

## 本研究班の構成メンバー

<平成 24 年度～平成 26 年度>

### 研究代表者 (班長)

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 教授

### 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  
横須賀收 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 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)・共同研究者 (所属は当時、50 音順)

相川達也 相川内科病院  
網 康至 国立感染症研究所動物管理室  
飯田樹里 日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部  
池上 徹 九州大学消化器・総合外科  
石田勢津子 北海道立衛生研究所  
石田貴文 東京大学大学院理学系研究科  
井上 淳 東北大学消化器内科  
稲垣勇紀 筑波大学大学院博士課程疾患制御医学専攻  
磯田憲夫 自治医科大学医学部消化器・肝臓内科  
上野義之 山形大学医学部内科学第二講座  
大城幸雄 筑波大学医学医療系消化器外科  
大西浩史 自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門  
岡野 宏 鈴鹿中央総合病院消化器内科  
桶谷 真 鹿児島大学消化器・生活習慣病  
沖田幸祐 下関厚生病院  
落合香織 東京北医療センター  
片岡晃二郎 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野  
片岡紀代 国立感染症研究所感染病理部  
加藤秀章 名古屋市立大学  
角坂照貴 愛知医科大学医学部感染・免疫学講座  
川上万里 岡山済生会総合病院内科  
狩野吉康 札幌厚生病院第三消化器科

神田達郎	千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学
清原知子	国立感染症研究所ウイルス第二部
熊谷一郎	盛岡市立病院消化器内科
國土典宏	東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学、肝胆膵外科・人工臓器移植外科、
小林富成	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
古山準一	北海道勤労者医療協会勤医協中央病院内科
近藤壽郎	国家公務員共済組合連合会三宿病院
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)
酒井美保	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
佐久川廣	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院
佐藤進一郎	日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部
佐藤幸浩	かみいち総合病院内科
妻神重彦	公立福生病院内科
坂田秀勝	日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部
塩生晴美	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
島川祐輔	エムアールシー・ガンビア
清水裕子	公立陶生病院消化器内科
下崎真弓	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
白澤 浩	千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学
鈴木樹里	京都大学霊長類研究所
鈴木美幸	東芝病院研究部
吉林台	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
調 憲	九州大学消化器・総合外科
須崎百合子	国立感染症研究所
砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター
高木 均	くすの木病院
高橋和明	東芝病院研究部
高橋雅春	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
高原武志	岩手医科大学外科
滝川康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
武田直和	大阪大学微生物病研究所日本・タイ感染症共同研究センター
多田有希	国立感染症研究所感染症疫学センター
館道芳徳	八幡平市西根病院内科
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
田中智大	東京大学臓器移植医療部
田辺利男	道東勤医協ねむろ医院
田野井智倫	筑波大学大学院博士課程疾患制御医学専攻
田村和子	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
唐吉思	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
津田文男	相川内科病院

坪内博仁	鹿児島市立病院
恒光 裕	動物衛生研究所寒地酪農衛生研究領域
富田栄一	岐阜市民病院
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
中村正治	沖縄県中央食肉衛生検査所
中山 聡	国家公務員共済組合連合会三宿病院消化器科
中山晴夫	いわき市立総合磐城共立病院消化器内科
永井一正	手稲溪仁会病院消化器病センター
長嶋茂雄	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
名越澄子	埼玉医科大学
西垣洋一	岐阜市民病院肝臓内科
西澤 勉	自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
藤原有希	東芝病院研究部
増田友之	岩手医科大学病理学講座病理病態学分野
又木紀和	国家公務員共済組合連合会三宿病院内科
松居剛志	手稲溪仁会病院消化器病センター
松林圭二	日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部
水尾仁志	北海道勤労者医療協会勤医協中央病院内科
三代俊治	東芝病院研究部
宮坂昭生	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
宮原麗子	エムアールシー・ガンビア
宮本康弘	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
村島直哉	国家公務員共済組合連合会三宿病院消化器科
持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
矢崎康幸	小林病院内科
矢野満美子	東芝病院研究部
山崎一美	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室
山崎 大	手稲溪仁会病院消化器病センター
山本 博	富山大学科学先端研究センター
吉崎佐矢香	国立感染症研究所ウイルス第二部
吉住朋晴	九州大学総合外科
吉政 隆	日本赤十字社北海道ブロック血液センター品質部
若林 剛	岩手医科大学外科
脇田隆字	国立感染症研究所ウイルス第二部
アクバル	東芝病院研究部
アナンタ	ネパール肝炎財団
ハール	エムアールシー・ガンビア
ムリヤント	マタラム大学
スパルヤトモ	セベラス・マレット大学

(敬称略)

## 資料 2

### 3年間の研究成果の概要図

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」

### 3年間の研究成果の概要図

#### HAV

抗ウイルス薬の開発  
 （横須賀班員）

2012-2014年のHAV分離株  
 の解析（石井班員）

A型肝炎の重症化因子  
 （中山班員・姜班員）

A型急性肝炎の動向  
 （八橋班員）

IFNλ（IL29）及び宿主因子のLa/SSBに対するsiRNAとJAK阻害剤（AG490, SD-1029）はHAVに対する抗ウイルス効果を示した。

- ・2010年の広域流行以降、韓国由来ⅢA型の土着化が懸念された。
- ・2014年春の全国的流行ではIA型の約80%が同一株であった。
- ・外食頻度と海外旅行がHAV感染の危険因子。ワクチン接種を含めた重点的な対応が必要。

- ・男性、高齢、糖尿病・慢性肝障害の合併が予後不良因子。
- ・HAV抗体陰性の高齢者にはHAワクチン接種が推奨される。

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（1980～2013年）：2007年以降、A型肝炎の患者数は低値横ばい。しかし、2006年以降、ⅢA型及び重症化の頻度が有意に上昇。

#### HEV

感染培養系を用いた研究成果  
 （班長）

- ・HEVに対する抗ウイルス薬
- ・HEVの侵入機構と放出機構
- ・ウサギHEV及びラットHEVのヒトへの感染の可能性

不活化HEVワクチンの検討  
 （李班員）

慢性HEV感染の調査  
 （大河内班員、班長）

野生イノシシ、ブタ及びマン  
 グースからのHEVの分離  
 （班長、新井班員）

サルとフェレットからのHEV  
 の分離（李班員）

E型急性肝炎の動向  
 （八橋班員）

北海道E型肝炎研究会に  
 よる流行監視（姜班員）

北海道地域の献血者に  
 於けるHEV-NATの継続  
 （日野班員）

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）

- ・感染培養系において、IFNα、IFNλ1-3、リバビリン、アマンタジン及びメチルサイチジンはそれぞれ単独でも濃度依存性にHEVの増殖を抑制。IFNαとの併用は有効であり、HEV RNAの陰性化を確認。
- ・HEV粒子は膜の有無に関わらず、クラスリン依存性エンドサイトーシスによって細胞内に侵入し、細胞内膜輸送系を利用し、多胞体を介してエクソサイトーシスによって細胞外に放出されることを実証。
- ・飼育ウサギから分離されたrabbit HEVのヒト培養細胞（A549細胞及びPLC/PRF/5細胞）での増殖に成功。Rabbit HEVの人獣共通感染を示唆。野生ラットから分離されたrat HEVもヒト肝癌細胞で効率よく増殖。rat HEV ORF2蛋白質に対する抗体を含むヒト血清が見出されたことはrat HEVのヒトへの感染の可能性を示唆。

