

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) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬剤耐性、臓器不全等治療困難症例に対する病態解析と根治的治療法の開発に関する研究
(英語) Development of new therapy for difficult to treat patients with drug resistant strain or organ failure using human hepatocyte chimeric mouse

研究開発担当者 (日本語) 広島大学 大学院 医歯薬保健研究科 教授 茶山一彰
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Professor, Kazuaki Chayama

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) キメラマウスから分離したヒト肝細胞を用いた HCV 感染における宿主因子の解析

開発課題名：(英語) Analysis of host factors in HCV-infected human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized livers

研究開発分担者 (日本語) (株) フェニックスバイオ・常務取締役研究開発部長・立野(向谷)知世
所属 役職 氏名：(英語) Chise Tateno-Mukaidani, Exective Director of Research and Development Department, PhoenixBIO Co., Ltd.

分担研究 (日本語) マウスモデルを使用した薬剤の検討

開発課題名：(英語) Analysis of DAA using HCV-infected mice model

研究開発分担者 (日本語) 広島大学病院消化器・代謝内科 講師 今村道雄
所属 役職 氏名：(英語) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital, lecturer, Michio Imamura

分担研究 (日本語) 薬剤の効果に関連する宿主因子の検討

開発課題名：(英語) Identification of genetic factors for responsiveness to HCV treatment

研究開発分担者 (日本語) 所属：国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター消化器疾患研究チーム 副チームリーダー 三木大樹

所属 役職 氏名: (英 語) Laboratory for Digestive Diseases, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences. Deputy Team Leader. Daiki Miki.

分 担 研 究 (日本語) 宿主因子を標的とした治療法の開発

開 発 課 題 名: (英 語) Development of Antiviral Treatment Targeting Host Factor

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院地域医療教育センター、特任教授、島上哲朗

所属 役職 氏名: (英 語) Kanazawa University Hospital, Center for Education in Community Medicine, Project Professor, Tetsuro Shimakami

分 担 研 究 (日本語) キメラマウスモデルを用いた各種治療薬のデリバリー効果と薬効の評価と最適化

開 発 課 題 名: (英 語) Evaluation of therapeutic effect of antiviral drug delivery and optimization of therapeutic treatment by using human liver chimeric mice.

研究開発分担者 (日本語) 高倉 喜信

所属 役職 氏名: (英 語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Professor, Yoshinobu Takakura

分 担 研 究 (日本語) 宿主因子を標的とした HCV 治療の開発

開 発 課 題 名: (英 語) Development of anti-HCV therapies through targeting host-factors

研究開発分担者 (日本語) 山梨大学 第一内科 講師 前川伸哉

所属 役職 氏名: (英 語) Shinya Maekawa, Lecturer, First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi

分担研究課題名: (日本語) 異なる遺伝子型の HCV の感染増殖に関わる宿主因子の解析
(英 語) Analysis on host factors involved in HCV replication of different genotypes

補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆字

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) HCV の miR-122 非依存性の獲得機構

開 発 課 題 名: (英 語) Acquisition mechanisms of miR-122 independent propagation of HCV

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野 教授 松浦善治

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Molecular Virology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Professor, Yoshiharu Matsuura

分 担 研 究 (日本語) 耐性出現の可能性の少ない宿主因子をターゲットとした治療薬の開発

開 発 課 題 名: (英 語) Development of an HCV drug, targeting host factors, to suppress the appearance of drug resistant virus

研究開発分担者 (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 Preofessor Makoto Hijikata

分 担 研 究 （日本語）臓器移植後新規抗 HCV 療法下における抗ドナー免疫応答の解析

開 発 課 題 名：（英 語）Analysis of anti-donor immune-responses under anti-HCV therapy after organ transplantation

研究開発分担者 （日本語）広島大学大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学 教授 大段秀樹

所属 役職 氏名：（英 語）Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical and Health Science, Hiroshima University Japan. Professor. Hideki Ohdan

分 担 研 究 （日本語）透析、移植後症例の治療法の開発

開 発 課 題 名：（英 語）Development of new therapy for difficult to treat patients with hemodialysis or transplantation

研究開発分担者 （日本語）聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科 教授 鈴木通博

所属 役職 氏名：（英 語）Division of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna University School of Medicine, Professor Michihiro Suzuki Ph.D.

分 担 研 究 （日本語）難治性 C 型慢性肝疾患例に対する根治的治療法の開発

開 発 課 題 名：（英 語）Development of curative treatment for intractable cases of chronic HCV infection

研究開発分担者 （日本語）広島大学病院総合医療研究推進センター 講師 川上由育
広島大学病院腎臓内科 教授 正木崇生

所属 役職 氏名：（英 語）Department of Center for Integrated Medical Research, Hiroshima University Hospital Associate professor Yoshiiku Kawakami, Department of Nephrology, Hiroshima University Hospital Professor Takao Masaki

