

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦 ……	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 ……	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 ……	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 ……	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 ……	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 ……	720
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 ……	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 ……	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 ……	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 ……	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 ……	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 ……	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 ……	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 ……	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 ……	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 ……	939
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 ……	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間 正充 …… 1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 …… 1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾 和人 …… 1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 …… 1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 …… 1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 …… 1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 …… 1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 …… 1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 …… 1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 …… 1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 …… 1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 …… 1115

C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発

所属 国立感染症研究所ウイルス第二部

研究者 脇田 隆宇

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 効率よく複製可能な HCV、JFH-1 株を用いて、培養細胞における HCV の全長ウイルス RNA 複製系および感染系を確立し、その機構を解析する。そして、ウイルスの感染、複製増殖に関与する宿主およびウイルスの因子を同定し、新たな抗ウイルス治療法の標的を探索する。

分担研究者

(1) 名古屋市立大学大学院医学研究科

溝上 雅史

(2) 国立感染症研究所ウイルス第二部

勝二 郁夫

(3) 東レ株式会社医薬研究所

曾根 三郎 (平成16～17年度)

望月 英典 (平成18年度)

A. 研究目的

HCV は日本では 200 万人、世界中で 17000 万人にのぼる感染者が存在する。感染すると高率に持続感染化し、多くの症例で慢性肝炎から肝細胞癌を発症する。その治療はインターフェロンおよびリバビリン以外に無く、その効果はいまだ不十分である。新たな治療法の開発が望まれているが、HCV の良いウイルス培養系が無いことが妨げになってきた。最近、HCV レプリコンシステムが開発され、培養細胞内で HCV 遺伝子の持続的な複製が可能となり、この系により HCV に対する抗ウイルス薬の培養細胞でのスクリーニングや評価が初めて可能となった。し

かし、HCV 全長遺伝子を効率よく複製する実験系および HCV の感染増殖系は未だに存在しない。我々は、これまでウイルス培養に感染材料として用いてきたウイルス株の増殖能の低さと、感染させる細胞の感受性の低さが問題と考えた。HCV はその遺伝子配列に多様性を持ち、株間でその増殖能力や薬剤反応性が異なる。そこで我々は HCV による劇症肝炎の患者から分離された株に注目した (JFH-1 株)。最近開発された RNA レプリコンによりこの JFH-1 株を解析すると、慢性肝炎患者から分離された株に比べ、はるかに効率的な複製・増殖が可能であった (Kato T, Gastroenterology 2003, 125:1808-1817)。この JFH-1 株を用いることにより、培養細胞で安定し、再現性のある増殖が可能なウイルス感染・複製系の構築が可能になると考えた。そこで本研究の目的は、これまでにない高い効率で培養細胞において複製可能な JFH-1 株を用いて、全長 HCV 遺伝子の培養細胞におけるウイルス RNA 複製系および感染系を確立し、その機構を解析し、新たな抗ウイルス戦略の構築に供することである。

B. 研究方法

1. HCV の全長ウイルス RNA の培養細胞での複製増殖およびウイルス培養：全長 RNA を培養細胞に導入した。培養上清中のウイルス量を定量した。チンパンジーおよびヒト肝細胞をもつキメラマウスを用いて *in vivo* の感染実験を行う。
2. HCV の感染過程の解析：CD81 およびグリコサミノグリカンの HCV 感染への関与を解析する。
3. HCV RNA 複製に関与する細胞性因子の同定：2 種類のプロテオーム解析をおこなった。第一にレプリコン細胞と Huh7 細胞（親細胞）の比較。第二にレプリコン細胞において、増殖期と非増殖期の比較をおこなった。
4. HCV 感染複製に関与するウイルス側因子の同定：培養細胞で複製効率の良い JFH-1 株と、複製効率の低い株（J6CF 株）のウイルス遺伝子領域を組み換えて、RNA 複製効率に影響するウイルス遺伝子領域を同定した。
5. 三次元培養系を用いた全長ウイルスゲノム HCV レプリコン細胞の培養と HCV RNA 複製および感染性の評価：全長ウイルスゲノム HCV レプリコン細胞を三次元培養系にて培養し、HCV RNA, HCV タンパクの発現を測定し、HCV RNA 複製を比較した。また、培養上清を naïve な Huh7 細胞に接種し、感染性が成立するか検討した。
6. 全長ウイルス複製系および感染系を用いた抗ウイルス薬の探索および抗ウイルス療法の開発：ウイルス感染実験系、レプリコンなどを用いて、新規抗ウイルス物質を探索した。
7. HCV レプリコンを用いた薬剤感受性の検討：HCV レプリコン細胞を二次元培養し、抗