培養上清由来不活化HEV粒子をカニクイザルに予め接種し、感染性ウイルス（1型、3型及び4型）をchallengeしたところ、感染阻止され、不活化ワクチンとして利用可能であることが示された。

国内の肝移植患者1,978名についてHEV抗体検査を実施。抗体陽性は58名（2.9%）であり、そのうちの2名からHEV RNAが検出された。2名はともに周術期の輸血が原因でHEVに感染し、慢性化していた。リバビリン投与により、HEV RNAが陰性化（10ヶ月間持続陰性）。

- ・野生イノシシから新種HEVを分離し、全塩基配列を決定（班長）。
- ・三重県に於いて、市販ブタレバーから4.9%（12/243）の頻度でHEV RNA（3型）を検出（班長）。E型肝炎患者由来HEV（3e型）と一致率の高いHEVを県内産ブタと野生イノシシから分離（班長）。
- ・沖縄に於いて、マングースから2.9%（6/209）の頻度でHEV RNA（3型）を検出（新井班員）。

- ・野外飼育されているニホンザルのコロニーでHEV流行。1頭で3型HEVの持続感染を確認
- ・フェレットからferret HEVを分離。急性肝炎と持続感染を観察。

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（1980～2013年）：E型肝炎が非ABC肝炎の約10%（2000年以降）に相当。5%（3/65）が重症化。97%は3型。

北海道ではE型肝炎の重症化率が高く、4型HEVの感染に加え、発症以前のアルコール摂取量と発症初期の血中HEV RNA量が高値であることが重症化と関連。

- ・2012年1月～2014年7月の献血者に於ける20プールNAT法でのHEV RNA陽性率は0.008%であったが、2014年8月以降の個別NATでは0.022%に上昇。土着と看做される3型株が大多数（93%）。
- ・不顕性感染が蔓延しており、HEV感染動向への注視が重要。

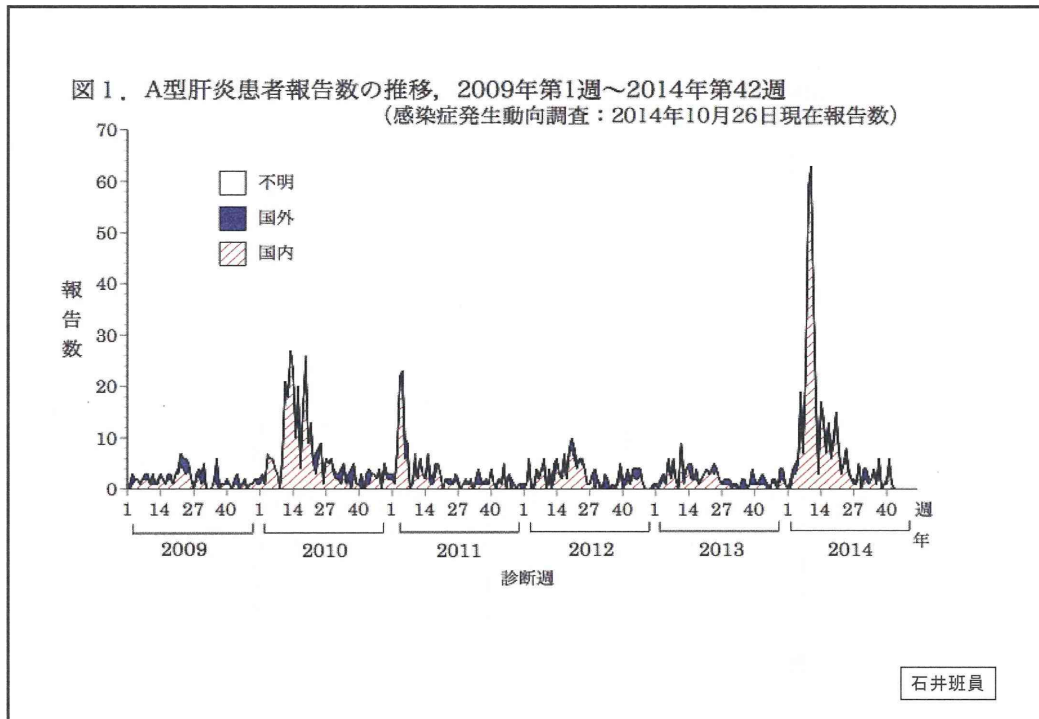
- ・北東北に於いて、過去10年間の急性肝障害例を調査：A型肝炎10例、E型肝炎23例。重症化はA型1例、E型3例（1例死亡）。
- ・IgA-HEV抗体が陽性でありながら、経過中IgM-HEV抗体が陰性のままのE型肝炎症例を経験。



