

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 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

補助事業課題名：(日本語) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆宇  
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Deputy Director-General, Dr. Takaji Wakita

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究の総括  
(英語) Summary of fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆宇  
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Deputy Director-General, Dr. Takaji Wakita

分担研究 (日本語) C型肝炎ウイルス増殖マウスモデルの確立と肝病態の解析  
開発課題名：(英語) Establishment of a HCV multiplication mouse model and analysis of its liver disease

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 医化学講座  
助教 青戸 一司

所属 役職 氏名：(英語) Kazushi Aoto, D.D.S., Ph.D. Assistant professor, Department of Biochemistry, Hamamatsu University School of Medicine

分担研究課題名：(日本語) 肝炎ウイルスの増殖制御と病原性発現機構

(英 語) Study on molecular mechanism on hepatitis virus replication and pathogenesis  
補助事業分担者 (日本語) 熊本大学エイズ学研究センター 准教授 有海 康雄  
所属 役職 氏名: (英 語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Associate Professor,  
Yasuo Ariumi

分担研究課題名: (日本語) B型肝炎ウイルス複製におけるウイルス蛋白の役割  
(英 語) Function of viral proteins in HBV replication  
補助事業分担者 (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 飯島 沙幸  
所属 役職 氏名: (英 語) Public University Corporation Nagoya City University Graduate School  
of Medical Sciences, Researcher, Sayuki Iijima

分担研究課題名: (日本語) 肝腫瘍ウイルスを標的とした新規抗ウイルス剤の開発  
(英 語) Development of new antiviral reagents for hepatoma viruses  
補助事業分担者 (日本語) 鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター 教授 池田 正徳  
所属 役職 氏名: (英 語) Kagoshima University Center for Chronic Viral Diseases, Professor,  
Masanori Ikeda

分担研究課題名: (日本語) HEV 培養系による新規抗ウイルス療法の探索  
(英 語) Development of new therapy for hepatitis E by culture system of  
HEV  
補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長 石井 孝司  
所属 役職 氏名: (英 語) Koji Ishii, Section Chief, Department of Virology II, National  
Institute of Infectious Diseases

分担研究課題名: (日本語) 肝炎ウイルスにおける BCL2 蛋白質の役割  
(英 語) Roles of BCL2 proteins during HCV replication.  
補助事業分担者 (日本語) 大阪大学微生物病研究所 助教 岡本 徹  
所属 役職 氏名: (英 語) Research Institute for Microbial Diseases Osaka University  
Assistant Professor・Toru Okamoto

分担研究課題名: (日本語) 安価で強力な抗 HCV 剤 N-89 等の作用機序の解明と新規肝炎治療法の開発  
(英 語) Elucidation of action mechanism of cheap and strong anti-HCV agent  
N-89, and development of the new therapy for hepatitis  
補助事業分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍ウイルス学分野 教授 加藤 宣  
之  
所属 役職 氏名: (英 語) Department of Tumor Virology Okayama University Graduate School  
of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences Professor Nobuyuki Kato

分担研究課題名: (日本語) HCV による病原性発現機構の解析  
(英 語) Molecular mechanism of HCV-induced Pathogenesis  
補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院 医学研究科 教授 勝二 郁夫  
所属 役職 氏名: (英 語) Kobe University Graduate School of Medicine, Professor Ikuo Shoji

分担研究課題名: (日本語) HBV 感染による肝線維化進展機構の解析

(英 語) Molecular basis on liver fibrosis progression triggered by persistent HBV infection

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所・肝炎・免疫研究センター 主任研究員 杉山真也

所属 役職 氏名: (英 語) Genome Medical Sciences Project, Senior Researcher, Masaya Sugiyama

分担研究課題名: (日本語) HCV 粒子形成機構の解析

(英 語) Research on mechanism of virion assembly of HCV

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座  
教授 鈴木 哲朗

所属 役職 氏名: (英 語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor Department of Virology and parasitology, Hamamatsu University School of Medicine

分担研究課題名: (日本語) 肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構と薬剤感受性の解析

(英 語) Investigation for hepatitis virus replication, pathogenesis and drug-sensitivity

補助事業分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科形態形成機構学 教授 萩原正敏

所属 役職 氏名: (英 語) Masatoshi Hagiwara, Professor, Dept. of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究課題名: (日本語) C型肝炎ウイルスの感染を阻害する細胞因子の解析

(英 語) Study on host factors suppressing infection of hepatitis C virus

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学・准教授・土方 誠

所属 役職 氏名: (英 語) Kyoto University, Associate Professor, Makoto Hjikata

分担研究課題名: (日本語) 肝炎ウイルスの感染複製増殖および病原性発現に関する新規マイクロRNA の同定

(英 語) Identification of Novel microRNAs Involved in Hepatitis Virus Replication and Pathogenicity

補助事業分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座 講師 政木隆博

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine, Lecturer, Takahiro Masaki

分担研究課題名: (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝細胞における脂質代謝合成制御と HCV 感染との関連に関する検討

(英 語) Analysis of the effects of HCV infection on the lipid metabolism in human iPS-derived hepatocyte-like cells

補助事業分担者 (日本語) 大阪大学大学院薬学研究科 創成薬学専攻 教授 水口 裕之

所属 役職 氏名: (英 語) Osaka University, Professor, Hiroyuki Mizuguchi

分担研究課題名: (日本語) ヘパシウイルス低病原性肝標的ベクター開発とその応用

(英 語) Development of low-toxic hepacivirus vector and its application

補助事業分担者 (日本語) 山梨大学大学院総合研究部 教授 森石恆司

所属 役職 氏名: (英 語) Kohji Moriishi, Professor, Graduate Faculty of Interdisciplinary

分担研究課題名：（日本語）肝炎ウイルス複製増殖および病原性発現に利用される宿主因子の解析  
（英語）Analysis of host factor which are utilized for hepatitis virus replication and pathogenesis

補助事業分担者（日本語）北海道大学病院 助教 森川賢一

所属 役職 氏名：（英語）Hokkaido University Hospital, Assistant Professor, Kenichi Morikawa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究では、肝炎ウイルス培養系を用いた感染複製増殖過程の解明、病原性発現機構や薬剤感受性の解析、新規感染動物モデルの開発等を実施した。肝炎ウイルス感染症は我が国において最も重要な感染症のひとつである。C型肝炎に対しては異なる遺伝子型ウイルスや培養細胞を用いた新規肝炎ウイルス培養系の開発、肝炎ウイルス感染複製増殖機構の解明、DAAに対する耐性ウイルスの解析、安価で副作用のない新規治療薬の開発、感染予防に関する研究、肝炎ウイルスの病原性および病態の分子機構の解析などを実施した。B型肝炎においてはウイルスの複製増殖機構と病原性解析を進めた。E型肝炎は人獣共通および食品由来感染症としての重要であり、新規治療法開発につながる基盤的な研究を進めた。

1. 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究の総括：研究班の研究進捗を取りまとめ、情報を共有し、共同研究を推進した。肝炎ウイルスの新規感染複製増殖系では遺伝子型 4a の HCV の感染複製増殖系の構築を進めた。フェリチンと E2 タンパク質の融合蛋白は複合体を形成し、マウスへの免疫により中和抗体を誘導できた。異なる遺伝子型 HCV の薬剤感受性および耐性に関する解析では異なる遺伝子型の HCV 培養系を用いて DAA の感受性および耐性を解析した。
2. C型肝炎ウイルス増殖マウスモデルの確立と肝病態の解析：マイクロアレイ解析から、Tg マウス肝臓での遺伝子発現変化を見出し、発現変化の大きい遺伝子の中から、生化学的解析、免疫組織学的解析により、タンパク質レベルにおいても Tg マウス肝臓で顕著に高発現を示す Ubiquitin specific peptidase 2 を同定することができた。
3. 肝炎ウイルスの増殖制御と病原性発現機構の解明：HCV の複製増殖に DNA-PKcs, XRCC4, and LIG4 などの Non homologous end-joining (NHEJ) 経路が重要であることを見いだした。また、DNA-PK inhibitor II および NU7026 は HCV に対して阻害活性を有した。さらに、p21<sup>Waf1</sup> が HCV の複製増殖に重要であることを見いだした。
4. B型肝炎ウイルス複製におけるウイルス蛋白の役割：HBV 複製効率に影響する重要なメカニズムとしてウイルス mRNA 転写制御に着目し、HBV ゲノム内の core promoter 領域（CP 領域）の転写制御および HBx 蛋白による cccDNA からの転写誘導機構について解析した。
5. 肝腫瘍ウイルスを標的とした新規抗ウイルス剤の開発：抗 HCV 活性を検討した薬剤のなかで、交感神経遮断剤であるグアンファシンが ORL8 細胞株で HCV RNA の複製を抑制した。HuH-7 細胞株ではグアンファシンの抗 HCV 活性を見いだせなかったが、Li23 細胞株を用いることで新たに抗 HCV 活性を見出すことができた。このことは、Li23 細胞株を用いることでこれまでに見落とされていた抗 HCV 剤候補を見いだせる可能性を示唆しているものと思われる。
6. HEV 培養系による新規抗ウイルス療法の探索：HEV の構造蛋白領域をレポーター遺伝子に置き換えたレプリコンを作成し、複数の化合物ライブラリを用いた HEV 増殖阻害剤のスクリーニングを開始し、現在までに複数の阻害活性を有する化合物を同定した。これらの化合物の中で共通の作用機序を持つものが見出されたため、現在その作用機序から HEV の複製機構の解

- 析を行っている。
7. 安価で強力な抗 HCV 剤 N-89 等の作用機序の解明と新規肝炎治療法の開発：N-89 と N-251 に抵抗性の HCV レプリコン細胞を樹立した。これらの細胞を解析することにより宿主因子とウイルス因子が同程度に関与していることを見いだした。
  8. HCV による病原性発現機構の解析：HCV 感染により HECT-type E3 ubiquitin ligase Itch が活性化される。Itch はウイルス複製には関与しないが、感染性ウイルス粒子の細胞外への放出に関与していた。
  9. HBV 感染による肝線維化進展機構の解析：肝線維化進展に関与する TLR4 のリガンドを探索するために HBV 感染キメラマウスを抗生物質投与かで飼育した。1 ヶ月の飼育では肝臓の線維化は観察できなかったためさらに長期間の飼育を行っている。
  10. HCV 粒子形成機構の解析：これまでに HCV NS2 と宿主因子 SPCS1 との会合が HCV のエンベロープ形成に重要であることを見出している。この会合を阻害する化合物は HCV 粒子形成解析用のツールとしてだけでなく新規治療薬の候補となりうる。NS2、SPCS1 をそれぞれ cell free で発現させ両者の結合を発光シグナルで検出する in vitro Alpha assay を構築した。9600 化合物のライブラリーをスクリーニングし NS2-SPCS1 結合を選択的に阻害する 32 種類の化合物を同定した。
  11. 宿主因子 CDK9 を標的とする抗 HBV 薬の開発研究：CDK9 阻害剤である FIT039 はキメラマウスで HBV 感染を抑制した。エンテカビルとの併用により相乗効果を認めた。さらに、Tp80 が GI-GPx 発現を増強することにより抗 HCV 活性を示した。
  12. C 型肝炎ウイルスの感染を阻害する細胞因子の解析：不死化ヒト肝細胞 HuS-E/2 細胞に B 型肝炎ウイルス受容体分子 NTCP を恒常発現させた細胞クローン E/NtG8 細胞を用いた。E/NtG8 細胞には遺伝子型 2a の組換え体 HCV、J6JFH1 が感染し、感染 3 日後には細胞内で HCV RNA の増加が認められた。
  13. 肝炎ウイルスの感染複製増殖および病原性発現に関与する新規マイクロ RNA の同定：HCV の全生活環が簡便に解析可能なアッセイ系を構築し、miRNA ライブラリー、マイクロアレイを用いた miRNA の網羅的かつ統合的なスクリーニング解析を行ない、HCV 複製増殖を負に制御する miRNA を同定した。この miRNA は HCV 感染後に肝細胞内で発現が誘導され、抗 HCV 効果を有することを見出した。
  14. ヒト iPS 細胞由来肝細胞における脂質代謝合成制御と HCV 感染との関連に関する検討：ヒト初代培養肝細胞との比較で、ヒト iPS 細胞由来肝細胞において十分な脂質代謝が行われていることを示す結果が得られた。今後は、HCV 増殖に特異的に関わる細胞内因子の発現状況についても検討が必要である。
  15. ヘパシウイルス低病原性肝標的ベクター開発とその応用：ヘパシウイルス間のキメラレプリコンを作製し、野生株ウイルス遺伝子を組み換え、薬剤耐性ウイルスなどに対するスクリーニング系の応用とヒト肝臓を標的にしたベクター開発を目指した。ウマ由来ヘパシウイルス (EHcV) はヒトヘパシウイルス HCV と蛋白質レベルで 45%程度相同性を示し、既知のヘパシウイルスの中で最も HCV に遺伝的に近い。そこで、HCVIRES と EHcV IRES のキメラ 5'UTR を JFH1 非構造領域へ組み込み、レプリコン RNA を作製した。その様々なレプリコン RNA のレプリコンのコロニー形成高率を解析した結果、野生型の JFH15' UTR より高率が高い組み換えレプリコンが存在した。SL 1 を組み換えたレプリコンは miR-122 への依存性は低く、有意に高いコロニー形成高率を示した。
  16. 肝炎ウイルス複製増殖および病原性発現に利用される宿主因子の解析：HepG2 細胞株を親株として HBV 遺伝子型 Ae、Bj56、Bj35、C-AT、D-IND の恒常的発現細胞株を作成した。U2-OS 細胞株を親株として、HCV-H77 ウイルス (遺伝子型 1a) をテトラサイクリンにより発現調整できる