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ HCV 感染キメラマウスからコラゲナーゼ灌流法により分離したヒト新鮮肝細胞を用いた in vitro HCV 感染系を開発した。IFN の誘導を抑制するために Jak 阻害剤 (Tofacitinib) と、Tofacitinib の主要な代謝酵素である CYP の阻害剤である ABT の添加により、培養 22 日目まで高い HCV RNA 量を維持することができた（立野班員）。
- ・ 培養細胞およびヒト肝細胞キメラマウスを用いて DAA 併用治療が肝内 ISGs 非依存的に HCV を排除すること、新規候補となる抗 HCV 薬を見いだした。DAA 治療非 SVR 例に出現した protease 阻害薬耐性株は次第に減少していくのに対し、NS5A 阻害薬耐性変異は長期間残存することを明らかにした。ただし protease 阻害薬耐性変異が deep sequence にて検出感度以下になっても耐性 profile の同じ薬剤の再投与にて、耐性変異が速やかに出現することを見いだした（茶山班員、今村班員）。
- ・ C 型慢性肝炎患者において、宿主の IFNL4 遺伝子多型と HCV の DAA 耐性アミノ酸変異に関連があることを明らかにした。C 型肝炎ウイルスの DAA 耐性変異を迅速かつ高感度に検出する測定法を開発した。ダクラタビル+アスナプレビル併用療法では、高齢・肝硬変・腎障害といったこれまで難治であっ

た症例においても、安全かつ良好な治療効果が得られることを示した。C 型慢性肝炎患者の血清中 miRNA プロファイルを明らかにした（茶山班長、三木班員）。

- ・ 抗 miR-122 療法と DAA を併用することで HCV に対する相加・相乗的な抗ウイルス効果が得られた。また両者を併用することで、DAA 耐性ウイルスの出現を抑制し、感染細胞からの HCV 駆除が可能であった。また Peretinoin は肝細胞の脂肪滴抑制することで感染性粒子放出を抑制することが明らかとなった（島上班員）。
- ・ DAA（直接作用型抗ウイルス薬）耐性 HCV に対する各種インターフェロン（IFN）の治療効果の評価を目的として IFN- α , γ , λ の持続発現ベクターを開発した。DAA 耐性 HCV 感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いてその効果を検証した。その結果 DAA 耐性 HCV 感染に対しては IFN- γ および λ が有効であり、副作用の観点から治療適用の際には IFN- λ がより望ましいのではないかと考えられた（高倉班員）。
- ・ 本研究は、次世代シーケンスと系統樹解析を併用、DAA 耐性 HCV 変異体の構造を臨床検体を用いて明らかとすること、さらにはウイルスゲノム変異に依存しない抗ウイルス治療としての宿主標的分子を見出すことが最終的な目標である。これまで NS3、NS5A、NS5B の領域毎に direct あるいは deep sequence 解析を行う方法を確立したが、特に NS5A の deep sequence と系統樹を用いた quasispecies 解析が治療法効果予測に有用であることを明らかにしている（前川班員）。
- ・ 本研究では HCV の miR-122 非依存性の獲得機構を、miR-122 を欠損させたヒト肝癌由来細胞株を用いて解析した。miR-122 欠損細胞株で遺伝子型 2a の JFH1 株を継代培養すると、miR-122 非依存的に増殖可能な変異ウイルスが得られた。そのウイルスゲノムを解析すると miR-122 結合領域に G28A という変異が同定された。同様の実験を遺伝子型 1b のキメラウイルスで検討したところ、C30U という変異が同定されたことから、miR-122 結合領域近傍の変異が、HCV の miR-122 非依存的増殖に関与することが明らかになった（松浦班員）。
- ・ 抗 HCV 作用を有する薬剤のスクリーニングにより、肝臓への親和性を高めた、一価不飽和長鎖脂肪酸合成酵素の阻害薬 MK8245 が HCV ゲノム複製を効果的に抑制することを見出した。MK8245 と既存の抗 HCV 薬剤との併用効果について検討したところ、相加あるいは相乗効果を示したことから、MK8245 が多剤 HCV 治療における抗 HCV 薬の一つとして有用である可能性を明らかにした（土方班員）。
- ・ Study1: 透析患者の 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の薬物動態と有効性および安全性の検討－ Pilot Study －を計画し実施、結果尾を論文にて公表した（川上班員、鈴木班員、正木班員、茶山班長）。
- ・ Study2: ダクラダスビル+アスナプレビル治療不成功例の C 型慢性肝疾患に対するハーボニー®配合錠+リバビリン治療の有効性と安全性の検討-多施設共同 pilot study-を計画し実施した（川上班員、茶山班長）。
- ・ We have developed *in vitro* HCV-infection model using human hepatocytes isolated from HCV-infected chimeric mice with humanized livers. Addition of Jak-inhibitor (Tofacitinib, to suppress INF induction) and CYP inhibitor (ABT, to inhibit metabolism of Tofacitinib) into the culture medium maintained high HCV RNA levels in the culture supernatant up to 22 days (Chise Tateno).
- ・ Using human hepatocyte chimeric mice, we founded that HCV could be was eradicated without ISGs induction by DAA combination treatment, and founded a new anti-HCV during. While asunaprevir-resistant variants that emerged during therapy returned to wild-type, daclatasvir-resistant variants tended to persist after cessation of the drugs. The virological response to daclatasvir plus asunaprevir treatment was low in patients with simeprevir

treatment failure. PI resistance remains even after disappearance of mutant strains by deep sequencing (Kazuaki Chayama and Michio Imamura).

