

201228011A

# B型肝炎ウイルスの 完全排除等、完治を目指した 新規治療法の開発に関する包括的研究

平成24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者：森屋 恭爾

東京大学大学院医学系研究科 感染制御学 教授

平成25 (2013) 年3 月

## まえがき

B型肝炎ウイルスは世界中で3億人を超える感染者が推定され、わが国でも100万人以上が感染していると考えられ、今も慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌への進展および若年での肝細胞癌発症の危険にさらされている。

一方医療の進歩により移植医療でのみ問題となっていたHBV既感染者におけるウイルスの再活性化が化学療法、生物学的製剤使用時に数多く報告されるようになり、日常診療における大きな問題となってきた。

特に再活性化はHBV cccDNAの存在によりHBVの完全排除が困難とされるためであり、HBV感染症に対する根治療法の確立を考える時、現在存在する薬剤とは作用機序が異なり、cccDNAの排除が可能な抗HBV薬の開発は発癌抑制とともに重要な課題である。

本研究においては創薬の標的となるHBVの増殖に対しての基礎的な病態解析と新技術開発を伴った創薬、特にmicroRNA、lncRNA、iPS cellに着目して国民の福祉に寄与することを目的とする。またHBV発癌メカニズムを解析し、現存の薬剤で有用な発癌抑制物質を探索することも目的としている。

今後の検討によって今回短時間であるが研究班の先生方の得られた知見がより大きく発展することが期待されている。

本研究に貢献いただいている研究分担者、研究協力者の皆様、また研究を内外、有形無形に支えてくださる多くの皆様に心よりお礼申し上げます。

平成25年3月

研究代表者 森屋 恭爾  
東京大学感染制御学

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金  
B 型肝炎創薬実用化等研究事業

「B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究」班

平成 24 年度 班の構成

- |       |                           |
|-------|---------------------------|
| 森屋 恭爾 | 東京大学医学部 感染制御学 教授          |
| 斎藤 泉  | 東京大学医科学研究所 遺伝子治療学 教授      |
| 小池 和彦 | 東京大学医学部 消化器内科 教授          |
| 國土 典宏 | 東京大学医学部 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授 |
| 鈴木 哲郎 | 浜松医科大学医学部 感染症学講座 教授       |
| 北川 雅敏 | 浜松医科大学医学部 分子生物学講座 教授      |
| 朝比奈靖浩 | 東京医科歯科大学 分子肝炎制御学 教授       |
| 森石 恆司 | 山梨大学医学部 微生物学講座 教授         |
| 田川 陽一 | 東京工業大学大学院生命理工学研究科 准教授     |
| 福原 崇介 | 大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 助教   |

## 目 次

### I. 総括研究報告

B 型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した  
新規治療法の開発に関する包括的研究

森屋 恭爾 .....1

### II. 分担研究報告

1. B 型肝炎ウイルス転写複製機構の解析による治療法の開発

斎藤 泉 ..... 19

2. B 型肝炎ウイルス複製の miRNA による制御

小池 和彦 ..... 22

3. HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性患者における肝切除・肝移植術後  
補助療法計画

國土 典宏 ..... 28

4. HBV の遺伝子複製、発現制御機構の解析

鈴木 哲朗 ..... 30

5. 長鎖ノンコーディング RNA を標的とした肝発がん機構の解明に  
関する研究

北川 雅敏 ..... 33

6. 肝細胞分化と HBV 増殖機構の解明及び HBV 蛋白の機能解析に  
関わる研究 -

朝比奈 靖浩 ..... 36

7. HBV の cccDNA 制御と感染による変動分子

森石 恆司 ..... 42

8. HBV の in vitro 感染・増殖系の確立と抗ウイルス薬  
スクリーニング系への応用

田川 陽一 ..... 45

9. B 型肝炎ウイルスの持続感染に関与する宿主因子の同定

福原 崇介 ..... 48

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 65

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(B 型肝炎創薬実用化等研究事業)

# B 型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した 新規治療法の開発に関する包括的研究

## 総括研究報告書

研究代表者 **森屋 恭爾**

東京大学医学部感染制御学

現行の治療薬とは作用機序の異なる HBV 阻害剤、特に感染細胞の核内 HBV DNA を排除できる新規薬剤、HBV 肝発がん抑制剤等の開発は喫緊の課題である。HBV 阻害剤の探索を開始するとともに、新規創薬標的を見出すため、HBV 複製及び病態発現機構の解析、更に治療技術、実験モデルの開発を行い以下の成果を得た。1) HBx 遺伝子発現トランスジェニックマウスにおいて Mevalonate pathway が亢進していることを見出し、マウスモデルを用いてスタチンによる治療試験を開始した。2) 阻害剤スクリーニングから、HBV 転写活性を選択的に阻害する海綿抽出物質を見出した。3) がん抑制機能を持つ microRNA let-7 が HBV preS2 領域と相同性を有すること、HBV RNA 存在下での let-7 機能低下を見出した。4) HBx によって発現が抑制される 4 種類の長鎖ノンコーディング RNA を見出した。5) enhancer II 及び basal core promoter 領域が HBV 遺伝子型依存的な転写活性に関与することを示した。6) HBV 複製に伴って発現が上昇また低下する核タンパク質を 9 また 32 種類同定し、発現変動する膜タンパク質を 40 種類同定した。7) 未分化内胚葉細胞、肝幹前駆細胞、成熟肝細胞への各誘導等、細胞分化度を調節しうる培養系を確立した。8) HBV 複製細胞を内皮細胞ネットワークに播種することにより肝組織様培養系を構築した。9) HBV 複製細胞選択的な遺伝子治療用ベクターを開発するための基盤となる各 HBV 遺伝子発現アデノウイルスを作製した。10) B 型肝炎がん、C 型肝炎がん、非 B 非 C 型肝炎がん症例について、無再発生存率や全生存率等の臨床的解析を行った

