

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 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) B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

(英 語) Research on development of effective evaluation system of cultivation cell that reproduces continuous infection of hepatitis B virus

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 田中 靖人

所属 役職 氏名：(英 語) Yasuhito Tanaka, Professor, Graduate School of Medical Sciences, Public University Corporation Nagoya City University

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

分担研究 (日本語) HBV の細胞内ライフサイクルに及ぼす miRNA 機能の解析

開発課題名：(英 語) Functional analysis of microRNAs in HBV replication

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 主任分野長 落谷 孝広

所属 役職 氏名：(英 語) Takahiro Ochiya, Chief, Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute

分担研究 (日本語) 肝機能維持に最適な培養法を用いた持続感染阻害法の開発

開発課題名：(英 語) Development of HBV persistent infection inhibitor using in vitro infection system

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人 東京都医学総合研究所 シニア研究員・プロジェクトリーダー 小原 道法

所属 役職 氏名：(英 語) Michinori Kohara, Project leader, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

分担研究 (日本語) ヒト肝細胞キメラマウス由来のヒト肝細胞を用いた HBV 長期感染培養法の構築

開 発 課 題 名：（英 語）Establishment of long term in vitro HBV infection model using human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized livers

研究開発分担者 （日本語）株式会社フェニックスバイオ 課長 石田 雄二

所属 役職 氏名：（英 語）Yuji Ishida, Head, Research and Development Unit, PhoenixBio. Co. Ltd.,

分 担 研 究 （日本語）新規培養システム（3次元培養）と維持感染系の構築

開 発 課 題 名：（英 語）The construct of novel three-dimensional culture and persistent infection system

研究開発分担者 （日本語）公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授 松永 民秀

所属 役職 氏名：（英 語）Tamihide Matsunaga, Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Public University Corporation Nagoya City University

分 担 研 究 （日本語）天然物有機化学合成技術を用いた HBV 感染症創薬

開 発 課 題 名：（英 語）Development of drugs for HBV infections using a synthetic approach

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人長崎大学 先端創薬イノベーションセンター 教授 畑山 範

所属 役職 氏名：（英 語）Susumi Hatakeyama, Professor, Center for Medical Innovation, National University Corporation Nagasaki University

分 担 研 究 （日本語）検体からの脂質調製とリポドミクス解析・多変量解析

開 発 課 題 名：（英 語）Lipidomics analysis of hepatitis B virus infection samples

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人秋田大学 生体情報研究センター 助教 中西 広樹

所属 役職 氏名：（英 語）Hiroki Nakanishi, Assistant Professor, Research Center for Biosignal, National University Corporation Akita University

分 担 研 究 （日本語）HBV 可視化による細胞内侵入機構・細胞内動態の解析

開 発 課 題 名：（英 語）Analysis of host cell invasion mechanism and intracellular kinetics of HBV in the HBV-susceptible cells by the novel method of visualizing HBV particles

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科 教授 石川 哲也

所属 役職 氏名：（英 語）Tetsuya Ishikawa, Professor, Graduate School of Medicine, National University Corporation Nagoya University

分 担 研 究 （日本語）ヒト肝細胞の採取と不死化肝細胞株の樹立、HBV 感染モデル作成

開 発 課 題 名：（英 語）The isolation of human hepatocyte and the establishment of immortalized hepatocyte

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人九州大学病院 助教 播本 憲史

所属 役職 氏名：（英 語）Norifumi Harimoto, Assistant professor, National University Corporation Kyushu University

分 担 研 究 （日本語）培養肝細胞による HBV の高効率感染増殖実験系の開発とこれを用いた新規抗 HBV 薬剤の評価および開発

開 発 課 題 名：（英 語）Development of efficient hepatitis B virus culture system using human

hepatocytes for identification and evaluation of novel drugs against this virus

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学ウイルス研究所・再生医科学研究所 准教授 土方 誠

所属 役職 氏名: (英 語) Makoto Hijikata, Associate Professor, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University

分 担 研 究 (日本語) HBV 増殖に関わる肝細胞環境因子の同定

開 発 課 題 名: (英 語) Identification of hepatocyte specific factors related to HBV proliferation

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 鹿児島大学 教授 池田 正徳

所属 役職 氏名: (英 語) Masanori Ikeda, Professor, National University Corporation Kagoshima University

分 担 研 究 (日本語) HBV の複製・放出に関与する細胞内小胞輸送経路の解析

開 発 課 題 名: (英 語) Analysis of vesicular transport pathways that are associated with replication and release of HBV particles

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院 消化器内科 助教 井上 淳

所属 役職 氏名: (英 語) Jun Inoue, Assistant professor, Division of Gastroenterology, Tohoku University Hospital

分 担 研 究 (日本語) HBV 感染増殖における cccDNA 保持に関与する因子の解析

開 発 課 題 名: (英 語) Analysis of factors for maintenance of cccDNA in nucleus during Hepatitis B virus replication

研究開発分担者 (日本語) 学校法人聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科 講師 渡邊 綱正

所属 役職 氏名: (英 語) Tsunamasa Watanabe, Lecturer, Division of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna University School of Medicine

分 担 研 究 (日本語) HBV 特異的 CD8+T 細胞応答の賦活化を目的とした創薬研究

開 発 課 題 名: (英 語) Drug Discovery Research Aiming at Activation of HBV-Specific CD8+ T Cell Responses

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 助教 五十川 正記

所属 役職 氏名: (英 語) Masanori Isogawa, Assistant Professor, Graduate School of Medical Sciences, Public University Corporation Nagoya City University

