

- Jones CT, Rice CM, Abrignani S, Tyrrell DL, Houghton M. A Hepatitis C Virus (HCV) Vaccine Comprising Envelope Glycoproteins gpE1/gpE2 Derived from a Single Isolate Elicits Broad Cross-Genotype Neutralizing Antibodies in Humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59776.
- 19) Li TC, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Yasuda SP, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takeda N, Wakita T. Susceptibility of laboratory rats against genotypes 1, 3, 4, and rat hepatitis E viruses. *Vet Microbiol*. 2013 Apr 12;163(1-2):54-61.
- 20) Tanaka T, Kuroda K, Ikeda M, Wakita T, Kato N, Makishima M. Hepatitis C virus NS4B targets lipid droplets through hydrophobic residues in the amphipathic helices. *J Lipid Res*. 2013 Apr;54(4):881-92.
- 21) Elkady A, Aboufotuh S, Ali EM, Sayed D, Abdel-Aziz NM, Ali AM, Murakami S, Iijima S, Tanaka Y. Incidence and characteristics of HBV reactivation in hematological malignant patients in south Egypt. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (37): 6214-20.
- 22) Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in Thai population. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86007.
- 23) Mori K, Hiraoka O, Ikeda M, Ariumi Y, Hiramoto A, Wataya Y, Kato N. Adenosine kinase is a key determinant for the anti-HCV activity of ribavirin. *Hepatology* 58;1236-44,2013
- 24) Kuroki M, Ariumi Y, Hijikata M, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Shimotohno K, Kato N. PML tumor suppressor protein is required for HCV production. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 430;592-97,2013.
- 25) Ueda Y, Takeda M, Mori K, Dansako H, Wakita T, Kim HS, Sato A, Wataya Y, Ikeda M, and Kato N. New preclinical antimalarial drugs potently inhibit hepatitis C virus genotype 1b RNA replication. *PLoS ONE* 8;e72519,2013
- 26) Tanaka T, Kuroda K, Ikeda M, Wakita T, Kato N, Makishima M. Hepatitis C virus NS4B targets lipid droplets through hydrophobic residues in the amphipathic helices. *J. Lipid Res.*, 54:881-892,2013.
- 27) Tanaka T, Kuroda K, Ikeda M, Kato N, Shimizu K, Makishima M. Direct targeting of proteins to lipid droplets demonstrated by time-lapse live cell imaging. *J Bioscience and Bioengineering*, 116(5):620-623,2013.
- 28) Sato A, Saito Y, Sugiyama K, Sakasegawa N, Muramatsu T, Fukuda S, Yoneya M, Kimura M, Ebinuma H, Hibi T, Ikeda M, Kato N, and Saito H. Suppressive effect of the histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), on hepatitis C virus replication via epigenetic changes in host cells. *J. Cell. Biochem.*, 114(9):1987-1996, 2013.
- 29) Shinohara Y, Imajo K, Yoneda M, Tomeno W, Ogawa Y, Kirikoshi H, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Nakajima A, Saito S. Unfolded protein response pathways regulate Hepatitis C virus replication via modulation of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun.*, 432:326-332, 2013.
- 30) Shinohara Y, Imajo K, Yoneda M, Tomeno W, Ogawa Y, Fujita K, Kirikoshi H, Takahashi J, Funakoshi K, Ikeda M, Kato N, Nakajima A, Saito S. Hepatic triglyceride lipase plays an essential role in changing the lipid metabolism in genotype 1b hepatitis C virus replicon cells and hepatitis C patients. *Hepatol. Res.*, 43(11):1190-8,2013.
- 31) Ban S, Ueda Y, Ohashi M, Matsuno K, Ikeda M, Kato N, and Miyachi H. Peroxisome

- proliferator-activated receptor delta antagonists inhibit hepatitis C virus RNA replication. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 23(17):4774-4778, 2013.
- 32) Shen H, Yamashita A, Nakakoshi M, Yokoe H, Sudo M, Kasai H, Tanaka T, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Shindo H, Maekawa S, Enomoto N, Tsubuki M, Moriishi K. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester derivatives on replication of hepatitis C virus. *PLoS ONE*, 8(12):e82299, 2013.
- 33) Li T.C., Yang T., Shiota T., Yoshizaki S., Yoshida H., Saito M., Imagawa T., Malbas F., Lupisan S., Oshitani H., Wakita T. and Ishii K. Molecular detection of hepatitis E virus in rivers in the Philippines. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, in press.
- 34) Akazawa D., Moriyama M., Yokokawa H., Omi N., Watanabe N., Date T., Morikawa K., Aizaki H., Ishii K, Kato T., Mochizuki H., Nakamura N. and Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus was effective both *in vitro* and *in vivo*. *Gastroenterology*, 145: 447-455 (2013)
- 35) Shiota T., Li T.C., Yoshizaki S., Kato T., Wakita T. and Ishii K. Hepatitis E virus capsid C-terminal region is essential for the viral life-cycle: Implication in viral genome encapsidation and particle stabilization. *Journal of Virology*, 87: 6031-6036 (2013)
- 36) Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* (in press)
- 37) Ohnishi S, Maehara O, Nakagawa K, Kameya A, Otaki K, Fujita H, Higashi R, Takagi K, Asaka M, Sakamoto N, Kobayashi M, Takeda H. Hypoxia-inducible factors activate CD133 promoter through ETS Family transcription factors. *PLoS One* 2013;8(6);e66255.
- 38) Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(10);2051-64.
- 39) Yamada C, Saegusa Y, Nakagawa K, Ohnishi S, Muto S, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto N, Takeda H. Rikkunshito, a Japanese Kampo medicine, ameliorates decreased feeding behavior via ghrelin and serotonin 2B receptor signaling in a novelty stress murine model. *BioMed Research International* 2013;2013;792940.
- 40) Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic Basis of Anorexia: Focus on the Interaction between Ghrelin Dynamics and the Serotonergic System. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2013;36(9);1401-5.
- 41) Tomita K, Teratani T, Suzuki T, Shimizu M, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Kurihara C, Irie R, Yokoyama H, Shimamura K, Usui S, Ebinuma H, Saito H, Watanabe C, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Sugiyama K, Hokari R, Kanai T, Miura S, Hibi T. Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells: Mechanism of liver fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 59(1), 154-69, 2014.
- 42) Sato A, Saito Y, Sugiyama K, Sakasegawa N, Muramatsu T, Fukuda S, Yoneya M, Kimura M, Ebinuma H, Hibi T, Ikeda M, Kato N, Saito H. Suppressive Effect of the Histone Deacetylase Inhibitor, Suberoylanilide Hydroxamic Acid