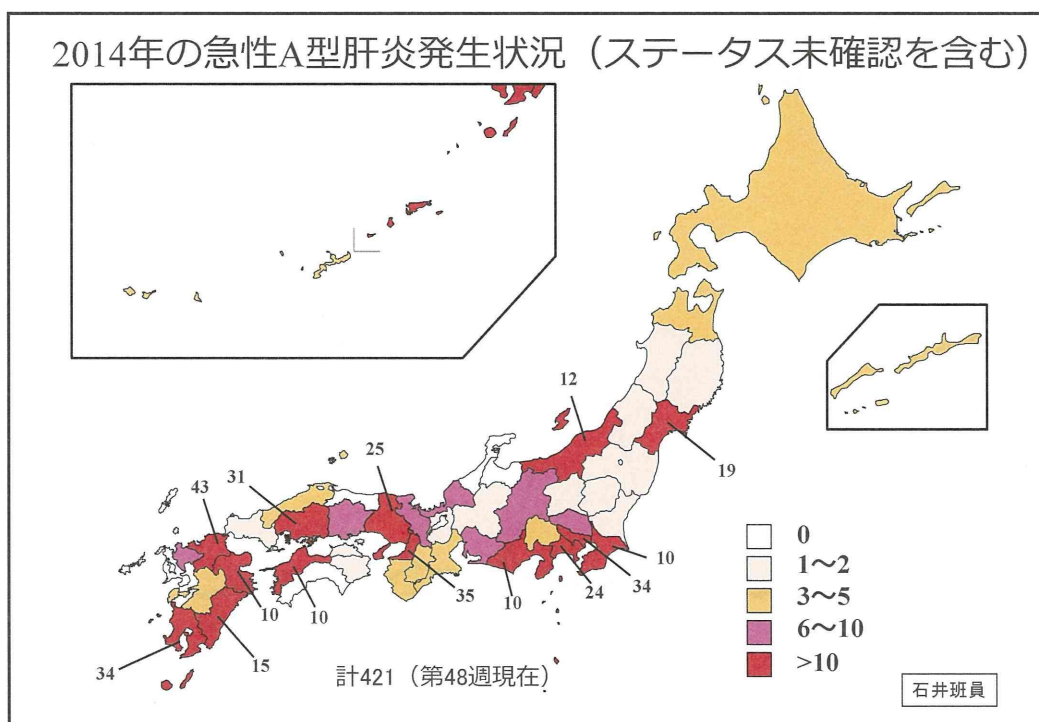
### 資料3

A型肝炎に関する研究成果を示したスライド

# A1

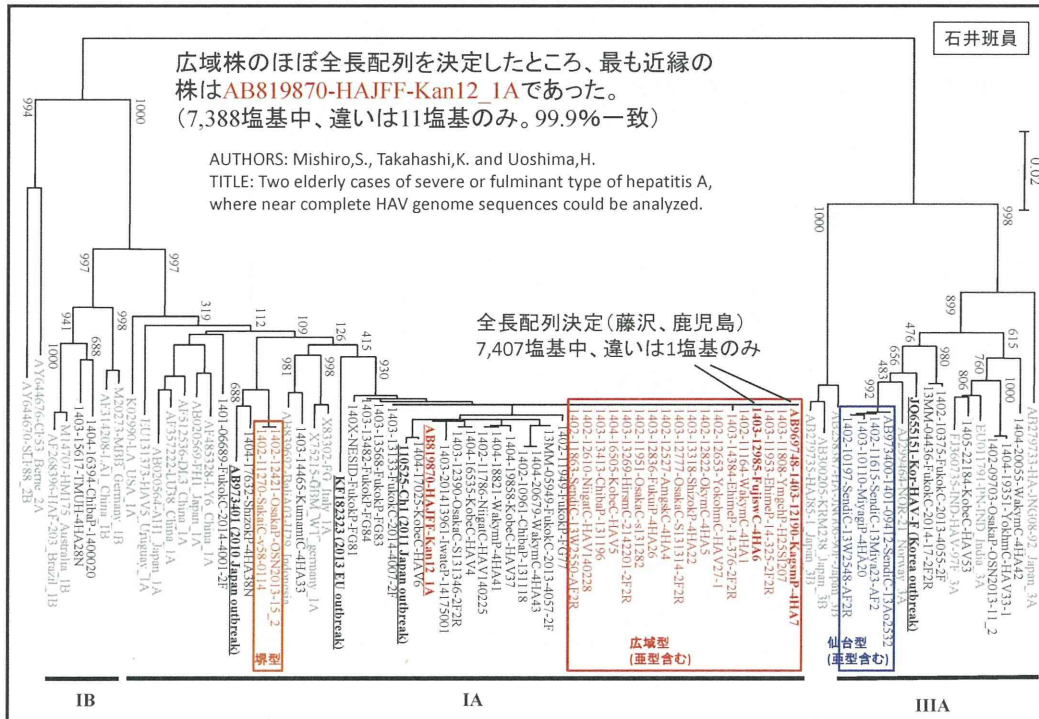


# A2

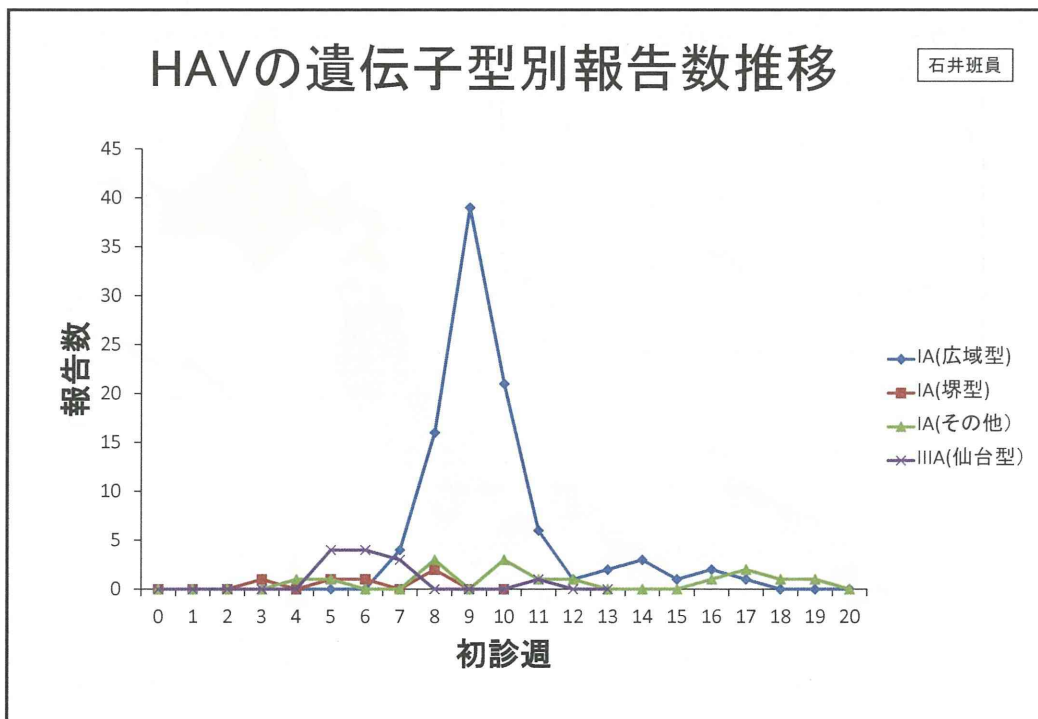


資料3 A型肝炎に関する研究成果を示したスライド

A3

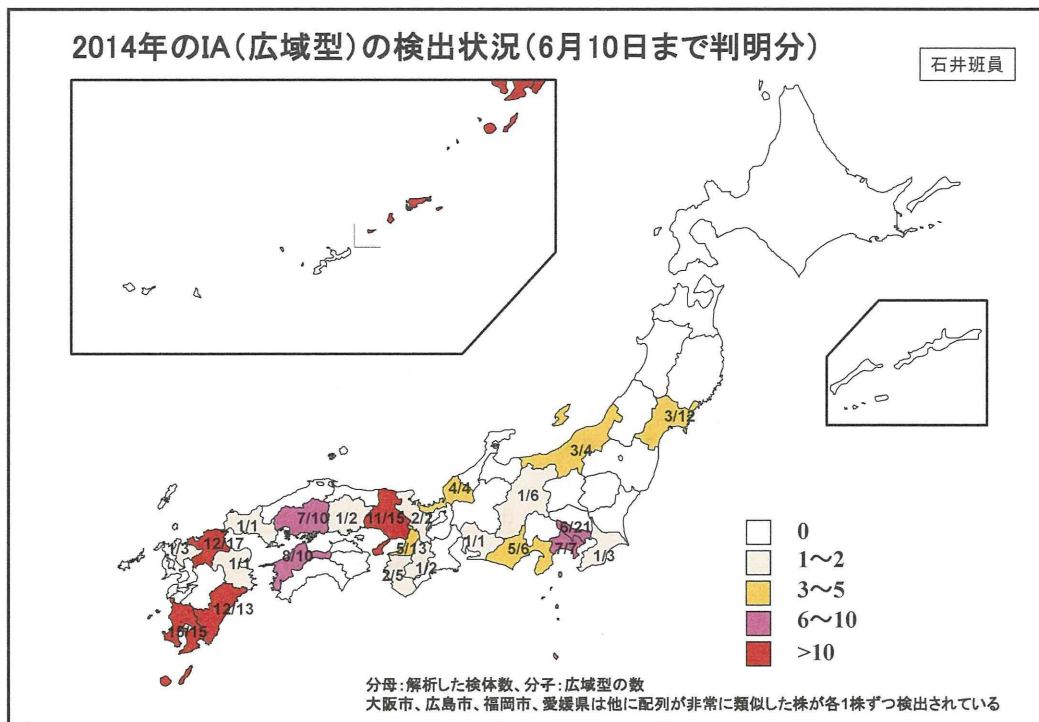


A4





# A5



# A6

石井班員

表5a. 単身者の年齢階級別外食率  
(金額ベース)

	平均	～34歳	35～59歳	60歳～
平均	32.5	54.8	37.1	20.1
男性	41.5	59.2	41.0	27.2
女性	22.8	45.3	28.4	16.5

平成23年家計調査(総務省統計局)をもとに集計

## A7

石井班員

表5b. 外食頻度(1週間あたり)

	男性					女性				
	20代	30代	40代	50代	60代	20代	30代	40代	50代	60代
朝	0.29	0.25	0.37	0.25	0.12	0.16	0.12	0.13	0.08	0.18
ふだん昼	1.44	1.41	1.25	1.48	0.89	0.84	0.58	0.57	0.51	0.55
