



研究・実用化動向の調査・分析 結果

疾患別分析結果 B型肝炎

有限責任監査法人トーマツ

平成30年度日本医療研究開発機構委託調査

5. 調査・分析結果

5-1. B型肝炎

0. Summary

B型肝炎は肝癌や肝硬変の原因とされているウイルス性感染症である

Summary

疾患名

B型肝炎

【疾患の背景・概要】

項目		内容
基本的な情報	患者数	- 国内には、約90万人がウイルスキャリアと推計 - 垂直感染、性交渉、過去の注射器の再利用など - 日本、ヨーロッパ、北米などは、対人口感染比率2%以下の低頻度国である(アジア、アフリカは同8%程度) - ワクチンによる予防のほか、免疫グロブリン製剤等の治療薬および、HBV持続感染者に対してのインターフェロンと核酸アナログ製剤の併用がある
	感染力	
	地理的特性	
	予防・治療	
配分額		B型肝炎の研究課題へは2015-2017年に約84億円配分されている
対策の経緯		- ワクチンによる予防(平成28年10月より新生児に定期接種化) - 肝炎ウイルス検査の促進、肝炎治療の推進 - 国民に対する正しい知識の普及と理解
最新の研究		- 論文数は中国が世界で最も発表しており、日本は3位である - ドイツやフランスが高CiteScoreの学術誌に投稿している

【現在のB型肝炎における気づき】

- 中国が世界で最も論文を発表しており、日本は3位である
 - 中国の論文数・研究者数は大きく増加している一方、他国では著しい増減はない
 - 感染者数が多い日本や中国で研究結果が比較的多く発表されている
- B型肝炎関連の分子メカニズム研究が多数発表されており、特にウイルスの細胞進入、癌発症、治療法が調べられている

予防・治療薬が既に存在する一方、特に感染者の多いアジアで癌発症関連の研究がされている

1. 基本的な情報 (1/2)

日本では過去の医原性感染等により、100万人規模のB型肝炎キャリアが存在する

基本データ・プロフィール

患者数(年間)	国内キャリア(推計値)約90万人 ¹ 急性肝炎発生動向報告:241人(2017年) ²										
死亡者数(年間)	人口動態調査上:急性ウイルス性肝炎(E型及びA型を除く):人口10万対212(0.2%) ³										
致死率・感染力	- 劇症化する恐れがある - 慢性化しやすいゲノタイプA型が増加している⁴										
感染経路	主に垂直感染又は性交渉による感染 ⁴ 、過去の集団予防接種時の注射器使いまわしによる感染 ⁵										
地理的・人種的特徴	WHOのWestern Pacific Region(日本を含む東アジアやオセアニアなど)及びAfrican Regionに多いとされている <table><tr><th></th><th>Western Pacific</th><th>African</th><th>Americas</th><th>その他</th></tr><tr><td>罹患率⁶</td><td>6.2%</td><td>6.1%</td><td>0.7%</td><td>1.6-3.3%</td></tr></table>		Western Pacific	African	Americas	その他	罹患率 ⁶	6.2%	6.1%	0.7%	1.6-3.3%
	Western Pacific	African	Americas	その他							
罹患率 ⁶	6.2%	6.1%	0.7%	1.6-3.3%							

予防方法	ワクチンによる予防(平成28年10月より新生児に定期接種化)⁷
診断方法	HBs抗原検査(ELISA法など)及びHBV DNA測定(RT-PCR法)⁸
治療方法	ワクチン(ビームゲン、ヘプタバックス)のほか、ゼフィックス、ヘプセラ、バラクルード、ベムリディ、テノゼット、ヘブスプリン、免疫グロブリン製剤等の治療薬が承認されており⁹、HBV持続感染者に対してインターフェロンと核酸アナログ製剤が使用されている⁴

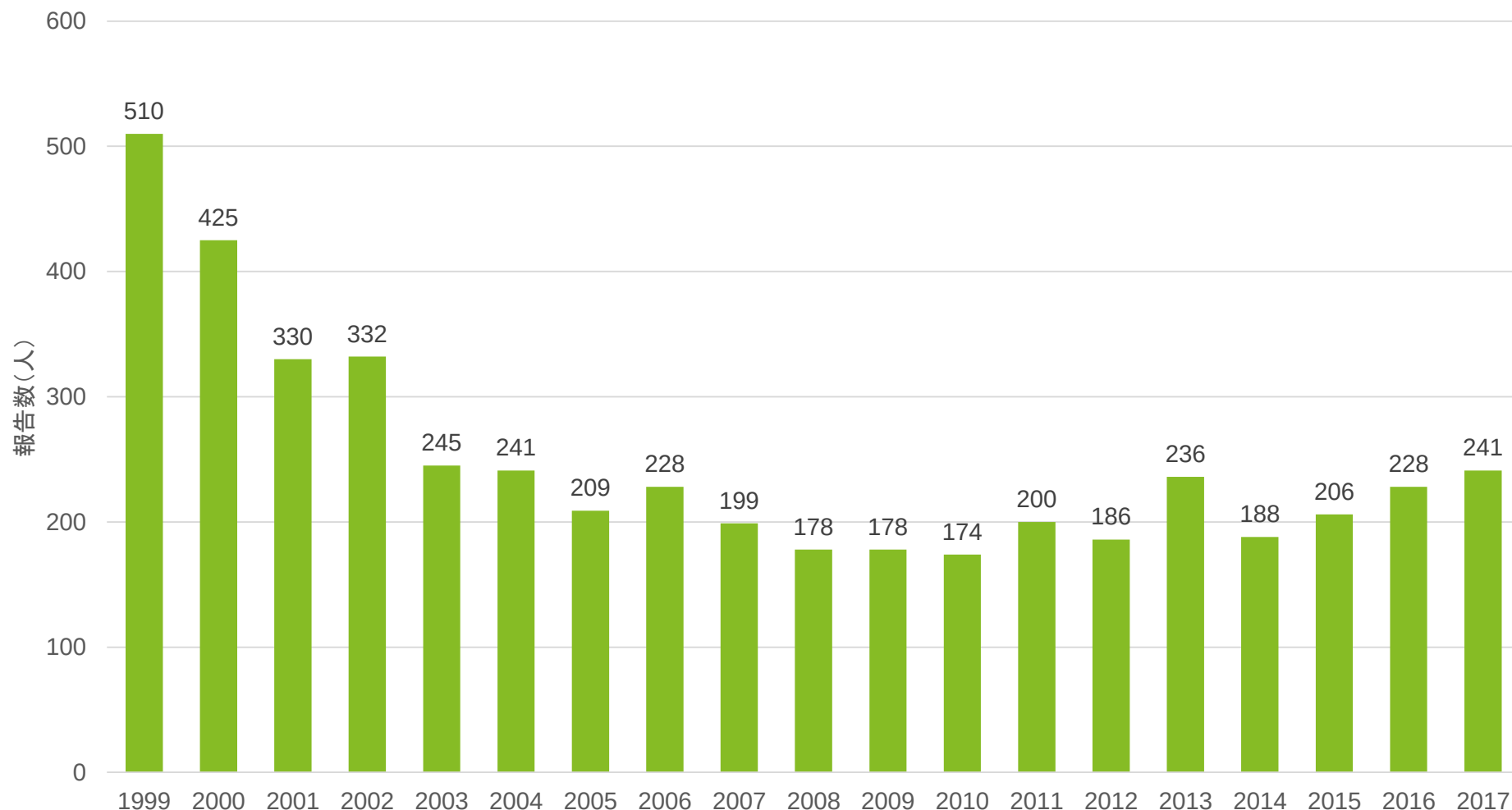
出典

1. 国立感染症研究所 B型肝炎とは(2013年記事): <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/hepatitis/392-encyclopedia/321-hepatitis-b-intro.html>
2. 国立感染症研究所 発生動向調査年別報告数一覧 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/8113-report-ja2017-30.html>
3. 厚生労働省人口動態調査(2016年): https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20160&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&stat_infid=000031622828&result_back=1&second2=1
4. 日本肝臓学会 B型肝炎治療ガイドライン(第3版): https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3_Sep13.pdf
5. 厚生労働省 B型肝炎訴訟について(救済対象の方に給付金をお支払いします): https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/b-kanen/index.html
6. WHO Hepatitis B(2018年): <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
7. 肝炎情報センター B型肝炎: http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/b_gata.html
8. 国立感染症研究所「B型肝炎ウイルス感染の診断」: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2347-iasr/related-articles/related-articles-438/6677-438r04.html>
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品情報検索結果(効能又は効果に「B型肝炎」と入力し検索): <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

1. 基本的な情報 (2/2)