- (SAHA), on Hepatitis C Virus Replication via Epigenetic Changes in Host Cells. *J Cell Biochem* 114(9), 1987-96, 2013.
- 43) Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T, Takaku H, Shimotohno K. HCV infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross-talk between hepatocytes and stellate cells. *J Virol* 87(14), 8169-8178, 2013.
- 44) Chu PS, Nakamoto N, Ebinuma H, Usui S, Saeki K, Matsumoto A, Mikami Y, Sugiyama K, Tomita K, Kanai T, Saito H, Hibi T. C-C motif chemokine receptor 9 positive macrophages activate hepatic stellate cells and promote liver fibrosis in mice. *Hepatology* 58(1), 337-350, 2013.
- 45) Tsugawa Y., Kato H., Fujita T., Shimotohno K., Hijikata M. Critical role of interferon- $\alpha$  constitutively produced in human hepatocytes in response to RNA virus infection, *PLoS ONE* 2014, in press.
- 46) Abe Y., Aly H. H., Hiraga N., Imamura M., Wakita T., Shimotohno K., Chayama K., Hijikata M. Thromboxane A<sub>2</sub> Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice With Humanized Livers, *Gastroenterology*, 145, 658-667, 2013
- 47) Kuroki M., Ariumi Y., Hijikata M., Ikeda M., Dansako H., Wakita T., Shimotohno K., Kato N. PML tumor suppressor protein is required for HCV production, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 592-597, 2013
- 48) Hollier BG, Tinnirello AA, Werden SJ, Evans KW, Taube JH, Sarker TR, Sphyris N, Shariati M, Kumar SV, Battula VL, Herschkowitz JI, Guerra R, Chang JT, Miura N, Rosen JM, Mani SA: FOXC2 expression links epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties in breast cancer. *Cancer Res* 73: 1981-1992, (2013).
- 49) Kimura W, Sharkar MTK, Sultana N, Islam MJ, Uezato T, Miura N: Generation and characterization of Tbx1-AmCyan1 transgenic reporter mouse line that selectively labels developing thymus primordium. *Transgenic Res* 22: 659-666, (2013).
- 50) Gozo M, Aspuria P-J, Dong-Joo Cheon, Walts AE, Berel D, Miura N, Karlan BY, Orsulic S: Foxc2 induces Wnt4 and Bmp4 expression during muscle regeneration and osteogenesis. *Cell Death Differ* 20: 1031-1042, (2013).
- 51) Ivanov IK, Agalarov y, Valmu L, Samuilova O, Houhou N, Hajjami MH, Norrmén C, Jaquet M, Miura N, Zangger N, Ylä-Herttuala S, Delorenzi M, Petrova TV: Phosphorylation regulates FOXC2-mediated transcription in lymphatic endothelial cells. *Mol Cell Biol* 33: 3749-3761, (2013).
- 52) Wu Y-X, Sato E, Kimura W, Miura N: Baicalin and scutellarin are proteasome inhibitors that specifically target chymotrypsin-like catalytic activity. *Phytother Res* 27: 1362-1367, (2013).
- 53) Higuchi M, Mizuguchi H. Hepatic differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by two- and three-dimensional culture systems in vitro. *Engineered Cell Manipulation for Biomedical Application (the Springer publishing)*, in press.
- 54) Tripathi LP, Kambara H, Chen YA, Nishimura Y, Moriishi K, Okamoto T, Morita E, Abe T, Mori Y, Matsuura Y, Mizuguchi K: Understanding the Biological Context of NS5A-Host Interactions in HCV Infection: A Network-Based Approach. *J. Proteome Res.*, 12: 2537-2551, 2013
- 55) Tani J, Shimamoto S, Mori K, Kato N, Moriishi K, Matsuura Y, Tokumitsu H, Tsuchiya M, Fujimoto T, Kato K, Miyoshi H, Masaki T, Kobayashi R: Ca(2+) /S100 proteins regulate HCV virus NS5A-FKBP8/FKBP38 interaction

- and HCV virus RNA replication. *Liver Int.*, 33: 1008-1018, 2013
- 56) Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N: Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. *J. Virol.*, 87: 12541-12551, 2013
- 57) Shen H, Yamashita A, Nakakoshi M, Yokoe H, Sudo M, Kasai H, Tanaka T, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Shindo H, Maekawa S, Enomoto N, Tsubuki M, Moriishi K: Inhibitory effects of caffeic Acid phenethyl ester derivatives on replication of hepatitis C virus. *PLOS one*, 8: e82299, 2013
- 58) 石井孝司 A型肝炎、E型肝炎 臨床と微生物 41: 72-78 (2014)
- 59) 石井孝司、清原知子 A型肝炎ワクチン *BIO Clinica* 28: 25-29 (2013)
- 60) 長基康人、高山和雄、水口裕之; 3次元組織化技術を利用したヒトES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導法、遺伝子医学MOOK、印刷中
- 61) 吉田孟史、近藤昌夫、水口裕之、八木清仁 アデノウイルスベクターを利用したC型肝炎研究の新展開、薬学雑誌 (2013) 133, 305-311.
2. 学会発表
- 1) K Watashi, T Daito, A Sluder, K Borroto-Esoda, T Wakita. CYCLOPHILIN INHIBITORS POTENTIATE INTERFERON SIGNALING THROUGH DIMINISHED PKR PHOSPHORYLATION IN HCV-INFECTED CELLS. The International Liver Congress™ 2013, 48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, The Netherlands (2013, 4.24-28)
- 2) T Wakita. Molecular Biology and Experimental Models of HCV. 19<sup>th</sup> Annual KASL Meeting, Sheraton Grande Walkerhill Hotel, Seoul, Korea (2013, 6.13 – 15)
- 3) H Yokokawa, M Moriyama, N Nakamura, A Higashino, H Akari, T Kato, K Ishii, T Wakita. Induction of neutralizing antibodies by vaccination with cell culture derived hepatitis C virus particles in primate model. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 4) M Fukasawa, S Nagase, M Yamashita, M Iida, Y Shirasago, A Watari, T Suzuki, T Wakita, K Yagi, M Kondoh. Inhibition of hepatitis C virus infection by mouse anti-claudin 1 monoclonal antibodies. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 5) N Sugiyama, A Murayama, R Suzuki, M Shiina, T Wakita, T Kato. Identification of cell-culture adapted hepatitis C virus JFH-1 variants by single virus isolation with end-point dilution method. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 6) R Sugiyama, N Sugiyama, A Murayama, M Tasaka-Fujita, T Masaki, T Wakita, T Kato. Amino acid substitution in interferon sensitivity-determining region in NS5A involves infectious virus production of hepatitis C virus. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)