細胞株を作成した。また同様に HCV-J6/JFH-1 (遺伝子型 2a 型) をテトラサイクリンにより発現調整できる細胞株を作成した。

#### 英文概要

1. We have developed genotype 4a infection system using adaptive mutation obtained by subgenomic replicon cells. As a vaccine candidate antigen to induce neutralizing antibody against HCV infection, we constructed fusion protein of HCV E2 and ferritin proteins. The fusion protein forms a complex and induced anti-E2 antibody by mouse vaccination. We also evaluate DAA efficiency against different genotypic HCV replication.
2. We performed a microarray analysis of livers from hepatitis C virus multiplication (HCV Tg) mice and identified Ubiquitin specific peptidase 2 (Usp2). Usp2 was highly up-regulated at the protein level in liver tissue of HCV Tg mice in western blot analysis and fluorescent immunohistochemistry.
3. We have found that (1) Non homologous end-joining (NHEJ) pathway, including DNA-PKcs, XRCC4, and LIG4, is required for HCV replication (2) DNA-PK inhibitor II, NU7026, has anti-HCV activity (3) p21<sup>Waf1</sup> is required for HCV replication.
4. We focused on viral mRNA transcriptional regulation as an important mechanism affecting HBV replication efficiency. The objective of this study is analysis of transcriptional regulation by core promoter region (CP region) in HBV genome, and mechanism of transcriptional induction from cccDNA by HBx protein.
5. We used two human hepatoma derived cell lines, HuH-7 and Li23, for the screening of anti-HCV reagents. Guanfacine, FDA approved drug for attention deficit hyperactivity disorder, inhibited HCV RNA replication in Li23 derived cell line but not in HuH-7 derived cell line.
6. We constructed HEV replicon by replacing structural protein region of HEV infectious clone to reporter gene and screened the inhibitors by using this replicon system and chemical compounds libraries. We found some inhibitors possessed same physiological activities. We have started the analysis of replication mechanism of HEV by examining target molecules of these inhibitors.
7. We established HCV-RNA replicating cell lines possessing N-89 or N-251-resistant phenotype. By the analysis using these cell lines, we demonstrated that both host and viral factors contribute to almost the same degree of the resistance to N-89 or N-251
8. HCV infection induced activation of HECT-type E3 ubiquitin ligase Itch. Release of infectious HCV particles was reduced in the siItch-transfected Huh-7.5 cells. HCV RNA replication and intracellular HCV infectivity titer were not reduced in siItch-transfected cells. These results suggest that Itch may be involved in release of infectious HCV particles.
9. To determine exogenous ligands of Toll-like receptor 4, the chimeric mouse with human hepatocytes infected with HBV were bred for 1 or 6 months under the condition of antibiotic treatment. Chimeric mouse liver specimen didn't show fibrogenesis after 1 month. The pathological and molecular biological analyses are ongoing using the liver specimen bred for 6 months.
10. Our former study showed that HCV NS2 plays an important role in envelopment of HCV particle via its interaction with host factor SPCS1. Here, we have developed an in vitro NS2-SPCS1 binding assay based on the Alpha technology and identified 32 small-molecule compounds that selectively inhibit NS2-SPCS1 binding from high-throughput library screening.
11. We have confirmed anti-HBV effect of CDK9 inhibitor FIT039 using PXB human liver-chimeric

- mice with HBV infection. FIT039 showed synergistic anti-HBV effect with entecavir in vivo. In addition, we have confirmed anti-HCV effect of retinoid Tp80 through upregulation of GI-GPx.
12. By selection of immortalized human hepatocytes, HuS-E/2 cells, one of the derivatives, E/NtG8 cells, constitutively producing NTCP and are permissive to recombinant HCV infection was obtained. The cells permanently producing SEC14L2 and supporting RNA genome replication of KT9, an HCV genotype 1b strain, without adaptive mutation were also established.
  13. We developed a cell-based HCV infection system with a highly sensitive Gaussia luciferase (GLuc) reporter for monitoring of viral RNA replication. By using this cell-based HCV infection assay and a functional miRNA library screen, we identified a miRNA involved in HCV replication. Further experiments revealed that this miRNA is up-regulated following HCV infection and shows an anti-HCV effect.
  14. The comparable expression level of genes related to lipid metabolism to the primary human hepatocytes was confirmed in the human iPS-derived hepatocyte-like cells. Some of the genes were influenced by HCV infection, possibly resulting in lipid accumulation within the cells.
  15. Professor Kohji Moriishi (University of Yamanashi) and colleagues prepared the chimera replicon RNA consisting of HCV IRES and equine hepacivirus IRES exhibiting higher colony-formation efficiency than wild-type HCV replicon for development of the human liver-specific vector.
  16. We established stable cell lines expressing HBV genotype Ae, Bj56, Bj35, C-AT, D-IND based on HepG2 cell line. We established U2-OS based cell lines inducibly expressing H77 clone and J6/JFH-1 clone of full-length HCV, respectively.

### 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 6件、国際誌 51件)
1. Shirasago Y, Shimizu Y, Tanida I, Suzuki T, Suzuki R, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Yagi K, Kondoh M, Fukasawa M. Occludin-Knockout Human Hepatic Huh7.5.1-8-Derived Cells Are Completely Resistant to Hepatitis C Virus Infection. *Biol Pharm Bull*. 2016 May 1;39(5):839-48.
  2. Zhang W, Sano N, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Wakita T, Ikeda H, Li TC. Virus-like particles of porcine bocavirus generated by recombinant baculoviruses can be applied to sero-epidemic studies. *Virus Res*. 2016 Jun 2;217:85-91.
  3. Takeda M, Ikeda M, Satoh S, Dansako H, Wakita T, Kato N. Rab13 Is Involved in the Entry Step of Hepatitis C Virus Infection. *Acta Med Okayama*. 2016 Apr;70(2):111-8.
  4. Okamura H, Nio Y, Akahori Y, Kim S, Watashi K, Wakita T, Hijikata M. Fatty acid biosynthesis is involved in the production of hepatitis B virus particles. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jun 17;475(1):87-92.
  5. Aly HH, Suzuki J, Watashi K, Chayama K, Hoshino S, Hijikata M, Kato T, Wakita T. RNA Exosome Complex Regulates Stability of the Hepatitis B Virus X-mRNA Transcript in a Non-stop-mediated (NSD) RNA Quality Control Mechanism. *J Biol Chem*. 2016 Jul 29;291(31):15958-74.
  6. Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28688.
  7. Dahanayaka NJ, Kiyohara T, Agampodi SB, Samaraweera PK, Kulasooriya GK, Ranasinghe JC, Semage SN, Yoshizaki S, Wakita T, Ishii K. Clinical Features and Transmission Pattern of Hepatitis A: An Experience from a Hepatitis A Outbreak Caused by Two Circulating Genotypes in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Oct 5;95(4):908-914.

8. Li TC, Zhou X, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Nakamura T, Takeda N, Wakita T. Production of Infectious Dromedary Camel Hepatitis E Virus by a Reverse Genetic System: Potential for Zoonotic Infection. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1104-1111.
9. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs  $\alpha$ -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol*. 2017 Feb;89(2):267-275.
10. Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Tae-Jun Kwon A, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T. Fungal-derived neoechinulin B as a novel antagonist of liver X receptor, identified by chemical genetics using hepatitis C virus cell culture system. *J Virol*. 2016 Sep 29;90(20):9058-74.
11. 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. *Microbiology & Immunology*, 60: 740-753, 2016
12. 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
13. 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*, 136: 1290-2, 2016
14. 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. *Nature Communications*, 7: 11379, 2016
15. Ruchusatsawat K., Wongpiyabovorn J., Kawidam C., Thiemsing L., Sangkitporn S., Yoshizaki S., Tatsumi M., Takeda N. and Ishii K. An Outbreak of Acute Hepatitis Caused by Genotype IB Hepatitis A Viruses Contaminating the Water Supply in Thailand. *Intervirology* 59: 197-203 (2017)
16. Miyoshi M., Kakinuma S., Tanabe Y., Ishii K, Li T.C., Wakita T, Tsuura Y., Watanabe H., Asahina Y., Watanabe M. and Ikeda T. A Case of Chronic Hepatitis E Infection in a Persistently Immunosuppressed Patient Unable to be Eliminated after Ribavirin Therapy. *Internal Medicine*, 55: 2811-2817 (2016)
17. Li T.C., Yang T., Yoshizaki S., Ami Y., Suzaki Y., Ishii K, Kishida N., Shirakura M., Asanuma H., Takeda N. and Wakita T. Ferret Hepatitis E Virus Infection Induces Acute Hepatitis and Persistent Infection in Ferrets. *Veterinary Microbiology*, 183: 30-36 (2016)
18. Motoya T., Nagata N., Komori H., Doi I., Kurosawa M., Keta T., Sasaki N and Ishii K. The high prevalence of hepatitis E virus infection in wild boars in Ibaraki Prefecture, Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77: 1705-1709 (2016)
19. The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. Dansako H, Ueda Y, Okumura N, Satoh S, Sugiyama M, Mizokami M, Ikeda M, Kato N. *FEBS J*. 2016,283(1),144-156.
20. Molecular mechanism underlying the suppression of CPB2 1 expression caused by persistent hepatitis C virus RNA replication. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. *Acta Med Okayama*. 2016,70(2):75-88.
21. Ueda Y, Dansako H, Sato S, Kim HS, Wataya Y, Doi H, Ikeda M, Kato N. Evaluation of preclinical antimalarial drugs, which can overcome direct-acting antivirals-resistant hepatitis C viruses, using the viral reporter assay systems. *Virus Research* 2017, 235, 37-48.
22. Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda S, Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2016 in press



