

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) B型肝炎創薬実用化等研究事業
(英語) Program on the Innovative Development and the Application of New Drugs for Hepatitis B

研究開発課題名 : (日本語) HBV cccDNA の制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発
(英語) Development of new immune drugs for the control and the elimination of HBV cccDNA

研究開発担当者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授 金子周一
所属 役職 氏名 : (英語) Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Professor, Shuichi Kaneko

実施期間: 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発 (日本語) HBV 感染マウスを用いた HBV cccDNA 制御に関する研究
課題名 : (英語) Regulation of HBV cccDNA using HBV-infected mice

研究開発分担者 (日本語) 広島大学病院 講師 今村道雄
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroshima University Hospital, lecturer, Michio Imamura

分担研究開発 (日本語) 免疫賦活薬の開発
課題名 : (英語) Development of New Drugs for Antiviral Immunity

研究開発分担者 (日本語) 福井大学 教授 中本安成
所属 役職 氏名 : (英語) Fukui University, Professor, Yasunari Nakamoto

分担研究開発 (日本語) HBV 感染細胞のエピゲノム
課題名 : (英語) Epigenetic analysis in HBV infected cells

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学 特任教授 橋本真一
所属 役職 氏名 : (英語) Kanazawa University, Professor, Shinichi Hashimoto

分担研究開発 (日本語) HBVccc 肝細胞株の樹立と HBVccc の制御機構

課 題 名 :	(英 語)	Establishment of HBVccc-producing cells and identification of control mechanism of HBVccc
研究開発分担者	(日本語)	金沢大学 協力研究員 大石尚毅
所属 役職 氏名 :	(英 語)	Kanazawa University, Co-Researcher, Naoki Oishi
分 担 研 究 開 発	(日本語)	新規アジュバントを用いたワクチン治療法の開発と評価法の確立
課 題 名 :	(英 語)	Development of therapeutic vaccine for chronic HBV infection using novel adjuvant and establishment of evaluation system for its efficacy
研究開発分担者	(日本語)	名古屋大学 教授 石川哲也
所属 役職 氏名 :	(英 語)	Nagoya University, Professor, Tetsuya Ishikawa
分 担 研 究 開 発	(日本語)	ヒト B 型慢性肝炎の免疫学的寛容の解析 (NK 細胞と樹状細胞)
課 題 名 :	(英 語)	Investigation on the mechanism of immune tolerance against HBV in patients with chronic hepatitis B: A focused analysis on NK cells and dendritic cells
研究開発分担者	(日本語)	国立国際医療研究センター 研究センター長 考藤達哉
所属 役職 氏名 :	(英 語)	National Center for Global Health and Medicine, Director, Tatsuya Kanto
分 担 研 究 開 発	(日本語)	HBV 感染に対する自然免疫賦活化効果の研究
課 題 名 :	(英 語)	Investigation of the activation of innate immune response to HBV
研究開発分担者	(日本語)	京都大学 助教 高橋 健
所属 役職 氏名 :	(英 語)	Kyoto University, Assistant professor, Ken Takahashi
分 担 研 究 開 発	(日本語)	HBV 感染が宿主のアポトーシスに与える影響の解析
課 題 名 :	(英 語)	Analysis for HBV genotype-associated susceptibility to apoptosis
研究開発分担者	(日本語)	国立感染症研究所 室長 加藤孝宣
所属 役職 氏名 :	(英 語)	National Institute of Infectious Diseases, Laboratory Chief, Takanobu Kato
分 担 研 究 開 発	(日本語)	TCR クローニングと TCR を用いた細胞治療
課 題 名 :	(英 語)	TCR cloning and its use for adoptive T cell therapy
研究開発分担者	(日本語)	富山大学 教授 村口 篤
所属 役職 氏名 :	(英 語)	Toyama University, Professor, Atsushi Muraguchi

分担研究開発 課題名：	(日本語)	TCR 遺伝子導入リンパ球の作製とそれを用いた細胞療法の開発
	(英語)	Production of TCR gene-engineered lymphocytes and development of adoptive cell therapy utilizing the engineered lymphocytes
研究開発分担者	(日本語)	長崎大学 教授 池田裕明
所属 役職 氏名：	(英語)	Nagasaki University, Professor, Hiroaki Ikeda
分担研究開発 課題名：	(日本語)	ペプチド+アジュバント併用療法の開発
	(英語)	Development of new adjuvants for peptide vaccine against HBV
研究開発分担者	(日本語)	医薬基盤・健康・栄養研究所 サブプロジェクトリーダー 山本拓也
所属 役職 氏名：	(英語)	National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Deputy Project Leader, Takuya Yamamoto
分担研究開発 課題名：	(日本語)	HBV に対する HLA-A24 拘束性 CTL エピトープを用いたペプチドワクチンの開発
	(英語)	Development of peptide vaccines using HBV-derived HLA-A24 restricted cytotoxic T lymphocyte epitope
研究開発分担者	(日本語)	金沢大学 准教授 水腰英四郎
所属 役職 氏名：	(英語)	Kanazawa University, Associate Professor, Eishiro Mizukoshi

