

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04168

研究課題名(和文) B型肝炎ワクチン応答とHBV排除の免疫ゲノム解析に基づくキャリア化阻止戦略の構築

研究課題名(英文) Establishment of strategy for the prevention of HBV carriers by HB vaccination - epidemiologic and immunogenomics approach

研究代表者

考藤 達哉 (KANTO, TATSUYA)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・研究センター長

研究者番号：80372613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：HBワクチンによる感染防止効果を規定する免疫・遺伝要因を解明することを目的とした。HBワクチンによるHBs抗体の獲得・維持には濾胞性ヘルパーT細胞-B細胞系列の活性化と接種前の免疫環境が関与していた。乾燥濾紙血法(DBS)を用いて、カンボジアにおけるHBV母子感染状況とHBワクチン接種とワクチンエスケープ変異との関連を明らかにした。DBS法を用いたゲノム解析によりカンボジアHBV感染患者のHLAタイピングを実施し、疾患抵抗性と疾患感受性アリルを同定した。HBV母子感染児にワクチンエスケープ変異を検出した。同家族の爪、毛髪、血液、乾燥臍帯からも血液と同じHBV遺伝子配列を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HBV感染者は世界的に増加する肝疾患関連死の原因であり、大きな健康問題である。HBVの母子感染・水平感染を防止するためには、B型肝炎(HB)ワクチンの接種が推奨されているが、ワクチン応答性・不応答性の機序は未だ明らかではない。本研究は、HBワクチン効果規定因子を、日本とカンボジアにおける成人・小児を対象として免疫・遺伝要因、ウイルスゲノムの面から包括的に解析した。本研究によって、HBワクチン効果には免疫細胞活性化(TFH、B細胞)、サイトカイン(IFN- γ)、HLA-DPアリル、ワクチンエスケープ遺伝子変異が関与することが明らかになり、HBV感染症の制御に繋がる重要な示唆が得られた。

研究成果の概要(英文)：Hepatitis B (HB) vaccine is a key for the prevention of mother-to-child transmission (MTCT) or horizontal transmission of HBV. We sought to clarify immunological, viral and host genomic factors for the response of HB vaccine in Japan and Cambodia. We showed that the activation of follicular helper T cells, B cells and IFN- γ are involved in the acquisition and maintenance of anti-HBs in adults. In Cambodia, dried blood spots (DBS) were collected for the analysis on prevalence of HBV infection. Overall HBsAg seroprevalence was 4.39% in mothers and 0.56% in children. We identified vaccine escape mutant (VEM) of HBV, including G145R/A, in infants who was not given birth-dose HB vaccine. We established DBS-based haplotyping HLA. We found that HLA-DPB1*04:01 was associated with resistance, and HLA-DPB1*13:01 with susceptibility to HBV in Cambodians, respectively. We found VEM in mothers and infants who failed to prevent MTCT, which was also detected in hair, nail and placental cord tissue.

研究分野：肝臓病学、免疫学

キーワード：B型肝炎ワクチン 母子感染 水平感染 カンボジア 乾燥濾紙血法(DBS) HLA ワクチンエスケープ変異

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

HBV による肝硬変、肝がん死を減少させるためには、1) HBV 感染防止、2) HBV 慢性化防止、3) HBV 排除による肝硬変・肝がんへの進展防止が対策として重要である。HBV 高浸淫国では、母子感染防止対策としてユニバーサル HB ワクチンが実施されており、HBV キャリア率の顕著な低下を認めている。本邦でも 2016 年からユニバーサル・HB ワクチンが導入された。HB ワクチン効果には免疫系の活性化が重要である。HB ワクチン不成功児ではワクチンエスケープ変異株 (VEM) の関与が想定されている。また、B 型慢性肝疾患の病態に特定の遺伝要因 (HLA 等) の関与が報告されている。以上より、HBV キャリア化を阻止する戦略を構築するためには、様々なコホートを対象として、HB ワクチン応答性・不応答性、HBV 排除・非排除の機序を免疫・ゲノム解析によって解明する必要がある。

2. 研究の目的

日本とカンボジアにおける HB ワクチン接種者 (小児・成人)、B 型肝炎患者 (成人・小児)、母子感染例 (HB ワクチン不成功例含む) における免疫応答とウイルスゲノム、ホストゲノムを包括的に解析し、HBs 抗体獲得と HBV 排除に関する免疫・ゲノム因子を同定する。

