

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 24 年度～平成 26 年度
総合研究報告書

研究代表者 岡本 宏明

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書(平成 24 年度～平成 26 年度)		
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	-----	1
研究代表者: 岡本宏明		
(資料 1) 班の構成	-----	15
(資料 2) 3 年間の研究成果の概要図	-----	17
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		
平成 24 年度	-----	18
平成 25 年度	-----	23
平成 26 年度	-----	27

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)
平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

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

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) IFN (IL29) 及び宿主因子 La に対する siRNA と JAK 阻害剤が抗 HAV 効果を示したこと、2) 2010 年の広域流行以降、韓国由来 A 型の土着化が懸念されること、3) 2014 年春の全国的流行では A 型の約 75% が同一株であったこと、4) 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、5) 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、などが示された。E 型肝炎については、1) 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、2) 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、細胞内膜輸送機構を利用し、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、3) 培養上清由来 HEV 粒子が不活化ワクチンとして利用可能であること、4) 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、5) 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、6) 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など、班員及び班友の協力によって、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を得ることができた。

<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)及び共同研究者>

資料 1 参照。

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

平成 24 年度から平成 26 年度までの 3 年間の本研究班の研究結果の概要を資料 2 に示す。また、研究的成果及び行政的成果を A 型肝炎と E 型肝炎に分けて以下に詳述する。

1. A 型肝炎

1) 疫学と実態調査

衛生環境の改善によって、我が国の 50 歳以下の年齢層での HAV 抗体陽性率が顕著な低下傾向を示していることは周知であり、60 歳以降の年齢層での A 型肝炎も少なくとも報告されている。我が国では、HAV に対する感受性者、すなわち HAV に対して免疫のない人が増え続け、一旦国内で A 型肝炎が発生すると大きな流行に進展しかねない状況にあり、如何にして感染拡大を阻止するかが喫緊の重要な課題である。

石井班員からの報告のように、2014 年の全国における A 型肝炎の報告数は、第 6 週から増え始め、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 例の届け出数となり、2014 年は最近の 10 年間では最も発生数の多い年となった。週別の推移では、第 8 週から宮城県を中心とした限局的な流行が見られたが、その後、西日本を中心とした報告が多くなり、全国のピークであった第 9~10 週において、九州及び瀬戸内地方から全体の約 7 割が報告されたものの、報告は西日本にとどまらず、関東と東北を含む広い範囲で患者発生が見られた。流行状況把握のため、A 型肝炎患者 159 例の糞便または血清を入手し、HAV ゲノムの配列（構造/非構造 junction 領域、568 塩基）を決定して、分子疫学的解析を行ったところ、遺伝子型の内訳は、IA 型が 137 例、A 型が 18 例、IB 型が 4 例であることが判明した。宮城県を中心とした第 8 週からの流行の遺伝子型は A 型で、2007 年から 2008 年を中心に韓国で流行した A 型と近縁であった。また、これらの A 株はほぼ同一配列であったことから、単一の感染源からの小流行と考えられた。一方、IA 型のうち約 75%にあたる 103 例は、遺伝子配列解析を行った領域の配列はほぼ完全に一致しており、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るという非常に特異な発生状況を示した。藤沢市と鹿児

島市でほぼ同時期に検出された IA(広域型)株について、全長配列を決定し比較したところ、違いは 7407 塩基中わずか 1 塩基のみであった。均一性の高い IA 株が国内の広い範囲で流行したことが支持された。

2) 感染源・感染経路

2014 年春に発生した上述の A 型肝炎の広域流行では、残念ながら、感染源・感染経路を特定することはできなかった。しかし、IA(広域型)の全国的な流行は、東北から九州まで広域に流通した共通の感染源によるものである可能性が考えられた。A 型肝炎は一般的に潜伏期が平均で 1 ヶ月程度と長いことから、食材などの感染源についての聞き取り調査は非常に困難であるが、感染源の共通性の検討には分子疫学的手法が有用である。感染源の究明という観点からは、医療機関、保健所、地方衛生研究所等が連携して患者の喫食や行動に関する情報を収集・整理することが重要であり、特に、共通の食材・食品の広域流通による曝露という観点からの聞き取りや遺伝子配列解析の実施が自治体の連携の上で行われることが、原因究明の上でより有効であると考えられる。

3) 食生活と感染リスク

我が国は世界的に見ても A 型肝炎が少ない国に属しており、近年の年間 A 型肝炎届け出患者数は約 200 人(0.16 対 10 万人)である。患者は男性が多く、特に 40~60 歳代では男性の方が女性より有意に多い。平成 23 年家計調査(統計局)の単身者の食費における外食率の割合は 35 歳~59 歳の男性が 41%、女性が 28.4%と大きく差がある。また、外食ライフスタイル調査でも、男性の外食頻度(週 3.5 回)は女性のそれ(週 2.4 回)よりも多く、特に普通の昼食と接待では男性は女性の約 2 倍の頻度であった。接待においては 40、50 歳代男性の頻度は週 0.135 回、女性は 0.04 回とその差が顕著であった(石井班員)。したがって、外食頻度の高い人では HAV の感染リスクが高いと言える。

海外では男性同性愛者間の A 型肝炎流行も問題となっている。性感染症である HIV 感染の好発年齢は 20~40 歳代であり、A 型肝炎で男女差が見られる年齢とはずれていることから、我が国では食生活の影響の方が大きいと考えられる。

4) 海外感染例の解析

発症前に海外渡航歴があり、国外での感染が疑われた患者報告数は 2008 年から 2012 年までの累積患者 963 人のうち、241 人(25.0%)であった。国内で広域流行があった 2010 年の

15.0%を除くと、海外感染例の占める割合は各年 22.9~36.1%で推移しており、A 型肝炎患者のおよそ 1/4~1/3 は海外で感染したものと推察された。海外感染率がもっとも高いのは 20 代であった。また、20 代では男性患者が女性患者より有意に多かった。

患者渡航先のほとんどは日本とは衛生環境が異なる発展途上国、または新興国であった。HAV 常在地域の南インド、東南アジアが多く、2008~2009 年を中心に A 型肝炎が流行した韓国も上位を占めていた。また、なかには団体旅行や家族旅行で集団発生した例もあった。

海外感染例を年齢別に見ると 0~9 歳の小児 (40.5%) と 20 歳代 (46.0%) の海外感染率が高かった。邦人渡航者数上位 30 ヶ国の対 10 万人の A 型肝炎感染率を比較すると、最も感染率が高いのはパキスタン、次いでバングラデシュ、ボリビア、インド、スリランカと南アジアに多い傾向が認められた(石井班員)。

5) 遺伝的多様性、遺伝子型

ヒトに感染する HAV は IA 型、IB 型、A 型、B 型、A 型、B 型の 6 種類の遺伝子型に分類されているが、世界的にも、また我が国でも最も高頻度に認められる HAV 遺伝子型は IA 型である。

2012 年は 28 株について HAV の分子系統解析を行った(石井班員)。IA 型が大多数を占め 21 株であり、IB 型が 2 株、A 型が 4 株、B 型が 1 株であった。野田市で発生した家族内感染では 6 人が発症した。日本に常在する IA 株 (IA-1) による感染と考えられた。2010 年の広域流行の主な原因となった東南アジア由来と考えられる株 (IA-2) は、2011 年には静岡県で 1 例報告されたのみ(他に類似配列が佐賀県で 2 例報告されている)で、2012 年には検出されなかった。

2013 年は 16 株について解析を行った(石井班員)。IA 型が 13 株、A 型が 3 株であった。広島市で発生した家族内感染では 6 人が感染し、4 人が発症した。遺伝子配列解析の結果、日本に常在する IA 株 (IA-1) によると考えられた。IA-2 株は、2010 年の流行後、2012 年に 1 例認められたただけであり、定着せずにほぼ消失したものと推定された。しかし、2013 年はフィリピンおよびタイから帰国した輸入 A 型肝炎の 2 例から分離された HAV が IA-2 のクラスターに属した。

6) 海外の HAV 株の解析

フィリピンのマニラ市内の河川 6 ヶ所から河川水をサンプリングし調査した結果、すべての河川で HAV 遺伝子が検出され、市内にウイルスが常在していることが明らかとなった。検出された HAV 株はすべて IA 型であり、約 400 塩基長の配列解析の結果、さらに 3 つのサブクラ

スター (S1~S3) に分類された。そのうちの S1 は我が国で 2010 年に流行した株のクラスター (IA-2) と一致すると考えられた。

台湾北部の A 型肝炎患者由来 HAV 配列を計 10 株について解析した。検出された HAV は、8 株が IA 型、2 株が A 型であり、系統樹解析の結果、IA 型のうち 3 株は日本で 2010 年に流行した東南アジア由来と考えられる株 (IA-2) に近いと考えられた。残りの 5 株は上記の株とも日本での常在株とも異なる別のクラスターに属した。

インドネシアの 4 つの地域(ジャワ島のジャカルタ近郊にあるタンジェラン、ジャワ島中部のソロ、ジャワ島東部にあるジェンパー、ロンボク島のマタラム、そしてスラウェジ島にあるマカサール)で発生した A 型肝炎の患者血清について、HAV の分子系統解析を行ったところ、異なる地域・島に分布する HAV でありながら、IA 型の同一クラスターに属した。また、インドネシアに滞在中にそれぞれ別の地域で HAV に感染し、帰国後に A 型肝炎を発症した 2 名の患者からインドネシア株と同じクラスターに属する HAV 株が分離され、HAV の分子系統解析は感染地の特定に有用であることが示された。

