

(様式10)

【課題管理番号 16fk0210313j0003】

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(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) 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

補助事業課題名：(日本語) Chemical Virology を基盤とした肝炎ウイルス感染増殖規定宿主因子の同定および新規抗ウイルス剤開発

(英語) Chemical virology-based analysis to identify host factors regulating hepatitis virus replication and to develop novel antiviral agents

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官 渡士 幸一

所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases Department of Virology II Senior Researcher Koichi Watashi

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)

(英語)

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)

和文

1) 培養系を用いたスクリーニング系構築

まずテトラサイクリン除去により HBV 複製を誘導できる HepAD38 細胞の 1 細胞クローニングにより、高効率 HBV 複製細胞株 Hep38.7-Tet 細胞を樹立した。Hep38.7-Tet 細胞は HepAD38 細胞に比較して細胞内 HBV DNA, cccDNA, 培養上清中 HBs 抗原がそれぞれ 3-5 倍程度高いという特徴を持つ。この細胞を用いて、96 well プレートで HBV 複製阻害化合物をスクリーニングするための高感度、高再現性フォーマットを構築した。またすでに我々の研究室で樹立した HBV 感染高許容性細胞株 HepG2-hNTCP-C4 細胞を用いた HBV 侵入阻害剤スクリーニングの 96 well フォーマットも構築した。これらのスクリーニング系は HBV 創薬研究に大変有用であり、様々な研究室に技術提供した。

2) HBV 感染阻害剤の同定および作用機序の解析

2-1) 合成レチノイド

化合物スクリーニングより、合成レチノイドが HBV 感染許容性を低下させることを見出した。これは宿主のレチノイン酸受容体の活性を低下させることにより NTCP タンパク質発現を減少させ、効率的 HBV 感染を阻害することが示唆された。

2-2) 新規ポリケチド

同じく化合物スクリーニングより、これまでに知られていない三環系ポリケチド化合物が HBV 感染を低下させた。これはそれまでに知られていた HBV 侵入阻害剤の中でも最も効果の強い低分子化合物の一つである。これは HBV エンベロープタンパク質の宿主細胞への吸着を阻害した。

2-3) 新規マクロサイクリック

HBV 感染を阻害する新規マクロサイクリックを同定した。これは HBV 複製ではなく HBV 初期過程を阻害することが示唆された。これは NTCP タンパク質と相互作用するが、興味深いことに NTCP の本来の機能である胆汁酸取り込み活性は阻害せず、HBV 感染のみを選択的に阻害した。

2-4) リコンビナント NTCP タンパク質を精製し、これに相互作用する化合物を *in vitro* で同定した。これらの中から実際に培養系で HBV 感染を阻害する化合物を見出した。このように *in vitro* でハイスループットに HBV 感染阻害剤を同定できることが示された。

3) HCV 複製・粒子形成阻害剤の同定および HCV 増殖制御機構の解析

3-1) ベンズアミド誘導体

HCV 粒子産生系を用いて、HCV 粒子形成を低下させるベンズアミド誘導体を同定した。これは HCV 粒子産生場である脂肪滴および脂質代謝を修飾することで HCV 産生を低下させることが示唆された。またこの化合物の標的の一つである核内因子の活性が脂質代謝および効率良い HCV 粒子産生に必要であることが示された。

3-2) ジケトピペラジン誘導体

HCV 複製を阻害するものとしてジケトピペラジン誘導体を同定した。またこの化合物は liver X receptor (LXR) の転写活性を阻害する新規アンタゴニストであることが示された。LXR は HCV 複製に必要であり、特に HCV 複製場である二重膜ベシクルの形成に重要であると考えられた。同様に二重膜ベシクルがその複製に関与するポリオウイルスに対してもこのジケトピペラジン誘導体は阻害的効果を有していた。

3-3) 環状ペプチド

HCV 複製を強く阻害する環状ペプチドを用いた解析より、宿主細胞内異性化酵素と二本鎖 RNA

依存性キナーゼ PKR は相互作用しておりこれによりインターフェロン情報伝達が抑制的に制御されていることが示唆された。環状ペプチドはこの経路を遮断することによりインターフェロン情報伝達経路を活性化し、HCV 複製を阻害することが示唆された。

英文

1) Establishment of a screening system for HBV infection inhibitors using cell cultures

By a single cell cloning of HepAD38 cells, we established a highly HBV permissive cell clone, Hep38.7-Tet cells. Hep38.7-Tet cells showed 3-5 fold higher production of HBV DNA, cccDNA, and HBs protein. We established a screening system to identify HBV inhibitors with high reproduction and sensitivity in a 96 well format. We also established a screening 96 well format of an HBV susceptible cells, HepG2-hNTCP-C4 cells, for identifying anti-HBV entry inhibitors. These screening systems are useful for the development of new anti-HBV agents.

