

利益相反について

利益相反の有無等 (平成25年度)

ア 利益相反の有無 無

イ 利益相反がある場合には具体的内容 (以下に記載)

該当せず

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服緊急対策研究事業」または「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野)」研究班の研究代表者として参加しているか (ア又はイに記載)

ア 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加していない。

イ 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加している。

(以下①、②を記載)

- ① (研究班名)「〇〇〇〇研究班」(研究代表者名: 〇〇〇〇)
- ② 他の研究班で担当している研究と、今回申請している研究の違い (研究内容が重複していないことを具体的に説明)

①がん化学療法及び免疫抑制療法中のB型肝炎ウイルス再活性化予防対策の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究 (H24-肝炎一般-004) (代表者: 溝上 雅史)

②B型肝炎ウイルス再活性化予防対策の確立を目指した臨床的研究であり、HBVの完全排除を目的に創薬を目指す今回の研究事業とは異なるものである。

合同研究班会議開催状況

他の研究班と合同での研究班会議開催状況 (平成25年度)

ア 他の研究班と合同で研究班会議を開催していない。

イ 他の研究班と合同で研究班会議を開催している。

(開催している場合は、①開催日、②他の研究班の名称、③他の研究班の研究代表者名を記載してください)

該当せず

平成 25 年度 B型肝炎創薬実用化等研究事業『成果概要』

研究課題：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

課題番号：H24-B創-肝炎-一般-012

予定期間：H24年度からH28年度まで

研究代表者：森屋 恭爾

所属研究機関：東京大学

所属部局：医学部附属病院

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 88,918,000 円 2年目 88,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) HBV 感染症に対する根治療法確立、特に HBV cccDNA 排除可能な創薬は重要課題である。
- (2) HBV キャリアからの肝不全、肝がん発生の防止策の確立が期待されている。
- (3) HBV 関連症例における肝切除・肝移植後補助化学療法の確立が望まれている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 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の候補化合物を取得する。
- (2) 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。
- (3) HBV により変動する non-coding RNA の同定機能解析等を行い、病態発現機構解明へ繋げる。
- (4) 高機能肝組織培養系を駆使し新たな HBV 増殖モデルを作出する。
- (5) HBV 複製細胞選択的な遺伝子治療用ベクターを開発する。
- (6) HBV 関連症例、特に HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性患者への肝切除・肝移植術後補助化学療法を確立する。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者 森屋恭爾

- (1) HBV 感染ヒト肝臓キメラマウスへの statin 投与によって抗 HBV 活性を見出した。
- (2) statin が作用する HBV 増殖関連宿主因子の同定、作用機序の検討を開始した。
- (2) HBx 遺伝子発現肝発癌マウスモデルに対し statin 投与により正常化される蛋白群を見出した。

・研究分担者

- (1) HBV コアプロモーター活性や HBV 粒子産生を指標にスクリーニングを行い、海綿画分から同定された PBDE などが抗 HBV 活性を示し、更に未同定画分を得た。HBV 感染によって培養細胞で不完全な融合による脂肪滴の肥大が認められた (森石)。
- (2) HBV の preS2 領域配列が、宿主の microRNA の一種で癌抑制機能を持つ let-7 を吸着し その機能を攪乱する可能性を示した。初代ヒト肝細胞の HBV 培養系とマウスの肝発癌モデルでその効果を検証した (小池)。
- (3) HBV プレゲノム/コアプロモーターの活性を正に制御する宿主因子 ACIN1 と負に制御する LUC7L3 を新たに同定した。statin が、肝がん細胞株で抗炎症因子、抗酸化因子の発現を誘導することを見出した (鈴木)。
- (4) HBV 複製細胞系を用いて、発現が亢進および抑制される長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) また コーディング RNA をそれぞれ数種同定した (北川)。
- (5) HBV 感染に伴い核内で発現変動する 42 蛋白質を同定した。そのうち、LRPPRC は HBV 感染性を正に制御すること、HBV-RNA の核から細胞質への輸送を抑制することを見出した (福原)。
- (6) ヒト iPS 細胞から未分化内胚葉細胞、肝幹前駆細胞および成熟肝細胞各段階への分化誘導法を確立し、肝前駆細胞において肝細胞分化マーカーと NTCP の発現を認めた。HBV 遺伝子を同肝前駆

細胞に導入し、HBs 抗原の産生を確認した (朝比奈)。

(7) 内皮細胞とヒト肝がん細胞株またはヒト iPS 細胞由来の肝細胞系譜細胞を共培養し、管腔構造ネットワーク形成、細胞極性誘導を見出した。ヒト肝がん細胞株のネットワーク培養系で HBV の高発現に成功した (田川)