1999年以降、B型肝炎の患者数は減少傾向であったが、近年では若干の増加傾向にある

【参考】B型肝炎の感染報告数(報告数)



出典: 国立感染症研究所 感染症発生動向調査年別報告数一覧(全数把握)

2. 配分額

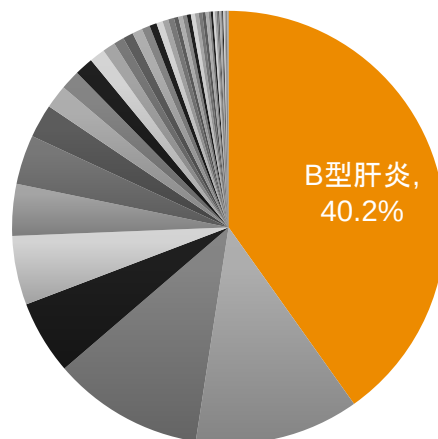
B型肝炎の研究課題へは2015-2017年に約84億円配分されている

配分額

【過去3年間の配分の状況】

	3機関計	AMED	厚労科研	KAKEN
配分額 (円)	8,466,413,616	7,381,231,000	443,929,000	641,253,616
採択課題 (件)	254	64	24	166

【AMEDの配分額に占める割合】

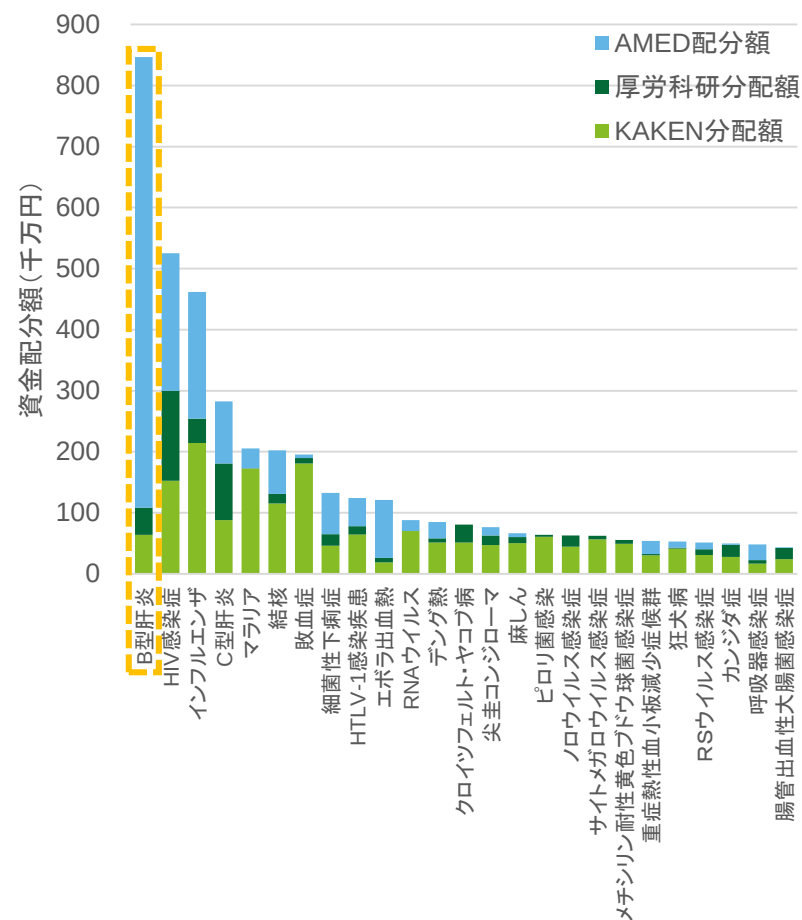


【分析・集計の手順】

- 2015~2017年の感染症分野の課題を抽出(AMED配分額データについては、感染症の課題を多く取り扱っていると考えられる事業*の課題を抽出、厚労科研、KAKENIは疾患名・病原体名*が入っている課題を抽出)
- 疾患名・病原体名*で課題名・研究内容等を検索し、採択課題(配分額)を疾患名で分類

*の詳細は別紙参照

主な疾患の資金配分額



3. 対策の経緯 (1/2)

B型肝炎予防について、医療経済学的観点から、安価なワクチンが期待されている

これまでの経緯

歴史	■ 1964年:オーストラリア抗原として発見される ■ 1970年:HBVの本態であるDane粒子が同定される ■ 1979年:ウイルス粒子から、含有されたウイルスゲノムがクローニングされる ■ 1985年:B型肝炎に対する母子感染予防対策が確立される ■ 2000年:核酸アナログ製剤が治療法として導入される ■ 現在ではインターフェロン(IFN)製剤と核酸アナログ製剤を用いることで、コントロールしている¹	既存の取り組み	厚労省	■ 新しい肝炎総合対策 ✓ インターフェロン療法の促進のための環境整備 ✓ 肝炎ウイルス検査の促進 ✓ 健康管理の推進と安全・安心の肝炎治療の推進、肝硬変・肝がん患者への対応 ✓ 国民に対する正しい知識の普及と理解 ✓ 研究の推進 ✓ https://www.mhlw.go.jp/seisaku/2009/03/03.html
サーベイランス	■ 2002年の世界保健機関(WHO)の推計では、HBV感染者は世界中で20億人、HBV持続感染者は3.5億人、年間50-70万人の人々がHBV関連疾患で死亡している ✓ HBVキャリアが人口の8%以上のいわゆる高頻度国は、アジアとアフリカに集中している ✓ 日本、ヨーロッパ、北米などは感染頻度2%以下の低頻度国である ■ 赤血液センターでの初回献血者集団におけるHBs抗原陽性率を求めた ✓ 結果から、日本におけるHBVキャリア数を推測したところ、90万人であった ✓ これは初回献血者集団および肝炎ウイルス検診受診者集団をもとにした値ということから、「自身の感染を知らないキャリア」と考えられる	社会への影響 (経済損失)		■ 厚生労働省研究班によってセレクトィブワクチネーションとユニバーサルワクチネーションのQALY (quality-adjusted life year)及び医療費の比較分析が行われている² ✓ セレクトィブワクチネーションのみでB型肝炎をコントロールしきれていない国があること等より、本報告では日本の乳児に対するユニバーサルワクチネーション勧奨を提言している ✓ セレクトィブワクチネーションからユニバーサルワクチネーションの増分費用効果比(ICER)は¥18,300,515/QALY(ワクチン接種費用18,696円)と試算され、これが500万円/QALY以下となるのは、ワクチンの接種費用が5,600円以下の場合であると試算している

出典

1. 国立感染症研究所 B型肝炎とは: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/321-hepatitis-b-intro.html>
2. B型肝炎ワクチン作業チーム報告書: <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rr1.pdf>

3. 対策の経緯（2/2）

B型肝炎への対策は法的に定められており、特定のHBV感染者に対しては特別措置法が設けられている

【参考】日本政府によるB型肝炎の法的整備

法分類	詳細
感染症としての対象	B型肝炎は以下の分類で感染症として定義されている ・ 五類: ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く。） ✓ 7日以内に全数届出
疾患特有法制度	・ 特定B型肝炎ウイルス感染者給付金等の支給に関する特別措置法 ✓ この法律は、集団予防接種等の際の注射器の連続使用により、多数の者にB型肝炎ウイルスの感染被害が生じ、かつ、その感染被害が未曾有のものであることに鑑み、特定B型肝炎ウイルス感染者及びその相続人に対し、特定B型肝炎ウイルス感染者給付金等を支給するための措置を講ずることにより、この感染被害の迅速かつ全体的な解決を図ることを目的とする。（第一条）

出典

1. 成人の新型B型肝炎治療ガイドライン第2版（2017）: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190793.pdf>
2. WHO H1N5 FAQ: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/h5n1_research/faqs/en/
3. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures: <https://academic.oup.com/cid/article/45/3/353/359457>
4. 厚生労働省 鳥B型肝炎H5N1について: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144523.html>

4. 研究動向(1/17)

中国の論文の投稿数トップである一方、日本の論文投稿数は世界3位である

B型肝炎 2002-2018年の合計論文数 Top20

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
1	China	12,670
2	United States	7,464
3	Japan	3,003
4	Taiwan	2,257
5	Italy	2,101
6	France	2,041
7	Germany	1,727
8	Turkey	1,179
9	Iran	1,007
10	Australia	972

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
11	Hong Kong	956
12	Spain	823
13	Canada	762
14	Netherlands	739
15	Brazil	707
16	Greece	512
17	Belgium	408
18	Singapore	365
19	Switzerland	365
20	Thailand	338

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、論文数を年毎に集計
3. 2.の結果をもとに、2002-2018年に発表された論文の合計数を算出し、論文数の合計が上位20か国を抽出

