

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) Drug free から HBs 抗原消失を目指す B 型肝炎抗ウイルス療法と
この効果を予測する新規因子の検討

(英語) Anti-viral therapy for hepatitis B aiming at drug free and clearance
of HBs antigen, and analysis of a new factor which predicts anti-viral
effect of the therapy

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人信州大学医学部内科学第二教室 教授 田中榮司

所属 役職 氏名：(英語) Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine,
Professor Eiji Tanaka

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) B 型肝炎抗ウイルス療法の臨床的およびウイルス学的検討

開発課題名：(英語) Clinical and Virological Study for anti-HBV therapy

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 研究員 新海 登

所属 役職 氏名：(英語) Public University Corporation Nagoya City University Graduate School
of Medical Sciences Researcher Noboru Shinkai

分担研究 (日本語) B 型肝炎における抗ウイルス療法の短期・長期治療効果

開発課題名：(英語) Short term and long term outcomes of anti-viral therapies in patients
with chronic hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院 副院長 平松直樹

所属 役職 氏名：(英語) Osaka Rosai Hospital Assistant Director Naoki Hiramatsu

分担研究 (日本語) B 型肝炎における drug free を目指した治療法の検討

開発課題名：(英語) A study of treatment for drug free in hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 部長 鈴木 義之

所属 役職 氏名：(英語) Department of Hepatology, Toranomon Hospital Manager
Yoshiyuki Suzuki

分 担 研 究 (日本語) B型肝炎抗ウイルス療法の臨床的およびウイルス学的検討
 開 発 課 題 名 : (英 語) Clinical and virological study of hepatitis B antiviral therapy
 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長 八橋 弘
 所属 役職 氏名 : (英 語) National Hospital Organization, Nagasaki Medical Center
 Director General, Clinical Research Center Hiroshi Yatsuhashi

分 担 研 究 (日本語) 血清 HBV マーカーと肝組織内ウイルス量との関連の解析
 開 発 課 題 名 : (英 語) Relationship between serum HBV viral markers and intrahepatic viral
 load
 研究開発分担者 (日本語) 学校法人兵庫医科大学 主任教授 西口 修平
 所属 役職 氏名 : (英 語) Hyogo College of Medicine Chief Professor Shuhei Nishiguchi

分 担 研 究 (日本語) B型肝炎の NUC 治療がもたらす宿主 IFN 反応性の変化
 開 発 課 題 名 : (英 語) Change of interferon responsiveness by nucleot(s)ide analogue
 treatments in chronic hepatitis B virus infection
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人広島大学自然科学研究支援開発センター 助教 柘植 雅貴
 所属 役職 氏名 : (英 語) Natural Science Center for Basic Research and Development,
 Hiroshima University, Hiroshima, Japan Assistant professor
 Masataka Tsuge

分 担 研 究 (日本語) HBs 抗原陰性化に関与する因子の臨床的・ウイルス学的検討
 開 発 課 題 名 : (英 語) Clinical and viral factors associated with HBsAg negativity
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 講師 神田 達郎
 所属 役職 氏名 : (英 語) Chiba University, Graduate School of Medicine Associate Professor
 Tatsuo Kanda

分 担 研 究 (日本語) 対象症例の臨床的およびウイルス学的検討
 開 発 課 題 名 : (英 語) Clinical and virological analysis of patients who underwent
 Anti-viral therapy.
 研究開発分担者 (日本語) 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 嘱託常勤医師 姜 貞憲
 所属 役職 氏名 : (英 語) Teine Keijinkai Hospital
 non-regular member of the staff MD for specialized duties
 Jong-hon KANG

分 担 研 究 (日本語) NUC/Peg-IFN シークエンシャル療法および Peg-IFN 単独療法の治療効果と
 その関連因子の検討
 開 発 課 題 名 : (英 語) The efficacy of Peg-interferon mono-therapy and peg-interferon therapy
 given sequentially after long term NUC
 研究開発分担者 (日本語) 日本赤十字社武蔵野赤十字病院 部長 黒崎 雅之
 所属 役職 氏名 : (英 語) Musashino Red Cross Hospital
 Director of department of Gastroenterology and Hepatology
 Masayuki Kurosaki

分 担 研 究 (日本語) Factor X の測定と基礎的解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Measurement of Factor X and its basic analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
客員研究員 村田 一素

