

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）  
（分担）研究報告書（平成23～25年度）  
創薬と新規治療法開発に資するヒト肝細胞キメラマウスを用いた  
肝炎ウイルス制御に関する研究

## HCV 感染における遺伝子多型の意義

研究分担者 松浦善治 大阪大学微生物病研究所 教授

**研究要旨：** HCV の実験室株が増殖可能な Huh7 細胞の IL28B 遺伝子欠損細胞を作製した。また、Huh7 細胞に馴化した HCV (HCVcc/Huh7) と Hep3B 細胞に馴化したウイルス (HCVcc/Hep3B) を作製し、新しいグラフトへの再感染における HCV の遺伝子多型 (Quasispecies) の意義を *in vitro* で解析した。次世代シーケンスの結果、これらのウイルスは異なった Quasispecies を保持しており、異なる宿主細胞株に感染した際に、新たな Quasispecies が出現することが明らかになった。HCV の Quasispecies は移植時のドナーグラフトや新規感染における感染成立に重要な役割を担う可能性が示唆された。

### A. 研究目的

HCV に感染すると高率に慢性化し、肝硬変を経て肝細胞癌を発症する。C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の効果予測因子として IL28B 遺伝子の多型が報告されたが、そのメカニズムは不明である。HCV 研究で汎用される Huh7 細胞の IL28B 遺伝子人工ヌクレアーゼ欠損させることで、IL28B 遺伝子多型と IFN 感受性の相関を解明する。一方、末期肝硬変や切除不能な肝臓に対する治療法は肝移植のみであり、肝移植後再発 C 型肝炎は難治性で、HCV の再感染機構を明らかにする必要がある。肝臓特異的な miR-122 を発現させることで新しい HCV 感受性細胞株を樹立し、これらの細胞株とヒト肝細胞キメラマウスを用いて、HCV の感染特異性の決定における、遺伝子多型 (Quasispecies) の意義を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

Genotyping として rs8099917 の SNP を解析した。細胞のクローン間の差を減らすために、Huh7 細胞をクローニングし、HCV の感染性が親細胞株と同等のクローン

(Huh7-7) を以下の実験に用いた。IL28B を標的とした Zinc-finger nuclease (ZFN) の mRNA は *in vitro* で合成して細胞に導入後、228 クローンの細胞を単離し、IL28B 遺伝子に変異が挿入されているクローンについて詳細に遺伝子解析を行った。*In vitro* 合成した JFH1 株由来の全長 RNA を、Huh7.5.1 細胞と Hep3B 細胞に miR-122 を発現させた Hep3B/miR-122 細胞に導入して継代することにより、それぞれの細胞に馴化した高力価のウイルス、HCVcc/Huh7 と HCVcc/Hep3B を作製し、それらの遺伝子変異を、次世代シーケンサーで解析するとともに、HCVcc/Huh7 と HCVcc/Hep3B の感染性を評価した。さらに、それらのウイルスを異なる細胞に感染させた際の Quasispecies の変化を解析した。また、HCVcc/Huh7 および HCVcc/Hep3B を 2 種類のドナー由来のヒト肝細胞キメラマウスに接種し、Quasispecies の変化を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、試料提供者、その家族、および同様の肝疾患患者の人権、尊厳、利益が保護されるよう十分に配慮する。具

体的には、厚生労働省等で検討されている「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り各研究実施機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、また提供試料、個人情報厳格に管理、保存する。

### C. 研究結果

Rs8099917 の SNP を指標にして、Huh7 細胞の IL28B 遺伝子が存在する 19 番染色体を検討したところ、Major allele が 1 本と Minor allele が 2 本の計 3 本からなることが明らかとなった。ZFN を導入後にクローニングした 228 種類の細胞を解析したところ、IL28A または IL28B のいずれかに変異が導入されているクローンが 104 クローンあった。そのうち、59 クローンには IL28A に変異が挿入されていたため除外し、45 クローンに対して詳細な解析を行った。現在までに 18 クローンで解析を行い、12 クローンには何らかの変異が確認された。しかし、エクソンにフレームシフトを起こさない変異が 8 クローン存在したため、最終的に Major allele のノックアウトが 1 クローン、Minor allele の 1 本の Allele のみのノックアウトが 3 クローン樹立できた。Major allele のノックアウト細胞においては、IL28B の mRNA の発現を誘導させたところ、Major allele 由来の mRNA が誘導されないことが確認された。