7) 重症化因子

中山班員は、厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国集計に登録された 2010~2013 年発症の A 型急性肝不全(ALF) 48 例を非昏睡型と昏睡型の 2 群に分けて、背景因子と予後の各項目を検討した。非昏睡型 36 例、昏睡型 12 例でどちらも男性の比率が高く、両群間で男女比の差はなかった。しかし年齢(平均±SD) は非昏睡型 49.6±13.2 歳に対して昏睡型 61.4±11.3 歳で、有意に ($p<0.01$) 高齢であった。薬物の服用歴を有するのは、非昏睡型 40.0%に対して昏睡型 83.3%とこれも有意に ($p<0.05$) 高率であったが、基礎疾患を有する率は、それぞれ 38.9%と 66.7%で有意な差異ではなかった ($p=0.111$)。昏睡型では肝萎縮の出現率が高く ($p<0.05$) 腎障害や感染症など ALF の合併症数は非昏睡型より多い傾向を示した ($P=0.056$)。予後については、非昏睡型では全員が内科的に救命されたのに対し、昏睡型では内科的治療の救命率が 50%で、2 例に肝移植が実施された。

次に同じ A 型 ALF の 48 例を内科的に救命された 41 例と、死亡例と肝移植例を合わせた 7 例に区分すると、両群間で男女比に差はなかったが、死亡+移植群は年齢がより高齢で ($p<0.01$)、病型にも差異を認めた。また、死

亡+移植群は有意に合併症数が多く、肝萎縮の出現率も高率であった。したがって、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。

姜班員は、1998-2013年に手稲溪仁会病院消化器病センターで診療したA型急性肝炎(n=27)を対象とし、その臨床像を調べ、特にALFを呈した症例の背景因子を検討した。年齢中央値は44歳であった。衛生環境の向上に伴いHAV感受性年齢の中高年化が観察された。肝疾患既往は37%でみられた。重症化(ALF)を呈した10例では、通常の経過を辿った17例に比して男性が多い傾向を認め、既往肝疾患を有する症例は70%と多く、発症時体重及びbody mass index(BMI)が高いことが示された。既往肝疾患の内訳は、アルコール性肝疾患と非活動性HBV carrierなどであり、全体の約4割を占めた。ALF症例において肝疾患既往例が占める割合は70%(7/10)であった。HAV感受性年齢の上昇によるA型肝炎症例の中高年化を背景に肝疾患既往例が増加し急性肝炎重篤化に関与していると推測された。

8) 治療法の確立に向けた検討

インターフェロン(IFN)、IFN 1(IL29)、アマンタジンなどがHAVのinternal ribosomal entry-site (IRES)を介して、HAVに対する抗ウイルス効果を持つことを報告してきた。HAVに対してより有効な治療法の開発を目指し、HAV増殖に重要な宿主細胞因子を検討することを目的として研究を行った(横須賀班員)。その結果、宿主蛋白Laに対するsiRNAによりHAV IRES依存性翻訳およびHAVレプリコン増殖の抑制がみられることが明らかになった。これまでにLa蛋白の発現を変化させる薬剤としては(-)-epigallocatechin gallate、iron chelator deferoxamine (DFX)、ferric ammonium citrate、AZD1480 (Jak-Stat pathway 阻害剤)、HBSC-11などが報告されている。今回 JAK 阻害剤 SD-1029, AG490により宿主蛋白Laの発現抑制、及びHAV IRES依存性翻訳抑制を確認した。ヒト肝細胞を用いた検討でもJAK阻害剤はHAV増殖を抑制することが明らかになった。今後は更なる作用機序の解明が必要である。

9) 予防

A型肝炎はワクチンで防ぐことができる疾病である。感染源や感染経路対策だけでなく、個人の積極的な予防対策、感染症に対する意識

の向上が望まれる。特に、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型肝炎ワクチン接種を積極的に推奨すべきと思われる(石井班員)。

10) HAV粒子の性状

塩化セシウム密度勾配遠心、免疫沈降、レクチン吸着、界面活性剤処理等により、血中のHAV粒子の大半はその表面が脂質に被覆され、抗原エピトープが抗体によって認識されない粒子(non-neutralizable particle(比重=1.17))として存在していることが分かった(新井班員)。

2. E型肝炎

1) 疫学と実態調査

2011年10月に我が国で初めて急性E型肝炎の体外診断薬(IgA-HEV抗体)が保険収載されたことが主たる要因と考えられるが、それ以前に比べ、年間の届け出患者数が2倍以上に相当する120例を超え、2012年は121例、2013年は126例となり、2014年は過去最高の151例となった。本班研究の一環として、北海道(姜班員ら)や北東北(鈴木班員ら)、栃木県(磯田班友ら)、三重県(岡野班友、中野班友ら)、全国国立病院(八橋班員ら)などで重点定点監視が行われ、特定地域や特定医療機関での動向は把握されてきたが、まだ保険収載されたIgA-HEV抗体検査の認知度は低く、我が国全体でのE型肝炎発生数は過少評価されていると言わざるを得ない。全国津々浦々でHEV抗体検査が実施され、E型肝炎の全数把握に近づけるための本疾患についての周知と情報共有が重要である。

国立病院機構共同研究班参加施設(2014年現在37施設)による急性肝炎の全国調査(1980年~2013年)によると、E型肝炎の発生数は、2000年以前は毎年非ABC型急性肝炎の1.7~3.4%程度の低い頻度であったが、2000年以降10%内外、2005年以降はコンスタントに10%を超え、2013年及び2014年は約20%に達している。1980年から2013年までの34年間のE型肝炎診断例71例のうち、重症例は4例(5.7%)であった。HEVの遺伝子型は97%が3型であり、4型の7例中2例(32.6%)は重症型であった。

鈴木班員らは、岩手県を中心とする北東北地域において急性肝障害患者の登録システムを構築し、成因と予後に関する調査研究を行ってきた。過去10年間の登録急性肝障害例487例を精査し、ウイルス性肝障害と判定された135

例(27.7%)を対象として検討した。ウイルス性肝障害の成因別頻度では、A型が10例(7.3%)であったのに対して、E型はA型の2倍以上の23例(17.3%)であった。約8割の症例のHEVは3型であった。IgA-HEV抗体が陽性であるにも拘わらず、経過中終始IgM-HEV抗体が陰性であった症例の存在を提示した。

2004～2014年の年別届出件数を比較すると(石田班友)、全国的には2012年以降、上述のように、HEV抗体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、北海道全体及び札幌市の患者数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(道E研)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、北海道では発症・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ことから、継続して発生動向を追跡する必要がある。

E型肝炎の届け出はほぼ全都道府県からあるが、最近の人口10万人当たりの患者数として北海道の0.70人と三重県の0.65人は突出していた。三重県ではヨーロッパ型の3型(3sp/3e)による感染例が多く認められ、重症化例が認められず、比較的軽症であった点、またいずれも孤発例であった点は北海道と対照的である(岡野班友、中野班友)。

一方、2006年に伊藤ら(肝臓47:316-317, 2006)が愛知県棲息野生イノシシからの分離を報告し、次いで清水ら(肝臓47:465-473, 2006)が同県の重症肝炎患者からの検出を報告した4型HEV“愛知株”は、やがて2010年に川村ら(肝臓51:418-424, 2010)によって静岡県患者からも類似株が検出されたことで“愛知/静岡株”へと改名された。4型HEVは以前から北海道の土着株として有名であったが、この“愛知/静岡株”は北海道土着株とは完全に別系統の株であり、例えばORF1の超可変領域内に5個のアミノ酸欠失が存在するという特徴などは寧ろ中国の4型「上海株」に類似している。この“愛知/静岡株”が2012年に岐阜県で発生したE型肝炎の保存血清(JA0-Gif12)、2013年に静岡県西部で発生したE型肝炎症例(JKK-Shiz13)及び2009年に採取され以後冷凍保存されていた愛知静岡県境部棲息の野生イノシシの血清からも検出された。のみならず、三重県のE型肝炎患者からも“愛知/静岡株”に属する株が分離され(藤本ら、肝臓55:405-408, 2014)、“愛知/静岡株”は愛知・静岡・三重・岐阜の東海四県に跨って存在する

ことが判明した。この東海土着の4型HEVは、北海道土着の4型に匹敵するmajor clusterとなっており、感染拡大と重症肝炎発生を注意深く監視する必要がある。

2) E型肝炎の診断

薬物性肝障害の診断は原則、除外診断による。診断時にE型肝炎マーカーを測定しないと、薬物性肝障害例の約1割(8/69)がE型肝炎であるにも関わらず、見逃されていることが岡野班友の調査で分かった。したがって、薬物性肝障害や自己免疫性肝炎などと誤診され、不適切な治療が行われることが無いよう、薬物性肝障害や自己免疫性肝炎が疑われる患者に対してもHEV抗体検査が実施され、E型肝炎に対する早期の確かな治療と予後予測が行われることを望むものである。

