

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) 感染症実用化研究事業  
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  
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis
- 研究開発課題名：(日本語) C型肝炎における慢性肝炎から発がんに至るまでの病態解明とその制御に関する研究  
(英語) Basic and clinical research on liver cancer induced by infection with HCV
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所・教授・松浦 善治  
所属 役職 氏名：(英語) Research Institute of Microbial Diseases, Osaka University・  
Professor・Yoshiharu Matsuura
- 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) C型肝炎ウイルスがミトコンドリア機能やマイトファージに与える影響の解析  
開発課題名：(英語) Analysis of the effect of hepatitis C virus on mitochondrial function and mitophagy  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科・医学部・助教・堤 武也  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate school of medicine and faculty of medicine, The University of Tokyo・  
Assistant professor・Takeya Tsutsumi
- 分担研究 (日本語) 肝細胞癌の発症機構の解析  
開発課題名：(英語) Analysis on induction of hepatocellular carcinoma  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山梨大学 大学院総合教育部・教授・森石 恆司  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate Faculty of Interdisciplinary Research, University of Yamanashi・  
Professor・Kohji Moriishi,
- 分担研究 (日本語) 肝細胞癌の発症機構における脂質代謝酵素の役割の検討  
開発課題名：(英語) Elucidation of the role of lipid metabolism enzymes in the progression of hepatocellular carcinoma (HCC)  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科 消化器外科学分野 I・

教授・武富 紹信

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University・  
Professor・Akinobu Taketomi

分 担 研 究 (日本語) 慢性肝炎の病態進展と発がんの免疫学的機序の解明

開 発 課 題 名： (英 語) Investigation of immunological mechanisms in the progression of chronic hepatitis  
to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター・  
センター長・考藤 達哉

所属 役職 氏名： (英 語) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global  
Health and Medicine・Director General・Tatsuya Kanto

分 担 研 究 (日本語) 代謝異常の解析

開 発 課 題 名： (英 語) Molecular mechanisms of metabolic disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学 大学院医学研究科附属感染症センター  
感染制御学分野・教授・勝二 郁夫

所属 役職 氏名： (英 語) Division of Infectious Disease Control, Center for Infectious Diseases,  
Kobe University Graduate School of Medicine・Professor・Ikuo Shoji

分 担 研 究 (日本語) 肝内炎症による肝内発がん機構の解明とその制御法の開発

開 発 課 題 名： (英 語) Elucidation of mechanisms of inflammation-induced intrahepatic carcinogenesis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所・教授・山本 雅裕

所属 役職 氏名： (英 語) Research Institute of Microbial Diseases, Osaka University・  
Professor・Masahiro Yamamoto

分 担 研 究 (日本語) 脂質代謝異常における腸内細菌叢の解析

開 発 課 題 名： (英 語) Analysis of gut microbiota in disorder of lipid metabolism

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所・教授・原 英二

所属 役職 氏名： (英 語) Research Institute of Microbial Diseases, Osaka University・  
Professor・Eiji Hara

分 担 研 究 (日本語) 遺伝子組換えマウスの作製

開 発 課 題 名： (英 語) Generation of gene manipulated mice

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所・教授・伊川 正人

所属 役職 氏名： (英 語) Research Institute of Microbial Diseases, Osaka University・  
Professor, Masahiro Ikawa

分 担 研 究 (日本語) アデノウイルスベクターによる HCV 宿主因子のゲノム編集

開 発 課 題 名： (英 語) Genome editing of host factors relating to HCV utilizing adenovirus vector