- 7) S Nakajima, K Watashi, S Kamisuki, R Suzuki, H Aizaki, F Sugawara, T Wakita. Isolation of a natural compound which can reduce infectious HCV production by inhibiting of liver X receptor. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 8) M Ito, N Ito, T Fukuhara, R Suzuki, Y Matsuura, T Wakita, T Suzuki. Loss of susceptibility to HCV infection and decreased tumorigenicity mediated by reprogramming of human hepatoma cells. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 9) G Shi, T Ando, Re Suzuki, M Ito, T Wakita, T Suzuki. Possible mechanism for selective packaging of HCV genome into the infectious particles. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 10) S Kim, T Date, H Yokokawa, T Kono, H Aizaki, C Gondeau, P Maurel, T Wakita. Infectious Genotype 3a Hepatitis C Virus in Cell Culture. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 11) Y Abe, AH. Hussein, N Hiraga, M Imamura, T Wakita, K Shimotohno, K Chayama, M Hijikata. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 12) A Fujimoto, H Aizaki, M Matsuda, N Watanabe, K Watashi, R Suzuki, T Suzuki, T Miyamura, T Wakita. Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 13) T Wakita. Hepatitis C virus cell culture system and antiviral development. 17th International Symposium on the Cells of the Hepatic Sinusoid. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 23-25)
- 14) H Aizaki, N Watanabe, H Aoyagi, K Watashi, R Suzuki, S Kojima, T Matsuura, K Wake, T Suzuki, T Wakita. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. 17th International Symposium on the Cells of the Hepatic Sinusoid. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 23-25)
- 15) K Sakata, M Hara, T Terada, N Watanabe, S Yaguchi, T Matsumoto, M Shirouzu, S Yokoyama, K Miyazawa, H Aizaki, Te Suzuki, T Wakita, S Kojima. HCV NS3 protease plus TNF- $\alpha$  promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- $\beta$  type I receptor. The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 26-27)
- 16) Murakami S, Watanabe T, Omagari K, Inoue T, Iijima S, Hamada-Tsutsumi S, Hayashi S, Tajiri K, Kishi H , Tanaka Y. A novel three-dimensional long-term culture system of primary human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized liver for hepatitis B virus infection. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Oct. 20-23, 2013. Shanghai, China.
- 17) Hayashi S, Khan A, Simmons B, Jones CL, Homan C, McMahon BJ, Murakami S, Iijima S,

- Watanabe T, Tanaka Y. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus genotype F in Alaska: A retrospective case-control study. Asian Pacific Association for The Study of the Liver. Mar. 12-15, 2014. Brisbane, Australia.
- 18) Takeda M, Ikeda M, Mori K, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. Raloxifene inhibits hepatitis C virus infection and replication, 20th international symposium on hepatitis C virus and related viruses, *Melbourne*, Australia, 2013 Oct
- 19) Ueda Y, Mori K, Satoh S, Dansako H, Ikeda M, Kato N. Anti-HCV activity of Cordyceps militaris used as a chinese herbal medicine. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013 Oct.
- 20) Sejima H, Mori K, Satoh S, Dansako H, Ikeda M, Kato N. Identification of two microRNAs showing decreased expression in cell-based HCV RNA replication for 2 years. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013 Oct.
- 21) Yokokawa H., Moriyama M., Nakamura N., Higashino A., Akari H., Kato T., Ishii K. and Wakita T. Induction of neutralizing antibodies by vaccination with cell culture derived hepatitis C virus particles in primate model. 20th International Meeting on HCV and Related Viruses, Melbourne, Australia, October 10-14, 2013.
- 22) Ishii K. Epidemiological and genetic analysis of hepatitis A virus infection in Japan. 15th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim. Singapore. March 10-14, 2013
- 23) Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Takamitsu Hosoya, Masatoshi Hagiwara
- 24) A Broad Spectrum Antiviral Drug Targeting the Host Cellular Mechanism
- 25) 2nd Annual conference International Chemical Biology Society, 7-9 October 2013
- 26) Yuichi Abe, Aly H. Hussein, Nobuhiko Hiraga, Michio Imamura, Takaji Wakita, Kunitada Shimotohno, Kazuaki Chayama, Makoto Hijikata: Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus. 20th International symposium on hepatitis C virus and related viruses. Melbourne, Australia, Oct 6-10, 2013
- 27) Yoji Tsugawa, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kunitada Shimotohno, Makoto Hijikata: Type I and type III interferon play anti-viral roles cooperatively in human hepatocytes to prevent early infection spread of viruses. 20th International symposium on hepatitis C virus and related viruses. Melbourne, Australia, Oct 6-10, 2013
- 28) Tanaka T, Kasai H, Yamashita A, Moriishi K. 20<sup>th</sup> International Symposium on Hepatitis C virus and related viruses. Melbourne, Australia, October 6-10., 2013
- 29) Moriishi K. Exploitation of host functions by hepatitis C virus. 2013 Italy-Japan Liver Workshop “Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links”, Trapani, Italy, October 20-21, 2013
- 30) 脇田隆宇、安東友美、林和彦、杉山真也、石上雅敏、片野義明、後藤秀実、溝上雅史、黒田誠、相崎英樹、患者血清中におけるHCVゲノム多様性の存在形式、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)、ワークショップ3「ウイルス肝炎の新潮流」
- 31) 藤田めぐみ、加藤孝宣、村山麻子、山田典栄、脇田隆宇、朝比奈靖浩、坂本直哉、HCV Core領域アミノ酸70/91変異株を用いた反応機序