II. 成果の概要（総括研究報告）

・研究開発代表者(金子周一)

核酸アナログが投与されている B 型慢性肝炎症例 130 例の解析から HBcrAg 陽性例は陰性例と比較し有意に肝細胞がんの発生を認めた。HBcrAg 陽性例の肝組織では陰性例に比し、HNF4、CEBP や Sp1 などの HBV 転写促進に働く転写因子の発現亢進が認められ、プレゲノム RNA や HBV-DNA の発現が亢進し、肝組織内では HBV ゲノム複製が維持されていた。メトホルミンは HNF4、PPARA、LRH1 の発現を抑制し、pgRNA、HBsAg、HBV-DNA、cccDNA を減少させ、エンテカビルとの併用で相加効果が認められることを明らかにした。

B 型慢性肝炎症例の末梢血液の pDC の遺伝子発現解析を行い、慢性活動性 B 型肝炎症例では健常例や無症候性キャリア症例と比較し、多くの免疫機能に関する遺伝子発現の低下が認められることを明らかにした。ヒト白血病由来樹状細胞（PMDC05）を用いた検証では、HBV が複製する HepG2.2.15 との共培養により PMDC05 のサイトカイン産生能の低下が認められた。OSM 及び LECT2 刺激により PMDC05 の機能回復を認めた。LECT2 は p-IkB の発現誘導、IkB の発現低下を介して樹状細胞の NFkB シグナルを活性化することを明らかにした。

・研究開発分担者(今村道雄)

高容量のインターフェロンおよびエンテカビルを投与することにより、ヒト肝細胞キメラマウスにおける肝内 cccDNA が減少した。HBV を感染させたヒト肝細胞移植 TK-NOG マウスにヒトリンパ球を用いて免疫再構築を行い、重症肝炎モデルマウスの系を作製した。この系において、アバタセプトが重症肝炎に有効であることが示され、免疫治療の可能性が明らかとなった。

・研究開発分担者(中本安成)

B 型慢性肝炎マウスモデルにおいて、ウイルス産生の低下と逆相関する発現遺伝子群が選択された。なかでもケモカイン CCL5 分子について、STAT3 および NFkB 経路を介して抗ウイルス効果に関与する可能性が示された。さらに *in vitro* 感染系において、HBV cccDNA 量と相関する宿主由来因子が選択され、新たな標的候補分子として示唆された。

・研究開発分担者(橋本真一)

ヒストンアセチル化阻害剤である SAHA 及び抗 HIV 薬、Prostratin は HBV DNA の量を低下させた。さらに SAHA 及び Prostratin は、ラミブジン、エンテカビル剤の効果を若干増強した。この結果からこれらの薬剤による HBV 治療の可能性が示された。

HBV の細胞内維持機構に関与していると考えられる宿主遺伝子、LIPG、HECW2、DOCK11、DENND2A の 4 つを同定した。特に DOCK11、DENND2A の発現阻害は HBV に感染したヒト肝細胞において HBV cccDNA を検出限界まで減少させた。この結果から DOCK11、DENND2A をターゲットとした治療法は抗 HBV 薬としての可能性が示された。

・研究開発分担者(大石尚毅)

B 型肝炎ウイルスの複製に重要な因子として KDM5B、DNMT3A、NR3C1 の 3 個の転写因子が同定された。マイクロ RNA-29 はこれらの 3 個の転写因子の発現制御を行っており、B 型肝炎ウイルスの複製制御に中心的な役割を担っていることが分かった。3 個の転写因子の抑制およびマイクロ RNA-29 の誘導は慢性 B 型肝炎の新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

・研究開発分担者(石川哲也)

ヒト HBV キャリアのモデルである HBs 抗原トランスジェニックマウスにおいて、HBs 抗原ワクチンに加え、K タイプの CpG-oligodeoxynucleotide である K3 に Schizophyllan を結合させた K3-SPG をアジュバントとして用いて免疫を行うことで、HBs 抗体、HBs-CTL 応答の誘導、肝臓における炎症巣の出現など、免疫寛容の打破を確認、治療応用の可能性を示した。

・研究開発分担者(考藤達哉)

HBV cccDNA の完全排除のためには免疫系の活性化が必要である。HBV を遺伝子導入した Huh7 (HBV-Huh7) と樹状細胞 (DC)、NK 細胞の共培養の系を用いて以下のことを明らかにした。

- 1) NK 細胞は HBV-Huh7 との共培養で IFN- γ を産生し、HBV 複製を抑制した。
- 2) Plasmacytoid DC (PDC) は HBV-Huh7 との共培養で IFN- α 、IFN- λ を産生し、NK の Granzyme B、TRAIL 発現を亢進させ、HBV 複製抑制効果を増強した。
- 3) HBV-Huh7 細胞内に IFN- α 誘導性 ISG 群 (APOBEC3G、ISG15、IFIT1、MxA など) が誘導された。IFN- α 中和抗体、抗 TRAIL 抗体、抗 NKG2D 抗体の添加によって HBV 複製抑制は減弱した。
- 4) STING のアゴニスト (cGAMP) を添加すると、HBV の存在下でのみ NK 細胞の IFN- γ 、Granzyme B 産生能が亢進し、HBV 複製を強く抑制した。同時に細胞傷害を示す LDH 活性も上昇した。