所属 役職 氏名 : (英 語) National Center for Global Health and Medicine Guest Researcher
Kazumoto Murata

分 担 研 究 (日本語) B 型肝炎抗ウイルス療法の臨床的検討

開 発 課 題 名 : (英 語) A clinical study on anti-HBV therapy

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 准教授 榎本 大

所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka City University Graduate School of Medicine Associate Professor
Masaru Enomoto

分 担 研 究 (日本語) B 型肝炎抗ウイルス療法の臨床的検討

開 発 課 題 名 : (英 語) Clinical evaluation of anti-viral therapy for hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 学校法人聖マリアンナ医科大学 病院教授 奥瀬 千晃

所属 役職 氏名 : (英 語) St. Marianna University School of Medicine Clinical professor
Chiaki Okuse

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究班は、B 型肝炎の抗ウイルス療法において、**drug free** と HBs 抗原消失を促進する治療法の開発を目的とする。具体的には、以下の 5 課題を軸として研究を遂行した。

1. 核酸アナログ (NUC) /Peg-IFN α シークエンシャル治療の前向き研究

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の多施設共同前向き研究の最終まとめを行った。HBs 抗原量、HBcr 抗原量、肝内 HBV cccDNA 量、IL28B-SNP などの特殊検査項目を含め、全てのデータが平成 28 年 11 月末までに揃った。対象は 95 例で、シークエンシャル治療の効果とその効果を予測する因子を検討した。結果、著効率が 27%であったこと、治療効果予測に切替時の HBs 抗原量と HBcr 抗原量の併用が有用であること、両抗原量は肝細胞中の HBV cccDNA 量を反映することを明らかにした。さらに、著効例では HBs 抗原量と HBcr 抗原量が低下すること、効果判定時点の HBs 抗原量の低下には Peg-IFN 開始時の HBs 抗原量や HBcr 抗原量のみならず、ADV の投与が関連していることを明らかにした。

2. Peg-IFN 単独治療例の共同研究

Peg-IFN 単独治療例の効果とその効果を予測する因子を明らかにするため多施設共同研究を行ってきた。H28 年度までに 112 例の登録があり、臨床データを集積の上この中間解析を行った。症例の蓄積とデータの集積は現在も継続中である。

3. IFN λ 3 の基礎的および臨床的検討

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、アデホビル (ADF) の投与が Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の低下と関連する有意な因子であることが本研究班の前向き研究で明らかになった。一方、基礎研究で、ADF やテノホビル (TDF) などのリン酸基の付いた nucleotide アナログは IFN λ 3 を腸管上皮細胞で誘導することや、この誘導された IFN λ 3 が肝細胞に作用して HBs 抗原の分泌を低下させることを明らかにし、成果は論文として Gut に掲載された。これらの結果から、ADF または TDF を何らかの形で使用することが HBs 抗原量の低下に寄与することが示唆された。

4. TDF/Peg-IFN 併用療法の前向き研究

HBs 抗原消失を促進する新規治療法として、TDF/Peg-IFN 併用療法の前向き研究をパイロット試験として H27 年に計画した。TDF/Peg-IFN 併用療法群は 30 例、コントロールの TDF 単独治療群は 60 例を目標に登録を行い (平成 28 年 2 月～12 月)、登録終了時点で TDF/Peg-IFN 併用群が 32 例、非併用群が 51 例の登録となった。併用群は TDF を 12 週以上継続投与している症例を対象に、Peg-IFN を add-on し 48 週間投与し、その後 TDF のみを継続し 48 週後に効果判定を行う。非併用群は併用群と同じ期間 TDF を単独投与する。これまでの所、安全性に問題はなく、臨床試験は順調に進んでいる。

5. B 型肝炎抗ウイルス療法に関する個別研究

個別研究として、HBs 抗原量の低下を促進する治療法を基礎的および臨床的に検討した。具体的には、IL8 と HBs 抗原産生との関連、NUC 単独療法や Peg-IFN 単独療法の治療効果と HBs 抗原量低下作用、NUC 投与による細胞内環境の変化、肝組織中の HBV cccDNA 量の意義などであり、現在も研究が継続中である。

The studies of our group aim at developing anti-viral therapy of hepatitis B which can achieve drug free and loss of HBs antigen. The following 5 themes are main ones of our project.