- の解析、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)
- 32) 武田緑、池田正徳、森京子、矢野雅彦、有海康雄、団迫浩方、脇田隆宇、加藤宜之、骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンの抗HCV活性機構について、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)
- 33) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆宇、日本脳炎ウイルスレプリコンを用いた1回感染性フラビウイルス粒子の産生、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 34) 大東卓史、渡士幸一、Ann Sluder、中嶋 翔、Katyna Borroto-Esoda、藤田尚志、脇田隆宇、シクロフィリンはPKRのリン酸化制御を介してC型肝炎ウイルスのインターフェロン感受性を修飾する、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 35) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉丈、脇田隆宇、C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 36) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆宇、鈴木哲朗、細胞内発現抗体(イントラボディ)によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 37) 李天成、楊ていてい、片岡紀代、網康至、須崎百合子、岸田典子、白倉雅之、今井正樹、浅沼秀樹、武田直和、脇田隆宇、フェレットE型肝炎ウイルス様粒子の作製およびその応用、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 38) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆宇、C型肝炎ウイルスNS5A結合膜蛋白ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 39) 金ソレイ、伊達朋子、横川寛、河野環、相崎英樹、脇田隆宇、C型肝炎ウイルス遺伝子型3aの培養細胞におけるウイルス感染実験系の確立、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 40) 藤本陽、相崎英樹、松田麻未、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆宇、C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 41) 青柳春代、相崎英樹、松本喜弘、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、松浦知和、鈴木哲朗、宮村達男、和氣健二郎、脇田隆宇、Phospholipase A2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御—グリチルリチンによる抗HCV作用—、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 42) 杉山隆一、杉山奈央、村山麻子、藤田めぐみ、山田典栄、政木隆博、脇田隆宇、加藤孝宣、ISDRアミノ酸変異がHCV増殖に与える影響、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)

- 43)中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆宇、**Liver X Receptor** 転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然化合物の同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 44)室井敦、高濱正吉、高橋宏隆、竹田浩之、鈴木哲朗、脇田隆宇、澤崎達也、コムギ無細胞タンパク質アレイを用いたHCVプロテアーゼの網羅的基質探索、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 45)黒河健太、室井敦、高橋宏隆、竹田浩之、鈴木哲朗、脇田隆宇、澤崎達也、HCVタンパク質と相互作用をするE3リガーゼの網羅的探、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 46)田中寅彦、山本真民、黒田和道、脇田隆宇、池田正徳、加藤宣之、榎島誠、C型肝炎ウイルスNS4Bの両親媒性ヘリックス内疎水性残基がウイルス複製に果たす役割、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 47)渡邊則幸、伊達朋子、相崎英樹、脇田隆宇、エンベロープペプチドを用いたHCV感染に重要なアミノ酸領域の探索、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 48)鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆宇、プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、(2013, 12.3-6)
- 49)阿部雄一、長谷川輝、アリ・ハッサン・フセイン、平賀伸彦、今村道雄、脇田隆宇、下遠野邦忠、茶山一彰、土方誠、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素はC型肝炎ウイルスの感染性粒子形成を制御する、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、(2013, 12.3-6)
- 50)飯島沙幸、渡邊綱正、林佐奈衣、松浦健太郎、田中靖人: C型慢性肝炎に対する3剤併用療法における薬剤投与直後のPBMC内ISG発現動態. 日本ウイルス学会, 2013, 神戸.
- 51)林佐奈衣, 村上周子, 飯島沙幸, 渡邊綱正, 田中靖人: HBV genotypeF における肝細胞癌特異的ウイルス変異の同定. 日本ウイルス学会, 2013, 神戸.
- 52)武田 緑、池田 正徳、森 京子、矢野 雅彦、有海 康雄、團迫 浩方、脇田 隆宇、加藤 宣之 骨粗鬆症治療剤であるラロキシフェンの抗 HCV 活性機構について、第49回日本肝臓学会総会、東京、2013年
- 53)佐藤 伸哉、森 京子、上田 優輝、瀬島 寛恵、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之 リバビリ耐性全長 HCV-RNA 複製細胞株の樹立 第61回日本ウイルス学会学術総会、神戸、2013年
- 54)宗片圭祐、安井文彦、伊藤 靖、石井孝司、七戸新太郎、喜田 宏、小笠原一誠、小原道法: ワクシニアウイルス DI<sub>s</sub> 株を母体としたインフルエンザ HA 組換えワクチンの混合接種によるカニクイザルでの発症予防効果、第17回日本ワクチン学会、平成25年11月、津
- 55)清原知子、石井孝司、多田有希、脇田隆宇: A型肝炎のリスクアセスメント、第17回日本ワクチン学会、平成25年11月、津



- 56) 塩田智之、李 天成、吉崎佐矢香、西村順裕、清水博之、下島昌幸、西條政幸、脇田隆宇、石井孝司：E 型肝炎ウイルス感染性規定宿主因子の探索に関する研究、第 61 回日本ウイルス学会、平成 25 年 11 月、神戸
- 57) 石井孝司、李 天成、吉崎佐矢香、塩田智之、脇田隆宇：E 型肝炎ウイルスレプリコンの構築とレプリコン包埋 VLP 作成の検討、第 61 回日本ウイルス学会、平成 25 年 11 月、神戸
- 58) 白土東子、石田豊和、熊谷安希子、伊藤浩美、古川早苗、染谷雄一、石井孝司、脇田隆宇、成松 久、久保田智己：結晶構造解析と QM/MM 計算の組み合わせによるノロウイルスとルイス抗原の結合解析、第 61 回日本ウイルス学会、平成 25 年 11 月、神戸
- 59) 清原知子、石井孝司、杉山真也、溝上雅史、脇田隆宇：小児における HBs 抗原保有率調査、第 61 回日本ウイルス学会、平成 25 年 11 月、神戸
- 60) 横川 寛、森山正樹、中村紀子、東濃篤徳、明里宏文、加藤孝宣、石井孝司、脇田隆宇：霊長類モデルを用いた培養細胞由来 HCV 粒子ワクチンの有効性の検討、第 61 回日本ウイルス学会、平成 25 年 11 月、神戸
- 61) 齋藤 英胤、齋藤 義正、杉山 和夫：Epigenetics 作用薬を用いた C 型肝炎ウイルスの制御 ヒストン脱アセチル化阻害薬の有用性。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.
- 62) 杉山和夫、海老沼浩利、酒瀬川典子、齋藤義正、金井隆典、日比紀文、齋藤英胤：Nrf2/sMaf 転写因子複合体は HCV による肝細胞脂肪蓄積に参与する。第 72 回日本癌学会総会、横浜、2013.10.
- 63) 杉山和夫：メタボローム・トランスクリプトーム統合的解析による C 型肝炎肝脂肪蓄積の機構解明。第 17 回日本肝臓学会大会、東京、2013.10. (シンポジウム)
- 64) 酒瀬川典子、杉山和夫、海老沼浩利、中本伸宏、村上優子、齋藤英胤、金井隆典：HCV 持続感染細胞における転写因子 Nrf2 に制御される遺伝子群の発現解析。第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013.11.
- 65) 奥野友紀子、Nguyen Bao Ngoc、飯田慶、出縄政嗣、坂本直哉、影近弘之、萩原正敏
- 66) 抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定、第 8 回日本ケミカルバイオロジー学会 東京 2013 年 6 月
- 67) 奥野友紀子、Nguyen Bao Ngoc、飯田慶、出縄政嗣、坂本直哉、影近弘之、萩原正敏
- 68) 抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定、第 61 回日本ウイルス学会 神戸 2013 年 11 月
- 69) 山本誠、小野木博、吉田優、細谷孝充、萩原正敏宿主機構を標的とした次世代抗 DNA ウイルス薬の開発第 61 回日本ウイルス学会 神戸 2013 年 11 月
- 70) 土方 誠、基調講演：“C 型肝炎治療薬の新たな分子標的の探索” 第 13 回肝疾患フォーラム学術集会、2013 年 11 月 9 日レルミエール、大阪
- 71) 阿部雄一、アリ・ハッサン・フセイン、平賀伸彦、今村道雄、脇田隆宇、下遠野邦忠、茶山一彰、土方 誠：トロンボキササン A<sub>2</sub> 合成酵素は感染性 HCV 粒子形成を制御する、第 9 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム、平成 25 年 6 月 29 日、広島、2013 年

- 72)津川陽司、加藤博己、藤田尚志、下遠野邦忠、  
土方誠：ヒト肝細胞の抗ウイルス初期応答においてⅠ型およびⅢ型インターフェロンは協調的に作用する、第61回日本ウイルス学会学術集会 平成25年11月10-12日、神戸 2013年
- 73)阿部雄一、長谷川輝、アリ・ハッサン・フセイン、平賀伸彦、今村道雄、脇田隆字、下遠野邦忠、茶山一彰、土方誠：トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素はC型肝炎ウイルスの感染性粒子形成を制御する、第36回日本分子生物学会年会、神戸 2013年12月3-6日
- 74)赤堀祐一、岡村瞳、久島透嘉・土方誠：C型肝炎ウイルス感染検出培養細胞系の開発、第36回日本分子生物学会年会、神戸 2013年12月3-6日
- 75)Mohammad Islam、則武秀尚、三浦直行：C型肝炎ウイルスの感染機構の解析、第65回日本細胞生物学会大会。2013年6月19-21日、名古屋
- 76)高山和雄、水口裕之、創薬研究への応用を目指したヒトES/iPS細胞由来分化誘導肝細胞の作製技術、京都、第13回再生医療学会総会、2014年3月
- 77)國戸偉丸、櫻井文教、高山和雄、脇田隆字、立花雅史、水口裕之、ヒトiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いたC型肝炎ウイルスによる自然免疫応答の解析。日本薬学会第134年会、2014年3月27-30日(熊本)
- 78)葛西宏威、吉村健太郎、安本順、山下篤哉、田中智久、竹田扇、森石恆司。Probe electrospray Ionization 質量分析法(PESI-MS)を用いたHCV感染細胞内脂質組成の解析。第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10日～12日、神戸
- 79)山下篤哉、沈暉、田中智久、葛西宏威、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。第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10日～12日、神戸
- 80)安本順、葛西宏威、吉村健太郎、山下篤哉、田中智久、竹田扇、森石恆司、B型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の超微形態変化の解析、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10日～12日、神戸
- 81)田中智久、葛西宏威、山下篤哉、森石恆司、日本産ウマの血清から分離した non-primate hepacivirus の性状解析、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10日～12日、神戸
- 82)森石恆司、教育セミナー：HCVに近縁なヘパシウイルスの構造と日本産ウマからの検出、第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10日～12日、神戸
- 83)天野稜大、山下篤哉、葛西宏威、田中智久、前川伸哉、榎本信幸、津吹政可、森石恆司、Tyrphostin とその類縁化合物によるC型肝炎ウイルス複製阻害、第36回日本分子生物学会年会、2013年12月3日～6日、神戸
- 84)松久幸司、山根誠司、渡利彰浩、岡本徹、近藤昌夫、松浦善治、八木清仁 低分子化リグニンのC型肝炎ウイルス侵入阻害活性 第134回日本薬学会(2014)、3月27日～30日、熊本
- G. 知的所有権の出願・登録状況
1. 発明の名称：抗RNAウイルス作用を有するアニリン誘導體

出願番号：PCT/JP2009/052253

PCT 出願日：2009/2/4

出願人：株式会社キノファーマ

審査状況：日本（特許査定）、米国（OA 中）、韓国（審査請求済み）

2. 特許出願：山口達哉、土方 誠、膵臓由来体性幹細胞の製造方法、PCT/JP2013/074026、出願日 2013/09/06

3. 特許出願：山口達哉、土方 誠、腎臓由来体性幹細胞の製造方法、PCT/JP2013/074028、出願日 2013/09/06

4. 特許出願：山口達哉、土方 誠、腸上皮由来体性幹細胞の製造方法、PCT/JP2013/074032、出願日 2013/09/06

## II. 分担研究報告

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 25 年度）

肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構と薬剤感受性の解析

主任研究者 国立感染症研究所・ウイルス第二部 部長 脇田 隆字  
分担研究課題：肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構と薬剤感受性の解析の総括

研究要旨 ウイルス複製増殖機構や病原性発現機構を理解するために、HCV の新規ウイルス培養系の開発と、ウイルス培養系を利用して、ウイルス複製増殖過程と病原性発現機構を解析する。さらに、抗ウイルス薬に対する感受性を解析する。HCV では増殖複製過程を詳細に解析し、関与する宿主因子を同定して、新たな治療標的を同定する。さらに、HCV 感染過程に必要な宿主因子を明らかにし、新規感染動物モデルを開発し、新規治療法および予防法開発に役立てる。

