

感染症サーベイランスの現状把握、 新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法に基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎症例について報告する。さらに、定点医療施設の観察結果と比較する。特に、本年はA型急性肝炎のアウトブレイクが見られたので、合わせて報告する（本研究は感染研疫学センターと共同で行われた）。

A. 研究目的

急性肝炎の発生動向の把握は、1987年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ、全国約500カ所の定点病院からの調査として開始された。その後、1999年4月の感染症法施行により、四類感染症の「急性ウイルス性肝炎」として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い四類（A、E型肝炎）、五類感染症の（B、C型肝炎等）に分類され、その発生動向が監視されている。本研究では、感染症法のもとで、診断・報告された急性肝炎について報告する。さらに、定点医療機関での観察結果を含めて解析する。

B. 研究方法

(1) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓延を防ぐための対策や医療従事者、国民への情報提供に役立っている。本研究では届け出された急性肝炎症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

(2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

2012年より、東京都新宿区のHIV陽性男性同性愛者が多い医療施設で急性肝炎の定点観察を行っている。定点医療施設における急性C型肝炎の遺伝子レベルでの解析を行った。

（倫理面への配慮）

情報については匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性A型肝炎は2012年から2017年までは、全国的な流行が見られた2014年（433例）を除き、年間約100～300例で推移していたが、2018年は年はじめから急激な増加を認めた。2018年は2015～2017年に比べて、男性の性的接触が多く、特に男性同性間性的接触の報告数が多かった。

(2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

定点医療施設におけるC型肝炎は2012年5人、2013年0人、2014年3人、2015年1人、2016年6人、2017年1人、2018年4人（半期）と隔年で増加傾向を認めた。塩基配列を比較したところ、2018年の症例Nは2016年の症例Jと高い相同性を認め、さらに2016年の症例I、Hは2014年の症例F、Gと、2014年の症例D、Eは2012年の症例Cと高い相同性が見られた。

D. 考察

本年初頭より急性A型肝炎のアウトブレイクを認めた。男性同性間性的接触の報告数が多かったことから、男性同性愛者における啓発、特にワクチン接種の推奨が重要と考えられた。定点医療施設にお

ける急性肝炎の観察では隔年で同じ HCV 株由来と考えられる感染が観察されたことから、繰り返す感染の機会が存在し、啓発効果が不十分であることが考えられた。

E. 結論

急性肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。さらに、定点医療機関でのサンプルの遺伝子解析を組み合わせることでより詳細な疫学情報の把握が可能になると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi JS, Fukano K, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Watashi K. A Single Adaptive Mutation in Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Induced by Hepadnaviruses Determines Virus Species Specificity. *J Virol*. 2018 Dec 12. pii: JVI.01432-18. doi: 10.1128/JVI.01432-18.
- 2) Matsuda M, Yamanaka A, Yato K, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Suzuki R. High-throughput neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles using dengue virus type 1 reporter replicon. *Sci Rep*. 2018 Nov 9;8(1):16624. doi: 10.1038/s41598-018-34865-y.
- 3) Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Muramatsu M, Wakita T, Watashi K. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem*. 2018 Dec 21;293(51):19559-19571. doi: 10.1074/jbc.RA118.005033.
- 4) Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M. Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells. *J Gen Virol*. 2018 Oct;99(10):1407-1417. doi: 10.1099/jgv.0.001117.
- 5) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsunaga S, Ohki M, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Wakita T, Matano T, Watashi K. A new strategy to identify hepatitis B virus entry inhibitors by AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jun 22;501(2):374-379. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.187.

6) Kaneko M, Futamura Y, Tsukuda S, Kondoh Y, Sekine T, Hirano H, Fukano K, Ohashi H, Saso W, Morishita R, Matsunaga S, Kawai F, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Ohtani N, Sureau C, Wakita T, Osada H, Watashi K. Chemical array system, a platform to identify novel hepatitis B virus entry inhibitors targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2769. doi: 10.1038/s41598-018-20987-w.

2. 総説発表

1) 相崎英樹、C型肝炎ウイルスの遺伝子構造と抗ウイルス薬の作用機序は、日本医事新報、2018 4934:64-65.