2) Identification of anti-HBV agents and the mechanistic analysis

2-1) synthetic retinoids

We found that a synthetic retinoid reduced the host susceptibility to HBV infection. This effect was mediated by the reduction in NTCP expression through inactivation of retinoic acid receptor.

2-2) novel polyketides

Chemical screening identified a novel tricyclic polyketide that reduced HBV entry with the highest activity among small molecules reported so far. This compound interrupted the attachment of HBV envelope proteins to host cell surface

2-3) novel macrocyclics

We identified novel macrocyclics that inhibited HBV infection. These compounds inhibited HBV entry but not HBV replication by directly targeting NTCP. Interestingly, some of these compounds specifically inhibited HBV entry without affecting NTCP-mediated bile acid uptake.

2-4) We prepared a recombinant NTCP protein and identified NTCP-binding compounds. Among these, we found compounds showing anti-HBV activity in cell culture systems. Thus, we developed an in vitro screening system to identify anti-HBV agents.

3) Identification of agents suppressing HCV replication and/or assembly

3-1) benzamide derivative

We identified that a benzamide derivative reduced the production of HCV particles. This compound reduced the lipid droplet formation and impaired the HCV permissiveness. A nuclear hormone receptor, a target of this compound, was found to regulate the lipid droplet formation and HCV production.

3-2) diketopiperazine derivative

We identified a diketopiperazine derivative that suppressed HCV replication. This compound was revealed to act as a novel antagonist of liver X receptor (LXR). LXR was shown to play a role in the formation of double membrane vesicles (DMVs) and in the efficient HCV replication. This compound also suppressed the replication of another DMV-associated virus, poliovirus.

3-3) cyclic peptide

Analyses using an anti-HCV cyclic peptide as a probe revealed that host isomerases interacted with double-strand RNA-dependent protein kinase (PKR) and negatively regulated interferon signaling. The cyclic peptide activated interferon signaling pathway and thus suppressed HCV replication through inhibition of the isomerases.

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 2 件、国際誌 22 件)