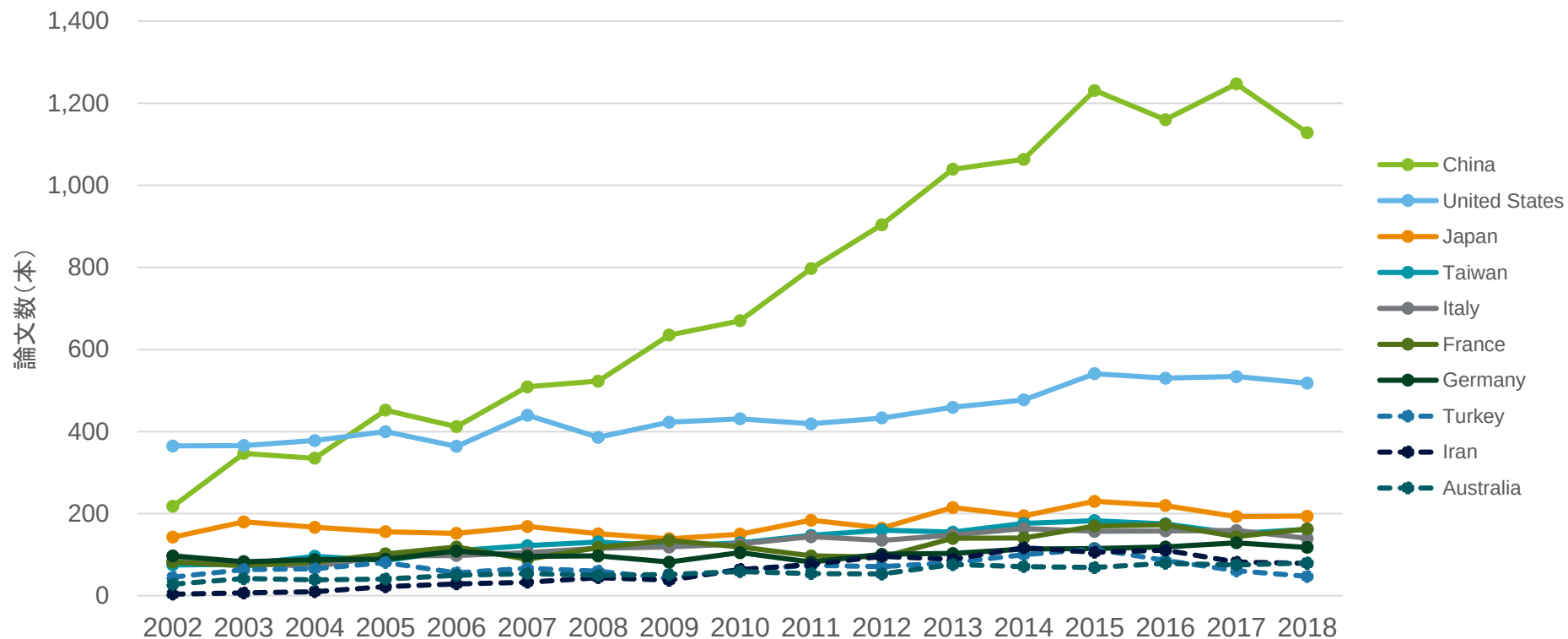
*詳細は別紙参照

4. 研究動向 (2/17)

中国では2010年以降急激に増加しており、日本は2002-2018年の全期間で3位の論文投稿数である

論文数の推移

B型肝炎に関する論文数の推移



世界の論文数	2,110	2,271	2,396	2,669	2,621	2,844	2,947	3,030	3,224	3,505	3,567	4,096	4,130	4,365	4,123	4,032	3,920
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

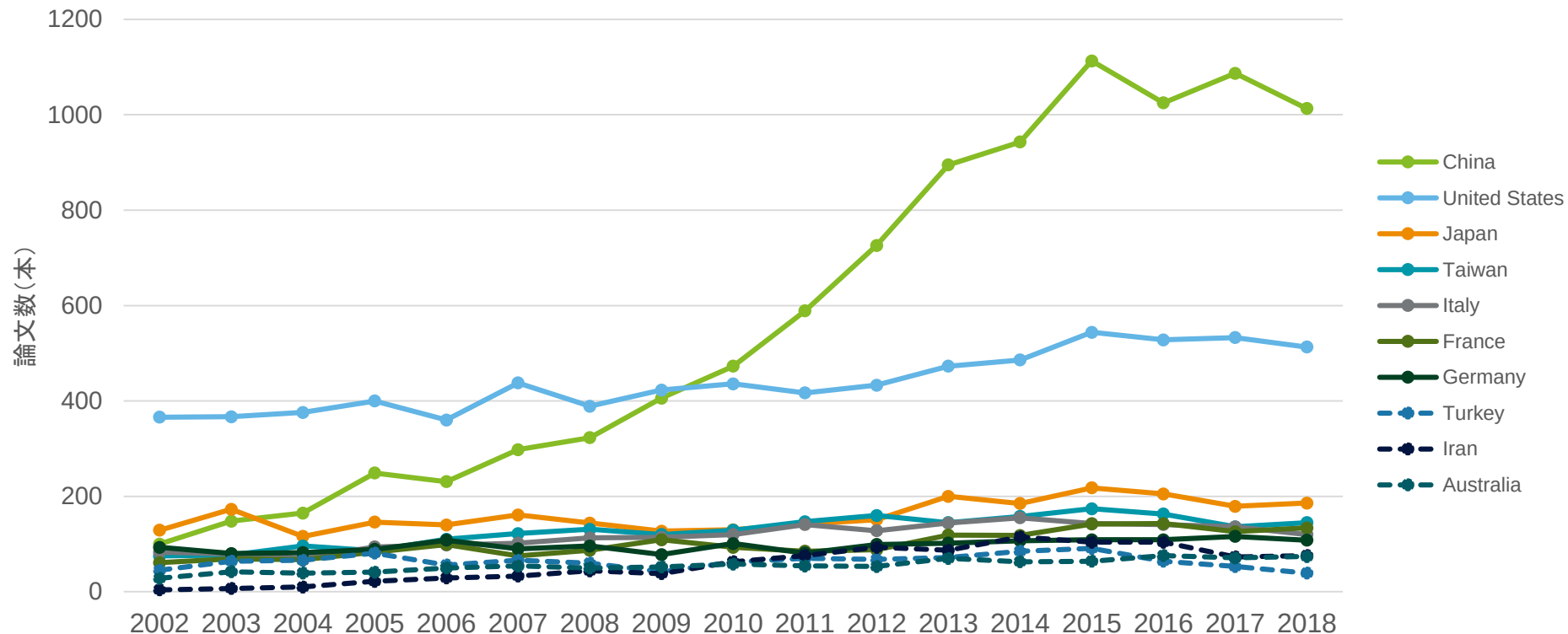
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (3/17)

英語論文数は全論文数と比較し20%程度低く、各国で一定数英語以外の論文が発表されている

論文数の推移(英語論文のみ)

B型肝炎に関する論文数の推移(英語論文のみ)



世界の論文数	1,623	1,730	1,713	2,032	2,032	2,234	2,317	2,354	2,634	2,856	3,069	3,521	3,636	3,829	3,646	3,612	3,544
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