3) E型肝炎の肝外病変

西欧ではHEV感染に伴う神経障害や再生不良性貧血などの肝外病変の報告があるが、我が国でもGuillain-Barré syndrome (GBS)や顔面神経麻痺を合併した症例が見出された。このようなE型肝炎に伴う肝外病変が見逃されている可能性が十分にあり、肝炎臨床医と神経内科医、血液内科医の連携による精査が必要である。

4) 北海道の献血者におけるHEV-NATスクリーニング

北海道において、献血者におけるHEV感染の実態を調査し、輸血用血液によるHEV感染のリスク評価を行い、適切な対策を講じることを目的として、2005年1月から血清学的スクリーニング陰性かつALT<61 IU/Lを示す献血者を対象にHEV RNAスクリーニング(HEV NAT)調査が行われてきた。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。2014年も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調査が実施された。1月から7月までは従来通り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が実施され、陽性プールについては個別検査が実施された。8月からは114,472名を対象に全数個別検査が行われた。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12 IU/mLとなった。

日野班員の報告によると、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。

5) E 型肝炎の病態と遺伝子型

国内で検出される HEV は主に 3 型と 4 型に分類される。2005 年に北海道の E 型肝炎患者 32 症例について検討し、3 型 HEV よりも 4 型 HEV で重症化の傾向が高いことを報告した (J Med Virol 76: 341-349, 2005)。全国 23 都道府県の国内感染 E 型肝炎患者 216 症例を対象として、HEV genotype と臨床病態との関連性を再検討した結果、4 型 HEV は重症肝病態と密接に関連していることが確認された。興味深いことに、北海道の 4 型と北海道以外の 4 型の間には重症化・劇症化に関して有意差が認められなかった。このことは、北海道以外の地域の 4 型 HEV の感染患者に於いても重症化率が高いことを示唆している。

上述のように、4 型 HEV の一系統が、愛知県、静岡県、岐阜県、三重県の東海四県に跨って広域分布していることが判明した。愛知静岡県境付近に棲息する野生イノシシが reservoir として大きく関与してきたが、同地域に棲息する野生イノシシの行動圏内には豚舎も存在するため、野生イノシシから飼育ブタへこの HEV 株が伝播することにより、更なる感染拡大(広域化)が危惧される。

2012 年から 2014 年の 3 年間に北海道の献血者から分離された 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(日野班員)。

北海道の 2013~2014 年の E 型肝炎患者について HEV 遺伝子検査を行った結果、26 症例中 6 例が 3 型、15 例が 4 型、5 例が陰性であった(石田班友)。献血者と E 型肝炎患者での genotype 分布が逆転しており、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。

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も継続する必要がある。

6) 感染経路と宿主域

ブタ肝臓や野生イノシシ・シカの肉や内臓が食物媒介性 E 型肝炎の感染源となることは既に世界的に認知されている。

ブタ肝臓については、北海道の市販ブタ肝臓から 1.9%(7/363)の頻度で HEV RNA が検出され、その一部の HEV が道内の E 型肝炎患者から分離されたことは 2003 年に報告した通りである (Yazaki et al., J Gen Virol 84: 2351-2357, 2003)。その後、新井班員らによって、東京都の市販ブタ肝臓から約 2%の頻度で HEV RNA が検出された。今回、三重県内の市販ブタレバーについて調査し、その 4.9% (12/243)が HEV RNA 陽性であることを明らかにした(岡野班友、班長)。その一部から検出された HEV は同県の患者由来 HEV と 99.7%以上の一致率を示した。また、3 型 HEV の中でも 3e 型は我が国では稀であるが、その 3e 型が E 型肝炎患者の約半数から分離されている三重県において、99%以上の塩基配列の一致率を示す HEV が県内産ブタから分離された。すなわち、感染源となる HEV をブタが保有していたことが明らかになった。しかし、3e 型 HEV 感染症例を含め、ほとんどの症例でブタレバーの摂取歴はなく、直接の感染源は不明であった。大元の感染源はブタであるとしても、感染経路については今後更なる調査が必要である。

7) 遺伝的多様性、遺伝子型

HEV の遺伝的多様性の全体像も、また遺伝子型の数も実際どれくらいあるのか、まだ分かっていない。研究途上ではあるが、現時点までのデータに基づいて、HEV が属するヘペウイルス科の新しい分類が提唱された (Smith et al., J Gen Virol 95: 2223-2232, 2014)。その分類では、2 つの属(オルソヘペウイルス属とピシヘペウイルス属)に分けられ、魚の HEV は後者に、前者はさらに 4 つの種(Orthohepeviruses A-D)に細分されている。ヒトやブタ、イノシシなどから分離されている HEV は Orthohepevirus A に、ニワトリ由来 HEV は Orthohepevirus B に、ラットやフェレットに感染している rat HEV や ferret HEV は Orthohepevirus C に、そしてコウモリ由来 HEV は Orthohepevirus D に分類されている。この新しい分類では、静岡県の野生イノシシから発

見された HEV 株 (JBOAR135-Shiz09 株) と岡山県で捕獲された野生イノシシ由来 HEV 株 (wbJOY_06 株) は Orthohepevirus A に属し、それぞれ 5 型と 6 型に分類されることが提唱された。2013 年に長野県の野生イノシシから新種の HEV (wbJNN_13) を分離することに成功し、全塩基配列を決定したところ、1 型～4 型の HEV とは 22.4-28.2% 異なり、5 型の JBOAR135-Shiz09 株とも 21.9% 異なることが分かった(班長)。しかし、wbJOY_06 株とは 19.6% の違いであることから、6 型の亜種(variant) と看做するのが妥当であると判断された。更なる未同定の HEV 株の存在が示唆され、今後も HEV 遺伝子の多様性についての継続的な調査・解析が必要である。多様性の程度によっては現行の核酸検出系の見直しも必要になるかも知れない。

8) 重症化因子

国内で E 型肝炎の患者数が最も多い北海道では、姜班員らによる道 E 研による流行監視が継続的に行われてきた。最近では、重症例が相対的に多く登録されやすい傾向にあることも否めないが、2007 年以降札幌市内の 2 医療機関で観察された E 型急性肝炎 94 例(年齢中央値: 51.5(19-75)歳、男性が約 8 割)のうち、30 例(29.5%)が急性肝不全と診断された。姜班員は、これら 94 例の E 型急性肝炎例を対象として重症化因子について検討した。症例背景には、アルコール性肝障害(12 例)等、HEV 感染前から存在した肝疾患を 23 例(24.5%)に認め、body mass index(BMI)は 23.6 であった。遺伝子型 3 型が 34 例で、4 型が 56 例であり、3 型と 4 型の重複感染が 1 例に認められた。E 型急性肝炎 94 例中 64 例が保存的治療で寛解したが 30 例(31.9%)は PT INR 最高値が 1.5 以上を示し急性肝不全(ALF)と診断された。ALF 30 例のうち 4 例(4.3%)が肝性昏睡を合併し、2 例(2.1%)は死亡した。ALF の 30 例には肝疾患既往例が 13 例(43.3%) 含まれ、自然寛解 64 例中 10 例(15.6%) に比して有意に高率であった($p=0.0036$)。さらに、アルコール性肝障害、非活動性 HBV carrier も ALF では頻度が高かった。また、HEV 側因子では、4 型感染が ALF の 30 例中 27 例(90%)を占め、3 型に比して重症化例で高頻度であった($p<0.0001$)。ALF 例では自然寛解例に比して、AST, ALT, T-Bil の最高値が有意に高値であり、入院期間もより長かった。これらのうち ALF への進行に寄与する病初期の因子を解明するため、肝疾患既往全体、そのうちアルコール性肝

障害、非活動性 HBV carrier 及び HEV 側因子である 4 型について Logistic 回帰モデルを用いた多変量解析を行った結果、ALF に寄与する独立因子として HEV4 型と肝疾患既往が抽出された。HEV4 型はそれ以外の遺伝子型に比べ 11.1 倍 ($p<0.001$) ALF に関連し、肝疾患既往は同じく 4.29 倍($p=0.011$)であった。また、肝疾患既往の背景には肥満とアルコール多飲が存在し、E 型肝炎発症後の経過も重篤な症例が多い可能性が示唆された。

中山班員は、全国集計に登録された 2010～2013 年発症の E 型急性肝不全 17 例を非昏睡型と昏睡型の 2 群に分けて背景因子と予後の各項目を比較検討した。男女比に差異を認めなかったが、年齢(平均±SD)は非昏睡型 55.2±15.9 歳に対して昏睡型 63.8±6.2 歳で、有意に高かった($p<0.05$)。また、合併症数、肝萎縮の出現率も昏睡型で有意に高値であった。E 型急性肝不全 17 例を内科的に救命された 15 例と、死亡 2 例に分けて比較すると、A 型と同様に、死亡例は高齢で、肝萎縮が 2 例とも出現しており、合併症数も有意に高い($p<0.01$)という実態が明らかとなった。2012 年には E 型で劇症肝炎に相当する昏睡型の登録はなかったが、2013 年には亜急性型が 1 例登録された。57 歳と比較的若年の女性であったが、II 度以上の肝性昏睡を発症する前に脳内出血を生じており、肝移植の適応からも外れると判断され、救命には至らなかった。非昏睡型の 4 例はいずれも内科的治療で救命され、2012 年以前と同様、昏睡型に移行しなければ予後良好であった。