1. Ohashi H, Koizumi Y, Fukano K, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K*. Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press) (*corresponding author)
2. Yasumoto J, Kasai H, Yoshimura K, Otoguro T, Watashi K, Wakita T, Yamashita A, Tanaka T, Takeda S, Moriishi K. Hepatitis B virus prevents excessive viral production via reduction of cell-death inducing DFF45-like effectors. *J Gen Virol* (in press)
3. Yao WL, Ikeda S, Tsukamoto Y, Shindo K, Otakaki Y, Qin M, Iwasawa Y, Takeuchi F, Kaname Y, Chou YC, Chang C, Watashi K, Wakita T, Noda T, Kato H, Fujita T. Establishment of a human hepatocellular cell line capable of maintaining long-term replication of hepatitis B virus. *Int Immunol* (in press)
4. Watanabe R, Mizoguchi H, Oikawa H, Ohashi H, Watashi K, Oguri H. Stereo-controlled synthesis of functionalized tetrahydropyridines based on the cyanomethylation of 1,6-dihydropyridines and generation of anti-hepatitis C virus agents. *Bioorg Med Chem* (in press)
5. Sakurai F, Mitani S, Yamamoto T, Takayama K, Tachibana M, Watashi K, Wakita T, Iijima S, Tanaka Y, Mizuguchi H. Human induced-pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells as an in vitro model of human hepatitis B virus infection. *Sci Rep* 7: 45698 (2017)
6. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov* (in press)
7. 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 USA* 114: 1922-1927 (2017) (*corresponding author)
8. 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, Kusuvara H, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering the NTCP transporter. *J Hepatol* 66: 685-692 (2017) (*corresponding author)
9. 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* 65: 1104-1116 (2017) (*corresponding author)
10. Kinoshita W, Ogura N, Watashi K, Wakita T. Host factor PRPF31 is involved in cccDNA production in HBV-replicating cells. *Biochem Biophys Res Commun* 482: 638-644 (2017)
 11. Ito W, Toyama M, Okamoto M, Ikeda M, Watashi K, Wakita T, Hashimoto Y, Baba M. Isolation and characterization of hepatitis C virus resistant to a novel phenanthridinone derivative. *Antivir Chem Chemother* (in press)
 12. 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 α -interferon signaling via upregulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol* 89: 267-275 (2017)
 13. Iwamoto M, Watashi K*. Closing the door on hepatitis B and D virus entry: what are our therapeutic options? *Future Virology* 11: 715-718 (2016) (*corresponding author)
 14. Nakajima S#, Watashi K##*, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon ATJ, 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. Fungus-derived neoechinulin B as a novel antagonist of liver X receptor, identified by chemical genetics using a hepatitis C virus cell culture system. *J Virol* 90: 9058-9074 (2016) (#equally contributed) (*corresponding author)
 15. Leong CR, Funami K, Oshiumi H, Mengao D, Takaki H, Matsumoto M, Ali HH, Watashi K, Chayama K, Seya T. Interferon-stimulated gene of 20KDa protein (ISG20) degrades RNA of hepatitis B virus to impede the replication of HBV in vitro and in vivo. *Oncotarget* 7: 68179-681193 (2016)
 16. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci. Rep* 6: 29358 (2016)
 17. Watashi K*. HBV slow maturation process leading to infection. *Trends Microbiol* 24: 597-599 (2016) (*corresponding author)
 18. 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) elicit neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep* 6: 28688 (2016)
 19. Aly HH, Suzuki J, Watashi K, Chayama K, Hoshino S, Hijikata M, Kato T, Wakita T. RNA exosome complex regulates stability of Hepatitis B Virus's X-mRNA transcript in a Non-Stop mediated (NSD) RNA quality control mechanism. *J Biol Chem* 291: 15958-15974 (2016)
 20. 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* 475: 87-92 (2016)
 21. Zhou X, Xu L, Wang W, Watashi K, Wang Y, Sprengers D, de Ruiter PE, van der Laan LJ,

- Metselaar HJ, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q. Disparity of basal and therapeutically activated interferon signalling in constraining hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 23: 294-304 (2016)
22. Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain Intrabodies against HCV Core Inhibit Viral Propagation and Core-induced NF-kappaB Activation. *J Gen Virol* 97: 887-892 (2016)
23. 九十田千子, 渡士幸一. 抗B型肝炎ウイルス薬の現状と新規薬剤開発のアプローチ, 化学療法の領域, Vol.33, No.1, 73-78, 2017
24. 渡士幸一, 相崎英樹. B型肝炎ウイルス研究のトピックス, 小児科, Vol.57, No.9, 1107-1111, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Mechanism of HBV entry and the role of NTCP, 口頭, Watashi K, APASL Single Topic Conference (STC) - 6th HBV Conference, 2016/12/16-18, 国際.
2. 肝炎ウイルス研究の現状と、抗ウイルス創薬研究, 口頭, 渡士幸一, Summer Retrovirus Conference (SRC) 2016, 2016/7/7-8, 国内.
3. 肝炎ウイルスの創薬研究, 口頭, 渡士幸一, 京都大学ウイルス研究所セミナー, ウイルス研究の潮流シリーズ, 2016/7/13, 国内.
4. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), 口頭, 渡士幸一, 第29回肝臓フォーラム(東部), 2016/7/9, 国内.
5. 肝炎ウイルスの基礎研究から創薬研究へ, 口頭, 渡士幸一, 明治薬科大学セミナー, 2016/9/27, 国内.
6. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport, 口頭, Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-24, 国際.
7. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories, 口頭, Gewaid HE, Aoyagi H, Watashi K, Suzuki R, Aly HH, Kumajai K, Yamaji T, Fukasawa M, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Wakita T, Aizaki H, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
8. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes, 口頭, Iwamoto M, Kaneko M, Ohashi H, Kawai F, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Ryo A, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
9. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake, 口頭, Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
10. Fatty acid biosynthesis specifically regulates hepatitis B virus particle production, 口頭, Okamura H, Akahori Y, Nio Y, Watashi K, Wakita T, Hijikata M, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
11. Non-Stop mediated RNA decay mechanism targets HBV-X mRNA for degradation at the