3. 研究の方法

(1) HB ワクチン応答性・不応答性の機序の解明:

HB ワクチン接種者 (健康成人) における HBs 抗体獲得、HBs 抗体価、HBs 抗体の維持に関する臨床因子、免疫因子 (免疫細胞・サイトカインの動態) を検討する。母子感染が成立した児における HBV ゲノムを解析し、ワクチンエスケープ変異の有無、頻度、体内存在部位 (髪、爪、血液、臍帯) における相同性を検討する。成人 B 型急性肝炎、慢性肝炎患者の HBs 抗原消失、HBs 抗体獲得に関する臨床因子、免疫因子、遺伝要因を検討する。

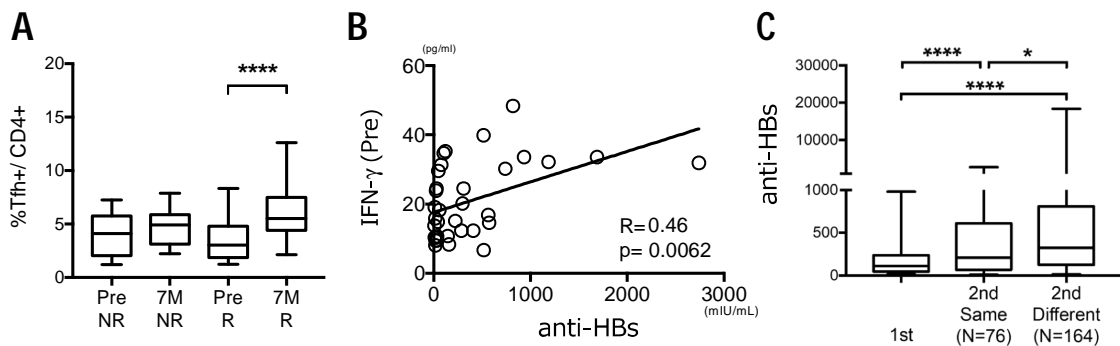
(2) カンボジアにおける HBV 母子感染状況の検討とウイルス・ホストゲノム解析

カンボジア国において母親と子のペアで乾燥濾紙血法 (DBS) を用いて血液を採取し、HBs 抗原・抗体、HCV 抗体等の検出率を血清検体と比較し、血清疫学調査における DBS 法の有用性を検討する。同 DBS 検体からホストゲノム DNA を抽出し、HBV 感染者の病態に関する遺伝要因を解析する。

4. 研究成果

(1) HB ワクチン応答性・HBs 抗体維持機構の解析 (考藤 達哉)

S 大学保健管理センターにおける学生 (3755 名) および再接種を行った職員 (447 名) のワクチン接種記録、新規接種者の PBMC を解析し、HBs 抗体獲得率、HBs 抗体維持率との関連を検討した。また HBs 抗体消失例に対する Booster ワクチンの効果に関して検討した。初回 HB ワクチン接種後に HBs 抗体を獲得した群 (R) では、非獲得群 (NR) に比較して濾胞性ヘルパー T 細胞 (TFH) が増加していた (図 A)。獲得 HBs 抗体価の多寡には接種前免疫環境 (IFN- γ 、CXCL9、CXCL10 高値) が関与していた (図 B)。5 年以上 HBs 抗体価を維持している群では、メモリー B 細胞、抗体産生細胞が高値であった。初回と Booster 時とワクチン種別を変更した群で HBs 抗体獲得率が向上した (図 C) (1)。B 型急性・慢性肝炎患者の免疫細胞の網羅的解析によって、HBs 抗原消失には CXCL9、CXCL10、CXCL13、IL-21 の上昇と TFH の誘導が重要であることを明らかにした。TFH-B 細胞系列を効果的に活性化する免疫アジュバントのスクリーニング系を樹立した。TLR アゴニストによる形質細胞様樹状細胞の賦活が TFH 細胞誘導に重要であり、ワクチンアジュバントとしても期待できることを明らかにした。



(2) カンボジアにおける DBS 法を用いた感染状況調査 (田中 純子)