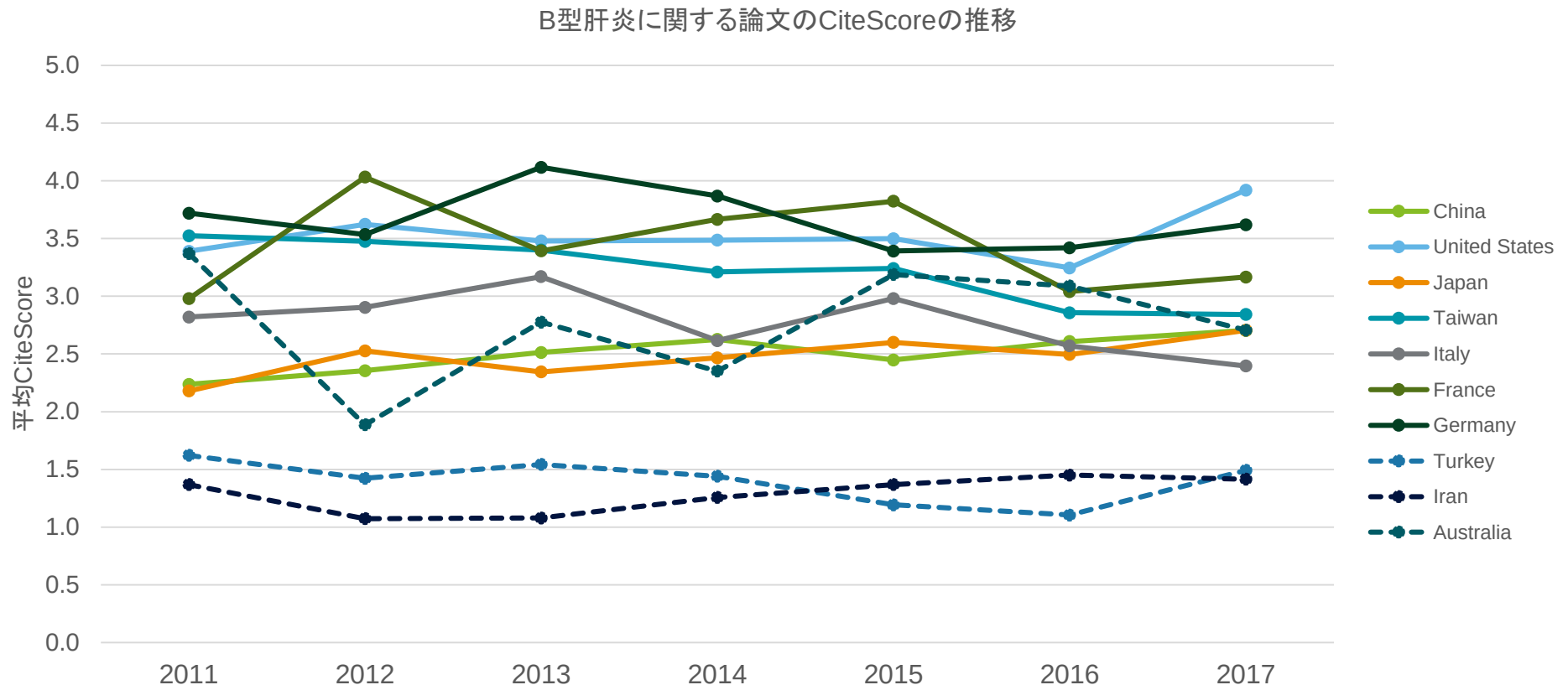
- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (4/17)

フランス・ドイツはCiteScoreが高く、トルコ・イランはCiteScoreが他国に比べ低い

CiteScoreの推移



【分析・集計の手順】

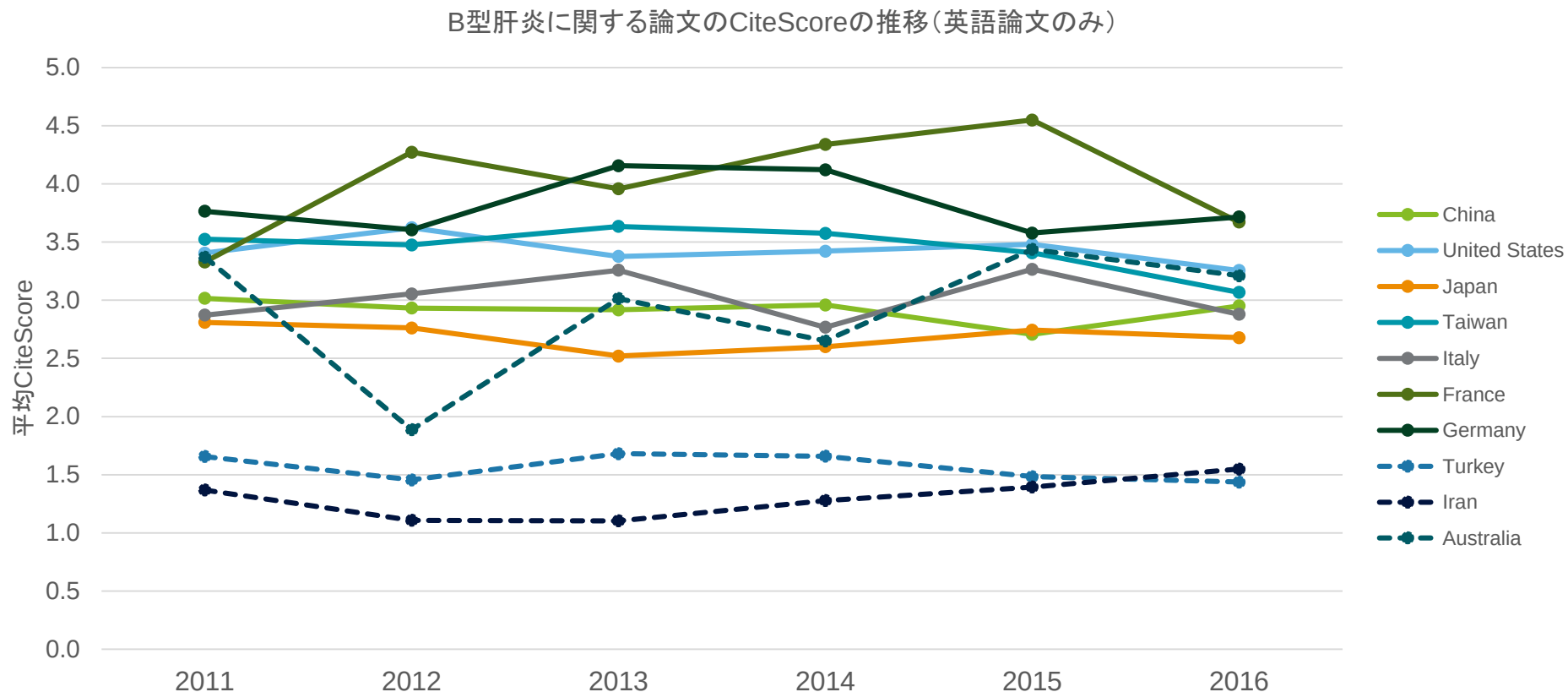
1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (5/17)

英語論文に限定することで中国・日本・フランス・ドイツなどの平均CiteScoreが上昇している

CiteScoreの推移 (英語論文のみ)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

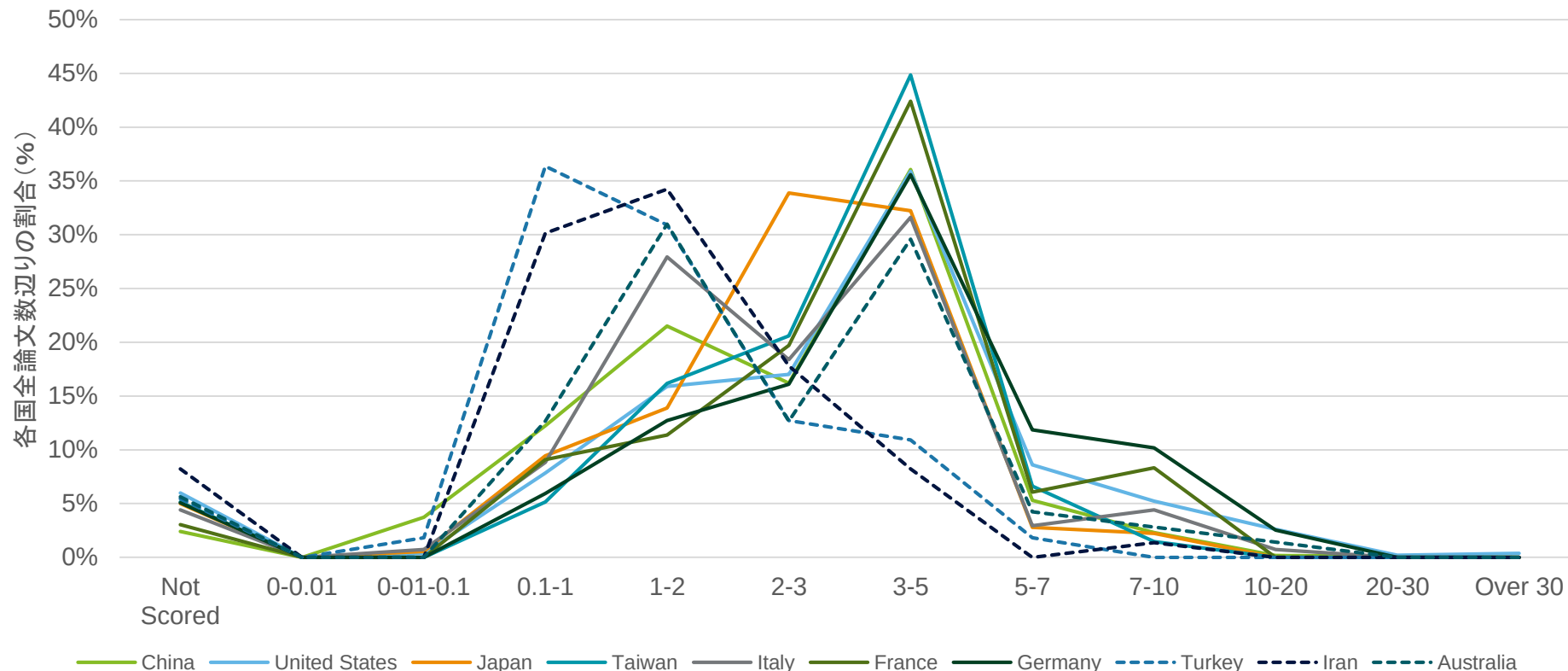
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (6/17)