- RNA exosome, 口頭, Aly H, Watashi K, Chayama K, Hijikata M, Wakita T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
12. Development of novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes, 口頭, Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Watashi K, Wakita T, Hijikata M, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 13. ISG20 inhibits HBV replication by accelerating decay of HBV genome, 口頭, Funami K, Leong CR, Oshiumi H, Okamoto M, Takaki H, Matsumoto M, Chayama K, Watashi K, Seya T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 14. Development of a neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles, 口頭, Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 15. Characterization of oligomeric flavonoids as a novel class of anti-HBV entry inhibitors that directly target viral envelope protein, 口頭, Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 16. Aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against DAAs, 口頭, Ohashi H, Syo Nakajima, Sulyi Kim, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 17. 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, 口頭, 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 隆字, 飯島 沙幸, 田中 靖人, 水口 裕之, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
 18. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response, 口頭, Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H, The 26th of Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ANNUAL MEETING 2017, 2017/2/15-19, 国際.
 19. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015, 口頭, Zheng X, Aoyagi H, Hossam GE, Zaitzu T, Puig-Basagoiti F, Kao YT, Watashi K, Suzuki R, Takahashi T, Sunagawa T, Oishi K, Wakita T, Aizaki H, The 26th of Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver, ANNUAL MEETING 2017, 2017/2/15-19, 国際.
 20. B 型肝炎ウイルス侵入過程を標的とした創薬研究, 口頭, 渡士幸一、九十田千子、脇田隆字, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8-9, 国内.
 21. 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, 口頭, 九十田千子、渡士幸一、小嶋聡一、脇田隆字, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内.
 22. 新規作用機序を有する B 型肝炎ウイルス創薬, 口頭, 渡士幸一、九十田千子、脇田隆字, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内.

23. Precore stop codon regulates the stability of HBV X-mRNA, 口頭, Aly HH, Suzuki J, Watashi K, Chayama K, Wakita T, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 2016/4/9-10, 国際.
24. Inhibition of HBV entry process through targeting host and viral molecules, 口頭, Tsukuda S, Watashi K, Hamada Y, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 2016/4/9-10, 国際.
25. 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, 口頭, 岡村瞳、赤堀祐一、金ソルイ、渡士幸一、脇田隆字、土方誠, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
26. ピリミドトリアジノン誘導体の抗 HBV 効果について, 口頭, 外山政明、濱崎隆之、岡本実佳、渡士幸一、脇田隆字、馬場昌範, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
27. B 型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin, 口頭, 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、田中義正、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
28. 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, 口頭, 赤堀祐一、加藤博己、藤田尚志、森石恆司、渡士幸一、脇田隆字、土方誠, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
29. 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, 口頭, 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、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、脇田隆字、相崎英樹, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
30. 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能を欠失した選択的阻害剤の創出, 口頭, 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、脇田隆字, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 国内.
31. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region, ポスター, Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
32. Development of Novel Anti-viral Agents against Hepatitis B Virus by □using an siRNA Screening Panel Targeting the Carbohydrate Synthesis □System, ポスター, Ito K, Yoneda M, Angata K, Watashi K, Wakita T, Tanaka Y, Tong S, Mizokami M, Narimatsu H, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
33. A novel Neplanocin A derivatives selectively inhibit HBV replication, ポスター, Toyama M, Hamasaki T, Okamoto M, Ikeda M, Watashi K, Wakita T, Yamashita A, Moriishi K, Sharon A, Baba M, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
34. The cell line derived from immortalized human hepatocytes was highly susceptible to blood-borne hepatitis B virus in the three-dimensional culture condition, ポスター, Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Watashi K, Wakita T, Hijikata M, 2016