II. 成果の概要（総括研究報告）

(1) 最適なヒト肝細胞の選択及び HBV 持続感染を再現する培養細胞評価系の開発

1) これまでに大量調製可能な HBV 感染感受性キメラマウス由来初代肝細胞や NTCP 発現 HepG2 細胞を用いた HBV 持続感染培養系を構築（石田、渡士）。2) 3 次元培養による HBV 持続感染培養系の開発及び毒性評価系の構築（松永）。3) ハイスループット薬剤スクリーニング系を構築（HBV/*Gaussia* luciferase システム）。4) 日本人ドナーよりコラゲナーゼ灌流法で肝細胞を採取・移植しヒト肝臓キメラマウスを作成、その機能解析を実施（播本）。5) ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた HBV 感染評価系を開発（水口）（Sakurai F et al. Sci Rep. 2017）。

(2) 薬剤スクリーニング・抗 HBV 活性のメカニズム解明及び前臨床試験

1) 富山化学工業の化合物ライブラリー（約 3 万）を活用した薬剤スクリーニングを実施。HBV-DNA 及び HBs 抗原を抑制するリード化合物を取得し（PCT/JP2016/079614）、最適化合成（富士フィルム）。核酸アナログである Entecavir (ETV) との相乗効果を認めた。2) 作用点の異なる複数の エントリー阻害薬 を同定し、論文化（Kaneko M et al. J Virol. 2015; Tsukuda S et al. Hepatology. 2017; Shimura S et al. J Hepatol. 2017）。最適化合成を展開中。3) NCU-001 により、HepG2-hNTCP-C4 細胞培養上清中の HBsAg、HBcrAg 及び HBV DNA 含量は、有意に低下した（特願 2016-238162 号）。4) HBV/Gluc を用いた低分子化合物（ α -helix 構造を特異的に阻害する 17,000 種類）のスクリーニングを実施。強い抗 HBV 活性を有する 7 つの候補化合物を同定した（小原）。5) 長崎大学の先端創薬イノベーションセンター等の機能を駆使して、合成最適化～アカデミア創薬を展開（畑山）：a) アミノアルコールリン酸エステル化酵素阻害化合物や HBV エントリー阻害化合物の最適化合成。b) DDB1-HBx 相互作用阻害剤を探索するために、分子動力学とインシリコスクリーニングを行った。6) ドラッグリポジショニングから得られたヒット化合物（NCU-001、クロファラビンなど）の最適化合成を開始した。

7) ヒト肝臓キメラマウスを用いた前臨床試験（田中）：a) 富山化学工業/富士フィルムとの共同研究：HBV-DNA 及び HBs 抗原を抑制するリード化合物を取得し、最適化合成にて 50 倍以上の抗 HBV 活性を確認。ヒト肝臓キメラマウスを用いた *in vivo* 試験でも HBV-DNA 及び HBs 抗原の抑制を確認した。b) 抗 DNA ウイルス阻害薬 FIT039 の抗 HBV 活性を評価：単独での抗 HBV 活性は弱い ETV との併用効果はみられた（Tanaka T et al. Antiviral Res. 2016）。c) クロファラビンの特徴（PCT/JP2017/009674：池田）：医薬品として承認されている白血病の治療剤である、クロファラビンが抗 HBV 活性（EC₅₀ 20 nM：既存の抗癌剤として使用する 1/100 の濃度）を有することを見出した。キメラマウス試験により、野生株及び ETV 耐性株にも強い薬効を示した。最大 5mg/kg 投与まで臓器への毒性がないことを確認（投稿準備中・企業との共同研究）。d) MEND/HBV-siRNA mix 単回投与による HBV 蛋白発現抑制（Yamamoto M, et al. J Hepatol. 2016）。e) プロアンソサイアニジン誘導体及びその類縁化合物の解析（渡士）：現時点でキメラマウスでの薬効は得られていない。現在、最適化合成（全合成）を進めている（畑山）。(f) *In vitro* で抗 HBV 活性（HBsAg、HBcrAg 及び HBV DNA 抑制）を有した NCU-001 はキメラマウスでの薬効（ETV との併用効果）が見られなかったため、今後は類縁化合物（最適化合成）を用いて検討を進める。

(3) ヒト肝細胞の機能を保持する環境因子の解明：1) ヒト miRNA 2,048 種に対する mimic を搭載した miRNA ライブラリーによるスクリーニング系を構築し、HBV-DNA を 50%以上抑制する 39 種類の候補 miRNA を同定した（落谷、田中）。その中で miR204、miR3xx を含む 9 種類が強力に HBV を抑制、その制御機構を明らかにした（特願 2017-081717 号・投稿中）。2) 肝疾患共通としてリゾリン脂質の増加、TAG の DHA 取り込み機構は HBV 感染での特異性が示唆された（中西）。HBV 産生に影響を与える脂質代謝経路（関連化合物）の探索から、抗 HBV 作用を示すものとして、高度不飽和脂肪酸、コーヒー抽出物、コレステロー

ル代謝物等を見出した（深澤）。3) 脂肪酸合成酵素に対する阻害剤 GSK199xxx0 は感染性 HBV 粒子の産生を抑制した（土方）。

(4) 免疫作用・生体イメージング解析：1) RIG-I は HBV に対するセンサー分子として自然免疫応答を活性化するのみならず、直接的な作用により抗ウイルス因子としても機能し、HBV に対して二つのメカニズムにより感染防御に働くことを示した（Sato et al. Immunity. 2015）。2) TIPARP（TCDD-inducible poly(ADP-ribose)polymerase）は HBV 感染時の自然免疫応答を増強させ、感染防御を強化する治療標的となり得ることが示唆された（高岡）。3) HBV 粒子可視化による細胞内侵入機構の解析：HBV スクレオカプシドをエンベロープで被覆させた擬似ウイルス粒子（蛍光ラベル化）の作製による HBV 生活環の可視化に成功（石川）。HBV の細胞内侵入には、クラスリン介在性、カベオラ介在性、マクロピノサイトーシスなど複数のエンドサイトーシス経路が関与。4) HBV 特異的 CD8+T 細胞応答の賦活化を目的とした創薬研究：a) HBV 感染肝細胞に対するヒト細胞障害性 T 細胞（HBV 特異的 CD8+T 細胞）の免疫応答を生体イメージングで可視化することに成功した（石井）。b) HBV 特異的 siRNA による抗原抑制中に免疫することにより、肝障害を惹起することなく、機能的な HBV 特異的 CD8+T 細胞応答を誘導できることがわかった（五十川）。

(5) HBV 感染感受性環境の構築：1) 不死化ヒト肝細胞 HuS-E/2 細胞を用いた HBV 持続感染培養系の開発と新規抗 HBV 薬剤の評価を行った（土方）。2) HBx 蛋白発現より、ER ストレス反応を介してインターフェロンのネガティブレギュレーターである SOCS3・PP2A 発現上昇がおこり、その結果インターフェロン不応性に関与する事を明らかにした。HBV 蛋白発現により肝細胞特異的に阻害される IFN シグナルを解除する薬剤を探索（坂本）。3) LHBs の小胞体（ER）から多胞体（MVB）への輸送に Rab5B が関与することを明らかにした（井上）。4) HBV の新規組み換えウイルスを同定し、遺伝子型 G と遺伝子型 A の組み換え型 HBV（HBV G/A）は感染伝播することがわかった（渡邊）。

以上、ウイルス及び宿主因子を標的とする抗 HBV 薬の探索及び候補化合物の作用機序を解明すると同時に、キメラマウスを用いた前臨床試験を継続し、B 型肝炎創薬実用化を目指して開発研究を進めた。

(1) Development of *in vitro* HBV persistent infection model

1) We established an *in vitro* HepG2-hNTCP-C4 cells as a highly HBV-susceptible cell line by overexpressing NTCP to HepG2 cells, and HBV-infection model using freshly isolated primary human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized livers (PXB-cells). 2) The expression of CYP mRNAs in cryopreserved human adult hepatocytes and human fetal hepatocytes was increased by using three-dimensional (3D) cell culture systems. 3) Kohara et al. constructed HBV reporter DNA which core gene has been replaced with *Gaussia luciferase* gene. The high-through put screening assays (HTS) for developing HBV therapeutics was developed for drug screening. 4) Human induced-pluripotent stem (iPS) cell-derived hepatocyte-like cells (iPS-HLCs) were developed as an *in vitro* HBV infection model.

(2) Drug screening using the HBV infection model and pre-clinical study

1) We conducted drug screening for developing HBV therapeutics using chemical compounds library of 'Fujifilm Corporation' and found several candidate compounds that inhibited HBV-DNA and HBsAg (PCT/JP2016/079614). 2) Watashi et al. identified that oxysterol, vanitaracins, and proanthocyanidin inhibited HBV entry into host cells. Vanitaracins and proanthocyanidin were demonstrated to directly interact with NTCP and HBV particles (Kaneke

M et al. J Virol. 2015; Tsukuda S et al. Hepatology. 2017; Shimura S et al. J Hepatol. 2017). 3) The contents of HBsAg, HBcrAg and HBV DNA in culture medium of HepG2-hNTCP-C4 cells was significantly decreased by NCU-001 (Tokugan2016-238162). 4) Based on screening of the compound library which is inhibitor/modulator of intracellular protein-protein interaction using the HTS, several compounds reduced the luciferase activity. Some of them reduced the viral antigen and DNA in primary human hepatocytes persistently infected with HBV. 5) Using the application of Nagasaki University Medical Innovation Center, Hatakeyama et al. conducted optimal synthesis of compounds for innovative drug development. a) Inhibitors of an aminoalcohol phosphoesterifying enzyme were obtained and their structural analogs were synthesized. b) Inhibitors for HBV cell entry were obtained and their structural analogs were synthesized. c) Molecular dynamics calculation and *in silico* screening were conducted in order to obtain inhibitors for the interaction between DDB1 and HBx. 6) *In vivo* pre-clinical study using chimeric mice with human hepatocytes. a) Collaboration with Fujifilm Corporation: 50-fold optimized compounds were confirmed to reduce HBV-DNA and HBsAg *in vivo*. b) FIT-039 reduced cccDNA in HBV-replicating or HBV-infected cells. Furthermore, the antiviral activity of entecavir was significantly enhanced by the combination with FIT-039 in the chimeric mice (Tanaka T et al. Antiviral Res. 2016). c) Ikeda et al. found that nucleoside analogue, clobarbine, inhibited HBV proliferation by inhibiting the step of reverse transcription. d) Liver-specific delivery, efficient delivery of siRNA, and effective knockdown of targets were each observed with MEND. MEND/HBV-siRNA caused efficient reduction of HBsAg and HBeAg *in vitro* and *in vivo* (Yamamoto M, et al. J Hepatol. 2016).

(3) Elucidation of the environmental factors to maintain a human hepatocellular function

1) We performed a functional screening with a library of 2,048 human mature miRNA mimics to identify novel therapeutic targets that have a strong antiviral effect on HBV. Of 39 miRNAs as candidate for HBV suppression. Among these miRNAs, 9 miRNAs, including miR-204 and miR-3xx, strongly suppressed HBV replication in HBV infected cells (Tokugan2017-081717). 2) lipidomics analysis of other hepatic diseases (NASH, NAFLD) revealed that the increase of PIPs is common in hepatic diseases and that the incorporation into preferentially TAG of DHA is specific for HBV infection. Polyunsaturated fatty acids such as docosahexaenoic acids, coffee extracts, and some cholesterol metabolites showed substantial anti-HBV activity. 3) A fatty acid synthase inhibitor, GSK199xxx0 showed not to inhibit HBV genome replication but egression of infectious HBV particles including HBV DNA.

(4) Immune reaction against HBV, and molecular imaging for HBV and immunocompetent cell

1) RIG-I functions as an HBV sensor through its interaction with the ϵ region of viral pregenomic RNA (pgRNA) to activate innate responses, while it mediates direct antiviral activity by counteracting viral polymerase upon its interaction with the ϵ region of pgRNA during HBV replication (Sato et al. Immunity. 2015). 2) TCDD-inducible poly(ADP-ribose)polymerase (TIPARP) is a negative regulator of IFN response during HBV infection and may be a potential therapeutic target to enhance antiviral innate responses against HBV infection. 3) By the novel fluorescence labeling method for HBV particles, we have succeeded to visualize the process of host cell invasion of HBV. And it enabled us to analyze the efficiency of host cell invasion of the virus in real time. In the analysis of cell invasion mechanism of HBV, multiple endocytosis pathways, such as clathrin-, caveolae-mediated endocytosis, and micropinocytosis, were suggested to be involved in the cellular entry of HBV. 4) We succeeded in visualizing the immune response of HBs antigen-specific human cytotoxic T cells to HBV-infected human hepatocytes for the first time in the world. 5) We showed that immunization during HBV antigen suppression by HBV-specific siRNA

induced functional HBV-specific CD8⁺ T cell responses without causing liver disease.

(5) Elucidation of the susceptibility environment of HBV infection

1) The immortalized human hepatocytes, HuS-E/2 cells, derived cell line, E/NtG8 cells, which constitutively produce exogenous NTCP, HBV receptor molecule, was established. We found that E/NtG8 cells cultured in the 3D condition using Cellbed made with silica fibers was optimum to study HBV infection and proliferation. 2) We reveal that HBx protein induced interferon resistant is caused by up-regulation of SOCS3 and PP2Ac via ER stress, and established HepG2.2.15.7 cells based high-throughput screening for identification of compound that could restore the HBV protein induced interferon resistance. 3) Transport of LHBs from ER to MVB might be associated with Rab5B, and retention of LHBs in ER was observed by the depletion of Rab5B. 4) Identified a new recombinant virus of HBV, and the recombinant HBV G/A can be infected and spread in human.

Expected results: We have already completed HBV persistent culture system and HTS for promotion of research on the innovative development and the practical application of new drugs for hepatitis B. Based on the products obtained in this study, it is anticipated that several HBV therapeutics will be developed, licensed and transferred to pharmaceutical companies through the collaboration among universities and companies.

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 4 件、国際誌 15 件)

1. Ninomiya M, Kondo Y, Kimura O, Funayama R, Nagashima T, Kogure T, Morosawa T, Tanaka Y, Nakayama K, Shimosegawa T. The expression of miR-125b-5p is increased in the serum of patients with chronic hepatitis B infection and inhibits the detection of hepatitis B virus surface antigen. J Viral Hepat. 2016, 23(5), 330-339.
2. Seto WK, Tanaka Y, Wong DK, Shinkai N, Cheung KS, Liu KS, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Longitudinal profiles of highly sensitive hepatitis B surface antigen levels: re-evaluation of HBsAg seroclearance. Liver Int. 2016, 36(5), 642-650.
3. Okamura H, Nio Y, Akahori Y, Kim S, Watashi K, Wakita T, Hijikata M. Fatty acid biosynthesis is involved in the production of hepatitis B virus particles. Biochem Biophys Res Commun. 2016, 475(1), 87-92.
4. 林佐奈衣, 村上周子, 尾曲克己, 松居剛志, 飯尾悦子, 五十川正記, 渡邊綱正, 狩野吉康, 田中靖人. B型肝炎治療不応例における新規 Entecavir 耐性変異 (rtA186T) の同定. NAGOYA MEDICAL JOURNAL. 2016, 55(1), 35-42.
5. 林佐奈衣, 高松悠樹, 前田賢次, 村上周子, 尾曲克己, 松居剛志, 五十川正記, 渡邊綱正, 狩野吉康, 向後悟, 満屋裕明, 田中靖人. 新規核酸アナログ 4'-C-cyano-2'-amino-2'-deoxyadenosine、4'-C-cyano-2'-deoxyguanosine は薬剤耐性 B 型肝炎ウイルス変異株に対して有効である. 肝臓. 2016, 57(6), 299-301.
6. Watanabe T, Tsuzuki Y, Iio E, Fujisaki S, Ibe S, Kani S, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W, Okuse C, Okumura A, Sato Y, Tanaka Y. Virological characteristics of hepatitis B genotype G/A2 recombination virus in Japan. Hepatol Res. 2016, 46(8), 775-783.

7. 井上貴子, 田中靖人. B型肝炎を巡る最近の話題. 臨床病理. 2016, 6(7), 771-779.
8. Kouwaki T, Fukushima Y, Daito T, Sanada T, Yamamoto N, Mifsud EJ, Leong CR, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, Matsumoto M, Seya T, Oshiumi H. Extracellular Vesicles Including Exosomes Regulate Innate Immune Responses to Hepatitis B Virus Infection. Front Immunol. 2016, 31(7), 335.
9. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. Antiviral Res. 2016, 133, 156-164.
10. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. microbial cell. 2016, 3(9), 420-437.
11. Sanada T, Hirata Y, Naito Y, Yamamoto N, Kikkawa Y, Ishida Y, Yamasaki C, Tateno C, Ochiya T, Kohara M. Transmission of HBV DNA Mediated by Ceramide-Triggered Extracellular Vesicles. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016, 3(2), 272-283.
12. 畑山範. 有機分子触媒の化学: モノづくりのパラダイムシフト. 化学同人. 2016, 83-89.
13. Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, Ogawa S, Ri M, Matsui T, Tamori A, Toyoda H, Ishida T, Iida S, Tanaka Y. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay. Liver Int. 2016, in press.
14. 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 up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. J Med Virol. 2017, 89(2), 267-275.
15. Baudi I, Iijima S, Chin'ombe N, Mtapuri-Zinyowera S, Murakami S, Isogawa M, Hachiya A, Iwatani Y, Tanaka Y. Molecular epidemiology of co-infection with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV) among adult patients in Harare, Zimbabwe. J Med Virol. 2017, 89(2), 257-266.
16. Matsumoto A, Imaizumi M, Tanaka Y, Nishiguchi S, Yatsuhashi H, Ishida T, Moriyama K, Aoyagi K, Tanaka E. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface antigen, including that complexed with hepatitis B surface antibody. J Gastroenterol. 2017, 52(3), 376-384.
17. Yassen ASA, Ishihara J, Hatakeyama S. Enantioselective Protecting-Group-Free Synthesis of (+)-9,10-Dihydroecklonialactone B. Heterocycles. 2017, 94(1), 59-63.
18. Ishihara J, Tojo S, Makino T, Sekiya, H, Tanabe, Akiko A, Shiraishi M, Murai A, Hatakeyama S. Concise Formation of Spirocyclic Compounds for Marine Phycotoxins. Heterocycles. 2017, 95(1), 422-444.
19. 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, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. RIG-I-mediated response against HBV infection, 口頭, Takaoka A, Sato S, Yamada T, Kameyama T, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Academia

- Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
2. Differential core antigen expressions between hepatitis B virus genotypes determine the magnitude of virus specific CD8 T cell responses and the rate of viral clearance, 口頭, Kawashima K, Isogawa M, Tsutsumi S, Murakami S, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Academia Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
 3. Inhibition of HBV entry process through targeting host and viral molecules, 口頭, Tsukuda S, Wataishi 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, Academia Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
 4. Endogenous antigen presentation by hepatocytes plays an essential role in the induction of HBV-specific CD8+ T cell responses, ポスター, Isogawa M, Murata Y, Kawashima K, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Academia Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
 5. In vivo and in vitro efficacies of IFN-alpha and IFN-lambda against hepatitis B virus infection, ポスター, Hamada-Tsutsumi S, Watanabe T, Kawashima K, Murakami S, Isogawa M, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Academia Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
 6. Transmission of HBV DNA mediated by extracellular vesicles, ポスター, Sanada T, Hirata Y, Yamamoto N, Ishida Y, Yamasaki C, Tateno C, Ochiya T, Kohara M, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Academia Sinica, Taiwan Taipei, 2016/4/9, 国外.
 7. 肝臓内 HBV 抗原抑制による HBV 特異的エフェクターCD8+T 細胞応答の誘導, 口頭, 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人, 第 102 回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区, 2016/4/21, 国内.
 8. B型肝炎治療不応例における新規ETV耐性変異の同定と新規核酸アナログの有効性, 口頭, 田中靖人, 五十川正記, 狩野吉康, 第 102 回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区, 2016/4/22, 国内.
 9. 遺伝子型の異なる B型肝炎ウイルス株に対するワクチン免疫後中和抗体の感染防御能の検討, 口頭, 堤進, 飯尾悦子, 渡邊綱正, 村上周子, 五十川正記, 飯島沙幸, 井上貴子, 松波加代子, 田尻和人, 小澤龍彦, 田中靖人, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋東急ホテル, 愛知県名古屋市, 2016/5/13, 国内.
 10. 新規肝臓特異的 pH 応答性 DDS (MEND/HBV-siRNAmix) を用いた HBV 持続感染の制御, 口頭, 山本直樹, 佐藤悠介, 棟方翼, 真田崇弘, 加国雅和, 立野知世, 原島秀吉, 小原道法, 第 26 回ウイルス療法学会総会, 名古屋東急ホテル, 愛知県名古屋市, 2016/5/13, 国内.
 11. 脂肪酸生合成経路の阻害による HBV 粒子産生抑制機構の解析, 口頭, 岡村瞳, 赤堀祐一, 金ソルイ, 渡土幸一, 脇田隆字, 土方誠, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋東急ホテル, 愛知県名古屋市, 2016/5/13, 国内.
 12. 新規核酸アナログ SK15-146 は薬剤耐性 HBV 変異株に対して有効である, 口頭, 林佐奈衣, 前田賢次, 高松悠樹, 向後悟, 鋤田伸好, 村上周子, 尾曲克己, 五十川正記, 満屋裕明, 田中靖人, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/14, 国内.

13. ヒト B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染を制御する microRNA の解析, 口頭, 内藤寛, 堤進, 吉岡祐亮, 田中靖人, 落谷孝広, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/14, 国内.
14. 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, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/14, 国内.
15. 肝臓内 B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原抑制による機能的な HBV 特異的 CD8+T 細胞応答の誘導, 口頭, 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/14, 国内.
16. 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, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/14, 国内.
17. 肝腫瘍ウイルスに対する新規の抗ウイルス剤, 口頭, 武田緑, 馬場昌範, 加藤宣之, 池田正徳, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋市立大学桜山キャンパス, 愛知県名古屋市, 2016/5/15, 国内.
18. Lewis acid template-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction and its application to natural product synthesis, ポスター, Ishihara J, Nakadachi S, Watanabe Y, Hatakeyama S, 25th French-Japanese Symposium of Medicinal and Fine Chemistry, Keio Plaza Hotel Tama, 東京都多摩市, 2016/5/16, 国内.
19. B 型肝炎ウイルス (HBV) 抗原抑制による機能的な HBV 特異的 CD8+T 細胞応答の誘導, 口頭, 五十川正記, 河島圭吾, 田中靖人, 第 52 回日本肝臓学会総会, ホテルニューオータニ幕張, 千葉県千葉市, 2016/5/19, 国内.
20. 異なる HBV 遺伝子型による HBV 抗原遷延化率の違い～肝臓内 CD8+T 細胞応答およびコア抗原発現量の相関性, 口頭, 河島圭吾, 五十川正記, 堤進, 村上周子, 齊藤聡, 中島淳, 田中靖人, 第 52 回日本肝臓学会総会, 東京ベイ幕張ホール, 千葉県千葉市, 2016/5/19, 国内.
21. B 型肝炎ウイルス粒子可視化による細胞内侵入機構の解析, 口頭, 石川哲也, 湯川博, 第 52 回日本肝臓学会総会, 東京ベイ幕張ホール, 千葉県千葉市, 2016/5/19, 国内.
22. HBs 抗原消失を目標とした治療法の試み～肝炎応答と HBs 抗原減少の関連～, 口頭, 渡邊綱正, 山田典栄, 奥瀬千晃, 池田裕喜, 松本伸行, 中野弘康, 平石哲也, 重福隆太, 服部伸洋, 松永光太郎, 小林稔, 安田清美, 四柳宏, 鈴木通博, 伊東文生, 第 52 回肝臓学会総会, 東京ベイ幕張ホール, 千葉県千葉市, 2016/5/19, 国内.
23. B 型肝炎ウイルスの再活性化, 口頭, 田中靖人, 第 52 回日本肝臓学会総会 (特別企画 2 日本肝臓学会ガイドライン up to date), ホテルニューオータニ幕張, 千葉県千葉市, 2016/5/20, 国内.
24. Transmission of HBV-DNA mediated by extracellular vesicles, ポスター, Sanada T, Hirata Y, Naito Y, Yamamoto N, Ishida Y, Yamasaki C, Tateno C, Ochiya T, Kohara M, Keystone Symposia Exosomes/Microvesicles: Novel Mechanisms of Cell-Cell Communication, Keystone Resort, Colorado USA, 2016/6/19-22, 国外.
25. ウイルス性肝炎の最新情報と今後の展開, 口頭, 田中靖人, 日本内科学会東海支部主催 第 65 回生涯教育講演会, アクトシティ浜松コンgresセンター, 静岡県浜松市, 2016/6/26, 国内.

26. ウイルス性肝炎は今～C型肝炎の克服とB型肝炎の再興, 口頭, 田中靖人, 第33回日本小児肝臓研究会(特別講演), じゅうろくプラザ, 岐阜県岐阜市, 2016/7/3, 国内.
27. B型肝炎ウイルス粒子の可視化による細胞内侵入機構の解析, 口頭, 石川哲也, 湯川博, 馬場嘉信, 第23回肝細胞研究会, 大阪大学中之島センター, 大阪府大阪市, 2016/7/8, 国内.
28. Development of an HBV culture system using 3D cultured immortalized human hepatocytes transduced with HBV entry receptor, Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Watashi K, Wakita T, Hi-jikata M, ポスター, The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫県淡路市, 2016/9/6-9, 国内.
29. 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 on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21, 国外.
30. Novel 4'-modified nucleoside analogs, CAdA and CdG, strongly suppress the replication of wild-type hepatitis B virus and drug-resistant mutants, ポスター, Hayashi S, Takamatsu Y, Maeda K, Murakami S, Omagari K, Matsui T, Isogawa M, Watanabe T, Karino Y, Kohgo S, Mitsuya H, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21-24, 国外.
31. Inhibition of HBV propagation by treatment with CDK9 inhibitor FIT-039, ポスター, Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21-24, 国外.
32. 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 on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21-24, 国外.
33. Suppression of the hepatitis B virus (HBV) antigen expression in the liver prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, ポスター, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21-24, 国外.
34. A 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, Hi-jikata M, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/21-24, 国外.
35. Enhanced release and infectivity of hepatitis B virus by the depletion of Rab5B, 口頭, Inoue J, Umetsu T, Nakamura T, Ninomiya M, Kogure T, Kakazu E, Morosawa T, Takai S, Tanaka Y, Shimosegawa T, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/23, 国外.
36. Retinoic acid inducible gene-I like receptors (RLRs) stimulation suppresses hepatitis B virus (HBV) replication and induces cytolytic ability of HBV-specific CD8 T cells

- more efficiently than Toll like receptor 3 stimulation, 口頭, Kawashima K, Isogawa M, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Yonsei University, Korea Seoul, 2016/9/23, 国外.
37. 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 (HCV2016) , Kyoto International Conference Center, 京都府京都市, 2016/10/12, 国内.
 38. 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 (HCV2016) , Kyoto International Conference Center, 京都府京都市, 2016/10/13, 国内.
 39. 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 (HCV2016) , Kyoto International Conference Center, 京都府京都市, 2016/10/13, 国内.
 40. Innate immune response to Hepatitis B and C viruses and infections in Tupaia belangeri (B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス感染ツパイにおける自然免疫応答) , 口頭, Mohammd E. H. Kayesh, Sayeh Ezzikouri, Haiying Chi, Miyoshi N, Sanada T, Yamamoto N, Matuu A, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, 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, 北海道札幌市, 2016/10/23, 国内.
 41. Transmission of HBV-DNA mediated by extracellular vesicles (細胞外小胞を介したB型肝炎ウイルスDNAの細胞間輸送) , 口頭, Sanada T, Hirata Y, Naito Y, Yamamoto N, Kikkawa Y, Ishida Y, Yamasaki C, Tatenno C, Ochiya T, Kohara M, 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, 北海道札幌市, 2016/10/23, 国内.
 42. Fatty acid biosynthesis specifically regulates hepatitis B virus particle production (脂肪酸生合成はHBV粒子の産生を特異的に制御する) , 口頭, Okamura H, Akahori Y, Nio Y, Watashi K, Wakita T, Hijikata M, 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, 北海道札幌市, 2016/10/23, 国内.
 43. 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, 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, 北海道札幌市, 2016/10/23, 国内.
 44. Characterization of oligomeric flavonoids as a novel class of anti-HBV entry inhibitors that directly target viral envelope protein (B型肝炎ウイルス粒子直接標的薬重合フラボノイドの作用機序解析) , 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, 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, 北海道札幌市, 2016/10/24, 国内.
 45. Establishment of a chronic HBV infection tree shrew model with a HBV molecular Clone (B型肝炎ウイルス (HBV) 分子クローンを用いたHBV持続感染ツパイモデルの確立) , ポスタ

