

201030010B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルスワクチン実用化のための
基盤的研究

平成20～22年度

総合研究報告書

主任研究者 石井 孝司

平成23（2011）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルスワクチン実用化のための
基盤的研究

平成20～22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 孝司

平成23（2011）年 3月

目次

I. 総括研究報告	
肝炎ウイルスワクチン実用化のための基盤的研究	3
石井 孝司	
II. 分担研究報告	
1. ウイルス粒子大量精製法およびウイルス免疫法の開発	35
中村 紀子	
2. 感染中和機構に重要なHCVの初期感染過程の解析	47
脇田 隆宇	
3. 効率の良いC型肝炎ウイルスのトランスパッケージング型粒子産生系の確立	67
鈴木 亮介、石井 孝司	
4. HCV粒子ワクチンに向けたHCV大量培養法の確立：ウイルス側と宿主側からの アプローチ	71
加藤 孝宣	
5. ワクチン評価のための霊長類C型肝炎サロゲートモデル開発の基盤研究	77
明里 宏文	
6. HCVの宿主免疫応答に基拠するワクチン開発	83
松本 美佐子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
IV. 研究成果の刊行物・別冊	99

I . 総括研究報告

総括研究報告書

肝炎ウイルスワクチン実用化のための基盤的研究

主任研究者 国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 石井 孝司

研究要旨 C型肝炎ウイルス（HCV）のワクチン開発が進まなかった最大の理由は、培養細胞でウイルスが感染増殖できなかつたことである。我々が分離した JFH-1 株により初めて HCV のウイルス培養が可能となった。本研究では、HCV の予防的及び治療的ワクチンの実用化に向けた研究と共に、ウイルス感染および中和に関する基盤的研究を進める。ワクチン開発により C型肝炎の予防が可能となるだけでなく、HCV の感染過程の解明による新たな治療標的が探索できることも期待できる。

分担研究者 脇田 隆宇

国立感染症研究所ウイルス第二部
部長

分担研究者 明里 宏文

京都大学霊長類研究所
教授

分担研究者 加藤 孝宣

国立感染症研究所ウイルス第二部
室長

分担研究者 中村 紀子

東レ株式会社医薬研究所
主任研究員

分担研究者 松本 美佐子

北海道大学大学院医学研究科
准教授

血用血液のスクリーニングにより新規感染者数は減少したが、医療従事者などハイリスクグループに予防的ワクチンが必要である。さらに薬物常用者の HCV 感染や HIV 感染者の HCV 重感染の予防が必要である。また、治療用ワクチンの効果も期待され、HCV のワクチン開発が望まれている。

これまでに HCV のワクチン開発が進まなかった大きな理由の 1 つは、培養細胞でウイルスが感染増殖できなかつたためである。Lohmann らが Con1 株の HCV レプリコンを開発して以来、培養細胞で HCV 複製に関する研究が可能となった。しかし、Con1 株の HCV 全長遺伝子を導入したレプリコンでもウイルス粒子は分泌されなかつた。一方、我々が劇症肝炎患者から分離した JFH-1 株は、これまでの HCV 株と比較して培養細胞における複製能力が非常に高く、この JFH-1 株の合成全長 RNA を培養細胞に導入することにより感染性のウイルス粒子を分泌した。我々はこれまで、この JFH-1 株によるウイルス感染系を用いてウイルス感染中和アッセイ系を樹立し、また本ウイルスを精製して小動物に接種し、その血清が HCV の感染中和活性を有することを示してきた。本研究では

研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）感染は持続感染化し肝臓癌に至る重大な感染症であり、現在のウイルス保有者数は世界中で 1.7 億人（HIV 感染者の 4 倍）にのぼると言われているが、インターフェロン及びリバビリンの治療効果は不十分である。輸

以上の研究成果を踏まえ、HCV の感染予防ワクチンの実用化に向けた検討を行うと共に、ウイルス感染過程および感染中和機構の解析、さらに動物モデルの開発を進めてきた。

研究成果

これまで3年間の研究で、以下に示す結果を得た。

1. HCV の初期感染過程に重要な役割を果たす E2 蛋白質の精製に成功した。エンベロープ蛋白質上の糖鎖は複合型であった。また、糖鎖付加部位を欠損したウイルスも感染複製増殖が可能であったが、ウイルス粒子産生能、感染性の変化が観察された。また、その系で開発されたエンベロープ蛋白質を用いて、ワクチン効果を判定するための HCV 抗体検出系を作製した。
2. ポアサイズ 500 kDa のホローファイバー（限外濾過膜）を用いて濃縮し、ショ糖密度遠心分離することで、HCV 粒子は高純度に精製された。さらにゲル濾過クロマトグラフィーを用いて精製することで、高効率に夾雑蛋白質が除去できる条件を見出した。ただし、HCV 粒子を安定的に精製するために、精製時の pH、バッファー、濃度勾配の最適化、および安定化剤の添加等を含めた、更なる検討が必要であると考えられた。
3. 精製 HCV 粒子免疫マウスにおいて、HCV E1 および E2 に対する様々なアイソタイプの IgG 抗体が誘導された。精製 J6/JFH-1 キメラ HCV 粒子免疫マウスでは抗エンベロープ抗体が誘導され、遺伝子型 1 の HCV 感染阻害活性も有していた。また、免疫原性
4. 遺伝子型 2a の HCV 粒子免疫マウスにおいて、感染阻害活性を有する抗体を取得した。本抗体の一つは立体構造エピトープを認識することが示唆された。また、遺伝子型 2a だけではなく、遺伝子型 1a および 1b の HCVpp および HCVcc に対する感染阻害活性が誘導された。
5. モノクローナル抗体のエピトープ解析から、新たな中和エピトープを見出した。
6. ヒト型キメラ肝臓マウスを用いることで、不活化精製ウイルス粒子を免疫したマウスから精製した IgG に *in vivo* における感染阻害活性を確認した。
7. E2 蛋白質および HCV 粒子をマウスに免疫する系で、E2 蛋白質に対する抗体の誘導を促進する 2 種類のアジュバントを見出した。評価アジュバントの中では、Alum+CpG が最も高い免疫応答を誘導した。
8. 界面活性剤の添加により、より精密に HCV 粒子を電子顕微鏡で観察することができた。
9. 2 種類のプラスミドのトランスフェクションにより、遺伝子型 2a および 1b の single-round な感染性トランスパッケージング型粒子の産生に成功した。アデノウイルスベクターの利用により、粒子の産生量はさらに数十倍向上した。
10. 培養細胞での長期培養により強い増殖能を持つ JFH-1 株の適応変異ウイルスを分離した。その責任領域となる適応変異はこのウイルスを限界希釈法によりクローニングすることで同定可能であった。この方法は JFH-1 株