23. Baudi I, Iijima S, Chin'ombe N, Mtapuri-Zinyowera S, Murakami S, Isogawa M, Hachiya A, Iwatani Y, Tanaka Y. Molecular epidemiology of co-infection with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV) among adult patients in Harare, Zimbabwe. *J Med Virol.* 2017, 89, 257-66.
24. Nio, Y., Hasegawa H., Okamura H., Miyayama Y., Akahori Y., Hijikata M. Liver-specific mono-unsaturated fatty acid synthase-1 inhibitor for anti-hepatitis C treatment. *Antiviral Research.* 2016, 132, 262-267.
25. Ariumi Y. Guardian of the human genome: host defense mechanisms against LINE-1 retrotransposition. *Frontiers of Chemistry* 4:28, 2016
26. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Burgos Pratz L, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, Tokunaga K, Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. *Liver Int.* 2017 Mar 7.
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 YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Induction of IFN- $\lambda$ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut.* 2016 Oct 27.
28. 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.
29. Actin-binding protein coronin 1A controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K. Ohmae S, Noma N, Toyomoto M, Shinohara M, Takeiri M, Fuji H, Takemoto K, Iwaisako K, Fujita T, Takeda N, Kawatani M, Aoyama M, Hagiwara M, Ishihama Y, Asagiri M. *Sci Rep.* 2017 Mar 16;7:41710. doi: 10.1038/srep41710.
30. Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of GI-GPx expression. Nguyen BN, Okuno Y, Ajiro M, Iida K, Denawa M, Yamamoto M, Sakamoto N, Kagechika H, Hagiwara M. *J Med Virol.* 2016 Dec 6. doi: 10.1002/jmv.24739.
31. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of  $\Delta$ 160p53 promoting tumorigenesis. Candeias MM, Hagiwara M, Matsuda M. *EMBO Rep.* 2016 Oct 4. pii: e201541956.
32. Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. *Antiviral Res.* 2016 Sep;133:156-64. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.08.008.
33. Kii I, Sumida Y, Goto T, Sonamoto R, Okuno Y, Yoshida S, Kato-Sumida T, Koike Y, Abe M, Nonaka Y, Ikura T, Ito N, Shibuya H, Hosoya T, & Hagiwara M, (2016) Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process. *Nature Communications.* 7:11391. doi:10.1038.
34. 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.
35. 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, and Matsuura Y. TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. *Nature Communications*, 2016, 7: 11379.
36. 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. *Microbiology and Immunology*, 2016, 60: 407-

- 417.
37. Nitta S, Asahina Y, Matsuda M, Yamada N, Sugiyama R, Masaki T, Suzuki R, Kato N, Watanabe M, Wakita T, Kato T. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci Rep*. 2016, 6, 34652.
  38. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Sakamoto N. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. *J Clin Transl Hepatol*. 2016, 4(4), 320-327.
  39. Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, Kudo M, Terashita K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Yoshida J, Meguro T, Kimura M, Ito J, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Safety and efficacy of daclatasvir and asunaprevir in hepatitis C virus infected patients with renal impairment. *Hepatol Res*. 2016 Dec 12. doi: 10.1111/hepr.12851. [Epub ahead of print]
  40. Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umemura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med*. 2016, 4(18), 337.
  41. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Sho T, Maehara O, Shimazaki T, Kimura M, Morikawa K, Natsuzaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Sakamoto N. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2016 Sep 24. doi: 10.1002/jmv.24692. [Epub ahead of print]
  42. Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatol Res*. 2016, 46(13), 1294-1303.
  43. Morikawa K<sup>\*</sup>, Suda G, Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: host factors and druggable targets. *Hepatol Res*. 2016, 46(9), 871-7.
  44. Kinoshita W, Ogura N, Watashi K, Wakita T. Host factor PRPF31 is involved in cccDNA production in HBV-replicating cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 22;482(4):638-644.
  45. Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Takeuchi JS, Miyake T, Sugiyama M, Ogasawara Y, Park SY, Tanaka Y, Kusuhara H, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol*. 2017 Apr;66(4):685-692.
  46. Chen CL, Huang JY, Wang CH, Tahara SM, Zhou L, Kondo Y, Schechter J, Su L, Lai MM, Wakita T, Cosset FL, Jung JU, Machida K. Hepatitis C virus has a genetically determined lymphotropism through co-receptor B7.2. *Nat Commun*. 2017 Jan 9;8:13882.
  47. Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Feb 21;114(8):1922-1927. doi: 10.1073/pnas.1610197114. Epub 2017 Feb 7. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Mar 6; . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Mar 21;114(12):E2540-E2541.
  48. Li TC, Yoshizaki S, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Haga K, Ishii K, Takeda N, Wakita T. Genetic and physicochemical analyses of a novel ferret hepatitis E virus, and clinical signs of infection after birth. *Infect Genet Evol*. 2017 Mar 25;51:153-159.
  49. Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1104-1116.
  50. Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed

daclatasvir and asunaprevir combination therapy. J Gastroenterol. 2017 Mar 18. doi: 10.1007/s00535-017-1328-z. [Epub ahead of print]

51. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs  $\alpha$ -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. J Med Virol. 2017, 89(2), 267-275.

1. 石井孝司 E型肝炎の増加と今後の対策 検査と技術 44: 1138-1141 (2016)
2. 田中靖人, 飯島沙幸. II 知っておきたいC型肝炎とC型肝炎ウイルス(HCV), 南山堂, 2016, 48-69.
3. 松浦知和, 目崎喜弘, 政木隆博, 松本喜弘, 前橋はるか, 中村まり子, 中田浩二, 朴ジョンヒョク, 横山寛. バイオ人工肝臓開発から臨床検査医学へ -空腹時  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験の開発 -. 臨床病理. 2016, 64, 558-563.
4. 政木隆博, 加藤孝宣. 肝炎ウイルス研究の進歩: マイクロ RNA-122 によるC型肝炎ウイルスゲノム複製の制御機構. 竹原徹郎, 金井隆典, 下瀬川徹, 島田光生 編集. Annual Review 消化器 2016 (中外医学社). 2016, 68-73.
5. 坂本直哉, 須田剛生, 小川浩司, 森川賢一. 特集 インターフェロン・フリーC型肝炎治療 遺伝子型2型C型肝炎の抗ウイルス療法. 臨床消化器内科. 2016, 31(11), 1475-79.
6. 西原弘人, 小林謙一郎, 阪本直也, 岩淵千太郎, 河野緑, 政木隆博, 松浦知和. 東京都立墨東病院の感染症科外来患者における糞便からのESBL産生腸内細菌の検出状況について. 医学検査. 2017, 66, 141-146.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

### 国内発表

1. 「Effects of HLA-DPB1 genotypes on HBV-related diseases in Japanese population」Poster P-60、Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Takayo Tsuchiura, Mayumi Ishii, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 5th, 2016 国内
2. 「Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma」Poster P-75、Hiromi Sawai, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Seik-Soon Khor, Masashi Mizokami, and Katsushi Tokunaga. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 5th, 2016 国際
3. 「Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ」、萩原正敏、第105回病理学会総会、2016年5月13日、宮城、国内
4. 脇田隆宇、B型肝炎ウイルスに対する「創薬」研究とC型肝炎ウイルスに対する「創薬後」研究、第26回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学(2016. 5.13-15) 招聘講演
5. 青柳東代、飯島尋子、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坂巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆宇、相崎英樹、HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化、第26回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学(2016. 5.13-15) 口頭発表
6. 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆宇、B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin の作用機序解析、第26回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学(2016. 5.13-15) 口頭発表
7. 渡士幸一、志村聡美、Michael Peel, Ann Sluder、河合文啓、岩本将士、杉山真也、朴三用、田中靖人、溝上雅史、脇田隆宇、B型肝炎ウイルス感染を阻害する新規 macrocycles の同定と、NTCP 依存性胆汁酸取り込み抑制を欠失した選択的阻害剤の創出、第26回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学(2016. 5.13-15) 口頭発表
8. 赤堀祐一、加藤博己、藤田尚志、森石恆司、渡士幸一、脇田隆宇、土方 誠、立体培養したHBV受容体 hNTCP 発現不死化ヒト肝細胞による新たなHBV培養系を用いた抗HBV薬評価系の構築、第26回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学(2016. 5.13-15) 口頭発表

9. 岡村 瞳、仁尾 泰徳、赤堀 祐一、金 ソレイ、渡士 幸一、脇田 隆宇、土方 誠、脂肪酸合成経路の阻害による HBV 粒子の産生抑制機構の解析、第 26 回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学 (2016. 5. 13-15) 口頭発表
10. DAA 製剤による HCV 治療における N-89/N-251 の有用性とそれらの作用機序の解析、口頭、上田 優輝、團迫 浩方、佐藤 伸哉、池田 正徳、加藤 宣之、第 26 回抗ウイルス療法学会総会、2016 年 5 月、国内。
11. 九十田千子、渡士幸一、小嶋聡一、脇田隆宇、B 型肝炎ウイルスを標的とした新規侵入阻害剤の同定と作用機序の解析、第 52 回日本肝臓学会総会、ホテルニューオータニ幕張、(2016. 5. 19-20) 口頭発表
12. 渡士幸一、九十田千子、脇田隆宇、新規作用機序を有する B 型肝炎ウイルス創薬研究、第 52 回日本肝臓学会総会、ホテルニューオータニ幕張、(2016. 5. 19-20) 口頭発表
13. 「TLR4 経路阻害による B 型肝炎ウイルス感染キメラマウスの肝線維化抑制効果の検討」ワークショップ口頭 WS4-8 杉山真也、考藤達哉、溝上雅史 第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張 2016 年 5 月 19 日 国内
14. 「TLR4 signaling mediates liver fibrosis in chimeric mice with humanized liver persistently infected with HBV」SP1-2 Oral Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami 特別企画 JSH-EASL Joint Meeting 第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張 2016 年 5 月 20 日 国内
15. C 型肝炎ウイルスによる宿主 microRNA 機能抑制の分子機構、口頭、政木隆博、加藤孝宣、脇田隆宇、東京ベイ幕張ホール (第 52 回日本肝臓学会総会)、2016/5/20、国内。
16. 「Development of anti-virus drugs targeting the host factors required for viral proliferation.」、萩原正敏、京都大学大学院教育コース 免疫・アレルギー・感染コースミーティング、2016 年 6 月 1 日、京都、国内
17. 「京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-」、萩原正敏、第 8 回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、2016 年 6 月 10 日、大阪
18. 萩原正敏、日本ケミカルバイオロジ学会第 11 回年会 (日豪合同ケミカルバイオロジシンポジウム)、2016 年 6 月 16 日、京都、国内
19. Challenges to cure genetic diseases with splicing modulating chemical compounds.” Masatoshi Hagiwara, “RNA2016 The RNA Society of Japan 18<sup>th</sup> Annual Meeting and THE 21<sup>st</sup> Annual Meeting of THR RNA Society. Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan, June29, 2016.
20. 「トランスクリプトーム創薬の実現に向けて」、萩原正敏、第 43 回日本毒性学会学術年会、2016 年 7 月 1 日、愛知、国内
21. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 口頭, The 11th Japan-China International Conference of Virology, 2016/7/1, 観音寺, 国内
22. 抗 HCV 薬候補として開発中の N-89 と N-251 に対する抵抗性の獲得には宿主とウイルス側両方が関与する、口頭、谷焯琳、上田優輝、團迫浩方、佐藤伸哉、加藤宣之、第 31 回中国四国ウイルス研究会、2016/7/9、国内。
23. C 型肝炎ウイルス感染における宿主マイクロ RNA の網羅的発現プロファイリングと機能解析、口頭、政木隆博、目崎喜弘、松浦知和、神戸国際会議場 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会)、2016/9/2、国内。
24. Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Zheng Xin, Yu Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitso, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Akihito Tsubota, Mimata Ayako, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of liver cells in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム、淡路夢舞台国際会議場、(2016. 9. 6-9) 口頭発表
25. Takaji Wakita, Lingbao Kong, Hossam Gewaid, Zheng, Xin, Hideki Aizaki. Molecular mechanisms of HCV membrane replication complex formation. 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム、淡路夢舞台国際会議場、(2016. 9. 6-9) 招聘講演
26. 「エクソンスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療」、萩原正敏、第 89 回日