ドイツ・フランス・アメリカでは7-10の学術誌に5%以上の投稿があり、日本ではCiteScoreが7-10のレンジから0.1-1のレンジまで満遍なく論文が投稿されている

CiteScoreの分布

B型肝炎に関する論文のCiteScoreの分布(2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

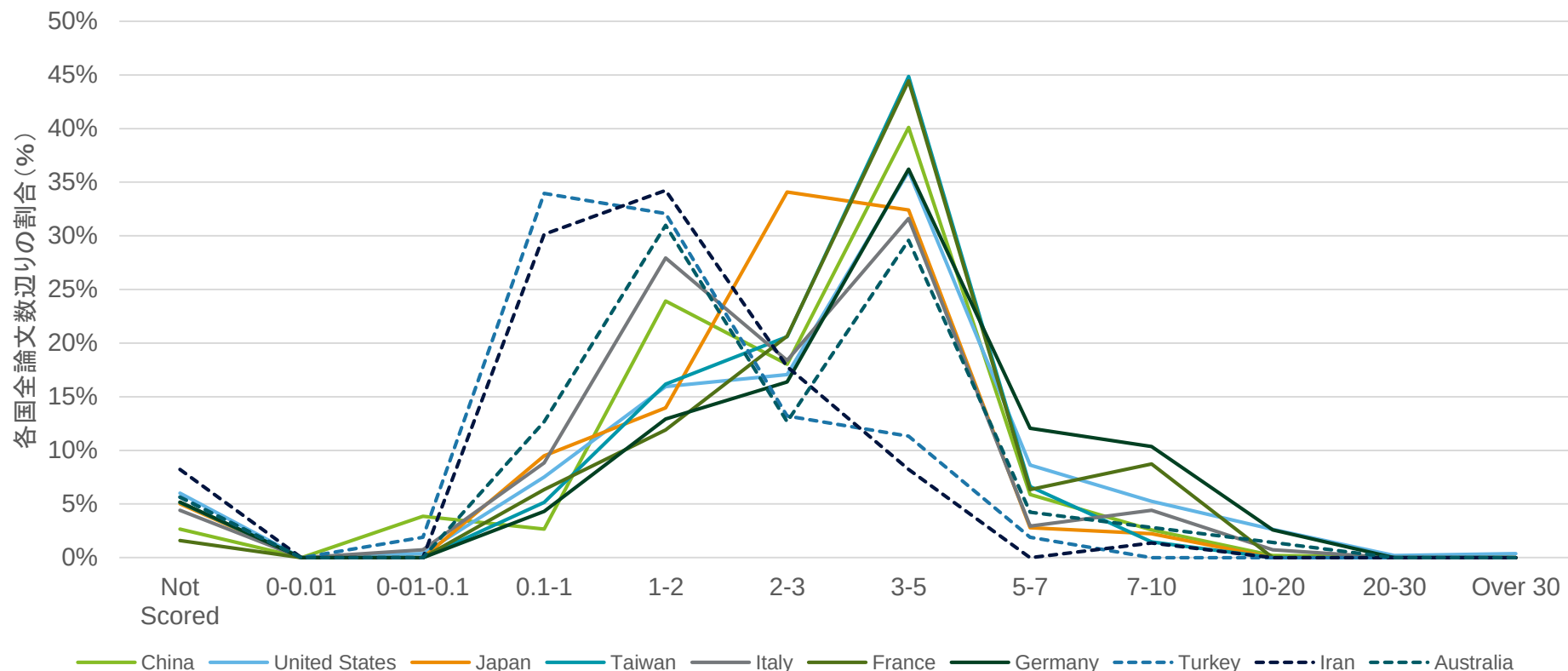
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (7/17)

英語論文に限定すると中国などで高CiteScore学術誌への投稿割合が上昇している

CiteScoreの分布(英語論文のみ)

B型肝炎に関する論文のCiteScoreの分布(英語論文のみ、2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (8/17)

B型肝炎研究はウイルス・疾患横断的な研究の他、癌に関連する論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例1 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

分野	論文名	掲載誌	国名
分子生物学	Hepatocytic expression of human sodium-taurocholate cotransporting polypeptide enables hepatitis B virus infection of macaques.	nature communications	USA
	Hepatitis B Virus Capsid Completion Occurs through Error Correction.	journal of the american chemical society	USA
	Hepatitis B virus persistence in mice reveals IL-21 and IL-33 as regulators of viral clearance.	nature communications	China
	Viral infections: Reinvigorating exhausted T cells in hepatitis B infection.	nature reviews immunology	-
	Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8 T cells in chronic hepatitis B.	nature medicine	Italy
	A G-quadruplex motif in an envelope gene promoter regulates transcription and virion secretion in HBV genotype B.	nucleic acids research	India
	Long-term hepatitis B infection in a scalable hepatic co-culture system.	nature communications	USA
予防	Lymphocytes transiently expressing virus-specific T cell receptors reduce hepatitis B virus infection.	journal of clinical investigation	Germany
創薬	Phosphorylation-specific status of RNAi triggers in pharmacokinetic and biodistribution analyses.	nucleic acids research	USA
癌:臨床・疫学	Association of Serum Ferritin with Diabetes and Alcohol in Patients with Non-Viral Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma.	liver cancer	Sri Lanka
	An Ecological Study of the Association between Air Pollution and Hepatocellular Carcinoma Incidence in Texas.	liver cancer	USA
	Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state.	ca	USA
	Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials.	journal of clinical oncology	UK

4. 研究動向 (9/17)

B型肝炎研究はウイルス・疾患横断的な研究の他、癌に関連する論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例2 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

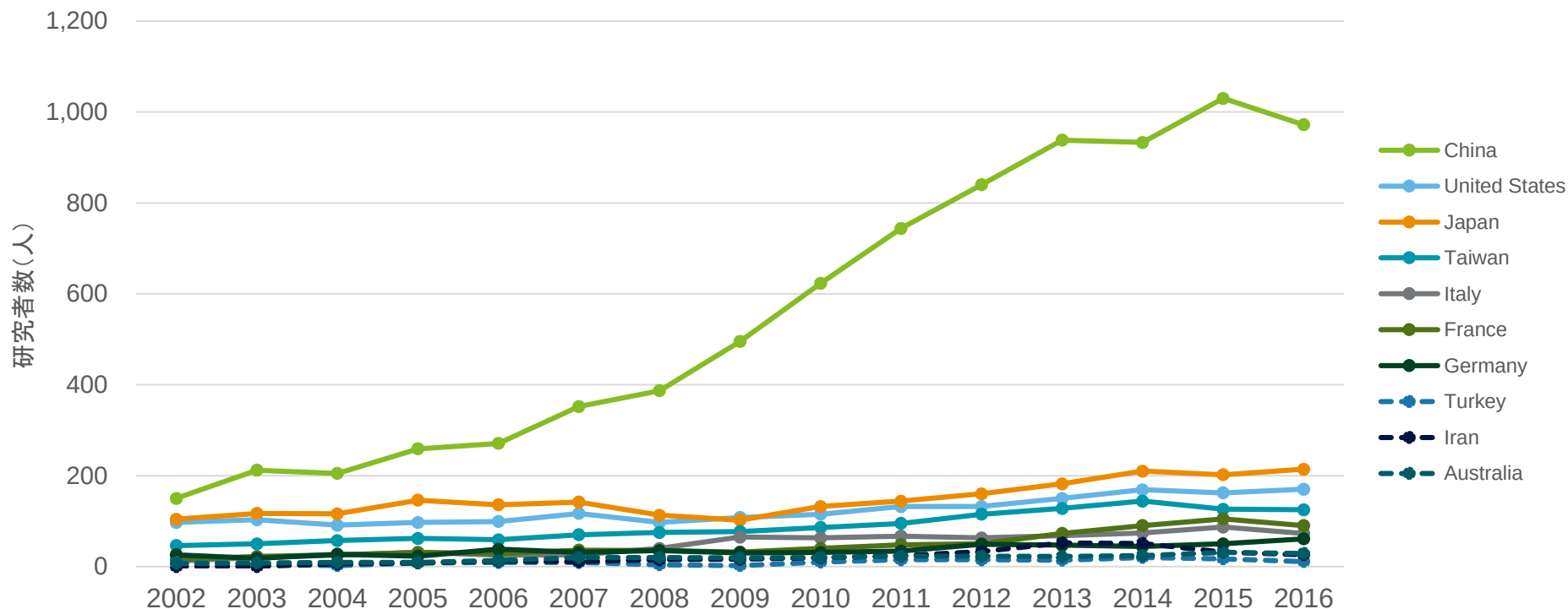
分野	論文名	掲載誌	国名
癌: 分子生物学	Mutant p53 Gains Its Function via c-Myc Activation upon CDK4 Phosphorylation at Serine 249 and Consequent PIN1 Binding.	molecular cell	USA
	Genome-scale mutational signatures of aflatoxin in cells, mice, and human tumors.	genome research	Singapore
	The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship.	ca	USA
	Genetic Assembly of Double-Layered Fluorescent Protein Nanoparticles for Cancer Targeting and Imaging.	advanced science	Korea
	CpG Methylation Signature Predicts Recurrence in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Results From a Multicenter Study.	journal of clinical oncology	China
複数疾患	Gene Editing: A New Tool for Viral Disease.	annual review of medicine	USA
	Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections.	nature communications	USA
	Human Genetic Determinants of Viral Diseases.	annual review of genetics	USA
	Immune checkpoint blockade in infectious diseases.	nature reviews immunology	Australia
	Neutralizing Antibody Responses to Viral Infections Are Linked to the Non-classical MHC Class II Gene H2-Ob.	immunity	USA
	Methyltransferase SETD2-Mediated Methylation of STAT1 Is Critical for Interferon Antiviral Activity.	cell	China