の増殖複製を増強する適応変異の同定に有用であると考えられた。

11. HCVの感染増殖が可能なHuH-7細胞をクローニングすることにより、HCVが効率的に増殖複製できる細胞株HuH-7T1細胞を分離同定した。
12. GBV-Bがマーモセット感染によりヒトと極めて近似した慢性C型肝炎を呈するなど、HCVと同様の病原性を有することを示した。サル個体レベルでの複製性を有するHCV/Gキメラウイルスの構築に関する成果と併せて、今後の抗HCV薬・ワクチンの有効性評価系としてのみでなく、C型肝炎慢性化メカニズムを解明する上でも貴重な情報をもたらすものと期待される。
13. 骨髄系樹状細胞のエンドソームTLR3シグナルによるNK細胞活性化の分子メカニズムを明らかにした。
14. Poly(I:C)の取り込みに必須の分子を同定した。
15. poly(I:C)同様細胞外からエンドソームTLR3にターゲットされ、TLR3を活性化しTICAM-1を介してシグナルを伝達するが細胞質RIG-I, MDA5経路を活性化しない新規RNAアジュバントを得た。本アジュバントはB16メラノーマ細胞を用いたマウス移植がんモデルにおいて、poly(I:C)と同等の抗がん活性を示したが、マウス生体内投与での炎症性サイトカイン産生量はpoly(I:C)投与より少なかった。

今後考えられる課題

1. ワクチン製造に使用できる細胞株の作製および粒子精製法の工業化レベルへの改良。不活化粒子のワクチン能の霊長類での実証。感染阻害活性の高いモノクローナル抗体の取得。
2. ウイルス粒子中に含まれる宿主蛋白質の同定（特にウイルス粒子の外側でなく、内部に含まれる蛋白質を同定が重要と考えられる）
3. S2細胞で作成したE2蛋白質は感染阻害活性が高く、本来のウイルス粒子中に含まれるE2蛋白質の性質に近いと考えられる。この蛋白質の免疫原性を解析して、リコンビナントワクチンの可能性を探索する。
4. ウイルス感染初期過程にエンベロープ蛋白質に付加されている糖鎖が重要と考えられる。感染性を抑制あるいは増強する機構について解析する必要がある。
5. 1回感染性HCVの細胞侵入過程における、天然のHCVやレトロウイルス表面にHCVのエンベロープ蛋白質を被せた偽ウイルス(HCVpp)との相違点の解析。
6. 慢性C型肝炎霊長類モデルによるウイルス持続感染化および宿主免疫応答回避機序の解明
7. 新規抗ウイルス薬やC型肝炎予防治療ワクチンの評価系としてのHCV/GBV-Bキメラウイルス霊長類感染モデルの実用化。
8. 新規RNAアジュバントの分子改変によるアジュバント効果の増強と生体内動態の解析、アジュバント評価系の確立。

研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T. Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. *Biochem Biophys Res Commun.* (2010) 395:565-571.
2. Weng L, Hirata Y, Arai M, Kohara M, Wakita T, Watashi K, Shimotohno K, He Y, Zhong J, Toyoda T. Sphingomyelin activates hepatitis C virus RNA polymerase in a genotype-specific manner. *J Virol.* 2010 84(22):11761-70.
3. Hishiki T, Shimizu Y, Tobita R, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, Wakita T, Baumert TF, Miyanari Y, Shimotohno K. Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J Virol.* 2010 84(22):12048-57.
4. von dem Bussche A, Machida R, Li K, Loevinsohn G, Khander A, Wang J, Wakita T, Wands JR, Li J. Hepatitis C virus NS2 protein triggers endoplasmic reticulum stress and suppresses its own viral replication. *J Hepatol.* 2010 53(5):797-804.
5. Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Kiyohashi K, Kitazume A, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Wakita T, Watanabe M. Cell culture and in vivo analyses of cytopathic hepatitis C virus mutants. *Virology.* 2010 405(2):361-9.
6. Podevin P, Carpentier A, Pène V, Aoudjehane L, Carrière M, Zaïdi S, Hernandez C, Calle V, Méritet JF, Scatton O, Dreux M, Cosset FL, Wakita T, Bartenschlager R, Demignot S, Conti F, Rosenberg AR, Calmus Y. Production of infectious hepatitis C virus in primary cultures of human adult hepatocytes. *Gastroenterology.* 2010 139(4): 1355-64.
7. Kushima Y, Wakita T, Hijikata M. A disulfide-bonded dimer of the core protein of hepatitis C virus is important for virus-like particle production. *J Virol.* 2010 84(18):9118-27.
8. Banaudha K, Orenstein JM, Korolnek T, St Laurent GC 3rd, Wakita T, Kumar A. Primary hepatocyte culture supports hepatitis C virus replication: a model for infection-associated hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2010 51(6): 1922-32.
9. Shirasaki T, Honda M, Mizuno H, Shimakami T, Okada H, Sakai Y, Murakami S, Wakita T, Kaneko S. The protein required for internal ribosome entry site-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication. *J Infect Dis.* 2010 202(1):75-85.
10. Arnaud N, Dabo S, Maillard P, Budkowska A, Kalliampakou KI, Mavromara P, Garcin D, Hugon J, Gatignol A, Akazawa D, Wakita T, Meurs EF. Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One.* 2010 5(5):e10575.
11. Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami

- M, Wakita T, Toyoda T. RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells. *PLoS Pathog.* 2010 6(4):e1000885.
12. Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. *J Virol.* 2010 84(11):5824-35.
 13. Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, Matsuura Y. Involvement of PA28gamma in the propagation of hepatitis C virus. *Hepatology.* 52: 411-420 (2010)
 14. Yang L., Kiyohara T., Kanda T., Imazeki F., Fujiwara K., Gauss-Muller V., Ishii K., Wakita T., Yokosuka O. Inhibitory effects on HAV IRES-mediated translation and replication by a combination of amantadine and interferon-alpha. *Virology Journal*, 7: 212 (2010)
 15. Zhang Y.-Y., Zhang B.-H., Ishii K. and Liang T. J. A novel function of CD81 in controlling hepatitis C virus replication. *Journal of Virology*, 84: 3396-3407 (2010)
 16. Hmwe S., Aizaki H., Date T., Murakami K., Ishii K., Miyamura T., Koike K., Wakita T. and Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Research*, 85: 520-524 (2010)
 17. Matsumoto Y, Miura T, Akari H, Goto Y, Haga T: Peripheral blood CD4 CD8 double-positive T cells of rhesus macaques become vulnerable to Simian Immunodeficiency Virus by *in vitro* stimulation due to the induction of CCR5. *Journal of Veterinary Medical Science* 72, 1057-1061, 2010.
 18. Naruse TK, Chen Z, Yanagida R, Yamashita T, Saito Y, Mori K, Akari H, Yasutomi Y, Miyazawa M, Matano T, Kimura A: Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics* 62, 601-611, 2010.
 19. Yoshida T, Saito A, Iwasaki Y, Iijima S, Kurosawa T, Katakai Y, Yasutomi Y, Reimann KA, Hayakawa T, Akari H: Characterization of natural killer cells in tamarins: a technical basis for studies of innate immunity. *Frontiers in Microbiology* 1,128, 2010.
 20. Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee YJ, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H: Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes and Infection*, 13, 58-64, 2011.
 21. Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A: Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics*, in press.
 22. Watanabe A, Tatematsu M, Saeki K, Shibata S, Shime H, Yoshimura A, Obuse C, Seya T, and Matsumoto M. 2011. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. *J. Biol.*

- Chem.* DOI 10.1074/jbcM110.185793
23. Matsumoto M, Oshiumi H, and Seya T. 2011. Antiviral responses induced by the TLR3 pathway. *Rev. Med. Virol.* DOI: 10.1002/rmv.680
 24. Sawahata R, Shime H, Yamazaki S, Inoue N, Akazawa T, Fujimoto Y, Fukase K, Matsumoto M, and Seya T. 2011. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes Infect.* Dec 21 (Epub ahead of print)
 25. Yabu M, Shime H, Hara H, Saito T, Matsumoto M, Seya T, Akazawa A, and Inoue N. 2011. IL-23-dependent and -independent enhancement pathways of IL-17A production by lactic acid. *Int. Immunol.* 23: 29-41.
 26. Takaki H, Watanabe Y, Shingai M, Oshiumi H, Matsumoto M, and Seya T. 2011. Strain-to-strain difference of V protein of measles virus affects MDA5-mediated IFN- β -inducing potential. *Mol. Immunol.* 48: 497-504.
 27. Oshiumi H, Miyashita M, Inoue N, Okabe M, Matsumoto M, and Seya T. 2010. The ubiquitin ligase Riplet is essential for RIG-I-dependent innate immune responses to RNA virus infection. *Cell Host & Microbe* 8: 496-509.
 28. Oshiumi H, Ikeda M, Mori K, Matsumoto M, Takeuchi O, Akira S, Kato N, Shimotohno K, and Seya T. 2010. Hepatitis C virus core protein abrogates the DDX3 function that enhances IPS-1-mediated IFN- β induction. *Plos ONE* Dec. 8; 5(12):e14258.
 29. Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, and Seya T. 2010. Identification of a poly I:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J. Exp. Med.* 207:2675-2687.
 30. Azuma M, Sawahata R, Akao Y, Ebihara T, Yamazaki S, Matsumoto M, Hashimoto M, Fukase K, Fujimoto Y, and Seya T. 2010. The peptide sequence of diacyl lipopeptides determines dendritic cell TLR2-mediated NK activation. *Plos ONE* 5, issue 9, e12550:1-12.
 31. Tatematsu M, Ishii A, Oshiumi H, Horiuchi M, Inagaki F, Seya T, and Matsumoto M. 2010. A molecular mechanism for Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor molecule-1-mediated IRF-3 activation. *J. Biol. Chem.* 285:20128-20136.
 32. Akazawa T, Inoue N, Shime H, Sugiura K, Kodama K, Matsumoto M, and Seya T. 2010. Adjuvant engineering for cancer immunotherapy: development of a synthetic TLR2 ligand with increased cell adhesion. *Cancer Science* 101: 1596-1603.
 33. Oshiumi H, Sakai K, Matsumoto M, and Seya T. 2010. DEAD/H BOX 3 (DDX3) helicase binds the RIG-I adaptor IPS-1 to up-regulate IFN- β inducing potential *Eur. J. Immunol.* 40: 940-948.
 34. Hazari S, Chandra PK, Poat B, Datta S, Garry RF, Foster TP, Kousoulas G, Wakita T, Dash S. Impaired antiviral activity of interferon alpha