本生化学会大会、2016年9月25日、宮城、国内

27. Masayoshi Fukasawa, Yoshimi Shimizu, Yoshitaka Shirasago, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Kentaro Hanada, Kiyohito Yagi, Masuo Kondoh. Identification of HBV entry inhibitors, based on the cyclosporin structure. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, Oct11-15, 2016 ポスター
28. Noriyuki Watanabe, Nanako Aihara, Tomoko Date, Hussein Aly Hassan, Hideki Aizaki, Takaji Wakita. Identification and analysis of a novel important envelope region required for HCV infection. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, Oct11-15, 2016 ポスター
29. Takuma Zaitzu, Haruyo Aoyagi, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Tetsuro Suzuki, Hiroko Iijima, Tomokazu Matsuura, Koji Tamura, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, Oct11-15, 2016 ポスター
30. Hossam Eid Gewaid, Haruyo Aoyagi, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Hussein Aly, Keigo Kumagai, Toshiyuki Yamaji, Masayoshi Fukasawa, Ayakom Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kentaro Hanada, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, Oct11-15, 2016 ポスター
31. Ryosuke Suzuki, Mami Matsuda, Takashi Shimoike, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, Oct11-15, 2016 ポスター
32. Functional homology of hepacivirus 5' UTRs in IRES activity and replication. Tanaka T, Otaguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K, ポスター、23<sup>rd</sup> International symposium on hepatitis C virus and related viruses. 2016/10/11-15, Kyoto, 国内
33. Guanfacine inhibits hepatitis C virus RNA replication, ポスター, Takeda M, Kato N, Ikeda M. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016 Oct, 国内.
34. Liver-specific mono-unsaturated fatty acid synthase-1 inhibitor as one option for anti-hepatitis C treatment. ポスター発表 Hasegawa H., Nio Y., Okamura H., Miyayama Y., Akahori Y., Hijikata M.: 23<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, 2016/10/13 国内.
35. DNA-PKcs and Rad18 are required for HCV replication. ポスター. Ariumi Y., Tateishi S., Wakita T., Kato N. 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, 2016/10/11-15, 国内.
36. Annexins participate in the HCV RNA replication, ポスター, 阿部隆之, 勝二郁夫, 松浦善治, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内.
37. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein. ポスター, Matsui C, Minami N, Deng L, and Shoji I. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内.
38. Upregulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. ポスター, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, Kyoto, 国内.
39. Efficacy and safety of IFN-free direct acting antivirals therapy for patients with renal impairment, 口頭, Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/13, 国内.

40. Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus, ポスター, Morikawa K, Suda G, Gouttenoire J, Moradpour D, Sakamoto N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/12, 国内.
41. Amino acid substitutions in IFN sensitivity-determining region of HCV-NS5A affect infectious virus production and ISG induction, ポスター, Sugiyama R, Sugiyama N, Murayama A, Tasaka-Fujita M, Yamada N, Nitta S, Masaki T, Ishii K, Ryo A, Wakita T, Kato T, Kyoto International Conference Center (23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses), 2016/10/11-15, 国内.
42. Hepatitis C virus targets the microRNA-induced silencing complex and attenuates host cellular microRNA functions, ポスター, Masaki T, Kato T, Mezaki Y, Nakamura M, Matsuura T, Wakita T, Kyoto International Conference Center (23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses), 2016/10/11-15, 国内.
43. PLA2G4C is Involved in HCV induced lipid droplet accumulation, 口頭, Ito M, Fukasawa M, Kohara M, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
44. Critical Role of the Basic Residue Clusters within Domain-I of HCV Core in Interaction with Viral Genome and Particles assembly, ポスター, Shi G, Matsuda M, Suzuki R, Wakita T, Suzuki T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
45. Critical role of CREBH activation induced in HCV-infected cells in enhancing profibrogenic responses in nearby hepatic stellate cells, ポスター, Chida T, Ito M, Nakashima K, Suzuki T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
46. Toru Okamoto, Tatsuya Suzuki, Shinji Kusakabe, Junki Hirano, Makoto Tokunaga, Takasuke Fukuhara and Yoshiharu Matsuura, Regulation of Bcl-2 family proteins in cells infected with Flaviviruses. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, JAPAN. 2016年10月 ポスター
47. Yoshitaka Shirasago, Yoshimi Shimizu, Masuo Kondoh, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Kentaro Hanada, Kiyohito Yagi, Masayoshi Fukasawa. Prevention of hepatitis C virus infection by anti-occludin monoclonal antibodies in animal model. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
48. Tomoyuki Shiota, Tian-Cheng Li, Sayaka Yoshizaki, Yorihiro Nishimura, Hiroyuki Shimizu, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo, Takaji Wakita, Koji Ishii. Molecular characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
49. 渡邊則幸、伊達朋子、フセイン・アリ、相崎英樹、脇田隆字. Induction of neutralization E2 antibody by immunization of recombinant E2 proteins. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) ポスター発表
50. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi, Takaji Wakita, Makoto Hijikata. Development of novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
51. Takashi Shimoike, YoungBin Park, Kei Haga, and Takaji Wakita. Activity of HuNV RNA dependent RNA polymerase in different genotypes. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
52. Hitomi Okamura<sup>1,2</sup>, Yuichi Akahori<sup>1,2</sup>, Yasunori Nio<sup>3</sup>, Koichi Watashi<sup>4</sup>, Takaji Wakita<sup>4</sup>, Makoto Hijikata. Fatty acid biosynthesis specifically regulates hepatitis B virus particle production. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
53. Masashi Iwamoto<sup>1,2</sup>, Manabu Kaneko<sup>1</sup>, Hirofumi Ohashi<sup>1</sup>, Fumihiro Kawai<sup>3</sup>, Ryosuke Suzuki<sup>1</sup>, Hideki Aizaki<sup>1</sup>, Sam-Yong Park<sup>3</sup>, Akihide Ryo<sup>4</sup>, Naoko Ohtani<sup>2</sup>, Takaji Wakita<sup>1</sup>, Koichi Watashi.

- Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
54. Senko Tsukuda, Koichi Watashi, Yoshitomo Hamada, Masanori Isogawa, Masashi Iwamoto, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Soichi Kojima, Masaya Sugiyama, Akiko Saito, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Characterization of oligomeric flavonoids as a novel class of anti-hepatitis B virus entry inhibitors that directly target viral envelope protein. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
  55. Koichi Watashi, Satomi Shimura, Michael Peel, Ann Sluder, Fumihiro Kawai, Masashi Iwamoto, Senko Tsukuda, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Sam-Yong Park, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
  56. Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyi Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Hepatic aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
  57. Mami Matsuda, Atsushi Yamanaka, Kentaro Yoshii, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Eiji Konishi, Tomohiko Takasaki, Takaji Wakita, Ryosuke Suzuki. Development of a neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
  58. 山田典栄、百瀬暖佳、村山麻子、松岡佐保子、大隈和、豊田九朗、浜口功、脇田隆字、加藤孝宣. HBV 検体パネルを用いた HBV DNA および HBs 抗原検出用体外診断薬の評価、第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) ポスター発表
  59. 百瀬暖佳、加藤孝宣、松岡佐保子、大隈和、山田典栄、村山麻子、豊田九朗、脇田隆字、浜口功、HCV RNA、および HCV コア抗原検出を目的とした体外診断用医薬品薬の性能評価、第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) ポスター発表
  60. Cross-species compatibility of hepacivirus 5' untranslated region. 口頭 Tanaka T, Otaguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K、口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
  61. CDK9 inhibitor FIT-039 suppresses HBV propagation. Moriishi K, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M. 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
  62. Anti-HBV activity of Coptidis rhizome alkaloids via targeting the viral core promoter. Yamashita A, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Kasai H, Moriishi K, 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
  63. Hepatitis C virus infection impairs mono-ubiquitination of histone H2A and activates expression of homeobox genes. Kasai H, Tanaka T, Yamashita A, Dobashi-Okuyama K, Moriishi K. 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
  64. Establishment of highly HBV-permissible HepG2 cell line to facilitate screening of antiviral compounds. Otaguro T, Tanaka T, Chen W, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K, ポスター 第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
  65. アポリポ蛋白 E は HIV-1 のライフサイクルを制限する。口頭。Siddiqui Rokeya, 木庭隼達, 川野広大, 井上万里子, 松下修三, 鈴伸也, 下遠野邦忠, 有海康雄. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016/10/23-25, 国内.
  66. 「Variation of PreS-S gene in HBV-associated HCC patients with HLA-DPB1\*0201」ポスター P1-092, Masaya Sugiyama, Nao Nishida, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌2016年10月23日 国内
  67. Imagawa T., Li T.C., Shiota T., Yoshizaki S., Ishii K. and Wakita T. Heat inactivation of Hepatitis E virus. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌2016年10月23日 国内

68. Clofarabine is a multifunctional direct acting antiviral (mDAA) for HBV and HCV, 口頭, Takeda M, Dansako H, Baba M, Kato N, Ikeda M. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016 Oct. 国内.
69. Mechanism for suppression of hepatic lipogenesis by anti-HCV drug ribavirin, 口頭, Satoh S, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016 Oct., 国内.
70. Both host and viral factors contribute to the resistance to preclinical anti-HCV drugs, N-89 and N-251, Gu W, Ueda Y, Dansako H, Satoh S, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016/10/23, 国内.
71. Genetic characterization of HCVs obtained from HCV-RNA-replicating cells possessing a DAA-, N-89-, or N-251-resistant phenotype, Ueda Y, Dansako H, Satoh S, Ikeda M, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016/10/23, 国内.
72. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein, ポスター, Matsui C, Minami N, Deng L, Shoji I, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23 国内.
73. Two different roles of ISG15 in HCV infection. Minami N, Tutik Wahyuni Sri, Matsui C, Deng L, Shoji I. ポスター, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 札幌, 国内
74. C 型肝炎ウイルス感染による脂肪滴蓄積への PLA2G4C の関与について, 口頭, 伊藤昌彦, 深澤征義, 小原道法, 鈴木哲朗, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.
75. Tatsuya Suzuki, Toru Okamoto, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matusuura, Regulation of Bcl-2 family proteins in cells infected with Flaviviruses. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 ポスター
76. 「京都大学医学研究科におけるアカデミア創薬の展開-HPV に対する抗ウイルス薬 FIT039 の開発」、萩原正敏、第 66 回日本泌尿器科学会中部総会、2016 年 10 月 29 日、三重、国内
77. Hiroshi Yokokawa, Midori Shinohara, Noriko Nakamura, Tomokatsu Iwamura, Tomohiko Suzuki, Takaji Wakita. Identification and characterization of human monoclonal anti-E2 antibodies cloned from chronic hepatitis C patients. APDW2016, Kobe, Japan, Nov2-5, 2016 ポスター
78. Hiroshi Yokokawa, Midori Shinohara, Noriko Nakamura, Tomokatsu Iwamura, Tomohiko Suzuki, Takaji Wakita, Identification and characterization of human monoclonal anti-E2 antibodies cloned from chronic hepatitis C patient spleen cells. 第 39 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、(2016. 11.30-12.2) ポスター発表
79. Hepatocellular carcinoma-associated core N51H mutation with BCP PC mutations in HBV genotype F1b enhances infectivity and up-regulates C-Myc and GAB2, Poster Sessions, Hayashi S, Khan AA, Ogawa K, Kawashima K, Simons-Petrusa B, Homan CE, McMahon BJ, Murakami S, Iijima S, Isogawa M, Watanabe T, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), 2016/11/11, 国外.
80. 「New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.」、萩原正敏、Tokyo Medical & Dental University 15<sup>th</sup> Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of medical research Institute International Symposium、2016 年 11 月 29 日、東京、国内
81. 「低分子化合物による再生医療の現実」、萩原正敏、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 1 日、横浜、国内
82. クロファラビンは肝腫瘍ウイルスに対して多機能な抗ウイルス活性を示す, ポスター, 武田 緑, 團迫 浩方, 馬場 昌範, 加藤 宣之, 池田 正徳. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016 年 12 月, 国内.
83. 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆宇、相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化 第 41 回日本肝臓学会東部会、パネルディスカッション 1 京王プラザホテル、(2016. 12.8-9) 口頭発表
84. 相崎英樹、吉岡健太郎、青柳東代、渡士幸一、鈴木亮介、是永匡紹、脇田隆宇. 自治体における肝炎ウイルス検査陽性者追跡システムの構築 第 41 回日本肝臓学会東部会、ワークショップ 3 京王プラザホテル、(2016. 12.8-9) 口頭発表
85. 渡士幸<sup>1</sup>、九十田千子、脇田隆宇、B 型肝炎ウイルス侵入過程を標的とした創薬研究 第 41 回日本肝臓学会東部会、パネルディスカッション 3 京王プラザホテル、(2016. 12.8-9) 口頭発表