4. 研究動向 (10/17)

2002年以降一貫して中国の研究者が大きく増加している一方、日本の研究者数も2002年に比べ2016年では倍増している

研究者数の推移

B型肝炎の研究者数の推移



世界の研究者数	688	797	849	1,023	1,090	1,297	1,315	1,469	1,694	2,006	2,184	2,394	2,437	2,516	2,467
---------	-----	-----	-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 3年の内に3回以上論文の著者リストに含まれる著者名を研究者と定義し、1.で抽出された論文の全ての著者を当該論文のFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、研究者数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

4. 研究動向 (11/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	ntcp	1	137	160.063
2	kb	2	175	82.668
3	nas	7	177	24.633
4	pubmed	9	154	16.917
5	obi	11	140	13.273
6	micrnas	21	229	10.995
7	mirna	22	203	9.093
8	mir	35	316	8.910
9	mirnas	27	226	8.390
10	na	29	209	7.234
11	microrna	24	171	6.980
12	receiver	44	290	6.520
13	downregulated	32	210	6.468
14	roc	22	132	6.028
15	promoted	50	288	5.722
16	elastography	26	134	5.065
17	databases	37	174	4.656

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	promotes	47	206	4.426
19	stiffness	31	133	4.335
20	tdf	41	174	4.241
21	knockdown	54	226	4.167
22	snps	56	228	4.064
23	hr	44	176	3.997
24	chb	352	1362	3.864
25	biomarker	76	290	3.815
26	nucleostide	148	561	3.801
27	cure	104	388	3.741
28	etv	68	235	3.476
29	software	42	140	3.339
30	modulating	38	128	3.329
31	biomarkers	108	353	3.283
32	snp	43	136	3.143
33	positively	138	430	3.120
34	migration	74	230	3.114

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数) とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (12/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	aimed	336	1037	3.090
36	income	51	155	3.041
37	cc	45	137	3.030
38	negatively	85	253	2.998
39	acting	91	271	2.991
40	upregulated	108	320	2.966
41	epigenetic	52	153	2.939
42	explore	130	383	2.937
43	nonalcoholic	60	173	2.903
44	curve	119	342	2.882
45	operating	108	309	2.871
46	sodium	67	188	2.825
47	hazard	85	237	2.790
48	noninvasive	51	142	2.772
49	meanwhile	42	115	2.751
50	barriers	56	153	2.740
51	member	61	166	2.718

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	meta	77	208	2.708
53	downregulation	51	137	2.705
54	hosts	52	141	2.704
55	observational	46	123	2.691
56	polypeptide	74	199	2.687
57	cccdna	135	363	2.685
58	hydrodynamic	41	108	2.658
59	curves	44	116	2.650
60	mono	44	114	2.617
61	notably	88	228	2.606
62	globally	88	228	2.599
63	tt	52	135	2.593
64	activating	73	189	2.593
65	turn	67	170	2.546
66	china	245	622	2.541
67	peg	73	186	2.532
68	staging	64	161	2.513

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数) とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (13/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	transforming	43	108	2.499
70	summarize	88	219	2.497
71	prediction	86	214	2.492
72	enriched	53	131	2.487
73	expressions	53	131	2.481
74	burden	238	589	2.474
75	differentially	82	201	2.463
76	genotyped	77	190	2.459
77	resource	67	165	2.449
78	regulating	107	260	2.435
79	heterogeneity	72	174	2.424
80	subgroups	52	125	2.394
81	regulator	70	167	2.390
82	adjacent	85	202	2.387
83	correlations	69	165	2.382
84	additionally	157	374	2.376
85	innate	184	436	2.373

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	fatty	145	342	2.362
87	glomerular	47	110	2.358
88	pd	49	114	2.351
89	disoproxil	84	196	2.342
90	prognostic	161	375	2.331
91	insights	138	322	2.328
92	allele	131	305	2.325
93	guide	69	159	2.312
94	perform	61	141	2.305
95	activator	54	125	2.304
96	akt	52	120	2.292
97	next	110	251	2.290
98	distinguish	52	116	2.235
99	maternal	85	189	2.231
100	searched	51	112	2.226

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数) とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (14/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	taurocholate	26	133	5.1995
2	ntcp	24	112	4.5962
3	curves	26	91	3.5269
4	roc	29	103	3.4876
5	j	42	138	3.2906
6	receiver	70	220	3.1329
7	conclusions	47	144	3.0526
8	cure	97	291	3.0132
9	operating	79	230	2.9102
10	sodium	49	140	2.8636
11	hazard	63	174	2.7782
12	curve	92	250	2.7135
13	polypeptide	55	144	2.6425
14	covalently	101	248	2.4608
15	observational	36	87	2.4012
16	gold	51	123	2.3918
17	longitudinal	36	85	2.3724

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	closed	108	253	2.3351
19	nonalcoholic	53	121	2.2950
20	cox	73	160	2.1942
21	summarize	69	150	2.1801
22	promoted	91	197	2.1671
23	invasion	74	159	2.1614
24	annually	41	88	2.1598
25	circular	133	284	2.1297
26	linkage	33	69	2.1215
27	performance	129	274	2.1193
28	articles	38	79	2.1108
29	node	32	67	2.1054
30	transforming	35	73	2.0985
31	preclinical	44	90	2.0524
32	systematically	37	75	2.0327
33	predicting	81	165	2.0314
34	cccdna	121	243	2.0085

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (15/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	characteristic	126	252	2.0041
36	belonged	36	72	1.9855
37	peg	62	124	1.9818
38	pivotal	46	89	1.9513
39	meta	71	137	1.9407
40	noninvasive	49	93	1.9165
41	stiffness	46	87	1.9143
42	perform	48	92	1.9137
43	rural	53	101	1.8985
44	eradicate	39	73	1.8743
45	divided	101	189	1.8715
46	nas	62	115	1.8529
47	barriers	54	99	1.8313
48	subgroup	48	87	1.8293
49	prediction	76	138	1.8145
50	platelet	69	125	1.8016
51	biology	70	125	1.7866

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	upregulation	69	124	1.7858
53	participants	176	315	1.7853
54	aimed	373	664	1.7812
55	methods	369	654	1.7718
56	etiologies	49	86	1.7639
57	tumorigenesis	54	95	1.7569
58	predict	141	248	1.7559
59	adjusted	122	214	1.7520
60	immunotherapy	54	94	1.7508
61	stratified	55	96	1.7506
62	fatty	124	217	1.7472
63	explore	141	242	1.7131
64	targeting	236	403	1.7106
65	extracellular	72	122	1.7101
66	systematic	107	183	1.7099
67	challenges	107	183	1.7085
68	database	101	171	1.7048

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数) とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (16/17)