ゆっくり昼	0.48	0.36	0.26	0.29	0.29	0.45	0.37	0.34	0.33	0.42
ふだん夜	0.71	0.57	0.54	0.50	0.34	0.54	0.41	0.36	0.24	0.30
ゆっくり夜	0.52	0.38	0.29	0.35	0.23	0.52	0.35	0.24	0.23	0.22
接待	0.12	0.14	0.11	0.16	0.07	0.08	0.06	0.04	0.04	0.04
その他(喫茶)	0.53	0.53	0.55	0.67	0.57	0.58	0.55	0.49	0.52	0.62

ぐるなび外食ライフスタイル調査2009より

## A8

石井班員

表2. 海外感染例

年	2008	2009	2010	2011	2012
患者報告数	169	115	346	175	158
海外感染者	61	39	52	40	49
(%)	36.1	33.9	15.0	22.9	31.0

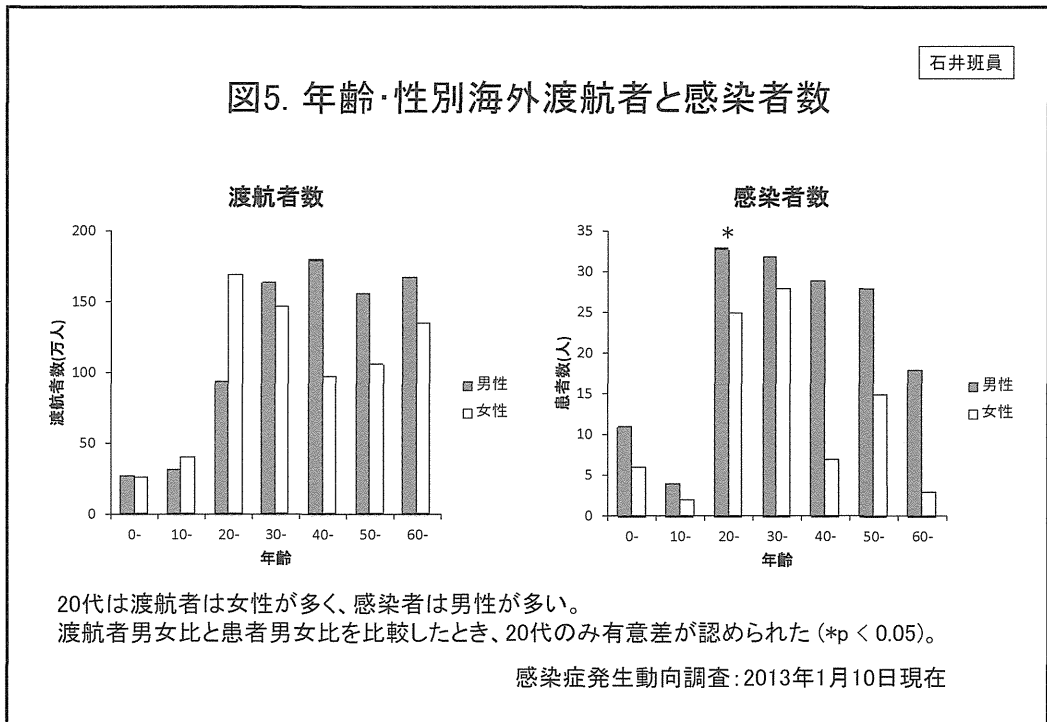
  

上位渡航先※	インド*	韓国	インド	インド	フィリピン
	韓国	東南アジア	韓国	フィリピン	インド
	フィリピン	南アジア	インドネシア	韓国*	パキスタン*
	パキスタン	アフリカ	タイ	カンボジア	インドネシア
	カンボディア	南米	フィリピン	中国	エジプト*
	インドネシア	中央アジア	中国	東南アジア	ペルー*
	タイ				
	ネパール				