86. 「京都大学におけるアカデミア創薬の試み」、萩原正敏、公益社団法人 先端医療振興財団での講演会、2017年1月10日、神戸、国内
87. 「京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みの紹介」、萩原正敏 The 1<sup>st</sup> KYOTO-SPARK Symposium Construction of a Drug Discovery Ecosystem between Academia-Pharma、2017年2月15日、京都、国内
88. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ症例における肝発癌因子の検討、口頭、小川浩司、川岸直樹、大原正嗣、梅村真知子、出水孝章、伊藤 淳、中井正人、荘 拓也、須田剛生、森川賢一、坂本直哉、第120回日本消化器病学会北海道支部例会、札幌、2017/3/5、国内。
89. 免疫抑制作用のある薬剤使用に伴うHBV再活性化の現状、口頭、中井正人、大原正嗣、川岸直樹、梅村真知子、出水孝章、伊藤 淳、荘 拓也、須田剛生、森川賢一、小川浩司、坂本直哉、第120回日本消化器病学会北海道支部例会、札幌、2017/3/4、国内。
90. ジェノタイプ1b型C型肝炎・肝硬変に対するOmbitasvir(OBV)+Paritaprevir(PTV)+Ritonavir(r)併用療法の治療効果・安全性の検討、口頭、川岸直樹、大原正嗣、出水孝章、梅村真知子、伊藤 淳、中井正人、荘 拓也、須田剛生、森川賢一、小川浩司、坂本直哉、第120回日本消化器病学会北海道支部例会、札幌、2017/3/4、国内。
91. 脇田隆宇、C型肝炎ウイルス感染細胞における膜小胞形成機構、平成28年度 北海道大学遺伝子制御研究所「感染、免疫、がん、炎症」研究集会、北海道大学など、(2017. 3.13-14)
92. 「基礎研究から医師主導治験に至るワンストップ創薬」、萩原正敏第90回日本薬理学会年会、2017年3月15日、長崎、国内
93. 橋本里菜、櫻井文教、國戸偉丸、長基康人、岡本涼太、立花雅史、高山和雄、坂本直哉、脇田隆宇、水口裕之、ゲノム編集による遺伝子改変ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた C 型肝炎ウイルスによる自然免疫応答の解析、日本薬学会第137年会、仙台国際センター、(2017. 3.21-22)
94. 三谷成二、櫻井文教、山本達郎、高山和雄、立花雅史、渡士幸一、脇田隆宇、飯島沙幸、田中靖人、水口裕之、ヒト iPS 細胞由来肝細胞の B 型肝炎ウイルス in vitro 感染評価系への応用、日本薬学会第137年会、仙台国際センター、(2017. 3.21-22)

#### 国外発表

1. Host factors involved in HBV life cycle. ポスター、Ariumi Y., Tang T-T., Watashi K., and Wakita T., 4<sup>th</sup> Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Taipei, Taiwan, 2016/4/9-10, 国外。
2. 「Toll-like receptor 4 pathway mediate liver fibrosis in chimeric mice with human hepatocytes persistently infected with HBV.」Poster P-196、Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami. The international Liver Congress 2016 EASL. Barcelona, April 14<sup>th</sup>, 国際
3. 「Toll-like receptor 4 pathway mediate liver fibrosis in chimeric mice with human hepatocytes persistently infected with HBV.」Oral ePoster Booth1-4、Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami. The international Liver Congress 2016 EASL. Barcelona, April 16<sup>th</sup>, 国際
4. Tatsuya Suzuki, Toru Okamoto, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matusuura, Regulation of Bel-2 family proteins in cells infected with Flaviviruses. American Society for Virology 2016 Meeting. 2016年6月USA, 国外
5. Takaji Wakita. HCV Virology. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 招待講演
6. Tomoko Date, Nanako Aihara, Noriyuki Watanabe, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, William IV Delaney, Guofeng Cheng, Takaji Wakita. Infectious Genotype 4a Hepatitis C Virus in Cell Culture. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 ポスター
7. Noriyuki Watanabe, Tomoko Date, Hussein Aly Hassan, Hideki Aizaki, Takaji Wakita. Infectious Genotype 4a Hepatitis C Virus in Cell Culture. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 口頭発表
8. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi, Takaji Wakita, Makoto Hijikata. The cell line derived from immortalized human hepatocytes was highly susceptible to blood-borne hepatitis B virus in the three-dimensional culture condition. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 ポスター
9. Senko Tsukuda, Koichi Watashi, Taichi Hojima, Masanori Isogawa, Masashi Iwamoto, Ryosuke

- Suzuki, Hideki Aizaki, Soichi Kojima, Masaya Sugiyama, Akiko Saito, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 ポスター
10. Koichi Watashi, Satomi Shimura, Michael Peel, Ann Sluder, Fumihiko Kawai, Masashi Iwamoto, Senko Tsukuda, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Sam-Yong Park, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 口頭発表
  11. Inhibition of HBV propagation by treatment with CDK9 inhibitor FIT-039、Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M and Moriishi K、ポスター、2016 International HBV meeting, 2016/9/21-24, Yonsei, 国外
  12. DDX3 and INI1/hSNF5 restrict HBV replication through alteration of subcellular localization of HBx. ポスター. Ariumi Y., Watashi K., and Wakita T. 2016 International HBV Meeting, Seoul, Korea, 2016/9/21-24, 国外.
  13. Induction of NTCP expression in a human HCC cell line by retinoic acid and its effect on host susceptibility to HBV infection, ポスター, Masaki T, Matsumoto Y, Aizaki H, Nagamori S, Watashi K, Park J, Kanai Y, Kojima S, Wakita T, Matsuura T, Yonsei University (2016 International HBV Meeting), 2016/9/21-24, 国外.
  14. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” Masatoshi Hagiwara, XIV International Congress of Toxicology Merida-Mexico October3, 2016. 国外
  15. “Development of an anti-virus drug targeting a host factory required for viral proliferation.” Masatoshi Hagiwara, International Chemical Biology Society 2016, Madison-USA, Oct24, 2016. 国外
  16. Ishii K. Epidemiological and genetic analyses of recent hepatitis A virus infection in Japan. The 10th China-Japan-Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention. Beijing, China, December 19-20, 2016 国外
  17. Ishii K. Epidemiology and molecular genetic analysis of hepatitis A in Japan. 中日合作交流成果汇报会, Guangzhou, China, December 6, 2016 国外
  18. Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitso, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015. APASL 2017, 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, Feb 15-19, 2017
  19. “RBM24 is a tissue-specific cryptic enhancer of the IKBKAP gene in familial dysautonomia”, Masatoshi Hagiwara, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Sagebrush Inn & Suites, Taos, New Mexico, USA, March7, 国外
  20. “Development of inhibitors of CDK9, CLK1, DYRK1a, and their clinical application.” Masatoshi Hagiwara, DARK1A related kinases & human disease March28-April1st 2017, Palais du Grand Large, saint-malo FRANCE, March 30. 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「RNA スプライシングを操作すれば遺伝情報の異常を是正できるか?」、萩原正敏、生理化学ユニットシンポジウム、2016年12月22日、京都
2. 「脳・生体イメージングの創薬への展開」、萩原正敏、「シンポジウム「健康社会にむけた多次元脳・生体イメージングの総合的推進」、2017年1月22日、東京
3. 京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みについて、萩原正敏、第一回 Kyoto-SPARK シンポジウム (スタンフォード大学創薬連携プログラム)、2017/2/15、京都
4. C型肝炎ウイルスの基礎研究, 勝二郁夫, 神戸大学の研究最前線, 2016/7/12, 神戸, 国内.

5. 「B 型肝炎ウイルスの最近の話題」について、森川賢一，第 13 回しばれセミナー，2017/2/18，国内.
6. 「B 型肝炎診療の現況と問題点」について，森川賢一，江別医師会研修会，2017/2/17，国内.
7. 「インターフェロンフリーで変わった C 型肝炎・肝硬変の治療-実臨床での効果/安全性と治療の適応・タイミングは?-」について，森川賢一，日高 HCV セミナー，2016/6/15，国内.
8. 「C 型肝炎合併慢性腎不全患者に対する Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法」について，森川賢一，宮城透析 HCV セミナー，2016/6/5，国内.
9. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について，森川賢一，釧路 B 型肝炎再活性化対策セミナー，2016/6/24，国内.
10. 「HCV 耐性変異のメカニズム」について，森川賢一，アッヴィ合同会社社内研修会，2016/6/17，国内.
11. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について，森川賢一，大谷地 B 型肝炎再活性化対策セミナー，2016/6/6，国内.
12. 「B 型肝炎再活性化の現状と今後の院内対策」について，森川賢一，苫小牧 B 型肝炎再活性化対策懇話会，2016/4/15，国内.

(4) 特許出願

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学エイズ学研究センター 准教授 有海 康雄  
所属 役職 氏名： (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Associate Professor, Yasuo Ariumi

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) 肝炎ウイルスの増殖制御と病原性発現機構  
開発課題名： (英語) Study on molecular mechanism on hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立感染症研究所・副所長・ウイルス第二部部長・脇田 隆宇 総括研究報告を参照。

We have found that (1) Non homologous end-joining (NHEJ) pathway, including DNA-PKcs, XRCC4, and LIG4, is required for HCV replication (2) DNA-PK inhibitor II, NU7026, has anti-HCV activity (3) p21<sup>Waf1</sup> is required for HCV replication.