最新の研究トレンドを調査するため、B型肝炎関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	objective	174	296	1.7032
70	cohorts	72	123	1.6919
71	adaptive	83	140	1.6871
72	correlated	339	572	1.6858
73	acting	101	170	1.6855
74	glomerular	41	69	1.6840
75	databases	65	109	1.6739
76	downregulated	79	131	1.6711
77	tdf	65	108	1.6556
78	province	56	92	1.6399
79	score	150	246	1.6365
80	staging	61	100	1.6321
81	na	80	130	1.6291
82	vlp	38	62	1.6285
83	hr	67	109	1.6194
84	cohort	328	529	1.6123
85	prognostic	144	232	1.6107

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	cut	57	91	1.6082
87	deaths	138	219	1.5954
88	etv	91	144	1.5813
89	accuracy	111	175	1.5783
90	validation	93	147	1.5752
91	mother	113	177	1.5699
92	modulation	59	93	1.5674
93	heterogeneity	68	106	1.5604
94	killer	63	98	1.5511
95	upregulated	126	194	1.5442
96	biomarkers	139	214	1.5315
97	representing	40	60	1.5262
98	chb	540	822	1.5214
99	pd	46	69	1.5133
100	macrophages	58	87	1.5050

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数) とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

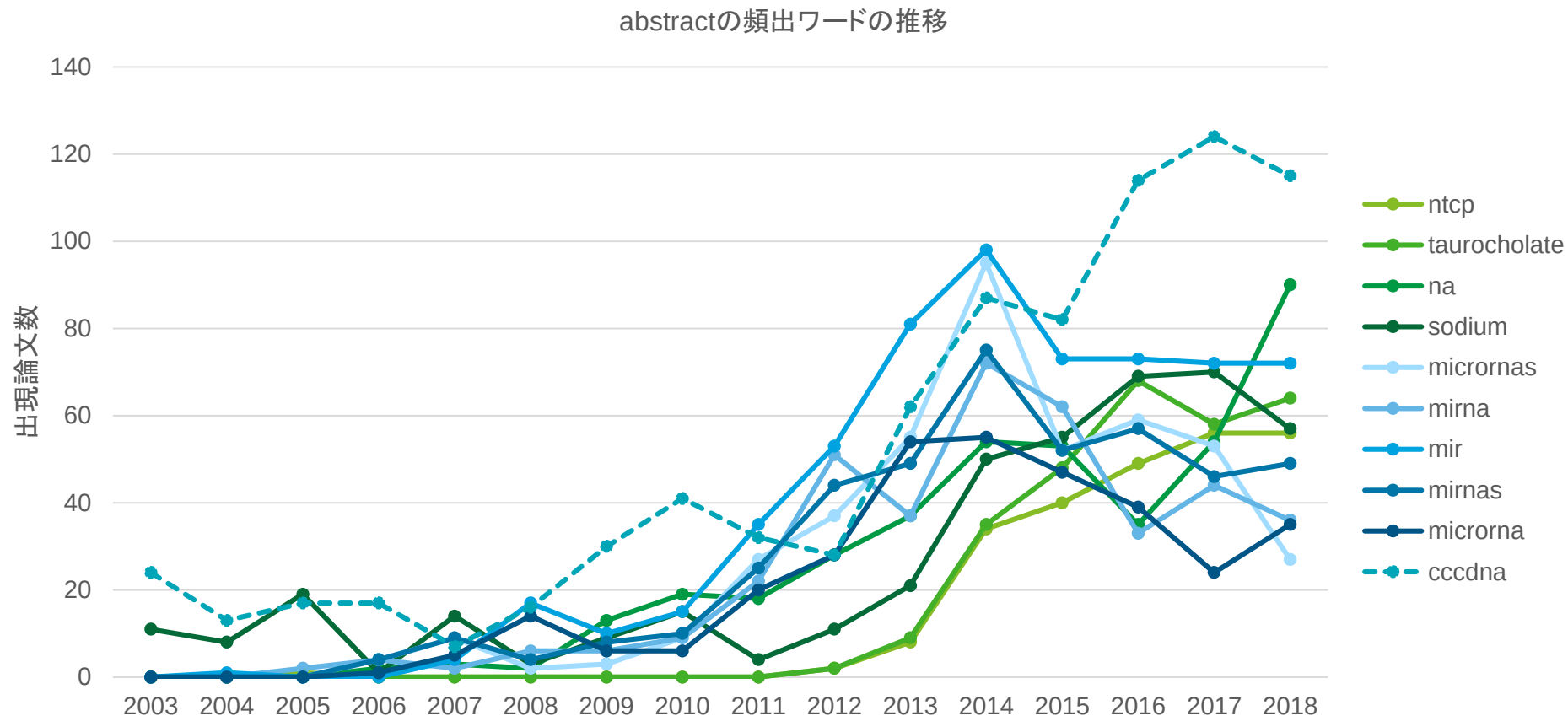
* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (17/17)

下記キーワードに注目し、次項の仮説を設定した

abstractの頻出ワードの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

5. 仮説検証

B型肝炎の研究動向について、これまでのデータを参考に仮説を立て検証した

1. 基本的な情報～4. 研究動向を踏まえた考察

	研究の背景・動向	仮説	検証方法	検証結果
仮説 1	✓ 「ntcp」がabstractに2012年以降に新規に出現した ✓ 「taurocholate」「na」「sodium」も増加しており、重要な分子として注目されていると推測される	✓ Na+ Taurocholate co-transporting polypeptide (ntcp) 感染受容体が新規の創薬ターゲットとして注目されている	✓ hepatitis + ntcpの論文検索調査	✓ NTCPを導入したHepG2細胞がHBV感染モデルとして多用されている他、HBVウイルスの細胞進入メカニズムがNTCPなどを対象に研究されている
仮説 2	✓ 「micrnas」がabstractに増加している ✓ その他microRNA関連の(「mirna」「mir」「mirnas」「micrna」)も複数増加しており、疾患との関連が注目されていると推測される	✓ microRNAがB型肝炎ウイルスの生活環に重要な因子として研究されている	✓ hepatitis + micrnaの論文検索調査	✓ HBVが原因で肝癌を発症するメカニズムにmicroRNAが関与しているため多く研究されている他、治療法・バイオマーカーなどとしても注目されている
仮説 3	✓ cccDNAがB型肝炎ウイルスを細胞から排除できない理由と言われていた ✓ その「cccdna」がabstractに急増しているため、HBVの活性マーカーとして利用されていると推測される	✓ cccDNA(環状DNA)がB型肝炎のバイオマーカーとして利用されている	✓ hepatitis + cccdnaの論文検索調査	✓ cccDNA活性の阻害によるB肝治療やHBVの感染・癌化のメカニズムを研究した論文が多く発表されている

5. 仮説検証_仮説1の検証

NTCPを導入したHepG2細胞がHBV感染モデルとして多用されている他、HBVウイルスの細胞進入メカニズムがNTCPなどを対象に研究されている

Hepatitis + ntcpのPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
HBV感染モデル 細胞のcell entry factorとし ての利用	Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo.	2019
	High Environmental Stability of Hepatitis B Virus and Inactivation Requirements for Chemical Biocides.	2019
	Hepatitis B e Antigen Inhibits NF-κB Activity by Interrupting K63-Linked Ubiquitination of NEMO.	2019
	[From the Establishment of Hepatitis B Virus Cell Culture Systems to Drug Discovery].	2019
	A Functional Variant in Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 L3 Contributes to Hepatitis B Virus Infection and Maintains Covalently Closed Circular DNA Stability by Inducing Degradation of Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Subunit 3A.	2019
	Characterization of the molecular events of covalently closed circular DNA synthesis in de novo Hepatitis B virus infection of human hepatoma cells.	2019
	SEN3-mediated host defense response contains HBV replication and restores protein synthesis.	2019
	HoxA10 Facilitates SHP-1-Catalyzed Dephosphorylation of p38 MAPK/STAT3 To Repress Hepatitis B Virus Replication by a Feedback Regulatory Mechanism.	2019
	Screening for inhibitor of episomal DNA identified dicumarol as a hepatitis B virus inhibitor.	2019
	Cellular DNA Topoisomerases Are Required for the Synthesis of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA.	2019
	Decellularized human liver scaffold-based three-dimensional culture system facilitate hepatitis B virus infection.	2019
NTCP分子・ HBVのcell entryメカニズム の研究	Evolution of Hepatitis B Virus Receptor NTCP Reveals Differential Pathogenicities and Species Specificities of Hepadnaviruses in Primates, Rodents, and Bats.	2019
	A Single Adaptive Mutation in Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Induced by Hepadnaviruses Determines Virus Species Specificity.	2019
	Troglitazone Impedes the Oligomerization of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Entry of Hepatitis B Virus Into Hepatocytes.	2019
	NTCP S267F variant associates with decreased susceptibility to HBV and HDV infection and decelerated progression of related liver diseases.	2019
	Concept of Viral Inhibitors via NTCP.	2019
	Diverse Effects of the NTCP p.Ser267Phe Variant on Disease Progression During Chronic HBV Infection and on HBV preS1 Variability.	2019
	Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization.	2019
	Phosphodiesterase-induced cAMP degradation restricts hepatitis B virus infection.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証(1/2)