以上の結果より HBV 複製の抑制には NK 細胞と PDC の協調作用が必要であり、今後は肝細胞障害活性を抑えつつ NK と DC を効率よく活性化する化合物、生理活性物質のスクリーニングが必要でと考えられた。

・研究開発分担者(高橋 健)

B 型肝炎における自然免疫応答を高感度のトランスクリプトーム解析で解析し、以下の 3 つの結果を得た。1) 患者の末梢血単核球細胞レベルでは IFN 応答が一部確認される。2) *in vitro* や *ex vivo* の実験系で得られた HBV 感染肝細胞で有意な IFN 応答は検出されない。3) HBV 抗原を任意の時期に発現するモデルマウスの肝全体の解析でも有意な IFN 応答は検出されない。以上より、B 型肝炎における自然免疫応答は生じたとしても微弱であることを明らかにした。また、HBV/alum ワクチン併用下のマウス実験で、抗原発現により肝内で Th1 応答が惹起されたことから、Th2 誘導優位とされる alum 投与でも TLR システムに代表される自然免疫シグナルの活性化が生じうると示唆された。

・研究開発分担者(加藤孝宣)

HBV の培養細胞での複製モデルを用いて、免疫細胞により誘導される宿主のアポトーシスに HBV 複製が与える影響を評価した。各種遺伝子型の HBV 複製プラスミドを導入した HepG2 細胞を TNF- α で刺激したところ、HBV 遺伝子型 A 株が複製している細胞では遺伝子型 B、C 株の細胞と比較してアポトーシス感受性が低下していた。さらにこれらの HepG2 細胞に NK 細胞を移入することにより誘導されるアポトーシスに対しても遺伝子型 A 株複製細胞では感受性の低下が観察された。遺伝子発現解析の結果、遺伝子型 A 株の導入細胞では TNF- α レセプターの発現が抑制されていた。以上の結果は、HBV 遺伝子型 A 株の感染において感染の遷延化を引き起こす原因の一つになっている可能性が考えられた。

・研究開発分担者(村口 篤)

本研究にて同定した HLA-A24 に結合する HBV タンパク質由来ペプチド、及び、既報のペプチドを用いて、HBV 感染患者の末梢血リンパ球より、HBV 特異的 T 細胞を同定し、その TCR を取得した。取得した TCR を末梢血 T 細胞に発現させることで、HBV ペプチド特異的細胞傷害活性を誘導できることを示した。

・研究開発分担者(池田裕明)

以下の 3 点の研究開発成果を挙げた。1) 富山大学にて作成された HBV 特異的 TCR の遺伝子をヒト末梢血リンパ球に遺伝子導入し、HBV 抗原発現細胞を傷害することを確認した。2) TCR 改変リンパ球輸注療法の効果安全性を評価するインビボ評価系を確立した。3) 独自開発の siTCR レトロウ

イスルベクターを用いて、非自己リンパ球を用いた T 細胞輸注療法の開発を行った。

・研究開発分担者(山本拓也)

新規核酸アジュバント候補として、医薬品適正製造基準 (GMP) 準拠で製造されたヒト型 CpG オリゴ核酸 (CpG-ODN)、及び第 2 世代の DDS-核酸アジュバントとしてベータグルカン CpG-ODN 複合体の B 型肝炎治療応用へ向けての開発に成功した。またこれらアジュバントの高い安全性、有効性をカニクイザルにて証明した。

・研究開発分担者(水腰英四郎)

日本人での感染率が高い B 型肝炎ウイルス (HBV) genotype C 由来の HLA-A24 拘束性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) エピトープを複数同定した。エピトープのうち、患者臨床データにおいて HBV コア関連抗原や血清 ALT 値と相関する免疫応答を示すエピトープが HBV 排除に関連すると考えられ、こうしたエピトープを明らかにした。また、これらのエピトープ部位に相当する HBV のアミノ酸配列の変異の有無と免疫応答との関連を明らかにした。同エピトープを用いたペプチドワクチンの開発のために、数種類のアジュバントとペプチドを組み合わせたペプチドワクチンとしての安全性、免疫誘導効果、適切なアジュバントとの組み合わせをヒトの HLA をもつ遺伝子改変マウスモデルにて確認した。上記検討により、最終的に 2 種類の HBV genotype C 由来の HLA-A24 拘束性細胞傷害性 CTL エピトープを用いたペプチドワクチンの候補エピトープを確定した。

・研究開発代表者(金子周一)

We evaluated the clinical and virological assessment of CHB patients who were underwent nucleotide analog and revealed that the positivity of HBcrAg was one of the significant variables associated with the complication of HCC. Gene expression profiling showed the up-regulated expression of HNF4A, CEBP and Sp1 in the liver of HBcrAg positive patients. These transcriptional factor induces HBV related genes transcription, and therefore, amount of pgRNA and HBV-DNA was significantly higher in the HBcrAg positive liver than HBcrAg negative liver. We found metformin inhibited the expression of HNF4, PPARA and LRH1, and decreased the amount of pgRNA, HBsAg, HBV-DNA and cccDNA. Furthermore, we found combination of ETV with metformin had additive effect on HBV replication.