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 1 件)

1. Ariumi Y. Guardian of the human genome: host defense mechanisms against LINE-1 retrotransposition. *Frontiers of Chemistry* 4:28, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Host factors involved in HBV life cycle. ポスター, Ariumi Y., Tang T.T., Watashi K., and Wakita T.,

- 4<sup>th</sup> Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Taipei, Taiwan, 2016/4/9-10, 国外.
2. DNA repair protein Rad18 restricts HIV-1 and LINE-1 mobility. ポスター. Ariumi Y., and Yasuda-Inoue M. Cold Spring Harbor Retroviruses Meeting 2016, NY, USA, 2016/5/23-28, 国外.
  3. DNA repair protein Rad18 restricts HIV-1 and LINE-1 life cycle. 口頭. Ariumi Y., Yasuda-Inoue M., Kawano K., Tateishi S., and Turelli P. Frontiers of Retrovirology Conference 2016, Erlangen, Germany, 2016/9/12-14, 国外.
  4. DDX3 and INI1/hSNF5 restrict HBV replication through alteration of subcellular localization of HBx. ポスター. Ariumi Y., Watashi K., and Wakita T. 2016 International HBV Meeting, Seoul, Korea, 2016/9/21-24, 国外.
  5. DNA-PKcs and Rad18 are required for HCV replication. ポスター. Ariumi Y., Tateishi S., Wakita T., Kato N. 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, 2016/10/11-15, 国内.
  6. アポリポ蛋白 E は HIV-1 のライフサイクルを制限する. 口頭. Siddiqui Rokeya, 木庭獺達, 川野広大, 井上万里子, 松下修三, 鈴伸也, 下遠野邦忠, 有海康雄. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016/10/23-25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

該当なし

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (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 飯島 沙幸  
所属 役職 氏名：(英語) Researcher, Sayuki Iijima, Public University Corporation Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

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 型肝炎ウイルス複製におけるウイルス蛋白の役割  
開発課題名：(英語) Function of viral proteins in HBV replication

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

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 1 件)

1. Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda S, Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. J Med Virol. 2016 in press
2. Baudi I, Iijima S, Chin'ombe N, Mtapuri-Zinyowera S, Murakami S, Isogawa M, Hachiya A, Iwatani Y, Tanaka Y. Molecular epidemiology of co-infection with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV) among adult patients in Harare, Zimbabwe. J Med Virol. 2017, 89, 257-66.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 遺伝子型の異なるB型肝炎ウイルス株に対するワクチン免疫後中和抗体の感染防御能の検討, 一般演題, 堤進, 飯尾悦子, 渡邊綱正, 村上周子, 五十川正記, 飯島沙幸, 井上貴子, 松波加代子, 田尻和人, 小澤龍彦, 田中靖人, 第26回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13, 国内.
2. Hepatocellular carcinoma-associated core N51H mutation with BCP PC mutations in HBV genotype F1b enhances infectivity and up-regulates C-Myc and GAB2, Poster Sessions, Hayashi S, Khan AA, Ogawa K, Kawashima K, Simons-Petrusa B, Homan CE, McMahon BJ, Murakami S, Iijima S, Isogawa M, Watanabe T, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), 2016/11/11, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター 教授 池田 正徳

所属 役職 氏名：(英語) Kagoshima University Center for Chronic Viral Diseases, Professor, Masanori Ikeda

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) 肝腫瘍ウイルスを標的とした新規抗ウイルス剤の開発

開発課題名：(英語) Development of new antiviral reagents for hepatoma viruses

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所ウイルス第二部 部長 脇田 隆字\_\_\_\_総括研究報告を参照。

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 4件)

1. The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. Dansako H, Ueda Y, Okumura N, Satoh S, Sugiyama M, Mizokami M, Ikeda M, Kato N. FEBS J. 2016,283(1),144-156.
2. Molecular mechanism underlying the suppression of CPB2 1 expression caused by persistent hepatitis C virus RNA replication. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda



M, Kato N. Acta Med Okayama. 2016,70(2):75-88.

3. Rab13 is involved in the entry step of hepatitis C virus infection. Takeda M, Ikeda M, Satoh S, Dansako H, Wakita T, Kato N. Acta Med Okayama. 2016, 70(2),111-118.
4. Isolation and characterization of hepatitis C virus resistant to a novelphenanthridinone derivative Ito W, Toyama M, Okamoto M, Ikeda M, Watashi K, Wakita T, Hashimoto Y, Baba M. Antivir Chem Chemother. 2016 (in press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Guanfacine inhibits hepatitis C virus RNA replication, ポスター, Takeda M, Kato N, Ikeda M. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016 Oct, 国内.
2. 肝腫瘍ウイルスに対する新規の抗ウイルス剤, 口頭, 武田 緑, 馬場 昌範, 加藤 宣之, 池田 正徳. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会,名古屋,2016 年 5 月, 国内.
3. DAA 製剤による HCV 治療における N-89/N-251 の有用性とそれらの作用機序の解析,口頭, 上田 優輝, 團迫 浩方, 佐藤 伸哉, 池田 正徳, 加藤 宣之  
第 26 回抗ウイルス療法学会総会,2016 年 5 月, 国内.
4. Clofarabine is a multifunctional direct acting antiviral (mDAA) for HBV and HCV, 口頭, Takeda M, Dansako H, Baba M, Kato N, Ikeda M. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016 Oct. 国内.
5. Mechanism for suppression of hepatic lipogenesis by anti-HCV drug ribavirin, 口頭, Satoh S, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016 Oct., 国内.
6. クロファラビンは肝腫瘍ウイルスに対して多機能な抗ウイルス活性を示す,ポスター, 武田 緑, 團迫 浩方, 馬場 昌範, 加藤 宣之, 池田 正徳. 第 39 回日本分子生物学会年会,2016 年 12 月,国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし



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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍ウイルス学分野  
教授 加藤 宣之

所属 役職 氏名：(英語) Department of Tumor Virology Okayama University Graduate School of  
Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences.  
Professor Nobuyuki Kato

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) 安価で強力な抗 HCV 剤 N-89 等の作用機序の解明と新規肝炎治療法の開発

開発課題名：(英語) Elucidation of action mechanism of cheap and strong anti-HCV agent.  
N-89, and development of the new therapy for hepatitis

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 総務部 脇田 隆宇 総括研究報告を参照。

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 件、国際誌 1 件)

1. Ueda Y, Dansako H, Sato S, Kim HS, Wataya Y, Doi H, Ikeda M, Kato N. Evaluation of preclinical antimalarial drugs, which can overcome direct-acting antivirals-resistant hepatitis C viruses, using the viral reporter assay systems. *Virus Research* 2017, 235, 37-48.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 抗 HCV 薬候補として開発中の N-89 と N-251 に対する抵抗性の獲得には宿主とウイルス側両方が関与する, 口頭, 谷焯琳, 上田優輝, 團迫浩方, 佐藤伸哉, 加藤宣之, 第 31 回中国四国ウイルス研究会, 2016/7/9, 国内.

2. Both host and viral factors contribute to the resistance to preclinical anti-HCV drugs, N-89 and N-251, Gu W, Ueda Y, Dansako H, Satoh S, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016/10/23, 国内.
3. Genetic characterization of HCVs obtained from HCV-RNA-replicating cells possessing a DAA-, N-89-, or N-251-resistant phenotype, Ueda Y, Dansako H, Satoh S, Ikeda M, Kato N. The 64th Annual Meeting of The Japanese Society for Virology, 2016/10/23, 国内.
4. DAA 製剤による HCV 治療における N-89/N-251 の有用性とそれらの作用機序の解析, 上田優輝, 團迫浩方, 佐藤伸哉, 池田正徳, 加藤宣之, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. なし

(4) 特許出願

なし

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院 医学研究科 教授 勝二 郁夫

所属 役職 氏名：(英語) Kobe University Graduate School of Medicine  
Professor Ikuo Shoji

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) HCVによる病原性発現機構の解析

開発課題名：(英語) Molecular mechanism of HCV-induced Pathogenesis

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

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 件、国際誌 件)

1. 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.
2. 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, and Matsuura Y. TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis. *Nature Communications*, 2016, 7: 11379.
3. 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. *Microbiology and Immunology*, 2016, 60: 407-417.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein, ポスター, Matsui C, Minami N, Deng L, Shoji I, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23 国内.
2. Annexins participate in the HCV RNA replication, ポスター, 阿部隆之, 勝二郁夫, 松浦善治, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内.
3. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein. ポスター, Matsui C, Minami N, Deng L, and Shoji I. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, 国内.
4. Upregulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. ポスター, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, Kyoto, 国内.
5. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 口頭, The 11th Japan-China International Conference of Virology, 2016/7/1, 観音寺, 国内
6. Two different roles of ISG15 in HCV infection. Minami N, Tutik Wahyuni Sri, Matsui C, Deng L, Shoji I. ポスター, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 札幌, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. C 型肝炎ウイルスの基礎研究, 勝二郁夫, 神戸大学の研究最前線, 2016/7/12, 神戸, 国内.

(4) 特許出願

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 杉山 真也

所属 役職 氏名：(英語) Genome Medical Sciences Project Senior Researcher Masaya Sugiyama

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) HBV感染による肝線維化進展機構の解析

開発課題名：(英語) Molecular basis on liver fibrosis progression triggered by persistent HBV infection

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・ウイルス二部・脇田隆字 総括研究報告を参照。

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3件)

1. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Burgos Pratz L, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, Tokunaga K, Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of

hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. *Liver Int.* 2017 Mar 7.

2. 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 YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Induction of IFN- $\lambda$ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut.* 2016 Oct 27.
3. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「TLR4 経路阻害による B 型肝炎ウイルス感染キメラマウスの肝線維化抑制効果の検討」ワークショップ口頭 WS4-8 杉山真也、考藤達哉、溝上雅史 第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張 2016 年 5 月 19 日 国内
2. 「TLR4 signaling mediates liver fibrosis in chimeric mice with humanized liver persistently infected with HBV」SP1-2 Oral Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami 特別企画 JSH-EASL Joint Meeting 第 52 回日本肝臓学会総会 ホテルニューオータニ幕張 2016 年 5 月 20 日 国内
3. 「Variation of PreS-S gene in HBV-associated HCC patients with HLA-DPB1\*0201」ポスター P1-092、Masaya Sugiyama, Nao Nishida, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌 2016 年 10 月 23 日 国内
4. 「Effects of HLA-DPB1 genotypes on HBV-related diseases in Japanese population」Poster P-60、Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Takayo Tsuchiura, Mayumi Ishii, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 5th, 2016 国際
5. 「Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma」Poster P-75、Hiromi Sawai, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Seik-Soon Khor, Masashi Mizokami, and Katsushi Tokunaga. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, April 5th, 2016 国際
6. 「Toll-like receptor 4 pathway mediate liver fibrosis in chimeric mice with human hepatocytes persistently infected with HBV.」Poster P-196、Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami. The international Liver Congress 2016 EASL. Barcelona, April 14<sup>th</sup>, 国際
7. 「Toll-like receptor 4 pathway mediate liver fibrosis in chimeric mice with human hepatocytes persistently infected with HBV.」Oral ePoster Booth1-4、Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, and Masashi Mizokami. The international Liver Congress 2016 EASL. Barcelona, April 16<sup>th</sup>, 国際



(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基礎的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座  
教授 鈴木 哲朗

所属 役職 氏名：(英語) etsuro Suzuki, PhD. Professor  
Department of Virology and parasitology,  
Hamamatsu University School of Medicine

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) HCV 粒子形成機構の解析

開発課題名：(英語) Research on mechanism of virion assembly of HCV

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座  
教授 鈴木 哲朗

所属 役職 氏名：(英語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor  
Department of Virology and parasitology,  
Hamamatsu University School of Medicine

分担研究 (日本語) C型肝炎ウイルス増殖マウスモデルの確立と肝病態の解析

開発課題名：(英語) Establishment of a HCV multiplication mouse model  
and analysis of its liver disease

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 医化学講座  
助教 青戸 一司

所属 役職 氏名：(英語) Kazushi Aoto, D.D.S., Ph.D. Assistant professor  
Department of Biochemistry  
Hamamatsu University School of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 脇田隆宇 総括研究報告を参照。

### 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 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. PLA2G4C is Involved in HCV induced lipid droplet accumulation, 口頭, Ito M, Fukasawa M, Kohara M, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
2. Critical Role of the Basic Residue Clusters within Domain- I of HCV Core in Interaction with Viral Genome and Particles assembly, ポスター, Shi G, Matsuda M, Suzuki R, Wakita T, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
3. Critical role of CREBH activation induced in HCV-infected cells in enhancing profibrogenic responses in nearby hepatic stellate cells, ポスター, Chida T, Ito M, Nakashima K, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
4. C型肝炎ウイルス感染による脂肪滴蓄積への PLA2G4C の関与について, 口頭, 伊藤昌彦, 深澤征義, 小原道法, 鈴木哲朗, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

1. TGF-beta 受容体の活性化を抑制する活性を有する化合物、そのスクリーニング方法、並びにC型肝炎ウイルスに起因する疾患の予防又は治療のための組成物。小嶋聡一、原 詳子、松本武久、高谷大輔、鈴木哲朗、坂田幸太郎。特許番号：ZL201180042019.7 登録日：2016年4月20日（中国）

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科形態形成機構学 教授 萩原正敏  
所属 役職 氏名： (英語) Masatoshi Hagiwara, Professor, Dept. of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

実施期間： 平成25年4月1日 ~ 平成28年3月31日

分担研究 (日本語) 肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構と薬剤感受性の解析  
開発課題名： (英語) Investigation for hepatitis virus replication, pathogenesis and drug-sensitivity.