※ 3人以上は国別、2人以下は地域別集計を示す  
\* 集団感染(ツアー、家族内)を含む

感染症発生動向調査: 2013年1月10日現在

# A9



# A10

石井班員

### 表3. 渡航先一覧(1)

報告年(全患者数)	地域	国名(患者数)	
2008 (61)	アジア	南アジア	インド(21)、パキスタン(4)、ネパール(1)
		東南アジア	フィリピン(6)、カンボジア(3)、インドネシア(3)、マレーシア(1)
		東アジア	韓国(8)、中国(1)、
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
	アメリカ大陸	南米	ボリビア(2)
		中米	ホンジュラス(1)
	中近東	アフガニスタン(1)	
	アフリカ	エジプト(1)	
	2カ国以上	インド/ネパール(2)、タイ/カンボジア(1)、タイ/ロシア(1)、ウガンダ/ケニア(1)、インド/スペイン/トルコ(1)、中国/パキスタン/タイ(1)	
	2009 (39)	アジア	東アジア
南アジア			インド(3)、パキスタン(2)、
東南アジア			インドネシア(1)、カンボジア(1)、タイ(1)、フィリピン(1)
中央アジア			ウズベキスタン(2)、カザフスタン(1)
アフリカ		ウガンダ(1)、エジプト(1)、マラウイ(1)、モザンビーク(1)	
オセアニア		オーストラリア(1)、ガム(1)	
アメリカ大陸		南米	アルゼンチン(1)、ブラジル(1)
		中米	グアテマラ(1)
2カ国以上		韓国/インドネシア(1)、韓国/ベトナム(1)、韓国/ハワイ(1)、ネパール/ハワイ(1)、モロッコ/スペイン(1)、オランダ/スペイン/フランス(1)、ラオス/タイ/ベトナム(1)、ルーマニア/シンガポール/イギリス(1)	
2010 (52)		アジア	南アジア
	東アジア		韓国(6)、中国(2)、モンゴル(2)
	東南アジア		フィリピン(4)、インドネシア(4)、タイ(1)
	中央アジア		ウズベキスタン(1)、カザフスタン(1)
	アフリカ	エチオピア(2)、スーダン(1)	
	アメリカ大陸	南米	ペルー(1)
		中米	ドミニカ(1)、メキシコ(1)
	ロシア	ロシア(2)	
	ヨーロッパ	ベルギー(1)	
	2カ国以上	インド/ネパール(1)、タイ/カンボジア(1)、トルコ/エジプト(1)、トルコ/タジキスタン(1)、ペルー/ボリビア(1)、インド/タイ/ネパール(1)、ナミビア/ジンバブエ/南アフリカ(1)、中国/タイ/ベトナム/カンボジア/ラオス(1)	

# A11

石井班員

表3. 渡航先一覧(2)

報告年(全患者数)	地域	国名(患者数)	
2011 (40)	アジア	南アジア	インド(9)、パキスタン(1)
		東南アジア	フィリピン(6)、カンボジア(3)、インドネシア(2)、ミャンマー(1)、タイ(1)、シンガポール(1)
		東アジア	韓国(5)、中国(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
	オセアニア	グアム(1)、サイパン(1)、バファニューギニア(1)	
	アメリカ大陸	南米	ブラジル(1)、ボリビア(1)
	ヨーロッパ	南欧	イタリア(1)
		その他	渡航先不明(1)
		2カ国以上	ミャンマー/タイ(1)、中国/台湾/フィリピン(1)
	2012 (49)	アジア	南アジア
東アジア			韓国(1)
		東南アジア	フィリピン(9)、インドネシア(2)、タイ(2)、カンボジア(1)、マレーシア(1)
		中央アジア	ウズベキスタン(1)
アフリカ			エジプト(3)、ブルキナファソ(2)、ガーナ(1)、ケニア(1)
アメリカ大陸		南米	ペルー(5)
オセアニア			サイパン(1)、バヌアツ(1)
ヨーロッパ		西欧	フランス(1)
		2カ国以上	インドネシア/ベトナム(1)、ギニア/セネガル(1)

感染症発生動向調査:2013年1月10日現在

# A12

石井班員

表4. 年齢別海外感染リスク  
(2008-2012年累計)

年齢	0-	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	総数
年齢別患者数	42	40	126	179	157	205	127	87	963
海外感染者数	17	6	58	60	36	43	19	2	241
(%)	40.5	15.0	46.0	33.5	22.9	21.0	15.0	2.3	25.0

感染症発生動向調査:2013年1月10日現在

# A13

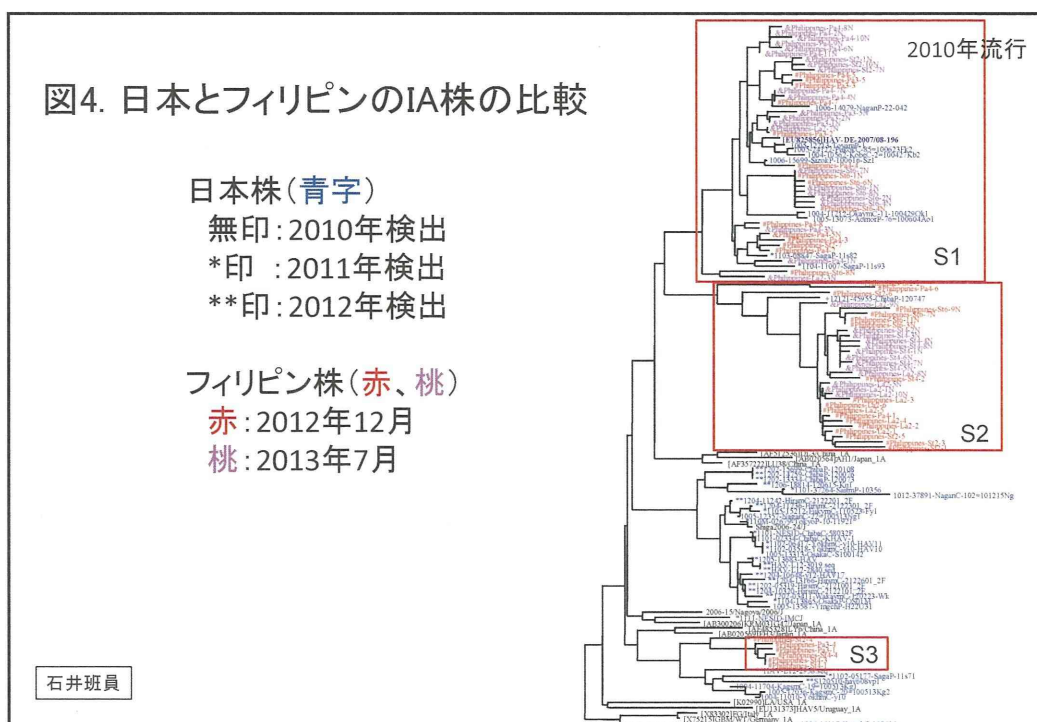
石井班員

表2. 邦人渡航者数上位30ヶ国の対10万人感染者数

国名	対10万人感染者数	国名	対10万人感染者数
パキスタン	46.4*	ブラジル	0.59
バングラデシュ	8.57	インドネシア	0.52
ボリビア	8.57	ロシア	0.50
インド	6.21	メキシコ	0.31
スリランカ	3.16	ベルギー	0.23
モンゴル	3.10	サイパン	0.23
モザンビーク	2.00	韓国	0.19
ペルー	1.99	マレーシア	0.10
ケニア	1.90	タイ	0.09
ネパール	1.75	イタリア	0.06
フィリピン	1.42	オーストラリア	0.05
ミャンマー	1.33	グアム	0.05
エジプト	1.13	シンガポール	0.04
カンボジア	1.00	フランス	0.03
アルゼンチン	0.85	中国	0.03