昏睡型は、A 型と同様、E 型でも非昏睡型と比較して、有意に高齢であり、肝萎縮の発現率が高く、腎障害など合併症を多く併発して予後不良になっている実態が示された。また生存例に比較した死亡例+肝移植例においても、有意に年齢が高く、合併症数が多く、これらの特徴は A 型と E 型に共通して認められた。基礎疾患を有する率では、いずれの群間にも有意な差異は認められなかったが、A 型の非昏睡型と昏睡型間の検定では $P=0.111$ であり、今後、症例数が増えれば、昏睡型で有意に高率となる可能性がある。

9) 肝移植後患者における慢性 HEV 感染の実態調査

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(大河内班員、班長)、2 例の慢性 HEV 感染者を発見できた。我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。

10) 輸血に伴う HEV 感染

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。

11) 動物における HEV 感染

中国内モンゴル自治区の飼育ウサギに於いて約 70%の 4 ヶ月齢ウサギからウサギ HEV が検出された。肝臓 homogenate を用いてウサギ HEV を A549 及び PLC/PRF/5 細胞に接種したところ、種の壁を越えて両細胞株に於いて効率よく増殖しうることが分かった(班長)。

霊長類研究所(犬山)の野外飼育サルで 3 型 HEV の感染が認められた。1頭のサルで約 3 年間の持続感染を観察し、そのウイルス(3 型 HEV)の感染性を培養細胞及びカニクイザルへの接種によって確認した。

野生ラットに感染している rat HEV がヒト肝

癌由来株化細胞である PLC/PRF/5 細胞、HuH-7 細胞及び HepG2 細胞に感染し、効率よく増殖した。培養上清中に高いタイターの子孫ウイルスが産出され、その継代培養も可能であった。血清学的解析に於いて、ヒト血清から rat HEV 型 ORF2 抗原に対する特異抗体が検出され、rat HEV への感染既往を示唆する結果が得られた。rat HEV がサルに感染しなかったという報告もあり、rat HEV が人獣共通感染ウイルスであるのか否か、今後の更なる検討が必要である。

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。

12) HEV の不活化ワクチン開発に向けた検討

熱処理による不活化した培養上清由来 1 型、3 型、4 型 HEV をウサギ、ラットに接種したところ、ともに血中 IgG-HEV 抗体が誘導された。誘導された抗体は HEV の PLC/PRF/5 細胞への感染を阻止することができた(李班員)。この結果は、不活化 HEV によって誘導された抗体が中和活性を持つことが示唆している。

不活化した 1 型、3 型、4 型 HEV を大腿筋肉経路でカニクイザルに接種したところ、IgG-HEV 抗体が誘導された。これらのカニクイザルに 1 型、3 型、4 型のどの遺伝子型の HEV を接種しても HEV の感染が成立しなかった。以上の結果から、培養細胞由来 HEV が不活化ワクチンとして応用可能であることが示唆された。

13) HEV の放出機構の解明

培養上清中の HEV 粒子に対するモノクローナル抗体を作製し、細胞小器官に対する各種抗体との 2 重染色による蛍光抗体法等によって検討した結果、感染細胞から放出された HEV 粒子表面抗原の 1 つが細胞内の核周囲に存在する trans-Golgi network に由来することが明らかになった。また、各種薬剤及び siRNA を用いた検討及び電顕観察によって、HEV は細胞内の multivesicular body (MVB) 内腔へと出芽し、エクソソーム分泌経路を介して細胞外に放出されることが明らかとなった。このような研究成果は、抗ウイルス剤の開発など特異的な治療法の確立に向けた新たな研究基盤の構築に資するものと期待される。

14) HEV の細胞侵入機構の解明

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メンブレン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。

15) HEV に対する抗ウイルス剤の開発

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。IFN、リバビリン、アマンタジンの他、IFN 1-3、SNMC、さらに RNA 依存性 RNA polymerase の阻害剤である 2'-C-methylcytidine はそれぞれ単独で HEV の増殖を濃度依存性に抑制した。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。2'-C-methylcytidine と IFN や IFN 1-3 との併用も有効であり、その場合、2'-C-methylcytidine が低濃度であっても陰性状態を維持できた。臨床への応用が期待される。

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) 2010 年の広域流行の主要な原因となった東南アジア由来と考えられる株(IA-2)による発生は 2013 年には見られなかった。しかし、フィリピンにおける河川水調査の結果、このクラスターに属する HAV はフィリピンでは現在も常在しており、流行の原因となっていることが強く示唆された。一方、韓国由来と考えられる A 型は 2013 年にも検出され、わが国への定着が懸念された。引き続き慎重な監視が重要である。
- 3) 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。H25 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と考えられ、「出かける前のワクチン接種の徹底」を広く発信することが必要である。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。
- 4) HAV 感染のリスクファクターとして外食頻度と海外旅行が指摘された。対策として、外食については、食品取扱従事者へのより一層の衛生管理指導、流行地からの輸入食材の取扱い、A 型肝炎に関する知識、ワクチン等予防法の情報提供が必要である。海外旅行については、HAV 常在地及び流行地域の迅速な把握と疾病情報、予防法の提供、渡航前に余裕を持ってワクチン接種を完了できるよう、旅行計画そのものにワクチン接種を組み込むような情報発信が望ましい。
- 5) 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 3) 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。

- 6) A 型肝炎に対する有効な特異的治療法の候補として、IL-29(IFN 1)が有望であり、HAV IRES 活性及び HAV 増殖を抑制することを見出した。また、La などの宿主因子も標的となりうることを示され、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。
- 7) 血清中の HAV 粒子が HEV 粒子と同様、脂質に覆われ、抗体によって中和されない状態の粒子(non-neutralizable particle)として存在していることが明らかになった。

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) 2005 年に北海道の E 型肝炎患者 32 症例について検討し、genotype 3 よりも genotype 4 で重症化の傾向が高いことを報告した(J Med Virol 76: 341-349, 2005)。今年度、全国 23 都道府県の国内感染 E 型肝炎患者 216 症例を対象として、HEV genotype と臨床病態との関連性を再検討した結果、genotype 4 HEV は重症肝病態と密接に関連していることが確認された。興味深いことに、北海道の genotype 4 と北海道以外の genotype 4 の間には重症化・劇症化に関して有意差が認められなかった。このことは、北海道以外の地域の genotype 4 HEV の感染患者に於いても重症化率が高いことを示唆している。
- 4) E 型肝炎の重症化の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。
- 5) 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 例ではリパズリン投与が行われ、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。
- 6) 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。
- 7) 薬物性肝障害の診断は原則、除外診断による。診断時に E 型肝炎マーカーを測定しないと、薬物性肝障害例の約 1 割(8/69)が E 型肝炎であるにも関わらず、見逃されていることが分かった。したがって、薬物性肝障害診断時には、HEV 抗体検査も同時に行われることが推奨される。
 - 8) 西欧では HEV 感染に伴う神経障害や再生不良性貧血などの肝外病変の報告があったが、わが国でも Guillain-Barré syndrome (GBS) の一症例が見出された。見逃されている可能性が十分にあり、肝炎臨床医と神経内科医、血液内科医の連携による精査が必要である。
 - 9) HEV genotype 4 の一系統が、愛知県、静岡県、岐阜県、三重県の四県に跨って広域分布していることが判明した。愛知静岡県境付近に棲息する野生イノシシが reservoir として大きく関与してきたが、同地域に棲息する野生イノシシの行動圏内には豚舎も存在するため、野生イノシシから飼育ブタへとこの HEV 株が伝播することにより、更なる感染拡大(広域化)が危惧される。
 - 10) HEV genotype 3 の中でも 3e 型は我が国では稀である。しかし、その 3e 型が三重県では E 型肝炎患者の約半数から分離された。重症化例が認められず、比較的軽症であった点、いずれも孤発例であった点は北海道と対照的である。市販ブタレバーの 4.1% から HEV が検出された。患者由来 HEV と 99% 以上の塩基配列の一致率を示す 3e 型 HEV が県内産ブタから分離され、感染源となる HEV をブタが保有していたことが明らかになった。しかし、ほとんどの症例で感染源・感染経路は不明であり、その解明が急がれる。
 - 11) 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も継続する必要がある。
 - 12) 霊長類研究所(犬山)の野外飼育サルで 3 型 HEV の感染が認められた。1 頭のサルで約 3 年間の持続感染が観察された。
 - 13) 中国内モンゴル自治区の飼育ウサギに於いて約 70% の 4 ヶ月齢ウサギからウサギ HEV が検出された。肝臓 homogenate を用いてウサギ HEV を A549 及び PLC/PRF/5 細胞に接種したところ、種の壁を越えて両細胞株に於いて効率よく増殖しうることが分かった。
 - 14) 野生ラットに感染している rat HEV がヒト肝癌由来株化細胞である PLC/PRF/5 細胞、HuH-7 細胞及び HepG2 細胞に感染し、効率よく増殖した。培養上清中に高いタイターの子孫ウイルスが産出され、その継代培養も可能であった。血清学的解析に於いて、ヒト血清から rat HEV 型 ORF2 抗原に対する特異抗体が検出され、rat HEV への感染既往を示唆する結果が得られた。rat HEV がサルに感染しなかったという報告もあり、rat HEV が人獣共通感染ウイルスであるのか否か、今後の更なる検討が必要である。
 - 15) 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。
 - 16) 培養上清中の HEV 粒子に対するモノクローナル抗体を作製し、細胞小器官に対する各種抗体との 2 重染色による蛍光抗体法等によって検討した結果、感染細胞から放出された HEV 粒子表面抗原の 1 つが細胞内の核周囲に存在する trans-Golgi network に由来することが明らかになった。また、各種薬剤及び siRNA を用いた検討によって、HEV は細胞内の multivesicular body (MVB) 内腔へと出芽し、エクソソーム分泌経路を介して細胞外に放出されることが明らかとなった。このような研究成果は、抗ウイルス剤の開発など特異的な治療法の確立に向けた新たな研究基盤の構築に資するものと期待される。
 - 17) 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メンブレン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。

