

肝炎研究10年戦略の進捗等について

※ 本資料は、AMED 研究開発課題データベース (AMED find) 上に 2020 年 12 月時点ですでに公開されている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、B 型肝炎創薬実用化等研究事業）の成果論文一覧、B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.2 版）、C 型肝炎治療ガイドライン（第 8 版）、肝硬変診療ガイドライン 2020（改訂第 3 版）、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）を参考に作成した。行政・疫学研究については、肝炎等克服政策研究事業の成果報告書を参考に作成した。

1. 臨床研究

(1) B 型肝炎

○ インターフェロン（IFN）治療成績について

- ・ 本邦における臨床試験において、HBe 抗原陽性の B 型肝炎に対する Peg-IFN α -2a 90 μ g/180 μ g の 48 週治療による投与終了後 24 週時点での治療効果（HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA 5.0 log copies/ml 未満かつ ALT 40 U/L 以下）は、17.1%/19.5% に認められた。また、HBe 抗原陰性の B 型肝炎に対し同薬剤の 48 週治療による投与終了後 24 週時点でのウイルス学的治療効果（HBV DNA 4.3 log copies/ml 未満）は、37.5%、37.9% に認められた。（1、2）

○ 核酸アナログ製剤について

- ・ IFN による治療効果が期待し難い症例では、核酸アナログ製剤の継続投与が行われている。（1）
- ・ 本邦における ETV の naïve 例に対する成績は、DNA 陰性化率が 1 年目 77-88%、4 年目 96%、ALT 正常化率が 1 年目 83-87%、4 年目 93%、HBe 抗原セロコンバージョン率が 1 年目 12-20%、4 年目 38% であった。（1、3、4、5）
- ・ 本邦における国内第 3 相臨床試験の TDF の naïve 例に対する投与 1 年時点での成績は、DNA 陰性化率（HBV DNA 2.1 log copies/ml 未満）が 77%、ALT 正常化率が 75%、HBe 抗原セロコンバージョン率が 9% であった。（1、6）
- ・ 本邦における第 3 相臨床試験国際共同試験の日本人の TAF の naïve 例に対する投与 1 年時点での成績は、DNA 陰性化率（HBV DNA 29 IU/ml 未満）が 75%、ALT 正常化率が 87%、HBe 抗原セロコンバージョン率が 2.9% であった。（1、7）
- ・ 核酸アナログ製剤の長期内服の安全性は確立していない。（1）
- ・ TDF の長期投与では腎機能障害、低 P 血症、骨密度の低下を認めることがある。（1）
- ・ 耐性ウイルスの出現について、ETV は投与 3 年目で 3.3% であるが、naïve 例に対する TDF や TAF 投与例で耐性ウイルス出現の報告はない。（1、8）
- ・ 胎児への安全性は TDF を除いてエビデンスがない。（1）

- ・ 核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の一つとして施行されている sequential 療法について、肝炎等克服実用化研究事業「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」(H27~29 年度、研究代表者：田中榮司) で有効性と安全性の評価を目的とする前向き試験を行ったが、有意な治療効果の向上は認めなかった。(9)
- ・ 核酸アナログ製剤投与中の B 型肝炎症例で、Peg-IFN α sequential 療法の効果を検討し、HBs 抗原量低値と HB コア関連抗原量低値が著効予測因子として抽出された。(10)

○ 小児について

- ・ 母子感染や水平感染で小児期に HBV に感染した患者は、genotype C が最も多かった (83 %)。水平感染の場合、genotype A または B に感染している頻度が高いことが報告された。(11)
- ・ ワクチンの一次反応は、接種 1 年後と 2 年後の HBs 抗体力価に関連しており、低反応者の 54.2 % の HBs 抗体の力価は、2 年間維持されなかった。(12)
- ・ B 型慢性肝炎 (小児、genotype C) に対する核酸アナログ製剤と IFN 併用療法が、HBs 抗原や HBV DNA の低下に有効であることが報告された。(13)
- ・ 小児・若年者の B 型肝炎症例のフォローアップ時に、AFP の定期的な測定が発がんモニタリングに有用であることが示唆された。(14)

○ その他

- ・ HBV キャリアの急性肝不全または遅発性肝不全患者の 4 分の 1 が、免疫抑制剤使用中の HBV 再活性化によるものであった。(15)

(2) C 型肝炎

○ DAAs について

- ・ C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する主な DAAs の国内第 3 相臨床試験における治療成績 (初回治療) (16、17、18、19、20、21、22、23)

Genotype 1	SVR 12
DCV+ASV (ダクラタスビル/アスナプレビル)	80~90 % ※SVR 24
SOF/LDV (ソホスブビル/レジパスビル)	99 %
EBR+GZR (エルバスビル/グラゾプレビル)	96.5~97.1 %
GLE/PIB (グレカプレビル/ピブレントスビル)	99.1~100 %
Genotype 2	SVR 12
SOF/RBV (ソホスブビル/リバビリン)	95~98 %
SOF/LDV (ソホスブビル/レジパスビル)	96 %
GLE/PIB (グレカプレビル/ピブレントスビル)	97.8~100 %

- ・ 非代償性肝硬変に対する初回治療のソホスブビル/ベルパタスビル (SOF/VEL) の国内第 3 相臨床試験成績は、SVR12 が 92 % (Genotype 1b 98 %、Genotype 2 89 %)。(16、24)

- ・ Genotype 3 の C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する GLE/PIB の SVR12 は 83.3 %。
(25)
- ・ GLE/PIB の 8 週間または 12 週間レジメンは、重度の腎障害を有する患者、DAA の治療歴がある患者、肝硬変、または肝移植後の黄疸を有する患者など、治療が困難な集団でも、肝移植後に HCV 感染が再発した患者に対して有効かつ安全である。(25、26)
- ・ 多重・多剤耐性変異ウイルスに対して、GLE/PIB が一定の有効性が示されているものの、NS5A 領域 P32 欠失が存在する症例では治療不成功となっており、いまだに有効な治療法が存在しない。(16、25)
- ・ 男性、血液透析を長く受けている患者ほど HCV 抗体陽性率が高く、透析患者における HCV キャリアの割合は 6.5 % である。CKD 患者・透析患者に、積極的に抗ウイルス治療を行うべきである。(16、27、28)
- ・ 肝硬変患者を対象とした SOF/VEL の real world での有効性は、国内第 3 相試験と同様であったが、肝疾患に関連した治療中止や死亡が発生した。肝予備能が不良な患者では、SVR 後に肝予備能の改善が継続するかどうかは慎重な経過観察が必要である。
(29)
- 小児について
 - ・ 最近 10 年間で、HCV genotype 2 の症例が有意に増加している。小児における PEG/RBV 併用療法の SVR 率は、genotype 1 で 72 %、genotype 2 で 100 % であった。(30)
 - ・ 最近 20 年間の小児 HCV の感染経路の 99 % が母子感染となっており、2006~2015 年の 10 年間では genotype 2 が 64 % を占めている。2019 年 8 月から 12 歳以上の C 型慢性肝炎症例に GLE/PIB が承認されている。(16、31、32)