\*集団感染を除くと29.0      日本旅行業協会資料、感染症発生動向調査:2013年1月10日現在

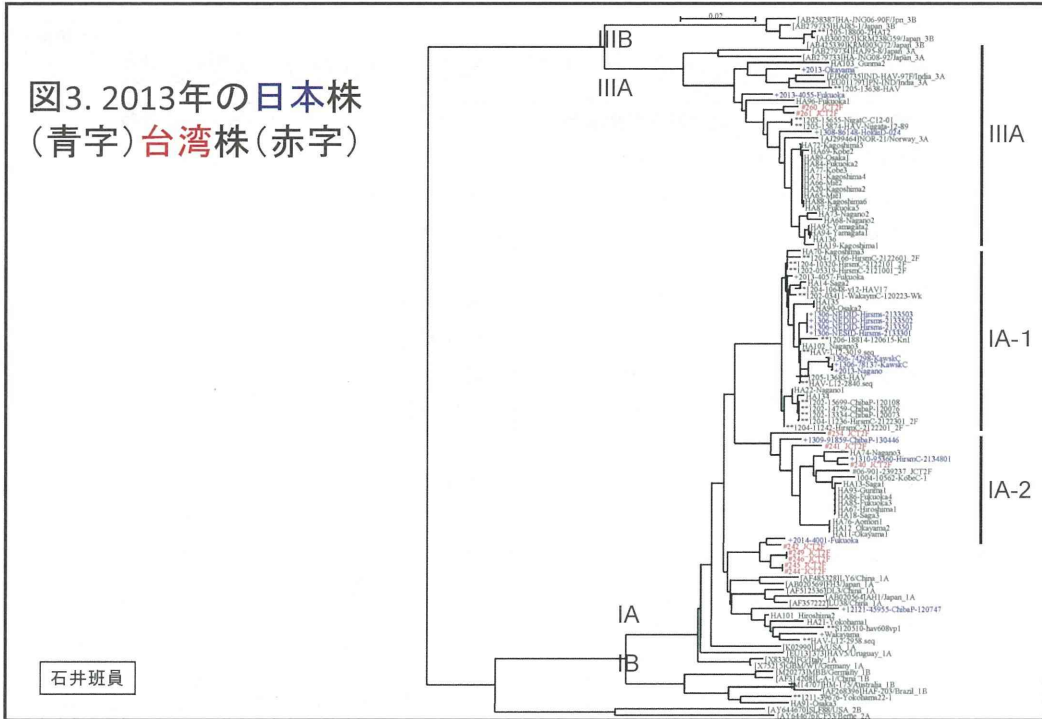
# A14





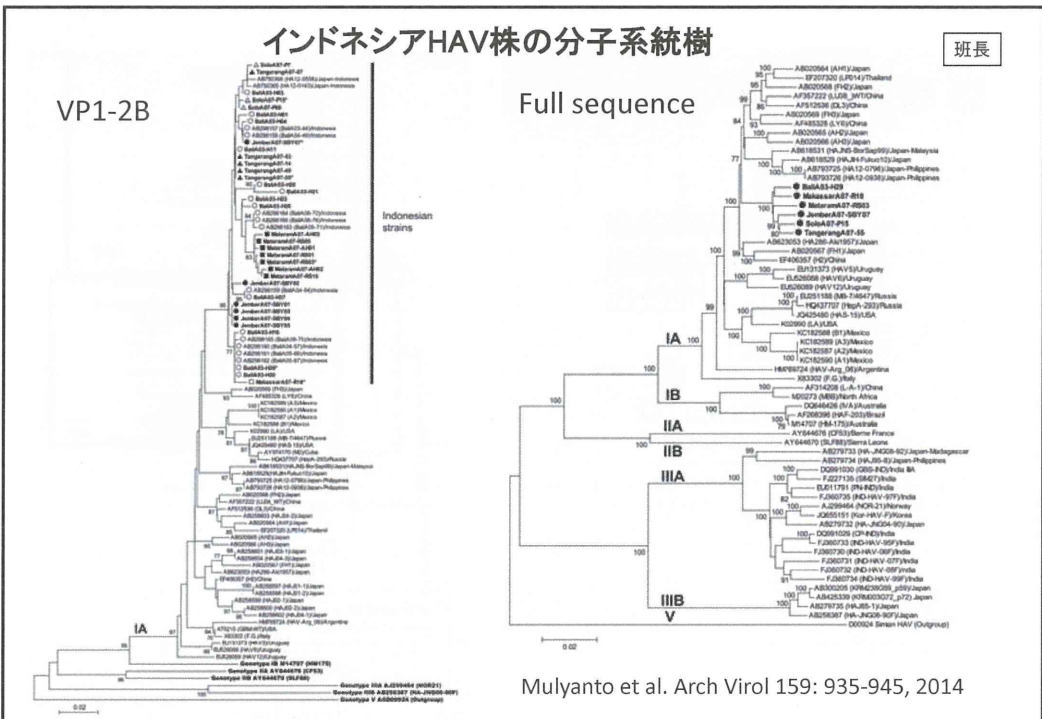
# A15

図3. 2013年の日本株 (青字) 台湾株 (赤字)

