例の年齢中央値は 39.6 歳(20-66 歳)で、3 例が重症型(PT < 40%、脳症なし)であったが、死亡例はなかった。一方、E 型肝炎例の年齢中央値は 58.3 歳(38

-88 歳)と高かったが、重症型(PT < 40%、脳症なし)は 1 例(14.2%)のみで、死亡例もなかった。重症型の 1 例は 4 型 HEV の感染例であり、残りの非重症型 6 例はいずれも 3 型 HEV の感染例であった。いずれも海外渡航歴はなく、国内感染例であった。

2014 年 1 月から 3 月の A 型肝炎: 2014 年 1~3 月には全国的な流行が認められ、3 ヶ月間で 14 例の A 型肝炎患者が報告された。そのうち瀬戸内海周辺の 5 医療機関から 8 例(57.1%)が報告された。

近年の E 型肝炎の特徴: 海外渡航歴のある E 型肝炎症例は 2010 年から報告されておらず、最近はすべて国内感染例である。2012 年には初めて E 型肝炎の死亡例が報告され、genotype 4 型であった。今後の動向を注意深く観測していく必要がある。

研究分担者(中山伸朗)

2013 年に発症した急性肝不全の全国調査: A 型の急性肝不全症例数は、2 年連続で前年より減少して 7 例の登録に留まり、急性肝不全の 2.5% (7/276)、劇症肝炎の成因に起因する急性肝不全症例の 3.2% (7/219) を占めるに過ぎなかった。昏睡型の 2 例はともに年齢的に肝移植の適応なく、内科的治療が実施されたが、死亡した。非昏睡型の 5 例は内科的治療で全例が救命された。E 型の急性肝不全症例として 5 例が登録され、4 例が非昏睡型で、内科的に救命された。昏睡型は、脳内出血を併発した亜急性型 1 例で、肝移植の適応なしとされ、人工肝補助療法を実施されたが、死亡した。

2010-2013 年の 4 年間の A 型と E 型の急性肝不全症例の全国調査: A 型および E 型急性肝不全 65 症例において、病型、予後と背景因子の関連を検討した結果、高齢者で昏睡型の症例が多く、多彩な合併症を併発することが予後不良の要因になっていると考えられた。

研究分担者(石井孝司)

2014 年春季の A 型肝炎の流行: A 型肝炎の報告数は、第 6 週から増加傾向を示し、ピークとなった第 10 週では 60 例を超えた。最終的に 42 都道府県から累積 432 例の報告となり、最近の 10 年間では最も多い発生数となった。患者 159 例の HAV 遺伝子型は、IA 型が 137 例(86%)、IIIA 型が 18 例(11%)、IB 型が 4 例(3%)であった。特筆すべきは、IA 型のうち約 75% (103 例)は、塩基配列がほぼ完全に同一の「広域株」であり、しかも宮城県から鹿児島県まで広範囲に亘り同時期に検出された点である。残念ながら、「広域株」の感染源の特定に

は至らなかったが、流行の特徴から、汚染された食材などが限局された地域から同一時期に短期間に全国規模で流通・拡散し、同一株による全国的な同時流行に繋がったものと推察された。

情報発信の重要性：高年齢層でも HAV 感受性者が増加しており、患者の高齢化とそれに伴う重症化も危惧され、A 型肝炎の予防についてより一層の情報発信が必要である。

A 型肝炎ワクチン接種の推奨：A 型肝炎はワクチンで予防可能な疾病である。感染源や感染経路対策だけではなく、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上、さらには A 型肝炎流行地への渡航者、医療従事者、介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへの A 型肝炎ワクチンの積極的な接種が必要である。

研究協力者(川上万里)

岡山県内の市中病院での A 型肝炎症例の検討：2002～2014 年の期間に岡山県内の市中病院(岡山済生会総合病院)で観察された A 型肝炎症例 17 例について検討した。17 例のうち 16 例は IgM-HAV 抗体が陽性であったが、残りの 1 例は IgM-HAV 抗体が陰性で原因不明肝炎と診断されていた。32 例のなかから RT-PCR 法により見出された症例である。国内感染の 13 例の HAV はいずれも遺伝子型が IA 型であったが、海外感染例の 4 例のうち、インドで感染した 2 例ではともに IIIA 型であった。2014 年発症の 8 例中 3 例(37.5%) に胆汁うっ滞が認められた点は注目された。

研究分担者(横須賀収)

HAV に対する抗ウイルス薬の検討：宿主因子の一つである La に対する siRNA/shRNA が HAV IRES 活性を抑制し HAV の感染増殖を抑制することを確認した。また、JAK 阻害剤である AG490 や SD-1029 は La 蛋白発現を抑制し、HAV IRES 活性および HAV 増殖を抑制した。実際に HAV の培養細胞への感染実験を行い、これら薬剤が抗ウイルス活性を示すことを確認した。今後は更なる作用機序の解明が必要であると考えられた。