(3) 肝硬変

- 非観血的検査法について
 - ・ NAFLD の肝線維化を予測するための FIB4-index のカットオフ値は年齢とともに増加した。(33)
 - ・ NAFLD の有病率と肝線維化は、HbA1c が 8.0 % までは血糖値に応じて増加した。健康診断での HbA1c 値と FIB4-index を考慮すると、NAFLD で肝線維化症例を絞り込むことが可能になることが報告された。(34)
 - ・ 血清 IL-34、IV 型コラーゲン 7s、年齢を含む IL-34 ベースの線維化スコアは、NAFLD 患者における肝線維化の診断マーカーとして有用であると報告された。(35)
- 病態について
 - ・ 非代償性肝硬変に対する抗線維化治療は治験段階の治療法は存在するが、保険診療として可能な治療法は存在しない。(36)
 - ・ C 型肝硬変および NASH 由来の非代償肝硬変患者を対象とした、他家脂肪組織由来間葉系幹細胞由来の細胞製剤 (ADR-001) を用いた治験が行われている。(37)

- ・ B、C 型肝硬変患者を対象とした PRI-724 の安全性・忍容性を検討する医師主導治験が行われている。(38)
 - ・ 本邦の肝硬変患者の生存率低下は、エネルギー低栄養、蛋白低栄養が関与しているが、最適な成分や投与エネルギー量は明らかでない。(36、39、40、41、42)
 - ・ 成人間の生体肝移植において、ドナーの年齢は独立した予後因子である。(43)
 - ・ 肝移植後の総ビリルビン等の値が、生体肝移植後の早期グラフト不全の予測や、予後予測に有用である可能性が報告された。(44)
- 合併症など
- ・ 慢性肝疾患患者では、筋痙攣の発生頻度が高く、年齢、性別など様々な要因と関連していた。筋痙攣による QOL 低下は、26.3%の患者で認められた。(45)
 - ・ 肝硬変患者における L-カルニチン補充による筋痙攣の抑制やサルコペニアの進展抑制が報告された。(36、46、47)
 - ・ 慢性肝疾患の病因によって、掻痒症の有病率が異なること、慢性肝疾患患者の掻痒症には、AST 値等が関係していることが報告された。(48)
 - ・ 肝硬変患者における ALBI grade の予後予測能は肝線維化のステージや全生存期間と相関し、ALBI grade と骨格筋量指数を併用した指標も予後予測因子であると報告された。(36、49、50)

(4) 肝がん

- ・ 国内の肝がんの成因は、非ウイルス性由来が増加傾向であり、生涯の総飲酒量が危険因子であると報告された。(51)
- ・ 脂肪性肝疾患患者約 1 万人を対象とした多施設レトロスペクティブ解析により、エタノール消費量 40g/日以上が、肝発がんの独立した危険因子として抽出された。(52)
- ・ HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の組み合わせが、発がんリスクを評価できるバイオマーカーとして有用である。(53)
- ・ 血清 WFA⁽⁺⁾-M2BP 及び HB コア関連抗原は、核酸アナログ製剤治療中の肝発がん及び再発を予測するために有用な検査である。(54)
- ・ 初期の肝がんの再発率や再発パターンについて、IFN 療法と DAAs 療法に有意差は認められなかった。(55)
- ・ IFN 療法により SVR を達成した C 型肝炎患者の肝発がん率は低下し、その危険因子として、4 年以内は、高齢、糖尿病、肝病態の進展、治療後の AFP 高値、4 年以後は、糖尿病のみで危険因子が異なっていた。(56)
- ・ 超音波エラストグラフィ RTE (Real-time Tissue Elastography) を用いた C 型慢性肝炎における肝発がんリスク評価の有用性が報告された。(57)
- ・ 原発性肝がんに対する根治治療後に得られた SVR は、肝がん再発を抑制し、全生存期間を改善することが示された。(58)

2. 基礎研究

(1) B 型肝炎

- 治療ワクチンについて
 - ・ 経鼻治療ワクチンの第 I 相臨床試験を実施した。(59)
- 再活性化について
 - ・ 造血幹細胞移植術後の患者では、HBV 再活性化後、免疫細胞の影響により、ETV の有効性が低下することが示唆された。(60)
 - ・ 免疫抑制療法等を契機とした HBV 潜伏感染から再活性化した患者の臨床的特徴とウイルス遺伝学的特徴として、遺伝的不均一性が低いことが見出され、複数の有意な遺伝子が報告された。(61)
- その他（感染複製機構の機序等について）
 - ・ EGFR が NTCP と相互作用し、その受容体機能を制御する受容体共役因子であること、NTCP と HBV は EGFR とともに細胞内へ内在化することが明らかとなった。(62)
 - ・ hiPSC-L0（機能的な肝臓オルガノイド(L0)を生成するためのヒト誘導多能性幹細胞(hiPSC))を用いた HBV 感染モデルで、HBV のライフサイクル・肝障害を再現でき、肝炎の個別化治療法の開発に寄与する可能性が示された。(63)
 - ・ 新規 HBx 結合蛋白質として peroxiredoxin 1 (Prdx1) を同定した。Prdx1 は HBV RNA 及び Exosc5 (exosome component 5) との相互作用により、HBV RNA 分解に関与していることが報告された。(64)
 - ・ IL6ST (signal transducer) 発現は、HBV 患者における樹状細胞機能低下に関与していることが報告された。IL6 ファミリーのサイトカインシグナル経路の制御は、HBV 感染に伴う樹状細胞の機能低下の回復に有用である可能性がある。(65)
 - ・ 血清 CXCL9、CXCL10 などのケモカインの上昇は、B 型急性肝炎や慢性肝炎患者の Functional cure に関与していることが報告された。(66)
 - ・ 新たに開発された高感度 HBc 抗体測定系により、HBV 再活性化のリスクがある患者をより正確に分類できることが報告された。(67)
 - ・ HBV genotype A と C では感染後の肝内の遺伝子誘導が異なり、これらの差異が genotype による持続感染の起こりやすさなどに影響している可能性が示された。(68)
 - ・ ヒト肝細胞キメラマウスで HBV 感染後、超早期の HBV 増殖は 7 つのフェーズに分かれており、増殖の速度は一定ではなく、途中で緩徐になるフェーズがあることを明らかにした。(69)
 - ・ ノックアウトマウスで MyD88 が HBV 排除に関与していることが明らかになった。(70)
 - ・ 遺伝子導入困難な HepG2 細胞でも、CRISPR-Cas9 を活用し、高効率な多重ゲノム工学を可能とするプロトコルが確立された。(71)
 - ・ TLR3 は、感染または炎症で損傷した細胞に由来する安定な幹構造を有する細胞外ウイルス/宿主 RNA のセンサーであることが報告された。(72)