HCV 薬リバビリン添加した培養液で長期培養し、リバビリン抵抗株の単離を行った。リバビリン耐性を獲得した細胞株から HCV RNA を回収し、HCV のリバビリン感受性に関与する遺伝子変異をシーケンス解析した。

8. レポーターレプリコンの作製：ルシフェラーゼ遺伝子を挿入したレポーターレプリコンを作製した。このレプリコンを Huh7 細胞に遺伝子導入し、細胞内のルシフェラーゼを経時的に測定することにより、抗ウイルス剤の感受性を簡便に評価しうる系を確立した。

（倫理面への配慮）本研究計画の実験計画は所属施設に提出されその承認を得ている。取り扱うすべての DNA および病原性微生物に関しては適切な封じ込めレベルの実験施設で取り扱われる。取り扱うすべての DNA に関して組み換え DNA 実験計画を提出し承認を得ている。取り扱うすべての病原微生物（感染性のウイルスを含む）に関しても取り扱い届けを提出し承認を得ている。ウイルスの遺伝子をクローニングした患者血清は、すべてその感染ウイルスの解析についてインフォームドコンセントを得て採取されている。ヒトの遺伝子解析を行う予定はない。

C. 研究結果

1. HCV の全長ウイルス RNA の培養細胞での複製増殖およびウイルス培養：試験管内で合成した JFH-1 の全長 RNA を導入した細胞からウイルス粒子が分泌されることを確認した。そのウイルス粒子は Huh7 細胞に感染性があった。しかし、その感染効率は低く、全細胞の約 0.5% に感染を確認できた。感染効率を向上させるために感染の標的細胞に Huh7 細胞の亜細胞群を用いた。レ

レプリコン細胞からインターフェロンで Cure された Huh7.5.1 細胞および米国スクリプス研究所から導入された Huh7 細胞 (Huh7S) を用いた。両細胞株共に当研究室由来の Huh7 細胞よりもはるかに感染効率が良いことが判明した。ウイルス感染細胞を継代培養することが可能で、ほぼ 100% 感染した状態で 1 ヶ月以上細胞を維持することが可能であった。

培養上清中の HCV をチンパンジーに感染させたところ、一過性のウイルス血症を発症し、感染が成立した。肝炎は発症しなかった。また、最近開発されたヒト肝細胞を移植したキメラマウスに培養上清中の JFH-1 ウイルスを感染させたところ感染が成立した。マウス血清中のウイルスタイトルは 10^4 - 10^5 copies/ml 程度であった。

2. HCV の感染過程の解析：ウイルス粒子の細胞表面への結合に HSPG が重要である。CD81 はウイルスが細胞内へ侵入する際にも重要であることが示された。

3. HCV RNA 複製に関与する細胞性因子の同定：レプリコン細胞と親株の Huh7 細胞を比較したプロテオーム解析と、レプリコン細胞の増殖期と非増殖期でのプロテオーム解析を行った。HCV RNA 高複製期の複製複合体分画に存在する宿主因子として分子シャペロン TRiC のサブユニット CCT5 等を同定した。細胞内で HCV RNA は CCT5 と共局在し、また各 HCV NS 蛋白との相互作用解析により、CCT5 が NS5B 蛋白と結合した。siRNA 解析及び強制発現実験から、TRiC が HCV 複製を制御していることが明らかとなった。

4. HCV 感染複製に関与するウイルス側因子の同定：JFH-1 株の効率の良い複製には 5'UTR, NS3, NS4AB, NS5A 領域はほとんど関与しない。しか

し、NS3 ヘリカーゼおよび NS5B から 3'X 領域の入れ替えによって、複製効率が低下した。

5. 三次元培養系を用いた全長ウイルスゲノム HCV レプリコン細胞の培養と HCV RNA 複製および感染性の評価：遺伝子型 1b の HCV RNA を持続的に複製する RCYM1 細胞を RFB で三次元培養したところ、HCV 様粒子が産生された。この HCV 様粒子を含む培養上清を naive な Huh7 細胞へ接種したところ、72 時間後に HCV RNA および HCV 蛋白の発現が認められ、感染の成立が認められた。HCV 様粒子の感染は抗 E2 抗体および NOB 抗体 (E2 蛋白と細胞との結合を阻害する) により阻害されたことから、エンベロープ依存的な感染であると考えられた。