We evaluated the gene expression profiling of pDC from the patients with CHB. We showed many of the functional genes were down regulated in pDC of active phase of CHB compared with healthy carrier or HBV free normal subjects. In vitro analysis using human leukemia derived dendritic cells (PMDC5) showed that expression of cytokines from PMDC5 was substantially repressed when they were co-cultured with HepG2.2.15 in which HBV was replicating. We found OSM and LECT2 recovered the function of PMDC5. Western blotting analysis revealed LECT2 activated NF- κ B signaling through up-regulating p-I κ B and down-regulating total I κ B in PMDC5.

・研究開発分担者(今村道雄)

High dose entecavir and PEG-IFN combination treatment in human hepatocyte chimeric mice resulted in a reduction of intrahepatic HBV cccDNA. of HBV can be achieved even in the absence of a cellular immune response. We established an animal model of fulminant hepatitis caused by HBV infection using human hepatocyte chimeric TK-NOG mice transplanted human PBMCs. Using this animal model, CTLA4Ig was shown to be effective in suppressing hepatitis.

・研究開発分担者(中本安成)

In a mouse model of chronic hepatitis B, a gene cluster inversely correlating with the viral production was isolated. Of these genes, a chemokine CCL5 is suggested to contribute to the antiviral effects via the STAT3 and NFkB pathways. Using the in vitro infection system of HBV, novel host-derived molecules correlating with the viral cccDNA were identified as candidates for therapeutic targets.

• 研究開発分担者(橋本真一)

SAHA, a histamine secretion inhibitor, and prostratin, anti-HIV drug reduced the amount of HBV DNA. In addition, SAHA and prostratin slightly enhanced the effect of anti-HBV drugs, lamivudine and entecavir. These data indicated that these drugs may represent a new therapeutic strategy against HBV.

On the other hand, we identified four genes, LIPG, HECW2, Dock11 and DENND2A as candidate genes required to maintain HBV intracellularly. In primary human hepatocytes infected with HBV, knockdown of DOCK11 and DENND2A strongly decreased the amount of both HBV DNA and covalently closed circular DNA to below the limit of detection. Inhibitors of these genes may represent a new therapeutic strategy against HBV.

• 研究開発分担者(大石尚毅)

Three transcription factors (KDM5B, DNMT3A, NR3C1) were identified as important regulators of HBV replication. Mir-29 played a central role for HBV replication through regulating the expression of 3 transcription factors. Suppression of three transcription factors or introduction of miR-29 could be a new therapeutic approach for chronic hepatitis B patients.

• 研究開発分担者(石川哲也)

In the HBsAg-transgenic mice, which are the model of human HBV carrier and deeply tolerant to HBsAg, we observed the breakdown of the immune-tolerance: induction of the HBsAg-specific immune responses and the inflammatory responses in the liver, by the vaccination with HBsAg and the adjuvant named K3SPG: K type CpG-oligodeoxynucleotide wrapped by schizophyllan (SPG). This suggests that the vaccination with HBsAg and K3SPG could be a candidate of therapeutic vaccine for chronic hepatitis B virus infection.

• 研究開発分担者(考藤達哉)

Activation of immune response against HBV is essential for the clearance of cccDNA from HBV-infected cells. By using an in vitro co-culture of HBV-transfected Huh7 (HBV-Huh7), NK cells and dendritic cells (DC), we demonstrated the following findings.

- 1) NK cells suppressed HBV replication in HBV-Huh7 by producing IFN-g.
- 2) Plasmacytoid DC enhanced a capacity of NK cells suppressing HBV replication via granzyme B or TRAIL, by producing IFN- α and IFN- λ in the presence of HBV-Huh7.
- 3) In the co-culture, IFN- α -inducible genes (ISGs), such as APOBEC3G, ISG15, IFIT1 and MxA, were strongly expressed in HBV-Huh7. Such gene induction was reduced with treatment of neutralizing/masking Abs against IFN- α , TRAIL or NKG2D.
- 4) Agonistic compound against STING, cGAMP, enhanced the expression of IFN-g and granzyme B in NK cells in the presence of HBV-Huh7, thereby suppressing HBV replication.

These results suggest that active interaction between NK cells and PDC is essential for immunological HBV suppression. Further investigation is warranted to discover synthetic or natural adjuvants for efficient augmentation of NK cells and DCs without collateral damage for

attaining functional cure of HBV infection.