- ・ HIV 逆転写酵素阻害剤である EFdA の活性と阻害機構は、ポリメラーゼ活性部位の疎水性ポケットの相互作用が関連していることが報告された。(73)
- ・ HBV 感染 PXB 細胞から精製した細胞外小胞は、セラミドをトリガーとして産生され、HBV-DNA を含み、ナイーブ PXB 細胞への HBV-DNA 伝達能力があることが示された。(74)
- ・ 遺伝子間の lncRNA (Long noncoding RNA) についての検討がなされ、ヒトゲノム上の潜在的に機能している 19,175 個の lncRNA が同定された。(75)
- ・ 新しい iTACT (※) -HBs 抗原アッセイは、HBs 抗体存在下でも高感度に全 HBs 抗原の検出が可能であり、不顕性または潜伏性 HBV キャリアの同定に有用であると考えられる。(76) (※ : immunoassay for Total Antigen including Complex via preTreatment)

(2) C 型肝炎

○ 薬剤耐性について

- ・ NS3/4A 阻害剤、NS5B 阻害剤、非選択的抗ウイルス剤のうち少なくとも 2 剤を組み合わせた治療法は、NS5A-P32del を有する HCV 感染症患者に有効である可能性がある。(77)
- ・ instantaneous inhibitory potential (IIP) を抗 HCV 薬で解析した結果、2 剤より 3 剤の DAAs で、抗ウイルス活性の向上と薬剤耐性出現率の有意な低下が示唆された。(78)

○ ウイルス排除後の病態について

- ・ ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、TLL1 遺伝子内の一塩基多型が、DAAs 後の SVR 後発がんに関連していることが報告された。(79)
- ・ IFN 治療を受けた C 型慢性肝炎患者において、好中球減少症と関連のある一塩基多型が GWAS により同定された。(80)

○ その他

- ・ 芳香族炭化水素受容体 (AhR) は、AhR 下流遺伝子の一つである CYP1A1 誘導を介して、HCV 肝細胞内脂肪滴の産生を制御していることが明らかとなった。(81)
- ・ HCV が宿主細胞における ER ストレスの誘導を回避するために、HCV の成熟コア蛋白質の産生に関与する膜内プロテアーゼであるシグナルペプチドペプチダーゼの切断を利用していることが示唆された。(82)
- ・ ある抗アレルギー薬が HCV 感染の阻害作用があることが見出された。(83)
- ・ 細胞膜のタイトジャンクションに局在する蛋白質である Claudin1 が HCV 侵入過程に関与しており、治療標的になることが示唆された。(84)
- ・ uPA/SCID マウスに初代凍結ヒト肝細胞 (h-heps) を脾臓経由で移植すると、肝臓が h-heps で置換されるモデル (ヒト肝細胞キメラマウス) が樹立された。(85)
- ・ 肝外病変の発症機構として、miR-122 非依存性に HCV が複数の適応変異を獲得すること、miR-122 が豊富な環境では野生型 HCV の増殖が優位であると報告された。(86)

(3) 肝硬変

○ 病態改善の機序について

- ・ 肝線維化における肝前駆細胞の動員と分化といった肝再生促進に OGFRL1 (Opioid growth factor receptor-like 1) が関与していることが報告された。(87)
- ・ 肝線維症マウスモデルでは、CAMP 応答エレメント結合蛋白質/ β -カテニン相互作用の選択的阻害剤である PRI-724 の投与により線維化が改善することが報告された。(88)
- ・ 肝星細胞特異的に Cytochrome を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、Thioacetamide による肝線維化が抑制されることを報告した。(89)

○ バイオマーカーなどについて

- ・ アミノリシス-SALSA 法により血清スフィンゴ糖脂質糖鎖の異性体を質量分析によって区別できることが実証された。また、開環アミノリシスは、アミンやヒドラジン誘導体にも適用できる可能性が報告された。(90)
- ・ NASH や線維化を診断する新たなバイオマーカー (FM-NASH index 及び FM-fibro index) の開発が報告されている。(91)
- ・ NASH の線維化促進の遺伝的背景因子を同定し、PARVB 遺伝子のメチル化異常が線維化と強い相関があることが報告された。(92)

○ その他

- ・ 先天性肝線維症のヒト iPS 細胞モデルを樹立した。先天性肝線維症患者の肝臓では、IL-8 と CTGF (Connective tissue growth factor) の発現増加が報告された。(93)
- ・ 脂肪肝では、DNase II 活性が抑制され、アポトーシスおよび非アポトーシス性肝細胞死が発現し、肝線維化に関与していることが報告された。(94)

(4) 肝がん

○ 肝発がん機構について

- ・ 慢性 B 型肝炎における miRNA 発現の変化が肝発がんに関与していること、核酸アナログ製剤治療後の miRNA 発現の改善が肝発がんリスクの低下と関連していることが報告された。(95)
- ・ DAAs を受けた SVR 患者と受けていない患者の肝組織を解析し、肝がんのリスクと関連するエピジェネティックな遺伝子発現変化が同定された。(96)
- ・ 肝がんの成因により、腫瘍関連抗原に対する免疫反応が異なることが明らかとなり、免疫細胞プロファイルとの相関が認められた。(97)
- ・ 抗酒薬の一つは、SNARK を活性化させる TGF- β シグナルを抑制し抗腫瘍効果を有することが報告された。(98)
- ・ 脊椎動物における肝発がんを含めた転写共役因子の様々な役割が報告された。(99)
- ・ BMP4 は肝がん微小環境で機能する CAF (Cancer-associated fibroblast) の制御因子