- against hepatitis C virus 2a in Huh-7 cells with a defective Jak-Stat pathway. *Virology*. 2010 7(1):36.
35. Ishibashi M, Wakita T, Esumi M. 2',5'-Oligoadenylate synthetase-like gene highly induced by hepatitis C virus infection in human liver is inhibitory to viral replication *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 392(3):397-402.
 36. Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res*. 2010 85(3):520-524.
 37. Liu X, Wang T, Wakita T, Yang W. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology*. 2010 398(1):57-67.
 38. Angus AG, Dalrymple D, Boulant S, McGivern DR, Clayton RF, Scott MJ, Adair R, Graham S, Owsianka AM, Targett-Adams P, Li K, Wakita T, McLauchlan J, Lemon SM, Patel AH. Requirement of cellular DDX3 for hepatitis C virus replication is unrelated to its interaction with the viral core protein. *J Gen Virol*. 2010 91(1):122-32.
 39. Seronello S, Ito C, Wakita T, Choi J. Ethanol enhances hepatitis C virus replication through lipid metabolism and elevated NADH/NAD⁺. *J Biol Chem*. 2010, 285(2):845-54.
 40. Abe K, Ikeda M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. HCV genotype 1b chimeric replicon with NS5B of JFH-1 exhibited resistance to cyclosporine. *Arch Virol*. 2009;154(10):1671-7.
 41. Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T. Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol*. 2009 47(12):4141-3.
 42. Kato N, Mori K, Abe KI, Dansako H, Kuroki M, Ariumi Y, Wakita T, Ikeda M. Efficient replication systems for hepatitis C virus using a new human hepatoma cell line. *Virus Res*. 2009 146(1-2):41-50.
 43. Tanida I, Fukasawa M, Ueno T, Kominami E, Wakita T, Hanada K. Knockdown of autophagy-related gene decreases the production of infectious hepatitis C virus particles. *Autophagy*. 2009 5(7):937-45.
 44. Murakami Y, Noguchi K, Yamagoe S, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Identification of bisindolylmaleimides and indolocarbazoles as inhibitors of HCV replication by tube-capture-RT-PCR. *Antiviral Res*. 2009 83(2):112-7.
 45. Kang JI, Kim JP, Wakita T, Ahn BY. Cell culture-adaptive mutations in the NS5B gene of hepatitis C virus with delayed replication and reduced cytotoxicity. *Virus Res*. 2009 144(1-2):107-16.
 46. Dansako H, Ikeda M, Ariumi Y, Wakita T, Kato N. Double-stranded RNA-induced

- interferon-beta and inflammatory cytokine production modulated by hepatitis C virus serine proteases derived from patients with hepatic diseases. *Arch Virol.* 2009;154(5):801-10.
47. Weng L, Du J, Zhou J, Ding J, Wakita T, Kohara M, Toyoda T. Modification of hepatitis C virus 1b RNA polymerase to make a highly active JFH1-type polymerase by mutation of the thumb domain. *Arch Virol.* 2009;154(5):765-73.
 48. Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. *J Virol.* 2009 83(10):5137-47.
 49. Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, Hotta H, Miyamura T, Shoji I. Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation. *J Cell Biochem.* 2009 106(6):1123-35.
 50. Park CY, Jun HJ, Wakita T, Cheong JH, Hwang SB. Hepatitis C virus nonstructural 4B protein modulates sterol regulatory element-binding protein signaling via the AKT pathway. *J Biol Chem.* 2009 284(14):9237-46.
 51. Kiyohara T., Totsuka A., Ishii K., Ito T. and Wakita T. Characterization of anti-idiotypic antibodies mimicking the antibody-binding site and the receptor-binding site on hepatitis A virus. *Archives of Virology* 154: 1263-1269 (2009)
 52. Kiyohara T., Ouchi Y., Sato T., Yoneyama T., Ishii K., Ito T. and Wakita T. Evaluation of an in-house anti-hepatitis A virus (HAV)-specific immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assay kit and its practical use for analysis of an HAV outbreak. *Journal of Medical Virology* 81: 1513-1516 (2009)
 53. Ishii K., Hasegawa H., Nagata N., Ami Y., Fukushi S., Taguchi F. and Tsunetsugu-Yokota Y. Vaccine-induced neutralizing antibody against SARS-CoV Spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. *Microbiology and Immunology* 53: 75-82 (2009)
 54. Suzuki R., Moriishi K., Fukuda K., Shirakura M., Ishii K., Shoji I., Miyamura T., Matsuura M., Suzuki T. Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by two distinct mechanisms: ubiquitin-dependent and ubiquitin independent but PA28g-dependent. *Journal of Virology* 83: 2389-2392 (2009)
 55. Hohjoh H, Akari H., Fujiwara Y, Hirai H, Wada K: Molecular cloning and characterization of the common marmoset huntingtin gene. **Gene** 432, 60-66, 2009.
 56. Izumi T, Takaori-Kondo A, Shirakawa K, Higashitsuji H, Itoh K, Io K, Matsui M, Iwai K, Kondoh H, Sato T, Tomonaga M, Ikeda S, Akari H., Koyanagi Y, Fujita J, Uchiyama T: Mdm2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. **Retrovirology** 6, 1, 2009.
 57. Akari H., Iwasaki Y, Yoshida T, Iijima S:

- Non-human primate surrogate model of hepatitis C virus infection. **Microbiology and Immunology** 53, 53-57, 2009.
58. Iwasaki Y, Akari H, Murakami T, Kumakura S, Dewan MZ, Yanaka M, Yamamoto N: Efficient inhibition of SDF-1 α -mediated chemotaxis and HIV-1 infection by novel CXCR4 antagonists. **Cancer Science** 100, 778-781, 2009.
59. Hassan R, Suzu S, Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, Ueno T, Agatsuma T, Akari H, Komano J, Takebe Y, Motoyoshi K, Okada S: Dys-regulated activation of a Src tyrosine kinase Hck at the Golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms. **Journal of Cellular Physiology** 221, 458-468, 2009.
60. Kuroishi A, Saito A, Shingai Y, Shioda T, Nomaguchi M, Adachi A, Akari A, Nakayama EE: Modification of a loop sequence between alpha-helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) vif and CA alpha-helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. **Retrovirology** 6, 70, 2009.
61. Matsumoto Y, Miura T, Akari H, Goto Y, Haga T: Peripheral blood CD4 CD8 double-positive T cells of rhesus macaques become vulnerable to Simian Immunodeficiency Virus by *in vitro* stimulation due to the induction of CCR5. **Journal of Veterinary Medical Science**, in press.
62. 明里宏文: 霊長類飼育実験施設におけるパイオセーフティ. NBR Newsletter vo.;5, no.2, 2-5, 2009.
63. 明里宏文: 新しいC型肝炎の霊長類モデル. 生き物たちのつづれ織り 第3巻、153-158, 2009.
64. Seya, T., and Matsumoto M. 2009. The extrinsic RNA-sensing pathway for adjuvant immunotherapy of cancer. **Cancer Immunol. Immunother.** 58:1175-1184 (review).
65. 2. Seya, T., Matsumoto M, Ebihara T, and Oshiumi H. 2009. Functional evolution of the TICAM-1 pathway for extrinsic RNA sensing. **Immunol. Reviews** 227: 44-53 (review).
66. Oshiumi, H., Matsumoto M, Hatakeyama S, and Seya T. 2009. Riplet/RNF135, a RING-finger protein, ubiquitinates RIG-I to promote interferon- β induction during the early phase of viral infection. **J. Biol. Chem.** 284: 807-817.
67. Akao Y., Ebihara T, Masuda H, Saeki Y, Akazawa T, Hazeki K, Hazeki O, Matsumoto M, and Seya T. 2009. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered Spirulina extract in mice. **Cancer Science** 100: 1494-1501.
68. Iwakiri, D., Zhou L, Samanta M, Matsumoto M, Ebihara T, Seya T, Imai S, Fujieda M, Kawa K, and Takada K. 2009. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3. **J. Exp. Med.** 206: 2091-2099.
69. Takaki, H., Oshiumi H, Sasai M, Kawanishi T,

- Matsumoto M, and Seya T. 2009. Oligomerized Toll-interleukin 1 receptor domain (TIR)-containing adaptor molecule-1 in the cytoplasm recruits nuclear adenovirus 5 E1A-binding protein to enhance NF- κ B activation and type I IFN induction. *Eur. J. Immunol.* 39: 3469-3476.
70. Kubota, N., Ebihara T, Matsumoto M, Gando S, and Seya T. 2010. IL-6 and IFN- α from dsRNA-stimulated dendritic cells control expansion of regulatory T cells. *BBRC* 391: 1421-1426.
71. Sasai, M., Tatematsu M, Oshiumi H, Funami K, Matsumoto M, and Seya T. 2010. Direct binding of TRAF2 and TRAF6 to TICAM-1/TRIF adaptor participates in activation of the Toll-like receptor 3/4 pathway. *Molec. Immunol.* (in press)
72. Seya, T., Shime H, Ebihara T, Oshiumi H, and Matsumoto M. 2010. Pattern recognition receptors of innate immunity and their application to tumor immunotherapy. *Cancer Sci.* 101: 313-320
73. Kondo Y, Machida K, Liu HM, Ueno Y, Kobayashi K, Wakita T, Shimosegawa T, Lai MM. Hepatitis C Virus Infection of T Cells Inhibits Proliferation and Enhances Fas-Mediated Apoptosis by Down-Regulating the Expression of CD44 Splicing Variant 6. *J Infect Dis.* 2009 199(5):726-736.
74. Kuroki M, Ariumi Y, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Kato N. Arsenic Trioxide Inhibits Hepatitis C Virus RNA Replication through Modulation of the Glutathione Redox System and Oxidative Stress. *J Virol.* 2009 83(5):2338-2348.
75. Suzuki R, Moriishi K, Fukuda K, Shirakura M, Ishii K, Shoji I, Wakita T, Miyamura T, Matsuura Y, Suzuki T. Proteasomal Turnover of Hepatitis C Virus Core Protein Is Regulated by Two Distinct Mechanisms: a Ubiquitin-Dependent Mechanism and a Ubiquitin-Independent but PA28g-Dependent Mechanism. *J Virol.* 2009 83(5):2389-2392.
76. Nitahara-Kasahara Y, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Sato S, Suzuki T, Murakami K, Wakita T, Hanada K, Miyamura T, Nishijima M. Cellular vimentin content regulates the protein level of hepatitis C virus core protein and the hepatitis C virus production in cultured cells. *Virology.* 2009 383(2):319-27.
77. Wakita T. Isolation of JFH-1 strain and development of an HCV infection system. *Methods Mol Biol.* 2009;510:305-27.
78. Akazawa D, Date T, Morikawa K, Murayama A, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Ishii K, Suzuki T, Mizokami M, Mochizuki H, Wakita T. Characterization of infectious hepatitis C virus from liver-derived cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 377(3):747-51.
79. Lan L, Gorke S, Rau SJ, Zeisel MB, Hildt E, Himmelsbach K, Carvajal-Yepes M, Huber R, Wakita T, Schmitt-Graeff A, Royer C, Blum HE, Fischer R, Baumert TF. Hepatitis C virus infection sensitizes human hepatocytes to TRAIL-induced apoptosis in a caspase

- 9-dependent manner. *J Immunol.* 2008 181(7):4926-35.
80. Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, Chayama K. Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol.* 2008 89(9):2108-13.
81. Kato T, Choi Y, Elmowalid G, Sapp RK, Barth H, Furusaka A, Mishiro S, Wakita T, Krawczynski K, Liang TJ. Hepatitis C virus JFH-1 strain infection in chimpanzees is associated with low pathogenicity and emergence of an adaptive mutation. *Hepatology.* 2008 48(3):732-40.
82. Sir D, Chen WL, Choi J, Wakita T, Yen TS, Ou JH. Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. *Hepatology.* 2008 48(4):1054-61.
83. Ariumi Y, Kuroki M, Dansako H, Abe K, Ikeda M, Wakita T, Kato N. The DNA damage sensors ataxia-telangiectasia mutated kinase and checkpoint kinase 2 are required for hepatitis C virus RNA replication. *J Virol.* 2008 82(19):9639-46.
84. Murakami K, Kimura T, Osaki M, Ishii K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Shoji I. Virological characterization of the hepatitis C virus JFH-1 strain in lymphocytic cell lines. *J Gen Virol.* 2008 89(7):1587-92.
85. Ebihara T, Shingai M, Matsumoto M, Wakita T, Seya T. Hepatitis C virus-infected hepatocytes extrinsically modulate dendritic cell maturation to activate T cells and natural killer cells. *Hepatology.* 2008 48(1):48-58.
86. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, Date T, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol.* 2008 82(16):7964-76.
87. Mateu G, Donis RO, Wakita T, Bukh J, Grakoui A. Intragenotypic JFH1 based recombinant hepatitis C virus produces high levels of infectious particles but causes increased cell death. *Virology.* 2008 376(2):397-407.
88. Ishii K, Murakami K, Hmwe SS, Zhang B, Li J, Shirakura M, Morikawa K, Suzuki R, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Trans-encapsidation of hepatitis C virus subgenomic replicon RNA with viral structure proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 371(3):446-50.
89. Nahmias Y, Goldwasser J, Casali M, van Poll D, Wakita T, Chung RT, Yarmush ML. Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin. *Hepatology.* 2008 47(5):1437-45.
90. Aizaki H, Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Inoue Y, Tani H, Saito K, Nishijima M, Hanada K, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Critical role of virion-associated

- cholesterol and sphingolipid in hepatitis C virus infection. *J Virol.* 2008 82(12):5715-24.
91. Suzuki, R., Winkelmann, E.W., Mason P.W. Construction and characterization of a single-cycle chimeric flavivirus vaccine candidate that protects mice against lethal challenge with dengue virus type 2. *J. Virol.* 83: 1870-1880 (2009).
 92. Omata, K., Suzuki, R., Masaki, T., Miyamura, T., Satoh, T., Suzuki, T. Identification and characterization of the human inhibitor of caspase-activated DNase gene promoter. *Apoptosis.* 13: 929-937 (2008).
 93. Suzuki, R., Fayzulin, R., Frolov, I., Mason P.W. Identification of mutated cyclization sequences that permit efficient replication of West Nile virus genomes: Use in safer propagation of a novel vaccine candidate. *J. Virol.* 82: 6942-6951 (2008).
 94. Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S.S., Omata, K., Hongo, T., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, H., Matsuura, T., Shoji, I., Miyamura, T., Suzuki, T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J. Virol. Methods.* 148: 174-181 (2008).
 95. Ishii, K., Hasegawa H., Nagata N., Ami Y., Fukushi S., Taguchi F. and Tsunetsugu-Yokota Y. Vaccine-induced neutralizing antibody against SARS-CoV Spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. *Microbiology and Immunology* 53: 75-82 (2009).
 96. Shirato H., Ogawa S., Ito H., Sato T., Kameyama A., Narimatsu H., Zheng X., Miyamura T., Wakita T., Ishii K. and Takeda N. Noroviruses distinguish type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding. *Journal of Virology* 82: 10756-10767 (2008)
 97. Nakajima T, Ohtani H, Satta Y, Uno Y, Akari H. Ishida T, Kimura A: Natural selection in the TLR-related genes in the course of primate evolution. *Immunogenetics* 60, 727-735, 2008.
 98. Hohjoh H, Akari H. Fujiwara Y, Hirai H, Wada K: Molecular cloning and characterization of the common marmoset huntingtin gene. *Gene* 432, 60-66, 2009.
 99. Akari H. Iwasaki Y, Yoshida T, Iijima S: Non-human primate surrogate model of hepatitis C virus infection. *Microbiology and Immunology* 53, 53-57, 2009.
 100. Seya, T., Matsumoto, M. 2009. The extrinsic RNA-sensing pathway for adjuvant immunotherapy of cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* DOI 10.1007/s00262-008-0652-9
 101. Seya, T., Matsumoto, M., Ebihara, T., and Oshiumi, H. 2009. Functional evolution of the TICAM-1 pathway for extrinsic RNA sensing. *Immunol. Reviews* 227: 44-53.
 102. Oshiumi, H., Matsumoto, M., Hatakeyama, S., Seya, T. 2009. Riplet/RNF135, a RING-finger protein, ubiquitinates RIG-I to promote interferon- β induction during the early phase of viral infection. *J. Biol. Chem.* 284: 807-817.
 103. Itoh K., Watanabe, A., Funami, K., Seya, T., Matsumoto, M. 2008. The clathrin-mediated