In vitro で合成した HCV RNA を導入後、Huh7.5.1 細胞では 18 日後に、Hep3B/miR-122 細胞では 55 日後に、 $10^5$  FFU/ml を超える感染性粒子が産生された。Huh7 に馴化したウイルス HCVcc/Huh7 と Hep3B に馴化したウイルス HCVcc/Hep3B にそれぞれ獲得変異が同定され、HCVcc/Huh7 は Huh7.5.1 細胞に、また、HCVcc/Hep3B は Hep3B/miR-122 細胞に高い感染性を示した。さらに、HCVcc/Hep3B と HCVcc/Huh7 を、それぞれ Huh7 細胞と Hep3B 細胞に再度馴化させたところ、新たな Quasispecies が出現した。出現した変異を導入した HCV RNA は細胞

特異的な感染性の違いを認めなかったことから、細胞特異的な感染性には単一の変異ではなく、Quasispecies が重要な役割を演じていることが示唆された。また、HCVcc/Huh7 と HCVcc/Hep3B は 2 種類のドナー由来のヒト肝細胞キメラマウスに同等の感染性を示した。現在、Quasispecies の変化を解析中である。

### D. 考察

Hetero-genotype である Huh7 細胞において、IL28B 遺伝子の Major allele のみがノックアウトされたクローンが樹立された。引き続き Minor allele のノックアウト細胞も樹立し、IL28B 遺伝子多型と IFN 感受性の相関メカニズムを明らかにしたい。HCV 感染における Quasispecies の役割を、Huh7 細胞と Hep3B/miR-122 細胞で検討した結果、HCV が細胞特異的に高い感染性を獲得するためには、Quasispecies が重要な役割を果たしていることが示された。また、ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、in vivo で解析を検討しており、HCV の感染性における Quasispecies の意義をより詳細に明らかにすることができると考えられる。

### E. 結論

ZFN によって、IL28B 遺伝子ノックアウト Huh7 細胞株を樹立した。

HCV の Quasispecies は、肝移植時のドナーグラフトや新規感染に重要な役割を担う可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1 Taguwa S, Kambara H, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Koike K, Moriishi K, and Matsuura Y. Dysfunction of autophagy participates in vacuole formation and cell death in cells replicating hepatitis C virus. *J Virol* 2011; 85: 13185-13194.
- 2 Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T,

- Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, and Suzuki T. Role of the ERAD pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of virus particles. *J Biol Chem* 2011; 286: 37264-37273.
- 3 Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi M, and Matsuura Y. Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules. *PLoS One* 2011; 6: e15967.
  - 4 Fukuhara T, Tani H, Shiokawa M, Goto Y, Abe T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, and Matsuura Y. Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect* 2011; 13: 405-412.
  - 5 Motomura T, Taketomi A, Fukuhara T, Mano Y, Takeishi K, Toshima T, Harada N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Matsuura Y, and Maehara Y. The Impact of IL28B Genetic Variants on Recurrent Hepatitis C in Liver Transplantation : Significant Lessons from a Dual Graft Case. *Am J Transplant* 2011; 11: 1325-1329.
  - 6 Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. *J Hepatol* 2011; 54: 432-438.
  - 7 Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T., and Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology* 2011; 410: 38-47.
  - 8 Fukuhara T, Kambara H, Shiokawa M, Ono C, Katoh H, Morita E, Okuzaki D, Maehara Y, Koike K, and Matsuura Y. Expression of miR-122 facilitates an efficient replication in nonhepatic cells upon infection with HCV. *J Virol* 2012; 86: 7918-7933.
  - 9 Abe T, Fukuhara T, Wen X, Ninomiya A, Moriishi K, Maehara Y, Takeuchi O, Kawai T, Akira S, and Matsuura Y. CD44 participates in the IP-10 induction in cells replicating HCV RNA through an interaction with TLR2 and hyaluronan. *J Virol* 2012; 86: 6159-6170.
  - 10 Kambara H, Fukuhara T, Shiokawa M, Ono C, Ohara Y, Kamitani W, and Matsuura Y. Establishment of a novel permissive cell line for propagation of hepatitis C virus by the expression of microRNA122. *J Virol* 2012; 86: 1382-1393.
  - 11 Fukuhara T, and Matsuura Y. Role of miR-122 and lipid metabolism in HCV infection. *J Gastroenterol* 2012; doi:10.1007/s00535-012-0661-5.
  - 12 Moriishi K, and Matsuura Y. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Front Microbiol* 2012; doi:10.3389/fmicb.2012.00054.
  - 13 Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology* 2012; 432: 29-38.
  - 14 Kobayashi F, Yamada S, Taguwa S, Kataoka C, Naito S, Hama Y, Tani H, Matsuura Y, and Sugahara K. Specific interaction of the envelope glycoproteins E1 and E2 with liver heparan sulfate involved in the tissue tropism infection by hepatitis C virus. *Glycoconj J* 2012; 29: 211-220.
  - 15 Tripathi L.P, Kambara H, Moriishi K, Morita E, Abe T, Mori Y, Chen Y.A, Matsuura Y, and Mizuguchi K. Proteomic Analysis of Hepatitis C Virus (HCV) Core Protein Transfection and Host Regulator PA28 $\gamma$  Knockout in HCV Pathogenesis: A Network-Based Study. *J Proteome Res* 2012; 11: 3664-3679.
  - 16 Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, and Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C

- virus through an interaction with E2 and NS2. PLoS Pathog 2013;(doi: 10.1371/journal.ppat.1003589)
- 17 Lee H, Komano J, Saitoh Y, Yamaoka S, Kozaki T, Misawa T, Takahama M, Satoh T, Takeuchi O, Yamamoto N, Matsuura Y, Saitoh T, and Akira S. Zinc-finger antiviral protein mediates retinoic acid inducible gene I-like receptor-independent antiviral response to murine leukemia virus. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:12379-12384
  - 18 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 2013;57:1705-1715
  - 19 Kimura T, Katoh H, Kayama H, Saiga H, Okuyama M, Okamoto T, Umemoto E, Matsuura Y, Yamamoto M, and Takeda K. Ifit1 inhibits Japanese encephalitis virus replication through binding to 5' capped 2'-O unmethylated RNA. J Virol 2013;87:9997-10003
  - 20 Tripathi LP, Kambara H, Chen YA, Nishimura Y, Moriishi K, Okamoto T, Morita E, Abe T, Mori Y, Matsuura Y, and Mizuguchi K. Understanding the biological context of NS5A-host interactions in HCV infection: a network-based approach. J Proteome Res 2013;12:2537-2551
- 2. 学会発表**
1. 松浦善治: 基調講演：C型肝炎・肝癌制圧の分子基盤：第47回日本肝臓学会総会、東京、6月2日-3日、2011.
  2. 松浦善治: 特別講演：C型肝炎ウイルスの増殖と病原性に関与する宿主因子：第48回日本ウイルス学会九州支部総会、門司、8月26日-27日、2011.
  3. 松浦善治: 特別講演：C型肝炎ウイルスの増殖と病原性発現に関与する宿主因子 ～細胞内蛋白質分解システムの関与について～：第10回 Hepatitis Expert Meeting、東京、8月27日、2011.
  4. Fukuhara T, Shiokawa M, Ninomiya A, Kambara H, Katoh H, Morita E, Wataru Kamitani W, and Matsuura Y. miR122 facilitates replication of hepatitis C virus in non-hepatic cells.：第59回日本ウイルス学会総会、札幌、9月12日-16日、2011.
  5. Ninomiya A, Abe T, and Matsuura Y. Induction of IFN by inoculation of recombinant baculovirus in mouse embryonic fibroblasts suppresses transgene expression. 第59回日本ウイルス学会総会、札幌、9月12日-16日、2011.
  6. Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, and Suzuki. Identification of a host factor that interacts with hepatitis C virus NS2 protein and is involved in the viral assembly. 第59回日本ウイルス学会総会、札幌、9月12日-16日、2011.
  7. Katoh H, Mori Y, Kambara H, Kamitani W, and Matsuura Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through the interaction with viral proteins and RNA. 第34回日本分子生物学会年会、横浜、12月13日-16日、2011.
  8. Fukuhara T, Kambara H, Shiokawa M, Ohara Y, Ono C, and Matsuura Y. miR122 participates in the determination of cell tropism of hepatitis C virus. 第34回日本分子生物学会年会、横浜、12月13日-16日、2011.
  9. Tanaka T, Matsuura Y, and Kamitani W. Circumvention of the translational shut-off in cells infected with SARS coronavirus through the interaction of nsp1 with 5' UTR of viral mRNA. 第34回日本分子生物学会年会、横浜、12月13日-16日、2011.
  10. Tanaka T, Matsuura Y, and Kamitani W. Circumvention of the translational shut-off in cells infected with SARS coronavirus through the interaction of nsp1 with 5' UTR of viral mRNA. The American Society for Virology, 30th