研究分担者(日野学)

北海道地区献血者における HEV NAT 検体(20 プール NAT から個別 NAT へ)：2014 年 1 月から 12 月までの北海道内献血検体 268,908 本を対象として HEV NAT 調査を実施した。1 月から 7 月までは従来通り血清学的感染症スクリーニング陰性かつ ALT 値 61 IU/L 未満の検体 154,436 名を対象に、20 本プール血漿検体を用いて Real-time RT-PCR 法によりプール NAT を実施し、陽性プールについては個

別検査を実施した。8 月からは 114,472 名を対象に全数個別検査を行った。新システム導入により、検出感度は従来の約 80 倍に上昇し、約 16 IU/mL となった。

2014 年の HEV 陽性者数は 35 名(男性 32 名、女性 3 名)で、陽性率は献血者延べ 1 万人当たり 1.3 人。個別 NAT 導入前は HEV RNA 陽性者数は 10 名で陽性率は 1 万人当たり 0.6 人であったのに対して、導入後の陽性者数は 25 名で、陽性率は 1 万人当たり 2.2 人となり、約 3.7 倍に大きく上昇した。また、陽性判明時の HEV RNA 平均濃度は、導入前の 3.2 log IU/mL に対して、導入後に 2.1 log IU/mL となり、検出感度の上昇に伴ってより低濃度の HEV 感染者が捕捉されたことが分かった。

HEV 遺伝子型分布：2012 年から 2014 年の 3 年間に分離された HEV 株の分子系統樹解析を行った結果、31 例中 27 例が 3 型に分類され、残りの 4 例が 4 型であった。3 型は 3a, 3b, 3e に、また 4 型は 4c に細分類されたが、その分布は地域及び調査年によって異なっていた。

研究協力者(石田勢津子)

北海道の E 型肝炎届出症例の HEV 遺伝子型分布：国内で検出される E 型肝炎ウイルス(HEV)は主に 3 型と 4 型に分類されるが、北海道の E 型肝炎患者では、献血者と異なり 4 型 HEV の感染例が多いと報告されてきた。2013～2014 年に行った遺伝子検査の結果、26 症例中 6 例が 3 型、15 例が 4 型、5 例が陰性であった。2004～2014 年の届出件数において、全国的には 2012 年以降、診断薬の認可によると考えられる急激な増加があったが、北海道及び札幌市の発生状況に大きな変化はなかった。これは診断薬の登場以前から北海道 E 型肝炎研究会の活動などを通じて診断・検査体制を整えていたことによるものと考えられる。しかし、発症・重症化率の高い 4 型 HEV への偏りは依然として見られ、4 型の配列類似株が地域と時期を共通に出現していた。継続して発生動向を追跡する必要がある。

研究分担者(姜貞憲)

E 型肝炎の重症化因子：HEV 感染の重症化についてはこれ迄、年齢、HEV 遺伝子型 4 型の関与が指摘されているが、その背景、機序については不明であった。札幌市内の 2 病院(手稲溪仁会病院と札幌厚生病院)における E 型急性肝炎 94 例を対象とし検討した。94 例中 30 例が急性肝不全(ALF)を呈し、4 例が劇症化(昏睡型)、2 例は死亡した。重症化に関わる宿主因子としては肝疾患既往の存在、ウイルス側因子としては遺伝子型 4 型の HEV 感染

が抽出された。肝疾患既往には、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、非活動性 HBV carrier 等が含まれた。

研究分担者(鈴木一幸)

2014 年度の急性 A 型及び E 型肝炎例の臨床像 : 2014 年度における急性 A 型及び E 型肝炎例はそれぞれ 3 例と 4 例であった。感染源については、A 型肝炎はいずれの例でも生カキなどの海産物摂取は確認されず不明であった。一方、E 型肝炎では 2 例に獣肉(レバー刺し)や生の海産物の摂取があったが、他の 2 例では不明であった。A 型肝炎では通常型の急性肝炎 2 例、急性肝炎重症型(急性肝不全非昏睡型) 1 例、E 型肝炎では、それぞれ 3 例、1 例であった。全例肝機能は改善し、死亡例はなかった。HAV および HEV の遺伝子型は、A 型ではいずれも I A 型で、E 型ではいずれも 3 型であった。

A 型肝炎と E 型肝炎との肝組織像の比較検討 : A 型急性肝炎と E 型急性肝炎の間には肝組織像に大きな差異は認められなかったが、E 型肝炎では A 型肝炎に比し、胆汁うっ滞が強い傾向が認められた。この結果は、胆汁うっ滞を示す ALP 及び γ GTP が E 型急性肝炎において A 型急性肝炎よりも有意に高値を示すとの過去の成績を裏づけるものと思われた。また、E 型肝炎では薬剤リンパ球刺激試験で陽性を示した例において小葉間の炎症及び壊死が強い傾向を認められた。薬剤などの抗原に対する免疫応答が HAV と HEV で異なるのかどうかについての基礎的・臨床的研究も必要と考えられた。