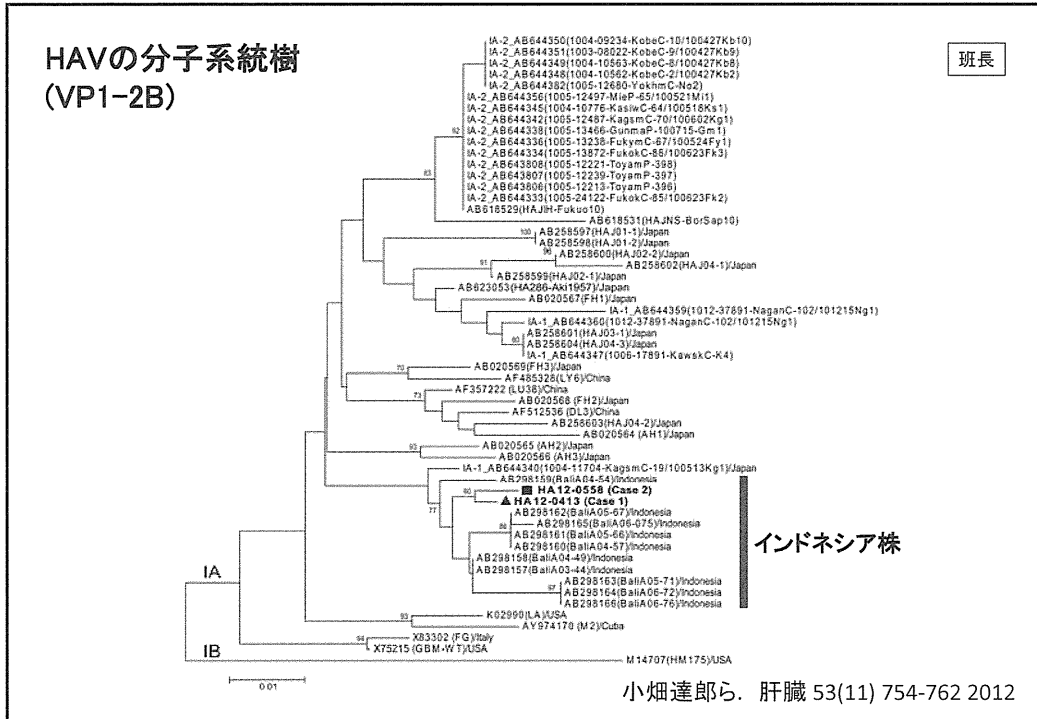


# A16

インドネシアHAV株の分子系統樹



# A17



# A18

表4 A型の急性肝不全の病型と背景因子 - 2010~2013年 -

中山班員

平均±標準偏差	全体	病型	
	(48)	非昏睡型 (36)	昏睡型(12)
男:女	36:12	28:8	8:4
年齢	52.5 ± 13.7	49.6 ± 13.2	61.4 ± 11.3
HBVキャリア (%)	1/44 (2.3)	1/32 (3.1)	0/12 (0)
基礎疾患 (%)	22/48 (45.8)	14/36 (38.9)	8/12 (66.7)
薬物歴 (%)	24/47 (51.1)	14/35 (40.0)	10/12 (83.3)
予後 (生存率)	41/46 (89.1):移植2	36/36 (100)	5/10 (50.0):移植2
合併症数	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	1.2 ± 1.3
肝萎縮	3/46 (6.5)	1/35 (2.9)	2/11 (18.2)

# A19

表5 A型の急性肝不全の転帰と背景因子 - 2010~2013年 -

中山班員

	生存例 (41)	死亡+移植例 (7)
男:女	32:9	4:3
年齢 (平均±SD)	49.9 ± 12.5	67.9 ± 9.5
	P<0.01	
病型	36:4:1	0:4:3
非昏睡:急性:亜急性	P<0.01	
基礎疾患 (%)	17/41 (41.5)	5/7 (71.4)
薬物歴 (%)	18/40 (45.0)	6/7 (85.7)
合併症数	0.3 ± 0.5	1.7 ± 1.4
	P<0.05	
肝萎縮	1/40 (2.5)	2/6 (33.3)
	P<0.01	

# A20

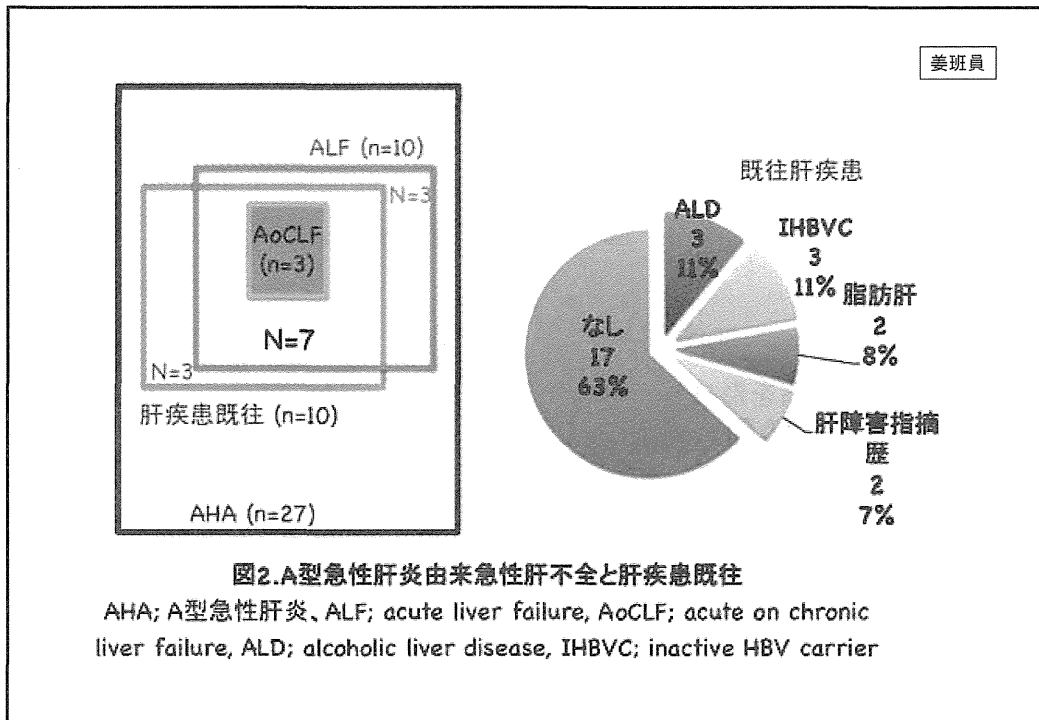
表3. A型急性肝炎による急性肝不全の臨床像

姜班員

病型	Self limited (n=17)	ALF (n=10)	P value <sup>§</sup>
年齢 <sup>§</sup>	39.8 ± 12.8	48.0 ± 12.2	0.1050
>44歳、n	7 (41.2%)	7 (70.0%)	0.1478
性別、M/F、n	8 / 9	8 / 2	0.0925
既往肝疾患、n	3 (18.8%)	7 (70.0%)	0.0065
飲酒量 <sup>‡</sup> 、g/day	17.3 ± 36.9	43.6 ± 57.8	0.1586
入院時体重 <sup>§</sup> 、kg	58.8 ± 9.3	69.9 ± 10.4	0.0091
入院時BMI <sup>§</sup>	22.1 ± 3.1	24.7 ± 2.8	0.0362
AST <sup>¶</sup> 、IU/L	4095.5 ± 4911.4	3408.8 ± 1461.9	
ALT <sup>¶</sup> 、IU/L	3678.2 ± 2530.0	4185.8 ± 1391.7	
Total Bilirubin <sup>¶</sup> 、mg/dl	7.0 ± 4.1	8.2 ± 2.4	
PT、活性% <sup>‡</sup>	72.3 ± 20.8	40.6 ± 11.5	0.0002
PT INR <sup>‡</sup>	1.25 ± 0.19	2.10 ± 0.64	< 0.0001
入院期間 <sup>§</sup> 、日	13.9 ± 6.9	22.3 ± 9.4	0.0154
転帰、生存 / 死亡、n	16 / 0	10 / 0	

§ : mean ± STD, ¶; peak level, ‡; nadir level, #: by Chi-square test or Student's t-test  
PT: prothrombin time, ALF: acute liver failure defined as PT INR > 1.5

# A21



# A22

横須賀班員

### HAVに対する抗ウイルス剤

Direct-acting antivirals (DAAs) (HAVを標的)	Host-targeting antivirals (HTAs) (宿主を標的)
HAV 3C cysteine proteinase	Broad-target HTAs
Small interfering RNAs against HAV	Interferon-α
	Interferon-β
	Interferon-λ1 (IL-29)
	Amantadine
	More precise-target HTAs
	Agents against key host enzymes
	Agents against key cellular factors

Host-targeting agents (HTAs)

- (i) 薬剤耐性を生じにくい
- (ii) ウイルスジェノタイプの影響を受けにくい
- (iii) DAAsと相補的

Zeisel MB, et al. J Hepatol (2013)