の一つであることが明らかとなった。(100)

- ・ ノックアウトマウスを用いた研究で Hippo 経路の下流の液性因子である腫瘍細胞由来の CTGF が肝がんの発症・進展を促進させることが報告された。(101)
 - ・ MYCN が初発肝がんの予後バイオマーカーであること、肝がん幹細胞に対する非環式レチノイドの治療標的であることが報告された。(102)
 - ・ Poly(I:C) は、TLR3 を介した IL-12 の機能や、腫瘍内でのリンパ球誘引性の抗腫瘍性微小環境を構築するために樹状細胞に作用していることが報告された。(103)
 - ・ 「感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化 NK 細胞移入療法を用いた術後免疫賦活療法の臨床研究 (再生医療等安全性確保法:第 1 種)」において NK 細胞上の抗腫瘍分子 TRAIL の一塩基多型が、肝切除後の肝外再発に関連することを確認した。(104)
 - ・ 脂肪性肝疾患からの肝発がんに関与する Hippo 経路の構成因子 Sav1 が重要な役割を果たすことが、マウスモデルを用いた解析で見出された。(105)
 - ・ 糖尿病を背景とする肝発がんに関与する PNPLA3 遺伝子、JAZF1 遺伝子に存在する SNP が有意な関連を示すことが報告された。(106)
 - ・ Tie2 陽性単球 (TEM) が肝がんにおけるソラフェニブの治療効果予測に有用な診断マーカーとなる可能性が示唆された。(107)
 - ・ 肝がん組織の CD26 発現が血清 DPP4 活性の増加、肝がんの進行度、及び予後不良と関連していることが報告された。(108)
 - ・ 肥満関連肝がんにおける PGE2 とその受容体の関係の検討で、腸内細菌が COX2 経路を活性化させ、腫瘍微小環境において PGE2 が産生され、抗腫瘍免疫の抑制に重要な役割を果たしていることから、PGE2 とその受容体が非肝硬変性 NASH 関連肝がんの新たな治療標的となることが示唆された。(109)
 - ・ 鉄感知ユビキチンリガーゼである FBXL5 が、マウスの肝発がんにおいて、腫瘍抑制に関与していることが明らかとなった。(110)
 - ・ ミトコンドリア傷害と肝内の鉄蓄積が C 型慢性肝炎の肝発がんに関与していることを明らかにした。(111)
 - ・ 鉄過剰は発がんに関与しているが、癌細胞は酸化ストレスを受けつつもフェロトキシス抵抗性の関与も示唆されている。L-アスコルビン酸等が新規がん治療薬に関与する可能性がある。(112)
- ゲノム解析等
- ・ HLA-DR-DQ 分子による HBs 抗原の認識、及び BTNL2 分子が HB ワクチンの効果に関与していることが報告された。(113)
 - ・ 約 2,000 例の HBV 患者および健常者の GWAS データから HLA genotype を HLA imputation 法により推定し、HLA genotype と B 型慢性肝炎との関連を解析した。B 型肝炎に対する感受性と防御に関連する HLA-DPB1 遺伝子の同定を行った。(114)

- ・ GWASにおいて、TLL1 のイントロン内にある一塩基多型 (SNP) と、SVR を達成した HCV 感染者における肝発がんとの関連を同定した。TLL1 SNP の検査は、SVR 後の肝がんスクリーニングに有用な可能性がある。(115)
- ・ 肝組織検体 (264 例) のゲノム網羅的な DNA メチル化情報を用いて、既に肝がんを発症した NASH 症例を、未だ発がんしていない症例と見分けるのに有用な候補 CpG 部位を同定し、NASH 肝がんリスク診断基準を開発した。(116)
- ・ 肝発がん と 3 つの SNP の関連が示唆され、HLA クラス I 遺伝子が関連することが示唆された。(117)

3. B 型肝炎創薬実用化研究

- ・ 新たな治療候補薬として、HBV に関連するウイルス-宿主蛋白質相互作用を標的とした Nitazoxanide が同定された。(118)
- ・ Pevonedistat が HBV 感染症の治療候補化合物として報告された。(119)
- ・ SCY450 及び SCY995 が、NTCP に直接結合するが、胆汁酸の取り込み能を低下させない HBV 侵入阻害薬の候補化合物として報告された。(120)
- ・ 生成したウイルス DNA と組換え FEN1 (flap structure-specific endonuclease 1)、DNA ポリメラーゼ、DNA リガーゼを培養することにより、新規 cccDNA 形成アッセイ法を開発した。cccDNA 形成における宿主因子の一つが、FEN1 であることを同定し、抗 HBV 薬の候補因子と示唆された。(121)
- ・ ドラッグデリバリーシステムとして、新規のマクロファージターゲティング・ファゴサイトーシス誘導バイオナノカプセルベースのナノキャリアが開発された。(122)
- ・ プレ S1 (30-42) ペプチドが合成ナノキャリアの最も有望な HBV 由来の標的ペプチドであり、ヒト肝細胞に対して高い特異性を示し、効率的にエンドサイトーシスを誘導することが報告された。(123)
- ・ 抗体医薬の投与量を低減するために、ナノキャリア共役抗体を用いた革新的な方法が報告された。(124)
- ・ ヌクレオチド類似体が IFN- λ 3 を誘導することで追加の薬理学的効果を示すことを発見し、それがさらに ISG を誘導し、HBs 抗原産生を減少させることを見出した。(125)
- ・ RaPID システムを用いて、NTCP を標的とし、胆汁酸取り込み阻害作用を有さない HBV 侵入阻害剤を同定した。(126)
- ・ シクロスポリン A を構造プラットフォームとして用いて、NTCP を標的とした新規抗 HBV 薬の同定が進められた。(127)
- ・ HBV 特異的 CD8 陽性 T 細胞は肝炎の発症に関与しているが、HBV 感染の排除にも重要な役割を果たしている。(128)
- ・ HBV の表面蛋白質を標的とした HBV の宿主細胞への侵入を阻害するオリゴマー性フラボノイド、プロアントシアニジンが同定された。(129)