- We found that the association between variants in the interferon lambda 4 locus and substitutions in the hepatitis C virus non-structural protein 5A. We could measure rapidly and accurately drug resistant mutant (NS5A-Y93H) strain frequency in genotype 1b HCV by Invader assay. We reported that the efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir therapy for chronic hepatitis C patients with older age, cirrhosis and renal dysfunction. We identified HCV-specific serum microRNA profiles (Kazuaki Chayama and Daiki Miki).
- The combination treatment with DAA and anti-miR-122 showed an additive or synergistic antiviral effect against HCV. Furthermore, the combination treatment successfully eliminated HCV from its infected cells by suppressing emergence of DAA-resistant virus. Peretinoin inhibited infectious virus release from cell by reducing production of lipid droplets (Teturo Shimakami).
- In order to evaluate therapeutic effect of interferons (IFNs), vectors showing sustained expression of IFN- α , - γ , - λ were constructed. By using human liver chimeric mice infected with Direct acting antivirals (DAA)-resistant HCV, it was found that IFN- γ and - λ were effective in treating DAA-resistant HCV. Moreover, it was also found that IFN- λ was more favorable for therapeutic application than IFN- γ from the viewpoint of side-effect (Takakura).
- In this study, we aimed to clarify the structure of DAA-resistant HCV variant by using next-generation sequencing and phylogenetic tree analysis through analyzing clinical samples. Ultimately, our goal is to find appropriate host molecules to be targeted as anti-HCV therapy not affected by viral genomic mutations. Until now, we have performed direct and/or deep sequence analysis for NS3, NS5A, NS5B, and in particular, we have shown that quasispecies analysis of NS5A with deep sequence and phylogenetic trees is useful for predicting DAA response (Maekawa).
- In this study, we established miR-122 deficient human hepatoma cell lines to characterize miR-122-independent propagation of HCV. After serial passages of HCV in miR-122 deficient cells, we obtained mutant viruses possessing substitution of either G28A or C30U, which are capable of replicating in miR-122-independent manner. These results suggest that the mutation in the miR-122 binding region is involved in the miR-122-independent propagation of HCV (Matsuura).
- By anti-HCV drug screening, a liver specific inhibitor of stearyl-CoA desaturase, MK8245, was shown to suppress the proliferation of HCV efficiently. Study of combination therapy showed MK8245' s additive or synergistic anti-HCV effects on current direct anti-viral agents and interferon-alpha therapy, suggesting MK8245 is an option for anti-HCV multi-drug therapy (Hijikata).
- Study 1: Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C: pilot study was planned and implemented, and the results were published in the paper (Yoshiiku Kawakami, Michihiro Suzuki, Takao Masaki and Kazuaki Chayama). Study 2: Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C: Pilot Study planned and implemented. (Yoshiiku Kawakami and Kazuaki Chayama).

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（国内紙 2 件、国際誌 39 件）

1. He S, Lin B, Chu V, Hu Z, Hu X, Xiao J, Wang AQ, Schweitzer CJ, Li Q, Imamura M, Hiraga N, Southall N, Ferrer M, Zheng W, Chayama K, Marugan JJ, Liang TJ. Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection. *Sci Transl Med.* 7: 282ra249. 2015.
2. Kosaka K, Imamura M, Hayes CN, Abe H, Hiraga N, Yoshimi S, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Aikata H, Miki D, Ochi H, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Chayama K. Emergence of resistant variants detected by ultra-deep sequencing after asunaprevir and daclatasvir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *J Viral Hepat.* 22: 158-165. 2015.
3. Yoshimi S, Imamura M, Murakami E, Hiraga N, Tsuge M, Kawakami Y, Aikata H, Abe H, Hayes CN, Sasaki T, Ochi H, Chayama K. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. *J Med Virol.* 2015;87:1913-20.
4. Uchida T, Hiraga N, Imamura M, Yoshimi S, Kan H, Miyaki E, Tsuge M, Abe H, Hayes CN, Aikata H, Ishida Y, Tateno C, Ellis JD, Chayama K. Elimination of HCV via a non-ISG-mediated mechanism by vaniprevir and BMS-788329 combination therapy in human hepatocyte chimeric mice. *Virus Res.* 213: 62-68. 2015.
5. Akamatsu S, Hayes CN, Ochi H, Uchida T, Kan H, Murakami E, Abe H, Tsuge M, Miki D, Akiyama R, Hiraga N, Imamura M, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami Y, Chayama K. Association between variants in the interferon lambda 4 locus and substitutions in the hepatitis C virus non-structural protein 5A. *J Hepatol* 63(3):554-63, 2015.
6. Akamatsu S, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Akiyama R, Abe H, Ochi H, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami Y, Ohishi W, Chayama K. Differences in serum microRNA profiles in hepatitis B and C virus infection. *J Infect.* 70(3):273-87, 2015.
7. Uchida T, Imamura M, Kan H, Hiraga N, Hayes CN, Tsuge M, Abe-Chayama H, Aikata H, Makokha GN, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K. Usefulness of humanized cDNA-uPA/SCID mice for the study of hepatitis B virus and hepatitis C virus virology. *J Gen Virol.* in press.
8. Morio R, Imamura M, Kawakami Y, Morio K, Kobayashi T, Yokoyama S, Kimura Y, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Nelson Hayes C, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Chayama K. Safety and efficacy of dual therapy with daclatasvir and asunaprevir for older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 52(4):504-11, 2017.
9. Nakamura Y, Imamura M, Kawakami Y, Teraoka Y, Daijo K, Honda F, Morio K, Kobayashi T, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Miki D, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir therapy for chronic hepatitis C patients with renal dysfunction. *J Med Virol.* 89(4):665-71, 2017.
10. Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Morio R, Kobayashi T, Yokoyama S, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Naswa MG, Hayes CN, Aikata H, Miki D, Ochi H, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Chayama K. Real-World Efficacy and Safety of Daclatasvir and Asunaprevir Therapy for Hepatitis C Virus-Infected Cirrhosis Patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 32(3):645-50, 2017.

11. Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Hayes CN, Aikata H, Miki D, Ochi H, Honda Y, Takaki S, Tsuji K, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. IFNL4 polymorphism effects on outcome of simeprevir, peginterferon and ribavirin therapy for older patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 47(3):E5-13, 2017.
12. Kan H, Imamura M, Uchida T, Hiraga N, Hayes CN, Tsuge M, Abe H, Aikata H, Makokha GN, Chowdhury S, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K. Protease Inhibitor Resistance Remains Even After Mutant Strains Become Undetectable by Deep Sequencing. *J Infect Dis.* 214(11):1687-94, 2016.
13. Tsuge M, Hiramatsu A, Shinohara F, Nakano N, Nakamura Y, Hatooka M, Morio K, Morio R, Kan H, Fujino H, Uchida T, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Nagaoki Y, Miki D, Kawaoka T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Nelson Hayes C, Chayama K. Improvement of renal dysfunction in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis by daclatasvir and asunaprevir combination therapy: A case report. *Hepatol Res.* 46(9):944-8, 2016.
14. Sanada T, Tsukiyama-Kohara K, Yamamoto N, Ezzikouri S, Benjelloun S, Murakami S, Tanaka Y, Tateno C, Kohara M. Property of hepatitis B virus replication in Tupaia belangeri hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016, 469, 229-35.
15. Nakada N, Kawamura A, Kamimura H, Sato K, Kazuki Y, Kakuni M, Ohbuchi M, Kato K, Tateno C, Oshimura M, Usui T. Murine Cyp3a knockout chimeric mice with humanized liver: prediction of the metabolic profile of nefazodone in humans. *Biopharm Drug Dispos.* 2016, 37, 3-14.
16. Kan H, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Uchida T, Miyaki E, Tsuge M, Abe H, Aikata H, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K. Combination therapies with daclatasvir and asunaprevir on NS3-D168 mutated HCV in human hepatocyte chimeric mice. *Antivir Ther.* 2016, 21, 307-15.
17. DebRoy S, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Akamatsu S, Canini L, Perelson AS, Pohl RT, Persiani S, Uprichard SL, Tateno C, Dahari H, Chayama K. Hepatitis C virus dynamics and cellular gene expression in uPA-SCID chimeric mice with humanized livers during intravenous silibinin monotherapy. *J Viral Hepat.* 2016, 23, 708-17.
18. Kan H, Imamura M, Uchida T, Hiraga N, Hayes CN, Tsuge M, Abe H, Aikata H, Makokha GN, Chowdhury S, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K. Protease inhibitor resistance remains even after mutant strains become undetectable using deep sequencing. *J Infect Dis.* 2016, 214, 1687-94.
19. Miyaki E, Hiraga N, Imamura M, Uchida T, Kan H, Tsuge M, Abe-Chayama H, Hayes CN, Makokha GN, Serikawa M, Aikata H, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Ohdan H, Chayama K. Interferon alpha treatment stimulates interferon gamma expression in type I NKT cells and enhances their antiviral effect against hepatitis C virus. *PLoS One.* 2017, 12, e0172412.
20. Ohshita H, Tateno C. Propagation of Human Hepatocytes in uPA/SCID Mice: Producing Chimeric Mice with Humanized Liver. *Methods Mol Biol.* 2017, 1506, 91-100.
21. Sanada T, Hirata Y, Naito Y, Yamamoto N, Kikkawa Y, Ishida Y, Yamasaki C, Tateno C, Ochiya T and Kohara M. Transmission of HBV DNA Mediated by Ceramide-Triggered Extracellular Vesicles. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016, 3, 272-83.

22. Uchida T, Imamura M, Kan H, Hiraga N, Hayes CN, Tsuge M, Abe-Chayama H, Aikata H, Makokha GN, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K. Usefulness of humanized cDNA-uPA/SCID mice for the study of hepatitis B virus and hepatitis C virus virology. *J Gen Virol.* 2017 Jan 28. doi: 10.1099/ jgv.0.000726.
23. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep.* 2016 Aug 3;6:30939
24. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. *Nucleic Acids Res.* 2017 (in press)
25. Yin Y, Takahashi Y, Hamana A, Nishikawa M, Takakura Y. Effects of transgene expression level per cell in mice livers on induction of transgene-specific immune responses after hydrodynamic gene transfer. *Gene Ther.* 2016, 23, 565-71.
26. Ando M, Fujimoto M, Takahashi Y, Nishikawa M, Hamana A, Takakura Y. Targeted Delivery of Interferon Gamma Using a Recombinant Fusion Protein of a Fibrin Clot-Binding Peptide With Interferon Gamma for Cancer Gene Therapy. *J Pharm Sci.* 2017, 106, 892-897.
27. Hamana A, Takahashi Y, Nishikawa M, Takakura Y. Interferon-Inducible Mx Promoter-Driven, Long-Term Transgene Expression System of Interferon- β for Cancer Gene Therapy. *Hum Gene Ther.* 2016, 27, 936-945.
28. Hepatic Amyloidosis with an Extremely High Stiffness Value on Magnetic Resonance Elastography. Matsuda S, Motosugi U, Kato R, Muraoka M, Suzuki Y, Sato M, Shindo K, Nakayama Y, Inoue T, Maekawa S, Sakamoto M, Enomoto N. *Magn Reson Med Sci.* 2016 Jul 11;15(3):251-2.
29. Fukuhara T, Yamamoto S, Ono C, Nakamura S, Motooka D, Mori H, Kurihara T, Sato A, Tamura T, Motomura T, Okamoto T, Imamura M, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y, Chayama K, and Matsuura Y. Quasispecies of Hepatitis C Virus Participate in Cell-Specific Infectivity. *Sci Rep* (2017) doi: 10.1038/srep45228.
30. 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.
31. Verma S, Ide K, Shimizu S, Das LK, Tahara H, Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Tashiro H, Ohdan H. Kidney transplantation from an anti-hepatitis C virus antibody-positive donor into an anti-hepatitis C virus antibody-negative recipient: A case report. *Transplantation Reports.* 2016; 1: 4-6.
32. Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H. Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation. *Hum Immunol.* 2016; 77(6):456-463.
33. MATSUMOTO N, IKEDA H, SHIGEFUKU R, HATTORI N, WATANABE T, MATSUNAGA K, ISHII T, NOGUCHI Y, FUKUDA Y, OKUSE C, SATO A, SUZUKI M, ITOH F. Hemoglobin decrease with iron deficiency induced by daclatasvir plus asnaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b. *PLOS ONE.* 2016, 11, e0151238.
34. IKEDA H, OKUSE C, WATANABE T, MATSUMOTO N, MASYUNAGA K, SHIGEFUKU R, HATTORI N, HIRAISHI