- 18) 精製法及び不活化法の検討が必要であるが、カニクイザルへの接種実験によって、培養細胞由来 HEV が不活化ワクチンとして応用可能であることが示唆された。
- 19) 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。IFN、リバビリン、及びアマンタジンはそれぞれ単独で HEV の増殖を濃度依存性に抑制した。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. 研究発表

論文発表、総説

(研究代表者の発表分のみ記載) :

- 1) Okamoto H. Culture systems for hepatitis E virus. *J Gastroenterol* 2013; 48(2): 147-58.
- 2) Jirintai S, Jinshan, Tanggis, Manglai D, Mulyanto, Takahashi M, Nagashima S, Kobayashi T, Nishizawa T, Okamoto H. Molecular analysis of hepatitis E virus from farm rabbits in Inner Mongolia, China and its successful propagation in A549 and PLC/PRF/5 cells. *Virus Res* 2012; 170(1-2): 126-37.
- 3) Mulyanto, Depamede SN, Sriasih M, Takahashi M, Nagashima S, Jirintai S, Nishizawa T, Okamoto H. Frequent detection and characterization of hepatitis E virus variants in wild rats (*Rattus rattus*) in Indonesia. *Arch Virol* 2013; 158(1): 87-96.

- 4) Takikawa Y, Miyamoto Y, Onodera M, Kuroda H, Kasai K, Miyasaka A, Takahashi M, Okamoto H, Suzuki K. Icteric acute hepatitis E with no response of immunoglobulin M class anti-hepatitis E virus antibody. *Hepatol Res* 2012; 42(11): 1146-9.
- 5) Nakano T, Okano H, Kobayashi M, Ito K, Ohmori S, Nomura T, Kato H, Ayada M, Nakano Y, Akachi S, Sugimoto K, Fujita N, Shiraki K, Takei Y, Takahashi M, Okamoto H. Molecular epidemiology and genetic history of European-type genotype 3 hepatitis E virus indigenized in the central region of Japan. *Infect Genet Evol* 2012; 12(7): 1524-34.
- 6) Nakano T, Takahashi K, Pybus OG, Hashimoto N, Kato H, Okano H, Kobayashi M, Fujita N, Shiraki K, Takei Y, Ayada M, Arai M, Okamoto H, Mishiro S. New findings regarding the epidemic history and population dynamics of Japan-indigenous genotype 3 hepatitis E virus inferred by molecular evolution. *Liver Int* 2012; 32(4): 675-88.
- 7) Takahashi M, Nishizawa T, Nagashima S, Jirintai S, Kawakami M, Sonoda Y, Suzuki T, Yamamoto S, Shigemoto K, Ashida K, Sato Y, Okamoto H. Molecular characterization of a novel hepatitis E virus (HEV) strain obtained from a wild boar in Japan that is highly divergent from the previously recognized HEV strains. *Virus Res* 2014; 180:59-69.
- 8) Mulyanto, Suparyatmo JB, Andayani IG, Khalid, Takahashi M, Ohnishi H, Jirintai S, Nagashima S, Nishizawa T, Okamoto H. Marked genomic heterogeneity of rat hepatitis E virus strains in Indonesia demonstrated on a full-length genome analysis. *Virus Res* 2014; 179:102-112.
- 9) Nakano T, Takahashi K, Arai M, Okano H, Kato H, Ayada M, Okamoto H, Mishiro S. Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: molecular tracing of HEV from swine to wild boars. *Infect Genet Evol* 2013; 18: 287-298.
- 10) Takahashi M, Okamoto H. Features of hepatitis E virus infection in humans and

- animals in Japan. *Hepatol Res* 2014; 44(1):43-58.
- 11) 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.
 - 12) 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(4):908-912, 2015.
 - 13) 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.
 - 14) Watanabe S, Isoda N, Ohtake T, Hirose 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 石綿翔, 高木均, 星野崇, 長沼篤, 坂本直美, 小板橋 絵里, 相馬宏光, 乾正幸, 工藤智洋, 小川晃, 田原博貴, 金古美恵子,

- 岡本宏明. 薬物性肝障害との鑑別を要した E 型肝炎の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109(4):624-9
- 25) 小畑 達郎, 巽 亮二, 竹本 隆博, 田中 俊樹, 平田 邦明, 関岡 敏夫, 竹田 彬一, 石金 正裕, 横田 和久, 名取 洋一郎, 池谷 敬, 古川 恵一, 川上 万里, 高橋 雅春, 岡本 宏明. A 型肝炎ウイルスの分子系統解析により感染時期・地域が推定された輸入 A 型肝炎の 2 例. 肝臓 2012; 53(11): 754-62.
- 26) 岡本宏明. 新規に保険収載された検査法「IgA-HE 抗体価(定性)」. Modern Media 2012; 58(6): 182-7.
- 27) 岡本宏明. 【ウイルス肝炎のすべて】 経口感染するウイルス肝炎 E 型肝炎 E 型肝炎ウイルス培養系. 化学療法の領域. 2012; 28 巻増刊:1022-31.
- 28) 岡本宏明. E 型肝炎の現状と今後の戦略. 日本医事新報 2012; 4621(11/17): 71-7.
- 29) 岡本宏明. E 型肝炎ウイルス感染の現状と対策. 血液事業 2012; 35(1): 228-9.
- 30) 岡本宏明. シリーズ感染症 プライマリケア どうアプローチするか 第 33 回 E 型肝炎の現状と予防. Medical Tribune 2012; 45(25): 38.
- 31) 岡本宏明. 抗肝炎ウイルス薬 A 型肝炎、E 型肝炎. 臨床と微生物 2013; 40(1): 57-63.
- 32) 岡本宏明. E 型肝炎の感染源となりうる食品の留意点. 日本医事新報 2013; 4655(7/13): 67-69.
- 33) 岡本宏明. E 型肝炎ウイルス. 実験動物ニュース. 2013; 62(4):74-77.
- 34) 高橋雅春、岡本宏明. 人獣共通感染症としての E 型肝炎. G. I. Research 2013; 21(6): 532- 539.
- 35) 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.
- 36) 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 型急性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.
- 37) 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.
- 38) 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.

F. 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

資料 1

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・ガンピア

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 道東勤医協ねむる医院
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)

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	<p>抗ウイルス薬の開発 (横須賀班員)</p> <p>2012-2014年のHAV分離株の解析 (石井班員)</p> <p>A型肝炎の重症化因子 (中山班員・姜班員)</p> <p>A型急性肝炎の動向 (八橋班員)</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>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。</p>
HEV	<p>感染培養系を用いた研究成果 (班長)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>不活化HEVワクチンの検討 (李班員)</p> <p>慢性HEV感染の調査 (大河内班員、班長)</p> <p>野生イノシシ、ブタ及びマンゲースからのHEVの分離 (班長、新井班員)</p> <p>サルとフェレットからのHEVの分離 (李班員)</p> <p>E型急性肝炎の動向 (八橋班員)</p> <p>北海道E型肝炎研究会による流行監視 (姜班員)</p> <p>北海道地域の献血者に於けるHEV-NATの継続 (日野班員)</p> <p>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)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>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。</p> <p>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)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、マンゲースから2.9% (6/209) の頻度でHEV RNA (3型) を検出 (新井班員)。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 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」

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌(原著論文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Jirintai S</u> , <u>Jinshan, Tanggis</u> , <u>Manglai D</u> , <u>Mulyanto</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Nagashima S</u> , <u>Kobayashi T</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	Molecular analysis of hepatitis E virus from farm rabbits in Inner Mongolia, China and its successful propagation in A549 and PLC/PRF/5 cells	Virus Research	170(1-2)	126-37	2012
<u>Nakano T</u> , <u>Okano H</u> , <u>Kobayashi M</u> , <u>Ito K</u> , <u>Ohmori S</u> , <u>Nomura T</u> , <u>Kato H</u> , <u>Ayada M</u> , <u>Nakano Y</u> , <u>Akachi S</u> , <u>Sugimoto K</u> , <u>Fujita N</u> , <u>Shiraki K</u> , <u>Takei Y</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Okamoto H</u>	Molecular epidemiology and genetic history of European-type genotype 3 hepatitis E virus indigenized in the central region of Japan	Infection, Genetics and Evolution	12(7)	1524-34	2012
<u>Nakano T</u> , <u>Takahashi K</u> , <u>Pybus OG</u> , <u>Hashimoto N</u> , <u>Kato H</u> , <u>Okano H</u> , <u>Kobayashi M</u> , <u>Fujita N</u> , <u>Shiraki K</u> , <u>Takei Y</u> , <u>Ayada M</u> , <u>Arai M</u> , <u>Okamoto H</u> , <u>Mishiro S</u>	New findings regarding the epidemic history and population dynamics of Japan-indigenous genotype 3 hepatitis E virus inferred by molecular evolution	Liver International	32(4)	675-88	2012
<u>Takikawa Y</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <u>Onodera M</u> , <u>Kuroda H</u> , <u>Kasai K</u> , <u>Miyasaka A</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Okamoto H</u> , <u>Suzuki K</u>	Icteric acute hepatitis E with no response of immunoglobulin M class anti-hepatitis E virus antibody	Hepatology Research	42(11)	1146-9	2012
<u>Mulyanto</u> , <u>Depamede SN</u> , <u>Sriasih M</u> ,	Frequent detection and characterization of hepatitis E virus	Archives of Virology	158(1)	87-96	2013