6. 全長ウイルス複製系および感染系を用いた抗ウイルス薬の探索および抗ウイルス療法の開発：JFH-1 株のウイルス持続産生細胞を用いて、糖鎖修飾阻害剤の効果を解析した。

1 種類の薬剤で明らかなウイルス産生量の低下と、他の 1 種類の薬剤ではウイルス産生量を増加した。現在、この 2 種類の薬剤の薬効メカニズムを検討している。JFH-1 株のウイルス感染細胞を用いた新たな抗ウイルス薬のスクリーニングでは、共同研究においていくつかの候補化合物を見いだしている。今後さらにスクリーニングを進めると共に、その薬効メカニズムの解析を行う。

7. HCV レプリコンを用いた薬剤感受性の検討：レプリコン細胞を RBV 存在下で 20 週間培養することで RBV に耐性となった。RBV 耐性細胞由来 RNA を導入した replicon 細胞は RBV に対して抵抗性を示した。さらに RBV 耐性細胞中の HCV 遺伝子の塩基配列を決定した結果、

アミノ酸変化を伴う特徴的な変異が NS3、NS4B、NS5A、NS5B 領域に各 1 カ所 (T1134S、P1969S、V2405A、Y2471H) 存在した。各変異を導入した replicon 細胞を作製し、RBV の抗 HCV 効果を比較したところ、高濃度 RBV を添加したとき、変異 replicon 細胞は、野生型 replicon 細胞に比べ明らかに HCV RNA 阻害効果が低かった。この結果、NS5A 及び NS5B 領域の点変異 (V2405A、Y2471H) が JFH1 クローンの RBV に対する耐性獲得に寄与した可能性が示された。

8. レポーターレプリコンの作製: JFH-1 株の増殖能を検討するため、JFH-1 株のレポーターレプリコンを Huh7 細胞内に遺伝子導入し、経時的にルシフェラーゼ活性を測定した。このレポーターレプリコンシステムを用い、C 型慢性肝炎の治療に用いられる IFN および RBV の抗 HCV 作用の検出した。

D. 考察

本研究によりウイルスの感染および複製増殖の実験系を確立してきた。さらに HCV RNA 複製増殖に関与する宿主因子およびウイルス側因子を同定した。いずれも HCV の複製増殖を解明する上で重要な知見となると共に、関与する宿主因子やウイルス側因子は新たな治療標的となる可能性がある。今後もこの点は解析を進めていくことが重要である。

新たな抗ウイルス療法の開発に関しては本研究によりいくつかの候補分子および標的となる宿主因子などを見いだすことができた。本研究により開発してきたツールを利用してさらに多くのライブラリーをスクリーニングすることにより候補物質を同定していく必要がある。さら

にその薬理作用を解析することによりさらに新たな治療法開発につなげていく必要がある。

本研究において用いた 3 次元培養法などにより、ウイルス培養法を改良していくことにより、現在ウイルス培養が可能な JFH-1 株だけでなく、我が国で重要な遺伝子型 1b のウイルス株もピア用可能となることが期待できる。

RBV 耐性株の研究から、RBV に対して耐性を示す HCV genotype 2 の塩基配列が初めて示された。この耐性獲得には NS5A 及び NS5B 領域の点変異が重要であった。現在新しい抗ウイルス剤が開発されてきているが、HIV の経験からも薬剤耐性ウイルスの研究は重要である。

薬剤耐性遺伝子の代わりに、レポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子を用いて、正常な Huh7 細胞に一過性にレプリコン RNA を複製させることで、細胞のクローンに影響されない評価系を用いることが重要である。

E. 結論

本研究により JFH-1 株による HCV のウイルス培養系が確立した。この実験系によりこれまで困難であったウイルス粒子の形成および分泌過程の研究、ウイルス感染に必要なレセプターのクローニングなどの研究が可能となり、すでにウイルスの感染複製増殖に関与する宿主及びウイルス因子を同定した。また、新たな抗ウイルス薬候補を同定した。この研究成果を生かしてさらに C 型肝炎の治療法開発を進めていく事が重要である。以上の研究成果を生かしてさらに C 型肝炎の治療法開発を進めていく事が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. D Akazawa, T Date, K Morikawa, A Murayama, M Miyamoto, M Kaga, H Barth, T F Baumert, J Dubuisson, T Wakita. CD81 Expression Is Important for Heterogeneous HCV Permissiveness of Huh7 Cell Clones. *J Virol*. 2007 in press.
2. Kato T, Matsumura T, Heller T, Saito S, Sapp RK, Murthy K, Wakita T, Liang TJ. Production of Infectious Hepatitis C Virus of Various Genotypes in Cell Culture. *J Virol*. 2007 in press.
3. K Morikawa, Z Zhao, T Date, M Miyamoto, A Murayama, D Akazawa, J Tanabe, S Sone, and T Wakita. The Roles of CD81 and glycosaminoglycans in the adsorption and uptake of infectious HCV particles. *J. Med. Virol* 2007 in press.
4. E Larrea, JI Riezu-Boj, L Gil-Guerrero, N Casares, R Aldabe, P Sarobe, MP. Civeira, JL Heeney, T Wakita, F Borrás-Cuesta, JJ. Lasarte, J Prieto. Upregulation of indoleamine 2,3 dioxygenase in hepatitis C virus Infection. *J Virol*. 2007. 81(7):3662-6.
5. Date T, Miyamoto M, Kato T, Morikawa K, Murayama A, Akazawa D, Tanabe J, Sone S, Mizokami M, Wakita T. An infectious and selectable full-length replicon system with hepatitis C virus JFH-1 strain. *Hepatology Research*, 2007 in press
6. Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J Virol*. 2007 81(3):1174-85.
7. Kato T, Date T, Murayama A, Morikawa K, Akazawa D, Wakita T. Cell culture and infection system for hepatitis C virus. *Nature Protocols*, 2006 1(5): 2334-2339.
8. SL Uprichard, J Chung, FV Chisari, T Wakita. Replication of a hepatitis C virus replicon clone in mouse cells. *Virology Journal* 2006, 3:89
9. Wagoner J, Austin M, Green J, Imaizumi T, Casola A, Brasier A, Khabar KS, Wakita T, Gale M Jr, Polyak SJ. Regulation of CXCL-8 (Interleukin 8) Induction by dsRNA Signaling Pathways During Hepatitis C Virus Infection. *J Virol*. 2006 81(1):309-18
10. E Blanchard, S Belouzard, L Goueslain, T Wakita, J Dubuisson, C Wychowski, Y Rouillé. Hepatitis C virus entry depends on Clathrin-Mediated Endocytosis. *J Virol*. 2006. 80(14):6964-72.
11. T Kanda, A Basu, R Steele, T Wakita, JS. Ryerse, R Ray, RB Ray. Generation of infectious hepatitis C virus in immortalized human hepatocytes. *J Virol*. 2006. 80(9):4633-9.
12. N Ishii, K Watashi, T Hishiki, K Goto, D Inoue, M Hijikata, T Wakita, N Kato, K Shimotohno. Characterization of the replication sensitivity to cyclosporin A among strains of hepatitis C virus. *J Virol*. 2006. 80(9):4510-20.
13. Kato T, Date T, Miyamoto M, Wakita T. A

- novel virus culture system for hepatitis C virus. *Future Virology*, 2006, 1: 519-525.
14. Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology*, 2006, 351:381-92.
15. Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing hepatitis C virus core protein. *Journal of Biochemistry.*, 2006, 921-30.
16. Stephen J. Polyak, Kevin C. Klein, Ikuo Shoji, Tatsuo Miyamura, Jaisri R. Lingappa Assemble and Interact: Pleiotropic Functions of the HCV Core Protein *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. (Seng-Lai Tan ed.) Horizon Scientific Press, Norwich, UK, 89-119, 2006.
17. Molecular biology of hepatitis C virus.: Suzuki T., Aizaki H., Murakami K., Shoji I., Wakita T., *Journal of Gastroenterology.*, in press.
18. Y Rouillé, F Helle, D Delgrange, P Roingeard, C Voisset, E Blanchard, S Belouzard, J McKeating, A Patel, G Maertens, T Wakita, C Wychowski, J Dubuisson. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins in a cell culture system that efficiently replicates the virus. *Journal of Virology*, 2006. 80. 2832-41.
19. M Miyamoto, T Kato, T Date, M Mizokami, T Wakita. Comparison between Subgenomic Replicons of Hepatitis C Virus Genotype 2a (JFH-1) and 1b (Con1 NK5.1). *Intervirology*, 49:37-43, 2006.
20. T Kato, T Date, M Miyamoto, M Sugiyama, Y Tanaka, E Orito, T Ohno, K Sugihara, I Hasegawa, K Fujiwara, K Ito, A Ozasa, M Mizokami, T Wakita. Detection of Anti-Hepatitis C Virus Effects of Interferon and Ribavirin by a Sensitive Replicon System *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43:5679-84
21. Cai Z, Zhang C, Chang K-Y, Jiang J, Ahn B-C, Wakita T, Liang, JT, Luo G. Robust production of infectious hepatitis C virus (HCV) from stably HCV cDNA-transfected human hepatoma cells. *Journal of Virology*. 79: 13963-13973, 2005.
22. J Zhong, P Gastaminza, G Cheng, S Kapadia, T Kato, DR Burton, SF Wieland, S Uprichard, T Wakita, FV Chisari. Robust Hepatitis C Virus Infection in Vitro. *PNAS* 2005, 102:9294-9299.
23. T Wakita, T Pietschmann, T Kato, T Date, M Miyamoto, Z Zhao, K Murthy, A Habermann, H-G Kräusslich, M Mizokami, R Bartenschlager, T J Liang. Production of Infectious Hepatitis C Virus in Tissue Culture from a Cloned Viral Genome. *Nat Med*. 2005 11:791-796.
24. Zhao Z, Date T, Li Y, Kato T, Miyamoto M, Yasui K, Wakita T. Characterisation of the E-138 (Glu/Lys) mutation in Japanese encephalitis virus using a stable full-length infectious cDNA clone. *J. Gen. Virol*. 2005, 86:2209-20.
25. T Kato, T Date, M Miyamoto, Z Zhao, M

Mizokami, T Wakita. Non-Hepatic Cell Lines HeLa and 293 Cells Support Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 2a Subgenomic Replicon. J Virol 2005 79:592-596.

26. T Kato, M Miyamoto, T Date, A Furusaka, M Mizokami, T Wakita. Difference of Hepatitis C Virus Core Protein Processing between Genotypes 1 and 2. Hepatology Research 2004 30:204-209.

27. Kanazawa N, Kurosaki M, Sakamoto N, Enomoto N, Itsui Y, Yamashiro T, Tanabe Y, Maekawa S, Nakagawa M, Chen C-H, Oshima S, Nakamura T, Kato T, Wakita T, Watanabe M. Regulation of Hepatitis C Virus Replication by Interferon Regulatory Facctor-1 J Virol 2004 78: 9713-9720

28. Date T, Kato T, Miyamoto M, Zhao Z, Yasui K, Mizokami M, Wakita T. Genotype 2a Hepatitis C Virus Subgenomic Replicon Can Replicate in HepG2 and IMY-N9 cells. Journal of Biological Chemistry 2004, 279:22371-22376.

29. Shinji T, Kyaw YY, Gokan K, Tanaka Y, Ochi K, Kusano N, Mizushima T, Fujioka S, Shiraha H, Lwin AA, Shiratori Y, Mizokami M, Khin M, Miyahara M, Okada S, Koide N. Analysis of HCV genotypes from blood donors shows three new HCV type 6 subgroups exist in Myanmar. Acta Med Okayama. 2004 58:135-42.

30. Ishikawa T., Fukushima Y., Shiobara Y., Kishimoto T., Tanno S., Shoji I., Suzuki T., Matsui T., Shimada Y., Ohyama T., Nagai R., and Miyamura T. An outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. J. Gastroenterol.

Hepatology, 2005 20(7):1087-93

31. 脇田隆宇

HCV repliconに関する研究

臨床消化器内科, 2004(19)1545-7

32. 脇田隆宇

HCV repliconによるHCV RNA複製

細胞, 2004, 36;(7)293-6

33. 勝二郁夫. C型肝炎. 岡部信彦編集、からだの科学増刊号新興再興感染症-SARSの教訓.

58-60, 日本評論社、東京、2004年

2. 学会発表および講演など

国内45件

国際53件

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル (小伝馬町駅前) 4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社