- endocytic pathway participates in dsRNA-induced IFN- β production. *J. Immunol.* 181:5522-5529.
104. Matsuo A., Oshiumi, H., Matsumoto, M., Seya, T. et al., 2008. Teleost Toll-like receptor 2 recognizes RNA duplex to induce IFN and protect cells from Birnaviruses. *J. Immunol.* 181: 3474-3485.
105. Shingai, M., Ebihara, T., Matsumoto, M., Seya, T. et al., 2008. Soluble G protein of respiratory syncytial virus inhibits Toll-like receptor 3/4-mediated interferon-beta induction. *Int. Immunol.* 20:1169-1180
106. Oshiumi, H., Matsuo, A., Matsumoto, M., Seya, T. 2008. Pan-Vertebrate Toll-like receptors during evolution. *Current Genomics* 9:488-493.
107. Fukuda, K., Watanabe, T., Seya, T., Matsumoto, M. et al., 2008. Modulation of double-stranded RNA recognition by the N-terminal histidine-rich region of the human Toll-like Receptor 3. *J. Biol. Chem.* 283: 22784-22794.
108. Funami, K., Sasai M., Oshiumi H., Seya T., and Matsumoto M. 2008. Homo-oligomerization is essential for Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor molecule-1 mediated NF- κ B and IRF-3 activation. *J. Biol. Chem.* 283: 18283-18291.
109. Nakamura, M., Funami K., Matsumoto M., Seya T. et al., 2008. Increased expression of Toll-like receptor 3 in intrahepatic biliary epithelial cells at sites of ductular reaction in diseased livers. *Hepatol. Int.* 2: 222-230.
110. Shime, H., Yabu M., Akazawa T., Kodama K., Matsumoto M., Seya T. and Inoue N. 2008. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23-IL-17 proinflammatory pathway. *J. Immunol.* 180: 7175-7183.
111. Matsumoto M., and Seya T. 2008. TLR3: Interferon induction by double-stranded RNA including poly(I:C). *ADDR* 60: 805-812.
112. Bas, S., Seya T, Matsumoto M. et al., 2008. The pro-inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* elementary bodies in human macrophages is partly mediated by a lipoprotein, the macrophage infectivity potentiator, through TLR2/TLR1/TLR6 and CD14. *J. Immunol.* 180: 1158-1168.
2. 学会発表
1. Masaki Moriyama, Daisuke Akazawa, Hiroshi Yokokawa, Kazumi Nishimura, Noriko Nakamura, Hidenori Mochizuki, Tetsuro Suzuki, Takanobu Kato, Koji Ishii and Takaji Wakita 「The exploration of effective adjuvant for HCV vaccine to induce neutralizing immunoglobulin in mice」, 17th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama, Japan (2010.9.10-14)
2. Hiroshi Yokokawa, Daisuke Akazawa, Masaki Moriyama, Noriko Nakamura, Hidenori Mochizuki, Tetsuro Suzuki, Takanobu Kato, Koji Ishii and Takaji Wakita 「Development of a Purification Method of Highly Purified HCV Virion for Industrial Production」, 17th

International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama, Japan (2010.9.10-14)

3. 横川寛、赤澤大輔、森山正樹、中村紀子、望月英典、鈴木哲朗、加藤孝宣、石井孝司、脇田隆字「工業化のための高純度 HCV 粒子精製方法の構築」、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、徳島 (2010.11.7-9)
4. 森山正樹、赤澤大輔、横川寛、中村紀子、鈴木哲朗、石井孝司、脇田隆字「培養細胞由来 HCV 粒子ワクチンの免疫誘導能と最適アジュバントの検討」、第 14 回日本ワクチン学会学術集会、九段会館、東京 (2010.12.11-12)
5. 脇田隆字、「C 型肝炎ウイルスの複製増殖および持続感染機構」、第 23 回肝臓フォーラム(東部)、日本工業倶楽部会館 (2010, 6.5)
6. 脇田隆字、「C 型肝炎ウイルスの複製増殖および持続感染機構の解析」、第 9 回 KMU 研究推進セミナー、北陸がんプロ教育セミナー、金沢医科大学病院 新館 12 階大会議室 (2010, 6.18)
7. 脇田隆字、「C 型肝炎ウイルスの培養細胞でのウイルス複製と生体における持続感染機構」、京都大学ウイルス研究所 学術講演会、京都大学京大会館 101 号室 (2010, 7.15)
8. 脇田隆字、「C 型肝炎ウイルスの複製増殖および持続感染機構の研究」、第 17 回ソニックフォーラム、ソニックシティビル 6 階 602 会議室 (2010, 11.25)
9. 政木隆博、松永智子、高橋宏隆、加藤孝宣、宮村達男、遠藤弥重太、澤崎達也、脇田隆字、鈴木哲朗、HCVNS5A 蛋白のリン酸化に
関与する新規セリン/スレオニンキナーゼの
探索、第 46 回日本肝臓学会総会、ホテルメ
トロポリタン山形、(2010, 5.27-28)、ワーク
ショップ 5 「C 型肝炎ウイルスの感染・増殖
メカニズムと臨床応用」
10. 有海康雄、黒木美沙緒、土方誠、Qi Yue、池
田正徳、脇田隆字、下遠野邦忠、加藤宜之、
ESCRT 小胞輸送系の HCV 産生への関与、日
本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎん
ホール(2010, 11.7-9)、シンポジウム 6 ウイ
ルス培養系を用いた C 型肝炎ウイルスの性
状と病原性の解明
11. 加藤孝宣、岡本有加、村山麻子、政木隆博、
脇田隆字、HCV の増殖適応変異とその意義、
日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎ
んホール(2010, 11.7-9)、シンポジウム 6 ウ
イルス培養系を用いた C 型肝炎ウイルスの
性状と病原性の解明
12. 相崎英樹、後藤耕司、松本喜弘、山本真民、
佐藤慈子、高橋信弘、本島清人、深澤征義、
花田賢太郎、松浦善治、宮村達男、脇田隆字、
鈴木哲朗、HCV 粒子形成に関与する脂肪滴
周辺膜蛋白の機能解析、第 46 回日本肝臓学
会総会、ホテルメトロポリタン山形、(2010,
5.27-28)
13. 鈴木亮介、齋藤憲司、赤澤大輔、石井孝司、
松浦善治、脇田隆字、鈴木哲朗、C 型肝炎ウ
イルスの *trans*-packaging 型粒子を用いた感染
機構の解析、日本ウイルス学会第 58 回学術
集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
14. 白砂圭崇、齋藤恭子、村上裕子、深澤秀輔、
鈴木哲朗、脇田隆字、花田賢太郎、千葉丈、