1. Prospective study on NUC/Peg-IFN sequential therapy

Data accumulation regarding the prospective study on NUC/Peg-IFN sequential therapy was completed by Nov. 2016, and was analyzed to make final report. Of 95 patients enrolled, 26 (27%) were judged as responders. Baseline levels of HBsAg and HBcrAg were significant factors associated with treatment response. Both levels of the two antigens were shown to be associated with intra-hepatic level of HBV cccDNA. Lower level of HBcrAg at end point was associated with only lower level of HBcrAg at baseline. While, lower level of HBsAg at end point was associated with not only lower levels of viral antigens at baseline but also use of ADV before starting peg-IFN therapy.

2. Cooperative study on single peg-IFN therapy

The cooperative study on single peg-IFN therapy has been done to clarify factors associated with the treatment response. A total 112 patients were registered so far and preliminary analysis was done in 2016. Data accumulation is in progress now.

3. Basic and clinical analysis of IFN λ 3

Basic analysis of IFN λ 3 suggested a hypothesis that orally administered ADF and TDF induce IFN λ 3 production in epithelial cells of the intestine. The induced IFN λ 3 demonstrates anti-viral effect in the liver and reduces production of HBsAg. Those results were reported in Gut. This hypothesis may explain the mechanism by which administration of ADV was associated with decline of HBsAg level in patients who underwent NUC/Peg-IFN sequential therapy.

4. Prospective study on TDF/Peg-IFN add-on therapy

A prospective study on TDF/Peg-IFN add-on therapy which may facilitate HBsAg clearance was planned in 2015. Thirty-two patients with chronic hepatitis B were registered as add-on therapy group and 51 patients were done as control group between Feb. 2016 and Dec. 2016. Peg-IFN was added on patients with TDF therapy for 48 weeks and then followed 48 weeks in the add-on group. TDF therapy was kept on for 96 weeks from the base line in control group. No patient's trouble was reported so far.

5. Analysis of anti-viral treatments for hepatitis B by individual researchers

Treatments which may reduce viral antigen loads were analyze by individual researchers according to their ideas. For example, "relationship between IL-8 and production of HBsAg" and "changes of intracellular environment cause by NUC therapy" were analyzed.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 28 件)

1. Matsumoto A, Imaizumi M, Tanaka Y, Nishiguchi S, Yatsushashi H, Ishida T, Moriyama K, Aoyagi K, and Tanaka E. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface (HBs) antigen, including that complexed with HBs hepatitis B surface antibody. Journal of Gastroenterology (in press)
2. Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, Ogawa S, Ri M, Matsui T, Tamori A, Toyoda H, Ishida T, Iida S, Tanaka Y. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay. Liver Int. 2016 in press.(2016 Dec 19. doi: 10.1111/liv.13349.)
3. Hiramatsu N, Yamada R, Takehara T. The suppressive effect of nucleos(t)ide analogue treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol Hepatol. 2016 ;31(3):546-52.
4. Yokoyama Y, Miyagi T, Hikita H, Yoshioka T, Mukai K, Nawa T, Sakamori R, Ohkawa K, Hiramatsu N, Takahashi T, Suemizu H, Ryo A, Tatsumi T, Takehara T. The Hepatitis B Virus Genotype Affects the Persistence of Viral Replication in Immunodeficient NOG Mice. PLoS One. 2015 ;10(12):e0144775.
5. Nakabori T, Hikita H, Murai K, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Saito Y, Tanaka S, Wada H, Eguchi H, Takahashi T, Suemizu H, Sakamori R, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takehara T.