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立感染症研究所ウイルス第二部部长 脇田隆字 総括研究報告を参照。

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 件、国際誌 5 件)

1. Actin-binding protein coronin 1A controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K. Ohmae S, Noma N, Toyomoto M, Shinohara M, Takeiri M, Fuji H, Takemoto K, Iwaisako K, Fujita T, Takeda N, Kawatani M, Aoyama M, **Hagiwara M**, Ishihama Y, Asagiri M. Sci Rep. 2017 Mar 16;7:41710. doi: 10.1038/srep41710.
2. Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of GI-

- GPx expression. Nguyen BN, Okuno Y, Ajiro M, Iida K, Denawa M, Yamamoto M, Sakamoto N, Kagechika H, Hagiwara M. J Med Virol. 2016 Dec 6. doi: 10.1002/jmv.24739.
3. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of  $\Delta 160p53$  promoting tumorigenesis. Candeias MM, Hagiwara M, Matsuda M. EMBO Rep. 2016 Oct 4. pii: e201541956.
  4. Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. Antiviral Res. 2016 Sep;133:156-64. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.08.008.
  5. Kii I, Sumida Y, Goto T, Sonamoto R, Okuno Y, Yoshida S, Kato-Sumida T, Koike Y, Abe M, Nonaka Y, Ikura T, Ito N, Shibuya H, Hosoya T, & Hagiwara M, (2016) Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process. *Nature Communications*. 7:11391. doi:10.1038.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ」、萩原正敏、第 105 回病理学会総会、2016 年 5 月 13 日、宮城、国内
2. 「Development of anti-virus drugs targeting the host factors required for viral proliferation.」、萩原正敏、京都大学大学院教育コース 免疫・アレルギー・感染コースミーティング、2016 年 6 月 1 日、京都、国内
3. 「京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-」、萩原正敏、第 8 回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、2016 年 6 月 10 日、大阪
4. 萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会（日豪合同ケミカルバイオロジーシンポジウム）、2016 年 6 月 16 日、京都、国内
5. Challenges to cure genetic diseases with splicing modulating chemical compounds.” Masatoshi Hagiwara, “RNA2016 The RNA Society of Japan 18<sup>th</sup> Annual Meeting and THE 21<sup>st</sup> Annual Meeting of THR RNA Society. Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan, June 29, 2016. 国外
6. 「トランスクリプトーム創薬の実現に向けて」、萩原正敏、第 43 回日本毒性学会学術年会、2016 年 7 月 1 日、愛知、国内
7. 「エクソンスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療」、萩原正敏、第 89 回日本生化学会大会、2016 年 9 月 25 日、宮城、国内
8. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” Masatoshi Hagiwara, XIV International Congress of Toxicology Merida-Mexico October 3, 2016. 国外
9. “Development of an anti-virus drug targeting a host factory required for viral proliferation.” Masatoshi Hagiwara, International Chemical Biology Society 2016, Madison-USA, Oct 24, 2016. 国外
10. 「京都大学医学研究科におけるアカデミア創薬の展開-HPV に対する抗ウイルス薬 FIT039 の開発」、萩原正敏、第 66 回日本泌尿器科学会中部総会、2016 年 10 月 29 日、三重、国内
11. 「New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.」、萩原正敏、Tokyo Medical & Dental University 15<sup>th</sup> Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of medical research Institute International Symposium、2016 年

11月29日、東京、国内

12. 「低分子化合物による再生医療の現実」、萩原正敏、第39回日本分子生物学会年会、2016年12月1日、横浜、国内
13. 「京都大学におけるアカデミア創薬の試み」、萩原正敏、公益社団法人 先端医療振興財団での講演会、2017年1月10日、神戸、国内
14. 「京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みの紹介」、萩原正敏 The 1<sup>st</sup> KYOTO-SPARK Symposium Construction of a Drug Discovery Ecosystem between Academia-Pharma、2017年2月15日、京都、国内
15. “RBM24 is a tissue-specific cryptic enhancer of the IKBKAP gene in familial dysautonomia”, Masatoshi Hagiwara, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Sagebrush Inn & Suites, Taos, New Mexico, USA, March 7, 国外
16. 「基礎研究から医師主導治験に至るワンストップ創薬」、萩原正敏第90回日本薬理学会年会、2017年3月15日、長崎、国内
17. “Development of inhibitors of CDK9, CLK1, DYRK1a, and their clinical application.” Masatoshi HAGIWARA, DARK1A related kinases & human disease March 28-April 1st 2017, Palais du Grand Large, saint-malo FRANCE, March 30. 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「RNA スプライシングを操作すれば遺伝情報の異常を是正できるか?」、萩原正敏、生理化学ユニットシンポジウム、2016年12月22日、京都
2. 「脳・生体イメージングの創薬への展開」、萩原正敏、「シンポジウム「健康社会にむけた多次元脳・生体イメージングの総合的推進」、2017年1月22日、東京
3. 京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みについて、萩原正敏、第一回 Kyoto-SPARK シンポジウム (スタンフォード大学創薬連携プログラム)、2017/2/15、京都

(4) 特許出願

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学・准教授・土方 誠

所属 役職 氏名：(英語) Kyoto University, Associate Professor, Makoto Hjikata

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型肝炎ウイルスの感染を阻害する細胞因子の解析

開発課題名：(英語) Study on host factors suppressing infection of hepatitis C virus

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第2部 脇田 隆宇 総括研究報告を参照。

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 件、国際誌 1 件)

1. Nio, Y., Hasegawa H., Okamura H., Miyayama Y., Akahori Y., Hjikata M. Liver-specific mono-unsaturated fatty acid synthase-1 inhibitor for anti-hepatitis C treatment. *Antiviral Research.* 2016, 132, 262-267.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Liver-specific mono-unsaturated fatty acid synthase-1 inhibitor as one option for anti-hepatitis C treatment. ポスター発表 Hasegawa H., Nio Y., Okamura H., Miyayama Y., Akahori Y., Hjikata M.: 23<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, 2016/10/13 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 特になし

(4) 特許出願

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental Research to Prevent Hepatitis Virus Replication and Pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座 講師 政木隆博

所属 役職 氏名：(英語) Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine, Lecturer, Takahiro Masaki

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)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆字 総括研究報告を参照。

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 3 件、国際誌 1 件)

1. 松浦知和, 目崎喜弘, 政木隆博, 松本喜弘, 前橋はるか, 中村まり子, 中田浩二, 朴ジョンヒョク, 横山寛. バイオ人工肝臓開発から臨床検査医学へ -空腹時  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験の開発-. 臨床病理. 2016, 64, 558-563.
2. 政木隆博, 加藤孝宣. 肝炎ウイルス研究の進歩: マイクロ RNA-122 による C 型肝炎ウイルスゲノム複製の制御機構. 竹原徹郎, 金井隆典, 下瀬川徹, 島田光生 編集. Annual Review 消化器 2016 (中外医学社). 2016, 68-73.
3. Nitta S, Asahina Y, Matsuda M, Yamada N, Sugiyama R, Masaki T, Suzuki R, Kato N, Watanabe M, Wakita T, Kato T. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. Sci Rep. 2016, 6, 34652.
4. 西原弘人, 小林謙一郎, 阪本直也, 岩渕千太郎, 河野緑, 政木隆博, 松浦知和. 東京都立墨東病院の感染症科外来患者における糞便からの ESBL 産生腸内細菌の検出状況について. 医学検



査. 2017, 66, 141-146.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. C型肝炎ウイルスによる宿主 microRNA 機能抑制の分子機構, 口頭, 政木隆博, 加藤孝宣, 脇田隆宇, 東京ベイ幕張ホール (第 52 回日本肝臓学会総会), 2016/5/20, 国内.
2. C型肝炎ウイルス感染における宿主マイクロ RNA の網羅的発現プロファイリングと機能解析, 口頭, 政木隆博, 目崎喜弘, 松浦知和, 神戸国際会議場 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会), 2016/9/2, 国内.
3. 非アルコール性脂肪性肝炎の肝病理組織における TGF- $\beta$  LAP-D の分布とその意義, 口頭, 横山寛, 永妻啓介, 白井美佐子, 目崎喜弘, 政木隆博, 朴ジョンヒョク, 小嶋聡一, 松浦知和, 神戸国際展示場 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会), 2016/9/3, 国内.
4. 慢性肝疾患における肝線維新生マーカー TGF- $\beta$  LAP-D と肝線維化マーカー M2BPGi の継時測定, 口頭, 松浦知和, 目崎喜弘, 横山寛, 永妻啓介, 政木隆博, 小嶋聡一, 神戸国際展示場 (第 63 回日本臨床検査医学会学術集会), 2016/9/4, 国内.
5. Induction of NTCP expression in a human HCC cell line by retinoic acid and its effect on host susceptibility to HBV infection, ポスター, Masaki T, Matsumoto Y, Aizaki H, Nagamori S, Watashi K, Park J, Kanai Y, Kojima S, Wakita T, Matsuura T, Yonsei University (2016 International HBV Meeting), 2016/9/21-24, 国外.
6. 脂肪肝における肝臓インスリン抵抗性と空腹時  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験による評価, ポスター, 松浦知和, 政木隆博, 盛岡市民文化ホール (第 71 回日本体力医学会大会), 2016/9/23-25, 国内.
7. Amino acid substitutions in IFN sensitivity-determining region of HCV-NS5A affect infectious virus production and ISG induction, ポスター, Sugiyama R, Sugiyama N, Murayama A, Tasaka-Fujita M, Yamada N, Nitta S, Masaki T, Ishii K, Ryo A, Wakita T, Kato T, Kyoto International Conference Center (23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses), 2016/10/11-15, 国内.
8. Hepatitis C virus targets the microRNA-induced silencing complex and attenuates host cellular microRNA functions, ポスター, Masaki T, Kato T, Mezaki Y, Nakamura M, Matsuura T, Wakita T, Kyoto International Conference Center (23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses), 2016/10/11-15, 国内.
9. ホッキョクグマ肝臓レチノールエステル化酵素の生化学的および組織学的解析, 口頭, 目崎喜弘, 永妻啓介, 横山寛, 朴ジョンヒョク, 中村まり子, 政木隆博, 妹尾春樹, 松浦知和, 富山国際会議場 (第 30 回肝類洞壁細胞研究会学術集会), 2016/11/25-26, 国内.
10. NASH の線維化における TGF- $\beta$  LAP 断片 R58 抗体発現の意義, 口頭, 横山寛, 目崎喜弘, 政木隆博, 中村まり子, 朴ジョンヒョク, 松本喜弘, 永妻啓介, 原詳子, 井上育代, 小嶋聡一, 松浦知和, 富山国際会議場 (第 30 回肝類洞壁細胞研究会学術集会), 2016/11/25-26, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当事項なし。

(4) 特許出願

- 該当事項なし。

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 薬学研究科・教授・水口 裕之

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor,  
Hiroyuki Mizuguchi

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) ヒト iPS 細胞由来肝細胞における脂質代謝合成制御と HCV 感染との関連に関する検討

開発課題名：(英語) Analysis of the effects of HCV infection on the lipid metabolism in human iPS-derived hepatocyte-like cells.