- T, FUKUDA Y, NOGUCHI Y, ISHII T, SHIMA J, NAKAHARA K, YAMAMOTO H, YASUDA H, YOTSUYANAGI H, KOIKE K, ITOH F, SUZUKI M. Can the Abbott real-time hepatitis C virus assay be used to predict therapeutic outcomes in hepatitis C virus-infected patients undergoing triple therapy? Turkish Journal of Gastroenterology. 2016, 27, 165-72.
35. IKEDA H, WATANABE T, OKUSE C, MATSUMOTO N, ISHII T, YAMADA N, SHIGEFUKU R, HATTORI N, MATSUNAGA K, NAKANO H, HIRAISHI T, KOBAYASHI M, YASUDA K, YAMAMOTO H, YASUDA H, KUROSAKI M, IZUMI N, YOTSUYANAGI H, SUZUKI M, ITOH F. Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. Journal of Medical Virology. 2017, 89, 99-105.
36. SHIGEFUKU R, TAKAHASHI H, NAKANO H, WATANABE T, MATSUNAGA K, MATSUMOTO N, KATO M, MORITA R, MICHIKAWA Y, TAMURA T, HIRAISHI T, HATTORI N, NOGUCHI Y, NAKAHARA K, IKEDA H, ISHII T, OKUSE C, SASE S, ITOH F, SUZUKI M. Correlations of hepatic hemodynamics, liver function, and fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: comparison with chronic hepatitis related to hepatitis C virus. International Journal of Molecular Sciences. 2016, 17, e1545.
37. 池田裕喜, 野崎昭人, 清水弘仁, 井上和明, 服部伸洋, 平石哲也, 石井俊哉, 山田典栄, 加藤孝宣, 重福隆太, 松永光太郎, 松本伸行, 岩渕省吾, 鈴木通博, 伊東文生, 渡邊綱正, 奥瀬千晃, 田中克明. 実臨床における Genotype 2 の C 型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン併用療法の治療成績 ~神奈川県基幹病院による多施設共同研究~. 肝臓, 57, 561-4.
38. HIRASHIMA N, IWASE H, SHIMADA M, RYUGE N, IMAMURA J, IKEDA H, TANAKA Y, MATSUMOTO N, OKUSE C, ITOH F, YOKOMAKU Y, WATANABE T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir. Clinical Journal of Gastroenterology. 2017, 10, 41-6.
39. 平石哲也, 奥瀬千晃, 石井俊哉, 辻頭介, 近江亮介, 佐藤望, 末谷敬吾, 中津智子, 石郷岡晋也, 池田裕喜, 渡邊綱正, 松永光太郎, 松本伸行, 高橋秀明, 四柳宏, 伊東文生, 鈴木通博. C 型慢性肝炎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横紋筋融解症の 1 例. 肝臓, 57, 598-605.
40. HATTORI N, IKEDA H, NAKANO H, MATSUMOTO N, WATANABE T, SHIGEFUKU R, NOGUCHI Y, MATSUNAGA K, SAKAI H, OKUSE C, YAMAMOTO H, MIURA I, SUZUKI M, ITOH F. Curative effects for B-cell lymphoma accomplished by direct-acting antiviral agents of hepatitis C. Open Forum Infectious Diseases. 2017, 4, ofx057.
41. Kawakami Y, Imamura M, Ikeda H, Suzuki M, Arataki K, Moriishi M, Mori N, Kokoroishi K, Katamura Y, Ezaki T, Ueno T, Ide K, Masaki T, Ohdan H, Chayama K. Pharmacokinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C: pilot study. J Viral Hepat. 2016 Nov 23