研究協力者(岡野宏)

三重県内の地域別 IgG-HEV 抗体陽性率の比較 : E 型肝炎患者が多い北中部と少ない南部とで健診受診者を対象として、IgG-HEV 抗体陽性率を調べた結果、北中部 3.1% (男 4.3% 女 1.8%)、南部 1.7% (男 2.3% 女 0.7%) となった。したがって、E 型肝炎発生数の南北差は両地域の HEV 感染率に起因すると考えられた。男性の特定年代の感染率が高いことは、これらの集団の食事の嗜好等が影響している可能性も示唆された。

研究協力者(中野達徳)

岐阜市近郊での E 型肝炎症例 : 岐阜市内の中核病院(岐阜市民病院)で観察された E 型肝炎症例 6 例について検討した。この 6 症例のうち、肝炎を疑うべき明瞭な症状を呈したのは 1 例のみであり、残りの 5 例では念のためや定期採血で肝障害が発見されたことが診断のきっかけになっており、見過ごされても不思議ではない症例であった。それ

らの症例が肝臓専門医へ紹介され、IgA-HEV 抗体の測定で診断された点が注目される。E 型肝炎の多くが見過ごされてきた可能性があり、実際には潜在的な罹患者はもっと多いと想定される。

また、興味深いことに、6 例は全く異なる HEV 株であった。短期間に全く異なる HEV 株による E 型肝炎が発生したということは、複数の未知の感染源が存在し、それぞれ異なる系統の HEV 株に汚染されていることが疑われる。問診からは感染の危険因子としてブタ肉が挙がったが、感染源はブタ肉とは断定できず 5 例では不明であり、真の感染源・感染経路の同定には一層詳細な調査が必要である。

研究分担者(大河内信弘)

肝移植症例での HEV 感染調査 : 臓器移植後で免疫抑制剤投与中の患者において、E 型肝炎が慢性化するという報告が 2008 年以来、欧州諸国を中心に散見されるが、わが国を始めとしたアジア諸国では、臓器移植患者における HEV 感染の全国規模調査はこれまで施行されていなかった。本班研究において、全国 17 施設の肝移植後患者 1,978 例を対象として ELISA 法により IgG-HEV 抗体を測定したところ、58 例(2.9%)で陽性であった。この 58 例を含む、同意が得られた 1,722 例について nested RT-PCR 法により血中 HEV RNA を測定したところ、東大の 1 例(1/247: 0.4%)と九大の 1 例(1/203: 0.5%)、合計 2 例(0.12%)で陽性であった。抗 HEV IgM は HEV RNA 陽性の 1 例でのみ陽性であり、抗 HEV IgA は全例で陰性であった。

研究協力者(田中智大)

生体肝移植患者における慢性 E 型肝炎(東大症例) : 東京大学の 247 例の肝移植患者のうち 1 例で HEV RNA 持続陽性が確認された。その 1 例は 60 歳の女性で、PBC に対して肝移植が施行された。第一回採血(移植後 40 週目)において、IgG-HEV 抗体が高値(>3,000)となったため、HEV RNA を検査したところ陽性(Genotype 3、ウイルス量 5.9 Log copies/ml)となった。その後も 3 ヶ月以上継続的に HEV RNA は高値陽性であり(6.3 Log copies/ml)、かつトランスアミナーゼの軽度ながら異常値(ALT 40~50 IU/L 程度で推移)が継続していたため、その時点でリバビリンを導入した。肝生検は行わなかったが、Fibroscan ではグラフト障害は軽度であると推測された(7.5kPa)。リバビリン投与により、HEV RNA は陰性化し、20 週間の投与ののち、中止したが、その後約 10 ヶ月間陰性状態が維持されている。なお、HEV の感染源・感染経路が問診からは不明であったため、日本赤十字社に調査を

依頼した結果、周術期に輸注された輸血用血液から、塩基配列が患者の HEV と 100%一致する HEV (genotype 3) が検出され、輸血が感染原因であったことが判明した。この HEV 株は都内の市販ブタ肝臓から分離された HEV (AB578963) と最も高い一致率 (98.3%) を示した。

研究協力者 (吉住朋晴)