- 深澤征義、感染・増殖能が上昇した C 型肝炎ウイルス変異株の分離と性状解析、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
15. 阿部雄一、Aly Hassan Hussein、脇田隆宇、下遠野邦忠、土方誠、Exploration of a new signaling pathway related to infectious HCV production、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
16. 土方誠、阿部雄一、Aly Hassan Hussein、齐月、脇田隆宇、下遠野邦忠、臨床分離 HCV 株の培養と性状、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
17. 深澤秀輔、鈴木哲朗、脇田隆宇、村上裕子、C 型肝炎ウイルス (HCV) に阻害作用を示す物質の探索、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
18. 渡士幸一、下遠野邦忠、Kuan-Teh Jeang、脇田隆宇、マイクロ RNA 経路の C 型肝炎ウイルス複製における意義とその創薬標的としての役割、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
19. 江角真理子、石橋真理子、鶴田浩一、山口裕美、菊田幸子、榊原由子、脇田隆宇、C 型肝炎ウイルス感染に対する自然防御について、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
20. 渡邊則幸、村山麻子、Mohsan Saeed、伊達朋子、加藤孝宣、相崎英樹、脇田隆宇、HCV エンベロープタンパク質に付加される N 型糖鎖の機能解析、日本ウイルス学会第 58 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11.7-9)
21. T. Wakita. HCV replication and persistent infection, Cold Spring Harbor Asia Conference on Emerging Infectious Diseases: Emerging Viruses and the Control of Viruses, Cold Spring Harbor Asia Conference, October 18 - 22, 2010, Suzhou Dushu Lake Conference Center, Suzhou, China
22. T. Wakita. HCV replication in vitro, The 7th Single Topic Conference: Hepatitis C Virus, Asia Pacific Association of the Study of the Liver (APASL), Makuhari Messe, Chiba, Japan (2010 Dec 17-18)
23. R. Suzuki, D Akazawa, K. Ishii, Y Matsuura, T. Wakita, T Suzuki, Efficient production of *trans*-complemented hepatitis C virus particles: Use for study of viral entry process, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
24. T Masaki, S Matsunaga, H Takahashi, T Kato, Y Endo, T Sawasaki, T. Wakita, T Suzuki, Identification of hepatitis C virus NS5A-associated protein kinases, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
25. N Watanabe, A Murayama, M Saeed, T Date, T Kato, T. Wakita, Analysis of envelope N-glycans required for HCV lifecycle, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
26. H Yokokawa, D Akazawa, M Moriyama, N Nakamura, H Mochizuki, T Suzuki, T. Kato, K

- Ishii, T Wakita, Development of a Purification Method of Highly Purified HCV Virion for Industrial Production, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
27. M Moriyama, H Yokokawa, D Akazawa, K Nishimura, N Nakamura, H Mochizuki, T Suzuki, T Kato, K Ishii, T Wakita, The exploration of effective adjuvant for HCV vaccine to induce neutralizing immunoglobulin in mice, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
28. K Watashi, K Shimotohno, K-T Jeang, T Wakita, Inhibition of HCV replication by a small molecule that suppresses microRNA pathway, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
29. M Saeed, T Kato, M Shiina, M Imamura, K Chayama, Y Choi, K Krawczynski, T. J Liang, T Wakita, Hepatitis C Virus JFH-1 Strain That Adapted In Vivo Acquired Abilities for Efficient Virus Production and Anti-apoptosis, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
30. T Kanda, R Tamura, F Imazeki, S Nakamoto, S Wu, T Roger, T Wakita, H Shirasawa, O Yokosuka, HEPATITIS C VIRUS NS5A ATTENUATES LPS-INDUCED APOPTOSIS BY DOWNREGULATION OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 SIGNALING PATHWAY, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
31. Y OKAMOTO, T MASAKI, A MURAYAMA, T KATO, H WATANABE, T Wakita, Affects of NS5a replacement in HCV JFH-1 genome on viral replication and infectious particle production in cell culture, 17th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan (2010, Sep. 10-14)
32. 清原知子、石井孝司、脇田隆字：B型肝炎ワクチンの in vitro 試験：Inhibition Assay、第14回日本ワクチン学会、平成22年12月、東京
33. 森山正樹、赤澤大輔、横川 寛、中村紀子、鈴木哲朗、石井孝司、脇田隆字：培養細胞由来 HCV 粒子ワクチンの免疫誘導能と最適アジュバントの検討、第14回日本ワクチン学会、平成22年12月、東京
34. 石井孝司、清原知子、吉崎佐矢香、脇田隆字、島田智恵、中村奈緒美、多田有希、野田 衛：2010年に日本で多発したA型肝炎の分子疫学的解析、第58回日本ウイルス学会、平成22年11月、徳島
35. 石井孝司、吉崎佐矢香、杉山奈央、加藤孝宣、李 天成、武田直和、脇田隆字：E型肝炎ウイルスの感染性を規定する宿主側因子の探索、第58回日本ウイルス学会、平成22年11月、徳島