- ・ これまでも HBV 感染制御や排除のための戦略開発が促進されてきているが、より効率的な HBV 感染やヒトの体内での肝細胞の応答を再現できる細胞培養モデルや新しい動物モデルが必要である。さらに、ハイスループットなスクリーニング技術は、細胞モデルや動物モデルから得られた知見に基づいた創薬開発を推進することが報告されている。(130)

4. その他

(1) 経口感染ウイルスについての成果

- ・ 日本では HAV 抗体陽性のコホートが減少傾向にあり、将来的に大量発生する可能性が高いと考えられている。特に、若年層やハイリスク層に HAV ワクチンを接種することで、日本での集団発生を防ぐことができる可能性がある。(131)
- ・ 最近の HAV 感染による急性肝不全や遅発性肝不全患者の転帰が不良であることについて、主に加齢に伴う基礎疾患合併の増加が影響していることが報告された。(132)
- ・ 海外渡航歴のない患者に HEV-3f 株による急性肝炎患者が日本で発生している一因として、欧州から輸入された豚肉を摂取する機会が増えていることが示唆された。(133)
- ・ 抗 HEV 薬スクリーニングのための HEV レプリコンシステムを構築し、得られた抗 HEV 薬候補の複製阻害活性を評価するための新規細胞培養システムを構築した。その結果、IFN λ 1-3 が E 型肝炎の治療に有効である可能性が示唆された。(134)

(2) 非ウイルス性肝疾患 (NAFLD/NASH について)

- ・ 末梢血単核細胞におけるサイトカインおよびケモカインをコードする遺伝子発現レベルは風船化と正の相関があり、NASH の診断に有用であることが示唆された。(135)
- ・ 肝臓での ER ストレスは、肥満関連の糖尿病や NASH の原因因子である可能性があり、Sdf211 は、治療標的及び高感度のバイオマーカーとなる可能性が報告された。(136)
- ・ NAFLD における IRS1 および β -カテニンの肝内発現低下は、風船化等の組織学的変化と関連し、糖代謝の低下に伴う糖尿病の原因となる可能性がある。(137)
- ・ NAFLD の病態進展や発がんにより血清アシルカルニチン分画が変化することが報告された。(138)
- ・ オートファジーが NcoR1 の分解を促進することで、空腹時の PPAR α 活性化に寄与し、 β 酸化やケトン体の生成を制御し脂質の酸化を阻害することが報告された。(139)

(3) 新たな技術を用いた研究

- ・ ヒト誘導多能性幹細胞 (iPSC) 由来の肝前駆細胞や類洞内皮細胞等を生成するためのプロトコルが報告され、iPSC が肝細胞の有用なソースとなることが示唆された。(140)
- ・ 免疫不全マウスの肝線維症モデルに、骨髄等に存在する非腫瘍性多能性幹細胞であるミューズ細胞を投与したところ、効率的に肝臓へ移動し、腫瘍化せず肝細胞に分化し、

- 肝線維化を改善したため、ヒトへの臨床応用の可能性があることが示された。(141)
- ・マウス胚性幹細胞 (ESC, Embryonic stem cells) の分化能を維持するためには、クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合ドメイン 2 (Chd2) が必要であることを明らかになった。(142)
- ・10 個のアミノ酸からなる核指向性ペプチド (NTP:nuclear trafficking peptide) を同定し、人工転写因子による新しい肝再生療法の基盤研究が進められた。(143)
- ・幹細胞由来のオルガノイド技術の発展により、今後、研究室での原理実証実験から臨床現場への応用につながることを期待されている。(144)

5. 疫学・行政研究

- ・「肝炎対策基本指針」に基づき、平成 23 年度以降、肝疾患治療の促進のための環境整備、肝炎ウイルス検査と重症化予防の推進、地域における肝疾患診療連携体制の強化、国民に対する正しい知識の普及並びに肝炎に係る研究の推進の 5 本柱からなる肝炎総合対策を進めてきた。
- ・肝炎研究 10 ヶ年戦略の具体的な研究課題 (疫学、行政研究) に基づいて研究事業を推進してきた。
- ・2015 年時点の B 型肝炎ウイルスのキャリア数は約 110~120 万人、C 型肝炎ウイルスのキャリア数は 90~130 万人と報告された。(145)
- ・全ての都道府県において約 2 万人以上の肝炎医療コーディネーターが養成されたものの、活動の現状調査により、実際には十分な活動ができていないコーディネーターがいることが分かった。(146)
- ・肝炎医療コーディネーターの活動支援のためのポケットマニュアルや教本を作成した。(147)
- ・石川県における診療情報共有ネットワークシステムを運用することによって、県内の拠点病院と専門医療機関間で診療情報の相互閲覧が可能となった。(148)
- ・ウイルス肝炎受検に関する国民調査とその追跡調査により、2011 年の調査に比較して受検率の上昇が認められ、肝炎政策の浸透が確認された一方で、非認識受検率も増加が認められた。(149、150)
- ・肝炎医療指標調査によって、拠点病院においては高度なレベルで均てん化された肝炎専門医療が実施されていることが明らかになった。(149)
- ・職域での肝炎ウイルス検査の受検率や陽性率の実態について全衛連加盟 121 健診医療機関にアンケート行ったところ、B 型肝炎と C 型肝炎ウイルス検査受検率がそれぞれ 5 %と 3.8 %、陽性率が 0.28 %と 0.35 %であることが明らかとなった。全国健康保険協会において、肝炎ウイルス検査申込書を簡便化したところ受検率の上昇につながった。(151、152)
- ・肝がん・非代償性肝硬変患者登録のためのプラットフォームを National Clinical

Database (NCD) 上に構築、データ収集を行った。(153)

- ・肝炎ウイルス感染者に対する偏見差別の実態を明らかにするとともに、肝炎患者のあり方や偏見差別について考える公開シンポジウムを開催した。(154)
- ・妊婦健診を契機に拾い上げられた肝炎ウイルス陽性者の多くは専門医療機関受診に繋がり、肝臓専門医との連携が強化されている可能性が報告された。(145)
- ・小児における HB ワクチン定期接種化後の HBV 感染マーカー及びワクチン接種率についての疫学調査を始めた。(155)
- ・一般生活者や保育施設勤務者、医療従事者を対象とした感染防止のための正しい知識の取得を目指した e-learning システムを構築した。(155)

【引用文献】

1. B 型肝炎治療ガイドライン (第 3.2 版) 日本肝臓学会編
2. 林紀夫、他. B 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2A の有効性及び安全性の検討. 肝臓. 2012; 53: 135-146.
3. Ono A, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. J Hepatol. 2012; 57: 508-514.
4. Yokosuka O, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol. 2010; 52: 791-799.
5. Kobayashi H, et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naive, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 255-261.
6. 小池和彦、他. GSK548470 (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 : TDF) の核酸アナログ製剤未治療の代償性 B 型慢性肝疾患 (CHB) に対する第 III 相臨床試験 (48 週中間集計). 肝臓. 2014; 55: A42.
7. Buti M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1: 196-206.
8. Yokosuka O, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. L Hepatol. 2010; 52: 791-799.
9. Enomoto M, et al. Sequential therapy involving an early switch from entecavir to pegylated interferon-alpha in Japanese patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2018; 48: 459-468.
10. Matsumoto A, et al. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. J Gastroenterol. 2018; 53: 247-257.