A. 研究目的

本研究ではHCV感染増殖機構や病原性発現機構を理解するためにHCVの新規ウイルス培養系の開発と、ウイルス培養系を利用して、ウイルス感染増殖過程と病原性発現機構を解析する。さらに、抗ウイルス薬に対する感受性を解析して、新規治療法および予防法開発に役立てる。

B. 研究方法

1. 遺伝子型 1b の全長 HCV レプリコンの樹立と感染実験

急性肝炎症例から分離した NC-1 株を用いて全長レプリコンを構築した。ネオマイシン耐性遺伝子と EMCV IRES 遺伝子を 5' 側に挿入した。NC-1 レプリコン構築から RNA を合成し、Huh7 細胞に導入し、G418 による薬剤選択培養をおこなった。レプリコン細胞を継代培養し、その培養上清中のコアタンパク質を測定した。さらに上清をアミコンで 30 倍に濃縮して Huh7.5.1 細胞に接種し、G418 による薬剤選択培養をおこなった。培養終了時に固定し、クリスタルバイオレット染色によりコロニー形成を確認した。

2. 遺伝子型 3a の新規 HCV 感染性クローンの樹立

サブジェノミック・レプリコン細胞から同定した適応変異を野生型 S310 株にそれぞれ導入した全長コンストラクトを作製した。適応変異を導入した S310 株の全長 HCV RNA を合成し、Huh7.5.1 細胞に導入して経代培養を行った。RNA 導入細胞の培養上清中の HCV コア蛋白質、RNA、感染力価を測定した。上清中に分泌された HCV 蛋白質が感染性ウイルス粒子であるか確かめるため、感染力価の評価とショ糖密度勾配遠心で解析した。ウイルス感染細胞内のコア蛋白質と脂肪滴の局在を免疫染色で確認した。

（倫理面への配慮）

各種研究材料の取り扱い及び組換え DNA 実験は、適切な申請を行い承認を受ける。また、本研究で使用するヒト由来試料はすでに樹立された細胞株であり倫理面での問題はないと考えられるが、新たにヒト組織などを使用する必然性が生じた場合には、文部科学省等でまとめられた「ヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び、平成 13 年 3 月 29 日付 12 文科振第 266 号文部科学省研究振興局長通知に則り、当該研究機関

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、提供試料、個人情報を厳格に管理保存する。

## C. 研究結果

### 1. 遺伝子型 1b の全長 HCV レプリコンの樹立と感染実験

急性肝炎症例の血清から分離したウイルス遺伝子(NC-1)を用いて全長遺伝子構築を作成した。E1202G および S2197Y 変異を導入したコンストラクト (NC-1\_EGSY) も作成した。合成した RNA を Huh7 細胞にトランスフェクションして G418 による選択培養をおこなった。NC-1\_EGSY をトランスフェクションした細胞を継代して培養した。培養上清中のコアタンパク質濃度は当初 100-300fmol/L 程度だったが、2 ヶ月間培養を継続すると 3,000fmol/L 以上に上昇した。この培養上清をアミコンにより 30 倍に濃縮して Huh7.5.1 細胞に接種し、G418 で選択培養した。3 週間後にクリスタルバイオレットで染色するとコロニー形成を確認できた。つまり、トランスフェクション細胞の培養上清中には感染性ウイルス粒子が分泌されたことを確認できた。

### 2. 遺伝子型 3a の新規 HCV 感染性クローンの樹立

異なる適応変異を導入した 3 クローンでは RNA 導入後、2-3 週間で培養上清中に HCV コア蛋白質を検出した。更に、他の適応変異を持つ 3 クローンは RNA の導入後 6-8 週間で上清中に HCV コア蛋白質を検出した。そして HCV RNA 量や感染力価を経時的に測定した結果、上清中の HCV コア蛋白質の測定結果と同様な結果が得られた。

RNA を導入した細胞内でもウイルスが複製しているかを試すため、HCV コア抗体を用いて免疫染色を行った結果、時間が経つとともに徐々に陽性細胞が広がっていた。

培養上清中には感染性ウイルスが分泌され、シヨ糖密度勾配遠心で解析したところ、HCV コア蛋白質、RNA、感染力価のピークは全て同じ分画に検出された。

上清中に分泌されたウイルスを Huh7.5.1 細胞に感染させて、ウイルス増殖能を比較したところ、細胞内と細胞外の HCV コア蛋白質量は両方とも J6/JFH1 よりも低いレベルであったが、JFH-1 とはほぼ同じレベルであった。

中和活性を調べると、S310 ウイルスの Huh7.5.1 細胞への感染は CD81 抗体と E2 抗体により阻害された。

S310 感染細胞における細胞内の HCV コアと脂肪滴の局在を解析した。その結果、JFH-1 は脂肪滴の周りを囲むリング状の局在をした反面、S310 感染細胞では JFH-1 とは異なる局在であり、点状の局在を見せた。

## D. 考察

HCV 感染増殖機構や病原性発現機構を理解するために HCV の新規ウイルス培養系の開発が重要である。本研究では遺伝子型 1b の新規感染実験系の開発と遺伝子型 3a の感染性クローンの樹立をおこなった。

遺伝子型 1b の感染実験系は全長レプリコンを用いて構築した。レプリコン細胞は培養開始当初はコアタンパク質の分泌量が低かったが、徐々に高くなり、3,000fmol/L 以上にまで増加した。この培養上清中には感染性ウイルス粒子が分泌さ

れていることを感染実験で確認した。今後はこの感染を繰り返すことにより、より感染性ウイルスの産生がよいウイルス感染実験系を構築していく。

遺伝子型 3a では S310 株に適応変異を導入することにより感染性のウイルス粒子を産生できる実験系を確立した。RNA を導入後上清中の HCV コア蛋白質、RNA、感染力価を経時的に測定した結果や HCV コア抗体を用いて免疫染色を行った結果から、適応変異を持つ S310 クローンは感染性ウイルスの産生が持続的に可能であることを示した。

培養上清を用いてショ糖密度勾配遠心で解析すると、S310 株の HCV コア、RNA のピークは JFH-1 株と同じ分画に局在したが、感染力価のピークは JFH-1 より重い分画に局在した。他のグループの論文によると、E2 領域の変異により JFH-1 株でも HCV RNA と感染力価のピークが同じ分画に局在することを示した結果がある。なので、S310 株の E2 領域の配列により感染性ウイルス粒子の密度が変わった可能性が考えられる。CD81 抗体を用いて調べた中和活性の実験では JFH-1 や J6/JFH1 と同じく Huh7.5.1 細胞への感染を阻害したので、この結果から S310 ウイルスも CD81 依存的な感染経路を利用する可能性が示唆された。

#### E. 結論

本研究では培養細胞における遺伝子型 1b および 3a の感染実験系を確立した。この実験系は HCV ライフサイクルの研究や病原性発現の分子機構解析、抗ウイルス剤の開発に役立つと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$  type I receptor. *Sci Rep*. 2013 3:3243. Srep03243
- 2) Okamoto Y, Shinjo K, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Gao W, Fujii M, Osada H, Sekido Y, Murakami S, Tanaka Y, Joh T, Sato S, Takahashi S, Wakita T, Zhu J, Issa JP, Kondo Y. Hepatitis virus infection affects DNA methylation in mice with humanized livers. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):562-72.
- 3) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol*. 2014 Jan;95 Pt1:60-5.
- 4) Chen DS, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J; CEVHAP North Asia Workshop on Viral Hepatitis. Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO Framework for Global Action on viral hepatitis in North Asia. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):1073-80.
- 5) Murakami Y, Fukasawa M, Kaneko Y, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Retinoids and rexinoids inhibit hepatitis C virus independently of retinoid

- receptor signaling. *Microbes Infect.* 2014 Feb;16(2):114-22.
- 6) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, 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 Aug;9(8):e1003589.
- 7) Yang T, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Kishida N, Shirakura M, Imai M, Asanuma H, Takeda N, Wakita T, Li T. Characterization of self-assembled virus-like particles of ferret hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses. *J Gen Virol.* 2013 Dec;94 Pt 12:2647-56.
- 8) Ueda Y, Takeda M, Mori K, Dansako H, Wakita T, Kim HS, Sato A, Wataya Y, Ikeda M, Kato N. New preclinical antimalarial drugs potently inhibit hepatitis C virus genotype 1b RNA replication. *PLoS One.* 2013 Aug 30;8(8):e72519.
- 9) Maehama T, Fukasawa M, Date T, Wakita T, Hanada K. A class II phosphoinositide 3-kinase plays an indispensable role in hepatitis C virus replication. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 11;440(1):150-156.
- 10) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Nov 1;440(4):515-20.
- 11) Guan D, Li W, Su J, Fang L, Takeda N, Wakita T, Li TC, Ke C. Asian musk shrew as a reservoir of rat hepatitis e virus, china. *Emerg Infect Dis.* 2013 19(8):1341-3.
- 12) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral Activity of Glycyrrhizin against Hepatitis C Virus In Vitro. *PLoS One.* 2013 8(7):e68992.
- 13) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology.* 2013 145(2):447-455.e4.
- 14) Shiota T, Li TC, Yoshizaki S, Kato T, Wakita T, Ishii K. The hepatitis E virus capsid C-terminal region is essential for the viral life cycle: implication for viral genome encapsidation and particle stabilization. *J Virol.* 2013 87(10):6031-6.
- 15) Li W, Guan D, Su J, Takeda N, Wakita T, Li TC, Ke CW. High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China. *Vet Microbiol.* 2013 165(3-4):275-80.
- 16) Abe Y, Aly HH, Hiraga N, Imamura M, Wakita T, Shimotohno K, Chayama K, Hijikata M. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice with Humanized Livers. *Gastroenterology.* 2013 Sep;145(3):658-667.e11.



- 17) Takebe Y, Saucedo CJ, Lund G, Uenishi R, Hase S, Tsuchiura T, Kneteman N, Ramessar K, Tyrrell DL, Shirakura M, Wakita T, McMahon JB, O'Keefe BR. Antiviral Lectins from Red and Blue-Green Algae Show Potent In Vitro and In Vivo Activity against Hepatitis C Virus. *PLoS One*. 2013 May 21;8(5):e64449.
- 18) Law JL, Chen C, Wong J, Hockman D, Santer DM, Frey SE, Belshe RB, Wakita T, Bukh J, Jones CT, Rice CM, Abrignani S, Tyrrell DL, Houghton M. A Hepatitis C Virus (HCV) Vaccine Comprising Envelope Glycoproteins gpE1/gpE2 Derived from a Single Isolate Elicits Broad Cross-Genotype Neutralizing Antibodies in Humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59776.
- 19) Li TC, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Yasuda SP, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takeda N, Wakita T. Susceptibility of laboratory rats against genotypes 1, 3, 4, and rat hepatitis E viruses. *Vet Microbiol*. 2013 Apr 12;163(1-2):54-61.
- 20) Tanaka T, Kuroda K, Ikeda M, Wakita T, Kato N, Makishima M. Hepatitis C virus NS4B targets lipid droplets through hydrophobic residues in the amphipathic helices. *J Lipid Res*. 2013 Apr;54(4):881-92.
- 48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, The Netherlands (2013, 4.24-28)
- 2) T Wakita. Molecular Biology and Experimental Models of HCV. 19<sup>th</sup> Annual KASL Meeting, Sheraton Grande Walkerhill Hotel, Seoul, Korea (2013, 6.13 – 15)
- 3) H Yokokawa, M Moriyama, N Nakamura, A Higashino, H Akari, T Kato, K Ishii, T Wakita. Induction of neutralizing antibodies by vaccination with cell culture derived hepatitis C virus particles in primate model. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 4) M Fukasawa, S Nagase, M Yamashita, M Iida, Y Shirasago, A Watari, T Suzuki, T Wakita, K Yagi, M Kondoh. Inhibition of hepatitis C virus infection by mouse anti-claudin 1 monoclonal antibodies. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 5) N Sugiyama, A Murayama, R Suzuki, M Shiina, T Wakita, T Kato. Identification of cell-culture adapted hepatitis C virus JFH-1 variants by single virus isolation with end-point dilution method. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 6) R Sugiyama, N Sugiyama, A Murayama, M Tasaka-Fujita, T Masaki, T Wakita, T Kato.
2. 学会発表
- 1) K Watashi, T Daito, A Sluder, K Borroto-Esoda, T Wakita. CYCLOPHILIN INHIBITORS POTENTIATE INTERFERON SIGNALING THROUGH DIMINISHED PKR PHOSPHORYLATION IN HCV-INFECTED CELLS. The International Liver Congress™ 2013,