• 研究開発分担者(高橋 健)

Innate immune response to HBV was assessed by high-sensitivity transcriptome analysis using next generation sequencing or digital color-coded barcode technology for direct multiplexed measurement of gene expression. Type I interferon response was slightly observed in the peripheral blood mononuclear cells from HBV patients, but neither in in vitro or ex vivo HBV-infected hepatocytes nor in whole liver of HBV antigen-expressing model mice. We conclude that innate immune response is absent or marginal in hepatitis B. Interestingly, clinically available alum-based HBV vaccine induced intrahepatic Th1 rather than Th2 response in the HBV antigen-expressing mice, suggesting that alum activates innate immune system like TLRs by unknown mechanisms to be investigated.

• 研究開発分担者(加藤孝宣)

To evaluate the genotype dependent susceptibilities to NK cell induced apoptosis, HBV replication-competent constructs of various genotypes were transfected into HepG2 cells, and the transfected cells were exposed to the established cell line of NK cells. The HepG2 cells transfected with HBV genotype B strains were highly susceptible to the apoptosis induction by NK cells, whereas cells with genotype A strains were resistant. The expression level of TNF- α receptor mRNA was responsible for the resistance to apoptosis induction. These observations may explain the genotype-associated establishment of persistent infection after acute hepatitis B.

• 研究開発分担者(村口 篤)

By using HBV protein-derived peptides that bind to HLA-A24 molecules, we detected HBV-specific T cells in peripheral blood mononuclear cells of HBV-infected patients. We obtained TCRs from the obtained T cells and showed that the obtained TCR induced HBV-peptide-specific cytotoxicity by expressing them in peripheral blood T cells.

• 研究開発分担者(池田裕明)

In Nagasaki University, we successfully transduced HBV-specific T cell receptor (TCR) into human PBMC, providing the lymphocytes with cytotoxic ability against HBV antigen-positive cells. We established in vivo model that evaluates the efficacy of adoptive immunotherapy with TCR-gene modified lymphocytes. We developed the adoptive immunotherapy with allogeneic lymphocytes utilizing a novel siTCR retrovirus vector.

• 研究開発分担者(山本拓也)

We have produced the humanized CpG ODN adjuvant under the Good Manufacturing Practices (GMP) and developed a novel nanoparticulate K CpG ODN wrapped by the nonagonistic Dectin-1 ligand schizophyllan (SPG). We also proved the safety and efficacy of these adjuvants for in vivo administration in non-human primate model.

• 研究開発分担者(水腰英四郎)

We identified several HLA-24 restricted CTL epitopes based on the amino acid sequences of HBV genotype C, which was the most frequently infected genotype in Japanese. In these epitopes, we also identified the epitope which was associated with the serum levels of ALT or HBV core-related antigen and the relationships between the CTL responses and the epitope mutation. For the development of HBV-specific peptide vaccines, we examined and confirmed

the safety and immunological effects of the peptide and the combination with some adjuvants in HLA-transgenic mice. In this study, we finally identified 2 kinds of HBV genotype C-derived HLA-A24 restricted CTL epitopes candidate for HBV-specific peptide vaccines.

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 10 件、国際誌 32 件）

国内誌

1. 池田裕明. T 細胞輸注朗報(TIL 療法, TCR-T 療法). がん免疫療法 腫瘍免疫学の最新知見から治療のアップデートまで 実験医学増刊, 2016.
2. 池田裕明. 複合的がん免疫療法. 免疫療法が効かないがんについての考察と展望. Cancer Board がん免疫療法時代の航海図 医学書院. 2016.
3. 池田裕明. 細胞療法. 細胞 The CELL. 2016, 48(13), 17-20.
4. 池田裕明. 腫瘍特異的 T 細胞受容体(TCR)遺伝子導入 T 細胞療法. 医薬ジャーナル. 2016, 52(4), 105-110.
5. 池田裕明. TIL/TCR 遺伝子導入 T 細胞の養子免疫療法. 医学のあゆみ. 2016, 256(7), 798-804.
6. 池田裕明. 遺伝子改変 T 細胞を用いるがん免疫療法. ファルマシア. 2016, 53(1), 30-34.
7. 池田裕明. 複合的がん免疫療法. Cancer Board. 2016, 2(3), 45-49.
8. 池田裕明. 玖珠 洋 : TCR 改変 T 細胞による食道がん治療. 遺伝子医学 MOOK. 2016, 30, 210-216.
9. 池田裕明. がん治療ワクチンの可能性. 薬剤学. 2016, 76(1), 210-216.
10. 升田 雄士, 山本 拓也. 霊長類モデルによるアジュバントの評価. 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価. 2017, 336-342.