生体肝移植患者における慢性 HEV 感染 (九大症例) : 九州大学の 203 例の肝移植患者のうち 1 例で HEV RNA 持続陽性が確認された。その 1 例は 41 歳の男性で、NASH による肝硬変に対して肝移植が施行された。外来経過観察中の移植後 81 日目に HEV RNA 陽性が初めて判明したため、凍結保存されていた移植直前、移植 1, 3, 7, 14 日目の血清を用い HEV 抗体及び HEV RNA を測定した。その結果、移植 3 日目に HEV RNA が陽性となり、以後 HEV RNA は 6 ヶ月以上持続的に陽性である。移植された肝臓からの感染を否定するため、生体ドナーの調査も行ったが、移植前検体での検査により、生体ドナーからの感染は否定された。日本赤十字社での調査により、本症例に移植後 1 日目に投与された濃厚血小板から HEV RNA が検出された。そのウイルスと患者由来ウイルスは ORF2 領域の 412 塩基長配列において完全に一致していることが分かり、輸血血液からの HEV 感染、そしてそれが慢性化したことが明らかになった。本症例から分離された HEV 株は佐賀県で捕獲された野生イノシシ由来の HEV 株 (AB222182) と最も高い一致率 (95.6%) を示した。本症例では、肝逸脱酵素 (AST/ALT) が移植後 2 ヶ月目から軽度異常で経過しており、その原因として HEV 感染慢性化の関与が否定できないため、厳重に経過観察を行い、免疫抑制剤の減量、あるいはリバビリン投与を考慮する必要がある。

研究分担者 (新井雅裕)

西アフリカのガンビア共和国に於ける HEV 感染の実態調査 : HEV が、acute on chronic の形で慢性肝疾患の臨牀像を悪化させる要因になっているという作業仮説を立て、ガンビアの急性増悪期肝硬変症例 30 例から採取した血清検体、対照としてガンビアの一般住民 n=204 及び代償期肝硬変症例 n=174 の血清を用いて検討した。HEV RNA 陽性は 1 例も無く、IgA-HEV 抗体は全体の 1.5% が陽性であったが、群間に有意差は無かった。すなわち、「HEV の acute-on-chronic 感染がガンビアの肝硬変の急性増悪因子であるとする作業仮説」は立証されなかった。一方で、ガンビア一般住民の IgG-HEV 抗体陽性率と背景因子を対応させた解析からは、ガンビアに於いても「豚主犯説」が再現

された。

2014 年 4 月にネパール東部の地方都市ビラトゥナガルで発生した E 型肝炎大流行の現地調査とウイルス株解析 : 2014 年 4 月第 3 週から同年 7 月第 2 週までの期間に合計約 7000 人の急性黄疸の患者が発生し 14 人が死亡した。患者の年齢は 13~73 歳、80% が男性であった。患者の中には 50 名の妊婦がいたが、死亡例はゼロであった。上水道パイプラインの破損による飲料水汚染が原因であると推定された。ビラトゥナガル市内で発生した患者のうち 48 例から血清を採取し調査した結果、42 例 (87.5%) で HEV RNA が陽性であり、genotype は 1a 型であった。

HEV genotype 3f の国内感染 : ヨーロッパで頻見される HEV genotype 3f が 2014 年に埼玉と岐阜で見つかった。過去にも大阪や東京で見ついているが、海外渡航歴があった。今回の 2 例では海外渡航歴が無く、感染源と感染経路の追究が急がれる。

HEV full-genome sequence : HEV の塩基配列を完全長化する努力を続けてきたなかで、2014 年に 100 本の大台に達した。

研究分担者 (李天成)

フェレット HEV 様粒子の作製 : 全長 ferret HEV ORF2 を持つ組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞から構造蛋白が検出されたが、ウイルス様粒子を確認することができなかった。しかし、N 末端から 112aa と C 末端から 47aa を欠失した ferret HEV ORF2 を持つ組換えバキュロウイルスを感染させた Tn5 細胞の培養上清から直径約 24 nm の ferret HEV 様粒子を大量に得ることに成功した。

フェレット HEV の血清型 : Ferret HEV はヒト HEV の 1 型や 3 型、4 型 (G1, G3, G4) および rat HEV との交叉反応を示したにも関わらず、G3 HEV に対する中和活性を示さなかった。したがって、ferret HEV はヒト HEV と血清型が異なる可能性が示唆された。

フェレット HEV の抗体測定系 : Ferret HEV-LPs を用いて抗体検出 ELISA 法を樹立した。抗体および遺伝子検査の結果から、実験用フェレットだけではなく、ペットとして飼われているフェレットにも ferret HEV 感染が広がっていることが示唆された。実験動物やペットなどの衛生管理に当たっては ferret HEV の感染を十分考慮する必要がある。

D. 結論

A 型肝炎について

1) 2010 年に引き続き、2014 年春も広域流行があ

り、最終的に 42 都道府県から 432 例の届け出となった。これは最近 10 年間で最も多い届け出件数であり、IA 型の同一株「広域株」が全体の約 65%を占めた点は特徴的であった。残念ながら、「広域株」の感染源・感染経路の特定はできなかったが、流行の特徴及び流行株の分子系統解析により、ウイルスに汚染された食材などが限局された地域から同一時期に短期間に全国規模で流通し、同一株による全国的な同時流行に繋がったものと推察されている。

- 2) HAV に対する感受性者が年々増え、さらに高齢化が進んでいる状況下において、感染拡大の阻止が喫緊の課題である。A 型肝炎はワクチンで予防可能な感染症である。海外では A 型肝炎の常在、流行は珍しくない。昨年度は小児用の A 型肝炎ワクチンの適用拡大も承認された。したがって、渡航前に小児も含め A 型肝炎ワクチンを接種することが望ましい。また、感受性者対策として、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識の向上、さらには医療従事者や介護従事者、生鮮魚介類を扱う生産者や調理従事者、高齢者などへの A 型肝炎ワクチンの積極的な接種も考慮されるべきである。A 型肝炎の予防についての正しい知識の周知、それに向けての積極的な情報発信が重要である。
- 3) A 型急性肝不全患者において、病型、予後と背景因子の関連を検討した結果、高齢で昏睡型が多く、多彩な合併症を併発することが予後不良の要因となっていることが示された。したがって、上の 2) で述べたごとく、HAV 抗体陰性の高齢者には A 型肝炎ワクチンの接種が推奨される。
- 4) A 型肝炎に対する有効な特異的治療法として、La などの宿主因子も標的となりうることが示され、La 蛋白発現を抑制する JAK 阻害剤である AG490 や SD-1029 の HAV 増殖抑制効果が確認された。

E 型肝炎について

- 1) E 型肝炎診断薬(IgA-HEV 抗体)が 2011 年 10 月に保険収載されたことと国内感染 E 型肝炎の認知度が高まったことが主たる要因と推測されるが、最近の 3 年間の年間届け出件数は 120 例を超え、2014 年の E 型肝炎は 151 例であり、2012~2013 年の 1.3 倍、2006~2011 年の平均届け出件数の 2 倍以上であった。注目すべき点は、北海道以外の地域からの届け出が増えている点である。北海道及び札幌市の発生状

況に大きな変化はなく、診断薬の登場以前から北海道 E 型肝炎研究会の活動などを通じて診断・検査体制を整えていたことによるものと推察されている。

- 2) 北海道では、赤十字血液センターでの献血者を対象とした HEV NAT 検査が開始されて 10 年が経過した。この 10 年間で 314 名の HEV RNA 陽性者が見出され [陽性率は 0.011% (1/8,768)]、輸血後 E 型肝炎の発生予防に寄与してきた。HEV genotype は 3 型が 93%と大多数を占め、4 型は 7%に過ぎず、E 型肝炎患者での genotype 分布と逆転している。これは 4 型 HEV が 3 型 HEV よりも高い顕性感染率を有していることを示唆している。2014 年 7 月までは 20 検体のプール NAT が行われてきたが、同年 8 月より、HBV, HCV, HIV の NAT 検査に合わせ個別 NAT が開始された。それにより、HEV RNA の検出感度が上がり、陽性率は 2014 年 1 月から 7 月までの 0.006%から約 3.7 倍上昇し、0.022%となった。注意深く今後の検査結果を評価し、感染状況の把握に生かす必要がある。
- 3) E 型肝炎のウイルス側の重症化因子として、遺伝子型が重要であり、4 型が 3 型に比べて重症化との関連性が深いことに異論の余地はない。宿主側の因子として、アルコール性肝障害や非アルコール性脂肪性肝疾患、非活動性 HBV carrier などの肝疾患を基礎疾患として有することが抽出された。今後さらに症例を蓄積し、重症化阻止に結び付きうる知見を得る必要がある。
- 4) 国内の肝移植後患者 1,978 例を対象として HEV の感染状況を調査した結果、2 例の慢性 HEV 感染者が認められた。わが国でも臓器移植患者での慢性 HEV 感染の存在が初めて確認されたことになる。1 例ではリバビリン投与が行われ、終了後も HEV RNA 陰性状態が 10 ヶ月持続している。あとの 1 例では HEV RNA の高値陽性が 6 ヶ月以上持続しているが、肝機能値の上昇が軽度であり、主治医の判断で未治療のまま経過観察されている。2 例ともに、IgG-HEV 抗体は陽性であったが、IgA-HEV 抗体はともに陰性 (IgM-HEV 抗体は 1 例でのみ低値陽性)であり、顕性、あるいは不顕性の慢性 HEV 感染の診断には、急性 E 型肝炎の診断を目的として保険収載された IgA-HEV 抗体測定はそもそも適用外であり、HEV RNA の測定なくして、慢性 HEV 感染例を同定できないことが分かった。したがって、慢性 HEV 感染の診断を目的とした HEV RNA 検査の保険収載に向けた働きかけも今後の検討課題としたい。