<u>Takahashi M,</u> <u>Nagashima S,</u> <u>Jirintai S,</u> <u>Nishizawa T,</u> <u>Okamoto H</u>	variants in wild rats (Rattus rattus) in Indonesia				
<u>Yamamoto H,</u> <u>Suzuki J, Matsuda</u> <u>A, Ishida T, Ami Y,</u> <u>Suzaki Y, Adachi I,</u> <u>Wakita T, Takeda</u> <u>N, Li TC</u>	Hepatitis E virus outbreak in monkey facility, Japan	Emerging Infectious Diseases	18(12)	2032-4	2012
<u>Li TC, Ami Y,</u> <u>Suzaki Y, Yasuda</u> <u>SP, Yoshimatsu K,</u> <u>Arikawa J, Takeda</u> <u>N, Wakita T</u>	Characterization of full genome of rat hepatitis E virus strain from Vietnam	Emerging Infectious Diseases	19(1)	115-8	2013
<u>Jariyapong P, Xing</u> <u>L, van Houten NE,</u> <u>Li TC,</u> <u>Weerachatanukul</u> <u>W, Hsieh B,</u> <u>Moscoco CG, Chen</u> <u>CC, Niikura M,</u> <u>Cheng RH</u>	Chimeric hepatitis E virus-like particle as a carrier for oral-delivery	Vaccine	31(2)	417-24	2013
<u>Li TC, Yoshizaki</u> <u>S, Ami Y, Suzaki</u> <u>Y, Yasuda SP,</u> <u>Yoshimatsu K,</u> <u>Arikawa J, Takeda</u> <u>N, Wakita T</u>	Susceptibility of laboratory rats against genotypes 1, 3, 4, and rat hepatitis E viruses	Veterinary Microbiology	163(1-2)	54-61	2013
<u>Miyashita K, Kang</u> <u>JH, Saga A,</u> <u>Takahashi K,</u> <u>Shimamura T,</u> <u>Yasumoto A,</u> <u>Fukushima H,</u> <u>Sogabe S, Konishi</u> <u>K, Uchida T,</u> <u>Fujinaga A, Matsui</u> <u>T, Sakurai Y, Tsuji</u> <u>K, Maguchi H,</u> <u>Taniguchi M, Abe</u> <u>N, Akbar SMF,</u> <u>Arai M, Mishihiro S</u>	Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns	Hepatology Research	42(9)	870-8	2012
<u>Nidaira M,</u> <u>Takahashi K,</u> <u>Ogura G, Taira K,</u> <u>Okano S, Kudaka</u> <u>J, Itokazu K,</u> <u>Mishihiro S,</u> <u>Nakamura M</u>	Detection and phylogenetic analysis of hepatitis E viruses from mongooses in Okinawa, Japan	The Journal of Veterinary Medical Science	74(12)	1665-8	2012
<u>Ishida S,</u> <u>Yoshizumi S, Ikeda</u> <u>T, Miyoshi M,</u> <u>Goto A,</u> <u>Matsubayashi K,</u> <u>Ikeda H</u>	Detection and molecular characterization of hepatitis E virus in clinical, environmental and putative animal	Archives of Virology	157(12)	2363-8	2012

	sources				
<u>Tominaga A, Kanda T, Akiike T, Komoda H, Ito K, Abe A, Aruga A, Kaneda S, Saito M, Kiyohara T, Wakita T, Ishii K, Yokosuka O, Sugiura N</u>	Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: Application of molecular epidemiology	Hepatology Research	42(8)	828-34	2012
<u>Yan J, Kanda T, Wu S, Imazeki F, Yokosuka O</u>	Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan	Hepatology Research	42(10)	974-81	2012
<u>Kanda T, Wu S, Kiyohara T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Imazeki F, Ishii K, Wakita T, Yokosuka O</u>	Interleukin-29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation	Viral Immunology	25(5)	379-86	2012
<u>Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S</u>	Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees	Journal of Gastroenterology	47(6)	664-77	2012
<u>小畑達郎, 巽亮二, 竹本隆博, 田中俊樹, 平田邦明, 関岡敏夫, 竹田彬一, 石金正裕, 横田和久, 名取洋一郎, 池谷敬, 古川恵一, 川上万里, 高橋雅春, 岡本宏明</u>	A型肝炎ウイルスの分子系統解析により感染時期・地域が推定された輸入A型肝炎の2例	肝臓	53(11)	754-62	2012
<u>石綿翔, 高木均, 星野崇, 長沼篤, 坂本直美, 小坂橋絵里, 相馬宏光, 乾正幸, 工藤智洋, 小川晃, 田原博貴, 金古美恵子, 岡本宏明</u>	薬物性肝障害との鑑別を要したE型肝炎の1例	日本消化器病学会雑誌	109(4)	624-9	2012
<u>小川浩司, 山本義也, 梅村真知子, 姜貞憲, 坂田秀勝, 松林圭二, 高橋和明, 新井雅裕, 三代俊治</u>	2010年函館地区で発症し, 09年秋札幌小流行起因"new Sapporo strain"が分離されたE型劇症肝炎の2例	肝臓	53(4)	206-15	2012
<u>沖田幸祐, 高橋和明, 原田克則, 谷岡ゆかり, 平野厚宜, 木村輝昭, 加藤彰, 山下智省, 新井雅裕, 沖田極</u>	既報日本株よりは中国長春株に近い塩基配列のgenotype 4 HEVが検出された山口県内イノシシ肉生食後E型急性肝炎の1例	肝臓	53(8)	534-7	2012

2. 総説

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Okamoto H</u>	Culture systems for hepatitis E virus	Journal of Gastroenterology	48(2)	147-58	2013
<u>岡本宏明</u>	E型肝炎の現状と今後の戦略	日本医事新報	4621(11/17)	71-7	2012
<u>岡本宏明</u>	E型肝炎ウイルス感染の現状と対策	血液事業	35(1)	228-9	2012
<u>岡本宏明</u>	新規に保険収載された検査法「IgA-HE抗体価(定性)」	モダンメディア	58(6)	182-7	2012
<u>岡本宏明</u>	抗肝炎ウイルス薬：A型肝炎，E型肝炎	臨床と微生物	40(1)	57-63	2013
<u>岡本宏明</u>	E型肝炎ウイルス培養系	化学療法の領域	28(S-1)	1022-31	2012
<u>岡本宏明</u>	シリーズ感染症 プライマリケア どうアプローチするか 第33回 E型肝炎の現状と予防	Medical Tribune	45(25)	38	2012
八橋弘，玉田陽子，長岡進矢，小森敦正，阿比留正剛	急性肝炎の変遷	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011		13-9	2012
<u>玉田陽子</u> ， <u>八橋弘</u>	A型肝炎の現状と今後の展望 診療のすすめかた	Medical Practice	30(2)	236-41	2013
石井孝司，清原知子	A型肝炎ワクチン	BIO Clinica	28(3月臨時増刊号)	321-5	2013
石井孝司	A型肝炎/E型肝炎ウイルス	小児科臨床	65(増刊号)	1380-90	2012
<u>姜貞憲</u>	E型急性肝炎	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011		40-5	2012
<u>姜貞憲</u>	E型肝炎は増えているか どのように診療するか	Medical Practice	30(2)	243-8	2013
八橋弘，玉田陽子，長岡進矢，阿比留正剛	わが国におけるウイルス性急性肝炎の動向	化学療法の領域	28(S1)	917-24	2012
藤原慶一，神田達郎，横須賀収	A型肝炎のウイルス学	化学療法の領域	28(S1)	966-74	2012
<u>玉田陽子</u> ， <u>八橋弘</u>	A型肝炎の臨床経過と特徴	化学療法の領域	28(S1)	975-82	2012
石井孝司，脇田隆字	海外におけるA型肝炎集団発生 わが国への警鐘	化学療法の領域	28(S1)	984-92	2012
<u>李天成</u>	E型肝炎のウイルス学とワクチン開発	化学療法の領域	28(S1)	1001-8	2012

<u>姜貞憲</u>	日本における E 型肝炎発生の動向	化学療法の領域	28(S1)	1009-15	2012
<u>新井雅裕</u>	人獣共通感染症としての E 型肝炎	化学療法の領域	28(S1)	1016-21	2012

註：研究代表者（班長）を二重下線、研究分担者（班員）を一重下線、研究協力者（班長付き及び班員付き）を一重破線で示した。

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 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」