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Michio Imamura, Hiromi Kan, Takuro Uchida, Masataka Tsuge, Hiromi Abe, Hiroshi Aikata, Nelson Hayes and Kazuaki Chayama. Protease inhibitor resistance remains even after mutant strains become undetectable by deep sequencing. HCV 2016, Kyoto, 2016/10/13, poster
2. 今村道雄, 辻 恵二, 茶山一彰. 薬剤耐性型 C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル+アスナプレビル療法の治療効果およびプロテアーゼ阻害薬耐性変異の感受性. 第 52 回日本肝臓学会総会. 幕張. 2016/5/20. シンポジウム

3. 三木大樹、柘植雅貴、阿部弘美、越智秀典、平賀伸彦、今村道雄、高橋祥一、相方浩、河岡友和、川上由育、大石和佳、茶山一彰。ウイルス性慢性肝炎の病態・病勢を反映し得る血清マイクロ RNA の同定。第 102 回日本消化器病学会総会。東京。2016/4/21。口演（一般演題）
4. 三木大樹、柘植雅貴、茶山一彰。B 型慢性肝炎病勢評価のための新規マーカーとしてのマイクロ RNA の可能性。第 52 回日本肝臓学会総会。千葉。2016/5/20。口演（ワークショップ）
5. Hiromi Kan, Michio Imamura, Nobuhiko Hiraga, C. Nelson Hayes, Takuro Uchida, Eisuke Miyaki, Masataka Tsuge, Hiromi Abe-Chayama, Hiroshi Aikata, Daiki Miki, Hidenori Ochi, Yuji Ishida, Chise Tatenno, Kazuaki Chayama. Protease inhibitor resistance remains even after mutant strains become undetectable using ultra-deep sequencing. *The Liver Meeting 2016*. Boston, USA. 2016/11/12
6. Masataka Tsuge, Takuro Uchida, Hiromi Kan, Daiki Miki, Michio Imamura, Hidenori Ochi, C. Nelson Hayes, Reiko Shimozono, Tomokatsu Iwamura, Kazuaki Chayama. Evaluation of antiviral effects of a novel site-specific pegylated interferon beta using humanized mouse model. *The Liver Meeting 2016*. Boston, USA. 2016/11/14
7. Reduced growth ability and increased nuclear abnormality in HBV-infected human hepatocytes of humanized chimeric mouse liver, Oral, Tatenno C, Cold Spring Harbor Asia: Liver diseases and tumorigenesis from bench to bedside, 2016/4/28, 国外。
8. ヒト肝細胞キメラマウス”PXB マウス®”の現状と創薬への将来展望，口頭，立野知世，第 23 回 HAB 研究機構学術年会，2016/5/27，国内。
9. ヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮肝細胞”PXB-cells”の毒性評価への応用，ポスター，山崎ちひろ，吉実康美，柳愛美，石田雄二，立野知世。第 23 回 HAB 研究機構 学術年会，2016/5/27，国内。
10. ヒト肝細胞キメラマウスに由来する新鮮ヒト肝細胞（PXB-cells®）を用いた B 型肝炎ウイルス粒子の安定性及び塩素処理に対する抵抗性の検討，口頭，石田雄二，山尾美香留，小川裕子，吉実康美，山崎ちひろ，立野知世，第 26 回 抗ウイルス療法学会，2016/5/19，国内。
11. Detection of aflatoxin B1 hepatotoxicity using PXB-cells®, Poster, Yamasaki C, Ogawa Y, Kageyama Y, Iwasaki Y, Sanoh S, Ishida Y, Tatenno C, 11th International ISSX Meeting, 2016/6/13, 国外。
12. ヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮肝細胞 PXB-cells を用いたアフラトキシン B1 肝毒性の検出，ポスター，山崎ちひろ，吉実康美，柳愛美，小川裕子，景山豊，石田雄二，立野知世，第 43 回日本毒性学会学術年会，2016/7/1，国内。
13. ヒト肝細胞キメラマウスを用いた B 型肝炎ウイルス感染が引き起こすヒト肝細胞の Ploidy 異常並びに細胞の肥大化に関する解析，口頭，石田雄二，吉実康美，山崎ちひろ，柳愛美，小川裕子，茶山一彰，立野知世，第 23 回 肝細胞研究会，2016/7/7，国内。
14. ヒト肝細胞移植キメラマウスを用いたヒト・マウス肝臓領域での薬物代謝及び肝毒性の評価にむけて，ポスター，山近悠斗，佐能正剛，吉実康美，石田雄二，立野知世，太田茂，平成 28 年度内外環境応答・代謝酵素研究会，2016/9/17-18，国内。
15. Hepatitis B virus genotype C infection induce growth arrest and ploidy increase in human hepatocytes of humanized chimeric mouse liver, Oral, Ishida Y, Yoshizane Y, Yamasaki C, Yanagi A, Ogawa Y, Chayama K, Tatenno C, 26th 2016 International HBV meeting, 2016/9/24, 国外。
16. Hepatitis B virus genotype C infection promotes polyploidization and growth arrest in human hepatocytes of humanized chimeric mouse liver, Oral, Ishida Y, Yoshizane Y, Yamasaki C, Yanagi A, Ogawa Y, Chayama K, Tatenno C, The Liver Meeting 2016 (AASLD), 2016/11/11, 国外。