2016-2017 年に WHO WPRO、WHO カンボジア、カンボジア王国保健省、アメリカ CDC と共同で「カンボジア王国における全国調査」を実施し、4,541 人 (5~7 歳児 2,518 人とその母親 2,023 人) を対象に乾燥濾紙血法 (DBS) による血液採取を行った。本研究では、この調査により得られた 4,541 検体について、HBV マーカー (HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HBV DNA) を測定した。HBs 抗原陽性率は小児 0.5%、母親 4.7% であり、HBc 抗体陽性率は小児 3.3%、母親 27.9%、HBs 抗体陽性率は小児 30.9%、母親 33.0% であった。また、4,541 人のうち 921 人については、DBS 検体と同時に採血した血清検体の HBs 抗原検査結果と比較したところ、感度 92% (24/26)、特異度 100% (895/895) であった。HBV DNA 陽性は 82 例であり、Sequence 解析の結果、約 3.0kbp の塩基配列が得られた。HBs 抗原陽性かつ HBV DNA 陽性であり WA 領域のシーケンスが可能であった母 70 名と児 12 名に関して系統樹解析を行ったところ、

genotype C (80.49%) をカンボジア全体で認め、genotype B (19.51%) はベトナムとの国境近傍に認めた。S gene 変異を伴う 17 名の母親から出生した児のうち、Hep-BD 接種既往がある児 12 名には S gene 変異を認めず、Hep-BD 接種既往がない児 5 名には S gene 変異を認めた。また、本研究で同定された determinant region の S gene 変異は P120S、T/I126N、P127S/T/A、T131I/N、M133T、F134、G145R/A であった(2)(Table)。

(3)DBS 法を用いたゲノム解析基盤の確立(西田 奈央)

乾燥濾紙血法 (DBS 法)を用いたゲノム解析の技術基盤を開発した。DBS 法 (Hema Spot、スマイテスト EX-R&D)を用いて、カンボジア

人 HBV 感染患者 497 検体から収集した DBS からゲノム DNA を抽出した。DBS 抽出ゲノムを用いた全ゲノム増幅反応 (WGA) と、ゲノム DNA を用いた場合の TaqMan 法による SNP タイピングの結果が 100%一致し

たことから、DBS 検体は WGA-DNA ゲノム解析に応用可能であることを確認した。カンボジア人 HBV 感染患者 497 検体から DBS 抽出ゲノム DNA を用いて HLA-DPB1 タイピング(PCR-Luminex 法)を実施し、疾患抵抗性 HLA-DPB1*04:01 と疾患感受性アリル HLA-DPB1*13:01 を明らかにした(表)。

(4) HB ワクチン不成功小児における HBV ゲノム解析(小松 陽樹)

Mother					Child					Notes	
Isolate ID	Age class	HBsAg/ Anti-HBs	Genotype/ sub-genotype	Mutant	Isolate ID	Age	HBsAg/ Anti-HBs	Genotype/ sub-genotype	Mutant	HB- BD/ Penta	Reported Function
C174493m	40-49	+/-	C1	P127S	C174492c	5	+/-	C1	P127S	-/3	Altered hydrophilicity, electrical charge and acidity of the loop
C171229m	30-39	+/-	C1	G145R	C171228c	5	+/-	C1	-	-/3	Vaccine Escapes Mutant
C170329	30-39	+/-	B2/C2	M133T	C170328	6	-/+	-	-	+/3	Rescue of virion secretion
C171039	30-39	+/-	†B	M133T	C171038	6	-/+	-	-	+/3	Rescue of virion secretion
C171118	20-29	+/-	†C	T131N, M133T	C171117	5	-/-	-	-	+/3	Rescue of virion secretion, Rescue of virion secretion
C171550	20-29	+/-	C1	G145A	C171549	6	-/+	-	-	-/3†	Vaccine Escapes Mutant
C172116	20-29	+/-	C1	P127A	C172115	6	-/-	-	-	+/1†	Unclear
C173073	30-39	+/-	†C	I126N	C173072	5	-/-	-	-	+/3	Vaccine Escapes Mutant
C173429	20-29	+/-	†C	P127T	C173428	6	-/+	-	-	-/3†	Unclear
C173706	30-39	+/-	†C	P127T, G145R	C173705	5	-/-	-	-	+/3†	Unclear, Vaccine Escapes Mutant
C173764	20-29	+/-	C1	F134L	C173763	5	-/+	-	-	+/3	Lower reactivity in HBsAg assay
C173866	20-29	+/-	C1	P127T	C173865	6	-/+	-	-	NA/ 3†	Unclear
C174337	30-39	+/+	C1	T131P, G145R	C174336	6	-/+	-	-	+/3	Unclear, Vaccine Escapes Mutant
C174478	20-29	+/+	C1	T131I	C174477	6	-/+	-	-	+/3	Altered hydrophilicity, electrical charge and acidity of the loop
C174483	20-29	+/-	†C	I126N	C174482	5	-/-	-	-	+/2	Vaccine Escapes Mutant
C174269	30-39	+/+	†C	I126N	C174268	5	-/+	-	-	+/3	Vaccine Escapes Mutant
C170464	30-39	+/-	†C	T131N	C170463	5	-/-	-	-	+/3	Rescue of virion secretion