3. 学会発表

1) 国際学会

- 1) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis B patients. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.
- 2) Kento Fukano, Senko Tsukuda, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Yuki Ogasawara, Koichi Watashi. Oligomerization of NTCP induces hepatitis B virus internalization. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.
- 3) Wakana Saso, Senko Tsukuda, Hirofumi Ohashi, Kento Fukano, Ryo Morishita, Satoko Matsunaga, Mio Ohki, Akihito Ryo, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Camille Sureau, Takaji Wakita, Tetsuro Matano, Koichi Watashi. Alphascreen assay targeting the LHBS-NTCP interaction identified rapamycin and its derivatives as novel hepatitis B virus entry inhibitors. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.
- 4) Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyl Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Aryl hydrocarbon receptor-cytochrome p450 1a1 pathway regulates hepatic lipid biosynthesis to maximize Hepatitis V virus production. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.
- 5) Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Construction of chimeric reporter HCV with efficient production capacity. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

6) Noriyuki Watanabe, Takaya Suzuki, Tomoko Date, Su Su Hmwe, Hussein Aly, Hideki Aizaki, Masaya, Sugiyama, Masashi Mizokami, Mohamed El Kassas, Ashraf Tabll, William Delaney, Guofeng Cheng, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Establishment of infectious genotype 4a HCVcc. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

7) Francesc Puig-Basagoiti, Masayoshi Fukasawa, Ryosuke Suzuki, Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Antiviral activity of phospholipase A2 group V (PLA2G5) against HCV. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

8) Keigo Yato, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Shogo Nakajima, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Koji Tamura, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Ryosuke Suzuki. Flavivirus subviral particles-based DNA vaccine induces neutralizing antibodies against HCV. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

9) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Alyl hydrocarbon receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

10) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response (SVR) patients. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

11) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Zheng Xin, Yu Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitu, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Nobuhiro Aizawa, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. *Virus 2018 Breakthroughs in Viral Replication*. Barcelona. 7-9, Feb. 2018.

12) Xin Zheng, Takuma Zaitu¹, Haruyo Aoyagi, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Tetsuro Suzuki, Hiroko Iijima, Hiroshi Yokoyama, Takahiro Masaki, Tomokazu Matsuura, Koji Tamura, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Human

hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. *Virus 2018 Breakthroughs in Viral Replication*. Barcelona. 7-9, Feb. 2018.

13) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitu, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takaji Wakita, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. *Epidemiology Study of Acute Hepatitis B and C in Japan, from April 1999*. 6th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2018. Tokyo. April 7th-8th, 2018.

2) 国内学会

1) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 酒巻有里子, 市野瀨志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会. 名古屋. 2018 年 5 月 13 日~15 日.

2) Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyl Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Hepatitis C virus infection triggers the transactivation of alyl hydrocarbon receptor to rearrange hepatic lipid biosynthesis. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

3) Kento Fukano, Senko Tsukuda, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Yuki Ogasawara, Koichi Watashi. Oligomerization of NTCP is required for hepatitis B virus internalization. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

4) Wakana Saso, Senko Tsukuda, Hirofumi Ohashi, Kento Fukano, Ryo Morishita, Satoko Matsunaga, Mio Ohki, Akihito Ryo, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tetsuro Matano, Koichi Watashi. Alphascreen technology targeting the viral envelope-receptor interaction identified a novel HBV entry inhibitor, rapamycin. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

5) Xiaoyu Li, Masahiko Ito, Kenji Nakashima, Haruyo Aoyagi, Hideki Aizaki, Tetsuro Suzuki. Development and use of chronological and real-time monitoring system of hepatitis C virus RNA replication. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

6) Keigo Yato, Taishi Onodera, Mami Matsuda, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Kohji Moriishi, Koji Tamura, Yoshimasa Takahashi, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Ryosuke Suzuki. Generation of monoclonal antibodies

against hepatitis B virus preS1 region from antigen-specific memory B cells. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

7) Hideki Aizaki, Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Takeshi Saito, Kazuhiko Hayashi, Masaru Enomoto, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. HCV genome and abnormal organelles in the liver after elimination of hepatitis C virus by drug treatment. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

8) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Ayl hydrocarbon receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

9) Masashi Iwamoto, Wakana Saso, Ryuichi Sugiyama, Koji Ishii, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Akihito Ryo, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Shingo Iwami, Yasuhito Tanaka, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of host kinases that regulate hepatitis B virus internalization. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

10) Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Construction of chimeric reporter HCV efficient production capacity. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

11) Noriyuki Watanabe, Takaya Suzuki, Tomoko Date, Su Su Hmwe, Hussein Aly, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Establishment of infectious genotype 4a HCVcc. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし