

(様式10)

【16fk0310503j0005】

平成29年5月31日

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(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) B型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆字
所属 役職 氏名： (英語) Takaji WAKITA, M.D., PhD
Deputy Director General, National Institute of Infectious Diseases, Japan

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

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

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

2. 分担研究課題名： (日本語) HBV 複製における転写後調節機構の解析
(英語) Research on post-transcriptional regulation during HBV replication

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部感染症学講座 教授 鈴木 哲朗
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor Department of Virology and parasitology,
Hamamatsu University School of Medicine

3. 分担研究課題名：（日本語）ウイルス蛋白質の無細胞発現系による発現と機能解析
（英 語） Cell-free protein production and functional analysis of Hepatitis B virus gene products

補助事業分担者 （日本語） 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科微生物学 教授 梁 明秀
所属 役職 氏名：（英 語） Department of Microbiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Professor, Akihide Ryo

4. 分担研究課題名：（日本語） B型肝炎ウイルスの受容体(NTCP)の発現、精製、抗体作製および構造解析
（英 語） Crystal structure Hepatitis B virus of NTCP receptor.

補助事業分担者 （日本語） 横浜市立大学 生命医科学研究科 教授 朴 三用
所属 役職 氏名：（英 語） Protein Design Laboratory, Yokohama City University, Professor, Sam Yong Park

5. 分担研究課題名：（日本語） HBV タンパク質に結合する環状ペプチドの探索
（英 語） Development of macrocyclic peptide inhibitors against hNTCP

補助事業分担者 （日本語） 国立大学法人東京大学 大学院理学系研究科化学専攻 教授 菅 裕明
所属 役職 氏名：（英 語） The University of Tokyo, Graduate School of Science, Professor, Hiroaki Suga

6. 分担研究課題名：（日本語） HBV ゲノムを誘導発現可能なマウスモデルの作製と解析
（英 語） Analysis of anti-HBV immune response using novel mouse model expressing HBV genome

補助事業分担者 （日本語） 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 消化器内科 講師 丸澤 宏之
所属 役職 氏名：（英 語） Hiroyuki Marusawa, Associate Professor, Dep. Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University.

7. 分担研究課題名：（日本語） HBx タンパク質の発癌、持続感染における機能解析
（英 語） Functional analysis of HBx protein in hepatocarcinogenesis and persistent infection

補助事業分担者 （日本語） 国立大学法人東京大学 医科学研究所 先端ゲノム医学分野 准教授 加藤 直也
所属 役職 氏名：（英 語） The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Associate Professor, Naoya Kato

8. 分担研究課題名：（日本語） 創薬を目指したHBV 感染による肝線維化メカニズムの解明
（英 語） Elucidating Mechanisms Responsible for Liver Fibrosis Caused by Hepatitis B Virus Infection to Develop New Drugs for Chronic Hepatitis B

補助事業分担者 (日本語) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学ウイルス学 助教 五十川 正記
所属 役職 氏名: (英語) Public University Corporation, Nagoya City University Graduate School of
Medical Sciences, Assistant Professor, Masanori Isogawa

9. 分担研究課題名: (日本語) ウイルスタンパク質と相互作用する宿主タンパクの構造と機能の解析
(英語) Analysis of structure and function of host proteins that interact with
viral proteins

補助事業分担者 (日本語) 神戸大学大学院保健学研究科 特命教授 堀田 博
所属 役職 氏名: (英語) Kobe University, Endowed Professor, Haku HOTTA

10. 分担研究課題名: (日本語) HBV 生活環におけるオートファジー関与の検討による新規治療標的の探索
(英語) Analysis of HBV life cycle and its significance in HBV-infected hepatocytes

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 医学専攻 講師 巽 智秀
所属 役職 氏名: (英語) Osaka University Associate Professor Tomohide Tatsumi

11. 分担研究課題名: (日本語) 患者検体由来 HBV 株を用いた HBV 感染増殖系の構築
(英語) Establishment for HBV replication model by using patient-derived sequences

補助事業分担者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長 加藤孝宣
所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Infectious Diseases Department of Virology II ·
Laboratory Chief · Takanobu Kato

12. 分担研究課題名: (日本語) HBx タンパク質と相互作用する細胞側因子の同定
(英語) Identification of host factors involved in HBV propagation.

補助事業分担者 (日本語) 大阪大学微生物病研究所 助教 岡本 徹
所属 役職 氏名: (英語) Research Institute for Microbial Diseases Osaka University · Assistant
Professor · Toru Okamoto

13. 分担研究課題名: (日本語) HBV preS 変異の機能解析
(英語) Analysis of the role of HBV preS region in the pathogenesis of HBV-
related liver disease

補助事業分担者 (日本語) 山梨大学大学院総合研究部・第一内科・消化器内科学 教授 榎本信幸
所属 役職 氏名: (英語) Nobuyuki Enomoto, M.D., Ph.D., Professor, First Department of Internal
Medicine, Graduate School of Medical and Engineering Science, University of Yamanashi

14. 分担研究課題名: (日本語) HBV カプシド蛋白を標的とした抗HBV薬の同定と開発

(英 語) Identification and development of anti-HBV agents targeting viral capsid proteins

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 教授 馬場 昌範

所属 役職 氏名: (英 語) Research and Education Assembly, Medical and Dental Sciences Area, Research Field in Medicine and Health Sciences, Professor Masanori Baba

1 5. 分担研究課題名: (日本語) 抗HBVリード化合物の合成展開による最適化

(英 語) A new series of heterocyclic analogs as anti-HBV agents targeting at capsid assembly

補助事業分担者 (日本語) 学校法人村崎学園 徳島文理大学 香川薬学部 薬物動態学講座 講師 榊原 紀和

所属 役職 氏名: (英 語) Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Norikazu Sakakibara

1 6. 分担研究課題名: (日本語) 慢性HBV感染機構の解析

(英 語) Mechanism of chronic HBV-infection

補助事業分担者 (日本語) 株式会社東芝 東芝病院 主任研究員 アクバル シェイクモハメドファズレ

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital, Senior Research Scientist, Sheikh Mohammad Fazle Akbar

1 7. 分担研究課題名: (日本語) B型肝炎ウイルス感染により誘導される宿主因子の網羅的プロテオーム解析

(英 語) Exhaustive proteome analysis of host factor which are induced by HBV

補助事業分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学病院 消化器内科 助教 森川 賢一

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

1 8. 分担研究課題名: (日本語) HBV ポリメラーゼの生化学的特徴の解析と阻害剤スクリーニング、阻害機構の解明

(英 語) Characterization of HBV polymerase and development of high throughput screening system of its inhibitors.

補助事業分担者 (日本語) 医療法人さわらび会福祉村病院長寿医学研究所 副所長・豊田 哲也

所属 役職 氏名: (英 語) Tetsuya Toyoda, Vice president, Fukushima Hospital Choji Medical Institute

1 9. 分担研究課題名: (日本語) HBV ゲノムの核内維持機構の解析

(英 語) Study on the HBV genome in the human nucleus

補助事業分担者 (日本語) 熊本大学エイズ学研究センター 准教授 有海 康雄

所属 役職 氏名: (英 語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Associate Professor, Yasuo Ariumi

20. 分担研究課題名：（日本語）HBV の感染・増殖に関わる分子およびHBV 関連肝癌に関わるウイルス・宿主因子を標的とした新規クラス治療薬の創出に関する研究

（英語）Pathophysiological and molecular mechanism of HBV-related liver disease

補助事業分担者 （日本語）東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座 教授 朝比奈 靖浩

所属 役職 氏名：（英語）Department of Liver Disease Control, Tokyo Medical and Dental University, Professor, Yasuhiro Asahina

21. 分担研究課題名：（日本語）HBV 感染複製阻害剤同定と作用機序の解析

（英語）Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

補助事業分担者 （日本語）国立感染症研究所 ウイルス第二部 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

22. 分担研究課題名：（日本語）ヒト iPS 肝芽を用いた新規B型肝炎ウイルス感染系の構築

（英語）Generation of novel 3D-culture system using human iPS cell for HBV infection

補助事業分担者 （日本語）横浜市立大学 大学院医学研究科 教授 谷口 英樹

所属 役職 氏名：（英語）Hideki Taniguchi, Professor, Yokohama City University

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究ではHBVの感染複製増殖機構の解明を目指してきた。初期感染機構、複製機構、粒子形成機構の解析において多くの成果をあげた。また、感染感受性細胞樹立、特異的抗体作成において、本研究班から他研究班にも提供することにより研究推進に貢献した。本研究により我が国におけるHBV研究のレベルを世界水準に引き上げることができた。B型肝炎創薬研究では研究班間の連携が重要である。本研究の研究成果はウイルス培養系・動物モデル開発・創薬スクリーニングなどの研究班に提供した。また、肝炎ウイルス研究にかかわる若手研究者の育成をおこなった。B型肝炎の新規治療薬開発に向けて、HBVの感染複製増殖機構の解明を目指した。このウイルスの生活環の各過程を詳細に検討し、関与する宿主因子の同定などを通じてそのメカニズムを解明して新たな抗ウイルス薬標的を同定する。HBVのウイルス感染、複製増殖系を抑制する化合物の探索、siRNAによる関与する宿主因子の探索を実施し、ウイルスライフサイクルの機構解析を進めて新たな抗ウイルス薬標的の探索につなげる。ウイルス培養細胞実験系や感染実験動物モデルの樹立を目指す研究班と連携することにより、新規化合物スクリーニングに資するアッセイ系を確立して、スクリーニングを実施する研究班に速やかに提供して、抗ウイルス薬候補の探索に供することを目標とした。

1. B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明の総括

研究班の研究進捗を取りまとめ、情報を共有し、共同研究を推進した。HBV感染感受性細胞を樹立し、他の研究班を含む多くの研究者に供与した。主要な遺伝子型のB型肝炎ウイルス遺伝子をテトラサイクリンにより誘導可能な細胞株を樹立した。cccDNAを効率良く産生する細胞株を樹立し、cccDNA形成に関与する宿主因子PRPF31を同定して解析した。HBV mRNAはエクソゾーム複合体によるRNA品質管理機構によって安定性が制御されていることを明らかにした。この機構にはSKIV2LとHBS1Lが関与している。さらに、プレコアストップコドンの存在によりx-mRNAの安定性が増すことを見いだした。

2. HBV複製における転写後調節機構の解析

HBV PRE結合因子のうち、hnRNPU、AUF1、PUF60についてHBV生活環制御の分子機構を詳細に解明した。HBV PRE結合性化合物の探索系の構築は技術的に容易でない点があり進んでいないが、スプライシングサイトを標的としたアンチセンスオリゴを利用してHBVプレゲノムの制御が可能であることを示す知見を得た。

3. ウイルス蛋白質の無細胞発現系による発現と機能解析

コムギ無細胞系を用いてウイルスおよび関連宿主蛋白質を作製し、それらの結合活性をハイスループットに検出できるアッセイ系を構築した。当該アッセイ系を用いて薬剤スクリーニング系の構築を行ったところ、HBV感染阻害する化合物を同定した。ウイルスタンパク質の各立体構造を認識する高品質なモノクローナル抗体の作製と機能解析を進め、リクエストのあった全ての班内外の先生方へ分与した。

4. B型肝炎ウイルスの受容体(NTCP)の発現、精製、抗体作製および構造解析

B型肝炎ウイルスが肝臓細胞と相互作用する宿主因子も近年明らかになってきた。そこでB型肝炎ウイルスを構成するタンパク質とその相互作用の受容体(NTCP)の立体構造解明し、創薬基盤情報を引き出すことを主目的とし研究開発を行った。様々な分子生物学的な手法により、NTCP感染受容体の発現系構築、精製により、大量生産を目指す。

5. HBVタンパク質に結合する環状ペプチドの探索

本年度は、既に獲得済みの抗hNTCP特殊ペプチド阻害剤の物性を向上させるため、PEG化およびPEG2量化をさせた化合物を合成し、その生理活性の検討を進めた。

6. HBVゲノムを誘導発現可能なマウスモデルの作製と解析

HBV 感染に対する免疫応答を惹起する B 型肝炎の病態を模倣するモデルマウスとして、薬剤誘導性に肝細胞に特異的に HBV 全タンパク質を発現する遺伝子改変マウスを作成し、HBV の感染制御を担う免疫担当分子・サイトカインネットワークを明らかにした。

7. HBx タンパク質の発癌、持続感染における機能解析

肝発癌や HBV 複製に関連すると報告されている HBx タンパク質に結合して、その機能を阻害する化合物の同定をスクリーニングにより試みたところ、2 種類の化合物において、HBV 複製抑制効果が認められた。

8. 創薬を目指した HBV 感染による肝線維化メカニズムの解明

分担研究者は LHBs を発現するトランスジェニックマウス(LHBs-Tg マウス)を用い、LHBs 蓄積に伴う肝障害と相関が認められる遺伝子の発現を ER ストレス関連因子に着目し解析した。その結果、XBP-1 と CHOP の上昇および、PERK と eIF2 α のリン酸化を認め、これらが LHBs 蓄積に伴う肝障害に寄与している可能性が示唆された。

IFN- α は B 型慢性肝炎に対する治療として用いられているが、その 10-20% の症例で肝障害が認められる。IFN- α を LHBs-Tg マウスおよび同系統のノントランスジェニックマウス(Non-Tg マウス)に投与したところ、LHBs-Tg マウスでは ALT5,000-10,000IU/L 程度の劇症肝炎を起こしたが、Non-Tg マウスでは ALT の上昇を全く認めなかった。以上の結果は、LHBs の ER 蓄積により、肝細胞が IFN- α 刺激に対して過敏に反応し、細胞死に至ることを示唆する非常にユニークなものである。

9. ウイルスタンパク質と相互作用する宿主タンパクの構造と機能の解析

HBx タンパク質発現細胞系および HBV 複製細胞系において、タンデムアフィニティーカラムクロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー/質量分析解析等により、新規 HBx 結合宿主因子として、癌抑制因子の一種と考えられる peroxiredoxin 1 (Prdx1) を同定した。Prdx1 は HBV RNA 分解の促進を介して HBV 増殖を抑制するとともに HBx 誘導性酸化ストレスを介した HBV 病原性を抑制することを実証し、Prdx1 は HBV 感染に対する防御因子であることを見出した。

また、別の新規 HBx 結合宿主因子として、様々な原癌遺伝子や細胞周期調節遺伝子の発現制御に関与しているヒストンメチルトランスフェラーゼ SMYD3 を同定し、両者の相互作用により宿主細胞の AP-1 シグナル伝達系が活性化されることを見出した。

10. HBV 生活環におけるオートファジー関与の検討による新規治療標的の探索

・HBV 組み込み肝がん細胞株、NTCP 発現肝がん細胞株、ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、HBV の発現/感染により、ULK1 の活性化を介して肝細胞オートファジーは亢進することを明らかにした。

・肝細胞オートファジーの抑制により HBV の増殖/複製は抑制され、オートファジーの抑制が HBV 感染に対する治療になりえることを明らかにした。

11. 患者検体由来 HBV 株を用いた HBV 感染増殖系の構築

患者検体から得られた HBV 株の塩基配列を用いて、1.38 倍長のゲノムを持つ複製モデルコンストラクトを作製した。これらのコンストラクトを HepG2 細胞に導入した後に薬剤処理を行うことで、これらの HBV 株の薬剤感受性を評価した。その結果、薬剤耐性が疑われる HBV 株では、耐性変異のない株に比較して 100 倍程度の EC50 値を示し、この系を用いた薬剤感受性評価が可能と考えられた。この薬剤感受性評価系は核酸アナログ等によるウイルス制御を目指した B 型肝炎の治療戦略の決定に有用と考えられる。

12. HBx タンパク質と相互作用する細胞側因子の同定

HBx は HBV 感染による肝発癌やウイルスの増殖に関与していることが言われているがその機能はよく分かっていない。そこで、HBV の増殖に関与する宿主因子を同定するために、HBx と相互作用する蛋白質を探索し、JMJD5 を得た。JMJD5 は HBx と相互作用し、JMJD5 を欠損した細胞では HBV の増殖が顕著に低下することがわかった。HBx と

の結合能が失われた JMJD5 では HBV 増殖が亢進しないことから、HBx と JMJD5 の相互作用を阻害する戦略は、新たな HBV の治療標的となりうるということがわかった。

1 3. HBV preS 変異の機能解析

HBV 変異体の解析において、H28 年度は特に病態と関連する preS 領域における mapping を行い、病態進展と最も関連する preS 責任領域 132-141 を同定した。さらに核酸アナログ治療によって HBV-DNA 検出が困難なため preS 変異解析が困難な症例における、HBV-RNA を利用した HBV ゲノム解析の可能性を示した。

1 4. HBV カプシド蛋白を標的とした抗 HBV 薬の同定と開発

これまでの研究から核酸誘導体及びカプシド形成阻害剤を同定しており、本年度は核酸誘導体の作用機序解析及びカプシド形成阻害剤の構造最適化について研究を行った。

1 5. 抗 HBV リード化合物の合成展開による最適化

一連の新規な 4-substituted 2-arylamino-3,4-dihydro-8-methyl-6H-pyrimido[1,2-a]-1,3,5-triazin-6-one 誘導体をデザインし、HBV キャプシド形成阻害剤として合成した。これらの化合物の中には、サブミクロン範囲の EC50 値で良好な～中等度の活性を示すものがあった。

1 6. 慢性 HBV 感染機構の解析

HBsAg および HBeAg の両方を含む治療用ワクチンが、慢性 B 型肝炎患者に鼻または全身経路により投与された。ペグ化インターフェロンよりも安全性および長期の有効性を示した。この結果は HBeAg 特異的免疫の誘導および維持に関連しているようである。

1 7. B 型肝炎ウイルス感染により誘導される宿主因子の網羅的プロテオーム解析

HBV 誘導細胞株では、HBV 発現誘導時に G0/G1 期の細胞が増加していた。HBV 誘導細胞株では、細胞内 homeostasis は autophagy によって保たれている可能性が示唆された。HBV 培養細胞モデルでは、汎遺伝子型で IFN 誘導・応答系を抑制していた。

1 8. HBV ポリメラーゼの生化学的特徴の解析と阻害剤スクリーニング、阻害機構の解明

B 型肝炎ウイルス逆転写酵素、RNase H、TP 阻害薬のスクリーニング、P 阻害薬のスクリーニングでは何も釣れなかった。逆転写酵素、RNase H 阻害薬のスクリーニングは系の最適化の途中である。B 型肝炎ウイルス逆転写酵素阻害薬耐性機構の解明、HBV RT はトリレトロウイルス RT よりも低い基質特異性を示した。低い基質特異性は、HBV RT の阻害剤耐性の容易な発現に関係があると考えられる一方、最も基質特異性の低い dATP アナログのスクリーニングを行うことが最も効率よく RT 阻害剤を開発できる。

1 9. HBV ゲノムの核内維持機構の解析

INI1、Rad18、Rad51、MOV10、DDX3 RNA ヘリカーゼを含むいくつかの宿主因子を HBx 結合タンパク質としての同定した。これらの宿主因子は HBx に結合し、HBx の細胞内局在を変化させた。DDX3 および MOV10 は、HBx タンパク質の局在を核から細胞質 P-body へ変化させ、HBV 複製を抑制した。

2 0. HBV の感染・増殖に関わる分子および HBV 関連肝臓に関わるウイルス・宿主因子を標的とした新規クラス治療薬の創出に関する研究

ヌクレオチド/ヌクレオシド誘導体 (NUC) により、HBV 複製が抑制された患者でも肝細胞発癌のリスクは存在する。癌遺伝子の変異プロファイルは HBV 感染の条件によって異なり、NUC による HBV 複製阻害は TERT プロモーター変異の減少率につながる可能性がある。

2 1. HBV 感染複製阻害剤同定と作用機序の解析

HepaRG での HBV 感染実験において化合物スクリーニングを行い、免疫抑制剤であるシクロスポリンが HBV 感染を強く阻害することを明らかにした。シクロスポリンは HBV 複製ではなく HBV の侵入を阻害しており、また横浜市立大学 梁明秀先生との共同研究により、これは HBV preS1 とその受容体である NTCP の相互作用を解離させることによると

示唆された。Scynexis との共同研究により、この効果には免疫抑制活性は必要なく、むしろ NTCP との直接的相互作用が必要であることが示された。このことより非免疫抑制型シクロスポリン誘導体が新たな抗 HBV 薬のリード化合物になり得ると考えられた。

2.2. ヒト iPS 肝芽を用いた新規 B 型肝炎ウイルス感染系の構築

ヒト iPS 細胞、HUVEC および MSC から機能的な 3D 肝芽の生成を示した。ヒト iPS 細胞を用いたこの 3D 細胞培養を利用して、新規かつ効率的な HBV 感染システムを構築した。この 3D 培養系は、iPS 細胞由来肝細胞様細胞の 2D 培養と比較して、HBV の感染期間が長く、放出がより長いことを示した。

1. Summary of fundamental research to prevent hepatitis virus replication and pathogenesis

We compiled research progress of our research group, shared information and promoted collaborative research. Established HBV infection-susceptible cells were provided it to many researchers including other research teams. We established a cell line in which the hepatitis B virus gene of the main genotypes. A cell line that efficiently produces cccDNA was established and the host factor PRPF31 involved in ccc DNA formation was identified and analyzed. We clarified that stability of HBV mRNA is controlled by RNA quality control mechanism by exosome complex. SKIV2L and HBS1L are involved in this mechanism. Furthermore, it was found that the presence of the pre-core stop codon increases the stability of x-mRNA.

2. Research on post-transcriptional regulation during HBV replication

Little is known about regulatory mechanisms of the post-transcriptional process of HBV pregenome RNA during the viral replication to date. AUF1, hnRNPU and PUF60 were identified as binding factors for the PRE region within HBV pregenome. We found that these factors are involved in destabilization of pregenome, and that hnRNPU contributes to promotion of pregenome splicing in the viral replication cells.

3. Cell-free protein production and functional analysis of Hepatitis B virus gene products

Cell-free system was used to prepare virus and related host proteins, and an assay system for high-throughput detection of their binding activity was constructed. As a result of a drug screening, compounds that inhibit HBV infection were identified. We made high-quality monoclonal antibodies that recognize each steric structure of viral proteins and promoted their functional analysis, and distributed them inside and outside the group requested.

4. Crystal structure Hepatitis B virus of NTCP receptor

Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) is a membrane protein that acts as the cellular receptor for HBV, and has therefore become an extremely promising drug target to prevent viral infection. Following tests with various expression vectors, NTCP has been successfully expressed and purified.

5. Development of macrocyclic peptide inhibitors against hNTCP

In this year, in order to improve the physical properties of already acquired anti-hNTCP specific peptide inhibitor, we synthesized a compound with PEGylation and PEG dimerization and studied its physiological activity.

6. Analysis of anti-HBV immune response using novel mouse model expressing HBV genome

By establishing a novel mouse model in which whole viral protein of HBV is specifically induced in the liver tissue, we identified several key molecules that might play critical roles in anti-HBV immune response.

7. Functional analysis of HBx protein in hepatocarcinogenesis and persistent infection

The HBV X protein (HBx) is a multifunctional protein, and is associated with replication and carcinogenesis. To find the chemical compounds which bind to HBx and inhibit its function, we screened the FDA-approved drug library and found 2 compounds significantly inhibited HBV replication.

8. Elucidating Mechanisms Responsible for Liver Fibrosis Caused by Hepatitis B Virus Infection to Develop New Drugs for Chronic Hepatitis B

In studies aiming at elucidating the mechanisms responsible for fibrosis caused by HBV infection, we have discovered the followings. First, we showed that HBV infection caused liver fibrosis in human-hepatocytes chimeric mice in a TLR-4 signaling dependent manner. We also showed that transgenic mice that accumulate HB large S antigen (LHBs-Tg mice) develop chronic hepatitis in association with the upregulation of ER stress related genes.

9. Analysis of structure and function of host proteins that interact with viral proteins

We identified peroxiredoxin 1 (Prdx1) and SMYD3 as novel HBx-interacting host proteins, which have been considered as a tumor suppressor and a transcriptional regulator, respectively. We have demonstrated that Prdx1 inhibits HBV replication by facilitating HBV RNA degradation and, also, alleviates HBV pathogenesis by down-regulating HBx-induced oxidative stress.

10. Analysis of HBV life cycle and its significance in HBV-infected hepatocytes

- HBV expression or infection promoted autophagy via activation of ULK1 in HBV genome-transfected hepatoma cells, NTCP overexpressing hepatoma cells and mice with a humanized liver.
- Inhibition of autophagy decreased HBV proliferation or replication, which might suggested to be a new target for the treatment of HBV infectious disease.

11. Establishment for HBV replication model by using patient-derived sequences

We established the replication-competent 1.38-fold HBV genome length molecular clones by using the patient-derived sequences. After transfection of these molecular clones into HepG2 cells, the viral replications and ETV susceptibilities were evaluated by measuring the amount of intracellular core-particle-associated HBV DNA. This model system is useful to assess replication efficiency, susceptibility to anti-HBV reagents, and responsible resistance mutations.

12. Identification of host factors involved in HBV propagation.

HBx is involved in the onset of hepatic cancer due to HBV infection, but its function is not well understood. Therefore, in order to identify host factors involved in the proliferation of HBV, we searched for proteins that interact with HBx and identified JMJD5. JMJD5 interacts with HBx, and proliferation of HBV markedly decreases in cells lacking JMJD5. Since JMJD5 losing its ability to bind to HBx does not enhance HBV proliferation, it was found that a strategy to inhibit the interaction between HBx and JMJD5 could be a therapeutic target for new HBV.

13. Analysis of the role of HBV preS region in the pathogenesis of HBV-related liver disease

In this year H28, we disclosed that preS 132-141 amino acid region to be most responsible for disease progression in the HBV preS genome through deep sequencing study using clinical samples. Moreover, we demonstrated the possibility that HBV-RNA detected in the patients' sera even under the nucleoside analogue therapy could be used as a tool for viral genome sequencing and mutation analysis.

14. Identification and development of anti-HBV agents targeting viral capsid proteins

We have previously identified a novel compound that interferes with HBV capsid formation. The structure of the compound was modified by Dr. Sakakibara, and some derivatives were found to be more potent inhibitors of HBV replication. In addition, we have elucidated the anti-HBV mechanism of novel nucleoside derivatives, which inhibit the transcription from cccDNA to HBV RNA in infected cells.

15. A new series of heterocyclic analogs as anti-HBV agents targeting at capsid assembly

A series of novel 4-substituted 2-aryl-amino-3,4-dihydro-8-methyl-6*H*-pyrimido[1,2-*a*]-1,3,5-triazin-6-one derivatives were designed and synthesized as inhibitors of HBV capsid assembly. Some of these compounds showed good-to-moderate activity with EC₅₀ values in the submicromolar range.

16. Mechanism of chronic HBV-infection

A therapeutic vaccine, containing high doses of both HBsAg and HBcAg administered via nasal and systemic routes, has shown its safety and prolonged efficacy than pegylated interferon in treatment-naive chronic hepatitis B patients: the response seems to be related to induction and maintenance of HBcAg-specific immunity in these patients.

17. Exhaustive proteome analysis of host factor which are induced by HBV

We identified the increased cells in the G0/G1 phase in the presence of replicating HBV. Our results indicated that autophagy might play an important role in maintenance of homeostasis of HBV induced cells. Our results indicated that impairing host innate immune response was common to among HBV genotypes.

18. Characterization of HBV polymerase and development of high throughput screening system of its inhibitors.

HBV RT and RNase H were biochemically characterized. HBV RT required Mg or Mn ions, but RNase H required only Mg. The substrate affinity of HBV RT was very low. The high throughput screening system of HBV RT and RNase H inhibitors is established.

19. Study on the HBV genome in the human nucleus

We identified several host factors, including INI1, Rad18, Rad51, and MOV10, as well as DDX3 RNA helicase as HBx binding proteins. These host factors bound to HBx and altered the HBx subcellular localization. Indeed, DDX3 and MOV10 sequestered HBx from nucleus to cytoplasmic P-body to lead the restriction of HBV replication.

20. Pathophysiological and molecular mechanism of HBV-related liver disease

Risk of hepatocellular carcinoma still remains even under suppression of HBV replication by nucleotide/nucleoside analogues (NUCs). We found mutational profile of cancer gene were different among conditions of HBV infection, and HBV suppression by NUCs may lead to decrease rate of *TERT* promoter mutations.

21. Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

We identified that an immunosuppressant cyclosporin A inhibited HBV entry through directly targeting an HBV entry receptor, NTCP. We also demonstrated that the immunosuppressive activity of cyclosporin A was dispensable for the anti-HBV activity.

22. Generation of novel 3D-culture system using human iPS cell for HBV infection

We showed the generation of functional 3D liver buds from human iPS cell, HUVEC and MSC. By using this 3D cell culture using human iPS cell, we created novel and efficient HBV infection system. This 3D-culture system shows longer infection period and higher release of HBV compared to 2D-culture of iPS cell derived hepatocyte-like cells.

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 7件、国際誌 32件)

1. Aly HH, Suzuki J, Watashi K, Chayama K, Hoshino S, Hijikata M, Kato T, Wakita T. RNA Exosome Complex Regulates Stability of the Hepatitis B Virus X-mRNA Transcript in a Non-stop-mediated (NSD) RNA Quality Control Mechanism. *J Biol Chem*. 2016 Jul 29;291(31):15958-74.
2. Asahina Y and Watanabe M. Need for appropriate programs for prevention of hepatitis B infection: lessons from the latest nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 12-13.
3. Baudi I, Iijima S, Chin'ombe N, Mtapuri-Zinyowera S, Murakami S, Isogawa M, Hachiya A, Iwatani Y, Tanaka Y. (査読有) Molecular epidemiology of co-infection with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV) among adult patients in Harare, Zimbabwe. *J Med Virol*. 2016 Jul 26
4. Dobashi-Okuyama K, Kasai H, Tanaka T, Yamashita A, Yasumoto J, Chen W, Okamoto T, Maekawa S, Watashi K, Wakita T, Ryo A, Suzuki T, Matsuura Y, Enomoto N, Moriishi K, Hepatitis B virus efficiently infects non-adherent hepatoma cells via human sodium taurocholate cotransporting polypeptide *Sci Rep* Nov 23(5):17047 (2015)
5. Hayashi M, Deng L, Chen M, Gan X, Shinozaki K, Shoji I, Hotta H. Interaction of the hepatitis B virus X protein with the lysine methyltransferase SET and MYND domain-containing 3 induces activator protein 1 activation. *Microbiol Immunol*. 2016, 60(1), 17-25.
6. 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)
7. Juniastuti, Utsumi T, Aksono EB, Yano Y, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H, Rantam FA, Kusumobroto HO, Lusida MI. Predominance of precore mutations and clinical significance of basal core promoter mutations in chronic hepatitis B virus infection in Indonesia. *Biomed Rep*. 2013, 1(4), 522-8.
8. 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)
9. Kasula M, Toyama M, Samunuri S, Rozy F, Yadav M, Bal C, Jha AK, Baba M, Sharon A. Synthesis and anti-HBV activity of α -stereoisomer of aristeromycin based analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2016, 26 (16), 3945-3949.
10. 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.
11. Kawai-Kitahata F*, Asahina Y*, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. *These authors contributed equally to this study. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *J Gastroenterol* 2016; 51: 473-86. doi: 10.1007/s00535-015-1126-4.
12. Kinoshita W, Ogura N, Watashi K, Wakita T. Host factor PRPF31 is involved in cccDNA production in HBV-replicating cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 22;482(4):638-644.
13. *Kouwaki T, *Okamoto T, Ito A, Sugiyama Y, Yamashita K, Suzuki T, Kusakabe S, Hirano J, Fukuhara T, Yamashita A, Saito K, Okuzaki D, Watashi K, Sugiyama M, Yoshio S, Standley DM, Kanto T, Mizokami M, Moriishi K, Matsuura Y. Hepatocyte factor JMJD5 regulates HBV replication through interaction with HBx, *J Virol* 90(7):3530-42 (2016) (*equally contribution)
14. 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)
15. Li Y, Ito M, Sun S, Chida T, Nakashima K, Suzuki T. LUC7L3/CRP inhibits replication of hepatitis B virus via suppressing enhancer II/basal core promoter activity. *Sci Rep* 6: 36741, doi: 10.1038/srep36741. (2016).

16. Matsumoto T, Takahashi K, Inuzuka T, Kim SK, Kurosaki T, Kawakami S, Chiba T, Seno T, Marusawa H. Activation of TNF- α -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.
17. Morikawa K*, Suda G, Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: host factors and druggable targets. *Hepatol Res*. 2016, 46(9), 871-7.
18. Morikawa K, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umumura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med*. 2016, 4(18), 337.
19. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Enomoto N, et al. Induction of IFN- λ 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut* 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*. 2016 Jun 17;475(1):87-92.
21. Purwono PB, Juniastuti, Amin M, Bramantheni R, Nursidah, Resi EM, Wahyuni RM, Yano Y, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y, Utsumi T, Lusida M I. Hepatitis B virus infection in Indonesia 15 years after adoption of a universal infant vaccination program: Possible impacts of low birth dose coverage and a vaccine-escape mutant. *Am J Trop Med Hyg*. 2016, 95(3), 674-9.
22. 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)
23. Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Takeuchi JS, Miyake T, Sugiyama M, Ogasawara Y, Park SY, Tanaka Y, Kusuhara H, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol*. 2017 Apr;66(4):685-692.
24. 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 CDK9inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. *Antiviral Res*. 2016, 133, 156-64.
25. Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1104-1116.
26. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umumura 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 Feb;89(2):267-275.
27. Watashi K. HBV slow maturation process leading to infection. *Trends Microbiol* 24: 597-599 (2016)
28. 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.
29. Yamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, Orito E, Joko K, Kojima Y, Kimura H, Uchida Y, Hasebe C, Asahina Y, Izumi N. Hepatitis B Surface Antigen Reduction by Switching from Long-term Nucleoside/nucleotide Analog Administration to Pegylated Interferon. *J Viral Hepat* 2017 Feb 15.
30. 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)
31. 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)
32. Yoshizawa A, Yamashiki N, Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Marusawa H, Chiba T, Uemoto S. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination as post-transplant prophylaxis in HBsAg positive recipients and HBsAg negative recipients of anti-HBc positive grafts. *Hepatology Research*. 2016, 46,541-51.
1. 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

2. 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
3. 巽 智秀, 竹原徹郎. [特集 肝胆臓疾患とオートファジー] B型・C型ウイルス性肝炎におけるオートファジー. 肝胆臓, 2016, 73(2), 201-206, 2016.
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 (名古屋市立大学医学会雑誌) . 2016/6, 55(1), 35-42, 解説
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. 2016/6, 57(6), 299-301, 原著論文.
6. 谷口英樹, 武部貴則: iPS 細胞と肝疾患 -臓器としての肝臓の再生- G. I. Research 2016; 24(2): 37-41.
7. 谷口英樹: iPS 細胞を用いた難治性肝疾患の治療戦略 炎症と免疫 2016; 24(1): 77-80.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyoshi M, Asano Y, Nagata H, Goto F, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma AS, Watanabe M. A model for interaction between HBV and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. The 51th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2016). April 2016, Barcelona, Spain. ポスター. 国外.
2. B型肝炎ウイルス排除に向けて～創薬への新知見～, 口頭, 森川賢二, 第102回日本消化器病学会総会, 東京, 新宿, 2016/4/21, 国内, 会期 2016/4/21-2016/4/23.
3. 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, パネルディスカッション, 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 5階 コンコルドC (第2会場), 東京, 新宿, 2016/4/21, 国内, 会期 2016/4/21-2016/4/23.
4. 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, シンポジウム, 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 5階 コンコルドC (第2会場), 東京, 新宿, 2016/4/22, 国内, 会期 2016/4/21-2016/4/23.
5. HBV-DNA 組込み由来の Fusion HBx による肝発癌メカニズムとそれに基づく肝発癌抑止戦略. 口頭. 室山良介, 後藤寛, 加藤直也. 第102回日本消化器病学会総会. 2016/4/21-23. 国内.
6. 金子 俊, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. B型肝炎ウイルス排除にむけて 創薬への新知見 ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた創薬を目指した HBV 感染培養研究. 第102回日本消化器病学会総会, 東京, 2016年4月. 口頭. 国内.
7. 北畑 富貴子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 肝癌の病態解明を見据えた新戦略 肝細胞癌の病態に関連する宿主ゲノム変異と B型肝炎ウイルス X 蛋白の機能解析. 第102回日本消化器病学会総会, 東京, 2016年4月. 口頭. 国内.
8. 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.
9. Peroxiredoxin 1 negatively regulates hepatitis B virus replication through interaction with HBx. 口頭, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 4th JAPAN-TAIWAN Research Symposium on Hepatitis B Virus, Taipei (Taiwan), 2016/4/9-10, 国外.
10. 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, Session 3 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, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building

- (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
11. Endogenous antigen presentation by hepatocytes plays an essential role in the induction of HBV-specific CD8+ T cell responses, Poster, Isogawa M, Murata Y, Kawashima K, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
 12. In vivo and in vitro efficacies of IFN-alpha and IFN-lambda against hepatitis B virus infection, Poster, Hamada-Tsutsumi S, Watanabe T, Kawashima K, Murakami S, Isogawa M, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
 13. Host factors involved in HBV life cycle. ポスター, Ariumi Y., Tang T.T., Watashi K., and Wakita T., 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, Taipei, Taiwan, 2016/4/9-10, 国外.
 14. Neplanocin A derivatives as selective inhibitors of HBV with a novel mechanism of action, ポスター, Toyama M, Hamasaki T, Okamoto M, Baba M, Watashi K, Wakita T, Yamashita A, Moriishi K, Sharon A. 29th International Conference on Antiviral Research, 2016/04/18, 国外.
 15. 脇田隆字、B型肝炎ウイルスに対する「創薬」研究とC型肝炎ウイルスに対する「創薬後」研究、第26回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学(2016.5.13-15) 招聘講演
 16. 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字、B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin の作用機序解析、第26回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学(2016.5.13-15) 口頭発表
 17. 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、B型肝炎ウイルス感染を阻害する新規 macrocycles の同定と、NTCP 依存性胆汁酸取り込み抑制を欠失した選択的阻害剤の創出、第26回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学(2016.5.13-15) 口頭発表
 18. 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、立体培養した HBV 受容体 hNTCP 発現不死化ヒト肝細胞による新たな HBV 培養系を用いた抗 HBV 薬評価系の構築、第26回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学(2016.5.13-15) 口頭発表
 19. 岡村 瞳、仁尾 泰徳、赤堀 祐一、金 ソルイ、渡士 幸一、脇田 隆字、土方 誠、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、第26回抗ウイルス療法学会、名古屋市立大学(2016.5.13-15) 口頭発表
 20. 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.
 21. 遺伝子型の異なる B型肝炎ウイルス株に対するワクチン免疫後中和抗体の感染防御能の検討、一般演題、堤進、飯尾悦子、渡邊綱正、村上周子、五十川正記、飯島沙幸、井上貴子、松波加代子、田尻和人、小澤龍彦、田中靖人、第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋東急ホテル、愛知、名古屋、2016/5/13, 国内、会期 2016/5/13-2016/5/15.
 22. B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin, 一般演題、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 大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究棟 11F 講義室 A, 愛知、名古屋、2016/5/14, 国内、会期 2016/5/13-2016/5/15.
 23. 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、一般演題、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 大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究棟 11F 講義室 A, 愛知、名古屋、2016/5/14, 国内、会期 2016/5/13-2016/5/15.
 24. 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、一般演題、林佐奈衣、前田賢次、高松悠樹、向後悟、鉄田伸好、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 大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究棟 11F 講義室 A, 愛知、名古屋、2016/5/14, 国内、会期 2016/5/13-2016/5/15.
 25. 九十田千子、渡士幸一、小嶋聡一、脇田隆字、B型肝炎ウイルスを標的とした新規侵入阻害剤の同定と作用機序の解析、第52回日本肝臓学会総会、ホテルニューオータニ幕張、(2016.5.19-20) 口頭発表
 26. 渡士幸一、九十田千子、脇田隆字、新規作用機序を有する B型肝炎ウイルス創薬研究、第52回日本肝臓学会総会、ホテルニューオータニ幕張、(2016.5.19-20) 口頭発表
 27. 金子 俊、柿沼 晴、朝比奈 靖浩. シンポジウム B型肝炎研究の Up-To-Date ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細

- 胞を用いた新たな HBV 感染培養系モデル. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, (2016.5.19-20) 口頭, 国内.
28. 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, シンポジウム, 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 2 階 鶴麗・悠 (第 1 会場), 千葉, 千葉, 2016/5/19, 国内, 会期 2016/5/19-2016/5/20.
 29. 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, 一般演題口演, 河島圭吾, 五十川正記, 堤進, 村上周子, 斉藤聡, 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 2 階 No.10 (第 9 会場), 千葉, 千葉, 2016/5/19, 国内, 会期 2016/5/19-2016/5/20.
 30. B型肝炎ウイルスの遺伝子型に基づいた細胞内宿主因子動態から臨床病態への応用, 口頭, 森川賢一, 梅村真知子, 坂本直哉, 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016/5/19, 国内.
 31. GWAS 肝癌感受性遺伝子 MICA 発現制御の分子機構と抗肝癌戦略. 口頭. 後藤覚, 地主将久, 加藤直也. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016/5/19-20. 国内.
 32. RNA-seq analysis of innate immune response in hepatitis B, 口頭, Takahashi K, Fujii K, Iida K, Marusawa H. Digestive Disease Week 2016 (DDW2016), 2016/5/22-24, San Diego, California, USA. 国外.
 33. Expression of activation-induced cytidine deaminase in hepatocytes under immune response against HBV. 口頭, Matsumoto T, Takai A, Inuzuka T, Marusawa H. Digestive Disease Week 2016 (DDW2016), 2016/5/22-24, San Diego, California, USA. 国外.
 34. Reactivated virus from occult hepatitis B virus infection is characterized by amino acid changes in the major hydrophilic region of the S gene, 口頭, Inuzuka T, Ueda Y, Matsumoto T, Takeda H, Marusawa H, Digestive Disease Week 2016 (DDW2016), 2016/5/22-24, San Diego, California, USA. 国外.
 35. 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
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Structural and functional study of the antibody against influenza viruses' RNA polymerase to discover a new medicine for the influenza disease (ポスター発表). Sugiyama K, Yoshida H, Urano T, Park SY. Switzerland (The 30th European Crystallographic Meeting), 28 August – 1 September 2016. 国外.
 44. HIV/HBV 重複感染症例に対する TDF/FTC の治療効果, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 遠藤知之, 坂本直哉, 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2016/9/3, 国内.
 45. 抗 HBV 効果を有するピリミドトリアジノン誘導体の同定, 口頭, 外山政明, 榊原紀和, 濱崎隆之, 岡本実佳, 渡士幸一, 脇田隆宇, 馬場昌範, 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016/09/01, 国内.
 46. 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.

47. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi, Takaji Wakita, Makoto Hijikata. The cell line derived from immortalized human hepatocytes was highly susceptible to blood-borne hepatitis B virus in the three-dimensional culture condition. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 ポスター
48. Senko Tsukuda, Koichi Watashi, Taichi Hojima, Masanori Isogawa, Masashi Iwamoto, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Soichi Kojima, Masaya Sugiyama, Akiko Saito, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 ポスター
49. Koichi Watashi, Satomi Shimura, Michael Peel, Ann Sluder, Fumihiko Kawai, Masashi Iwamoto, Senko Tsukuda, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Sam-Yong Park, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 口頭発表
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Peroxiredoxin 1 is a guardian of the host cell against HBV infection. ポスター, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 2016 International HBV Meeting. The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Seoul (Korea), 2016/9/21-24, 国外.
57. Novel 4'-modified nucleoside analogs, CAdA and CdG, strongly suppress the replication of wild-type hepatitis B virus and drug-resistant mutants, Poster Presentation, 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, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/21, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
58. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region, Poster Presentation, 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, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/22, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
59. 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, Oral Presentation, Kawashima K, Isogawa M, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/23, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
60. Suppression of the hepatitis B virus (HBV) antigen expression in the liver prevents HBV-specific CD8 T

- cell exhaustion, Poster Presentation, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/23, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
61. DDX3 and INI1/hSNF5 restrict HBV replication through alteration of subcellular localization of HBx. ポスター. Ariumi Y., Watashi K., and Wakita T. 2016 International HBV Meeting, Seoul, Korea, 2016/9/21-24, 国外.
 62. Not wild HBx but fusion HBx translated from HBV integrant dysregulates ER stress response and may contribute to hepatocarcinogenesis. ポスター. Muroyama R, Goto K, Matsubara Y, Nakagawa R, Arai J, Morimoto S, Kaise Y, Ito S, Kato N. 2016 International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2016/9/21-24. 国外.
 63. Replication of hepatitis B virus was inhibited by LUC7L3/Luc7A/CROP via suppressing enhancer II/basal core promoter activity, ポスター, Ito M, Li Y, Sun S, Chida T, Nakashima K, Suzuki T. 2016 International HBV Meeting, 2016/9/22, 国外.
 64. Involvement of the spliced RNA-enhanced HBc lacking its C-terminal cysteine in the viral capsid assembly, ポスター, Nakashima K, Ito M, Suzuki T. 2016 International HBV Meeting, 2016/9/23, 国外.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Mapping the region responsible for disease progression in the HBV preS1/S2 genome by deep sequencing. Poster presentation. Yuichiro Suzuki, Shinya Maekawa, Mitsuaki Sato, Masaru Muraoka, Shuya Matsuda, Natsuko Nakakuki, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国際.
 73. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi., Takaji Wakita., Makoto Hijikata. Development of novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
 74. Hitomi Okamura, Yuichi Akahori, Yasunori Nio, Koichi Watashi, Takaji Wakita., Makoto Hijikata. Fatty acid biosynthesis specifically regulates hepatitis B virus particle production. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
 75. Masashi Iwamoto, Manabu Kaneko, Hirofumi Ohashi, Fumihiko Kawai, Rysuke Suzuki, Hideki Aizaki, Sam-Yong Park, Akihiko Ryo, Naoko Ohtani, Takaji Wakita., Koichi Watashi. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表

76. Senko Tsukuda, Koichi Watashi, Yoshitomo Hamada, Masanori Isogawa, Masashi Iwamoto, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Soichi Kojima, Masaya Sugiyama, Akiko Saito, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Characterization of oligomeric flavonoids as a novel class of anti-hepatitis B virus entry inhibitors that directly target viral envelope protein. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
77. Koichi Watashi, Satomi Shimura, Michael Peel, Ann Sluder, Fumihiko Kawai, Masashi Iwamoto, Senko Tsukuda, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Sam-Yong Park, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Takaji Wakita. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake. 第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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、脇田隆宇、加藤孝宣。HBV 検体パネルを用いた HBV DNA および HBs 抗原検出用体外診断薬の評価、第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) ポスター発表
84. Peroxiredoxin 1, a novel HBx-interacting protein, negatively regulates HBV replication through acceleration of HBV RNA degradation. 口頭, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016/10/23-25, 国内.
85. Production and characterization of monoclonal antibodies against HBV entry receptor NTCP, ポスター, 佐藤 悠, 宮川 敬, 松永智子, 山岡悠太郎, 梁 明秀, 札幌コンベンションセンター, 2016/10/23, 国内.
86. 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), Workshop, 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 (The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology), 札幌コンベンションセンター Room 5, 北海道, 札幌, 2016/10/24, 国内, 会期 2016/10/23-2016/10/25.
87. PUF60 は複数の機構で HBV 複製を制御する, 口頭, 孫鎖鋒, 中島謙治, 伊藤昌彦, 鈴木哲朗, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.
88. B型肝炎ウイルス spliced RNA 由来 C 末端システイン欠損コアタンパク質のカプシド形成における役割, 口頭, 中島謙治, 伊藤昌彦, 鈴木哲朗, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.
89. Hepatitis B virus (HBV) antigen suppression prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, Digital Poster, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, Asian Pacific Digestive Week 2016 (APDW 2016), Kobe Convention Center (International Exhibition Center, 1F Bld. 3), Hyogo, Kobe, 2016/11/3, 国内, 会期 2016/11/2-2016/11/5.
90. 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, ワークショップ, 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 2号館 3A (第2会場), 兵庫, 神戸, 2016/11/4, 国内, 会期 2016/11/3-2016/11/6.

91. 核酸アナログ製剤による HBs 抗原の低下作用, ポスター, 小川浩司, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸, 2016/11/4, 国内.
92. 金子 俊, 柿沼 晴, 朝比奈 靖浩. ワークショップ B 型肝炎治療のアップデート HBV 排除にむけたヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた培養系の開発. 第 20 回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016 年 11 月. 口頭. 国内.
93. Seto WK, Asahina Y, Peng, Stanciu CYC, Abdurakhmanov D, Flaherty JF, Kim K, Gaggar A, Subramanian M, Tabak F, Tuan T, Nguyen TT, Chan HLT. Reduced changes in bone mineral density in CHB patients receiving tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA. 口頭. 国外.
94. Hepatocellular carcinoma-associated core N51H mutation with BCP PC mutations in HBV genotype F1b enhances infectivity and up-regulates C-Myc and GAB2, Poster Sessions, Hayashi S, Khan AA, Ogawa K, Kawashima K, Simons-Petrusa B, Homan CE, McMahan 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, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
95. Silencing hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver by RNAi prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, Poster Sessions, 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, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
96. The hepatitis B virus (HBV) core antigen expression level determines the rate of CD8 T cell mediated viral clearance, Poster Sessions, 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, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
97. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M. Genetically modified human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cell lines as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA. ポスター. 国外.
98. 渡士幸一, 九十田千子, 脇田隆宇, B 型肝炎ウイルス侵入過程を標的とした創薬研究 第 41 回日本肝臓学会東部会, パネルディスカッション 3 京王プラザホテル, (2016. 12.8-9) 口頭発表
99. 村川 美也子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. パネルディスカッション B 型肝炎 根治を目指して HBV 関連肝疾患における核酸アナログ治療効果と肝発癌の関連. 第 41 回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016 年 12 月. 口頭. 国内.
100. HBV 特異的 CD8+T 細胞応答による HBV 排除への試み, パネルディスカッション, 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, 京王プラザホテル本館 5 階コンコード C (第 3 会場), 東京, 新宿, 2016/12/8, 国内, 会期 2016/12/8-2016/12/9.
101. 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.
102. B 型肝炎の最新情報～基本から今後の展望まで～. 口頭. 加藤直也. 日本成人病学会. 2017/1/15. 国内.
103. Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitsu, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015. APASL 2017, 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, Feb 15-19, 2017
104. Reduction of hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver induces functional HBV-specific CD8 T cell responses without liver disease, Poster, 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(Yangtze River Hall, Level 5 Public Area at Level 3/5/7), China, Shanghai,

2017/2/16-2/18, 国外, 会期 2017/2/15-2017/2/19.

105. 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, Poster, 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 (Yangtze River Hall, Level 5 Public Area at Level 3/5/7), China, Shanghai, 2017/2/17, 国外, 会期 2017/2/15-2017/2/19.
106. Chemical compounds that bind to HBx inhibit HBV DNA replication. 口頭, Morimoto S, Muroyama R, Tanaka S, Ito S, Nakagawa R, Goto K, Arai J, Kaise, Lim LA, Matsubara Y, Kato N. 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2017/2/18. 国外.
107. 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 隆宇, 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.
108. 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 顕人, 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 隆宇, 小笠原 裕樹, 渡士 幸一, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
109. 三谷成二、櫻井文教、山本達郎、高山和雄、立花雅史、渡士幸一、脇田隆宇、飯島沙幸、田中靖人、水口裕之、ヒト iPS 細胞由来肝細胞の B 型肝炎ウイルス in vitro 感染評価系への応用、日本薬学会第 137 年会、仙台国際センター、(2017. 3.21-22)
110. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ症例における肝発癌因子の検討, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/5, 国内.
111. 免疫抑制作用のある薬剤使用に伴う HBV 再活性化の現状, 口頭, 中井正人, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「B 型肝炎再活性化の現状と今後の院内対策」について, 森川賢一, 苫小牧 B 型肝炎再活性化対策懇話会, 2016/4/15, 国内.
2. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について, 森川賢一, 大谷地 B 型肝炎再活性化対策セミナー, 2016/6/6, 国内.
3. 抗ウイルス薬研究の歩みと最近の話題, 馬場昌範, 第 57 回日本臨床ウイルス学会, 2016/06/18, 国内.
4. 「B 型肝炎再活性化対策～現状と今後の問題点～」について, 森川賢一, 釧路 B 型肝炎再活性化対策セミナー, 2016/6/24, 国内.
5. 抗ウイルス薬の研究と最近の進歩, 馬場昌範, 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/08/27, 国内.
6. GSC 企画 実験体験コーナー&触ってみよう研究者の 9 つ道具, 渡士幸一ほか Green Scientist Club, 国立感染症研究所一般公開, 2016/10/1, 国内.
7. ヒト臓器の創出を目指す戦略的 iPS 細胞研究, 口頭, 谷口英樹、武部貴則: 第 31 回日本薬物動態学会 2016/10/15, 松本 (キッセイ文化ホール (長野県松本文化会館)), 国内
8. iPS 細胞を用いた肝臓疾患に対する新規治療法の開発, 口頭, 谷口英樹: 横浜市立大学 先端医科学研究センター・横浜市経済局 国際戦略総合特区推進事業 連携講座 2016/11/29, 横浜 (県民共済 みらいホール), 国内
9. Anti-flavivirus compounds from natural resources, Hotta H, Yogyakarta, Indonesia, Kobe University Academic Research and Education Forum (KUAREF) Pre-conference, 2016/12/21, 国外.
10. 「B 型肝炎診療の現状と問題点」について, 森川賢一, 江別医師会研修会, 2017/2/17, 国内.
11. 「B 型肝炎ウイルスの最近の話題」について, 森川賢一, 第 13 回しづれセミナー, 2017/2/18, 国内.
12. 肝炎ウイルス培養系を利用した新規抗ウイルス剤の探索研究, 渡士幸一, 肝炎等克服実用化研究事業 公開報告会 -肝炎研究 今、未来-, 2017/3/11, 国内.

(4) 特許出願

1. PCT/JP2016/069793

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 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型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on hepatitis B virus life cycle

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

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

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

分担研究 (日本語) HBV 複製における転写後調節機構の解析
開発課題名：(英語) Research on post-transcriptional regulation during HBV replication

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 脇田隆宇 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 2 件)

1. Li Y, Ito M, Sun S, Chida T, Nakashima K, Suzuki T. LUC7L3/CROP inhibits replication of hepatitis B virus via suppressing enhancer II/basal core promoter activity. Sci Rep 6: 36741, doi: 10.1038/srep36741. (2016).

2. Suzuki M, Kondo S, Yamasaki M, Matsuda N, Nomoto A, Suzuki T, Saito I, Kanegae Y. Efficient genome replication of hepatitis B virus using adenovirus vector: a compact pregenomic RNA-expression unit. *Sci Rep.* 7:41851. doi: 10.1038/srep41851 (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. PUF60 は複数の機構で HBV 複製を制御する, 口頭, 孫鎖鋒, 中島謙治, 伊藤昌彦, 鈴木哲朗, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.
2. B 型肝炎ウイルス spliced RNA 由来 C 末端システイン欠損コアタンパク質のカプシド形成における役割, 口頭, 中島謙治, 伊藤昌彦, 鈴木哲朗, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.
3. Replication of hepatitis B virus was inhibited by LUC7L3/Luc7A/CROP via suppressing enhancer II/basal core promoter activity, ポスター, Ito M, Li Y, Sun S, Chida T, Nakashima K, Suzuki T, 2016 International HBV Meeting, 2016/9/22, 国外.
4. Involvement of the spliced RNA-enhanced HBc lacking its C-terminal cysteine in the viral capsid assembly, ポスター, Nakashima K, Ito M, Suzuki T, 2016 International HBV Meeting, 2016/9/23, 国外.

(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

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) B型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科微生物学, 教授, 梁 明秀
所属 役職 氏名：(英語) Department of Microbiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Professor, Akihide Ryo

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) ウイルス蛋白質の無細胞発現系による発現と機能解析
開発課題名：(英語) Cell-free protein production and functional analysis of Hepatitis B virus gene products

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科微生物学, 教授, 梁 明秀
所属 役職 氏名：(英語) Department of Microbiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Professor, Akihide Ryo

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞を用いた新規 B 型肝炎ウイルス感染系の構築
開発課題名：(英語) Generation of novel 3D-culture system using human iPS cell for HBV infection.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院臓器再生医学 教授 谷口 英樹
所属 役職 氏名：(英語) Department of Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Hideki Taniguchi, Professor

分担研究 (日本語) B型肝炎ウイルスの受容体(NTCP)の発現、精製、抗体作成および構造解析
開発課題名：(英語) Crystal structure Hepatitis B virus of NTCP receptor.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授 朴 三用
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University, Professor Sam-Yong Park

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆字 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

【梁明秀】

1. 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 CDK9inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. *Antiviral Res.* 2016, 133, 156-64.
2. Ichiyama K, Yang C, Chandrasekaran L, Liu S, Rong L, Zhao Y, Gao S, Lee A, Ohba K, Suzuki Y, Yoshinaka Y, Shimotohno K, Miyakawa K, Ryo A, Hedrick J, Yamamoto N, Yang YY, Cooperative Orthogonal Macromolecular Assemblies with Broad Spectrum Antiviral Activity, High Selectivity, and Resistance Mitigation. *Macromolecules.* 2016, 49 (7), 2618-2629.

【谷口英樹】

1. Sekine K, Takebe T, Taniguchi H. Liver Regeneration Using Cultured Liver Bud. *Methods Mol Biol.* 2017; 1597: 207-216.
2. Koike H, Zhang RR, Ueno Y, Sekine K, Zheng YW, Takebe T, Taniguchi H. Nutritional modulation of mouse and human liver bud growth through a branched-chain amino acid metabolism. *Development.* 2017; 144(6): 1018-1024.
3. Zhang RR, Zheng YW, Taniguchi H. Generation of a Humanized Mouse Liver Using Human Hepatic Stem Cells. *J Vis Exp.* 2016 Aug 29; (114).
4. 谷口英樹：ヒト臓器の再生研究は如何にして始まったのか？ *Medical Science Digest.* 2017; 43(1): 12-13.
5. 谷口英樹：人工臓器ーヒト肝臓オルガノイドの創出技術 *人工臓器* 2016; 45(3): 179-182.
6. 谷口英樹：肝疾患を対象とした再生医療の現況 *JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION.* 2016; 25(7): 704-707.
7. 谷口英樹：ヒト臓器の創出を目指す戦略的 iPS 細胞研究 *日中医学* 2016; 30(4): 16-21.
8. 谷口英樹：iPS 細胞を用いたヒト臓器の創出技術 *PHARMSTAGE* 2016; 16(2): 10-13.
9. 谷口英樹, 武部貴則：iPS 細胞と肝疾患 -臓器としての肝臓の再生- *G.I.Research* 2016; 24(2): 37-41.
10. 谷口英樹：iPS 細胞を用いた難治性肝疾患の治療戦略 炎症と免疫 2016; 24(1): 77-80.

【朴三用】

1. Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Takeuchi JS, Miyake T, Sugiyama M, Ogasawara Y, Park SY, Tanaka Y, Kusuhara H, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol.* 2017, 66(4):685-692.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【梁明秀】

1. Production and characterization of monoclonal antibodies against HBV entry receptor NTCP, ポスター, 佐藤 悠, 宮川 敬, 松永智子, 山岡悠太郎, 梁 明秀, 札幌コンベンションセンター, 2016/10/23, 国内.

【谷口英樹】

1. Development of a human pancreatic cancer organoid recapitulating the tumor microenvironment. 口頭, Taniguchi H, Sekine K, Okuda R, Ueno Y. The 41st Naito Conference, Cancer Heterogeneity and Plasticity: Relevance to Therapeutic Resistance Jul.5-8, 2016 Hokkaido, 国内
2. 糖尿病の再生医療実現化に向けたアプローチ, 口頭, 谷口英樹: 第 33 回神奈川糖尿病研究会 招待講演 Jun.25, 2016 横浜 (ホテル横浜キャメロットジャパン), 国内
3. Generation of new cell culture system using human iPS cells for infection with hepatitis virus. 口頭, Taniguchi H, Murata S, Yunzhong N, Miyakawa K, Ryo A. 2016 APASL Single Topic Conference on Hepatitis C. June.10-12, 2016 Kaohsiung, Taiwan, 国外
4. Generation of functional human organ from pluripotent stem cell. 口頭, Taniguchi H, Takebe T: 9th Pan Pacific Symposium on Stem Cells and Cancer Research(PPSSC) Invited Speaker May.14-16, 2016 Taichung, Taiwan, 国外

【朴三用】

1. Structural and functional study of the antibody against influenza viruses' RNA polymerase to discover a new medicine for the influenza disease (ポスター発表) . Sugiyama K, Yoshida H, Urano T, Park SY. Switzerland (The 30th European Crystallographic Meeting), 28 August – 1 September 2016

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ヒト臓器の創出を目指す戦略的 iPS 細胞研究, 口頭, 谷口英樹、武部貴則: 第 31 回日本薬物動態学会 2016/10/15, 松本 (キッセイ文化ホール (長野県松本文化会館)), 国内
2. iPS 細胞を用いた肝臓疾患に対する新規治療法の開発, 口頭, 谷口英樹: 横浜市立大学 先端医科学研究センター・横浜市経済局 国際戦略総合特区推進事業 連携講座 2016/11/29, 横浜 (県民共済 みらいホール), 国内

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構の解明に関する研究

(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院理学系研究科 教授 菅裕明

所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo, Graduate School of Science, Professor,
Hiroaki Suga

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) hNTCP を標的とした特殊ペプチド阻害剤の開発

開発課題名：(英語) Development of macrocyclic peptide inhibitors against hNTCP

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

本年度は、既に獲得済みの抗 hNTCP 特殊ペプチド阻害剤の物性を向上させるため、PEG 化および PEG2 量化をさせた化合物を合成し、その生理活性の検討を進めた。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(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

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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 医科学研究所 准教授 加藤 直也
所属 役職 氏名：(英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Associate Professor, Naoya Kato

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

分担研究 (日本語)
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)
Assistant Professor, Ryosuke Muroyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合
研究開発代表者：国立感染症研究所・ウイルス第二部・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 4 件)
1. 加藤直也. 肝細胞癌の分子解析と悪性診断. 日本消化器病学会雑誌 第 113 巻 第 5 号 2016:113:767-774.
 2. Kubo T, Kiryu S, Akai H, Ota Y, Tojo A, Yoshida H, Kato N, Nakano Y, Ohtomo K. Hepatic involvement of histiocytic sarcoma: CT and MRI imaging findings. Korean J Radiol 2016; 17(5): 758-762
 3. Goto K, Kato N, Chung RT. Anti-hepatocellular carcinoma properties of the anti-alcoholism drug disulfiram discovered to enzymatically inhibit the AMPK-related kinase SNARK in vitro.

Oncotarget 2016; 7(46): 74987-74999

4. Goto K, Annan DA, Morita T, Li W, Muroyama R, Matsubara Y, Ito S, Nakagawa R, Tanoue Y, Jinushi M, Kato N. Novel chemoimmunotherapeutic strategy for hepatocellular carcinoma based on a genome-wide association study. Sci Rep 2016; 6: 38407
5. Goto K, Kato N. Histone deacetylase inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma: Chemoimmunotherapeutic perspective and prospects. J Hepatol 2017; 66(4): 866-867

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HBV-DNA 組込み由来の Fusion HBx による肝発癌メカニズムとそれに基づく肝発癌抑止戦略. 口頭. 室山良介, 後藤覚, 加藤直也. 第 102 回日本消化器病学会総会. 2016/4/21-23. 国内.
2. GWAS 肝癌感受性遺伝子 MICA 発現制御の分子機構と抗肝癌戦略. 口頭. 後藤覚, 地主将久, 加藤直也. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016/5/19-20. 国内.
3. B 型肝炎の最新情報～基本から今後の展望まで～. 口頭. 加藤直也. 日本成人病学会. 2017/1/15. 国内.
4. A novel innate immunotherapy against HCC via augmentation of NK cell cytotoxicity by enhancing GWAS-identified HCC susceptibility gene expression. 口頭. Kato N, Goto K, Muroyama R, Nakagawa R, Matsubara Y, Morimoto S, Ito S, Tanoue Y, Jinushi M. EASL International Liver Congress 2016. 2016/4/13-17. 国外.
5. Not wild HBx but fusion HBx translated from HBV integrant dysregulates ER stress response and may contribute to hepatocarcinogenesis. ポスター. Muroyama R, Goto K, Matsubara Y, Nakagawa R, Arai J, Morimoto S, Kaise Y, Ito S, Kato N. 2016 International Meeting of the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2016/9/21-24. 国外.
6. Novel strategy for HCC innate immunotherapy: MICA modulation and the metabolome. 口頭. Goto K, Li W, Ito W, Arai J, Stephanou A, Muroyama R, Matsubara Y, Nakagawa R, Tanoue Y, Morimoto S, Kaise Y, Lim LA, Jinushi M, Kato N. The liver meeting 2016. 2016/11/11-15. 国外.
7. Chemical compounds that bind to HBx inhibit HBV DNA replication. 口頭. Morimoto S, Muroyama R, Tanaka S, Ito S, Nakagawa R, Goto K, Arai J, Kaise, Lim LA, Matsubara Y, Kato N. 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2017/2/18. 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究

(英語) Study for Mechanistic Analysis on Hepatitis B Virus Life Cycle

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 助教 五十川 正記

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

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

分担研究 (日本語) 創薬を目指した HBV 感染による肝線維化メカニズムの解明

開発課題名：(英語) Elucidating Mechanisms Responsible for Liver Fibrosis Caused by Hepatitis B Virus Infection to Develop New Drugs for Chronic Hepatitis B.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 1 件)

1. 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.
2. 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.
3. 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, Session 3 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, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
2. Endogenous antigen presentation by hepatocytes plays an essential role in the induction of HBV-specific CD8+ T cell responses, Poster, Isogawa M, Murata Y, Kawashima K, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
3. In vivo and in vitro efficacies of IFN-alpha and IFN-lambda against hepatitis B virus infection, Poster, Hamada-Tsutsumi S, Watanabe T, Kawashima K, Murakami S, Isogawa M, Tanaka Y, 4th Taiwan-Korea-Japan Research Symposium on Hepatitis B Virus, 1st Conference Room, Humanities and Social Sciences Building (HSSB), Academia Sinica, Taiwan, Taipei, 2016/4/9, 国外, 会期 2016/4/9-2016/4/10.
4. 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, 新宿, 2016/4/21, 国内, 会期 2016/4/21-2016/4/23.
5. 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 5階 コンコード C (第 2 会場), 東京, 新宿, 2016/4/22, 国内, 会期 2016/4/21-2016/4/23.
6. 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, 名古屋, 2016/5/13, 国内, 会期 2016/5/13-2016/5/15.
7. 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, 名古屋市立大学大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究棟, 愛知, 名古屋, 2016/5/14, 国内, 会期 2016/5/13-2016/5/15.
8. 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, 名古屋市立大学大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究棟, 愛知, 名古屋, 2016/5/14, 国内, 会期 2016/5/13-2016/5/15.
9. 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, 名古屋市立大学大学院医学研究科 医学研究科・医学部研究

- 棟, 愛知, 名古屋, 2016/5/14, 国内, 会期 2016/5/13-2016/5/15.
10. 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, 千葉, 2016/5/19, 国内, 会期 2016/5/19-2016/5/20.
 11. 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, 斉藤聡, 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, 千葉, 2016/5/19, 国内, 会期 2016/5/19-2016/5/20.
 12. Novel 4'-modified nucleoside analogs, CAdA and CdG, strongly suppress the replication of wild-type hepatitis B virus and drug-resistant mutants, Poster Presentation, 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, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/21, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
 13. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region, Poster Presentation, 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, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/22, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
 14. 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, Oral Presentation, Kawashima K, Isogawa M, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/23, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
 15. Suppression of the hepatitis B virus (HBV) antigen expression in the liver prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, Poster Presentation, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, 2016 International HBV Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Centennial Concert Hall, Yonsei University, Korea, Seoul, 2016/9/23, 国外, 会期 2016/9/21-2016/9/24.
 16. 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 (The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology), 札幌コンベンションセンター, 北海道, 札幌, 2016/10/24, 国内, 会期 2016/10/23-2016/10/25.
 17. Hepatitis B virus (HBV) antigen suppression prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, Digital Poster, Kawashima K, Isogawa M, Saito S, Nakajima A, Tanaka Y, Asian Pacific Digestive Week 2016 (APDW 2016), Kobe Convention Center (International Exhibition Center, 1F Bld. 3), Hyogo, Kobe, 2016/11/3, 国内, 会期 2016/11/2-2016/11/5.
 18. 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、神戸、2016/11/4、国内、会期 2016/11/3-2016/11/6.
19. Hepatocellular carcinoma-associated core N51H mutation with BCP PC mutations in HBV genotype F1b enhances infectivity and up-regulates C-Myc and GAB2, Poster Sessions, Hayashi S, Khan AA, Ogawa K, Kawashima K, Simons-Petrusa B, Homan CE, McMahon BJ, Murakami S, Iijima S, Isogawa M, Watanabe T, Tanaka Y, The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD2016), John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
 20. Silencing hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver by RNAi prevents HBV-specific CD8 T cell exhaustion, Poster Sessions, 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, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
 21. The hepatitis B virus (HBV) core antigen expression level determines the rate of CD8 T cell mediated viral clearance, Poster Sessions, 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, The United States of America, Boston, 2016/11/11, 国外, 会期 2016/11/11-2016/11/15.
 22. 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, 新宿, 2016/12/8, 国内, 会期 2016/12/8-2016/12/9.
 23. Reduction of hepatitis B virus (HBV) gene expression in the liver induces functional HBV-specific CD8 T cell responses without liver disease, Poster, 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(Yangtze River Hall,Level 5 Public Area at Level 3/5/7), China, Shanghai, 2017/2/16-2/18, 国外, 会期 2017/2/15-2017/2/19.
 24. 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, Poster, 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(Yangtze River Hall,Level 5 Public Area at Level 3/5/7), China, Shanghai, 2017/2/17, 国外, 会期 2017/2/15-2017/2/19.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 神戸大学 特命教授 堀田博
所属 役職 氏名：(英語) Kobe University, Endowed Professor
Haku HOTTA

実施期間：平成24年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) ウイルスタンパク質と相互作用する宿主タンパクの構造と機能の解析
開発課題名：(英語) Analysis of structure and function of host proteins that interact with
viral proteins
研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆宇 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 2件、国際誌 46件)

1. El-Shamy A, Shoji I, Kim SR, Ide Y, Imoto S, Deng L, Yoon S, Fujisawa T, Tani S, Yano Y, Seo Y, Azuma T, Hotta H. Sequence heterogeneity in NS5A of hepatitis C virus genotypes 2a and 2b and clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy. PLoS ONE. 2012, 7(2), e30513.
2. Yano Y, Seo Y, Miki A, Saito M, Kato H, Hamano K, Oya M, Ouchi S, Fujisawa T, Yamada H, Yamashita Y, Tani S, Hirohata S, Yoon S, Kitajima N, Kitagaki K, Kawara A, Nakashima T, Yu H, Maeda T, Azuma T, El-Shamy A, Hotta H, Hayashi Y. Mutations in non-structural 5A and rapid viral response to pegylated interferon- α -2b plus ribavirin therapy are associated with therapeutic efficacy in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. Int J Mol Med. 2012, 30(5), 1048-52.
3. Matsui C, Shoji I, Kaneda S, Sianipar IR, Deng L, Hotta H. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via down-regulation of hepatocyte nuclear factor 1 α . J Virol. 2012, 86(23), 12903-11.

4. Nakashima K, Takeuchi K, Chihara K, Horiguchi T, Sun X, Deng L, Shoji I, [Hotta H](#), Sada K. HCV NS5A protein containing potential ligands for both Src homology 2 and 3 domains enhances autophosphorylation of Src family kinase Fyn in B cells. *PLoS ONE*. 2012, 7(10), e46634.
5. Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Ide YH, Deng L, Shoji I, Tanaka Y, Hasegawa Y, Ota M, [Hotta H](#). Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol*. 2012, 47(10), 1143-51.
6. El-Shamy A, Shoji I, El-Akel W, Bilasy SE, Deng L, El-Raziky M, Jiang DP, Esmat G, [Hotta H](#). NS5A sequence heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4a predicts clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy in Egyptian patients. *J Clin Microbiol*. 2012, 50(12), 3886-92.
7. Juniastuti, Utsumi T, Aksono EB, Yano Y, Soetjipto, Hayashi Y, [Hotta H](#), Rantam FA, Kusumobroto HO, Lusida MI. Predominance of precore mutations and clinical significance of basal core promoter mutations in chronic hepatitis B virus infection in Indonesia. *Biomed Rep*. 2013, 1(4), 522-8.
8. Sugimoto K, Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Ando K, Kim KI, Tanaka Y, Yano Y, Kim SK, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Takashi H, [Hotta H](#), Hayashi Y, Kudo M. Factors of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy and mechanism of viral clearance. *Dig Dis*. 2013, 31(5-6), 421-5.
9. Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Sugimoto K, Kim SK, Tanaka Y, Hatae T, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, [Hotta H](#), Kudo M. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotypes 2a and 2b and high viral load. *Dig Dis*. 2013, 31(5-6), 426-33.
10. Sugimoto K, Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Fujioka H, Kim KI, Tanaka Y, Yano Y, Kim SK, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Hatae T, [Hotta H](#), Hayashi Y, Kudo M. Outcome of double-filtration plasmapheresis plus interferon treatment in nonresponders to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *Dig Dis*. 2013, 31(5-6), 434-9.
11. Rinonce HT, Yano Y, Utsumi T, Heriyanto DS, Anggorowati N, Widasari DI, Lusida MI, Soetjipto, Prasanto H, [Hotta H](#), Hayashi Y. Hepatitis B and C virus infection among hemodialysis patients in Yogyakarta, Indonesia: Prevalence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol*. 2013, 5(8), 1348-61.
12. Wahyuni TS, Tumewu L, Permanasari AA, Apriani E, Adianti M, Rahman A, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Nasronudin, Fuchino H, Kawahara N, Shoji I, Deng L, Aoki C, [Hotta H](#). Antiviral activities of Indonesian medicinal plants in the East Java region against hepatitis C virus. *Virol J*. 2013, 10(1), 259.
13. Shimizu YK, Hijikata M, Oshima M, Shimizu K, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H, [Hotta H](#). Isolation of human monoclonal antibodies to the envelope E2 protein of hepatitis C virus and their characterization. *PLoS ONE*. 2013, 8(2), e55874.
14. Utsumi T, Yano Y, Lusida MI, Nasronudin, Amin M, Juniastuti, Soetjipto, [Hotta H](#), Hayashi Y. Detection of highly prevalent hepatitis B virus co-infection with HIV in Indonesia. *Hepatol Res*. 2013, 43, 1032-9.
15. El-Shamy A, Shindo M, Shoji I, Deng L, Okuno T, [Hotta H](#). Polymorphisms of the core, NS3 and NS5A proteins of hepatitis C virus genotype 1b associate with development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013, 58, 555-63.
16. Utsumi T, Lusida MI, Yano Y, Purwono PB, Amin M, Soetjipto, [Hotta H](#), Hayashi Y. Progress in the control of hepatitis B virus infection among children in Indonesia. *J Vaccines Vaccin*. 2014, 5(5), 1000247.
17. Wahyuni TS, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hayashi Y, Aoki C, [Hotta H](#). Inhibition of hepatitis C virus replication by chalepin and pseudane IX isolated from *Ruta angustifolia* leaves. *Fitoterapia*. 2014, 99, 276-83.
18. Ratnoglik SL, Jiang DP, Aoki C, Sudarmono P, Shoji I, Deng L, [Hotta H](#). Induction of cell-mediated immune responses in mice by DNA vaccines that express hepatitis C virus NS3 mutants lacking serine protease and NTPase/RNA helicase activities. *PLoS ONE*. 2014, 9(6), e98877.
19. El-Shamy A, [Hotta H](#). Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: An overview. *World J Gastroenterol*. 2014, 20(24), 7555-69.
20. Juniastuti, Wibowo BP, Wibawa IDN, Utsumi T, Mustika S, Amin M, Wahyuni RM, Kurniawan H, Hendrayana A, Setiawan PB, Yamani LN, Soetjipto, Yano Y, [Hotta H](#), Hayashi Y, Lusida MI. Interleukin-28B polymorphisms and response of chronic hepatitis C patients from Indonesia to pegylated Interferon/Ribavirin treatment. *J Clin Microbiol*. 2014, 52(6), 2193-5.
21. Utsumi T, Yano Y, [Hotta H](#). Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Asia. *World J*

- Med Genet. 2014, 4(2), 19-26.
22. Aoki C, Hartati S, Santi MR, Lydwina, Firdaus R, Hanafi M, Kardono LB, Shimizu Y, Sudarmono P, Hotta H. Isolation and identification of substances with anti-hepatitis C virus activities from *Kalanchoe pinnata*. Int J Pharm Pharmaceut Sci. 2014, 6(2), 211-5.
 23. Bai F, Yano Y, Kim SR, Seo Y, Miki A, Saito M, Hirano H, Momose K, Minami A, Hatazawa Y, Hayakumo T, Widasari DI, Rinonce HT, Sugano M, Tani S, Yoon S, Imoto S, Azuma T, Hotta H, Hayashi Y. Mutational diversity of NS5A and NS3 during triple therapy (telaprevir, pegylated-interferon- α 2b and ribavirin) for genotype 1b chronic hepatitis C: The Kobe Hepatitis Therapeutic Group. Int J Mol Med. 2014, 33(6), 1652-6.
 24. Takei S, Omoto C, Kitagawa K, Morishita N, Katayama T, Shigemura K, Fujisawa M, Kawabata M, Hotta H, Shirakawa T. Oral administration of genetically modified *Bifidobacterium* displaying HCV-NS3 multi-epitope fusion protein could induce an HCV-NS3-specific systemic immune response in mice. Vaccine. 2014, 32(25), 3066-74.
 25. Adianti M, Aoki C, Komoto M, Deng L, Shoji I, Wahyuni T S, Lusida M I, Soetjipo, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. Microbiol Immunol. 2014, 58(3), 180-7.
 26. Ratnoglik S L, Aoki C, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus. Microbiol Immunol. 2014, 58(3), 188-94.
 27. Juniastuti, Utsumi T, Nasronudin, Alimsardjono L, Amin M, Adianti M, Yano Y, Soetjipo, Hayashi Y, Hotta H, Lusida MI. High rate of seronegative HCV infection in HIV-positive patients. Biomed Rep. 2014, 2(1), 79-84.
 28. Aweya JJ, Sze CW, Bayega A, Mohd-Ismail NK, Deng L, Hotta H, Tan YJ. NS5B induces up-regulation of the BH3-only protein, BIK, essential for the Hepatitis C virus RNA replication and viral release. Virology. 2015, 474, 41-51.
 29. 堀田博. ワクチン開発の現状. 2014, Med Sci Digest. 40(10), 472-476.
 30. Deng L, Chen M, Tanaka M, Ku Y, Itoh T, Shoji I, Hotta H. HCV upregulates Bim through the ROS/JNK signalling pathway, leading to Bax-mediated apoptosis. J Gen Virol. 2015, 96(9), 2670-83.
 31. Yamauchi S, Takeuchi K, Chihara K, Sun X, Honjoh C, Yoshiki H, Hotta H, Sada K. Hepatitis C virus particle assembly involves phosphorylation of NS5A by the c-Abl tyrosine kinase. J Biol Chem. 2015, 290(36), 21857-64.
 32. Sianipar IR, Matsui C, Minami N, Gan X, Deng L, Hotta H, Shoji I. Physical and functional interaction between hepatitis C virus NS5A protein and ovarian tumor protein deubiquitinase 7B. Microbiol Immunol. 2015, 59(8), 466-76.
 33. Matsui C, Sianipar IR, Minami N, Deng L, Hotta H, Shoji I. A single-amino-acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupts physical and functional interaction with the transcription factor HNF-1 α . J Gen Virol. 2015, 96(8), 2200-5.
 34. El-Bitar AM, Sarhan MM, Aoki C, Takahara Y, Komoto M, Deng L, Moustafa MA, Hotta H. Virocidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus. Virol J. 2015, 12(1), 47.
 35. An C, Kumabe S, Hotta H, Mochida Y, Nakatsuka M, Ueda K, Matsuda Y, Ueno K, Iwai Y. Loss of FAM20A protein induces *Amelogenesis Imperfecta* in mice. Integr Mol Med. 2015, 2(4), 219-22.
 36. Utsumi T, Wahyuni RM, Lusida MI, Yano Y, Priambada NP, Amin M, Purwono PB, Istimagfiroh A, Soetjipo, Brulé A, Hotta H, Hayashi Y. Full genome characterization and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in gibbons and a caretaker in Central Kalimantan, Indonesia. Arch Virol. 2015, 160(3), 685-92.
 37. 堀田博. HBV の複製増殖機構. 日本臨床. 2015, 73(増刊号 9), 366-371.
 38. Hayashi M, Deng L, Chen M, Gan X, Shinozaki K, Shoji I, Hotta H. Interaction of the hepatitis B virus X protein with the lysine methyltransferase SET and MYND domain-containing 3 induces activator protein 1 activation. Microbiol Immunol. 2016, 60(1), 17-25.
 39. Hafid A F, Permanasari A A, Tumewu L, Adianti M, Aoki C, Widyawaruyanti A, Soetjipo, Lusida M I, Hotta H. Activities of *Ficus fistulosa* leave extract and fractions against hepatitis C virus. Procedia Chemistry. 2016, 18, 179-84.
 40. Apriyanto DR, Aoki C, Hartati S, Hanafi M, Kardono LB, Arsianti A, Louisa M, Sudiro TM, Dewi BE, Sudarmono P, Soebandrio A, Hotta H. Anti-hepatitis C virus activity of a crude extract from longan (*Dimocarpus longan Lour.*) leaves. Jpn J Infect Dis. 2016, 69(3), 213-20.
 41. Chen M, Gan X, Yoshino KI, Kitakawa M, Shoji I, Deng L, Hotta H. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with lysine methyltransferase SET and MYND domain-containing

- 3 and induces activator protein 1 activation. *Microbiol Immunol*. 2016, 60(6), 407-17.
42. Ohyama Y, Lin JH, Govitvattana N, Lin IP, Venkitapathi S, Alamoudi A, Husein D, An C, Hotta H, Kaku M, Mochida Y. FAM20A binds to and regulates FAM20C localization. *Sci Rep*. 2016, 6, 27784.
 43. Purwono PB, Juniastuti, Amin M, Bramanthi R, Nursidah, Resi EM, Wahyuni RM, Yano Y, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y, Utsumi T, Lusida M I. Hepatitis B virus infection in Indonesia 15 years after adoption of a universal infant vaccination program: Possible impacts of low birth dose coverage and a vaccine-escape mutant. *Am J Trop Med Hyg*. 2016, 95(3), 674-9.
 44. Wahyuni T S, Aoki Utsubo C, Hotta H. Promising anti-hepatitis C virus compounds from natural resources. *Nat Prod Commun*. 2016, 11(8), 1193-200.
 45. Keng CT, Sze CW, Zheng D, Zheng Z, Yong KS, Tan SQ, Ong JJ, Tan SY, Loh E, Upadya MH, Kuick CH, Hotta H, Lim SG, Tan TC, Chang KT, Hong W, Chen J, Tan YJ, Chen Q. Characterisation of liver pathogenesis, human immune responses and drug testing in a humanised mouse model of HCV infection. *Gut*, 2016, 65(10), 1744-53.
 46. Yamauchi S, Takeuchi K, Chihara K, Honjoh C, Kato Y, Yoshiki H, Hotta H, Sada K. STAT1 is essential for the inhibition of hepatitis C virus replication by interferon- λ but not by interferon- α . *Sci Rep*. 2016, 6, 38336.
 47. Shimizu K, Wulandari L, Poetranto ED, Setyoningrum RA, Yudhawati R, Sholikhah A, Natri AM, Poetranto AL, Candra AYR, Puruhito EF, Takahara Y, Yamagishi Y, Yamaoka M, Hotta H, Ustumi T, Lusida MI, Soetjipto, Shimizu YK, Soegiarto G, Mori Y. Seroevidence for high prevalence of subclinical infection with avian influenza A(H5N1) virus among workers in a live poultry market in Indonesia. *J Infect Dis*. 2017 (in press)
 48. Kitagawa K, Omoto C, Oda T, Araki A, Saito H, Shigemura K, Katayama T, Hotta H, Shirakawa T. Oral combination vaccine, comprising *Bifidobacterium* displaying hepatitis C virus nonstructural protein 3 and interferon- α , induces strong cellular immunity specific to nonstructural protein 3 in mice. *Viral Immunol*. 2017, 30(3), 196-203.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Detection of highly prevalent hepatitis B virus co-infection among human immunodeficiency virus infected individuals in Indonesia. ポスター, Utsumi T, Yano Y, Lusida IM, Nasronudin, Amin M, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. Asia-Pacific Congress of Medical Virology, Adelaide (Australia) 2012/6, 国外.
2. Hepatitis B virus genotyping and mutations in pre-core and core promoter region in East Kalimantan, Indonesia. 口頭, Utsumi T, Lusida MI, Purwono PB, Amin M, Wahyuni RM, Soetjipto, Yano Y, Hotta H, Hayashi Yoshitake. The 5th International Seminar of Indonesian Society for Microbiology, Manado (Indonesia) 2012/9, 国外.
3. Occult hepatitis C virus infection in Human Immunodeficiency Virus- Positive patients, mostly with history of sexual transmission in Surabaya. 口頭, Juniastuti, Utsumi T, Nasronudin, Alimsardjono L, Amin M, Adianti M, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H, Lusida MI. The 5th International Seminar of Indonesian Society for Microbiology, Manado (Indonesia) 2012/9, 国外.
4. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced suppression of FoxO1 phosphorylation. 口頭, Deng L, Chen M, Jiang DP, Shoji I, Hotta H. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Venice (Italy) 2012/10/5-9, 国外.
5. Identification and characterization of a novel NS5A-interacting protein, SMYD3. ポスター, Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Venice (Italy) 2012/10/5-9, 国外.
6. HCV infection induces lysosomal degradation of hepatocyte nuclear factor 1 α via interaction with HCV NS5A protein. ポスター, Matsui C, Shoji I, Deng L, Hotta H. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Venice (Italy) 2012/10/5-9, 国外.
7. Development of therapeutic and preventive vaccines against Hepatitis C virus. ポスター, Jiang DP, Ratnoglik SL, Aoki C, Deng L, Shoji I, Hotta H. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Venice (Italy) 2012/10/5-9, 国外.
8. C型肝炎ウイルス感染による転写因子 FoxO1 脱リン酸化の分子機序の解析. 口頭, Deng L, 金子昌裕, 河本真理, 姜大鵬, 勝二郁夫, 堀田博. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012/11/13-15, 国内.
9. C型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質の新規結合因子ヒストンメチル基転移酵素 SMYD3 の同定と機能解析. 口頭, 陳明, 甘翔, Deng L, 勝二郁夫, 堀田博. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012/11/13-15, 国内.
10. C型肝炎ウイルスによる GLUT2 遺伝子発現抑制の分子機構. 口頭, 松井千絵子, 勝二郁夫,

Deng L, 堀田博. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012/11/13-15, 国内.

11. C 型肝炎ウイルスに対する予防および治療ワクチン開発に関する研究. 口頭, 姜大鵬, Ratnoglik SL, 青木千恵, Deng L, 勝二郁夫, 堀田博. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012/11/13-15, 国内.
12. C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質の Src homology 2/3 ドメイン結合能と B 細胞での発現による Src ファミリーキナーゼ Fyn の活性化. ポスター, 中島謙治, 竹内健司, 千原一泰, 堀口朋子, 孫雪東, Deng L, 勝二郁夫, 堀田博, 定清直. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012/12/11-14, 国内.
13. C 型肝炎ウイルス感染は HNF-1 α の発現を負に制御し GLUT2 遺伝子発現を抑制する. 口頭, 勝二郁夫, 松井千絵子, 兼田崇作, Sianipar IR, Deng L, 堀田博. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012/12/11-14, 国内.
14. Evaluation of hepatitis B vaccination program based on serological profile among children under 5 years of age in Indonesia. 口頭, Purwono PB, Lusida MI, Juniastuti, Utsumi T, Amin M, Wahyuni RM, Bramanthi R, Soetjipto, Yano Y, Hayashi Y, Hotta H. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2013, Tokyo (Japan) 2013/1, 国外.
15. Hepatitis B and C virus infections among hemodialysis patients in a governmental hospital and a private hospital in Java, Indonesia. ポスター, Utsumi T, Yano Y, Lusida MI, Rinonce HT, Heriyanto DS, Juniastuti, Wahyuni RM, Amin M, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2013, Tokyo (Japan) 2013/1, 国外.
16. How success is Indonesia hepatitis B universal immunization program for infants. ポスター, Lusida MI, Utsumi T, Purwono PB, Juniastuti, Amin M, Wahyuni RM, Bramanthi R, Heriyanto DS, Yano Y, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2013, Tokyo (Japan) 2013/1, 国外.
17. Antiviral activity of Indonesian plants from East Java region against hepatitis C virus. 口頭, Wahyuni TS, Tumewu L, Permatasari AA, Apriani E, Adianti M, Rahman A, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Aoki C, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. International Conference on Natural Products, Shah Alam (Malaysia) 2013/3/4-6, 国外.
18. Detected occult HCV infection in HIV-positive patients with HCV seronegative in Indonesia. ポスター, Juniastuti, Utsumi T, Nasronudin, Alimsardjono L, Amin M, Adianti M, Yano Y, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H, Lusida M I. 30 years of HIV science, Paris (France) 2013/5, 国外.
19. HCV upregulates Bim through ROS/JNK signaling pathway leading to Bax-mediated apoptosis. 口頭, Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
20. HCV NS5A interacts with SMYD3 and upregulates SMYD3-mediated expression of AGR3 mRNA. ポスター, Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
21. Regulation of hepatocyte nuclear factor 1 α by hepatitis C virus NS5A protein. ポスター, Matsui C, Shoji I, Minami N, Sianipar I R, Deng L, Hotta H. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
22. Development of a prophylactic and therapeutic vaccine against Hepatitis C virus. ポスター, Ratnoglik SL, Jiang DP, Aoki C, Sudarmono P, Deng L, Shoji I, Hotta H. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
23. Various statins at high concentrations enhance HCV virion release from the infected cells. ポスター, Aoki C, Hartati S, Hanafi M, Kardono LBS, Mirawati ST, Dewi BE, Sudarmono P, Shimizu Y, Hotta H. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
24. Antiviral activity of chlorophyll derivatives, pheophorbide a, chlorin e6 and mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6), against hepatitis C virus. ポスター, Hotta H, Aoki C, Ratnoglik SL, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, Fuchino H, Kawahara N. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013/10/6-10, 国外.
25. C 型肝炎ウイルス 1b の NS3 領域蛋白質 2 次構造を基にしたサブグループ分類と肝細胞癌発生の関連性に関する前向き研究 (第 3 報). 口頭, 西瀬雄子, 斎藤貴史, 勝見智大, 富田恭子, 佐藤智佳子, 石井里佳, 奥本和夫, 渡辺久剛, 今井康陽, 堀田博, 上野義之. 第 49 回日本肝臓学会総会, 東京, 2013/6/6-7, 国内.
26. 慢性 C 型肝炎に対する 3 剤併用療法の治療効果と治療予測因子の検討・NS3 領域変異を含めて. 口頭, 矢野嘉彦, 金守良, 瀬尾靖, 斎藤雅也, 平野仁崇, 谷聡, 菅野雅彦, 林祥剛, 堀田博,

- 東健. 第 49 回日本肝臓学会総会, 東京, 2013/6/6-7, 国内.
27. 2 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法(併用療法)の治療効果, 及びそれに関連するウイルス因子、宿主因子の検討. ポスター, 金守良, El-Shamy A, 堀田博. 第 49 回日本肝臓学会総会, 東京, 2013/6/6-7, 国内.
 28. 抗 HCV 活性を有する薬用植物の探索. ポスター, 瀧野裕之, 大根谷章浩, 宮永賢, 青木千恵, Ratnoglik SL, 堀田博, 川原信夫. 第 60 回日本生薬学会年会, 当別, 2013/9, 国内.
 29. Oral administration of genetically modified bifidobacterium displaying HCV-NS3 multi-epitope fusion protein can induce the HCV-NS3 specific systemic immune response in mice. 口頭, 大本知佳, 北川孝一, 竹井咲希, 森下直矢, 片山高嶺, 堀田博, 川端真人, 白川利朗. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 2013/7, 国内.
 30. HCV 感染による糖代謝障害の分子機序. 口頭, 勝二郁夫, Deng L, 松井千絵子, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, シンポジウム, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 31. C 型肝炎ウイルス感染による Bax 活性化の分子機序の解析. 口頭, Deng L, 陳明, 勝二郁夫, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 32. HCV NS5A と Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 α の相互作用と病態生理. ポスター, 松井千絵子, 勝二郁夫, 南奈苗, Sianipar IR, Deng L, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 33. C 型肝炎ウイルス感染による Smad1/Smad5 経路の脱制御とその分子機序について. ポスター, 松岡陽子, 朝日朱美, Deng L, 勝二郁夫, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 34. *Aspergillus terreus* 抽出液及びそれに含まれるロバスタチンは高濃度で C 型肝炎ウイルス感染性粒子産生を促進する. 口頭, 青木千恵, 清水洋子, Sudarmono P, Hanafi M, Kardono LB, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 35. Chlorophyll 分解産物 Pheophorbide a、Chlorin e6 及び半合成誘導体 Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) は C 型肝炎ウイルス増殖を阻害する. ポスター, Ratnoglik SL, 青木千恵, 河本真理, Sudarmono P, Deng L, 勝二郁夫, 瀧野裕之, 川原信夫, 堀田博. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 36. HCV 非構造タンパク質 NS3 遺伝子を発現する組換え水痘ワクチンウイルスの作製. ポスター, 森順子, 姜大鵬, 定岡知彦, 山西弘一, 堀田博, 森康子. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 37. C 型肝炎ウイルス非構造蛋白質 NS5A における Fyn-SH2 ドメインとの結合に重要なチロシン残基同定の試み. ポスター, 竹内健司, 孫雪東, 千原一泰, Deng L, 勝二郁夫, 堀田博, 定清直. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 38. Evaluation of HB universal vaccination in East Java, Indonesia. ポスター, Utsumi T, Lusida MI, Yano Y, Purwono PB, Amin M, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 39. Incidence of hepatitis B and C among hemodialysis patients in Yogyakarta, Indonesia: a prospective Study. ポスター, Rinonce HT, Yano Y, Utsumi T, Heriyanto DS, Anggorowati N, Widasari DI, Lusida MI, Soetjipto, Prasanto H, Hotta H, Hayashi Y. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013/11/10-12, 国内.
 40. HCV infection, glucose metabolism disorder and liver cancer. 口頭, Hotta H. 2013 International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction and 2013 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation, Tainan (Taiwan) 2013/11/16-17, 国外.
 41. High prevalence of hepatitis B infection among Indonesian migrant workers from Lombok Island, Indonesia and its HBV molecular characteristics. 口頭, Triani E, Juniastuti, Utsumi T, Amin M, Soetjipto, Yano Y, Hotta H, Hayashi Y, Lusida MI. Asian-Africa Research Forum on Emerging and Reemerging Infections, Sendai (Japan) 2014/1, 国外.
 42. Analysis of genetic variation in IL-28B associated with response to pegylated interferon- α plus ribavirin (PEG-IFN α /RBV) for Indonesians with chronic hepatitis C. 口頭, Juniastuti, Utsumi T, Amin M, Wahyuni R M, Yamani L, Wibowo B P, Mustika S, Kurniawan H, Soetjipto, Yano Y, Hotta H, Hayashi Y, Lusida MI. Asian-Africa Research Forum on Emerging and Reemerging Infections, Sendai (Japan) 2014/1, 国外.
 43. Characteristics of hepatitis B virus infection among pregnant women in East Java, Indonesia.

- 口頭, Utsumi T, Lusida M I, Yano Y, Amin M, Juniastuti, Purwono P B, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. Asian-Africa Research Forum on Emerging and Reemerging Infections, Sendai (Japan) 2014/1, 国外.
44. A tandem affinity purification analysis of HBx-interacting proteins and identification of two novel interactors Prdx1 and SMYD3. 口頭, Deng L, Gan X, Hayashi M, Shinozaki K, Chen M, Shoji I, Hotta H. 2014 TASL-Japan Hepatitis B workshop. Taipei (Taiwan) 2014/4/19-20, 国外.
 45. Peroxiredoxin 1 is a novel binding partner of HBx and a positive regulator of hepatitis B virus transcription. 口頭, Deng L, Gan X, Shinozaki K, Shoji I, Hotta H. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA) 2014/9/3-6, 国外.
 46. Interaction between HBx and lysine methyltransferase SMYD3, a novel HBx-interacting protein. ポスター, Deng L, Hayashi M, Shinozaki K, Chen M, Shoji I, Hotta H. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA) 2014/9/3-6, 国外.
 47. HCV induces Bim/Bax-mediated apoptosis through the ROS/JNK signaling pathway. ポスター, Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada) 2014/9/7-11, 国外.
 48. HCV dysregulates Smad2/3- and Smad1/5-signaling pathways of the TGF- β superfamily. ポスター, Matsuoka Y, Deng L, Asahi A, Aoki C, Shoji I, Hotta H. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada) 2014/9/7-11, 国外.
 49. Physical and functional interaction between an OTU deubiquitinase and HCV NS5A protein. ポスター, Sianipar I R, Shoji I, Matsui C, Minami N, Deng L, Hotta H. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada) 2014/9/7-11, 国外.
 50. Determinants of specific interaction between hepatitis C virus NS5A and HNF-1 α protein. ポスター, Matsui C, Shoji I, Sianipar I R, Minami N, Deng L, Hotta H. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada) 2014/9/7-11, 国外.
 51. Chalepin and pseudane IX isolated from *Ruta angustifolia* leaves inhibit hepatitis C virus replication. ポスター, Wahyuni T S, Widayawaruyanti A, Lusida M I, Fuad A, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hayashi Y, Aoki C, Hotta H. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara, Nara (Japan) 2014/9/23-26, 国外.
 52. Difference in the prevalence of hepatitis B and C virus infections among hemodialysis patients from private hemodialysis units in Surabaya, Indonesia. ポスター, Utsumi T, Lusida M I, Yano Y, Wahyuni R M, Istimagfiroh A, Rinonce H T, Amin M, Juniastuti, Pranawa, Aditiawardana, Tjempakasari A, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara, Nara (Japan) 2014/9/23-26, 国外.
 53. Serologic and genotype analysis of hepatitis B virus among mothers with HBsAg positive and their family. 口頭, Amin M, Hadikusumo A A, Juniastuti, Wahyuni R M, Magfiroh A I, Utsumi T, Yano Y, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H, Lusida M I. The 6th International Seminar of Indonesian Society for Microbiology, Padang (Indonesia) 2014/10, 国外.
 54. Serological markers of hepatitis A, B, C, and E viruses in highlanders of Papua, Indonesia. 口頭, Utsumi T, Meilani, Amin M, Lusida M I, Istimagfiroh A, Wahyuni R M, Yano Y, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. The 6th International Seminar of Indonesian Society for Microbiology, Padang (Indonesia) 2014/10, 国外.
 55. B型肝炎ウイルス X タンパク質の新規結合因子抗酸化酵素ペルオキシレドキシシン 1(Prdx1)の同定と機能解析. 口頭, Deng L, 甘翔, 篠崎健太, 勝二郁夫, 堀田博. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
 56. B型肝炎ウイルス X タンパク質とヒストンメチル基転移酵素 SMYD3 の相互作用の解析. ポスター, 林美和子, Deng L, 篠崎健太, 陳明, 勝二郁夫, 堀田博. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
 57. C型肝炎ウイルス感染による TGF- β スーパーファミリーにおける Smad2/3 と Smad1/5/9 経路の脱制御とその分子機序の解明. 口頭, 松岡陽子, Deng L, 朝日朱美, 青木千恵, 勝二郁夫, 堀田博. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
 58. C型肝炎ウイルスによるミトコンドリア介在性アポトーシス誘導機構の解明. 口頭, 甘翔, Deng L, 陳明, 勝二郁夫, 堀田博. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
 59. C型肝炎ウイルス感染による Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 α 蛋白質の選択的分解機構. ポスター, 松井千絵子, 勝二郁夫, Sianipar IR, 南 奈苗, Deng L, 堀田博. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
 60. HCV NS5A interacts with lysine methyltransferase SMYD3 and transcriptionally activates the protein disulfide isomerase gene AGR3. Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. 第 62

回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.

61. HCV NS5A protein physically and functionally interacts with an OTU deubiquitinase. ポスター, Sianipar IR, Shoji I, Matsui C, Minami N, Deng L, Hotta H. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
62. Full genome characterization and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in gibbon and its caretaker in Indonesia. ポスター, 内海孝子, Wahuni RM, Lusida MI, 矢野嘉彦, Priambada N, Amin M, Purwono PB, Istimafiroh A, Maghfirah A, Soetjipto, 堀田博, 林祥剛. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014/11/10-12, 国内.
63. *Aspergillus terreus* 抽出液及びその精製物ロバスタチンは高濃度で C 型肝炎ウイルス感染性粒子の放出を促進する. 口頭, 青木千恵, Hanafi M, Kardono LBS, 清水洋子, Sudarmono P, 堀田博. 第 67 回日本細菌学会関西支部総会学術集会, 西宮, 2014/11/22, 国内.
64. C 型肝炎ウイルスによる HNF-1 α 蛋白質の選択的分解機構の解. ポスター, 勝二郁夫, 松井千絵子, Sianipar IR 南奈苗, Deng L, 堀田博. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2014/11, 国内.
65. Chalepin and pseudane IX isolated from *Ruta angustifolia* show synergistic activity against hepatitis C virus in combination with Interferon- α , Cyclosporine A and Ribavirin. 口頭, Wahyuni T S, Widyawaruyanti A, Lusida M I, Fuad A, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hayashi Y, Aoki C, Hotta H. Inaugural Symposium of The Phytochemical society of Asia 2015, Tokushima (Japan) 2015/8/30-9/2, 国外.
66. Peroxiredoxin 1 negatively regulates hepatitis B virus replication through interaction with HBx. ポスター, Deng L, Gan X, Shoji I, Hotta H. 2015 International Meeting Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Bad Nauheim (Germany) 2015/10/4-8, 国外.
67. MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. ポスター, Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. The 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Strasbourg (France) 2015/10/9-13, 国外.
68. Physical and functional interaction between hepatitis C virus NS5A protein and ovarian tumor protein deubiquitinase 7B. ポスター, Sianipar I R, Matsui C, Minami N, Xiang G, Deng L, Hotta H, Shoji I. The 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Strasbourg (France) 2015/10/9-13, 国外.
69. A single-amino-acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupts physical and functional interaction with the transcription factor HNF-1 α . ポスター, Matsui C, Sianipar I R, Minami N, Deng L, Hotta H, Shoji I. The 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Strasbourg (France) 2015/10/9-13, 国外.
70. Cholesterol-lowering statins enhance HCV virion release from infected cells through activation of ERK5. ポスター, Aoki C, Hanafi M, Kardono L B S, Dewi B E, Sudarmono P, Shimizu Y, Wakita T, Hotta H. The 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Strasbourg (France) 2015/10/9-13, 国外.
71. *Aspergillus terreus* からの精製物質ロバスタチンは C 型肝炎ウイルス感染性粒子放出を促進する. 口頭, 青木千恵, Hanafi M, Kardono LBS, 清水洋子, Sudarmono P, 堀田博. 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 2015/3/25-28, 国内.
72. Inhibition of hepatitis C virus replication by Chalepin and Pseudane IX isolated from *Ruta angustifolia* leaves. 口頭, Wahyuni TS, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hayashi Y, Aoki C, Hotta H. 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 2015/3/25-28, 国内.
73. HCV infection upregulates MAPK phosphatase 3, leading to dephosphorylation of FoxO1. 口頭, Chen M, Deng L, Shoji I, Hotta H. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡, 2015/11/22-24, 国内.
74. Lovastatin enhances HCV virion release from infected cells through activation of ERK5. 口頭, Aoki C, Hanafi M, Kardono L, Sudarmono P, Shimizu Y, Wakita T, Hotta H. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡, 2015/11/22-24, 国内.
75. Peroxiredoxin 1, a novel binding partner of HBx, is a negative regulator of HBV replication. 口頭, Deng L, Gan X, Shoji I, Hotta H. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡, 2015/11/22-24, 国内.
76. A novel pathway for lipid droplet formation induced by hepatitis C virus. 口頭, Matsui C, Sianipar IR, Minami N, Deng L, Hotta H, Shoji I. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡, 2015/11/22-24, 国内.

77. Role of NS5A tyrosine phosphorylation in hepatitis C virus particle assembly. ポスター, Yamauchi S, Takeuchi K, Chihara K, Xuedong S, Honjoh C, Yoshiki H, Hotta H, Sada K. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡, 2015/11/22-24, 国内.
78. Peroxiredoxin 1 negatively regulates hepatitis B virus replication through interaction with HBx. 口頭, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 4th JAPAN-TAIWAN Research Symposium on Hepatitis B Virus, Taipei (Taiwan), 2016/4/9-10, 国外.
79. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. 口頭, Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. The 11th Japan-China International Conference of Virology, Kanonji (Japan), 2016/7/1-2, 国外.
80. Peroxiredoxin 1 is a guardian of the host cell against HBV infection. ポスター, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 2016 International HBV Meeting. The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Seoul (Korea), 2016/9/21-24, 国外.
81. Upregulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. ポスター, Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto (Japan), 2016/10/11-15, 国外.
82. Anti-hepatitis C virus compounds from *Ruta angustifolia* mediate a synergistic effect in combination with current direct-acting antiviral agents. ポスター, Wahyuni T S, Widyawaruyanti A, Lusida M I, Fuad A, Deng L, Matsui C, Fuchino H, Kawahara N, Shoji I, Hotta H. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto (Japan) 2016/10/11-15, 国外.
83. Antiviral activities of the scorpine-like peptide Smp 76 isolated from *Scorpio maurus palmatus* against dengue virus and hepatitis C virus. ポスター, Hotta H, El-Bitar AA, Sarhan MM, Rahman MA, Possani LD, Chen M, Deng L, Utsubo CA. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto (Japan) 2016/10/11-15, 国外.
84. Peroxiredoxin 1, a novel HBx-interacting protein, negatively regulates HBV replication through acceleration of HBV RNA degradation. 口頭, Deng L, Gan X, Chen M, Shoji I, Hotta H. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016/10/23-25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 薬用植物資源の抗 C 型肝炎ウイルス活性について. 堀田博. 薬用植物フォーラム 2015, 筑波, 2015/7/14, 国内.
2. International Collaborative Research on Infectious Diseases – J-GRID (MEXT), SATREPS (JST/JICA), A*STAR (Singapore), JSPS Programs – Hotta H. Kobe University Global-Link Forum in Taipei, Taipei (Taiwan) 2015/12/3-4, 国外.
3. Anti-flavivirus compounds from natural resources, Hotta H, Yogyakarta, Indonesia, Kobe University Academic Research and Education Forum (KUAREF) Pre-conference, 2016/12/21, 国外.

4.

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 肝炎等克服実用化研究事業 (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) HBV 生活環の解析とその病態形成における意義
(英語) Analysis of HBV life cycle and its significance in HBV-infected
hepatocytes

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 講師 巽 智秀

所属 役職 氏名 : (英語) Osaka University Associate Professor Tomohide Tatsumi

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）

研究開発代表者：国立感染症研究所・脇田 隆字 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 0 件）

1. 巽 智秀、竹原徹郎. [特集 肝胆膵疾患とオートファジー] B型・C型ウイルス性肝炎におけるオートファジー. 肝胆膵, 2016, 73(2), 201-206, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 微生物病研究所・助教・岡本 徹
所属 役職 氏名：(英語) Research Institute for Microbial Diseases・
Assistant Professor・Toru Okamoto

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)

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

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌0件、国際誌2件)

1. *Kouwaki T, *Okamoto T, Ito A, Sugiyama Y, Yamashita K, Suzuki T, Kusakabe S, Hirano J, Fukuhara T, Yamashita A, Saito K, Okuzaki D, Watashi K, Sugiyama M, Yoshio S, Standley DM, Kanto T, Mizokami M, Moriishi K, Matsuura Y. Hepatocyte factor JMJD5 regulates HBV replication through interaction with HBx, *J Virol.* 90(7):3530-42 (2016) (*equally contribution)
2. Dobashi-Okuyama K, Kasai H, Tanaka T, Yamashita A, Yasumoto J, Chen W, Okamoto T, Maekawa S, Watashi K, Wakita T, Ryo A, Suzuki T, Matsuura Y, Enomoto N, Moriishi K, Hepatitis B virus efficiently infects non-adherent hepatoma cells via human sodium taurocholate cotransporting polypeptide *Sci Rep* Nov 23(5):17047 (2015)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(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

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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人山梨大学 大学院総合研究部 第一内科・教授 榎本 信幸
所属 役職 氏名：(英語) Nobuyuki Enomoto, M.D., PhD., Professor, First Department of Internal
Medicine, Graduate School of Medical and Engineering Science, University of Yamanashi

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

成果の概要(総括研究報告)

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

HBV 変異体の解析において、H28年度は特に病態と関連する preS 領域における mapping を行い、病態進展と最も関連する preS 責任領域 132-141 を同定した。さらに核酸アナログ治療によって HBV-DNA 検出が困難なため preS 変異解析が困難な症例における、HBV-RNA を利用した HBV ゲノム解析の可能性を示した。

In this year H28, we disclosed that preS 132-141 amino acid region to be most responsible for disease progression in the HBV preS genome through deep sequencing study using clinical samples. Moreover, we demonstrated the possibility that HBV-RNA detected in the patients' sera even under the nucleoside analogue therapy could be used as a tool for viral genome sequencing and mutation analysis.

II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 件)

1. Ichikawa S, Motosugi U, Enomoto N, Matsuda M, Onishi H. Noninvasive hepatic fibrosis staging using mr elastography: The usefulness of the bayesian prediction method. J Magn Reson Imaging 2016.
2. Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, Sakita S, Enomoto N, et al. Complex Pattern of Resistance-Associated Substitutions of Hepatitis C Virus after Daclatasvir/Asunaprevir Treatment Failure. PLoS One 2016;11:e0165339.

3. Komiyama Y, Kurosaki M, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Yasui Y, Tamaki N, Enomoto N, et al. Prediction of diuretic response to tolvaptan by a simple, readily available spot urine Na/K ratio. PLoS One 2017;12:e0174649.
4. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Enomoto N, et al. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology 2017.
5. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Enomoto N, et al. Induction of IFN-lambda3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. Gut 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Mapping the region responsible for disease progression in the HBV preS1/S2 genome by deep sequencing
Poster presentation
Yuichiro Suzuki, Shinya Maekawa, Mitsuaki Sato, Masaru Muraoka, Shuya Matsuda, Natsuko Nakakuki, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto.
23rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEPATITIS C VIRUS AND RELATED VIRUSES, Kyoto, Japan 2016 Oct 11-14

(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

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 ii
(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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 学術研究院医歯学域医学系 教授 馬場 昌範
所属 役職 氏名：(英語) Research and Education Assembly, Medical and Dental Sciences Area,
Research Field in Medicine and Health Sciences
Professor Masanori Baba

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) カプシド蛋白を標的とした抗HBV薬の同定と開発
開発課題名：(英語) Identification and development of anti-HBV agents targeting viral
capsid proteins

研究開発分担者 (日本語) 学術研究院医歯学域医学系 特任助教 外山 政明
所属 役職 氏名：(英語) Research and Education Assembly, Medical and Dental Sciences Area,
Research Field in Medicine and Health Sciences
Specially Appointed Research Associate Masaaki Toyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Kasula M, Toyama M, Samunuri S, Rozy F, Yadav M, Bal C, Jha AK, Baba M, Sharon A. Synthesis and anti-HBV activity of α -stereoisomer of aristeromycin based analogs. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26 (16), 3945-3949.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Neplanocin A derivatives as selective inhibitors of HBV with a novel mechanism of action,

ポスター, Toyama M, Hamasaki T, Okamoto M, Baba M, Watashi K, Wakita T, Yamashita A, Moriishi K, Sharon A. 29th International Conference on Antiviral Research, 2016/04/18, 国外.

2. ピリミドトリアジン誘導体の抗 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, 脇田隆宇, 馬場昌範, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/05/13, 国内.
3. 抗 HBV 効果を有するピリミドトリアジン誘導体の同定, 口頭, 外山政明, 榊原紀和, 濱崎隆之, 岡本実佳, 渡士幸一, 脇田隆宇, 馬場昌範, 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016/09/01, 国内.
4. A novel neplanocin A deriveatives 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, 2016/09/22, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 抗ウイルス薬研究の歩みと最近の話題, 馬場昌範, 第 57 回日本臨床ウイルス学会, 2016/06/18, 国内.
2. 抗ウイルス薬の研究と最近の進歩, 馬場昌範, 第 40 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム, 2016/08/27, 国内.

(4) 特許出願

1. PCT/JP2016/069793

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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 香川薬学部 講師 榊原 紀和

所属 役職 氏名：(英語) Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Norikazu Sakakibara

実施期間：平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新規カプシド形成阻害型抗HBV薬剤の開発

開発課題名：(英語) A new series of heterocyclic analogs as anti-HBV agents targeting at capsid assembly

研究開発分担者 (日本語) 香川薬学部 講師 榊原 紀和

所属 役職 氏名：(英語) Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Norikazu Sakakibara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

A series of novel 4-substituted 2-arylamino-3,4-dihydro-8-methyl-6*H*-pyrimido[1,2-*a*]-1,3,5-triazin-6-one derivatives were designed and synthesized as inhibitors of HBV capsid assembly. Some of these compounds showed good-to-moderate activity with EC₅₀ values in the submicromolar range.

研究開発代表者： 機関名：国立感染症研究所 所属：副所長 氏名：脇田 隆宇 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(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

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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究

(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) アクバル シェイクモハマドファズレ 研究部 主任研究員

所属 役職 氏名：(英語) Dr. Sheikh Mohammad Fazle Akbar, MD, PhD

Principal Investigator, Department of Medical Sciences,
Toshiba General Hospital

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語) Mechanism of chronic HBV-infection

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

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

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6件）

1. Akbar SM, Al-Mahtab M, Jahan M, Yoshida O, Hiasa Y. Novel insights into immunotherapy for hepatitis B patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016, 10(2):267-76.
2. Al-Mahtab M, Akbar SM, Grag H Influence of variceal bleeding on natural history of ACLF and management options *Hepatol Int*. 2016 , 10(3); 436-439
3. Shimakawa Y, Njai HF, Takahashi K, Berg L, Ndow G, Jeng-Barry A, Ceesay A, Tamba S, Opoku E, Taal M, Akbar SM, Arai M, D'Alessandro U, Taylor-Robinson SD, Njie R, Mishiro S, Thursz MR, Lemoine M. Hepatitis E virus infection and acute-on-chronic liver failure in West Africa: a case-control study from The Gambia *Aliment Pharmacol Ther*. 2016, 43(3):375-384
4. Shrestha A, Lama TK, Gupta BP, Sapkota B, Adhikari A, Khadka S, Shrestha SM, Maharjan KG, Karmacharya P, Akbar SM. Hepatitis E virus outbreak in postearthquake Nepal: is a vaccine really needed? *J Viral Hepat*. 2016, 23(6):492
5. Cox IJ, Aliev AE, Dawood M, Al-Mahtab M, Akbar SM, Rahman S, Riva A, Williams R, Taylor-Robinson SD. Urinary nuclear magnetic resonance spectroscopy of a Bangladeshi cohort with hepatitis-B hepatocellular carcinoma: A biomarker corroboration study. *World J Gastroenterol* . 2016, 22(16): 4191-4200
6. Jahan M, Islam MA, Akbar SM, Takahashi K, Tabassum S, Rahman A, Haque MA, Biswas J, Mishiro S, Al-Mahtab M. Anti-HBc screening of blood donors in Bangladesh: Relevance to containment of HBV propagation. *J Clin Exp Hepatol*. 2016, 6(2):115-8

(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 – Entry Inhibitors, 口頭（シンポジウム）, Akbar SM, 4th Annual Scientific Meeting, South Asian Association for the Study of the Liver (SAASL), Vellore, Chennai, India, 2016.09.16~17, 国外.
2. Immunotherapy for HBV, 口頭（基調講演）, Akbar SM, 24th Annual Scientific Meeting Indian National Association for Study of the Liver, Delhi, India, 2016-08-05~07, 国外.
3. Immunology of liver: Clinical implication, 口頭（シンポジウム）, Akbar SM, 24th Annual Scientific Meeting Indian National Association for Study of the Liver, Delhi, India, 2016-08-05~07, 国外.
4. Therapeutic vaccines against chronic hepatitis B virus and related complications, 口頭 Akbar SM, 10th Euro Global Summit and Expo on Vaccines & Vaccination, Rome, Italy, 2016-06-16~18, 国外.
5. Designing Evidence-based Immune Therapy for Chronic HBV infection and beyond, 口頭(シンポジウム) , Akbar SM, 2nd Symposium on Viral Hepatitis, Varadero, Cuba, 2016-05-19~22, 国外.
6. Dissection of global HBV pathogenesis and ongoing therapeutic modules for proof of concept

regarding new and novel therapies, 口頭 (シンポジウム) , Akbar SM, Turkish Society of Hepato Bilio Pancreatology, Antalya, Turkey, 2016-04-28~31, 国外.

7. Evidence-Based Immune therapy for chronic hepatitis B; From concept to drug registration, 口頭 (シンポジウム) , Akbar SM, 4th Japan-Taiwan Research Symposium on Hepatitis B Virus Symposium Taipei, Taiwan, 2016-04-09~10, 国外.
8. Immune Therapy for Chronic Hepatitis B; Proof of Concept, Clinical Trials, Follow up and Drug Registration, 口頭, Akbar SM, The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Oral, Tokyo, Japan, 2016-02-20~24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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) B型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 北海道大学病院 助教 森川賢一
所属 役職 氏名： (英語) Hokkaido University Hospital Assistant Professor Kenichi Morikawa

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) B型肝炎ウイルス感染により誘導される宿主因子の網羅的プロテオーム解析
開発課題名： (英語) Exhaustive proteome analysis of host factor which are induced by HBV

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・副所長・脇田隆字 総括研究報告を参照。

- HBV 誘導細胞株では、HBV 発現誘導時に G0/G1 期の細胞が増加していた。

We identified the increased cells in the G0/G1 phase in the presence of replicating HBV.

- HBV 誘導細胞株では、細胞内 homeostasis は autophagy によって保たれている可能性が示唆された。

Our results indicated that autophagy might play an important role in maintenance of homeostasis of HBV induced cells.

- HBV 培養細胞モデルでは、汎遺伝子型で IFN 誘導・応答系を抑制していた。

Our results indicated that impairing host innate immune response was common to among HBV genotypes.

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 5 件、国際誌 11 件）

<英文原著論文>

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

8. Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatology Res.* 2016, 46(13), 1294-1303.
9. Morikawa K*, Suda G, Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: host factors and druggable targets. *Hepatology Res.* 2016, 46(9), 871-7.
10. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, Shinada K, Tateyama M, Konno J, Tsukuda Y, Yamasaki K, Kimura M, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Terashita T, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016, 51(7), 733-40.

<和文原著論文>

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

<和文解説/特集>

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

<著書>

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

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ症例における肝発癌因子の検討, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/5, 国内.
2. 免疫抑制作用のある薬剤使用に伴う HBV 再活性化の現状, 口頭, 中井正人, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
3. ジェノタイプ 1b 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Ombitasvir(OBV)+Paritaprevir(PTV)+Ritonavir(r)併用療法の治療効果・安全性の検討, 口頭, 川岸直樹, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
4. 肝腫瘍発見を契機に診断されたサルコイドーシスの 1 例, 口頭, 出水孝章, 森川賢一, 大原正嗣, 梅村真知子, 川岸直樹, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 小川浩司, 坂本直哉, 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2017/3/4, 国内.
5. 高齢者ジェノタイプ 2 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Sofosbuvir(SOF)+Rivabirin(RBV)併用療法の治療効果・安全性の検討, 口頭, 荘 拓也, 須田剛生, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 川岸直樹, 伊藤 淳, 中井正人, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 41 回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016/12/8, 国内.

6. 肝細胞癌合併ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の抗ウイルス療法および再発の検討, 口頭, 森川賢二, 小川浩司, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸, 2016/11/5, 国内.
7. ジェノタイプ 2 型 C 型肝炎・肝硬変に対する Sofosbuvir(SOF)+Rivabirin(RBV)併用療法の治療効果の検討, ポスター, 荘 拓也, 山本義也, 永坂 敦, 古家 乾, 吉田純一, 常松 泉, 伊藤 淳, 中井正人, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 58 回日本消化器病学会大会), 神戸, 2016/11/4, 国内.
8. 核酸アナログ製剤による HBs 抗原の低下作用, ポスター, 小川浩司, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間) (第 20 回日本肝臓学会大会), 神戸, 2016/11/4, 国内.
9. Efficacy and safety of IFN-free direct acting antivirals therapy for patients with renal impairment, 口頭, Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/13, 国内.
10. Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus, ポスター, Morikawa K, Suda G, Gouttenoire J, Moradpour D, Sakamoto N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Kyoto, Japan, 2016/10/12, 国内.
11. 肝細胞癌治療後の HCV-SVR 症例の検討～IFN based therapy と DAA を比較して～, 口頭, 中井正人, 川岸直樹, 大原正嗣, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2016/9/3, 国内.
12. HIV/HBV 重複感染症例に対する TDF/FTC の治療効果, 口頭, 小川浩司, 川岸直樹, 大原正嗣, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 遠藤知之, 坂本直哉, 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2016/9/3, 国内.
13. IFN 治療後の HCV-SVR 後発癌予測因子と DAA 治療例における発癌高危険群の予測, 口頭, 中井正人, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 小川浩司, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/2, 国内.
14. 初発肝細胞癌の成因別検討, 口頭, 小川浩司, 大原正嗣, 川岸直樹, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤 淳, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/2, 国内.
15. 進行肝癌における Sorafenib+5-FU 併用療法の検討, 口頭, 荘 拓也, 小川浩司, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 52 回日本肝癌研究会, 東京, 2016/7/1, 国内.
16. B 型肝炎ウイルスの遺伝子型に基づいた細胞内宿主因子動態から臨床病態への応用, 口頭, 森川賢二, 梅村真知子, 坂本直哉, 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016/5/19, 国内.
17. 慢性肝疾患の高ガンマグロブリン血症における成因と肝障害の影響, ポスター, 土肥弘義, 林栄一, 荒井潤, 打越学, 森川賢一, 江口潤一, 伊藤敬義, 吉田仁, 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016/5/19, 国内.
18. C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法による肝線維化指標の改善効果, 口頭, 小川浩司, 出水孝章, 梅村真知子, 伊藤 淳, 佐藤史幸, 常松聖司, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/23, 国内.
19. B 型肝炎ウイルス排除に向けて～創薬への新知見～, 口頭, 森川賢一, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

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

(4) 特許出願

対象なし

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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究
(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 豊田 哲也、(医)さわらび会福祉村病院長寿医学研究所、副所長
所属 役職 氏名 : (英語) Tetsuya Toyoda, Vice president, Fukushima Hospital Choku Medical
Institute

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 ポリメラーゼの生化学的特徴の解析と阻害剤スクリーニング、阻害機
構の解明

開発課題名 : (英語) Characterization of HBV polymerase and development of high throughput
screening system of its inhibitors.

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・副所長・脇田隆字 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (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

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) B型肝炎ウイルスの感染複製増殖機構の解明に関する研究

(英語) Study for mechanistic analysis on Hepatitis B Virus life cycle

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学エイズ学研究センター 准教授 有海 康雄

所属 役職 氏名： (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Associate Professor, Yasuo Ariumi

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) HBV ゲノムの核内維持機構の解析

開発課題名： (英語) Study on the HBV genome in the human nucleus

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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

We identified several host factors, including INI1, Rad18, Rad51, and MOV10, as well as DDX3 RNA helicase as HBx binding proteins. These host factors bound to HBx and altered the HBx subcellular localization. Indeed, DDX3 and MOV10 sequestered HBx from nucleus to cytoplasmic P-body to lead the restriction of HBV replication.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

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

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

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

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

- (4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

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

(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型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究

(英語) Pathophysiological and molecular mechanism of HBV-related liver disease

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座

所属 役職 氏名：(英語) 寄附講座教授 朝比奈 靖浩

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 16 件)

1. Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, Orito E, Joko K, Kojima Y, Kimura H, Uchida Y, Hasebe C, Asahina Y, Izumi N. Hepatitis B Surface Antigen Reduction by Switching from Long-term Nucleoside/nucleotide Analog Administration to Pegylated Interferon. ***J Viral Hepat* 2017 Feb 15.**
2. 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 W, 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, on behalf of the Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide association study identifies 1 a TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2017 Feb 2.
3. Murakawa M, [Asahina Y](#), Nagata H, Nakagawa M, Kakinuma S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Otani S, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Sato A, Itsui Y, Azuma S, Nouchi T, Furumoto Y, Asano T, Chuganji Y, Tohda S, Watanabe M. ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin. *Hepatol Res* 2017 Jan 27.
 4. Murakawa M, [Asahina Y](#), Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano A, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda T, and Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 2017 early view on Feb 27.
 5. Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, Sakita S, Okushin H, Satou T, Hisai H, Abe T, Tsuji K, Tamada T, Kobashi H, Mitsuda A, Ide Y, Ogawa C, Tsuruta S, Takaguchi K, Murakawa M, [Asahina Y](#), Enomoto N, Izumi N. Complex pattern of resistance-associated substitutions of hepatitis C virus after daclatasvir/asunaprevir treatment failure. *PLoS One* 2016; 11: e0165339.
 6. Nitta S, [Asahina Y](#), Matsuda M, Yamada N, Sugiyama R, Masaki T, Suzuki R, Kato N, Watanabe M, Wakita T, Kato T. Effects of Resistance-Associated NS5A Mutations in Hepatitis C Virus on Viral Production and Susceptibility to Antiviral Reagents. *Sci Rep* 2016; 6: 34652.
 7. Goto F, Kakinuma S, Miyoshi M, Tsunoda T, Kaneko S, Sato A, Asano Y, Otani S, Azuma S, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, [Asahina Y](#), Watanabe M. Bone Morphogenetic Protein-4 Modulates Proliferation and Terminal Differentiation of Fetal Hepatic Stem/Progenitor Cells. *Hepatol Res* 2016 Sep 27.
 8. Takada H, Tsuchiya K, Yasui Y, Nakakuki N, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, [Asahina Y](#), Enomoto N, Izumi N. Irregular vascular pattern by contrast-enhanced ultrasonography and high serum Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein level predict poor outcome after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 3111-3120.
 9. Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Goto F, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Seishin Azuma S, Kakinuma S, Tojo N, Tohda T, [Asahina Y](#), Watanabe M, the Ochanomizu Liver Conference Study Group. Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatol Int* 2016;10: 956-964.

10. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell line as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci Rep* 2016; 6:29358.
11. Taniguchi M, Tasaka-Fujita M, Nakagawa M, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Nitta S, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Mori K, Yagi S, Kakinuma S, Asahina Y, Watanabe M. Evaluation of Interferon Resistance in Newly Established Genotype 1b Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 5-11.
12. Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto O, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 Mediates Formation of Bile Ducts and Hepatic Maturation of Fetal Hepatic Progenitor Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 1062-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.105.
13. Kawai-Kitahata F*, Asahina Y*, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. *These authors contributed equally to this study. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *J Gastroenterol* 2016; 51: 473-86. doi: 10.1007/s00535-015-1126-4.
14. Azuma S, Asahina Y, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Kaneko S, Nagata H, Goto F, Ootani S, Kawai-Kitahata F, Taniguchi M, Murakawa M, Watanabe T, Tasaka-Fujita M, Itsui Y, Nakagawa M, Watanabe M. Efficacy of additional radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2016; 46: 312-9. doi: 10.1111/hepr.12566.
15. Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res* 2016; 46: 129-165.
16. Asahina Y and Watanabe M. Need for appropriate programs for prevention of hepatitis B infection: lessons from the latest nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 12-13.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Asahina Y. Recent progress in anti-HCV therapy and challenges toward HCC eradication. Academic Forum of Liver Disease in Northeast China and the Annual Convention for the Study of Liver Diseases in Jilin Province in 2016. Oct 29 2016, Changchun, China. 口頭. 国外.
2. Asahina Y. Hepatocarcinogenesis after hepatitis C viral eradication. The 10th APASL Single

- Topic Conference. June-8, 2016, Kaoshiung, Taiwan. 口頭. 国外.
3. Seto WK, Asahina Y, Peng, Stanciu CYC, Abdurakhmanov D, Flaherty JF, Kim K, Gaggar A, Subramanian M, Tabak F, Tuan T, Nguyen TT, Chan HLT. Reduced changes in bone mineral density in CHB patients receiving tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA. 口頭. 国外.
 4. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M. Genetically modified human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cell lines as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA. ポスター. 国外.
 5. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyoshi M, Asano Y, Nagata H, Goto F, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma AS, Watanabe M. A model for interaction between HBV and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. The 51th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2016). April 2016, Barcelona, Spain. ポスター. 国外.
 6. 朝比奈靖浩. 基調講演 C型慢性肝疾患における抗ウイルス療法と発癌抑制効果: ポストC型肝炎ウイルス時代における今後の課題. 第52回日本肝臓学会, 東京, 2016年7月. 口頭. 国内.
 7. 新田 沙由梨, 加藤 孝宣, 朝比奈 靖浩. 特別企画 未来を担うエキスパートに学ぶ C型慢性肝炎治療における薬剤耐性変異ウイルスに関する課題と対策. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
 8. 東 正新, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. ワークショップ 非ウイルス性肝癌の現況と治療戦略 非B非C型肝細胞癌の臨床背景. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
 9. 村川 美也子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. パネルディスカッション B型肝炎 根治を目指して HBV関連肝疾患における核酸アナログ治療効果と肝発癌の関連. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
 10. 中川 美奈, 村川 美也子, 朝比奈 靖浩. パネルディスカッション C型肝炎の残された問題点 C型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の効果と安全性の検討. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
 11. 金子 俊, 柿沼 晴, 朝比奈 靖浩. ワークショップ B型肝炎治療のアップデート HBV排除にむけたヒトiPS細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた培養系の開発. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
 12. 永田 紘子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. ワークショップ 肝疾患バイオマーカーの新知見 C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療後の発癌予測因子の検討. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
 13. 北畑 富貴子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. パネルディスカッション 肝炎ウイルス制御下時代の肝癌診療 宿主ゲノム変異の網羅的解析からみたウイルス制御下における発癌の検討. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.

14. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 統合プログラム C 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療の意義の検討. 第 20 回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016 年 11 月. 口頭. 国内.
15. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 新規技術を用いた肝疾患診療の未来 診断から治療へ C 型慢性肝炎に対する IFN-based/free 治療の比較と Mac2 Binding Protein(M2BP)Gi の有用性の検討. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
16. 金子 俊, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. B 型肝炎ウイルス排除にむけて 創薬への新知見 ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた創薬を目指した HBV 感染培養研究. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
17. 新田 沙由梨, 朝比奈 靖浩, 加藤 孝宣. ウイルス性肝炎研究の新戦略 HCV NS5A 阻害剤耐性変異株の特徴と薬剤感受性に関する検討. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
18. 北畑 富貴子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 肝癌の病態解明を見据えた新戦略 肝細胞癌の病態に関連する宿主ゲノム変異と B 型肝炎ウイルス X 蛋白の機能解析. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
19. 村川 美也子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. C 型肝炎治療の新時代と将来への展望 C 型慢性肝炎治療後の発癌リスクを考慮した治療戦略. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
20. 永田 紘子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. ワークショップ 明日から役立つ肝臓病理 Viral Hepatitis ウイルス性肝炎の線維化診断における M2BPGi の意義とその機序における病理学的考察. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
21. 新田 沙由梨, 朝比奈 靖浩, 加藤 孝宣. パネルディスカッション C 型肝炎治療の問題点 NS5A 阻害剤耐性変異の HCV ライフサイクルへの影響と薬剤感受性の解析. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
22. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. シンポジウム C 型肝炎治療の新時代に向けて C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の効果と安全性の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
23. 金子 俊, 柿沼 晴, 朝比奈 靖浩. シンポジウム B 型肝炎研究の Up-To-Date ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた新たな HBV 感染培養系モデル. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
24. 朝比奈 靖浩. 特別企画 抗ウイルス療法による発癌抑制効果. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 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