研究分担者

斎藤 泉 (東京大学医科学研究所・遺伝子治療学 教授)

小池和彦 (東京大学医学部・内科学 教授)

國土典宏 (東京大学医学研究科外科学専攻臓器病態外科学講座・肝胆膵外科 教授)

鈴木哲郎 (浜松医科大学・医学部感染症学講座・ウイルス学 教授)

北川雅敏 (浜松医科大学・医学部分子生物学講座・分子生物学 教授)

朝比奈靖浩 (東京医科歯科大学・医歯学総合研究科分子肝炎制御学講座 教授)

森石恆司 (山梨大学大学院医学工学研究部医学学域・微生物学講座・ウイルス学 教授)

田川陽一 (東京工業大学大学院生命理工学研究科・発生工学、再生医学 准教授)

福原崇介 (大阪大学微生物病研究所・分子ウイルス学 助教)

## A. 研究目的

B型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染者は全世界で三億人以上とされ、慢性肝炎から肝硬変、肝がんへ到る連鎖に苦しめられている。治療薬として核酸アナログ製剤、インターフェロンなどが使われているが、薬剤の作用機序が限られていること、ウイルス DNA の完全排除は困難なこと、薬剤耐性ウイルスの出現などの問題があり、根治療法は確立されていない。現行の治療薬とは異なる作用機序を有する阻害剤、特に感染細胞の核内 HBV DNA を排除できる新規薬剤、HBV 肝発がん抑制剤等が開発されれば、HBV キャリアからの肝不全、肝がんの発生を防ぎ、キャリア状態の解消に繋がる。

本研究では、抗 HBV 薬スクリーニング、マウスモデルでの評価を通じて新規治療薬候補の取得を目指す。また、HBV DNA の複製制御、遺伝子発現調節の分子機構、non-coding RNA による HBV 複製制御、HBV 複製における肝細胞分化レベルの関与等を明らかにし新規創薬標的、戦略を見出す。HBV により発現変動する non-coding RNA の同定と機能解析、HBV タンパク質-宿主因子相互作用解析を行い、病態発現機構解明へ繋げる。さらに、高機能肝組織培養系を駆使し新たな HBV 増殖モデルを作出し、HBV 複製細胞選択的な遺伝子治療用アデノウイルスベクターを開発する。また、HBV 関連症例の肝切除等手術後の補助化学療法に資する臨床研究を行う。

## B. 研究方法

### 1. 阻害剤の探索、評価

HBV 遺伝子型 C (CAT) の core promoter/enhancer 領域遺伝子を PCR で増幅し pGL2 に組み込み、ルシフェラーゼレポータープラスミドを作製した。このレポータープラスミドを組み込んだ細胞株を樹立し阻害剤スクリーニングに用いた。マウスモデルでの解析には、HBx 遺伝子発現トランスジェニックマウス及び同月齢の雄コントロールマウス、またヒト肝細胞キメラマウスを用いた。

### 2. HBV 複製増殖機構の解析

宿主 microRNA と HBV RNA との相同性を *in silico* 解析した。HBV RNA と相同性を示す microRNA による HBV 複製への影響を解析した。HBV 遺伝子型 A (Ae), B (Bj56), C (CAT) のゲノムから前述のように core promoter/enhancer 領域をルシフェラーゼプラスミドへクローン化し、また遺伝子型間で部分配列を交換した変異体を作製した。転写活性は dual luciferase assay で、HBV 抗原発現は ELISA 法で測定した。ヒト iPS 細胞はマトリゲル上で培養した。1.28 倍長 HBV ゲノムの HBs 遺伝子領域に GFP またはルシフェラーゼ遺伝子を挿入しレポーター含 HBV 複製系を作製した。

### 3. HBV 持続感染、病態発現機構の解析

Huh-7 細胞へ HBx 発現プラスミドを導入し 48 時間後に RNA 抽出、cDNA 合成を行った。既知のがん関連長鎖ノンコーディング (lnc) RNA を定量 RT-PCR で解析、またマイクロアレイを用いて網羅的に lncRNA 発現

を解析した。HBV複製によって変動するタンパク質の解析は、SILAC法によって行った。

#### 4. 新規治療技術、実験モデルの開発

EHSゲル上に構築した内皮細胞ネットワークを、HBV(遺伝子型A)持続複製細胞株またはHBVゲノムの一過性発現Huh-7細胞と共培養した。マイクロ培養装置内でヒト肝細胞と内皮細胞を共培養させ肝臓組織培養*in vitro*モデルを構築した。