HB-BD: Birth dose Hepatitis B vaccine, Penta: Pentavalent vaccine including Hepatitis B Vaccine, HBsAg: Hepatitis B surface antigen, Anti-HBs: Hepatitis B surface antibody, M: Male, F: Female, NA: No information about immunization status, †: Full-length genome cannot be done, ‡: Immunization status was taken on recall memory of parents/guardians because no yellow book in hand during survey

	count	%	count	%		lower	upper
01:01	5	2.8	12	2.3	7.35E-01	1.20	0.42 3.45
02:01	17	9.4	47	9.1	8.93E-01	1.04	0.58 1.86
02:02	5	2.8	29	5.6	1.28E-01	0.48	0.18 1.26
03:01	20	11.1	71	13.8	3.64E-01	0.78	0.46 1.33
04:01	8	4.4	101	19.6	1.52E-06	0.19	0.09 0.40
04:02	6	3.3	19	3.7	8.29E-01	0.90	0.35 2.30
05:01	32	17.8	50	9.7	3.75E-03	2.02	1.25 3.26
13:01	52	28.9	84	16.3	2.39E-04	2.09	1.40 3.11
14:01	8	4.4	26	5.0	7.50E-01	0.88	0.39 1.97
17:01	2	1.1	9	1.7	5.58E-01	0.63	0.14 2.96
21:01	10	5.6	21	4.1	4.05E-01	1.39	0.64 3.00
105:01	2	1.1	9	1.7	5.58E-01	0.63	0.14 2.96
296:01	6	3.3	19	3.7	8.29E-01	0.90	0.35 2.30
others	7	3.9	19	3.7	9.00E-01	1.06	0.44 2.56

B型肝炎母子感染予防不成功例において、S抗原変異株(ワクチンエスケープ株/G145R等)の有無をサンガー法と次世代シーケンス法を用いて検討した。Breakthrough infectionで罹患した児25例中、6例にG145Rワクチン変異株(majorクローン:2例、minorクローン4例)が検出された。Majorクローンだけでなくminorクローンとして存在するS抗原変異株も母子感染予防不成功に關与している可能が示唆された。



HBV遺伝子変異の新たな病態解明を目的として、採取の容易な爪や毛髪を用いたHBV遺伝子解析を実施した。80名のHBVキャリアにおいて、HBVDNA陽性率は爪が90%、毛髪が約80%であった。HBVキャリアの約60%では爪からHBsAgが検出され、免疫染色でも陽性であった(図)。母子感染予防不成功

であった4家族を対象に、爪、毛髪、血液を用いてHBV全遺伝配列を決定し、分子系統樹解析を実施した。4家族の爪と毛髪のHBV遺伝子配列は血液の配列とそれぞれ家族別に同じクラスターを形成した。母子感予防不成功2家族において、臍帯と爪からワクチンエスケープ変異株を検出した。臍帯のminorクローンワクチン変異株は児でmajorクローンとはならず、そのままminorクローンとして児で持続感染していた。ワクチン変異株はminorクローンのままbreakthrough infectionを生じさせると考えられた。HBVキャリア児に対するペグインターフェロン療法において、著効例は非著効例と比べて血清中のCXCL9, 10, 11, 13が治療開始24週までに高い値を認めた。医療従事者に対するHBワクチン接種の国際基準(適切な抗体価)について、英国とドイツの医師と検討し論文発表した(3)。