11. Takano T, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan: a comparison of mother-to-child transmission with horizontal transmission. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 1041-1050.
12. Kakisaka K, et al. Hepatitis B surface antibody titers at one and two years after hepatitis B virus vaccination in healthy young Japanese adults. *Internal Medicine.* 2019; 58: 2349-2355.
13. Tajiri H, et al. Suppression of hepatitis B surface antigen production by combination therapy with nucleotide analogues and interferon in children with genotype C hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2018; 48: 1172-1177.
14. Tajiri H, et al. Hepatocellular carcinoma in children and young patients with chronic HBV infection and the usefulness of alpha-fetoprotein assessment. *Cancer Med.* 2016; 5: 3102-3110.
15. Mochida S, et al. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastrol.* 2016; 51: 999-1010.
16. C型肝炎治療ガイドライン（第8版） 日本肝臓学会編
17. Kumada H, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014; 59: 2083-2091.
18. Mizokami M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 645-653.
19. Kumada H, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 520-533.
20. Omata M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014; 21: 762-768.
21. Asahina Y, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for treating Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *Liver Int.* 2018; 38: 1552-1561.
22. Chayama K, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 557-565.
23. Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2018; 67: 505-513.
24. Takehara T, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without

- ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 87-95.
25. Kumada H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 566-575.
 26. Ueda Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 660-666.
 27. 社団法人日本透析医学会. 「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007 年 12 月 31 日現在」. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2008.html> 2008.
 28. Ohsawa M, et al. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol.* 2010; 20: 30-39.
 29. Tahata Y, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol.* 2021; 56: 67-77.
 30. Suzuki M, et al. Peginterferon Therapy in Children With Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Multicenter Study in Japan, 2004-2013. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: 88-93.
 31. Mizouchi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 419-426.
 32. C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン 2020 日本小児栄養消化器肝臓学会
 33. Ishiba H, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 1216-1224.
 34. Tanaka K, et al. Epidemiological survey of hemoglobin A1c and liver fibrosis in a general population with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2018; 49: 296-303.
 35. Shoji H, et al. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 28814.
 36. 肝硬変診療ガイドライン 2020 (改訂第 3 版) 日本消化器病学会・日本肝臓学会
 37. Tsuchiya A, et al. Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Regen.* 2017; 37: 16.
 38. Kimura K, et al. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial.

- EBio Medicine. 2017; 23: 79-87.
39. Moriwaki H, et al. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 313: 405-409.
 40. Takeshita S, et al. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Nutr Res*. 2009; 29: 89-93.
 41. Yamanaka-Okumura H, et al. Effect of long-term late-evening snack on health-related quality of life in cirrhotic patients. *Hepatol Res*. 2010; 40: 470-476.
 42. Hidaka H, et al. The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of life in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 269-276.
 43. Kubota T, et al. Impact of Donor Age on Recipient Survival in Adult-to-Adult Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2018; 267: 1126-33.
 44. Okamura Y, et al. Coexistence of Bilirubin ≥ 10 mg/dL and Prothrombin Time-International Normalized Ratio ≥ 1.6 on Day 7: A Strong Predictor of Early Graft Loss After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018; 102: 440-447.
 45. Iwasa M, et al. Relationship of muscle cramps to quality of life and sleep disturbance in patients with chronic liver diseases: a nationwide study. *Liver Int*. 2018; 38: 2309-2316.
 46. Nakanishi H, et al. L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1540-1543.
 47. Ohara M, et al. L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2018; 2: 906-918.
 48. Oeda S, et al. Prevalence of pruritus in patients with chronic liver disease: A multicenter study. *Hepatol Res*. 2018; 48: E252-262.
 49. Fujita K, et al. Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2019; 49: 731-742.
 50. Nishikawa H, et al. Combined Albumin-Bilirubin Grade and Skeletal Muscle Mass as a Predictor in Liver Cirrhosis. *J Clin Med*. 2019; 8: 782.
 51. Tateishi R, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol*. 2019; 54: 367-376.
 52. Kawamura Y, et al. Effects of alcohol consumption on hepatocarcinogenesis in Japanese Patients with fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 597-605.
 53. Suzuki Y, et al. Hepatitis B virus (HBV)-infected patients with low hepatitis B surface antigen and high hepatitis B core-related antigen titers have a high risk of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2019; 49: 51-63.

54. Kawaguchi K, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 740-751.
55. Nishibatake Kinoshita M, et al. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol.* 2019; 70: 78-86.
56. Yamada R, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Hepatol Res.* 2019; 49: 570-578.
57. Yada N, et al. Prospective risk analysis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis c by ultrasound strain elastography. *Dig Dis* 2016; 34: 650-653.
58. Nagaoki Y, et al. The impact of interferon-free direct-acting antivirals on clinical outcome after curative treatment for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: Comparison with interferon-based therapy. *J Med Virol.* 2019; 91: 650-658.
59. Yoshida O, et al. HBsAg Reduction by nasal administration of a therapeutic vaccine containing HBsAg and HBCAG(NASVAC) in patients with chronic HBV infection: The results of 18 months follow up. *AASLD.* November 16, 2020.
60. Kimura M, et al. Reduced therapeutic effect of antiviral drugs in patients with hepatitis B virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Hepatol Res.* 2018; 48: 469-478.
61. Inuzuka T, et al. Reactivation from occult HBV carrier status is characterized by low genetic heterogeneity with the wild-type or G1896A variant prevalence. *J Hepatol.* 2014; 61: 492-501.
62. Iwamoto M, et al. Epidermal growth factor receptor is a host entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116: 8487-8492.
63. Nie YZ, et al. Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells. *EBioMedicine.* 2018; 35: 114-123.
64. Deng L, et al. Peroxiredoxin 1, a novel HBx-interacting protein, interacts with exosome component 5 and negatively regulates hepatitis B virus (HBV) propagation through degradation of HBV RNA. *J Virol.* 2019; 93(6): e02203-18.
65. Yonejima A, et al. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2019; 70: 25-39.
66. Yoshio S, et al. Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. *JCI Insight.* 2018; 3(20): e122268.