アデノウイルス(AdV)関連RNA(VA RNA)の両側に部位特異的組換え酵素FLPの標的配列であるFRTを挿入したコスミドカセットを作製し、FLPを高度に発現する293細胞株(Hde-12)細胞にAdVを感染することによりVA RNA領域を環状に切り出し、VA欠失AdVを作製した。AdVはCsCl密度勾配遠心により精製し、力価測定は新規に開発したreal-time PCR法により行った。

#### 5. HBc抗体陽性例に関する臨床的解析

1997年から2011年に肝切除手術を行った肝細胞癌患者1486例のうち初発でAblationなどの前治療を行っていない682例を対象とした。

### C. 研究結果

#### 1. 阻害剤の探索、評価

海洋動物抽出物ライブラリーを用いて抗HBV活性物質をスクリーニングした。HBV core promoter/enhancer活性を指標として活性阻害を示す化合物を45種の抽出物から探索したところ、1種類の*Liosina*属(種未同定)海綿動物抽出物が、レポーター活

性を顕著に抑制することを見出した。この抽出物は、細胞増殖には影響を及ぼさないことからHBVの転写活性を選択的に阻害する可能性が示唆された。

HBx遺伝子トランスジェニックマウスで脂質代謝系の特徴的な変化を解析し、コントロールマウスに比べMevalonate pathwayが亢進していることを見出した。ヒト肝細胞キメラマウスへのスタチン製剤及びラミブジンを投与し耐用試験を行い、安全性を確認し治療試験での投与量を決定した。

#### 2. HBV複製増殖機構の解析

宿主microRNAの一種でがん抑制機能を持つlet-7がHBV preS2領域と相同性を有することを見出した。さらに、HBV RNA存在下でlet-7の機能が低下することを明らかにした。

HBV遺伝子発現調節を遺伝子型間で比較し、core promoter/enhancer活性が遺伝子型Aに比べ遺伝子型Cの方が有意に高いこと、実際に遺伝子型Cの方がHBe抗原を高産生することを見出した。さらに、この転写活性の違いが、遺伝子型によるenhancer II及びbasal core promoter領域の配列の違いによる可能性が示唆された。

ヒトiPS細胞へactivin-A, bFGF, hBMP-4及びhHGFを添加することにより未分化内胚葉細胞、肝幹前駆細胞及び成熟肝細胞の各分化段階へ誘導を試み、細胞分化度を調節しうる培養系を確立した。

レポーター遺伝子を有するHBV複製系を確立するため、GFPまたはルシフェラーゼ遺伝子を挿入したHBVゲノムを構築した。

ヒト肝がん細胞へ導入しレポーター発現を確認した。

### 3. HBV 持続感染、病態発現機構の解析

マイクロアレイによる網羅的な lncRNA 解析から、HBx によって発現が抑制される 4 種類の lncRNA を見出し、定量 RT-PCR で確認した。また、発現変動する細胞のコーディング遺伝子についても解析し、HBx によって発現が亢進または低下する遺伝子を各 1 種類同定した。

HBV 複製に伴って発現変動する細胞タンパク質を網羅的に解析し、複製に伴って発現が上昇または低下する核タンパク質をそれぞれ 9 または 32 種類同定した。膜分画においても変動するタンパク質を 40 種類見出した。二次スクリーニングとして、3 種類の HBV 複製細胞で遺伝子発現変動を評価し、各細胞株で同様に変動する因子を 20 種類同定した。

HBV タンパク質発現、複製による脂質成分変化を Probe electrospray ionization 法によって質量分析し、トリアシルグリセリド領域に明らかな変動が認められた。

### 4. 新規治療技術、実験モデルの開発

HBV 持続複製細胞株または HBV ゲノムの一過性発現細胞を内皮細胞ネットワークに播種することによって肝組織を構築し、HBV DNA 導入条件、発現測定条件を確立した。また、マイクロ培養装置内でヒト iPS 細胞由来の肝組織構築に成功した。ヒト iPS 細胞をアクチビン A で胚体内胚葉に分化誘導した後、内皮細胞ネットワークに播種した。ヒト iPS 細胞由来胚体内胚葉細胞は内皮ネ

ットワークへ遊走し、肝様組織を構築した。共培養により肝細胞へ分化し、マイクロ流体デバイス中で培養することにより肝機能の上昇を確認した。

HBV の各々の遺伝子を独立して発現する AdV の作製を行った。Pol、Precore、Core、PreS 及び S の各遺伝子を独立して EF1 $\alpha$  プロモーターから発現する VA 残存及び欠失ベクター、計 10 種類の AdV を得た。Pol の発現には影響を与えず S のみが非発現となるよう改変した。Pre-S1 に 2 カ所、Pre-S2 に 1 カ所及び S に 3 カ所の変異を加え、Pol のアミノ酸を変えないようにこれらの開始コドンに変異を加えるあるいは終始コドンに置換した。これにより、以降の実験は全て P2 レベルでの解析が可能となった。