- International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
35. Induction of NTCP expression in a human HCC cell line by retinoic acid and its possible effect on host susceptibility to HBV infection, ポスター, Masaki T, Matsumoto Y, Aizaki H, Nagamori shushi, Watashi K, Park J, Kanai Y, Kojima S, Wakita T, Matsuura T, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
 36. Non-Stop mediated RNA quality control decay regulates HBV X-mRNA, ポスター, Aly HH, Suzuki J, Watashi K, Hijikata M, Kato T, Chayama K, Wakita T, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
 37. DDX3 and INI1/hSNF5 restrict HBV replication through alteration of subcellular localization of HBx, ポスター, Ariumi Y, Watashi K, Wakita T, 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2016/9/21-2, 国際.
 38. The HCV cell culture system identified fungal-derived neoechinulin B as a novel antagonist of liver X receptor, ポスター, Watashi K, Nakajima S, Ohashi H, Kamisuki S, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Sugawara F, Wakita T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 39. Vanitaracin A is a novel entry inhibitor of hepatitis B and D viruses through targeting NTCP, ポスター, Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Iwamoto M, Tsukuda S, Ohashi H, Kawai F, Mizokami M, Park SY, Tanaka Y, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Otani N, Wakita T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 40. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to hepatitis B virus infection by modulating the expression of NTCP, ポスター, Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 41. Establishment of the method for evaluating molecular interaction between hepatitis B virus entry inhibitors and sodium taurocholate cotransporting polypeptide, ポスター, Fukano K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Wakita T, Ogasawara Y, Watashi K, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 42. Non-Stop mediated RNA decay mechanism regulates Hepatitis B virus replication, ポスター, Aly HH, Watashi K, Chayama K, Wakita T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 43. Role of lipid droplets in the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals, ポスター, Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa F, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 44. Hepatitis B virus capsid formation is regulated by microtubules and their posttranslational modification, ポスター, Iwamoto M, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, 23rd International Symposium

- on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
45. Development of Novel Anti-viral Agents against Hepatitis B Virus by □using an siRNA Screening Panel Targeting the Carbohydrate Synthesis □System, ポスター, Ito K, Yoneda M, Angata K, Watashi K, Wakita T, Tanaka Y, Mizokami M, Narimatsu H, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 46. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus □infection/replication and play important roles in fibrosis, ポスター, Zaitu T, Aoyagi H, Matsuda M, Watanabe N, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura M, Wake K, Suzuki T, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 47. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, ポスター, Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Wakita T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 48. Multiple flaviviruses neutralization assay based on single-round infectious particles, ポスター, Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 49. Analysis of the HBV life cycle in a HepG2 expressing human NTCP, ポスター, Rahayu R, Ohsaki E, Okamoto T, Watashi K, Ueda K, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23-25, 国内.
 50. A novel tricyclic polyketide, vanitaracin A, specifically inhibits the entry of hepatitis B and D viruses through targeting NTCP, ポスター, Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Sam-Yong Park, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T, 東京理科大学イメージングフロンティアセンターシンポジウム, 2016/12/10, 国内.
 51. B型肝炎ウイルスの侵入受容体の解析とその新規阻害剤の同定, ポスター, 深野 颯人, 志村 聡美, Michael PEEL, Ann SLUDER, 河合 文啓, 九十田 千子, 鈴木 亮介, 相崎 英樹, 朴 三用, 脇田 隆字, 小笠原 裕樹, 渡士 幸一, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
 52. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes, ポスター, Iwamoto M, Kaneko M, Ohashi H, Kawai F, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Ryo A, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, 第 13 回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 国内.
 53. Aryl hydrocarbon receptor の C 型肝炎ウイルス感染応答における役割・分子メカニズムの解析, ポスター, Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K, 第 13 回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 国内.
 54. 細胞培養系を用いた新規抗 B 型肝炎ウイルス化合物の同定, ポスター, Iwamoto M, Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T, 第 13 回ウイルス学キャンプ in 湯河原,

2016/8/30-31, 国内.

55. B型肝炎ウイルスの適応進化メカニズム解析, ポスター, 竹内(柴田)潤子、岩本将士、渡士幸一, 第13回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 国内.
56. 低分子化合物を用いた B型肝炎ウイルスの感染感受性決定機構の解析, ポスター, Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T, 第13回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 国内.
57. B型肝炎ウイルスの侵入受容体阻害剤の同定とその機序の解析, ポスター, Fukano K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Wakita T, Ogasawara Y, Watashi K, 第13回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. GSC 企画 実験体験コーナー&触ってみよう研究者の9つ道具, 渡士幸一ほか Green Scientist Club, 国立感染症研究所一般公開, 2016/10/1, 国内.
2. 肝炎ウイルス培養系を利用した新規抗ウイルス剤の探索研究, 渡士幸一, 肝炎等克服実用化研究事業 公開報告会 -肝炎研究 今、未来-, 2017/3/11, 国内.

(4) 特許出願

なし