HBVが原因で肝癌を発症するメカニズムにmicroRNAが関与しているため多く研究されている他、治療法・バイオマーカーなどとしても注目されている

Hepatitis + micrornaのPubMed検索結果から近年の論文例【1/2】

分野	論文名	年度
HBV増殖・肝癌 発達メカニズム	H19 suppresses the growth of hepatoblastoma cells by promoting their apoptosis via the signaling pathways of miR-675/FADD and miR-138/PTK2.	2019
	Influence of miR-520e-mediated MAPK signalling pathway on HBV replication and regulation of hepatocellular carcinoma cells via targeting EphA2.	2019
	microRNAs: Key players in virus-associated hepatocellular carcinoma.	2019
	Investigation of the clinical significance and molecular mechanism of miR-21-5p in hepatocellular carcinoma: A systematic review based on 24 studies and bioinformatics investigation.	2019
	Clinical significance of miR-195 in hepatocellular carcinoma and its biological function in tumor progression.	2019
	Dynamic expression of ZNF382 and its tumor-suppressor role in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis.	2019
	Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma.	2019
	HBV infection suppresses the expression of inflammatory macrophage miR-210.	2019
	Hepatitis B Virus Induces Autophagy to Promote its Replication by the Axis of miR-192-3p-XIAP Through NF kappa B Signaling.	2019
	Interaction of lncRNA-MALAT1 and miR-124 regulates HBx-induced cancer stem cell properties in HepG2 through PI3K/Akt signaling.	2019
	Molecular mechanistic insight of hepatitis B virus mediated hepatocellular carcinoma.	2019
	Identification of potential miRNA-mRNA regulatory network contributing to pathogenesis of HBV-related HCC.	2019
	miRNA-548ah promotes the replication and expression of hepatitis B virus by targeting histone deacetylase 4.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証(2/2)

HBVが原因で肝癌を発症するメカニズムにmicroRNAが関与しているため多く研究されている他、治療法・バイオマーカーなどとしても注目されている

Hepatitis + micrornaのPubMed検索結果から近年の論文例【2/2】

分野	論文名	年度
ヒトmicroRNA と肝炎重症度 の関連性	Serum miR-21 and miR-26a Levels Negatively Correlate with Severity of Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B.	2019
	Association of MicroRNA Polymorphisms With Hepatocellular Carcinoma in an Iranian Population.	2019
	Quantification of circulating miR-125b-5p predicts survival in chronic hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure.	2019
	Association between miRNA-146a rs2910164 (G/C) polymorphism with the susceptibility to chronic HBV infection and spontaneous viral clearance in an Iranian population.	2019
	Increased Levels of miR-155 are Related to Higher T-Cell Activation in the Peripheral Blood of Patients with Chronic Hepatitis B.	2019
microRNAの 抗腫瘍作用	MicroRNA 125a-5p Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma by Downregulation of ErbB3.	2019
	MicroRNA-325-3p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by down-regulation of aquaporin 5.	2019
	DEAD Box Protein 5 Inhibits Liver Tumorigenesis by Stimulating Autophagy via Interaction with p62/SQSTM1.	2019
	MicroRNA-1271 functions as a potential tumor suppressor in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through the AMPK signaling pathway by binding to CCNA1.	2019
	The antiviral effects of human microRNA miR-302c-3p against hepatitis B virus infection.	2019
疾患バイオ マーカー	Expression of miR-20a: A serum biomarker in the diagnostic approach for hepatocellular carcinoma.	2019
	Integrated analysis of lncRNA-associated ceRNA network reveals potential biomarkers for the prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.	2019
	Plasma microRNA: A novel non-invasive biomarker for HBV-associated liver fibrosis staging.	2019
不明	Epigenetic alterations caused by aflatoxin b1: a public health risk in the induction of hepatocellular carcinoma.	2019
	C-terminal truncated HBx protein activates caveolin-1/LRP6/ β -catenin/FRMD5 axis in promoting hepatocarcinogenesis.	2019

5. 仮説検証_仮説3の検証(1/2)

cccDNA活性の阻害によるB肝治療やHBVの感染・癌化のメカニズムを研究した論文が多く発表されている

Hepatitis + cccdnaのPubMed検索結果から近年の論文例【1/2】

分野	論文名	年度
ウイルス活性の指標	Correlation of HBcrAg with Intrahepatic Hepatitis B Virus Total DNA and Covalently Closed Circular DNA in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients.	2019
	Farnesoid X receptor- α is a proviral host factor for hepatitis B virus that is inhibited by ligands in vitro and in vivo.	2019
	miRNA-548ah promotes the replication and expression of hepatitis B virus by targeting histone deacetylase 4.	2019
cccDNA活性の阻害	The novel HBx mutation F30V correlates with hepatocellular carcinoma in vivo, reduces hepatitis B virus replicative efficiency and enhances anti-apoptotic activity of HBx N terminus in vitro.	2019
	Parvulin 14 and Parvulin 17 Bind to HBx and cccDNA and Upregulate Hepatitis B Virus Replication from cccDNA to Virion in an HBx-Dependent Manner.	2019
	Pevonedistat, a Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Down-Regulated Protein 8-Activating Enzyme Inhibitor, Is a Potent Inhibitor of Hepatitis B Virus.	2019
	Orthologous CRISPR/Cas9 systems for specific and efficient degradation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus.	2019
	Inhibition of HBV Transcription From cccDNA With Nitazoxanide by Targeting the HBx-DDB1 Interaction.	2019
	Suppressing the NHEJ pathway by DNA-PKcs inhibitor NU7026 prevents degradation of HBV cccDNA cleaved by CRISPR/Cas9.	2019
	Screening for inhibitor of episomal DNA identified dicumarol as a hepatitis B virus inhibitor.	2019
	The effect of thymopentin add-on in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B after virus suppression by peginterferon plus entecavir therapy.	2019
cccDNAの定量方法・技術	The antiviral effects of human microRNA miR-302c-3p against hepatitis B virus infection.	2019
	Serum Hepatitis B Virus RNA: A New Potential Biomarker for Chronic Hepatitis B Virus Infection.	2019
	Proposed model for the prediction of intrahepatic covalently closed circular DNA level in patients with chronic hepatitis B.	2019
	Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients.	2019
	Serum HBcrAg is better than HBV RNA and HBsAg in reflecting intrahepatic covalently closed circular DNA.	2019

5. 仮説検証_仮説3の検証(2/2)

cccDNA活性の阻害によるB肝治療やHBVの感染・癌化のメカニズムを研究した論文が多く発表されている

Hepatitis + cccdnaのPubMed検索結果から近年の論文例【2/2】

分野	論文名	年度
HBV感染・癌化メカニズム	Characterization of the molecular events of covalently closed circular DNA synthesis in de novo Hepatitis B virus infection of human hepatoma cells.	2019
	Cellular DNA Topoisomerases Are Required for the Synthesis of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA.	2019
	A dual role for SAMHD1 in regulating HBV cccDNA and RT-dependent particle genesis.	2019
	Long non-coding RNA HULC activates HBV by modulating HBx/STAT3/miR-539/APOBEC3B signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma.	2019
	A Functional Variant in Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 L3 Contributes to Hepatitis B Virus Infection and Maintains Covalently Closed Circular DNA Stability by Inducing Degradation of Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Subunit 3A.	2019
	Hepatitis B Virus X Protein Stimulates Virus Replication Via DNA Methylation of the C-1619 in Covalently Closed Circular DNA.	2019
	Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation.	2019
cccDNAのepigenetics	Mapping the Heterogeneity of Histone Modifications on Hepatitis B Virus DNA Using Liver Needle Biopsies Obtained from Chronically Infected Patients.	2019
	Histone deacetylases and acetylated histone H3 are involved in the process of hepatitis B virus DNA replication.	2019
B肝治療Review	Virological Basis for the Cure of Chronic Hepatitis B.	2019
	Biological basis for functional cure of chronic hepatitis B.	2019
	Persistent risk for new, subsequent new and recurrent hepatocellular carcinoma despite successful anti-hepatitis B virus therapy and tumor ablation: The need for hepatitis B virus cure.	2019
	Recent advances in the development of HBV capsid assembly modulators.	2019
その他	Comparative analysis of the antiviral effects mediated by type I and III interferons in hepatitis B virus infected hepatocytes.	2019
	Decellularized human liver scaffold-based three-dimensional culture system facilitate hepatitis B virus infection.	2019