17. キメラマウス由来新鮮ヒト肝細胞 PXB-cells を用いた in vitro P 450 酵素誘導試験系の検討, ポスター, 山崎ちひろ, 柳愛美, 吉実康美, 景山豊, 岩崎由美子, 石田雄二, 石田誠一, 立野知世, 第 31 回日本薬物動態学会, 2016/10/14, 国内.
18. アルデヒドオキシダーゼ代謝阻害におけるヒトとマウスの分子種差および基質依存的差異, 口頭, 高岡尚輝, 佐能正剛, 奥田勝博, 石田雄二, 柳愛美, 立野知世, 田山剛崇, 杉原数美, 北村繁幸, 寺尾美年子, コンリコ ギャラッティニー, 太田茂, 第 31 回日本薬物動態学会, 2016/10/15, 国内.
19. Transmission of HBV-DNA mediated by extracellular vesicles, Oral, Sanada T, Hirata Y, Naito Y, Yamamoto N, Kikkawa Y, Ishida Y, Yamasaki C, Tateno C, Ochiya T and Michinori Kohara M, 第 64 回ウイルス学会, 2016/10/24, 国内.
20. ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス) 由来新鮮ヒト肝細胞 PXB-cells を用いた in vitro P450 酵素誘導試験系の検討, ポスター, 山崎ちひろ, 吉実康美, 柳愛美, 小川裕子, 石田雄二, 石田誠一, 立野知世, シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来, 2017/1/31, 国内.
21. キメラマウス由来肝細胞の三次元培養 ~PXB-able™ の長期培養安定性とプレートフォーマットによる活性値の比較~, ポスター, 城村友子, 赤平有希, 山崎ちひろ, 石田雄二, 立野知世, シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来, 2017/1/31, 国内.
22. 肝細胞増殖過程におけるマウス肝臓および小腸の薬物代謝酵素の発現変動, ポスター, 藤野智恵里, 佐能正剛, 石田雄二, 立野知世, 太田茂, 第 137 回日本薬学会年会, 2017/3/27, 国内.
23. 肝細胞の三次元培養系およびヒト肝細胞移植キメラマウスを用いたカチノン誘導体の共通代謝物の探索, 口頭, 渡部祥子, 佐能正剛, 梅原祥太, 山頭征岳, 江尻洋子, 石田雄二, 加国雅和, 立野知世, 古武弥一郎, 太田茂, 第 137 回日本薬学会年会, 2017/3/27, 国内.
24. In Vitro Selection of Simeprevir-resistance Mutants for Hepatitis C Virus with NS3-Q80K Polymorphism in Genotype 1a, poster, Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai, Christoph Welsch, Takayosi Shirasaki, Masao Honda, and Shuichi Kaneko, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内
25. Effective Prevention of Direct-acting Antiviral-resistant Hepatitis C Virus by Combination with Anti-miR-122 Therapy in Cell Culture, poster, Liu Fanwei, Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai, Takayuki Shirasaki, Masao Honda, and Shuichi Kaneko, The 67th AASLD annual meeting, 2015/11/13, 国外
26. NS5A 耐性変異測定を基軸としたアスナプレビル、ダクラタスビル抗ウイルス療法の治療効果に関する検討, 口演, 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一, 第 102 回消化器病学会総会, 国内
27. NS5A 耐性変異測定を基軸としたアスナプレビル・ダクラタスビル抗ウイルス療法の治療効果に関する検討, 口演, 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一, 第 52 回日本肝臓学会総会, 国内
28. C 型慢性肝疾患に対する経口抗ウイルス薬治療後の肝発癌に関する検討, 口演, 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一, 第 20 回日本肝臓学会大会 (JDDW), 2017/11/3, 国内
29. Sustained expression system of interferon-beta by using interferon-inducible Mx promoter for interferon-beta gene therapy. Atsushi Hamana, Yuki Takahashi, Makiya Nishikawa, Yoshinobu Takakura. Globalization of Pharmaceuticals Education Network 2016, 2016/11/12, 国外
30. C 型肝炎 SVR 後の肝病態進展・肝発癌におけるアルコール代謝関連 SNP の関与 S7-9、口頭 前川伸哉、井上泰輔、榎本信幸, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21-23、京王プラザホテル、新宿、日本
31. HCV 治療における DAA 治療の適正化-DAA 耐性変異の検出と臨床的意義について-PD2-7、口頭. 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21-23、京王プラザホテル、新宿、日本
32. Mapping the region responsible for disease progression in the HBV preS1/S2 genome by deep sequencing, Poster presentation, Yuichiro Suzuki, Shinya Maekawa, Mitsuaki Sato, Masaru Muraoka, Shuya