### 5. HBc 抗体陽性例に関する臨床的解析

B 型肝炎、C 型肝炎、非 B 非 C 型肝炎例について、無再発生存率や全生存率を検討した。各群間で生存期間や無再発生存期間に差を認めなかった。非 B 非 C 型かつ HBc 抗体陽性 41 例の無再発生存率は陰性例 101 例に比較して有意に良好であった。全生存期間には差を認めなかった。

### D. 考察

HBx タンパク質が Mevalonate pathway を介して脂質代謝を攪乱する可能性が初めて示された。肝発がん過程に脂質代謝異常が関与することが知られており、スタチンが肝発がん抑制に有効となる可能性が考えられる。今後、マウスモデル及び患者において Mevalonate pathway 解析を行うとともに

スタチンによる発がん抑制効果の検討を進める。

microRNA、lncRNAといった細胞内の non-coding RNA は遺伝子発現を制御しており、その発現の攪乱はウイルス複製能変化や細胞癌化といった病態に深く関与することが想定されているが未だ不明な点が多い。HBV 生活環、病態発現における肝細胞内 non-coding RNA の役割を解析し、その発現量を調節することによって、HBV 増殖抑制、排除が可能になるものと期待される。

定常状態の肝細胞が一定の速度で turnover しているにも関わらず、HBV 感染細胞の核内に HBV cccDNA が残存し続ける原因は不明である。細胞周期が静止し幹細胞類似形質を持つ細胞など、肝細胞の分化状態の違いが HBV 生活環に与える影響を解明し創薬標的を同定する。細胞分化機構を標的とした新規クラスの抗ウイルス治療法の創出につながることを期待される。

HBV に対する阻害剤の探索、評価には、*in vivo* を反映した培養細胞での感染・増殖モデルの開発が望まれる。初代培養肝細胞の単純培養では、多くの肝機能を速やかに失ってしまうことが知られている。本研究では、内皮細胞・星細胞の管腔ネットワークと肝細胞株、ヒト肝細胞またはヒト ES/iPS 細胞由来肝細胞との共培養による肝組織モデルを基盤とした HBV の感染増殖系を確立し、研究班での阻害剤評価に活用する。

HBV は環状 DNA として増幅するが、研究分担者斎藤は直鎖状の AdV ゲノムから環状

分子を生成する技術を開発している。本法を用いて、HBV の感染細胞でのみ AdV から切り出された治療用遺伝子搭載の環状分子が増幅する新規治療法の開発を試みる。HBV の転写複製機構を用いたこの治療用ベクターは、高い導入の特異性と治療効果が期待できる。

近年増加している HBV 陰性患者に発生した肝細胞癌の中に、実際には B 型肝炎に関連して発生したものが含まれている可能性がある。当該患者群で肝細胞癌に対する肝切除後の予後を調査し、特に HBc 抗体陽性症例切除後の再発状況や長期成績を明らかにする。HBc 抗体陽性例が潜在的な B 型肝炎陽性例である場合には、手術後の肝内再発予防法を確立するため、抗 HBV 薬投与等の効果を臨床試験によって検証する。

## E. 結論

HBV の複製増殖実験系、阻害剤評価法等を確立し、阻害剤の探索を開始した。HBV 複製機構、HBV タンパク質発現によって変動する宿主因子に関する解析、更に新規技術、実験モデルの開発に新たな知見を得た。

## F. 健康危険情報 問題なし

## G. 研究発表

### 1 論文発表

1. Koyano S, Saito R, Nagai R, Tastuno K, Okugawa S, Okamura N, Moriya K. Molecular characterization of

- carbapenemase-producing clinical isolates of Enterobacteriaceae in a teaching hospital, Japan. *J Med Microbiol.* 2012 Nov 15. [Epub ahead of print] PMID23161765
2. Goto K, Hatakeyama S, Okamoto K, Kitazawa T, Abe K, Moriya K, Koike K, Yotsuyanagi H. Dengue hemorrhagic fever in an adult traveler returning to Japan. *Intern Med.* 2012;51(13):1779-82. PMID22790145
3. Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Infect Chemother.* 2012 Jul 4. PMID22760340
4. Araoka H, Baba M, Tateda K, Ishii Y, Oguri T, Okuzumi K, Oishi T, Mori S, Mitsuda T, Moriya K, Nakamori Y, Ohmagari N, Yamaguchi K, Yoneyama A; ABX Combination Therapy Study Group. In vitro combination effects of aztreonam and aminoglycoside against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(1):84-7. PMID2227416
5. Nukui Y, Hatakeyama S, Kitazawa T, Mahira T, Shintani Y, Moriya K. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among Japanese healthcare workers: seroprevalence and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Jan;33(1):58-62. PMID22173523
6. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology.* 2011;81 Suppl 1:11-7. PMID22212930
7. Kurano M, Iso-O N, Hara M, Ishizaka N, Moriya K, Koike K, Tsukamoto K. LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. *Lipids Health Dis.* 2011 Aug 5;10:134. PMID21819577
8. Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. *J Chromatogr A.* 2011 Jun 3;1218(22):3447-52. PMID21511262
9. Nagai R, Saito R, Koyano S, Okamura N, Yokota H, Kitazawa T, Moriya K. Evaluation of multiplex PCR using dual-priming oligonucleotide for the detection of vanA and vanB in vancomycin-resistant enterococci. *Clin*