<引用文献>

1. Doi H, Yoshio S, Yoneyama K, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida H, **Kanto T**. Immune Determinants in the Acquisition and Maintenance of Anti-HBs in Adults After First-Time Hepatitis B Vaccination. *Hepatology Communications* 2019, 3(6):812-824.
2. Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, **Tanaka J**, Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers, *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 3857.
3. **Komatsu H**, Klenerman P, Thimme R. Discordance of hepatitis B vaccination policies for healthcar workers between the USA, the UK, and Germany. *Hepatol Res*. 2020 ;50(3):272-282.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Doi H, Yoshio S, Yoneyama K, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida H, Kanto T	4. 巻 3
2. 論文標題 Immune Determinants in the Acquisition and Maintenance of Anti-HBs in Adults After First-Time Hepatitis B Vaccination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 812-824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/hep4.1357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshio S, Mano Y, Doi H, Shoji H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Korenaga M, Sugiyama M, Mizokami M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T	4. 巻 18
2. 論文標題 Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 122268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1172/jci.insight.122268.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, Tanaka J.	4. 巻 37
2. 論文標題 Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 363-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jvh.12828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki K, Tanaka J, Kurisu A, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Sugiyama A, Yasaka T, Shirahama S.	4. 巻 90
2. 論文標題 Natural course of persistent hepatitis B virus infection in HBe antigen-positive and -negative cohorts in Japan based on the Markov model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 1800-1813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/jmv.25260.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ohisa M, Akita T, Tanaka J	4. 巻 53
2. 論文標題 Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1196-1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00535-018-1467-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawai H, Nishida N, Khor SS, ,et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-26217-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi H, Morikawa K, Kanto T.	4. 巻 a0026254
2. 論文標題 Immunity against hepatitis B virus and HBV vaccines.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLS	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida N, Sugiyama M, Sawai H, Nishina S, Sakai A, Ohashi J, Khor SS, Kakisaka K, Tsuchiura T, Hino K, Sumazaki R, Takikawa Y, Murata K, Kanda T, Yokosuka O, Tokunaga K, Mizokami M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.29876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J	4. 巻 47
2. 論文標題 Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1329-1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo J, Do SH, Yamamoto C, Nagashima S, Chuon C, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J,	4. 巻 12
2. 論文標題 Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0177248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto M, Chuon C, Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Svay S, Hok S, Lim O, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Matsuo J, Takahashi K, Tanaka J	4. 巻 48
2. 論文標題 A seroepidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 E172-E182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M	4. 巻 25
2. 論文標題 rends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 363-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvh.12828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Usefulness of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res	6. 最初と最後の頁 355-363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ko K, Takahashi K, Nagashima S, Yamamoto C, Ork V, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Chuon C, Shafiqul Hossain M, Mao B, Tanaka J	4. 巻 20
2. 論文標題 Existence of hepatitis B virus surface protein mutations and other variants: demand for hepatitis B infection control in Cambodia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1186/s12879-020-05025-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Chikako, Nagashima Shintaro, Isomura Mitsuo, Ko Ko, Chuon Channarena, Akita Tomoyuki, Katayama Keiko, Woodring Joseph, Hossain Md. Shafiqul, Takahashi Kazuaki, Tanaka Junko	4. 巻 10
2. 論文標題 Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60703-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ork V, Woodring J, Shafiqul Hossain M, Wasley A, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Ko K, Mao B, Tanaka J,	4. 巻 37
2. 論文標題 Hepatitis B surface antigen seroprevalence among pre- and post-vaccine cohorts in Cambodia, 2017	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 5059-5066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2019.06.073.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka J, Akita T, Ko K, Miura Y, Satake M	4. 巻 49