- Annual Meeting, University of Minnesota, Minnesota, July 16-20, 2011.
11. Katoh H, Mori Y, Kambara H, Kamitani W, and Matsuura Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through the interaction with viral proteins and RNA. The American Society for Virology, 30th Annual Meeting, University of Minnesota, Minnesota, July 16-20, 2011.
  12. Fukuhara T, Shiokawa M, Ninomiya A, Kambara H, Katoh H, Morita E, Wataru Kamitani W, and Matsuura Y. miR122 facilitates replication of hepatitis C virus in non-hepatic cells. The American Society for Virology, 30th Annual Meeting, University of Minnesota, Minnesota, July 16-20, 2011.
  13. Abe T, Fukuhara T, Morita E, and Matsuura Y. Annexins negatively regulate HCV RNA replication. 18th International Meeting on HCV and Related Viruses, Seattle, September, 8-12, 2011.
  14. Fukuhara T, Shiokawa M, Ono C, Kambara H, Morita E, Kamitani W, and Matsuura Y. miR122 facilitates replication of hepatitis C virus in non-hepatic cells. 18th International Meeting on HCV and Related Viruses, Seattle, September, 8-12, 2011.
  15. Signal peptidase complex 1 participates in the assembly of HCV through an interaction with NS2. Suzuki R, Suzuki T, Saito K, Matsuda M, Watashi K, Matsuura Y, Wakita T, and Aizaki H. 18th International Meeting on HCV and Related Viruses, Seattle, September, 8-12, 2011.
  16. Kawakami K, Kasai H, Yamashita A, Kato I, Matsuura Y, Kusunoki M, and Moriishi K. Regulation of HCV replication by Hsp90 through FKBP8-dependent and -independent pathways. 18th International Meeting on HCV and Related Viruses, Seattle, September, 8-12, 2011.
  17. 松浦善治, C型肝炎ウイルスの増殖と病原性に関与する宿主因子第 132 回日本薬学会年会、札幌、3月28-30日、2012
  18. Yoshiharu Matsuura, Expression of miR122 and lipid metabolism determine the cell tropism of hepatitis C virus, 7th International Virus Assembly Symposium, Menorca, May, 13-17, 2012.
  19. 松浦善治, C型肝炎ウイルスの制御を目指した基礎戦略～HCVの増殖を制御する宿主側因子について～: 第48回日本肝臓学会総会、金沢、6月7-8日、2012
  20. Takasuke Fukuhara, Hiroto Kambara, Mai Shiokawa, Yuri Ohara, Chikako Ono, Hiroshi Katoh, Yoshiharu Matsuura, miR122 expression and lipid metabolism participate in the cell tropism of hepatitis C virus infection. The American Society for Virology, 31st Annual Meeting, University of Wisconsin-Madison, Madison, July 21-25, 2012.
  21. Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Mai Shiokawa, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura: Establishment of mouse liver cell lines susceptible to hepatitis C virus infection, The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 淡路島, 9月11日-14日, 2012
  22. Mai Shiokawa, Takasuke Fukuhara, Chikako Ono, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura: Involvement of human liver-specific factors in a complete propagation of hepatitis C virus, The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 淡路島, 9月11日-14日, 2012
  23. Takasuke Fukuhara, Hiroto Kambara, Mai Shiokawa, Yuri Ohara, Chikako Ono, Hiroshi Katoh, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura: miR-122 expression and lipid metabolism participate in cell tropism of hepatitis C virus, The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 淡路島, 9月11日-14日, 2012
  24. Takasuke Fukuhara, Mai Shiokawa, Masaru Arimoto, Chikako Ono, Hiroshi Katoh, Hiroto Kambara, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura. miR-122 expression and lipid metabolism participate in the cell tropism of HCV infection. 19th

- International Meeting on HCV and Related Viruses, Venice, October, 5-9, 2012.
25. Takasuke Fukuhara, Hiroto Kambara, Mai Shiokawa, Yuri Ohara, Chikako Ono, Hiroshi Katoh, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura: miR-122 expression and lipid metabolism participate in cell tropism of hepatitis C virus, The 34<sup>th</sup> Naito Conference, 札幌, 10月16日-19日, 2012
  26. Yoshiharu Matsuura: Host factors involved in the propagation and pathogenesis of hepatitis C virus, The 34<sup>th</sup> Naito Conference, 札幌, 10月16日-19日, 2012
  27. 塩川 舞、福原崇介、松浦善治、C型肝炎ウイルスの粒子産生に關与するヒト肝臟特異因子の解析と新規感受性細胞株の樹立、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、11月12日-14日, 2012
  28. 小野慎子、福原崇介、塩川 舞、岡本 徹、松浦善治、C型肝炎ウイルスに感受性を示すマウス肝臟細胞株の樹立、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、11月12日-14日, 2012
  29. 福原崇介、塩川 舞、小野慎子、山本聡美、寒原裕登、加藤大志、岡本 徹、奥崎大介、松浦善治、C型肝炎ウイルスの細胞親和性は miR-122 の発現と脂質代謝系によって規定される、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、11月12日-14日, 2012
  30. 加藤大志、岡本 徹、福原崇介、寒原裕登、森田英嗣、森 嘉生、神谷 亘、松浦善治、日本脳炎ウイルスコアタンパク質による Stress Granule 抑制機構の解析、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、11月12日-14日, 2012
  31. 松田麻未、鈴木亮介、渡土幸一、相崎英樹、松浦善治、鈴木哲朗、脇田隆字、C型肝炎ウイルスの一過性感染性粒子を用いた細胞内侵入機構の解析、第60回日本ウイルス学会総会、大阪、11月12日-14日, 2012
  32. Yoshiharu Matsuura, miR-122 expression and lipid metabolism participate in the cell tropism of hepatitis C virus infection: The 10th JSH Single Topic Conference, 東京, 11月21-22日, 2012.
  33. 塩川 舞、福原崇介、小野慎子、岡本 徹、松浦善治、C型肝炎ウイルスの粒子産生に關与するヒト肝臟特異因子の解析と新規感受性細胞株の樹立、第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月11日-14日, 2012
  34. 福原崇介、本村貴志、塩川 舞、小野慎子、寒原裕登、岡本 徹、調 憲、前原喜彦、松浦善治、C型肝炎ウイルスの細胞親和性における Quasispecies の意義、第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月11日-14日, 2012
  35. 小野慎子、福原崇介、塩川 舞、岡本 徹、松浦善治、C型肝炎ウイルスに感受性を示すマウス肝臟細胞株の樹立、第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月11日-14日, 2012
  36. 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、HCV複製に關わる新規宿主因子 FKBP6 : FKBP6 は NS5A と結合し HCV 複製を制御する、第35回日本分子生物学会年会、福岡、12月11日-14日, 2012
  37. 岡本 徹、岡本貴世子、森 嘉生、福原崇介、森石恆司、松浦善治、C型肝炎ウイルスコア蛋白質の膜内配列切断の生物学的意義、第86回日本生化学会シンポジウム「非常識なプロテアーゼ反応: 膜内部でのタンパク質切断」、横浜、9月11-13日, 2013
  38. Toru Okamoto, Shuhei Taguwa, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura. Co-chaperones involved in the replication of hepatitis C virus, Protein Homeostasis & Viral Infection: Mechanisms to Therapeutics, Bethesda, USA, September 18-19, 2013.
  39. Yoshiharu Matsuura, Host factors involved in HCV propagation. The 2013 Italy-Japan Liver Workshop “Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma : molecular basis and clinical links” Marsala, Italy, October 20-21, 2013.
  40. Yoshiharu Matsuura, Host factors involved