研究成果の刊行に関する一覧表

3. 雑誌(原著論文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Takahashi M</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Nagashima S</u> , <u>Jirintai S</u> , <u>Kawakami M</u> , Sonoda Y, Suzuki T, Yamamoto S, Shigemoto K, Ashida K, <u>Sato Y</u> , <u>Okamoto H</u>	Molecular characterization of a novel hepatitis E virus (HEV) strain obtained from a wild boar in Japan that is highly divergent from the previously recognized HEV strains	Virus Research	180	59-69	2014
Mulyanto, Suparyatmo JB, Andayani IG, Khalid, <u>Takahashi M</u> , Ohnishi H, <u>Jirintai S</u> , <u>Nagashima S</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	Marked genomic heterogeneity of rat hepatitis E virus strains in Indonesia demonstrated on a full-length genome analysis	Virus Research	179	102-12	2014
<u>Nakano T</u> , <u>Takahashi K</u> , <u>Arai M</u> , <u>Okano H</u> , Kato H, Ayada M, <u>Okamoto H</u> , <u>Mishiro S</u>	Identification of European-type hepatitis E virus subtype 3e isolates in Japanese wild boars: molecular tracing of HEV from swine to wild boars	Infection, Genetics and Evolution	18	287-98	2013
Harun-Or-Rashid M, <u>Akbar SM</u> , <u>Takahashi K</u> , Al-Mahtab M, Khan MS, Alim MA, Ekram AR, Khan MM, <u>Arai M</u> , <u>Mishiro S</u>	Epidemiological and molecular analyses of a non-seasonal outbreak of acute icteric hepatitis E in Bangladesh	Journal of Medical Virology	85(8)	1369-76	2013
Shiota T, <u>Li TC</u> , Yoshizaki S, Kato T, Wakita T, <u>Ishii K</u>	The hepatitis E virus capsid C-terminal region is essential for the viral life cycle: implication for viral genome encapsidation and particle stabilization	Journal of Virology	87(10)	6031-6	2013

<u>Li TC, Ami Y, Suzuki Y, Takeda N, Wakita T</u>	No evidence for hepatitis E virus genotype 3 susceptibility in rats	Emerging Infectious Diseases	19(8)	1343-5	2013
Guan D, Li W, Su J, Fang L, Takeda N, Wakita T, <u>Li TC, Ke CW</u>	Asian musk shrew as a reservoir of rat hepatitis E virus, China	Emerging Infectious Diseases	19(8)	1341-3	2013
Yang T, Kataoka M, <u>Ami Y, Suzuki Y, Kishida N, Shirakura M, Imai M, Asanuma H, Takeda N, Wakita T, Li TC</u>	Characterization of self-assembled virus-like particles of ferret hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses	Journal of General Virology	94(Pt 12)	2647-56	2013
Li W, Guan D, Su J, Takeda N, Wakita T, <u>Li TC, Ke CW</u>	High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China	Veterinary Microbiology	165(3-4)	275-80	2013
Koma T, Yoshimatsu K, Yasuda SP, <u>Li TC, Amada T, Shimizu K, Isozumi R, Mai LT, Hoa NT, Nguyen V, Yamashiro T, Hasebe F, Arikawa J</u>	A survey of rodent-borne pathogens carried by wild Rattus spp. in Northern Vietnam	Epidemiology and Infection	141(9)	1876-84	2013
<u>Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Onishi S, Tsubouchi H;</u> Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan	Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009	Hepatology Research	43(2)	97-105	2013
Wu S, Nakamoto S, <u>Kanda T, Jiang X, Nakamura M, Miyamura T, Shirasawa H, Sugiura N, Takahashi-Nakaguchi A, Gono T, Yokosuka O</u>	Ultra-deep sequencing analysis of the hepatitis A virus 5'-untranslated region among cases of the same outbreak from a single source	International Journal of Medical Sciences	11(1)	60-4	2014
<u>Takikawa Y, Harada M, Wang T, Suzuki K</u>	Usefulness and accuracy of the international normalized ratio and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease	Hepatology Research	44(1)	92-101	2014

高橋和明、藤原有希、 <u>アクバル S M F</u> 、 <u>新井雅裕</u> 、 <u>三代俊治</u>	血中の A 型肝炎ウイルス粒子には脂質膜エンベロープが存在する	肝臓	54(6)	396-8	2013
--	---------------------------------	----	-------	-------	------

4. 総説

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Takahashi M</u> , <u>Okamoto H</u>	Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan	Hepatology Research	44(1)	43-58	2014
<u>岡本宏明</u>	E 型肝炎の感染源となりうる食品と留意点	日本医事新報	4655(7/13)	67-9	2013
<u>岡本宏明</u>	E 型肝炎ウイルス	実験動物ニュース	62(4)	74-7	2013
高橋雅春 , <u>岡本宏明</u>	人獣共通感染症としての E 型肝炎	G.I. Research	21(6)	532-9	2013
<u>八橋弘</u>	急性肝炎 (A 型肝炎 , B 型肝炎 , C 型肝炎 , D 型肝炎 , E 型肝炎)	肝臓専門医テキスト		186-90	2013
<u>八橋弘</u>	その他のウイルス肝炎 (D 型肝炎 , E 型肝炎 , E B ウイルス , サイトメガロウイルス)	専門医のための消化器病学		363-6	2013
<u>石井孝司</u>	A 型肝炎 , E 型肝炎	臨床と微生物	41(1)	72-8	2014
<u>姜貞憲</u>	E 型肝炎ウイルス (E 型肝炎)	別冊 日本臨床感染症症候群 第 2 版 (上)		541-4	2013
<u>姜貞憲</u>	E 型肝炎の実態と診断法の進歩	Modern Physician	33(4)	511-4	2013
<u>川上万里</u> , <u>藤岡真一</u> , <u>足立卓哉</u> , <u>大澤俊哉</u> , <u>糸島達也</u>	薬物性肝障害の診断が経過中に覆った症例	肝胆膵	68(2)	285-90	2014
<u>滝川康裕</u> , <u>鈴木一幸</u>	急性肝不全の予後	肝胆膵	66(3)	391-8	2013
<u>中山伸朗</u> , <u>持田智</u>	劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン	Modern Physician	33(4)	519-24	2013
<u>石井孝司</u> , <u>李天成</u>	E 型肝炎の概要および検査法	病原微生物検出情報	35(1)	3-4	2014
<u>石井孝司</u> , <u>李天成</u> , <u>恒光裕</u>	人獣共通感染症としての E 型肝炎	病原微生物検出情報	35(1)	4-5	2014
<u>姜貞憲</u>	E 型肝炎 : 北海道・札幌地区での観察	病原微生物検出情報	35(1)	5-7	2014
<u>松林圭二</u>	北海道内献血者における HEV 感染の状況	病原微生物検出情報	35(1)	7-8	2014
<u>新井雅裕</u> , <u>手島一陽</u> , <u>金原猛</u> , <u>高橋和明</u> , <u>安倍夏生</u> , <u>三代俊治</u>	都内一般病院で経験した急性肝炎症例および市販食品からの多様な HEV-RNA の検出	病原微生物検出情報	35(1)	8-9	2014
<u>原田誠也</u> , <u>大迫英</u>	イノシシ、シカおよびブタ	病原微生物検出	35(1)	9-10	2014

夫, 吉岡健太, 西村浩一, 清田政憲, <u>李天成</u> , <u>石井孝司</u> , 田中智之, 野田衛	のE型肝炎ウイルス感染状況調査 熊本県	情報			
<u>李天成</u>	動物由来E型肝炎ウイルス; E型肝炎ウイルスの多様性	病原微生物検出情報	35(1)	10-2	2014
<u>石井孝司</u>	E型肝炎の慢性化、肝外病変について	病原微生物検出情報	35(1)	13-4	2014

註：研究代表者（班長）を二重下線、研究分担者（班員）を一重下線、研究協力者（班長付き及び班員付き）を一重破線で示した。

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 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」

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌(原著論文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Jiang X</u> , <u>Kanda T</u> , <u>Wu S</u> , <u>Nakamoto S</u> , <u>Saito K</u> , <u>Shirasawa H</u> , <u>Kiyohara T</u> , <u>Ishii K</u> , <u>Wakita T</u> , <u>Okamoto H</u> , <u>Yokosuka O</u>	Suppression of La antigen exerts potential antiviral effects against hepatitis A virus	PLoS One	9(7)	e101993	2014
<u>Jiang X</u> , <u>Kanda T</u> , <u>Nakamoto S</u> , <u>Saito K</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Wu S</u> , <u>Haga Y</u> , <u>Sasaki R</u> , <u>Sakamoto N</u> , <u>Shirasawa H</u> , <u>Okamoto H</u> , <u>Yokosuka O</u>	The JAK2 inhibitor AZD1480 inhibits hepatitis A virus replication in Huh7 cells	Biochemical and Biophysical Research Communications	458(4)	908-12	2015
<u>Mulyanto</u> , <u>Wibawa ID</u> , <u>Suparyatmo JB</u> , <u>Amirudin R</u> , <u>Ohnishi H</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	The complete genomes of subgenotype IA hepatitis A virus strains from four different islands in Indonesia form a phylogenetic cluster	Archives of Virology	159(5)	935-45	2014
<u>Watanabe S</u> , <u>Isoda N</u> , <u>Ohtake T</u> , <u>Hirosawa T</u> , <u>Morimoto N</u> , <u>Aoki K</u> , <u>Ohnishi H</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Sugano K</u> , <u>Okamoto H</u>	Full genome analysis of Philippine indigenous subgenotype IA hepatitis A virus strains from Japanese patients with imported acute hepatitis A	Hepatology Research	44(3)	270-9	2014
<u>Suzuki K</u> , <u>Kataoka K</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <u>Miyasaka A</u> , <u>Kumagai I</u> , <u>Takikawa Y</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Okamoto H</u>	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	Hepatology Research	DOI: 10.1111/hepr.12406 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12406/e.pdf [Epub ahead of print]		In press