- Matsuda, Natsuko Nakakuki, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. 23rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEPATITIS C VIRUS AND RELATED VIRUSES, Kyoto, Japan 2016 Oct 11-14
33. The role of alcohol metabolism-related SNP in the progression of liver disease in the HCV-patients achieving viral clearance. Poster presentation. Shinya Maekawa, Natsuko Nakakuki, Mitsuaki Sato, Yuichiro Suzuki, Masaru Muraoka, Shuya Matsuda, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. 23rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEPATITIS C VIRUS AND RELATED VIRUSES, Kyoto, Japan 2016 Oct 11-14
34. Deep Sequencing of Variants Resistant to Daclatasvir and Asunaprevir in HCV-1b Hepatitis. Oral presentation. Mitsuaki Sato, Shinya Maekawa, Natsuko Nakakuki, Shuya Matsuda, Masaru Muraoka, Yuichiro Suzuki, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. 23rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEPATITIS C VIRUS AND RELATED VIRUSES, Kyoto, Japan 2016 Oct 11-14
35. Deep sequencing analysis of cancer-related genes in early hepatocellular carcinoma in the livers with and hepatitis virus. International Symposium-5H、口頭、Shinya Maekawa, Minoru Sakamoto and Nobuyuki Enomoto. 第20回日本肝臓学会大会, 2016/11/3-4 神戸コンベンションセンター, 神戸、日本
36. ダクラタスビル+アスナプレビルによる薬物性肝障害と治療効果の検討. WS7-8、口頭. 倉富夏彦、前川伸哉、榎本信幸. 第41回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8 京王プラザホテル、東京、日本
37. 「G28A mutation facilitates an efficient propagation of HCV in miR-122-independent manner」, 口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, 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、2016/10/24、国内
38. 「G28A mutation is necessary for an efficient propagation of HCV in miR-122 deficient condition」, 口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 京都国際会議場、2016/10/12、国内
39. 「CHARACTERIZATION OF MIR-122-INDEPENDENT PROPAGATION OF HCV」, 口頭, 小野慎子, 福原崇介, 元岡大祐, 中村昇太, 山本聡美, 森寛行, 上村健太郎, 岡本徹, Su Su Hmwe, 茶山一彰, 脇田隆字, 小池和彦, 松浦善治, American Society for Virology 2016 Meeting, Virginia Tech、2016/6/19、国外
40. 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.: 23th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, 2016/10/13 国内.
41. Serum wisteria floribunda agglutinin-positive human mac-2 binding protein (WFA+-M2BP) levels of severe fibrosis varies according to the etiology of liver disease, ポスター, IKEDA H, SHIGEFUKU R, HATTORI N, MATSUNAGA K, WATANABE T, MATSUMOTO N, OKUSE C, SUZUKI M, ITOH F, The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2015/11/15, 国外
42. Impact of RAV dominancy on treatment outcomes in HCV GT1B patients for daclatasvir and asunaprevir, ポスター, IKEDA H, WATANABE T, OKUSE C, MATSUMOTO N, ISHII T, YAMADA N, SHIGEFUKU R, HATTORI N, MATSUNAGA K, HIRAISHI T, KOBAYASHI M, YASUDA K, YOTSUYANAGI H, SUZUKI M, ITOH F, Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016, 2016/2/21, 国外
43. ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法における治療開始前の薬剤耐性変異比率が治療成績に及ぼす影響, ポスター, 池田裕喜, 奥瀬 千晃, 鈴木 通博, 第52回日本肝臓学会総会, 2016/5/19,

国内

44. Protease inhibitor and non-structural protease 5A inhibitor regimen can improve the health-related quality of life (HRQOL) in Japanese patients with genotype 1b hepatitis C virus, ポスター, IKEDA H, WATANABE T, MATSUMOTO N, HATTORI N, SHIGEFUKU R, MATSUNAGA K, HIRAISHI T, ISHII T, OKUSE C, YOTSUYANAGI H, TANAKA A, SUZUKI M, ITOH F, The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2016/10/14, 国外

45. 多施設共同研究による Genotype 2 C 型慢性肝疾患に対するソフォスブビル+リバビリン併用療法の臨床成績, ポスター, 池田裕喜, 野崎昭人, 奥瀬千晃, 清水弘仁, 井上和明, 石井俊哉, 山田典栄, 平石哲也, 服部伸洋, 重福隆太, 松永光太郎, 渡邊綱正, 松本伸行, 安田清美, 鈴木通博, 岩淵省吾, 伊東文生, 田中克明, 第 20 回日本肝臓学会大会, 2016/11/4, 国内

46. 透析患者の 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の薬物動態と有効性および安全性の検討—Pilot Study— 川上由育, 今村道雄, 茶山一彰. 第 52 回日本肝臓学会総会 2016/5/19 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・C型肝炎の最新の治療、島上哲朗、南加賀保健福祉センター（石川県小松市、）、2016 年 11 月 7 日、国内（患者対象）
2. B型肝炎・C型肝炎の最新の治療、島上哲朗、石川中央保健福祉センター（石川県白山市）、2017 年 3 月 14 日、国内（患者対象）
3. 肝臓の働きとは 川上由育、市民公開講座 2016/12/11 国内

(4) 特許出願

該当なし。

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) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた薬剤耐性、臓器不全等治療困難症例に対する病態解析と根治的治療法の開発に関する研究

(英語) Development of new therapy for hepatitis B virus infection using novel cell culture and animal model system.

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆字

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) 異なる遺伝子型の HCV の感染増殖に関わる宿主因子の解析

(英語) Analysis on host factors involved in HCV replication of different genotypes

補助事業分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者：広島大学大学院・医歯薬保健学研究院・茶山 一彰 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. 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.

2. 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.
3. 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. T Date, N Aihara, N Watanabe, H Aizaki, M Sugiyama, M Mizokami, W IV Delaney, G Cheng, T Wakita. Infectious Genotype 4a Hepatitis C Virus in Cell Culture. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 ポスター 海外
2. Ti Wakita. HCV Virology. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 口頭 海外
3. Ta Zaitzu, H Aoyagi, M Matsuda, N Watanabe, A Fujimoto, K Watashi, R Suzuki, T Fukuhara, Y Matsuura, A Mimata, Y Sakamaki, S Ichinose, K Wake, T Suzuki, H Iijima, T Matsuura, K Tamura, T Wakita, H 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 国内
4. N Watanabe, N Aihara, T Date, HH Aly, H Aizaki, T 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 国内
5. 渡邊則幸、伊達朋子、フセイン・アリ、相崎英樹、脇田隆子. 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 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