- in the propagation and pathogenesis of hepatitis C virus, Infectious Diseases in Elderly Symposium, Izmir, Turkey, October 25-29, 2013.
41. Yoshiharu Matsuura, Host factors involved in the propagation and pathogenesis of hepatitis C virus, The 3<sup>rd</sup> International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction and Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation, Tainan, Taiwan, November 16-17, 2013
  42. 松浦善治, C型肝炎ウイルスの複製と病原性発現に關与する宿主因子の解析と創薬の可能性、第42回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー、東京、12月9日、2013
  43. Takasuke Fukuhara, Satomi Yamamoto, Takashi Motomura, Mai Shiokawa, Chikako Ono, Hiroto Kambara, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura, Role of HCV-RNA quasispecies on the cell-specific infectivity. The American Society for Virology, 32nd Annual Meeting, University of Pennsylvania, University Park, July 20-24, 2013.
  44. Toru Okamoto, Yukari Sugiyama, Chikako Ono, Sayaka Aizawa, Pham Duc Ngoc, Takahisa Kohwaki, Eiji Hirooka, Takasuke Fukuhara, Masahiro Yamamoto, and Yoshiharu Matsuura, Roles of de-ubiquitinating enzymes on the propagation of HCV, 20th International Meeting on HCV and Related Viruses, Melbourne, October, 6-10, 2013.
  45. Takasuke Fukuhara, Satomi Yamamoto, Mai Shiokawa, Masami Wada, Chikako Ono, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura, Role of HCV-RNA quasispecies on the cell-specific infectivity, 20th International Meeting on HCV and Related Viruses, Melbourne, October, 6-10, 2013.
  46. Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Mai Shiokawa, Satomi Yamamoto, Masami Wada, Toru Okamoto, Daisuke Okuzaki, and Yoshiharu Matsuura, Propagation of HCV in the miR-122-knockout Huh7 cells, 20th International Meeting on HCV and Related Viruses, Melbourne, October, 6-10, 2013.
  47. 福原 崇介、塩川 舞、小野 慎子、山本 聡美、和田 真実、岡本 徹、野田 健司、吉森 保、松浦 善治、HCV感染により誘導されるオートファジーの性状、第61回日本ウイルス学会総会、神戸、11月10日-12日、2013
  48. 小野慎子、福原崇介、塩川 舞、山本聡美、和田真実、岡本 徹、奥崎大介、松浦善治、miR-122 ノックアウト Huh7 細胞における HCV 増殖、第 61 回日本ウイルス学会総会、神戸、11 月 10 日-12 日、2013
  49. 和田真実、福原崇介、山本聡美、塩川舞、小野慎子、岡本徹、松浦善治、C型肝炎ウイルスの粒子産生における VLDL 関連タンパク質の役割、第61回日本ウイルス学会総会、神戸、11月10日-12日、2013

#### H . 知的所有權の出願・登録状況

特になし。