- 5) 肝移植後患者のなかから認められた 2 例の慢性 HEV 感染者において、感染源はともに周術期に輸注された輸血用血液であることが判明した。現在、HEV-NAT が実施されているのは E 型肝炎患者が多い北海道のみである。一般診療のなかで慢性 HEV 感染のウイルス学的確定診断ができない状況にあって、見過ごされている輸血関連 HEV 感染症例の実態が不明であること、また個別 HEV-NAT への移行によって浮き彫りになった想定を超える HEV 感染の蔓延状態を考え合わせると、北海道以外の地域に於いて輸血用血液に対して HEV-NAT を試験的に実施し、HEV-NAT の実施地域を拡大する必要があるかどうかを判断する必要があるかと思われる。研究班としても、肝臓以外の臓器移植患者、他の免疫抑制状態にある患者での慢性 HEV 感染の実態調査を実施したいと考えている。
- 6) 3f 型 HEV を含む多様な HEV 株が国内感染症例から見出された。感染源・感染経路の解明、診断法の改良、肝疾患の病態の把握の観点からも HEV ゲノムの多様性に関する研究を今後とも継続する必要がある。
- 7) Ferret HEV 感染フェレットでは不顕性感染の他、肝機能異常を示す急性肝炎、さらには持続感染も認められた。ラットに対する rat HEV の感染実験と同様、動物モデルとして、in vivo 実験への応用が期待される。
- 8) HEV の細胞侵入機構は解明されておらず、血清中や培養上清中の膜の覆われた HEV 粒子が何故、糞便中の膜に覆われていない HEV 粒子と同等の感染性を示すのかも分かっていない。そこで、本研究では異なる粒子形態をとる HEV の細胞侵入機構を解析した。その結果、膜に覆われている HEV 粒子と膜に覆われていない HEV 粒子は、どちらも受容体を介したクラスリン依存性エンドサイトーシスにより、宿主細胞に侵入することが明らかになった。また、これらのエンドサイトーシスには膜の有無に関わらず、ダイナミンならびに膜コレステロールが重要であることが分かった。さらに、HEV の細胞内侵入は、エンドソーム内の酸性 pH 依存性であるが、その依存性は膜に覆われた HEV 粒子でより強く、膜に覆われていない粒子では、pH に依存しない別の機構の存在が示唆された。
- 9) 培養細胞で増殖している native HEV に対する抗ウイルス効果を各種薬剤について検討した。RNA 依存性 RNA polymerase の阻害剤である 2' -C-methylcytidine が最も有効で、薬剤非

存在下では 10^9 copies/ml の HEV が培養上清中に放出される条件においても、2' -C-methylcytidine の存在下では検出感度以下になり、その効果が持続することが分かった。臨床への応用が期待される。

E. 健康危険情報
なし

F. 研究発表

論文発表、総説：

- 1) Jiang X, Kanda T, Wu S, Nakamoto S, Saito K, Shirasawa H, Kiyohara T, Ishii K, Wakita T, Okamoto H, Yokosuka O. Suppression of La antigen exerts potential antiviral effects against hepatitis A virus. *PLoS One* 9:e101993, 2014.
- 2) Jiang X, Kanda T, Nakamoto S, Saito K, Nakamura M, Wu S, Haga Y, Sasaki R, Sakamoto N, Shirasawa H, Okamoto H, Yokosuka O. The JAK2 inhibitor AZD1480 inhibits hepatitis A virus replication in Huh7 cells. *Biophys Biochem Res Commun* 458:908-912, 2015.
- 3) Mulyanto, Wibawa ID, Suparyatmo JB, Amirudin R, Ohnishi H, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. The complete genomes of subgenotype IA hepatitis A virus strains from four different islands in Indonesia form a phylogenetic cluster. *Arch Virol* 159:935-945, 2014.
- 4) Watanabe S, Isoda N, Ohtake T, Hirotsawa T, Morimoto N, Aoki K, Ohnishi H, Takahashi M, Sugano K, Okamoto H. Full genome analysis of Philippine indigenous subgenotype IA hepatitis A virus strains from Japanese patients with imported acute hepatitis A. *Hepatol Res* 44:270-279, 2014.
- 5) Suzuki K, Kataoka K, Miyamoto Y, Miyasaka A, Kumagai I, Takikawa Y, Takahashi M, Okamoto H. Clinical and molecular analyses of sporadic acute hepatitis A and E and the specific viral genotypes isolated in Iwate and three neighboring prefectures in the northern part of Honshu, Japan, between 2004 and 2013. *Hepatol Res* 2015, in press.
- 6) Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WH, Purdy MA. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 95:2223-2232, 2014.

- 7) Nagashima S, Jirintai S, Takahashi M, Kobayashi T, Tanggis, Nishizawa T, Kouki T, Yashiro T, Okamoto H. Hepatitis E virus egress depends on the exosomal pathway, with secretory exosomes derived from multivesicular bodies. *J Gen Virol* 95:2166-2175, 2014.
- 8) Nagashima S, Takahashi M, Jirintai S, Tanggis, Kobayashi T, Nishizawa T, Okamoto H. The membrane on the surface of hepatitis E virus particles is derived from the intracellular membrane and contains trans-Golgi network protein 2. *Arch Virol* 159:979-991, 2014
- 9) Jirintai S, Tanggis, Mulyanto, Suparyatmo JB, Takahashi M, Kobayashi T, Nagashima S, Nishizawa T, Okamoto H. Rat hepatitis E virus derived from wild rats (*Rattus rattus*) propagates efficiently in human hepatoma cell lines. *Virus Res* 185:92-102, 2014.
- 10) Okano H, Nakano T, Sugimoto K, Takahashi K, Nagashima S, Takahashi M, Arai M, Okamoto H. High genomic similarity between European type hepatitis E virus subgenotype 3e strains isolated from an acute hepatitis patient and a wild boar in Mie, Japan. *Hepatol Res* 44:694-699, 2014.
- 11) Okano H, Takahashi M, Isono Y, Tanaka H, Nakano T, Oya Y, Sugimoto K, Ito K, Ohmori S, Maegawa T, Kobayashi M, Nagashima S, Nishizawa T, Okamoto H. Characterization of sporadic acute hepatitis E and comparison of hepatitis E virus genomes in acute hepatitis patients and pig liver sold as food in Mie, Japan. *Hepatol Res* 44:E63-E76, 2014.
- 12) Inagaki Y, Oshiro Y, Hasegawa N, Fukuda K, Abei M, Nishi M, Okamoto H, Ohkohchi N. Clinical features of acute-on-chronic liver failure from autochthonous hepatitis E in Ibaraki, Japan. *Tohoku J Exp Med* 2015, in press.
- 13) Takeuchi S, Yamazaki Y, Sato K, Takizawa D, Yamada M, Okamoto H. Full genome analysis of a European-type genotype 3 hepatitis E virus variant obtained from a Japanese patient with autochthonous acute hepatitis E. *J Med Virol* 2015, in press.
- 14) 岡野宏, 中野達徳, 岡本宏明. 薬物性肝障害診断スコアリングにおける E 型肝炎の診断マーカー追加の必要性についての検討. *肝臓* 55 (6) : 325-334, 2014.
- 15) 梅村真知子, 渡邊豊, 小川浩司, 山本義也, 矢和田敦, 榮浪克也, 長佐古友和, 川村直之, 工藤峰生, 松林圭二, 狩野吉康, 姜貞憲, 水尾仁志, 岡本宏明, 高橋和明, 安倍夏生, 新井雅裕, 三代俊治. 函館地区で発生した E 型肝炎に対する臨床的、ウイルス学的、疫学的検討: 函館 4 病院における症例探索から. *肝臓* 55(6): 349-359, 2014.
- 16) 岡野宏, 赤地重宏, 中野達徳, 岡本宏明. 三重県北中部で持続発生している E 型肝炎の主たる感染株 (ヨーロッパ型 3e/3sp 株) の県内産豚からの特定. *肝臓* 55(9): 553-555, 2014.
- 17) 藤本信乃, 石田聡, 中野達徳, 北川良子, 樋口国博, 泉道博, 中川直樹, 相川竜一, 足立幸彦, 高橋雅春, 竹井謙之, 岡本宏明. 三重県で発生した野生動物摂食歴のない 4 型 E 型肝炎ウイルス愛知静岡株による急性 E 型肝炎の 1 例 *肝臓* 55(7): 405-408, 2014.
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許申請: なし
 2. 実用新案登録: なし
 3. その他: なし

平成 26 年度 第 1 回
厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服実用化研究事業
（肝炎等克服緊急対策研究事業））
「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」班会議

宮川庚子記念研究財団「経口肝炎ウイルス」研修会

合同会議プログラム

日時：平成 26 年 8 月 9 日（土） 受付 午後 1:00～、会議 午後 1:30～4:30

会場：サピアタワー（東京ステーションコンファレンス）6 階 605-B+C

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1 丁目 7-12

Tel: 03-6888-8080; fax: 03-6888-8062

司会 岡本宏明（自治医科大学）

1. 「国立病院共同研究・急性肝炎調査結果と A 型肝炎重症化の検討」：山崎一美、八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター）
2. 「わが国における A 型、E 型の急性肝不全の実態」：中山 伸朗（埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科）
3. 「2014 年の日本における A 型肝炎流行状況の分子疫学的解析」：石井 孝司（国立感染症研究所 ウイルス第二部）
4. 「自己免疫機序による病態の修飾を疑った E 型遅発性肝不全の 1 例」：永井一正、姜 貞憲（手稲溪仁会病院 消化器病センター）
5. 「北海道内で検出される genotype 4 HEV, 2004-2014」：石田勢津子（北海道立衛生研究所 感染症部 ウイルス G）
6. 「当科における A 型及び E 型急性肝炎の実態（2014 年）」：鈴木 一幸（岩手医科大学）
7. 「岐阜市近郊で短期間に異なる遺伝子配列を持つ HEV 株によって発症した急性 E 型肝炎の 6 例」：中野達徳（藤田保健衛生大学 七栗サナトリウム内科）
8. 「健診受診者血清の IgG-HEV 抗体測定による、三重県北中部地域の E 型肝炎感染状況の検索」：岡野 宏（三重厚生連鈴鹿中央総合病院 消化器内科）
9. 「済生会グループにおける急性肝炎登録調査」：川上万里（岡山済生会総合病院 肝臓病センター）