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所・助教・中西 友子

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

HCV 感染によって重度に肝繊維化が誘導されるマウスモデルを新たに開発すると共に、ゲノム編集技術により効率よく遺伝子改変マウスの作製法を開発した。また、ゲノム編集に有用なアデノウイルスベクターを安定的かつ効率よく供給できるシステムを構築した。HCV 感染による様々な肝疾患の発症機構を検討するため、肝疾患の発症に関与するコア蛋白質の発現に必須な、シグナルペプチドペプチダーゼの阻害剤の特異性を検討し、高い活性を示す阻害剤を同定した。また、コア蛋白質を介した CREBH の活性化が HCV 感染による肝発癌に関与している可能性を示唆するデータを得た。さらに、ウイルス蛋白質の NS5A が MyD88 と結合し LPS 刺激下での TLR シグナル伝達経路を阻害することで、自然免疫誘導を抑制していることが考えられ、腸肝軸が肝病態に影響を与えている可能性が示唆された。HCV 感染によって Polycomb 抑制複合体 (PRC) の酵素活性が抑制され、下流因子の発現が亢進することを見出し、HCV 感染による肝発癌への PRC の関与を示唆した。また、肝硬変を発症した患者は、全般的に免疫機能が低下しており、MAIT の減少によるバリア機構の破綻が病態進展に関与している可能性が示唆され、さらに、FABP5 の発現が肝細胞癌の予後を決定する因子であることを示した。HCV 感染によりアネキシン蛋白質がタイトジャンクション関連蛋白質の細胞内構築を変えて、ウイルス増殖に関与する可能性が示された。また、肥満により増加した二次胆汁酸とグラム陽性菌の膜成分であるリポタイコ酸が肝星細胞に作用してサイトカインの分泌促進を誘導し、肝癌の発症を促進することを見出した。

### (英文)

In this study, we developed a novel mice model to produce infectious HCV which induces HCV-specific fibrosis and a new genome-editing technology to establish genome-editing mice. We also generated a novel adenoviral vector to utilize for an efficient genome-editing technology. We studied mechanisms of liver diseases induced by infection with HCV. HCV core protein plays an important role in the development of hepatocellular carcinoma. We previously demonstrated that expression of core protein or core-induced liver disease was largely dependent on signal peptide peptidase (SPP). We identified a novel compound to inhibit SPP more efficiently than that we previously identified. Furthermore, we showed that activation of CREBH is involved in core-induced hepatocellular carcinoma. NS5A was also suggested to be associated in liver diseases. We found that NS5A interacts with MyD88 during LPS stimulation which leads to suppress TLR signaling in NS5A transgenic mice. We also showed that HCV infection or expression of HCV proteins suppresses enzymatic activity of polycomb repressive complex and promotes activity of the downstream genes. Analyses of clinical samples revealed that patients with cirrhosis are generally immune suppressed and decrease of MAIT and FABP5 was strongly associated with malignancy of liver cancers. Annexin was suggested to participate in HCV replication through the modulation of formation of tight junction. Finally, we found that liver

satellite cells produce cytokines which leads to obesity-induced liver cancer through the stimulation by secondary bile acids and lipoteichoic acid, a component of cell walls in gram-negative bacteria.

### 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 1 件、国際誌 2 6 件)

#### 【国内誌】

1. 若山顕治, 神山俊哉, 武富紹信. 【進行肝細胞癌に対する治療戦略(集学的治療を含めて)】 外科的治療 巨大肝細胞癌に対する外科治療(解説/特集) 外科 (0016-593X)79 巻 2 号 Page141-144 (2017.02)