- Chem Lab Med.* 2011 Apr;49(4):751-22.PMID21275812
10. Maekawa A, Pei Z, Suzuki M, Fukuda H, Ono Y, Kondo S, Saito I, Kanegae Y. Efficient production of adenovirus vector lacking genes of virus-associated RNAs that disturb cellular RNAi machinery. *Scientific Reports* 2013; 3:1136.
11. Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology* 2012; 432:29-38.
12. Pei Z, Kondo S, Kanegae Y, Saito, I. Copy number of adenoviral vector genome transduced into target cells can be measured using quantitative PCR: Application to vector titration. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417:945-950.
13. Liu Y, Higashitsuji H, Higashitsuji H, Itoh K, Sakurai T, Koike K, Hirota K, Fukumoto M, Fujita J. Overexpression of gankyrin in mouse hepatocytes induces hemangioma by suppressing factor inhibiting hypoxia-inducible factor-1 (FIH-1) and activating hypoxia-inducible factor-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 Jan 31. doi:pii: S0006-291X(13)00183-6. 10.1016/j.bbrc.2013.01.093. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23376718.
14. Hikita H, Enooku K, Satoh Y, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Tateishi R, Soroida Y, Sato M, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor for sustained responses to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2013 Jan 3. doi:10.1111/hepr.12061. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23356977.
15. Urabe Y, Ochi H, Kato N, Kumar V, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Lo PH, Tanikawa C, Omata M, Koike K, Miki D, Abe H, Kamatani N, Toyota J, Kumada H, Kubo M, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of HCV induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at MHC region. *J Hepatology* 2013 Jan 12. doi:pii: S0168-8278(13)00011-1. 10.1016/j.jhep.2012.12.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23321320.
16. Gotoh H, Enooku K, Soroida Y, Sato M, Hikita H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H,

- Yamazaki T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement observed at a general health examination: A cross-sectional study. *Hepatol Res* 2012 Nov 27. doi: 10.1111/hepr.12029. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23279215.
17. Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2012 Nov 2. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01115.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23131000.
18. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, Tagawa K, Omata M, Koike K. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:496453. Epub 2012 Aug 13. PubMed PMID:22927782.
19. Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Okamoto K, Iso-O N, Matsushima T, Koike K, Tsukamoto K. Modulation of lipid metabolism with the over-expression of NPC1L1 in mice liver. *J Lipid Res* 2012 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22891292.
20. Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, Goto T, Kang YJ, Maeda S, Yoshida H, Omata M, Asahara H, Koike K. MiRNA-140 acts as a liver tumor suppressor by controlling NF- $\kappa$ B activity via directly targeting Dnmt1 expression. *Hepatology* 2013;57:162-170. PubMed PMID: 22898998.
21. Hikita H, Nakagawa H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Yoshida H, Omata M, Soroida Y, Sato M, Gotoh H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2012 Jul 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22790352.
22. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2012 Jul 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22790350.
23. Okushin K, Asaoka Y, Fukuda I, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Mikami S, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Yoshida H,

- Koike K. IGF-II producing hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: metabolic complications and a foresight to molecular targeting therapy to the IGF signal. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6(3):784-789. PubMed PMID: 23341802.
24. Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Infect Chemother* 2012;18(6):883-890. PubMed PMID: 22760340.
25. Ikeda H, Enooku K, Ohkawa R, Koike K., Yatomi Y. Plasma lysophosphatidic acid levels and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:417-418. PubMed PMID: 22707340.
26. Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2012;32(9):1434-1442. PubMed PMID: 22712520.
27. Uchino K, Obi S, Tateishi R, Sato S, Kanda M, Sato T, Arano T, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012;47(10):1152-1159. PubMed PMID: 22438097.
28. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Koike K. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol* 2012;47(10):1125-1133. PubMed PMID: 22426637.
29. Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, Koike K. Silencing of microRNA-122 enhances interferon- $\alpha$  signaling in the liver through regulating SOCS3. Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M: Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology*. 57(1):46-58, 2013.
59. Asahina Y, Hayashi N, Izumi N, Koike K, Kumada H, Oketani M, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tsubouchi H,

- Yotsuyanagi H: editors of the Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines. Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology Research* 2013; 43: 1–34
60. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N: Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology*. 55: 20-29, 2012.
61. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fujiki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M: Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells. *Hepatology*. 2012; in press.
62. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Morikawa H, Adachi K, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsunami H, Oketani M, Kumada H: Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ 2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multi-center cooperative study. *J Gastroenterol*. (Epub ahead of print) 2012.
63. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Ttoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T: Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One* 7(6):e39175, 2012.
67. 朝比奈靖浩、泉 並木、桶谷 眞、熊田博光、小池和彦、鈴木文孝、滝川一、田中 篤、坪内博仁、林 紀夫、平松直樹、四柳 宏(日本肝臓学会肝炎ガイドライン作成委員会):C型肝炎治療ガイドライン(第1版) 肝臓. 53(6): 355-395 社団法人日本肝臓学会, 2012
68. Fujimoto Y, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, de Voogd NJ, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Yamashita A,

- Tanaka J, Moriishi K: Inhibition of both protease and helicase activities of hepatitis C virus NS3 by an ethyl acetate extract of marine sponge *Amphimedon* sp. *PLoS One*, 7: e48635, 2012
69. Tripathi LP, Kambara H, Moriishi K, Morita E, Abe T, Mori Y, Chen YA, Matsuura Y, Mizuguchi K: Proteomic Analysis of Hepatitis C Virus (HCV) Core Protein Transfection and Host Regulator PA28gamma Knockout in HCV Pathogenesis: A Network-Based Study. *J. Proteome Res.*, 11: 3664-3679, 2012
70. Moriishi K, Matsuura Y: Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Front. Microbiol.*, 3: 54, 2012
71. Kondo M, Moriishi K, Wada H, Noda T, Marubashi S, Wakasa K, Matsuura Y, Doki Y, Mori M, Nagano H: Upregulation of nuclear PA28gamma expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Exp. Ther. Med.*, 3: 379-385, 2012
72. Ryu JY, A. Siswanto, K. Harimoto, and Y. Tagawa\*, Chimeric analysis of EGFP and DsRed2 transgenic mice demonstrates polyclonal maintenance of pancreatic acini, *Transgenic Res*, in press. DOI 10.1007/s11248-01209661-8
73. Konishi H, Shirabe K, Yoshiya S, Ikeda T, Ikegami T, Yoshizumi T, Ikawa-Yoshida A, Motomura T, Fukuhara T, and Matsuura Y. Hepatic interferon-gamma-induced protein-10 expression is more strongly associated with liver fibrosis than interleukin-28B single nucleotide polymorphisms in hepatocellular carcinoma resected patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.*, 2013 (in press).
74. Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, and Takehara T. Human BDCA3(+) dendritic cells are a potent producer of IFN- $\lambda$  in response to hepatitis C virus. *Hepatology*, 2012; (in press).
75. Ikegami T, Shirabe K, Fukuhara T, Furusyo N, Kotoh K, Shimoda S, Aishima S, Soejima Y, Yoshizumi T, and Maehara Y. Early extensive viremia, but not rs8099917 genotype, is the only predictor for cholestatic hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Hepatol. Res.*, 2012; (in press).
76. Motomura T, Shirabe K, Furusyo N, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Akahoshi T, Tomikawa M, Fukuhara T, Hayashi J, and Maehara Y. Effect of laparoscopic splenectomy in patients with Hepatitis C and cirrhosis carrying IL28B minor genotype. *BMC*

- Gastroenterol.*, 2012; 12, 158.
77. Katoh H, Okamoto T, Fukuhara T, Kambara H, Morita E, Mori Y, Kamitani W, and Matsuura Y. Japanese encephalitis virus core protein inhibits stress granule formation through an interaction with Caprin-1 and facilitates viral propagation. *J Virol.*, 2013; 87(1): 489-502.
78. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol*, 2013; 58(1): 58-64.
79. Fukuhara T, and Matsuura Y. Role of miR-122 and lipid metabolism in HCV infection. *J Gastroenterol*, 2012; (in press).
80. Fukuhara T, Kambara H, Shiokawa M, Ono C, Katoh H, Morita E, Okuzaki D, Maehara Y, Koike K, and Matsuura Y. Expression of microRNA miR-122 facilitates an efficient replication in nonhepatic cells upon infection with hepatitis C virus. *J Virol.*, 2012; 86(15), 7918-7933.
81. Abe T, Fukuhara T, Wen X, Ninomiya A, Moriishi K, Maehara Y, Takeuchi O, Kawai T, Akira S, and Matsuura Y. CD44 participates in IP-10 induction in cells in which hepatitis C virus RNA is replicating, through an interaction with Toll-like receptor 2 and hyaluronan. *J Virol.*, 2012; 86(11), 6159-6170.
82. Toshima T, Taketomi A, Ikegami T, Fukuhara T, Kayashima H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, and Maehara Y. V5-drainage-preserved right lobe grafts improve graft congestion for living donor liver transplantation. *Transplantation.*, 2012; 93(9): 929-935.
83. Kataoka C, Kaname Y, Taguwa S, Abe T, Fukuhara T, Tani H, Moriishi K, and Matsuura Y. Baculovirus GP64-mediated entry into mammalian cells. *J Virol.*, 2012; 86(5): 2610-2620.
84. Kambara H, Fukuhara T, Shiokawa M, Ono C, Ohara Y, Kamitani W, and Matsuura Y. Establishment of a novel permissive cell line for the propagation of hepatitis C virus by expression of microRNA miR122. *J. Virol.*, 2012; 86(3): 1382-1393.

## 2学会発表

1. 森屋恭爾 :血液媒介感染症と職業感染対策 第28回環境感染学会総会 日本 横浜 2012年
2. 伊藤好美、関根秀一、堀江利治、小池和彦、森屋恭爾、新谷良澄、藤江肇、堤武也、三好秀征、藤永秀剛、新澤靖子 :

- C型肝炎ウイルスコア蛋白質と鉄により誘発される細胞障害増悪に対するミトコンドリア鉄取り込み機構の関与 日本薬学会 日本 2012年
3. 前川 文、裴 嶢、近藤 小貴、鐘ヶ江 裕美、斎藤 泉. 高力価VA RNAs欠失アデノウイルスベクター新規作製法の開発. 第60回日本ウイルス学会学術総会, Osaka, 2012.
  4. 裴嶢、史国利、近藤小貴、伊藤昌彦、鐘ヶ江裕美、鈴木哲朗、斎藤泉. VA RNA欠失型アデノウイルスベクターを用いたC型肝炎治療法の開発. 第60回日本ウイルス学会学術総会, Osaka, 2012.
  5. 阪本良弘、大道清彦、山本訓史、三瀬祥弘、石沢武彰、金子順一、青木琢、長谷川潔、菅原寧彦、國土典宏. 非B非C肝に発生した肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績—特にB型肝炎感染歴の意義について—第25回日本肝胆膵外科学会 平成25年6月12日—14日、栃木、2013(発表予定)
  6. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Liver Cancer Study Group of Japan. A prospective cohort study using a Japanese nationwide survey to evaluate the therapeutic effects of surgery and percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma. ASCO Annual Meeting 2012, Chicago, 2012
  7. Kokudo N. Strategies for improving patient survival after liver resection for HCC. IASGO 2012, Thailand, 2012.
  8. 大畑樹也、神武洋二郎、北川雅敏: Recent Progress of long non-coding RNA research. 第71回日本癌学会総会シンポジウム 札幌 2012年
  9. 北川雅敏、劉寧: Chk1 phosphorylates the tumor suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signaling. 第45回日本発生生物学会、第64回日本細胞生物学会合同年会、ワークショップ 神戸、2012年
  10. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Katoh T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Izumi N: Suppression of Alpha-fetoprotein by Interferon Therapy Reduces The Risk of Hepatocarcinogenesis in Patients with Chronic Hepatitis C. EASL: The international liver congress 2012. Barcelona, 2012年4月21日
  11. Akiko Kusano-Kitazume, Naoya Sakamoto, Yukiko Okuno, Kenichi Mori, Mina Nakagawa; Sei Kakinuma, Sayuri Nitta, Miyako Murakawa, Seishin Azuma, Yuki Nishimura-Sakurai, Akihiro Matsumoto, Masatoshi Hagiwara, Yasuhiro Asahina, Mamoru Watanabe; Antiviral effects and action mechanisms of novel

- N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds against hepatitis C virus. 63rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-11-2012, Boston, MA, USA.
12. Yasuhiro Asahina, Miyako Murakawa, Naoya Sakamoto, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Seishin Azuma, Yuki Nishimura-Sakurai, Sayuri Nitta, Akiko Kusano-Kitazume, Mamoru Watanabe; Impaired IL28B gene induction and poor IL28B promoter activity influenced by the IL28B minor allele are closely associated with a null response to interferon in chronic hepatitis C patients. 63rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-11-2012, Boston, MA, USA.
13. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Kusano-Kitazume A, Murakawa M, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Watanabe M: HCV-NS4B Protein Binds STING and Blocks the RIG-I Mediated IFN Pathway. The 10th JSH Single Topic Conference, Nov-21-2012, Tokyo.
14. Asahina Y, Murakawa M, Nitta S, Watanabe M: Association of Gene Expression Involving Innate Immunity and IFN Signaling with Genetic Variation in IL28B in Patients with Chronic Hepatitis C. The 10th JSH Single Topic Conference, Nov-21-2012, Tokyo.
15. Akiko Kusano-Kitazume, Naoya Sakamoto, Yukiko Okuno, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Masatoshi Hagiwara, Yasuhiro Asahina, Mamoru Watanabe; Discovery of N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. The 10th JSH Single Topic Conference, Nov-21-2012, Tokyo.
16. Murakawa M, Sakamoto N, Nakagawa M, Kawai F, Fuziki J, Otani S, Yamanaka H, Kitazume A, Nitta S, Watanabe T, Sakurai Y, Kakinuma S, Asahina Y, Watanabe M : Impaired induction of IL28B expression in PBMC is associated with null response to interferon therapy in chronic hepatitis C. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Oct-8-2012, Venice, Italy.
17. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Mishima K, Murakawa M, Kitazume-Kusano A, Yoshino K, Kiyohashi K, Kakinuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Watanabe M: HCV-NS4B blocks the RIG-I mediated IFN pathway through targeting of STING. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and