- Sodium taurocholate cotransporting polypeptide inhibition efficiently blocks hepatitis B virus spread in mice with a humanized liver. *Sci Rep.* 2016 ;6:27782
6. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HLA-DP genes polymorphisms HLA-DP genes polymorphisms associate with hepatitis B surface antigen kinetics and seroclearance during nucleot(s)ide analogue therapy. *Liver Int* 2015 (35), 1290-1302
 7. Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M. Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):180-9.
 8. Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsuhashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* 2016;46(3):E89-99.
 9. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016;6:24767.
 10. Nagaoka S, Komori A, Yatsuhashi H. <Letter> Re: Do hepatic flares really promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance? *Hepatol Res.* 2016;46(7):720.
 11. Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016;46(10):992-1001.
 12. Nishikawa H, Hasegawa K, Ishii A, Takata R, Enomoto H, Yoh K, Kishino K, Shimono Y, Iwata Y, Nakano C, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Iijima H, Nishiguchi S. A proposed predictive model for advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B and its validation. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95, e4679.
 13. Nishikawa H, Nishijima N, Enomoto H, Sakamoto A, Nasu A, Komekado H, Nishimura T, Kita R, Kimura T, Iijima H, Nishiguchi S, Osaki Y. A predictive model for carcinogenesis in patients with chronic hepatitis B undergoing entecavir therapy and its validation. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95, e4832

14. Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes C.N, Akita T, Tanaka J and Chayama K. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones. *Journal of Infection*. 2016, 72(1): 91-102.
15. Urabe A, Imamura M, Tsuge M, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Masaki K, Kobayashi T, Ono A, Nakahara T, Kawaoka T, Hiramatsu A, Kawakami Y, Aikata H, Hayes C.N, Maki N, Ohdan H and Chayama K. The relationship between HBcrAg and HBV reinfection in HBV related post-liver transplantation patients. *Journal of Gastroenterology*. 2016. in press.
16. Tsuge M, Hiraga N, Uchida T, Kan H, Miyaki E, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Abe-Chayama H, Zhang Y, Naswa M.G, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Hayes C.N and Chayama K. Antiviral effects of anti-HBs immunoglobulin and vaccine on HBs antigen seroclearance for chronic hepatitis B infection. *Journal of Gastroenterology*. 2016, 51(11): 1073-80.
17. Naito H, Takeda I, Segawa A, Tsuge M, Maruyama H and Matsumoto M. A case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy after treatment with pegylated interferon alpha-2a in a patient with chronic hepatitis B virus infection. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016, 56(10): 672-77.
18. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsushashi H, Ido A, Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N and Yokosuka O. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *Journal of Gastroenterology*. 2017, 52(1): 113-22.
19. Haga Y, Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, Sasaki R, Wu S, Yokosuka O. Interferon induces interleukin 8 and bone marrow stromal cell antigen 2 expression, inhibiting the production of hepatitis B virus surface antigen from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. Available online 28 March 2017.
20. Haga Y, Kanda T, Nakamura M, Nakamoto S, Sasaki R, Takahashi K, Wu S, Yokosuka O. Overexpression of c-Jun contributes to sorafenib resistance in human hepatoma cell lines. *PLoS One*. 2017 ;12(3):e0174153.
21. Sasaki R, Kanda T, Ohtsuka M, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yokoyama M, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Maruyama H, Miyazaki M, Yokosuka O. Successful Management of Graft Reinfection of HCV Genotype 2 in Living Donor Liver Transplantation from a Hepatitis B Core Antibody-Positive Donor with Sofosbuvir and Ribavirin. *Case Rep Gastroenterol*. 2016 ;10(2):366-372.
22. Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Nakamura M, Sasaki R, Haga Y, Shirasawa H, Yokosuka O. Cooperative effects of hepatitis B virus and TNF may play important roles in the activation of metabolic pathways through the activation of NF- κ B. *Int J Mol Med*. 2016 ;38(2):475-81.
23. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsushashi H, Ido A, Kita