#### 【国際誌】

1. Ono C, Fukuhara T, Motooka D, Nakamura S, Okuzaki D, Yamamoto S, Tamura T, Mori H, Sato S, Uemura K, Fauzyah Y, Kurihara T, Suda T, Nishio A, Hmwe SS, Okamoto T, Tatsumi T, Takehara T, Chayama K, Wakita T, Koike K, Matsuura Y. Characterization of miR-122-independent propagation of HCV, *PLoS Pathog*. published 11 May 2017
2. Fukuhara T, Yamamoto S, Ono C, Nakamura S, Motooka D, Mori H, Kurihara T, Sato A, Tamura T, Motomura T, Okamoto T, Imamura M, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y, Chayama K, Matsuura Y. Quasispecies of Hepatitis C Virus Participate in Cell-Specific Infectivity. *Sci Rep*. 2017 Mar 22;7:45228
3. Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, Suda T, Yoshioka T, Onishi Y, Aono S, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Okuzaki D, Fukuhara T, Matsuura Y, Hiramatsu N, Takehara T. CD14<sup>+</sup> monocyte-derived galectin-9 induces natural killer cell cytotoxicity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):18-31
4. Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. *J Virol*. 2016 Sep 12;90(19):8464-77
5. Yamamoto S, Fukuhara T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Shiokawa M, Mori H, Wada M, Shima R, Okamoto T, Hiraga N, Suzuki R, Chayama K, Wakita T, Matsuura Y. Lipoprotein Receptors Redundantly Participate in Entry of Hepatitis C Virus. *PLoS Pathog*. 2016 May 6;12(5):e1005610
6. Aizawa S, Okamoto T, Sugiyama Y, Kouwaki T, Ito A, Suzuki T, Ono C, Fukuhara T, Yamamoto M, Okochi M, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Suzuki R, Shoji I, Moriishi K, Moriya K, Koike K, Matsuura Y: TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. *Nat Commun*, 7: 11379, 2016
7. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. *J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):808-18.
8. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170461.
9. Otoguro T, Tanaka T, Kasai H, Yamashita A, Moriishi K: Inhibitory effect of presenilin inhibitor LY411575 on maturation of hepatitis C virus core protein, production of the viral particle and expression of host proteins involved in pathogenicity. *Microbiol Immunol*, 60: 740-753, 2016
10. Moriishi K, Matsuura Y: Structural Proteins of HCV and Biological Functions. In: Hepatitis C virus I: Cellular and Molecular Virology. Eds: T. Miyamura, S. M. Lemon, C. M. Walker&T. Wakita. Springer, (2016)
11. Katoh I, Fukunishi N, Fujimuro M, Kasai H, Moriishi K Hata R, Kurata S: Repression of Wnt/beta-catenin response elements by p63 (TP63). *Cell Cycle*, 15: 699-710, 2016
12. Aoki R, Kawamura T, Goshima F, Ogawa Y, Nakae S, Moriishi K, Nakao A, Shimada S: The Alarmin IL-33 Derived from HSV-2-Infected Keratinocytes Triggers Mast Cell-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Invest Dermatol*, 2016 136: 1290-2.
13. Taketomi A. Development and future directions of antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):205.
14. Taketomi A. Clinical trials of antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):213-8.
15. 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 Apr 19;6:24767.
16. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Fukai M, Kamiyama T, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci Rep*. 2016 Jul 1;6:28814.
  17. Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Shimada S, Tsuruga Y, Kamachi H, Taketomi A. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus, including cases with obstructive jaundice. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2627-34.
  18. Yokoo H, Miyata H, Konno H, Taketomi A, Kakisaka T, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Models predicting the risks of six life-threatening morbidities and bile leakage in 14,970 hepatectomy patients registered in the National Clinical Database of Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5466.
  19. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Shimada S, Einama T, Kamachi H, Taketomi A. Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection. *J Surg Oncol*. 2017 Feb 13.
  20. Kawaguchi Y, Taoka M, Takekiyo T, Uekita T, Shoji I, Hachiya N, and Ichimura T. TRIM32-Cytoplasmic-Body formation is an ATP-consuming process stimulated by HSP70 in cells. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0169436.
  21. Chen M, Gan X, Yoshino K, Kitagawa M, Shoji I, Deng L, and Hotta H. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with lysine methyltransferase SET and MYND domain-containing 3 and induces activator protein 1 activation. *Microbio Immunol*, 2016, 60: 407-417.
  22. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, Takeda K. Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature*. 2016 Apr 7;532(7597):117-21.
  23. Ozaki T, Muramatsu R, Sasai M, Yamamoto M, Kubota Y, Fujinaka T, Yoshimine T, Yamashita T. The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Sci Rep*. 2016 May 13;6:25893.
  24. Man SM, Karki R, Sasai M, Place DE, Kesavardhana S, Temirov J, Frase S, Zhu Q, Malireddi RK, Kuriakose T, Peters JL, Neale G, Brown SA, Yamamoto M, Kanneganti TD. IRGB10 Liberates Bacterial Ligands for Sensing by the AIM2 and Caspase-11-NLRP3 Inflammasomes. *Cell*. 2016 Oct 6;167(2):382-396.e17.
  25. Loo, T.M., Kamachi, F., Watanabe, Y., Yoshimoto, S., Kanda, H., Arai, Y., Nakajima-Takagi, Y., Iwama, A., Koga, T., Sugimoto, Y., Ozawa, T., Nakamura, M., Kumagai, M., Watashi, K., Taketo, M.M., Aoki, T., Narumiya, S., Oshima, M., Arita, M., Hara, E. & Ohtani, N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov*. 2017 May;7(5):522-538
  26. CRISPR/Cas9 mediated genome editing in ES cells and its application for chimeric analysis in mice. Oji A, Noda T, Fujihara Y, Miyata H, Kim YJ, Muto M, Nozawa K, Matsumura T, Isotani A, Ikawa M. *Sci Rep*. 2016, 6, 31666.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ono C, Fukuhara T, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto S, Mori H, Uemura K, Okamoto T, Hmwe S, Chayama K, Wakita T, Koike K, and Matsuura Y. G28A mutation is necessary for an efficient propagation of HCV in miR-122 deficient condition 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. 2016/10/11-15 国内 口頭
2. Tamura T, Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Ono C, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, and Matsuura Y. Human cathelicidin can compensate the role of apolipoproteins in the formation of infectious HCV particles 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. 2016/10/11-15 国内 口頭
3. Mori H, Fukuhara, T Ono C, Tamura T, Yamamoto S, Uemura K, Okamoto T, Wada M, Noda T, Yoshimori T, and Matsuura Y 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. 016/10/11-15 国内 口頭
4. Tsutsumi T, Kado A, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kanegae K, Saito I, Matsuura Y, Koike K. Hepatitis C virus core protein interacts with Bnip3 and suppresses its dimerization and binding with LC3. 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. 2016/10/11-15, 国内 ポスター
5. Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. In vivo knock-down of bile salt export pump exacerbates the homeostasis of the cholesterol and bile acid metabolism in mouse NAFLD model. AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/11-15. 海外 ポスター