**CHIBA**  
 UNIVERSITY

## A23

横須賀班員

### HAV IRES

HAV

HAV IRES

IRESは2次構造を形成し、  
Cap-非依存性の翻訳開始に関わる  
Genotype間でも相同性が保たれている

*Kanda T, et al. Biochem Biophys Res Commun, 2005*

## A24

横須賀班員

### La/SSB蛋白

- 主として核に局在
- RNA代謝に関連する
- U1 RNA, telomerase RNA, poliovirus 5' NTR, HCV RNA, GRP78/Bipとの関連が示唆されている

```

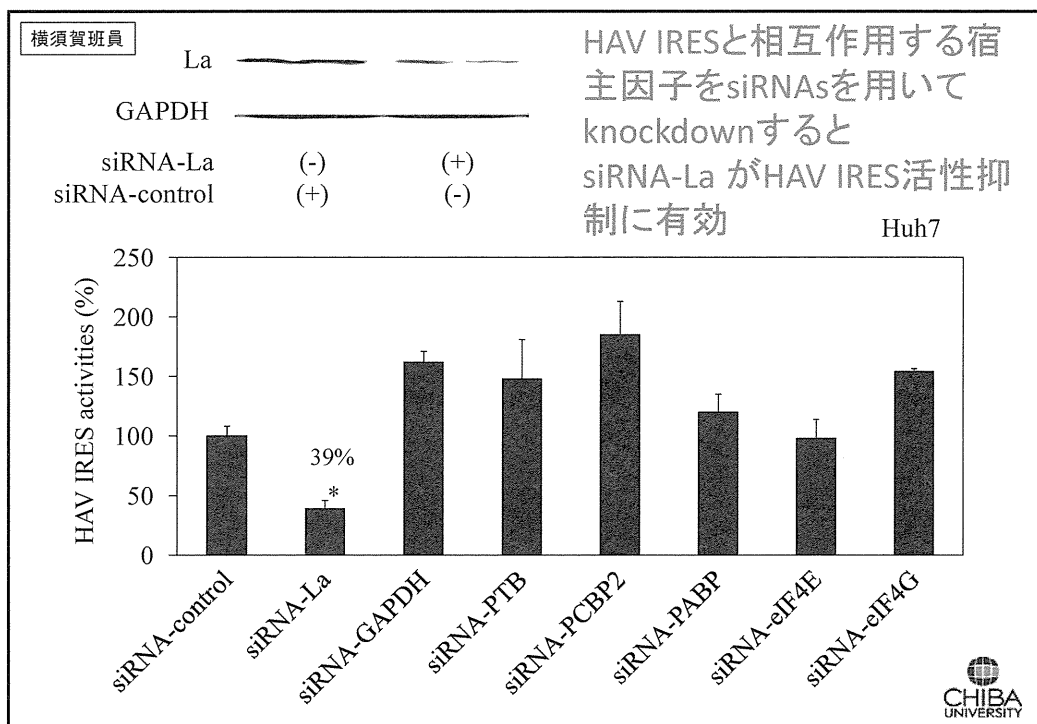
graph TD
    La[La] --> HAV_IRES[HAV IRES activity]
    HAV_IRES --> HAV_rep[HAV replication]
    JAK2_inh[JAK2 inhibitors] --> La
    JAK2_inh --> STAT3[STAT3]
    STAT3 --> HCV_rep[HCV replication]
    STAT3 -.-> HAV_rep
    
```

*(Jiang X, Kanda T, Yokosuka O, et al. 2014)*

*(Waris et al. 2005)*



## A25



## A26

Laの発現を変化させる候補薬剤

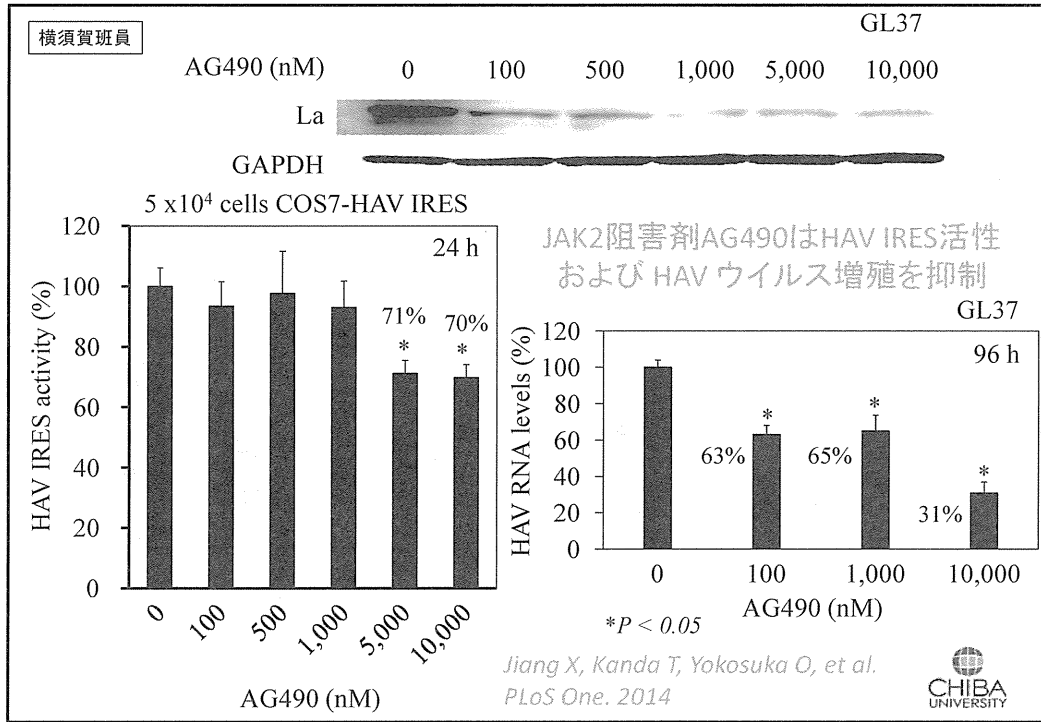
横須賀班員

Agents	La 蛋白の発現	Cell lines	References
(-)-Epigallocatechin gallate	Down-regulation	NHEK NS-SV-AC	Hsu S, et al. J Pharmacol Exp Ther 2005
Iron chelator deferxamine (DFX)	Down-regulation	Huh7	Wang Q, et al. Virus Res 2012
Ferric ammonium citrate	Up-regulation	Huh7	Wang Q, et al. Virus Res 2012
AZD1480 (Jak-Stat pathway 阻害剤)	Down-regulation	Murine pro B Ba/F3-EPOR	Nakatake M, et al. Oncogene 2012
HBSC-11	Down-regulation	HepG2.2.15	Tang J, et al. PLOS ONE 2012

CHIBA UNIVERSITY

資料3 A型肝炎に関する研究成果を示したスライド

A27



A28