- K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N, Yokosuka O. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol*. 2017 ;52(1):113-122.
24. Tawada A, Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. Prevention of hepatitis B virus-associated liver diseases by antiviral therapy. *Hepatol Int*. 2016 ;10(4):574-93.
 25. Tawada A, Chiba T, Saito T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Arai M, Kanda T, Shinozaki M, Goto N, Nagashima K, Yokosuka O. Utility of Prediction Scores for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Nucleos(t)ide Analogues. *Oncology*. 2016;90(4):199-208.
 26. Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, Orito E, Joko K, Kojima Y, Kimura H, Uchida Y, Hasebe C, Asahina Y, Izumi N. Hepatitis B Surface Antigen Reduction by Switching from Long-term Nucleoside/nucleotide Analog Administration to Pegylated Interferon. *J Viral Hepat* in press
 27. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura IY, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogs: a new potential target for hepatitis B virus infection. *Gut*. 2016 (Epub ahead of print)
 28. Fujii H, Yamaguchi S, Kurai O, Miyano M, Ueda W, Oba H, Aoki T, Enomoto M, Kawada N, Okawa K. Putting "sticky notes" on the electronic medical record to promote intra-hospital referral of hepatitis B and C virus-positive patients to hepatology specialists: an exploratory study. *BMC Infect Dis*. 2016 ;16:410.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 核酸アナログ/Peg-IFN 切替療法の HBs 抗原量低下の長期予後、口頭、松本晶博、西口修平、田中榮司、第 52 回日本肝臓学会総会シンポジウム、2016/5/20、国内
2. 核酸アナログ/Peg-IFN シークエンシャル療法における、治療終了 48 週時の著効と関連する因子、口頭、松本晶博、西口修平、田中榮司、第 20 回日本肝臓学会大会ワークショップ、2016/11/4、国内
3. B 型慢性肝疾患に対する ETV/TDF 長期投与例の肝発癌リスクの検討 ～新規糖鎖マーカーの臨床的意義～、口頭、新海登、熊田卓、田中靖人、第 52 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 6, 2016/05/20, 国内.
4. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay, ポスター, Noboru Shinkai, Shigeru Kusumoto, Shuko Murakami, Shintaro Ogawa, Shinsuke Iida, Yasuhito Tanaka, AASLD 1016 2016/11/14, 国外.
5. 肝炎ウイルス制御例における肝発癌リスクについてー多施設共同研究ー. 口頭. 山田涼子、平松直樹、竹原徹郎. 第 20 回日本肝臓学会 パネルディスカッション. 2016/11/3. 国内
6. HBs 抗原量からみた B 型肝炎に対するインターフェロン治療, 口頭, 長岡進矢, 八橋 弘, 第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 シンポジウム, 2016/5/13, 国内.
7. デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析, ポスター, 玉田陽子, 宮明寿

- 光, 三馬 聡, 田浦直太, 佐藤丈頭, 阿比留正剛, 中尾一彦, 八橋 弘, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内.
8. HBV 持続感染例における HBsAg 量の 3 年間の推移に関する検討, 口頭, 山崎一美, 戸次鎮宗, 釘山有希, 橋元 悟, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 八橋 弘, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8, 国内.
 9. Clinical Utility of HBsAg Quantitative assay, 口頭 Luncheon Symposium, Yatsushashi H. The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016) , 2016/2/21, 国内.
 10. Prevention of HCC development from HBV infection, 口頭, Yatsushashi H., The 12th JSH Single Topic Conference, 2016/9/23, 国内.
 11. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic Hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H., Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga N, Jong-Hon Kang, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M, AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/11-15, 国外.
 12. Features of the metabolic syndrome are associated with lack of serum ALT normalization during therapy for chronic Hepatitis B, ポスター, Scott Fung, Yatsushashi H., Won Young Tak, Mustafa K. Celen, John F. Flaherty, Kyungpil Kim, Robert P. Myers, Mani Subramanian, Stephen D. Ryder, Manoj Sharma, Mindie H. Nguyen, AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/11-15, 国外.
 13. Association between Liver stiffness measurement and serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein among Japanese patients with Hepatitis B, C and NAFLD/NASH, ポスター, Uchida S, Yamasaki K, Hayashi K, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Yatsushashi H., AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/11-15, 国外.
 14. 非アルコール性脂肪性肝炎と HBV 感染に関する検討, 口頭, 榎本平之, 會澤信弘, 西口修平, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/ 国内.
 15. cccDNA を用いた核酸アナログ治療中止基準および肝発癌性に関する検討. 口頭, 長谷川国大, 會澤信弘, 西口修平, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5 国内.
 16. 慢性 B 型肝炎における肝脂肪化の検討. 口頭, 會澤信弘, 飯島尋子, 西口修平. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5 , 国内.
 17. B 型慢性肝疾患における cccDNA と発癌の関連性に対する検討, 長谷川国大, 會澤信弘, 西口修平, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11, 国内.
 18. B 型肝炎ウイルス感染および複製系を用いた薬効評価系の構築, 口頭およびポスター, 柘植雅貴, 茶山一彰, BIO tech アカデミックフォーラム, 2016/5/11, 国内
 19. B 型肝炎ウイルス感染に伴うヒト肝細胞内遺伝子の発現変化の解析, 口頭, 柘植雅貴, 平賀伸彦, 内田宅郎, 菅宏美, 茶山弘美, 今村道雄, 茶山一彰, 第 3 回みなとまちフォーラム, 2016/8/6, 国内