研究開発分担者 (日本語) 水口裕之

所属 役職 氏名：(英語) Hiroyuki Mizuguchi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

## 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 件、国際誌 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究

(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 山梨大学大学院総合研究部 教授 森石恆司

所属 役職 氏名：(英語) Kohji Moriishi, Professor, Graduate Faculty of Interdisciplinary Research, University of Yamanashi

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) ヘパシウイルス低病原性肝標的ベクター開発とその応用

開発課題名：(英語) Development of low-toxic hepacivirus vector and its application

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

森石恆司(山梨大学、教授)らは、ヘパシウイルス間のキメラレプリコンを作製し、野生株ウイルス遺伝子を組み換え、薬剤耐性ウイルスなどに対するスクリーニング系の応用とヒト肝臓を標的にしたベクターを開発を目指した。ウマ由来ヘパシウイルス(EHcV)はヒトヘパシウイルスHCVと蛋白質レベルで45%程度相同性を示し、既知のヘパシウイルスの中で最もHCVに遺伝的に近い。そこで、HCVIRESとEHcVIREスキメラ5'UTRをJFH1非構造領域へ組み込み、レプリコンRNAを作製した。その様々なレプリコンRNAのレプリコンのコロニー形成高率を解析した結果、野生型のJFH15'UTRより高率が高い組み換えレプリコンが存在した。SL1を組み換えたレプリコンはmiR-122への依存性は低く、有意に高いコロニー形成高率を示した。次年度、この情報を元により複製高率の高い組み換えレプリコン開発を目指す。

Professor Kohji Moriishi (University of Yamanashi) and colleagues prepared chimera replicon RNA consisting of HCV IRES and EHcV IRES and evaluated replication efficiency using colony formation efficiency and RNA synthesis. EHcV polyprotein shares about 45% identity to HCV polyprotein, suggesting that EHcV is genetically close to HCV at the highest level among hepaciviruses. Subgenomic replicon of genotype 2a including HCV/EHcV chimera 5' UTR was prepared and tested for colony formation assay. The chimera replicon replaced HCV SL1 with

EHcV SL1 exhibited higher colony-formation activity than wild type replicon irrespectively of miR-122 dependency. The further study will be proceeded for development of the replicon-based vector exhibiting higher replication efficiency.

研究開発代表者： 国立感染症研究所 副所長 脇田隆宇 総括研究報告を参照。

### 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 5件）

1. 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. *Microbiology & Immunology*, 60: 740-753, 2016
2. 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)
3. 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
4. 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*, 136: 1290-2, 2016
5. 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. *Nature Communications*, 7: 11379, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cross-species compatibility of hepacivirus 5' untranslated region. 口頭 Tanaka T, Otoguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K、口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
2. CDK9 inhibitor FIT-039 suppresses HBV propagation. Moriishi K, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M. 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
3. Anti-HBV activity of Coptidis rhizome alkaloids via targeting the viral core promoter. Yamashita A, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Kasai H, Moriishi K, 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
4. Hepatitis C virus infection impairs mono-ubiquitination of histone H2A and activates expression of homeobox genes. Kasai H, Tanaka T, Yamashita A, Dobashi-Okuyama K, Moriishi K. 口頭、第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
5. Establishment of highly HBV-permissible HepG2 cell line to facilitate screening of antiviral compounds. Otoguro T, Tanaka T, Chen W, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K, ポスター 第64回日本ウイルス学会総会、2016/10/24、国内
6. Functional homology of hepacivirus 5' UTRs in IRES activity and replication. Tanaka T, Otoguro T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Moriishi K、ポスター、23<sup>rd</sup> International

symposium on hepatitis C virus and related viruses. 2016/10/11-15, Kyoto, 国内

7. Inhibition of HBV propagation by treatment with CDK9 inhibitor FIT-039、Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosaya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M and Moriishi K、ポスター、2016 International HBV meeting, 2016/9/21-24, Yonsei, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特になし

(4) 特許出願  
特になし

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) 肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための基盤的研究  
(英語) Fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発担当者 (日本語) 北海道大学病院 助教 森川賢一

所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University Hospital Assistant Professor Kenichi Morikawa

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) 肝炎ウイルス複製増殖および病原性発現に利用される宿主因子の解析  
開発課題名：(英語) Analysis of host factor which are utilized for hepatitis virus replication and pathogenesis

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

HepG2 細胞株を親株として HBV 遺伝子型 Ae、Bj56、Bj35、C-AT、D-IND の恒常的発現細胞株を作成した。U2-OS 細胞株を親株として、HCV-H77 ウイルス (遺伝子型 1a) をテトラサイクリンにより発現調整できる細胞株を作成した。また同様に HCV-J6/JFH-1 (遺伝子型 2a 型) をテトラサイクリンにより発現調整できる細胞株を作成した。

We established stable cell lines expressing HBV genotype Ae, Bj56, Bj35, C-AT, D-IND based on HepG2 cell line. We established U2-OS based cell lines inducibly expressing H77 clone and J6/JFH-1 clone of full-length HCV, respectively.

III. 成果の外部への発表

<英文原著論文>

1. Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *J Gastroenterol*. 2017 Mar 18. doi: 10.1007/s00535-017-1328-z. [Epub ahead of print]
2. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs  $\alpha$ -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol*. 2017, 89(2), 267-275.
3. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Sakamoto N. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. *J Clin Transl Hepatol*. 2016, 4(4), 320-327.
4. Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, Kudo M, Terashita K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Yoshida J, Meguro T, Kimura M, Ito J, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Safety and efficacy of daclatasvir and asunaprevir in hepatitis C virus infected patients with renal impairment. *Hepatol Res*. 2016 Dec 12. doi: 10.1111/hepr.12851. [Epub ahead of print]
5. Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umemura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med*. 2016, 4(18), 337.
6. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Sho T, Maehara O, Shimazaki T, Kimura M, Morikawa K, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Sakamoto N. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2016 Sep 24. doi: 10.1002/jmv.24692. [Epub ahead of print]
7. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Sakamoto N. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des-gamma-carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Jul 16. doi : 10.1111/hepr.12775. [Epub ahead of print]
8. Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatol Res*. 2016, 46(13), 1294-1303.
9. Morikawa K\*, Suda G, Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: host factors and druggable targets. *Hepatol Res*. 2016, 46(9), 871-7.
10. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, Shinada K, Tateyama M, Konno J, Tsukuda Y, Yamasaki K, Kimura M, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Terasita T, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of daclatasvir and asnaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2016, 51(7), 733-40.



<和文原著論文>

1. 梅村真知子、森川賢一、坂本直哉. 異時性 PBC-AIH overlap 症候群との鑑別に苦慮した AMA-M2 抗体陽性 AIH の 1 例. 胆汁酸. 2016, 15(1), 16-18.
2. 大森里紗、森川賢一\*, 田代知映、三井祐太、藤原 峻、服部憲路、齋藤文護、塩沢英輔、吉田 仁. 悪性リンパ腫肝浸潤により急性肝障害を呈した 2 例. 肝臓. 2016, 57(3), 125-131.

<和文解説/特集>

1. 森川賢一、荘 拓也、須田剛生、坂本直哉. 特集エキスパートオピニオン：超高齢者の肝胆膵疾患診療 C 型肝炎. 肝胆膵. 2017, 74(3), 385-390.
2. 坂本直哉、須田剛生、小川浩司、森川賢一. 特集 インターフェロン・フリーC 型肝炎治療 遺伝子型 2 型 C 型肝炎の抗ウイルス療法. 臨床消化器内科. 2016, 31(11), 1475-79.

<著書>

1. Suda G, Ito J, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Incidence and Characteristics of Naturally Occurring Drug-Resistant Hepatitis C Virus strains. Hepatitis C Virus Treatment. 75(45-50), Springer Singapore, 02 Nov 2016.
2. 森川賢一、坂本直哉. 大学院(医学博士)・留学(研究・臨床). 消化器研修ノート. 改訂第 2 版第 1 刷, 664(27-28), 診断と治療社, 6 May 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ症例における肝発癌因子の検討, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/5, 国内.
2. 免疫抑制作用のある薬剤使用に伴う HBV 再活性化の現状, 口頭, 中井正人, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
3. ジェノタイプ 1b 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Ombitasvir(OBV)+Paritaprevir(PTV)+Ritonavir(r)併用療法の治療効果・安全性の検討, 口頭, 川岸直樹, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
4. 肝腫瘍発見を契機に診断されたサルコイドーシスの 1 例, 口頭, 出水孝章, 森川賢一, 大原正嗣, 梅村真知子, 川岸直樹, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
5. 高齢者ジェノタイプ 2 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Sofosbuvir(SOF)+Rivabirin(RBV)併用療法の治療効果・安全性の検討, 口頭, 荘 拓也, 須田剛生, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 川岸直樹, 伊藤 淳, 中井正人, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016/12/8, 国内.
6. 肝細胞癌合併ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の抗ウイルス療法および再発の検討, 口頭, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸, 2016/11/5, 国内.
7. ジェノタイプ 2 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Sofosbuvir(SOF)+Rivabirin(RBV)併用療法の治療効果の検討, ポスター, 荘 拓也, 山本義也, 永坂 敦, 古家 乾, 吉田純一, 常松 泉, 伊藤 淳, 中井正人, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 58 回日本消化器病学会大会), 神戸, 2016/11/4, 国内.
8. 核酸アナログ製剤による HBs 抗原の低下作用, ポスター, 小川浩司, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸, 2016/11/4, 国内.
9. Efficacy and safety of IFN-free direct acting antivirals therapy for patients with renal impairment, 口頭, Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/13, 国内.
10. Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus, ポスター, Morikawa K, Suda G, Gouttenoire J, Moradpour D, Sakamoto N, 23rd International Symposium

on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/12, 国内.

11. 肝細胞癌治療後の HCV-SVR 症例の検討～IFN based therapy と DAA を比較して～, 口頭, 中井正人, 川岸直樹, 大原正嗣, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2016/9/3, 国内.
12. HIV/HBV 重複感染症例に対する TDF/FTC の治療効果, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 遠藤知之, 坂本直哉, 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2016/9/3, 国内.
13. IFN 治療後の HCV-SVR 後発癌予測因子と DAA 治療例における発癌高危険群の予測, 口頭, 中井正人, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/2, 国内.
14. 初発肝細胞癌の成因別検討, 口頭, 小川浩司, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/2, 国内.
15. 進行肝癌における Sorafenib+5-FU 併用療法の検討, 口頭, 荘 拓也, 小川浩司, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/1, 国内.
16. B 型肝炎ウイルスの遺伝子型に基づいた細胞内宿主因子動態から臨床病態への応用, 口頭, 森川賢一, 梅村真知子, 坂本直哉, 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016/5/19, 国内.
17. 慢性肝疾患の高ガンマグロブリン血症における成因と肝障害の影響, ポスター, 土肥弘義, 林栄一, 荒井潤, 打越学, 森川賢一, 江口潤一, 伊藤敬義, 吉田仁, 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016/5/19, 国内.
18. C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法による肝線維化指標の改善効果, 口頭, 小川浩司, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 佐藤史幸, 常松聖司, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/23, 国内.
19. B 型肝炎ウイルス排除に向けて～創薬への新知見～, 口頭, 森川賢一, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/21, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「B 型肝炎ウイルスの最近の話題」について, 森川賢一, 第 13 回しばれセミナー, 2017/2/18, 国内.
2. 「B 型肝炎診療の現況と問題点」について, 森川賢一, 江別医師会研修会, 2017/2/17, 国内.
3. 「インターフェロンフリーで変わった C 型肝炎・肝硬変の治療-実臨床での効果/安全性と治療の適応・タイミングは?-」について, 森川賢一, 日高 HCV セミナー, 2016/6/15, 国内.
4. 「C 型肝炎合併慢性腎不全患者に対する Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法」について, 森川賢一, 宮城透析 HCV セミナー, 2016/6/5, 国内.
5. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について, 森川賢一, 釧路 B 型肝炎再活性化対策セミナー, 2016/6/24, 国内.
6. 「HCV 耐性変異のメカニズム」について, 森川賢一, アツヴィ合同会社社内研修会, 2016/6/17, 国内.
7. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について, 森川賢一, 大谷地 B 型肝炎再活性化対策セミナー, 2016/6/6, 国内.
8. 「B 型肝炎再活性化の現状と今後の院内対策」について, 森川賢一, 苫小牧 B 型肝炎再活性化対策懇話会, 2016/4/15, 国内.

### (4) 特許出願

対象なし