<休憩>

10. 「ネパールの急性肝炎：HAV in sporadic cases while HEV in outbreak」：Fazle Akbar、新井雅裕（東芝病院 消化器内科）
11. 「肝移植後の HEV 感染全国調査 ～国内初のリバビリン投与で改善した肝移植後 HEV 慢性化症例～」：稲垣勇紀、大城幸雄、大河内信弘（筑波大学医学医療系 消化器外科）
12. 「La 蛋白の発現抑制を介した HAV 増殖抑制に関する検討」：神田達郎、横須賀 収（千葉大学大学院医学研究院 消化器・腎臓内科学）
13. 「Ferret HEV に関する研究」：李 天成（国立感染症研究所ウイルス第二部）
14. 「E 型肝炎ウイルス遺伝子の配列と 2 次構造は複製に大きく影響する：5' 非翻訳領域に焦点をあてて」：小林富成、岡本宏明（自治医科大学医学部 感染・免疫学講座ウイルス学部門）
15. 「E 型肝炎ウイルスの細胞侵入経路の探索」：長嶋茂雄、岡本宏明（自治医科大学医学部 感染・免疫学講座ウイルス学部門）

総合討議

平成26年度

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服実用化研究事業（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「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」班（経口肝炎班）
（3年計画の3年目） 年度末 班会議

プログラム

日 時：平成26年12月17日（水）13：00 - 16：00

場 所：KKR ホテル東京 10階 平安

13:00～ 平成26年度 経口肝炎班 班会議

司会 岡本宏明

<発表7分(演題1～3, 5, 8～10)、5分(演題11, 12)、9分(演題4, 6, 7, 13～16)：討論3分>

1. 国立病院共同研究：急性肝炎調査結果と A 型肝炎重症化の検討
長崎医療センター 山崎一美／八橋 弘
2. わが国の A 型および E 型急性肝不全の実態調査報告
埼玉医科大学 中山伸朗
3. 当科における急性 A 型および E 型肝炎例の実態(2014 年)及び当科における急性 A 型および E 型肝炎例の病理組織学的検討
岩手医科大学 鈴木一幸
4. 2014 年の日本および台湾における A 型肝炎流行状況の解析
国立感染症研究所 石井孝司
5. 市中病院における A 型肝炎の genotype 変遷:本年流行型との関連
岡山済生会総合病院 川上万里
6. A 型肝炎ウイルスに対する増殖抑制に関する検討
千葉大学 神田達郎／横須賀 收
7. 北海道内献血者における HEV 感染の動向 (2014 年)
日本赤十字社 松林圭二／日野 学
8. E 型急性肝炎重症化に与る virus, 宿主因子について
手稲溪仁会病院 姜 貞憲
9. E 型肝炎発生数に偏りが認められる三重県北中部地域と南部地域での IgG-HEV 抗体陽性率の比較検討
鈴鹿中央総合病院 岡野 宏

休憩 (10分)

10. 肝移植患者における E 型肝炎ウイルス感染状況の全国実態調査
筑波大学 大城幸雄／大河内信弘
11. 肝移植患者における E 型慢性肝炎：感染源の同定と治療経過
東京大学 田中智大
12. 肝移植患者における現行 HEV 感染の経過
九州大学 吉住朋晴
13. フェレット E 型肝炎ウイルスの病原性と E 型肝炎動物モデル
国立感染症研究所 李 天成
14. 完全乃至準完全長ゲノム塩基配列を決定し得た HEV 国内株 100 本の系統解析
東芝病院 高橋和明／新井雅裕
15. 国内感染型 E 型肝炎 255 例の分子疫学的・分子ウイルス学的解析
自治医科大学 高橋雅春／岡本宏明
16. E 型肝炎ウイルスの細胞侵入機構の解析
自治医科大学 長嶋茂雄／岡本宏明

平成26年度 厚生労働科学研究費肝炎等克服緊急対策研究 公開報告会
平成27年2月28日 於笹川記念会館 国際会議場2F

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(3年計画の3年目)

A型とE型

〈研究代表者〉

自治医科大学 感染・免疫学講座 ウイルス学部門
岡本宏明

〈研究分担者〉: 新井雅裕、石井孝司、大河内信弘、姜貞憲、鈴木一幸
中山伸朗、日野学、八橋弘、横須賀收、李天成 (50音順)

〈研究協力者〉: 多数 (ご芳名略)

A型肝炎に関する研究成果

2014年春のA型肝炎の広域流行の調査結果を中心に