6. Tsutsumi T, Kim HR, Crawford B, Yotsuyanagi H. Patient characteristics and contraindicated concomitant medications of HCV patients in Japan &ndash A real world analysis of Japanese hospital claims data. APASL Annual Meeting 2017. 2017/2/15-19. 海外 口頭
7. Tanaka T, Otaguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K, Cross-species compatibility of hepacivirus 5' untranslated region.第 64 回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内 口頭
8. Moriishi K, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M. CDK9 inhibitor FIT-039 suppresses HBV propagation.第 64 回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内 口頭
9. Yamashita A, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Kasai H, Moriishi K, Anti-HBV activity of Coptidis rhizome alkaloids via targeting the viral core promoter.口頭、第 64 回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
10. Kasai H, Tanaka T, Yamashita A, Dobashi-Okuyama K, Moriishi K. Hepatitis C virus infection impairs mono-ubiquitination of histone H2A and activates expression of homeobox genes. 第 64 回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内 口頭
11. Otaguro T, Tanaka T, Chen W, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K. Establishment of highly HBV-permissible HepG2 cell line to facilitate screening of antiviral compounds.第 64 回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内 ポスター
12. Tanaka T, Otaguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K. Functional homology of hepacivirus 5' UTRs in IRES activity and replication. 23<sup>rd</sup> International symposium on hepatitis C virus and related viruses. 2016/10/11-15, Kyoto, 国内 ポスター
13. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M and Moriishi K. Inhibition of HBV propagation by treatment with CDK9 inhibitor FIT-039, 2016 Internationa HBV meeting, 2016/9/21-24, Yonsei, 国外 ポスター
14. Taketomi A, Yousuke Tsuruga, Shingo Shimada, Kenji Wakayama, Tatsuya Orimo, Tatsuhiko Kakisaka, Hideki Yokoo, Hirofumi Kamachi, Toshiya Kamiyama. "Operative planning for major hepatectomy to prevent liver failure." The 28th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery July 2nd, 2016. Osaka, Japan.
15. Taketomi A. "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan." 7th Japanese-Mongolian International Joint Symposium on Surgical Treatment of Digestive Tract Cancers. August 27<sup>th</sup>, 2016. Ulaanbaatar, Mongolia.
16. Taketomi A. "Current surgical treatment for hepatocellular carcinoma in Japan." 4th International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO). September 22<sup>th</sup>, 2016. Xiamen, China.
17. Doi H, Kaplan DE, Morikawa K, Eguchi J, Ito T, Kanto T, Yoshida H. Enhanced expression of activation-induced cytidine deaminase in memory B cells provokes skewed immunoglobulin profile in advanced cirrhosis. The Liver Meeting 2016: The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of AASLD. Boston, U.S.A, November, 2016 海外 ポスター
18. Abe T, Shoji I, Matsuura Y. Annexins participate in the HCV RNA replication. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内 ポスター
19. Matsui C, Minami N, Deng L, and Shoji I. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内 ポスター
20. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. Upregulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, Kyoto, 国内 ポスター
21. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. The 11th Japan-China International Conference of Virology, 2016/7/1, 観音寺, 国内 口頭
22. Minami N, Tutik Wahyuni Sri, Matsui C, Deng L, Shoji I. Two different roles of ISG15 in HCV infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 札幌, 国内 ポスター
23. 山本雅裕, 「インターフェロン $\gamma$ による細胞内寄生性病原体の排除機構」第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2016/5/13-14、国内 口頭
24. 山本雅裕, 「Mechanism of IFN- $\gamma$ -inducible cell-autonomous immunity to intracellular pathogens」Awaji Yumebutai International Conference Center on Awaji Island、2016/9/6-9. 国内 口頭
25. 山本雅裕, 「Interferon-induced activation of cell-autonomous immunity against vacuolar pathogens」、The 45th Annual meeting of the Japanese Society for Immunology、2016/12/05-7. 国内 口頭
26. 笹井美和, 山本雅裕, 「The Atg8 family members play a critical role in non-autophagic cell-autonomous immunity to vacuolar pathogens」、Keystone symposia、2016/12/4-8. 海外 ポスター
27. 山本雅裕, 笹井美和, MaJis, Lee Youngae, 伴戸寛徳, 「Essential role of Gate-16 in anti-Toxoplasma gondii