(8) HBV 複製機構の解明に向け、HBS 遺伝子欠失 HBV ゲノムをタンデムに 12 コピー持つマルコスと CMV プロモーターから HBS 欠失 HBV プレゲノムを発現するアデノウイルスベクターを作製し、HBV の複製及び cccDNA の検出に成功した (斎藤)。

(9) 肝細胞癌に対して肝切除を施行した 682 例について肝炎ウイルス別の術後生存期間を比較解析した。非 B 非 C 患者の生存割合を HBcAb の陽性・陰性別に解析した (國土)。

IV. 平成 26～28 年度の課題

(1) (1) statin による HBV 増殖抑制機構の分子機構解明と増殖の完全抑制を図る。statin の HBV 肝発癌モデルへの長期投与効果、ラット肝障害モデルでの抗炎症促進効果を解析し、B 型肝炎治療薬、HBV 肝発癌予防薬としての開発を目指す。

(2) HBV プロモーター活性および粒子産生を指標に阻害剤探索を継続し高阻害活性化合物を同定する。

(3) HBV 感染によって変動する宿主分子の中で HBV 生活環と関連する分子を同定する。得られた結果を基に、cccDNA のヒストン修飾などへの影響を明らかにし創薬標的の同定につなげる。

(4) HBV 遺伝子発現制御の新規メカニズムを明らかにし阻害剤探索系を構築する。

(5) HBV-RNA による宿主 microRNA 機能の攪乱惹起の分子機構の解析と遺伝子導入マウスでの発癌過程の検証を行うとともに、この機構に依存した HBV 感染に伴う肝発癌予防を念頭においた microRNA の量もしくは機能への介入法を開発する。

(6) 見出した機能未知の lncRNA およびコーディング RNA に関して HBV 複製系でのノックダウン、過剰発現解析により機能を明らかにし、分子標的としての評価を行う。

(7) HBV-RNA と LRPPRC の結合様式を解析し、HBV 複製における LRPPRC の役割、作用機序を解明する。

(8) iPS 細胞より分化した肝幹・前駆細胞をより高効率に分離するソーティング法、効率的な HBV プラスミドの細胞導入法を開発する。iPS 細胞より分化した肝幹・前駆細胞への HBV 感染実験および cccDNA の保存状態を解析する。

(9) ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞と内皮細胞管腔ネットワークによる in vitro 肝組織システムで HBV の感染・増殖・放出・再感染の最適条件を見出す。

(10) HBV ゲノム複製を利用した遺伝子治療用ベクターの開発を目指し、HBV ゲノム中で 複製に寄与せず欠失可能な領域を同定する。また、Cre 依存的に切り出され cccDNA 化することによってプレゲノム発現するアデノウイルスを作製し 複製効率の検証を行う。

(11) 肝移植を行った肝細胞癌症例における肝炎ウイルスの存在様式、抗ウイルス療法の意義を明らかにする。非 B 非 C 肝細胞癌に対する肝移植後の成績を調査する。HBcAb 陽性例における肝細胞癌・肝移植後の抗ウイルス療法の意義について検討する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 日常既に広く使用されている statin による発癌抑制が明らかになれば治療が迅速に、かつ安価に普及することとなり患者の受益が大きいとともに医療費の軽減にも直結する。