国際誌

1. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. J Infect Dis. 2016, 213(7), 1096-106.
2. 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, 6, 24767.
3. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. Molecular Mechanism Underlying the Suppression of CPB2 Expression Caused by Persistent Hepatitis C Virus RNA Replication. Acta Med Okayama. 2016, 70(2), 75-88.
4. Yamashita T, Horii R, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2016, 16(1), 338.
5. Takashima S, Usui S, Kurokawa K, Kitano T, Kato T, Murai H, Furusho H, Oda H, Maruyama M, Nagata Y, Usuda K, Kubota K, Takeshita Y, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Takamura M. Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events. Open Heart.

2016, 3(1), e000400.

6. Terashima T, Yamashita T, Takata N, Nakagawa H, Toyama T, Arai K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. *Hepatol Res*. 2016, 46(7), 650-6.
7. Kawaguchi K, Honda M, Yamashita T, Okada H, Shirasaki T, Nishikawa M, Nio K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Jagged1 DNA Copy Number Variation Is Associated with Poor Outcome in Liver Cancer. *Am J Pathol*. 2016, 186(8), 2055-67.
8. 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, 6, 30939.
9. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improved hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci*. 2016, 107(9), 1263-9.
10. Kawaguchi K, Honda M, Kaneko S. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *Transl Cancer Res* 2016, 5(S2), S216-S220.
11. Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Shioura H, Kimura H, Aoki Y, Yokoyama O, Nakamoto Y: Long-Term Endoscopic Follow-Up of Patients with Chronic Radiation Proctopathy after Brachytherapy for Prostate Cancer. *Diagn. Ther. Endosc*. 2016, 1414090.
12. Ohno T, Ohtani M, Suto H, Ohta M, Imamura Y, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Effect of green tea catechins on gastric mucosal dysplasia in insulin-gastrin mice. *Oncol. Rep*. 2016, 35: 3241-3247.
13. Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology* 2016, 63, 83-94.
14. Kyogoku N, Ikeda H, Tsuchikawa T, Abiko T, Fujiwara A, Maki T, Yamamura Y, Ichinokawa M, Tanaka K, Imai N, Miyahara Y, Kageyama S, Shiku H, Hirano S. Time-dependent transition of the immunoglobulin G subclass and immunoglobulin E response in cancer patients vaccinated with cholesteryl pullulan-melanoma antigen gene-A4 nanogel. *Oncol Lett*. 2016, 12(6), 4493-4504.
15. Miyauchi K, Tsuchikawa T, Wada M, Abiko T, Kyogoku N, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, Ikeda H, Shiku H, Hirano S: Clinical relevance of antigen spreading pattern induced by CHP-MAGE-A4 cancer vaccination. *Immunotherapy*. 2016, 8(5), 527-40.
16. Ikeda H. T-cell adoptive immunotherapy using tumor-infiltrating T cells and genetically engineered TCR-T cells. *Int Immunol*. 2016, 28(7), 49-53.
17. Ito H, Ando T, Nakamura M, Ishida H, Kanbe A, Kobiyama K, Yamamoto T, Ishii KJ, Hara A, Seishima M, Ishikawa T. Induction of humoral and cellular immune response to hepatitis

- B virus (HBV) vaccine can be upregulated by CpG oligonucleotides complexed with Dectin-1 ligand. *J Viral Hepat.* 2016 in press.
18. Kitahata Y, Kanuma T, Hayashi M, Kobayashi N, Ozasa K, Kusakabe T, Temizoz B, Kuroda E, Yamaue H, Coban C, Yamamoto T, Kobiyama K, Aoshi T, Ishii KJ. Circulating nano-particulate TLR9 agonist scouts out tumor microenvironment to release immunogenic dead tumor cells. *Oncotarget.* 2016 in press.
 19. Mitsuki YY*, Yamamoto T*, Mizukoshi F, Momota M, Terahara K, Yoshimura K, Harada S, Tsunetsugu-Yokota Y. (*contributed equally to this work) A novel dual luciferase assay for the simultaneous monitoring of HIV infection and cell viability. *J Virol Methods.* 2016, 231:25-33.
 20. Lissina A*, Ambrozak DR, Boswell KL, Yang W, Boritz E, Wakabayashi Y, Iglesias MC, Hashimoto M, Takiguchi M, Haddad E, Douek DC, Zhu J, Koup RA, Yamamoto T*, Appay V. (*co-corresponding authors) Selective Loss of Early Differentiated, Highly Functional PD1high CD4 T Cells with HIV Progression. *Immunol Cell Biol.* 2016, 94(6):583-92.
 21. Kobiyama K, Temizoz B, Kanuma T, Ozasa K, Momota M, Yamamoto T, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with β -glucan. *Eur J Immunol.* 2016, 46(5):1142-51.
 22. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26(3):650-659.
 23. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, Takamura T. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med.* 2017, 23(4):508-516.
 24. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa-Nagata N, Campbell JS, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, Sakai Y, Yamashita T, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget.* 2017 in press.

25. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2017 in press.
26. Nomura Y, Yamashita T, Oishi N, Nio K, Hayashi T, Yoshida M, Hayashi T, Hashiba T, Asahina Y, Okada H, Sunagozaka H, Takatori H, Honda M, Kaneko S. De Novo Emergence of Mesenchymal Stem-Like CD105+ Cancer Cells by Cytotoxic Agents in Human Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol*. 2017, 10(2):184-189.
27. Hiramatsu K, Matsuda H, Nemoto T, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Suto H, Yasuda T, Hida Y, Kimura H, Soya Y, Nakamoto Y: Identification of novel variants in HLA class II region related to HLA DPB1 expression and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 2017 in press.
28. Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S, Tsuchiya H: Phase 1/2 study of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysate in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2017 in press.
29. Ofuji K, Saito K, Suzuki S, Shimomura M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Yoshikawa T, Tada Y, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakamoto Y, Nakatsura T: Perioperative plasma glypican-3 level may enable prediction of the risk of recurrence after surgery in patients with stage I hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 in press.
30. Nakamoto Y: Promising new strategies for hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res*. 2017, 47: 251-265.
31. Ito H, Ando T, Nakamura M, Ishida H, Kanbe A, Kobiyama K, Yamamoto T, Ishii K, Hara A, Seishima M, Ishikawa T. Induction of humoral and cellular immune response to hepatitis B virus (HBV) vaccine can be upregulated by CpG oligonucleotides complexed with Dectin-1 ligand. *J Viral Hepat*. 2017, 24:155-162.
32. Matsumoto T, Takahashi K, Inuzuka T, Kim SK, Kurosaki T, Kawakami S, Chiba T, Seno H, Marusawa H. Activation of TNF-alpha-AID axis and co-inhibitory signals in coordination with Th1-type immunity in a mouse model recapitulating hepatitis B. *Antiviral Research* 2017, 139, 138-145.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hepatitis B Virus X Protein Stimulate HBV Replication through Regulating Transcription factors Associated with Histone Methylation, ポスター, 大石尚毅, EASL The International Liver Congress 2016, 2016/04/15, 国外

2. がんに対する T 細胞輸注療法の新展開, 口頭, 池田裕明, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/16, 国内
3. 新規 CpG ODN アジュバンドによる HBV 特異的免疫誘導能の検討, 口頭, 伊藤弘康、石川哲也、清島 満, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内.
4. B 型肝炎ウイルスの cccDNA 維持に必要な宿主遺伝子の同定, 口頭, 橋本真一, 本多政夫, 金子周一, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21-23, 国内.
5. 新しいキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法の開発, ポスター, 池田裕明, 米国遺伝子細胞治療学会, 2016/5/4-5/7, 国外.
6. 新規 CpG ODN アジュバンドを用いた HBV 持続感染症に対するワクチン療法の開発, 口頭, 伊藤弘康、石川哲也, 第 26 回抗ウイルス療法学会, 2016/5/19, 国内.
7. B 型肝炎ウイルス X 蛋白質はヒストン脱メチル化酵素の活性化を通して B 型肝炎ウイルスの複製を増幅する, 口頭, 大石尚毅, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内
8. B 型肝炎ウイルスの cccDNA 維持に必要な宿主遺伝子の同定, 口頭, 橋本真一, 本多政夫, 金子周一, 第 52 回日本肝臓学会, 2016/5/19-29, 国内.
9. B 型肝炎ウイルスに対する細胞障害性 T 細胞エピトープ同定の試み, 口頭, 梶 喜一郎, 水腰英四郎, 金子周一, 日本肝臓学会(東京), 2016/5/20, 国内.
10. RNA-seq analysis of innate immune response in hepatitis B. ポスター, Takahashi K, Fujii K, Iida K, Marusawa H. Digestive Disease Week (DDW) 2016, SanDeigo, 2016/5/21-24, 国外.
11. Influence of antithrombotic drugs on gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. ポスター, Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y, Digestive Disease Week 2016 Chicago U.S.A., 2016/5, 国外.
12. 同種移植後再発の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する T 細胞レセプター遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法, 口頭, 池田裕明, 第 3 回日本 HTLV-1 学会, 2016/7/28, 国内.
13. High-dose cyclophosphamide Eradicates Hepatoma Cells by rapid recruitment of CD4+ cytolytic T cells into tumor sites via the CCL3/CCR5 axis. ポスター, Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Mukaida N, Nakamoto Y, The 12th JSH Single Topic Conference in Kanazawa, 2016/9/23, 国外.
14. がんに対する遺伝子改変 T 細胞輸注療法の臨床開発, 口頭, 池田裕明, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
15. Comparison of patient characteristics and survival between elderly and younger patients with hepatocellular carcinoma related to hepatitis C virus infection. ポスター, Nemoto T, Matsuda H, Ohtani M, Nakamoto Y, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses Kyoto, 2016/10/13, 国外.
16. Analysis of glypican-3 as a predictive marker for postoperative recurrence of HCV related hepatocellular carcinoma. ポスター, Ofuji K, Saito K, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y, Nakatsura T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses Kyoto, 2016/10/13, 国外.
17. CpG oligonucleotides complexed with dectin-1 ligand enhances humoral and cellular immune response to HBV vaccine, ポスター, Ito H, Nakamura M, Ishida H, Kobiyama K, Yamamoto T, Ishii K, Seishima M, Ishikawa T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (HCV2016), 2016/10/13, 国外