- immune response」、第 10 回 寄生虫感染免疫研究会、2017/2/9-10. 国内 口頭
28. 原英二、腸内細菌による発がん制御、日本臨床栄養学会シンポジウム、2016/10/9, 国内 口頭
  29. 原英二、Obesity and cancer :a gut microbial connection, 日本癌学会シンポジウム、2016/10/8, 国内 口頭
  30. 原英二、Cellular senescence and liver cancer :a gut microbial connection, FASEB Conference (Liver Biology), 2016/10/9, 国外 口頭
  31. 原英二、Obesity, the gut microbiome and liver cancer, EASL The International Liver Congress, 2016/4/14, 国外 口頭
  32. 伊川正人、CRISPR/Cas9 mediated genome editing in mice、第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/7 国内 口頭
  33. 伊川正人、CRISPR/Cas9 mediated genome editing and its application for the study of reproduction, The 4th SKLRB Symposium on Reproductive Biology, 2016/10/27 海外 口頭.
  34. 伊川正人、遺伝子改変マウスが切り拓く配偶子研究の未来と臨床応用への展望、第 61 回日本生殖医学会学術講演会・総会、2016/11/4 国内 口頭
  35. 伊川正人、CRISPR/Cas9 mediated genome editing and its application for the study of reproduction, 2016 Seoul Symposium on Epigenetics and Chromatin, 2016/11/9, 国内 口頭
  36. 伊川正人、CRISPR/Cas9 システムを用いた ES 細胞のゲノム編集とその応用、BSSR 臨床ストレス応答学会、2016/11/12, 国内 口頭
  37. 中西友子、権賢貞、堀江亮、内田翔太郎、米田美佐子、斎藤泉、甲斐知恵子、CRISPR/Cas9 システムを利用した MHC class II ノックアウト NSG マウスの作製、第 1 回 日本ゲノム編集学会、2016/9/6, 国内 ポスター

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 松浦善治、「ウイルスと生きる」高校生のための Winterschool2016@微研 2016/12/27, 国内
2. 松浦善治、「ウイルスと生きる」平成 28 年度北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター市民公開講座 感染症の克服に向けて 2017/2/12,国内
3. 松浦善治、「ウイルスと生きる」長崎大学熱帯医学研究所 市民公開講座 なにかと話題のウイルスたち、2017/2/12、国内
4. 山本雅裕、「私たちをおびやかす”小さな”侵略者たち」大阪中学生サマー・セミナー、2016/8/3. 国内
5. 原英二、「腸内細菌を利用した大腸がんの早期診断方法の開発について」ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの市民向け成果発表会、2017/3/4, 国内
6. 伊川正人、「デザイナーベビー／ゲノム編集の光と影」 大阪大学市民公開講座、2016/12/7,国内.

(4) 特許出願

該当なし