2. 論文標題 Epidemiological research group on Viral hepatitis and it's long term course, MHLW, Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: From an epidemiological point of view	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 990-1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13417.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu Haruki, Klenerman Paul, Thimme Robert	4. 巻 50
2. 論文標題 Discordance of hepatitis B vaccination policies for healthcare workers between the USA, the UK, and Germany	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 272 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu Haruki, Inui Ayano, Suzuki Yasuto, Sugiyama Masaya, Fujisawa Tomoo	4. 巻 19
2. 論文標題 Deep sequencing of hepatitis B surface antigen gene in the preserved umbilical cords in immunoprophylaxis failure against mother-to-child HBV transmission	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4624-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 Doi H, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida H, Yoneyama K, Kanto T.
2. 発表標題 Critical immune determinants of durable anti-HBs titers in adults who were given first-time hepatitis B vaccination.
3. 学会等名 AASLD2018, San Francisco, USA, November 9-13. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshio S, Doi H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Aoki Y, Osawa Y, Korenaga M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, Kanto T
2. 発表標題 CXCL13 and IL-21 are potential biomarkers associating with HBsAg loss in patients with acute or chronic hepatitis B.
3. 学会等名 AASLD2018, San Francisco, USA, November 9-13. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥弘義、米山啓一郎、考藤達哉.
2. 発表標題 B型肝炎ワクチン接種によるHBs抗体獲得と高抗体価に寄与する免疫機構の解析.
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 2018.6.14 ~ 15
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸山博子、西田奈央、土浦貴代、溝上雅史、佐々木裕、田中純子、考藤達哉.
2. 発表標題 乾燥濾紙法 (DBS) を用いたB型肝炎病態関連宿主ゲノム解析法の開発
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会 2018.6.14 ~ 15.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土肥弘義、米山啓一郎、考藤達哉
2. 発表標題 成人でのB型肝炎ワクチン接種における獲得抗体価と長期維持の寄与因子
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会. 2018.11.1~2.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸山博子、西田奈央、溝上雅史、田中純子、佐々木裕、考藤達哉
2. 発表標題 B型肝炎における乾燥濾紙法 (DBS) を用いた病態関連宿主ゲノム解析法の開発と臨床応用.
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会大会. 2018.11.1~2.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Setoyama H, Nishida N, Sasaki Y, Tanaka J, Kanto T.
2. 発表標題 Establishment and application of the dried blood spots (DBS) genotyping of genes involving in HBV infection or pathogenesis: A comparative analysis of healthy donors and patients with chronic HBV infection.
3. 学会等名 AASLD2018, San Francisco, USA, November 9-13. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ko Ko, 大久真幸, 杉山文, 秋田智之, 田中純子
2. 発表標題 Systematic Review and Meta-analysis on prevalence of Hepatitis B and C infection in Myanmar
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会 (JDDW 2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka J
2. 発表標題 Epidemiology of hepatitis B virus in Japan and Asia
3. 学会等名 第22回日本肝臓学会 (JDDW 2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka J
2. 発表標題 Epidemiology of HBV and HCV infections in Japan from the viewpoint of viral hepatitis eradication
3. 学会等名 The 3rd MYONGJI INTERNATIONAL LIVER SYMPOSIUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka J
2. 発表標題 Pathway from the Epidemiological Point of View; Moving towards the Elimination of HBV & HCV in Japan
3. 学会等名 2018 APASL Single Topic Conference on Hepatitis B Virus Taipei, Taiwan(Taipei) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本周子, 永島慎太郎, Chuon Channarena, Ko Ko, 大久真幸, 秋田智之, 片山恵子, 高橋和明, 田中純子
2. 発表標題 DBSを用いた肝炎ウイルスマーカー測定の検出効率の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会, (大阪)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chuon Channarena, Ko Ko, 永島慎太郎, 山本周子, 山下真未, 秋田智之, 杉山文, 大久真幸, 片山恵子, Ork V, Md Shafiqul H, 田中純子
2. 発表標題 カンボジアにおけるHBユニバーサルワクチン導入後に出生した児におけるHBV感染状況把握のための血清疫学研究：層化無作為抽出法による全国調査
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会, (大阪)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka J, Woodring J, Vichit O, Wasley A, Bunsoth M, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Ko K, Hossain MS
2. 発表標題 Sero-prevalence of Hepatitis B surface antigen among 5-7 years old children and their mothers in Cambodia by nationwide multi-stage stratified random sampling strategy
3. 学会等名 53rd the international liver congress 2018 (EASL) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田奈央、杉山真也、澤井裕美、大橋順、Seik-Soon Khor、土浦貴代、徳永勝士、溝上雅史
2. 発表標題 B型肝炎ワクチンの効果に対するHLA class II遺伝子型の影響
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第63回大会、横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田奈央、杉山真也、澤井裕美、大橋順、Seik-Soon Khor、土浦貴代、徳永勝士、溝上雅史
2. 発表標題 B型肝炎ワクチンの応答性に関わるHLA-DRB1-DQB1ハプロタイプとBTNL2遺伝子