	Honshu, Japan, between 2004 and 2013				
Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, <u>Okamoto H</u> , Van der Poel WH, Purdy MA	Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae	Journal of General Virology	95(Pt 10)	2223-32	2014
<u>Nagashima S</u> , <u>Jirintai S</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Kobayashi T</u> , Tanggis, <u>Nishizawa T</u> , Kouki T, Yashiro T, <u>Okamoto H</u>	Hepatitis E virus egress depends on the exosomal pathway, with secretory exosomes derived from multivesicular bodies	Journal of General Virology	95(Pt 10)	2166-75	2014
<u>Nagashima S</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Jirintai S</u> , Tanggis, <u>Kobayashi T</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	The membrane on the surface of hepatitis E virus particles is derived from the intracellular membrane and contains trans-Golgi network protein 2	Archives of Virology	159(5)	979-91	2014
<u>Jirintai S</u> , Tanggis, Mulyanto, Suparyatmo JB, <u>Takahashi M</u> , <u>Kobayashi T</u> , <u>Nagashima S</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	Rat hepatitis E virus derived from wild rats (Rattus rattus) propagates efficiently in human hepatoma cell lines	Virus Research	185	92-102	2014
<u>Okano H</u> , <u>Nakano T</u> , <u>Sugimoto K</u> , <u>Takahashi K</u> , <u>Nagashima S</u> , <u>Takahashi M</u> , <u>Arai M</u> , <u>Okamoto H</u>	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	Hepatology Research	44(6)	694-9	2014
<u>Okano H</u> , <u>Takahashi M</u> , Isono Y, Tanaka H, <u>Nakano T</u> , Oya Y, Sugimoto K, Ito K, Ohmori S, Maegawa T, Kobayashi M, <u>Nagashima S</u> , <u>Nishizawa T</u> , <u>Okamoto H</u>	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	Hepatology Research	44(10)	E63-76	2014
Takeuchi S, Yamazaki Y, Sato K, Takizawa D, Yamada M,	Full genome analysis of a European-type genotype 3 hepatitis E virus variant obtained	Journal of Medical Virology			In press

<u>Okamoto H</u>	from a Japanese patient with autochthonous acute hepatitis E				
Shrestha A, Lama TK, Karki S, Sigdel DR, Rai U, Rauniyar SK, Al-Mahtab M, <u>Takahashi K</u> , <u>Arai M</u> , <u>Akbar SMF</u> , <u>Mishiro S</u>	Hepatitis E epidemic, Biratnagar, Nepal, 2014	Emerging Infectious Diseases			In press
<u>Li TC</u> , Yang T, <u>Shiota T</u> , <u>Yoshizaki S</u> , Yoshida H, Saito M, Imagawa T, Malbas FF, Lupisan SP, Oshitani H, <u>Wakita T</u> , <u>Ishii K</u>	Molecular detection of hepatitis E virus in rivers in the Philippines	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	90(4)	764-6	2014
<u>Li TC</u> , Yonemitsu K, Terada Y, Takeda N, <u>Wakita T</u> , Maeda K	Ferret hepatitis E virus infection in Japan	Japanese Journal of Infectious Diseases	68(1)	60-2	2015
<u>Li TC</u> , Yang T, <u>Ami Y</u> , <u>Suzaki Y</u> , Shirakura M, Kishida N, Asanuma H, Takeda N, <u>Wakita T</u>	Complete genome of hepatitis E virus from laboratory ferrets	Emerging Infectious Diseases	20(4)	709-12	2014
<u>Li TC</u> , Yang T, <u>Yoshizaki S</u> , <u>Ami Y</u> , <u>Suzaki Y</u> , <u>Ishii K</u> , Haga K, Nakamura T, Ochiai S, <u>Wakita T</u> , Johne R	Construction and characterization of an infectious cDNA clone of rat hepatitis E virus	Journal of General Virology	DOI: 10.1099/vir.0.000072. http://vir.sgmjournals.org/content/early/2015/01/29/vir.0.000072 . [Epub ahead of print]		In press
Liu X, Saito M, Sayama Y, Suzuki E, Malbas FF, Galang HO, Furuse Y, <u>Li TC</u> , Suzuki A, Oshitani H	Seroprevalence and molecular characteristics of hepatitis E virus in household-raised pig population in the Philippines	BMC Veterinary Research	11	11	2015
<u>Shiota T</u> , <u>Li TC</u> , <u>Yoshizaki S</u> , <u>Kato T</u> , <u>Wakita T</u> , <u>Ishii K</u>	Establishment of hepatitis E virus infection-permissive and -nonpermissive human hepatoma, PLC/PRF/5, subclones	Microbiological Immunology	59(2)	89-94	2015
<u>Matsui T</u> , <u>Kang JH</u> , <u>Matsubayashi K</u> , Yamazaki H, <u>Nagai K</u> , <u>Sakata H</u> , <u>Tsuji K</u> , Maguchi	Rare case of transfusion-transmitted hepatitis E from the blood of a donor infected with the	Hepatology Research	DOI: 10.1111/hepr.12390. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.		In press

H	hepatitis E virus genotype 3 indigenous to Japan: Viral dynamics from onset to recovery		1111/hepr.12390/e.pdf [Epub ahead of print]		
<u>Oshiro Y</u> , Yasue H, Takahashi K, Hattori S, Ideno S, Urayama T, Chiba M, Osari S, Naito T, Takeuchi K, Nagata K, Ohkohchi N	Mode of swine hepatitis E virus infection and replication in primary human hepatocytes	Journal of General Virology	95(Pt 12)	2677-82	2014
Wang T, <u>Takikawa Y</u> , Watanabe A, Kakisaka K, Oigawa K, <u>Miyamoto Y</u> , <u>Suzuki K</u>	Proliferation of mouse liver stem/progenitor cells induced by plasma from patients with acute liver failure is modulated by P2Y ₂ receptor-mediated JNK activation	Journal of Gastroenterology	49(12)	1557-66	2014
Kuroda H, Kakisaka K, Oikawa T, Onodera M, <u>Miyamoto Y</u> , Sawara K, Endo R, <u>Suzuki K</u> , <u>Takikawa Y</u>	Liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure	Hepatology Research	DOI: 10.1111/hepr.12389. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12389/e.pdf [Epub ahead of print]		In press
<u>Mochida S</u> , <u>Takikawa Y</u> , <u>Nakayama N</u> , <u>Oketani M</u> , Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida T, Tsubouchi H	Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan	Hepatology Research	44(4)	365-7	2014
<u>岡野宏</u> , <u>中野達徳</u> , <u>岡本宏明</u>	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)	325-34	2014
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, <u>岡本宏明</u> , <u>高橋和明</u> , <u>安倍夏生</u> , <u>新井雅裕</u> , <u>三代俊治</u>	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)	349-59	2014
<u>岡野宏</u> , 赤地重宏, <u>中野達徳</u> , <u>岡本宏明</u>	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)	553-5	2014

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	53(4)	405-8	2014
渡部直樹, 西垣洋一, 富田栄一, 高橋和明, 中野達徳, 鈴木祐介, 林秀樹, 渡邊諭, 加藤則廣, 内木隆文, 新井雅裕, 三代俊治	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	肝臓	53(8)	713-6	2014

2. 総説

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>中山伸朗</u>	肝炎ウイルス感染に対する予防と対策	Medicina	52(4)	258-62	2015
中山伸朗, 持田智	急性肝不全の成因別実態と治療法の現状	消化器内科	59(4)	349-59	2014
石井孝司, <u>清原知子</u> , <u>脇田隆字</u>	A型肝炎ウイルス感染症	東京小児科医会報	33(2)	11-7	2014
石井孝司	環境中A型肝炎ウイルス遺伝子の検出と分子疫学的応用	臨床とウイルス	42(5)	242-6	2014
石井孝司, <u>清原知子</u> , <u>脇田隆字</u> , 河端邦夫, 八幡裕一郎, 松井珠乃	2014年のA型肝炎流行状況について	病原微生物検出情報	36(1)	3-4	2015
石井孝司, 奴久妻聡一	A型肝炎検査マニュアル通知法のリアルタイムPCRによる広域株の偽陰性の可能性について	病原微生物検出情報	36(1)	7-8	2015
<u>姜貞憲</u>	E型肝炎はひそかに増えている? -発生傾向とその感染経路-	Animus	82	13-6	2015

註：研究代表者（班長）を二重下線、研究分担者（班員）を一重下線、研究協力者（班長付き及び班員付き）を一重破線で示した。