- Related Viruses. Oct-8-2012, Venice, Italy.
18. 朝比奈靖造、村川美也子、渡辺守: C型肝炎治療不能性に関わる自然免疫分子機構とHCV逃避機構(シンポジウム1)第39回日本肝臓学会東部会 2012年12月6日 東京.
  19. 柿沼晴、中川美奈、朝比奈靖造: Matrix Metalloproteinase-2の肝線維化過程における機能の解析(特別企画3)第39回日本肝臓学会東部会 2012年12月7日 東京.
  20. 柿沼晴、朝比奈靖造、渡辺守: Non-canonical Wnt 経路による肝幹/前駆細胞の増殖/分化の調節(シンポジウム8 肝発癌・進展機序研究に与える幹細胞学のインパクト)JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会 2012年10月11日 神戸.
  21. 新田沙由梨 坂本直哉 吉野耕平 村川美也子 北詰晶子 幾世橋佳 東正新 柿沼晴 中川美奈 朝比奈靖造 渡辺守:HCV NS4B蛋白によるRIG-I誘導性Interferon発現経路の抑制機構についての解析(一般演題)JDDW 2012 第16回日本肝臓学会大会 2012年10月10日 神戸.
  22. 新田沙由梨、朝比奈靖造、坂本直哉、村川美也子、北詰晶子、幾世橋佳、東正新、柿沼晴、中川美奈、渡辺守:IFN不応例における宿主自然免疫応答とHCV逃避機構(シンポジウム1 ウイルス増殖制御機構の最新情報)第77回インターフェロンサイトカイン学会 2012年6月21日 神戸.
  23. 鈴木祥子、朝比奈靖造、村岡 優、田中佳祐、鈴木雄一郎、玉城信治、星岡賢英、安井 豊、加藤知爾、細川貴範、上田 研、土谷 薫、中西裕之、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉 並木:ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の早期HCV動態からみたIL28B genotypeとインターフェロン応答性の予測 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月8日
  24. 朝比奈靖造、土谷 薫、泉 並木:肝癌悪性度評価を考慮した治療アルゴリズムの有用性の検討 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月7日
  25. 黒崎雅之、朝比奈靖造、泉 並木:臨床背景の評価に基づくC型肝炎の治療選択 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月7日
  26. 土谷 薫、小無田美菜、村岡 優、田中佳祐、鈴木雄一郎、星岡賢英、玉城信治、加藤知爾、安井 豊、細川貴範、上田 研、中西裕之、板倉 潤、高橋有香、黒崎雅之、朝比奈靖造、坂元亨宇:肝癌RFA治療例におけるprogenitor cell feature markerの臨床的有用性 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月7日
  27. 村岡 優、加藤知爾、土谷 薫、田中佳祐、鈴木雄一郎、星岡賢英、玉城信治、安井 豊、細川貴範、上田 研、中西裕之、板倉 潤、高橋有香、黒崎

- 雅之、朝比奈靖浩、泉 並木:C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌局所根治療法後ペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるIL-28B遺伝子多型の臨床的意義 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月7日
28. 朝比奈靖浩、泉 並木:インターフェロン応答性とプロテアーゼ阻害薬3剤併用療法の治療効果 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月8日
29. 板倉 潤、村岡 優、星岡賢英、田中佳祐、鈴木雄一朗、加藤知爾、玉城信治、安井 豊、細川貴範、山田航希、上田 研、土谷 薫、中西裕之、黒崎雅之、朝比奈靖浩、泉 並木:B型・C型慢性肝炎患者に対する医療費助成の効果と拠点病院 第48回 日本肝臓学会総会 金沢, 2012年6月8日
30. 朝比奈靖浩、泉 並木:インターフェロン不応性の予測とプロテアーゼ阻害薬3剤併用療法の治療効果 第98回 日本消化器病学会総会 東京, 2012年4月20日
31. Kasai H., Kawakami, K., Yamashita, A., Ikeda, M., Kato, N., Enomoto, N., Matsuura, Y., Kusunoki, M., Moriishi, K. FKBP6 plays an important role in HCV replication through binding to HCV NS5A. 19<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C virus and related viruses. 2012. October 5-9.
32. 葛西宏威、河上國洋、平田有佳理、山下篤哉、池田正徳、加藤宣之、岡本徹、松浦善治、楠木正己、森石恆司 新規宿主因子FKBP6によるHCV複製制御機構の解析 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13日~15日
33. 藤本雄介、山下篤哉、池田正徳、加藤宣之、森石恆司 海綿動物 *Amphimedon* sp. 抽出画分によるHCVNS3プロテアーゼ・ヘリカーゼ活性阻害の解析 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13日~15日
34. 山下篤哉、沈暉、葛西宏威、藤本雄介、森石恆司 Caffeic acid phenethyl esterとその類縁化合物によるHCVゲノム複製阻害効果の検討 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13日~15日
35. 玉井 美保、田川 陽一:“マウス ES/iPS細胞由来 *in vitro* 肝組織における肝代謝能の再現” 第85回日本生化学会大会、福岡、(2012).
36. 守矢 恒司、豊田 優、田川 陽一: “アセトアミノフェン誘導肝障害の *in vivo* および *in vitro* モデルによる解析” 第85回日本生化学会大会、福岡、(2012).
37. 内沢 秀光、白川 和浩、齋藤 ゆかり、Nilubol Chonnipa、玉井 美保、田川 陽一: “シジミ由来オルニチン含有トリペプチド  $\beta$ -Ala-Orn-Orn の肝保護効果” 第85回日本生化学会大会、福岡、(2012).
38. 相川 博明、田川 陽一: “栄養外胚葉幹細胞株の樹立と胚盤胞の *in vitro* モデル構築の試み” 細胞を創る研究会 5.0、横浜、(2012).
39. 玉井 美保、田川 陽一: “マウス ES/iPS細胞を用いた *in vitro* 肝モデルにおけ