67. Izumida K, et al. Clinical evaluation of a novel and highly sensitive immunoassay for anti-hepatitis B core antigen using a fully automated immunochemical analyzer. *Hepatol Res.* 2018; 48: 1081-1091.
68. Tsushima K, et al. Comparison of intracellular responses between HBV genotype A and C infection in human hepatocyte chimeric mice. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 650-659.
69. Ishida Y, et al. Acute hepatitis B virus infection in humanized chimeric mice has multiphasic viral kinetics. *Hepatology.* 2018; 68: 473-484.
70. Leong, C. R., et al. A MAVS/TICAM-1-Independent Interferon-Inducing Pathway Contributes to Regulation of Hepatitis B Virus Replication in the Mouse Hydrodynamic Injection Model. *J. Innate Immun.* 2015; 7: 47-58.
71. Sakuma T, et al. All-in-One CRISPR-Cas9/FokI-dCas9 Vector-Mediated Multiplex Genome Engineering in Cultured Cells. *Methods Mol Biol.* 2017; 1498: 41-56.
72. Tatematsu M, et al. Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA. *Nat Commun.* 2013; 4: 1833.
73. Salie ZL, et al. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113: 9274-9279.
74. Sanada T, et al. Transmission of HBV-DNA mediated by ceramide-triggered extracellular vesicles. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 3: 272-283.
75. Hon C-C., et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. *Nature.* 2017; 543: 199-204.
76. Matsumoto A, et al. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface (HBs) antigen, including that complexed with HBs hepatitis B surface antibody. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 376-384.
77. Doi A, et al. Combinations of two drugs among NS3/4A inhibitors, NS5B inhibitors and non-selective antiviral agents are effective for hepatitis C virus with NS5A-P32 deletion in humanized-liver mice. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 449-458.
78. Koizumi Y, et al. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114: 1922-1927.
79. Iio E, et al. TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus by interferon-free therapy. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 339-346.
80. Lio E, et al. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet .* 2015; 134: 279-89.

81. Ohashi H, et al. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness of hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem.* 2018; 293: 19559-19571.
82. Aizawa S, et al. TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. *Nat Commun.* 2016; 4: 7: 11379.
83. He S, et al. Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 282ra49.
84. Hashimoto Y, et al. Proof of concept for claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017; 1397: 5-16.
85. Ohshita H, et al. Propagation of Human Hepatocytes in uPA/SCID Mice: Producing Chimeric Mice with Humanized Liver. *Methods Mol Biol.* 2017; 1506: 91-100.
86. Kusakabe S, et al. USP15 Participates in Hepatitis C Virus Propagation through Regulation of Viral RNA Translation and Lipid Droplet Formation. *J Virol.* 2019; 93: e01708-01718.
87. Yanagawa T, et al. Identification of a novel bone marrow cell-derived accelerator of fibrotic liver regeneration through mobilization of hepatic progenitor cells in mice. *Stem Cells.* 2019; 37: 89-101.
88. Osawa Y, et al. Inhibition of Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)-response Element-binding Protein (CREB)-binding Protein (CBP)/ β -Catenin Reduces Liver Fibrosis in Mice. *EBioMedicine.* 2015; 2: 1751-1758.
89. Thi Thanh Hai N, et al. Selective overexpression of cytoglobin in stellate cells attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Sci Rep.* 2018; 8: 17860.
90. Hanamatsu H, et al. Sialic Acid Linkage Specific Derivatization of Glycosphingolipid Glycans by Ring-Opening Aminolysis of Lactones. *Anal Chem.* 2018; 90: 13193-13199.
91. Yoshimura K, et al. Identification of novel noninvasive markers for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by data mining. *Hepatology.* 2016; 63: 462-73.
92. Kitamoto T, et al. Targeted-bisulfite sequence analysis of the methylation of CpG islands in genes encoding PNPLA3, SAMM50, and PARVB of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015; 63: 494-502.
93. Tsunoda T, et al. Loss of fibrocystin promotes interleukin-8-dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium. *J Hepatol.* 2019; 71: 143-152.
94. Saito Y, et al. DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN- β signaling

- pathway. *Cell Death Differ.* 2019; 26: 470-486.
95. Wakasugi H, et al. Dysregulation of miRNA in chronic hepatitis B is associated with hepatocellular carcinoma risk after nucleos(t)ide analogue treatment. *Cancer Lett.* 2018; 434: 91-100.
 96. Hamdane N, et al. HCV-induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology.* 2019; 156: 2313-2329.
 97. Inada Y, et al. Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatology.* 2019; 69: 653-665.
 98. Goto K, et al. Anti-hepatocellular carcinoma properties of the anti-alcoholism drug disulfiram discovered to enzymatically inhibit the AMPK-related kinase SNARK in vitro. *Oncotarget.* 2016; 7: 74987-74999.
 99. Ishihara E, et al. The Hippo-YAP Pathway Regulates 3D Organ Formation and Homeostasis. *Cancers (Basel).* 2018; 10: 122.
 100. Mano Y, et al. Bone morphogenetic protein 4 provides cancer-supportive phenotypes to liver fibroblasts in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterology.* 2019; 54: 1007-1018.
 101. Makino Y, et al. CTGF mediates tumor-stroma interactions between hepatoma cells and hepatic stellate cells to accelerate HCC progression. *Cancer Res.* 2018; 78: 4902-4914.
 102. Qin X-Y., et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115: 4969-4974.
 103. Azuma M, et al. Biphastic function of TLR3 adjuvant of tumor and spleen dendritic cells promotes tumor T cell infiltration and regression in a vaccine therapy. *Oncoimmunology.* 2016; 5: e1188244.
 104. Imaoka Y, et al. Polymorphisms in TRAIL predict long-term survival and extrahepatic recurrence following initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25: 370-376.
 105. Kodama T, et al. Molecular profiling of nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma using SB transposon mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(44):E10417-E10426.
 106. Ueyama M, et al. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2016; 51: 370-379.