- 一, Takano J, Shiogama Y, Soma S, Yamamoto N, Kohara M, Yasutomi Y, 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, 北海道札幌市, 2016/10/24, 国内.
46. Clofarabine is a multifunctional direct acting antiviral (mDAA) for HBV and HCV (クロファラビンは HBV と HCV に対して抗ウイルス活性を示す初めての mDAA である), 口頭, Takeda M, Dansako H, Baba M, Kato N, Ikeda M, 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, 北海道札幌市, 国内.
 47. Hepatitis B virus (HBV) antigen suppression prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, ポスター, kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, Asian Pacific Digestive Week 2016 (APDW 2016), Kobe Convention Center, 兵庫県神戸市, 2016/11/3, 国内.
 48. HBV 抗原抑制は機能的な HBV 特異的 CD8+T 細胞応答誘導による肝障害を軽減する～HBV 排除を目指して, 口頭, 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人, JDDW 2016(第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸国際展示場, 兵庫県神戸市, 2016/11/4, 国内.
 49. 不斉森田-Baylis-Hillman 反応を活用するポリプロピオネート構築, ポスター, 吉村光, 石原淳, 畑山範, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 静岡市清水文化会館マリナート, 静岡県静岡市, 2016/11/7, 国内.
 50. Hepatocellular carcinoma-associated core N51H mutation with BCP PC mutations in HBV genotype Flb enhances infectivity and up-regulates C-Myc and GAB2, ポスター, Hayashi S, Khan AA, Ogawa K, Kawashima K, Simons-Petrusa B, Homan CE, McMahon BJ, Murakami S, Iijima S, Isogawa M, Watanabe T, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston USA, 2016/11/11, 国外.
 51. Silencing hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver by RNAi prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, ポスター, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston USA, 2016/11/11, 国外.
 52. The hepatitis B virus (HBV) core antigen expression level determines the rate of CD8 T cell mediated viral clearance, ポスター, Isogawa M, Kawashima K, Tsutsumi S, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston USA, 2016/11/11, 国外.
 53. Alteration of hepatitis B virus particle release after the manipulation of endocytosis-related proteins, ポスター, Inoue J, Umetsu T, Nakamura T, Ninomiya M, Kogure T, Kakazu E, Morosawa T, Takai S, Tanaka Y, Shimosegawa T, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston USA, 2016/11/11, 国外.
 54. 量子ドットを用いた移植肝細胞の蛍光イメージング, ポスター, 奥村啓樹, 名仁澤英里, 中西杏菜, 湯川博, 馬場嘉信, 石川哲也, 坂下真大, 岩尾岳洋, 松永民秀, 第 39 回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2016/11/30, 国内.
 55. ヒト iPS 細胞の肝細胞への分化誘導における浮遊培養培地の比較, ポスター, 阿武志保, 奥村啓樹, 坂下真大, 林寿人, 岩尾岳洋, 金木達郎, 松永民秀, 第 39 回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2016/12/1, 国内.

56. B型肝炎ウイルスに対する新規治療薬候補化合物の抗HBV作用の評価, ポスター, 山下綾, 奥村啓樹, 坡下真大, 田中靖人, 松永民秀, 第39回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2016/12/2, 国内.
57. 胚盤胞注入法と8細胞期胚注入法が異種動物間キメラ率に与える影響, ポスター, 山野上舞, 山田果奈, 中西杏菜, 奥村啓樹, 宮本智美, 平林真澄, 坡下真大, 岩尾岳洋, 松永民秀, 第39回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2016/12/2, 国内.
58. クロファラビンは肝腫瘍ウイルスに対して多機能な抗ウイルス活性を示す, ポスター, 武田緑, 團迫浩方, 馬場昌範, 加藤宣之, 池田正徳, 第39回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2016/12/2, 国内.
59. クルチオリドの全合成研究, 口頭, 坂井良輔, 水流裕明, 石原淳, 畑山範, 第33回日本薬学会九州支部大会, 鹿児島大学郡元キャンパス, 鹿児島県鹿児島市, 2016/12/3, 国内.
60. HBV 特異的 CD8+T 細胞応答による HBV 排除への試み, 口頭, 河島圭吾, 五十川正記, 田中靖人, 第41回日本肝臓学会東部会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区, 2016/12/8, 国内.
61. Reduction of hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver induces functional HBV-specific CD8 T cell responses without liver disease, ポスター, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Tanaka Y, The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL Annual Meeting 2017), Shanghai International Convention Center, Shanghai China, 2017/2/15-19, 国外.
62. Clearance rate of hepatitis B virus (HBV) is associated with the level of the core antigen expression that determines the magnitude of HBV-specific CD8 T cell responses, ポスター, Isogawa M, Kawashima K, Tsutsumi-hamada S, Tanaka Y, The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL Annual Meeting 2017), Shanghai International Convention Center, Shanghai China, 2017/2/15-19, 国外.
63. Differential expression of miRNAs could affect the immunopathogenesis of HBV infection, 口頭, Kondo Y, Kogure T, Monma N, Funayama R, Nakayama K, Ikeo K, Tanaka Y, The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL Annual Meeting 2017), Shanghai International Convention Center, Shanghai China, 2017/2/17, 国外.
64. 異種間キメラマウス作出方法が異種動物由来細胞の作出臓器への寄与に与える影響, ポスター, 中西杏菜, 奥村啓樹, 山野上舞, 山田果奈, 宮本智美, 平林真澄, 田川陽一, 坡下真大, 岩尾岳洋, 松永民秀, 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター, 宮城県仙台市, 2017/3/25, 国内.
65. 新規B型肝炎治療薬候補化合物の抗HBV作用の解析, ポスター, 奥村啓樹, 山下綾, 西村祐香, 堤進, 坡下真大, 岩尾岳洋, 田中靖人, 松永民秀, 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター, 宮城県仙台市, 2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 知って得する肝炎の最新治療～ワクチンから治療まで、田中靖人、平成28年度第1回肝臓病教室、名古屋市立大学病院、愛知県名古屋市、2016/10/26、国内