18. Human BDCA3+DCs utilize IFN- λ for inducing intrahepatic anti-viral ISGs and stimulating bystander Immune cells in HCV Infection. Oral. Yoshio S, Sugiyama M, Fukuhara T, Matsuura Y, Mizokami M, Kanto T, 23rd International Symposium on Hepatitis C virus and Related Viruses. Kyoto, Japan, 2016/10/14, 国外.
19. 霊長類カニクイザルを用いた核酸アジュバント in vivo 投与による有効性と安全性の検討, 口頭, 升田雄士, 夏目やよい, 小檜山康司, 水口賢司, 保富康宏, 山本拓也, 石井 健, 日本ワクチン学会(東京), 2016/10/23, 国内
20. Perioperative plasma glypican-3 levels predict the risk of post-operative recurrence. ポスター, Ofuji K, Saito K, Nosaka T, Takahashi K, Naito T, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y, (第 67 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting), 2016/11/11, 国外.
21. MicroRNA-29 suppressed HBV replication through regulating the interaction between Hepatitis B virus X preotein and histone demethylase KDM5B. ポスター, 大石尚毅, AASLD The Liver meeting 2016, 2016/11/11, 国外
22. Reduction of intrahepatic cccDNA levels permits to regulate HBV replication after cessation of the treatment in human hepatocyte chimeric mice, ポスター, Takuro Uchida, Michio Imamura, Hiromi Kan, Nobuhiko Hiraga, Masataka Tsuge, Hiromi Abe, Hiroshi Aikata, Yuji Ishida, Chise Tateno, Kazuaki Chayama, 第 67 回アメリカ肝臓学会(Boston), 2016/11/12, 国外.
23. Development of a Novel Circulating Tumor Cells Isolation System in Patients with Hepatocellular Carcinoma Using a Microcavity Array. ポスター, Takahashi K, Ofuji K, Nosaka T, Ozaki Y, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Matsunaga Tatsuya Nakamoto Y, (第 67 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting), 2016/11/13, 国外.
24. Identification of novel CD8+ T-cell epitopes in HLA-A24-positive patients with hepatitis B virus, ポスター, Kiichiro Kaji, Eishiro Mizukoshi, Daisuke Yamamiya, Kazumi Fushimi, Toshikatsu Tamai, Hidetoshi Nakagawa, Masaaki Kitahara, Noriho Iida, Masao Honda, and Shuichi Kaneko, 第 67 回アメリカ肝臓学会(Boston), 2016/11/14, 国外.
25. 癌の治癒を目指すT細胞輸注療法, 口頭, 池田裕明, 第 29 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2016/12/2, 国内.
26. Assessment of nucleic acid-based adjuvant activity in non-human primate models *in vivo*, 口頭, Yuji Masuta, Yasuhiro Yasutomi, Takuya Yamamoto, Ken J. Ishii, 第 45 回日本免疫学会(沖縄), 2016/12/5, 国内
27. 霊長類カニクイザルを用いた核酸アジュバント in vivo 投与による有効性と安全性の検討, ポスター, 升田雄士, 夏目やよい, 小檜山康司, 水口賢司, 保富康宏, 山本拓也, 石井 健, 第 11 回次世代アジュバント研究会(大阪), 2017/1/24, 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

(様式10)

【16fk0310509j0105】

平成 29 年 5 月 12 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(B 型肝炎創薬実用化等研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) B 型肝炎創薬実用化等研究事業
(英 語) Program on the Innovative Development and the
Application of New Drugs for Hepatitis B

補助事業課題名： (日本語) HBV cccDNA の制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発
(英 語) Development of new immune drugs for the control and
the elimination of HBV cccDNA

補助事業担当者 (日本語) ウイルス第二部・室長・加藤孝宣
所属 役職 氏名： (英 語) Virology II・Laboratory Chief・Takanobu 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）

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者： 金沢大学・医薬保健研究域医学系・金子周一 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. Yamada N, Sugiyama R, Nitta S, Murayama A, Kobayashi M, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Resistance Mutations of Hepatitis B Virus in Entecavir-refractory Patients. Hepatol Comm. 2017, 1(2): 110-121.
2. Kato M, Hamada-Tsutsumi S, Okuse C, Sakai A, Matsumoto N, Sato M, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Itoh F, Sumazaki R, Tanaka Y, Yotsuyanagi H, Kato T, Kurokawa MS. Effects of vaccine-acquired polyclonal anti-HBs antibodies on the prevention of HBV infection of non-vaccine genotypes. J Gastroenterol. 2017, doi:10.1007/s00535-017-1316-3.
3. 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, 291(31): 15958-74.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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. ポスター, 加藤孝宣, 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. 日本ウイルス学会学術集会. 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