20. HBV 産生細胞株を用いたテノホビル抗ウイルス効果の評価, 口頭, 柘植雅貴, 内田宅郎, 菅宏美, 阿部弘美, 三木大樹, 河岡友和, 平賀伸彦, 今村道雄, 相方浩, 越智秀典, 茶山一彰, 肝炎ウイルス細胞培養系研究会, 2016/9/16, 国内
21. 核酸アナログ先行投与によるインターフェロン反応性の改善. ポスター, 柘植雅貴, 森奈美, 長沖祐子, 河岡友和, 平松憲, 今村道雄, 川上由育, 相方浩, 辻恵二, 川上広育, 茶山一彰, JDDW2016, 2016/11/3, 国内
22. B 型肝炎ウイルス感染に伴うヒト肝細胞内遺伝子の発現変化の解析, 口頭, 柘植雅貴, 平賀伸彦, 茶山一彰, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19, 国内
23. 核酸アナログ投与 B 型慢性肝炎症例に対する HBIG 投与の有効性, 口頭, 柘植雅貴, 川上由育, 茶山一彰, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内
24. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた B 型肝炎ウイルス遺伝子型による感染肝細胞内遺伝子発現変化の検討, 口頭, 柘植雅貴, 内田宅郎, 菅宏美, 阿部弘美, 三木大樹, 河岡友和, 平賀伸彦, 今村道雄, 相方浩, 越智秀典, 茶山一彰, 第 12 回広島肝臓プロジェクト研究センター シンポジウム, 2016/6/25, 国内
25. HBV genotype に伴う核酸アナログ感受性に関する検討, 口頭, 柘植雅貴, 村上英介, 茶山一彰, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内
26. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた B 型肝炎ウイルス遺伝子型による感染肝細胞内遺伝子発現変化の検討, ポスター, 柘植雅貴, 平賀伸彦, 内田宅郎, 菅宏美, 阿部弘美, 三木大樹, 河岡友和, 今村道雄, 相方浩, 越智秀典, 茶山一彰, 日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/15, 国内
27. Evaluation of antiviral effects of a novel site-specific pegylated interferon beta using humanized mouse model. ポスター, Tsuge M, Uchida T, Kan H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, Shimozono R, Iwamura T, Narumi H, Suzuki T, Kainoh M, Taniguchi T, Chayama K. AASLD2016, 2016/11/14, 国外
28. エピジェネティック修飾による B 型肝炎ウイルス増殖制御に関する検討, 口頭, 中本晋吾, 神田達郎, 横須賀収 第 102 回日本消化器病学会総会 2016.4.21. 国内
29. 肝細胞アポトーシス誘導による B 型肝炎ウイルスによる肝線維化阻止を目指して, 口頭, 佐々木玲奈, 神田達郎, 横須賀収 第 102 回日本消化器病学会総会 2016.4.22. 国内
30. HBs 抗原産生と Toll-like receptor を含む自然免疫関連遺伝子に関する検討, 口頭, 芳賀祐規, 神田達郎, 横須賀収 第 52 回日本肝臓学会総会 2016.5.20. 国内
31. B 型肝炎ウイルスにおけるエピジェネティック転写制御機構の検討, 口頭, 中本晋吾, 神田達郎, 佐々木玲奈, 呉霜, Nan New Win, 芳賀祐規, 中村昌人, 横須賀収, 白澤浩. 第 52 回日本肝臓学会総会 2016.5.19. 国内
32. Regulation of Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels through TLR-Associated Genes in Human Hepatocytes. 口頭, Yuki Haga, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka. American Society for Virology 35th Annual Meeting in a workshop, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia, USA, 2016.6.21. 国外
33. Serum microRNA-122 as well as WFA(+)-M2BP is a good predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. ポスター, Masato Nakamura, Tatsuo Kanda, Yuki Haga, Shingo Nakamoto, Shuang Wu, Osamu Yokosuka. The Liver Meeting 2016. The 67th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases, John B. Hynes