3. 学会等名 第27回日本組織適合性学会大会、松本
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Takayo Tsuchiura, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami,
2. 発表標題 Effects of HLA class II genotypes on a response to HB vaccine in Japanese population
3. 学会等名 ASHG2018, San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Komatsu H
2. 発表標題 A novel approach for the diagnosis of chronic hepatitis B virus infection using nails and hair.
3. 学会等名 第36回欧州小児感染症学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松陽樹
2. 発表標題 B型肝炎ワクチンの今後の課題
3. 学会等名 第50回小児感染症学会・福岡
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄
2. 発表標題 母子感染予防不成功例における保存臍帯を用いたHBV遺伝子解析
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会・東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 由雄祥代、田中純子、考藤達哉
2. 発表標題 HBVウィンドウ期から排除に至る経時的・網羅的免疫応答解析
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Doi, S. Yoshio, Y. Sakamoto, T. Shimagaki, H. Kawai, N. Nishida, Y. Osawa, H. Yoshida, K. Yoneyama, M. Mizokami, T. Kanto.
2. 発表標題 Critical role of B cell lineage in dictating response and non-response to hepatitis B vaccine; A retrospective and prospective study with healthy adults.
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of AASLD, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥弘義、由雄祥代、島垣智成、杉山真也、吉田仁、米山啓一郎、溝上雅史、考藤達哉
2. 発表標題 B型肝炎ワクチンによる抗体獲得における免疫細胞ダイナミクスの重要性
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会・第25回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥弘義、米山啓一郎、考藤達哉
2. 発表標題 B型肝炎ワクチンによるHBs抗体獲得機序の検討
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Sohji Nishina, Aiko Sakai, Keisuke Kakisaka, Keisuke Hino, Ryo Sumazaki, Yasuhiro Takikawa, Kazumoto Murata, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami.
2. 発表標題 HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and BTN2L2 gene associate with response to a hepatitis B vaccine.
3. 学会等名 American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamamoto C, Nagashima S, Svay S, Hok S, Do HS, Chuon C, Fujii H, Fujimoto M, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J,
2. 発表標題 Distribution of HCV genotype and estimation of HCV genome mutation rate per year in Cambodia and Vietnam,
3. 学会等名 24th International Symposium on Hepatitis C virus and Related Viruses(HCV2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanaka J, Estes C, Razavi H
2. 発表標題 Economic impact of HCV treatment-Japan, 2015-2030
3. 学会等名 24th International Symposium on Hepatitis C virus and Related Viruses(HCV2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Channarena Chuon、山本周子、Ko Ko、Muzembo Basilua Andre、Somana Svay、Sirany Hok
2. 発表標題 Prevalence of hepatitis B virus infection and characteristics of HBV genomes by full-length genome analysis among adult population in Cambodia
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会、
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本真弓、永島慎太郎、Ko Ko、Channarena Chuon、大久真幸、秋田智之、片山恵子、松尾順子、田中純子
2. 発表標題 カンボジア小学生を対象とした出生時HBワクチン導入前後のHBV感染に関する疫学的検討、
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下真未、山本周子、永島慎太郎、Ko Ko、杉山文、松尾順子、田中純子
2. 発表標題 HBV母子感染事業における妊婦集団のHBs抗原陽性率と感染防止に関する疫学的考察
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永島慎太郎、山本周子、杉山文、Ko Ko、Channarena Chuon、山下真未、Muzembo Basilia Andre、秋田智之、片山恵子、田中純子
2. 発表標題 医療系学生を対象としたB型肝炎ワクチン接種後の抗体獲得率に関する疫学的研究
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Setoyama H, Nishida N, Tanaka J, Mizokami M, Sasaki Y, Kanto T
2. 発表標題 Development of a dried blood spot-based host genome analysis method for hepatitis B-related genes and its clinical application in Cambodia.
3. 学会等名 AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ko K, Nagashima S, Yamamoto C, Akita T, Ohisa M, Sugiyama A, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J
2. 発表標題 18 years follow-up large cohort study on epidemiology of hepatitis C among hemodialysis patients, their long-term prognosis and related risk factors.
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C virus and Related Viruses(HCV2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka J, Sugiyama A, Ko K, Yamamoto C.
2. 発表標題 Epidemiological Assessment of the interventions for elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Japan.
3. 学会等名 AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Yong Poovorawan, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami
2. 発表標題 Host factors associated with HBV related HCC in Asian populations
3. 学会等名 AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 B型肝炎ワクチンに対する免疫応答性に関わる遺伝子	発明者 西田奈央、溝上雅史、徳永勝士	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-200888	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
http://www.ncgmkohnodai.go.jp/kanen_meneki/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西田 奈央 (Nishida Nao) (50456109)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・上級研究員 (82610)	
研究分担者	田中 純子 (Tanaka Junko) (70155266)	広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・教授 (15401)	
研究分担者	小松 陽樹 (Komatsu Haruki) (80424711)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	
研究協力者	瀬戸山 博子 (Setoyama Hiroko)	熊本労災病院・消化器科・部長	