(4) 特許出願

1. PCT/JP2016/079614

2. 特願 2016-238162 号
3. PCT/JP2017/009674

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 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) B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

(英語) Research on development of effective evaluation system of cell culture that reproduces continuous infection of hepatitis B virus

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科 教授 高岡 晃教

所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University, Institute for Genetic Medicine, Professor, Akinori Takaoka

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) 自然免疫認識機構の制御による HBV 複製への影響

開発課題名：(英語) Regulation of hepatitis B virus replication by recognition through innate sensing mechanism

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：名古屋市立大学 大学院医学研究科 田中靖人 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 1 件)

1. Yamada T, Horimoto H, Kameyama T, Hayakawa S, Yamato H, Dazai M, Takada A, Kida H, Bott D, Zhou AC, Hutin D, Watts TH, Asaka M, Matthews J, Takaoka A. Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense. *Nat. Immunol.*, 2016, 17, 687-94.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TCDD-inducible poly(ADP-ribose)polymerase (TIPARP) is a negative regulator of antiviral response against HBV infection. 口頭, Sato S, Yamada T, Li K and Takaoka A, 2016

International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Virus, Korea, 2016 国外

2. パターン認識受容体を介した自然免疫応答における新規抑制系タンパク質である TIPARP の制御による B 型肝炎ウイルス感染制御の可能性 口頭, 佐藤精一, 山田大翔, 李凱, 亀山武志, 高岡晃教, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋, 2016, 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

該当無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis Program on the Innovative Development and the Application of New Drugs for Hepatitis B

研究開発課題名：(日本語) B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

(英語) Research on development of effective evaluation system of cell culture that reproduces continuous infection of hepatitis B virus

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 教授 石井 優

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Osaka University, Professor, Masaru Ishii

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) 生体イメージングの実行・肝炎ウイルスの標識化・データ解析

開発課題名：(英語) Fluorescent labeling of HBV, intravital imaging, and data analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科・教授・石井 優

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Osaka University, Professor, Masaru Ishii

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた HBV 感染評価系の開発

開発課題名：(英語) Development of an in vitro HBV infection model using human iPS cell-derived hepatocyte-like cells.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 薬学研究科・教授・水口 裕之

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

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科・田中 靖人
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 1 件）

1. 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 hpatocyte-like cells as an in vitro model of human hepatitis B virus infection. Sci Rep. 2017,7, 45698.

- （２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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．ヒト iPS 細胞由来肝細胞の B 型肝炎ウイルス in vitro 感染評価系への応用．日本薬学会第 137 年会、仙台、2017 年 3 月

- （３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当事項なし

- （４）特許出願

該当事項なし

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 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) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 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) B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究(分担課題名:HBV感染による脂質代謝変動の解析・HBV感染培養系構築における脂質の影響の解析)

(英語) Research on development of effective evaluation system of cell culture that reproduces continuous infection of hepatitis B virus

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細胞化学部第3室 室長 深澤 征義

所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Biochemistry and Cell Biology Chief Masayoshi Fukasawa

実施期間 : 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 教授 田中靖人 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. Hashimoto Y, Tada M, Iida M, Nagase S, Hata T, Watari A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Yagi K, Kondoh M. Generation and characterization of a human-mouse chimeric antibody against the extracellular domain of claudin-1 for cancer therapy using a mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016, 477, 91-5.
2. Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Li X, Watari A, Tada M, Ishii-Watabe A, Okada Y, Doi T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Efficacy and safety evaluation of claudin-4-targeted antitumor therapy using a human and mouse cross-reactive monoclonal antibody. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2016, 4, e00266.
3. Hashimoto Y, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, and Kondoh M. Proof of concept for claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* in press

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. スフィンゴ脂質の C 型肝炎ウイルス複製における役割の解析，口頭，ホッサムゲワイド，青柳東代，渡士幸一，鈴木亮介，熊谷圭吾，山地俊之，深澤征義，坂巻有里子，市野瀬志津子，花田賢太郎，脇田隆字，相崎英樹，第 58 回日本脂質生化学会，秋田，2016/6/9，国内。
2. PLA2G4C is involved in HCV induced lipid droplet accumulation，口頭，Masahiko Ito, Masayoshi Fukasawa, Michinori Kohara, Tetsuro Suzuki, The 23th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内。
3. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories, 口頭, Hossam Eid Gewaid, Haruyo Aoyagi, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Hussein Aly, Keigo Kumagai, Toshiyuki Yamaji, Masayoshi Fukasawa, Ayakom Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kentaro Hanada, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, The 23th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, 国内。

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

（４）特許出願
該当無し

(様式 10)

【課題管理番号 16fk0310512j0405】

平成 29 年 4 月 27 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 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) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 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) B 型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

(英語) Research on development of effective evaluation system of cell culture that reproduces continuous infection of hepatitis B virus

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）

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

研究開発代表者： 公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科・田中靖人 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 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, Kusuhara 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. 脂肪酸生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, Zaitzu 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, 渡土幸一ほか 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, 渡土幸一, 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