Veterans Memorial Convention Center, Boston, MA, USA, 2016.11.14. 国外

34. 肝組織中 HBV cccDNA と血中 HBV マーカーとの関連性—核酸アナログ治療指標との関連を含めて、ポスター、松居剛志、姜 貞憲、木村有志、田中一成、辻 邦彦、真口宏介、第 52 回日本肝臓学会総会、2016 年 5 月 19 日、国内
35. HEPATITIS B CORE RELATED ANTIGEN IN SERA IS THE SURROGATE MARKER FOR HBV COVALENTLY CLOSED CIRCULAR DNA. Poster. Takeshi Matsui , Jong-Hon Kang, Yushi Kimura , Kazunari Tanaka, Kunihiko Tsuji, Hiroyuki Maguchi, Yasuhito Tanaka, EASL 2016 Barcelona, 2016 年 4 月 13 日、国外
36. Nucleotide analogs による IFN- λ 3 および ISG 誘導とその臨床的意義、口頭、村田一素、本多政夫、溝上雅史、第 102 回日本消化器病学会 シンポジウム、2016/4/21-23、国内
37. アデフォビル、テノフォビルによる IFN- λ 3 誘導とその HBs 抗原低下効果、口頭、村田一素、本多政夫、溝上雅史、第 52 回日本肝臓学会総会 ワークショップ、2016/5/19-20、国内
38. Induction of IFN- λ 3 by ADV or TDF in HBV patients、口頭、Murata K, Matsumoto A, Sugiyama M, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Tanaka E, Mizokami M、The 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver、2016/2/20-24、国外
39. IFN- λ 3 induction by nucleotide, not nucleoside, analogs and its clinical significance in HBV patients、ポスター、Murata K, Matsumoto A, Inoue T, Sakamoto M, Sugiyama M, Enomoto N, Tanaka E, Mizokami M、The 67th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、2016/11/13-17、国外
40. Induction of IFN- λ 3 as an additional pharmacological effect of ADV or TDF: A new potential target for HBV infection、口頭、Murata K, Mizokami M、APASL single topic conference (6th HBV conference)、2016/12/16-18、国外
41. B 型慢性肝炎に対する短期エンテカビル先行投与後/PEG-IFN sequential 療法の位置づけ、口頭、榎本 大、西口修平、河田則文、第 52 回日本肝臓学会総会、2016/5/19-20、国内。
42. Sequential therapy with entecavir followed by pegylated interferon- α in Japanese patients with chronic hepatitis B、ポスター、Enomoto M, Tamori A, Kozuka R, Uchida- Kobayashi S, Fukunisi S, Tsuda Y, Higuchi K, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S, Kawada N. Asian Pacific Digestive Week 2016. 2016/11/2-5、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Drug free を目指す B 型肝炎の治療、田中榮司、平成 28 年度 肝炎等克服実用化研究事業 公開報告会「肝炎研究 今、未来」、2016/3/11、国内
2. 肝炎ウイルス疾患の最新治療、肝炎支援セミナー2016 ～今がチャンス！最新肝炎治療～、西口修平、2016/7、国内。
3. B 型肝炎に対する最近の話題、西口修平、医師会学術講演会、2016/9、国内。
4. B 型肝炎、柘植雅貴、平成 28 年度ひろしま肝疾患コーディネーター養成講座、2016/10、国内
5. ウイルス性肝炎の治療に関する最新の知見、柘植雅貴、平成 28 年度ひろしま肝疾患コーディネーター継続研修、2016/9、国内
6. B 型肝炎の最新の話題 神田達郎 千葉大学医学部附属病院 肝臓病教室 2016.8.27. 国内
7. 最新の肝炎治療について 神田達郎 平成 28 年度千葉県肝炎治療コーディネーター養成研修会

2016.10.8. 国内

8. よくわかる B型肝炎について 神田達郎 肝炎健診に行こう!「知ってトクする」ちば肝炎フォーラム 2017.3.26. 国内
9. B型肝炎の基礎と臨床～血液検査の見方、診断、治療～、村田一素、国立国際医療研究センター国府台病院, 2017/3/11, 国内
10. B型肝炎治療の進歩と今後の課題, 榎本 大, B型肝炎医療講演・特措法説明会, 2016/5/28, 国内.

(4) 特許出願

該当なし