- Amino acid substitution in interferon sensitivity-determining region in NS5A involves infectious virus production of hepatitis C virus. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 7) S Nakajima, K Watashi, S Kamisuki, R Suzuki, H Aizaki, F Sugawara, T Wakita. Isolation of a natural compound which can reduce infectious HCV production by inhibiting of liver X receptor. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 8) M Ito, N Ito, T Fukuhara, R Suzuki, Y Matsuura, T Wakita, T Suzuki. Loss of susceptibility to HCV infection and decreased tumorigenicity mediated by reprogramming of human hepatoma cells. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 9) G Shi, T Ando, R Suzuki, M Ito, T Wakita, T Suzuki. Possible mechanism for selective packaging of HCV genome into the infectious particles. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 10) S Kim, T Date, H Yokokawa, T Kono, H Aizaki, C Gondeau, P Maurel, T Wakita. Infectious Genotype 3a Hepatitis C Virus in Cell Culture. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 11) Y Abe, A.H. Hussein, N Hiraga, M Imamura, T Wakita, K Shimotohno, K Chayama, M Hijikata. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 12) A Fujimoto, H Aizaki, M Matsuda, N Watanabe, K Watashi, R Suzuki, T Suzuki, T Miyamura, T Wakita. Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection. 20th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses. Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, (2013, Oct. 6-10)
- 13) T Wakita. Hepatitis C virus cell culture system and antiviral development. 17th International Symposium on the Cells of the Hepatic Sinusoid. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 23-25)
- 14) H Aizaki, N Watanabe, H Aoyagi, K Watashi, R Suzuki, S Kojima, T Matsuura, K Wake, T Suzuki, T Wakita. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. 17th International Symposium on the Cells of the Hepatic Sinusoid. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 23-25)
- 15) K Sakata, M Hara, T Terada, N Watanabe, S Yaguchi, T Matsumoto, M Shirouzu, S

- Yokoyama, K Miyazawa, H Aizaki, Te Suzuki, T Wakita, S Kojima. HCV NS3 protease plus TNF- $\alpha$  promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- $\beta$  type I receptor. The 20th Annual Meeting of the Japanese Society of the Research of Hepatic Cells. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan (2013, Sep. 26-27)
- 16) 脇田隆宇、安東友美、林和彦、杉山真也、石上雅敏、片野義明、後藤秀実、溝上雅史、黒田誠、相崎英樹、患者血清中におけるHCVゲノム多種性の存在形式、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)、ワークショップ3「ウイルス肝炎の新潮流」
- 17) 藤田めぐみ、加藤孝宣、村山麻子、山田典栄、脇田隆宇、朝比奈靖浩、坂本直哉、HCV Core領域アミノ酸70/91変異株を用いた反応機序の解析、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)
- 18) 武田緑、池田正徳、森京子、矢野雅彦、有海康雄、団迫浩方、脇田隆宇、加藤宜之、骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンの抗HCV活性機構について、第49回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル、(2013, 6.6-7)
- 19) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆宇、日本脳炎ウイルスレプリコンを用いた1回感染性フラビウイルス粒子の産生、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 20) 大東卓史、渡士幸一、Ann Sluder、中嶋 翔、Katyna Borroto-Esoda、藤田尚志、脇田隆宇、シクロフィリンはPKRのリン酸化制御を介してC型肝炎ウイルスのインターフェロン感受性を修飾する、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 21) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉丈、脇田隆宇、C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 22) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆宇、鈴木哲朗、細胞内発現抗体(イントラボディ)によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 23) 李天成、楊ていてい、片岡紀代、網康至、須崎百合子、岸田典子、白倉雅之、今井正樹、浅沼秀樹、武田直和、脇田隆宇、フェレットE型肝炎ウイルス様粒子の作製およびその応用、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 24) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆宇、C型肝炎ウイルスNS5A結合膜蛋白ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 25) 金ソルイ、伊達朋子、横川寛、河野環、相崎英樹、脇田隆宇、C型肝炎ウイルス遺伝子型3aの培養細胞におけるウイルス感染実験系の確立、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)

- 26) 藤本陽、相崎英樹、松田麻未、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字、C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 27) 青柳春代、相崎英樹、松本喜弘、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、松浦知和、鈴木哲朗、宮村達男、和氣健二郎、脇田隆字、Phospholipase A2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御—グリチルリチンによる抗HCV作用—、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 28) 杉山隆一、杉山奈央、村山麻子、藤田めぐみ、山田典栄、政木隆博、脇田隆字、加藤孝宣、ISDRアミノ酸変異がHCV増殖に与える影響、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 29) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor 転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然化合物の同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 30) 室井敦、高濱正吉、高橋宏隆、竹田浩之、鈴木哲朗、脇田隆字、澤崎達也、コムギ無細胞タンパク質アレイを用いたHCVプロテアーゼの網羅的基質探索、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 31) 黒河健太、室井敦、高橋宏隆、竹田浩之、鈴木哲朗、脇田隆字、澤崎達也、HCVタンパク質と相互作用をするE3リガーゼの網羅的探、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 32) 田中寅彦、山本真民、黒田和道、脇田隆字、池田正徳、加藤宣之、槇島誠、C型肝炎ウイルスNS4Bの両親媒性ヘリックス内疎水性残基がウイルス複製に果たす役割、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 33) 渡邊則幸、伊達朋子、相崎英樹、脇田隆字、エンベロープペプチドを用いたHCV感染に重要なアミノ酸領域の探索、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、(2013, 11.10-12)
- 34) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字、プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、(2013, 12.3-6)
- 35) 阿部雄一、長谷川輝、アリ・ハッサン・フセイン、平賀伸彦、今村道雄、脇田隆字、下遠野邦忠、茶山一彰、土方誠、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素はC型肝炎ウイルスの感染性粒子形成を制御する、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、(2013, 12.3-6)
- G. 知的所有権の出願・登録状況  
なし