107. Shoji H, et al. Pro-angiogenic TIE-2-expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the effect of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2017; 141: 1011-1017.
108. Nishina S, et al. Diopeptidyl peptidase 4 inhibitors reduce hepatocellular carcinoma by activating lymphocyte chemotaxis in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018; 7: 115-134.
109. Loo TM, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov*. 2017; 7: 522-538.
110. Muto Y, et al. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. *J Exp Med*. 2019; 216: 950-965.
111. Hino K, et al. Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med*. 2019; 133: 193-199.
112. Toyokuni S, et al. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2017; 108: 610-626.
113. Nishida N, et al. Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine. *Hepatology*. 2018; 68: 848-58.
114. Nishida N, et al. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals *Tissue Antigens*. 2015; 86: 406-412.
115. Matsuura K, et al. Genome-wide association study identifies 1 a TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1383-1393.
116. Kuramoto J, et al. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2017; 38: 261-270.
117. Sawai H, et al. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2018; 8: 7958.
118. Sekiba K, et al. Inhibition of HBV Transcription From cccDNA With Nitazoxanide by Targeting the HBx-DDB1 Interaction. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 7: 297-312.
119. Sekiba K, et al. Pevonedistat, a Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Down-Regulated Protein 8-Activating Enzyme Inhibitor, Is a Potent Inhibitor of Hepatitis B Virus. *Hepatology*. 2019; 69: 1903-1915.
120. Shimura S, et al. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering the NTCP transporter. *J Hepatol*. 2017; 66: 685-692.

121. Kitamura K, et al. Flap endonuclease 1 is involved in cccDNA formation in the hepatitis B virus. *PLoS Pathog.* 2018; 14(6):e1007124.
122. Li H, et al. Development of a macrophage-targeting and phagocytosis-inducing bio-nanocapsule-based nanocarrier for drug delivery. *Acta Biomater.* 2018; 73: 412-423.
123. Liu Q, et al. A hepatitis B virus-derived human hepatic cell-specific heparin-binding peptide: identification and application to a drug delivery system. *Biomater Sci.* 2018; 7: 322-335.
124. Iijima M, et al. Oriented immobilization to nanoparticles enhanced the therapeutic efficacy of antibody drugs. *Acta Biomaterialia.* 2019; 86: 373-380.
125. Murata K, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut.* 2018; 67: 362-371.
126. Passioura T, et al. De Novo Macrocyclic Peptide Inhibitors of Hepatitis B Virus Cellular Entry. *Cell Chem Biol.* 2018; 25: 906-915.
127. Watashi K, et al. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology.* 2014; 59: 1726-1737.
128. Morikawa K, et al. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med.* 2016; 4: 337.
129. Tsukuda S, et al. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface protein. *Hepatology* 2017, 65, 1104-16.
130. Hu J, et al. Cell and animal models for studying hepatitis B virus infection and drug development. *Gastroenterology.* 2019; 156: 338-354.
131. Yamamoto C, et al. Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. *Sci Rep.* 2019; 9: 1493.
132. Nakao M, et al. Deteriorated outcome of recent patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure caused by infection with hepatitis A virus: A subanalysis of patients seen between 1998 and 2015 and enrolled in nationwide surveys in Japan. *Hepatology Res.* 2019; 49: 844-852.
133. Nakano T, et al. Hepatitis E virus subtype 3f strains isolated from Japanese hepatitis patients with no history of travel to endemic areas - The origin analyzed by molecular evolution. *Virology.* 2018; 513: 146-152.
134. Nishiyama T, et al. Screening of novel drugs for inhibiting hepatitis E virus replication. *J Virol Methods.* 2019; 270: 1-11.
135. Kado A, et al. Noninvasive diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis based

- on gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 730-741.
136. Sasako T, et al. Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism. *Nat Commun.* 2019; 10: 947.
137. Enooku K, et al. Hepatic IRS1 and β -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018; 53: 1261-1275.
138. Fujiwara N, et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut.* 2018; 67: 1493-1504.
139. Saito T, et al. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun.*, 2019; 10: 1567.
140. Kido T, et al. Induction of Functional Hepatocytes from Human iPSCs. *Methods Mol Biol.* 2019; 1905: 131-142.
141. Iseki M, et al. Human Muse Cells, Nontumorigenic Pluripotent-Like Stem Cells, Have Liver Regeneration Capacity Through Specific Homing and Cell Replacement in a Mouse Model of Liver Fibrosis. *Cell Transplantation.* 2017; 26: 821-840.
142. Semba Y, et al. Chd2 regulates chromatin for proper gene expression toward differentiation in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45: 8758-8772.
143. Takashina T, et al. Identification of a cell-penetrating peptide applicable to a protein-based transcription activator-like effector expression system for cell engineering. *Biomaterials.* 2018; 173: 11-21.
144. Takebe T, et al. Organoid Center Strategies for Accelerating Clinical Translation. *Cell Stem Cell.* 2018; 22: 806-809.
145. 田中純子、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」令和元年度研究成果報告書
146. 江口有一郎、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「非ウイルス性を含めた肝疾患のトータルケアに資する人材育成等に関する研究」令和2年度研究成果報告書（予定）
147. 江口有一郎、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルス検査受検から受診、受療に至る肝炎対策の効果検証と拡充に関する研究」令和元年度研究成果報告書
148. 金子周一、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「地域に応じた肝炎ウイルス診療連携体制構築の立案に資する研究」令和元年度研究成果報告書
149. 考藤達哉、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究」令和元年度研究成果報告書
150. 平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）報告書

151. 是永匡紹、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「職域等も含めた肝炎ウイルス検査受検率向上と陽性者の効率的なフォローアップシステムの開発・実用化に向けた研究」令和元年度研究成果報告書
152. Tatemichi M, et al. A nationwide cross-sectional survey on hepatitis B and C screening among workers in Japan. *Sci Rep.* 2020; 10: 11435.
153. 小池和彦、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝がん・重度肝硬変の治療に係るガイドラインの作成等に資する研究」令和元年度研究成果報告
154. 八橋弘、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルス感染者の偏見や差別による被害防止への効果的な手法の確立に関する研究」令和元年度研究成果報告書
155. 四柳宏、他。厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「肝炎ウイルスの新たな感染防止・残された課題・今後の対策」令和2年度研究成果報告書（予定）