(2) HBV 複製、遺伝子発現の選択的阻害剤を単離・同定することで、不完全な現行治療法を補完する新規クラスの抗 HBV 療法の開発が期待できる。

(3) in vitro 肝組織モデルによる HBV 感染増殖系は阻害剤スクリーニングに極めて有用性が高い。

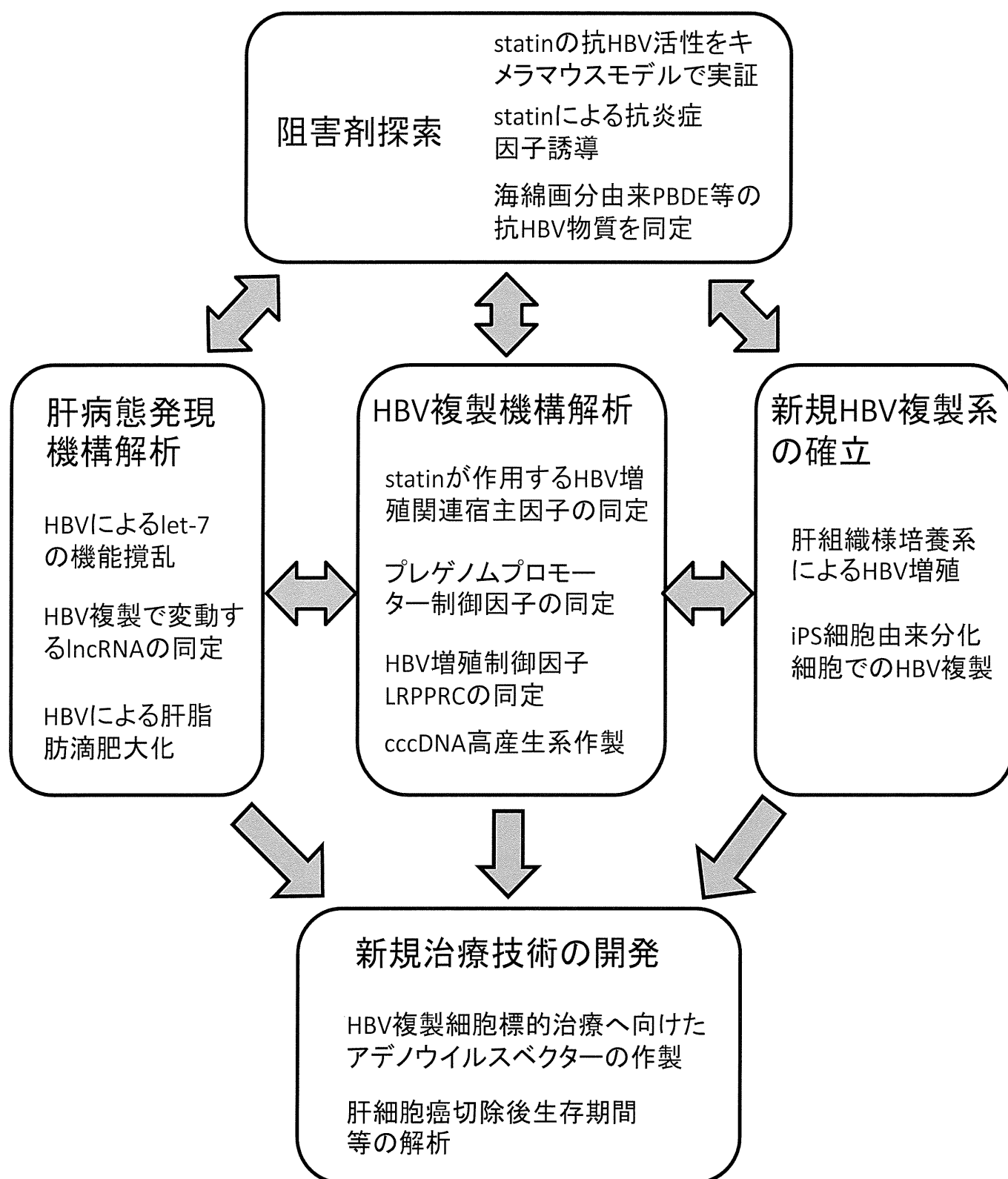
(4) AdV は肝臓への遺伝子導入効率が非常に高い。本研究で HBV 複製細胞特異的な導入技術を確立することにより高安全性の治療用 AdV が作製され、難知性肝疾患の治療選択肢がふえる。

(5) 術後補助療法の確立により、HBV 再燃防止が可能となり術後生存率向上に寄与する。従来の非 B 型患者の中に HBV キャリアが存在することを示し、注意喚起する波及効果も期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

森屋 (1) Uranbileg B, Enooku K, Soroida Y, Ohkawa R, Kudo Y, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Shinzawa S, Moriya K, Ohtomo N, Nishikawa T, Inoue Y, Tomiya T, Kojima S, Matsuura T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly malignant potential. *Int J Cancer*. 2013 Oct 15. doi: 10.1002/ijc.28547PMID:24174293 ; 分担者 齋藤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. *Sci Rep* 3:1136 (2013).○知的財産権の申請 VA 遺伝子破壊アデノウイルスベクターおよびそれを調製するための前駆体ベクター特願 2012-213069 小池 1.Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects. *J Gastroenterol*. in press.3.Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, Goto T, Kang Y, Maeda S, Yoshida H, Omata M, Asahara H, Koike K. MiRNA-140 acts as a liver tumor suppressor by controlling NF-kB activity via directly targeting Dnmt1 expression. *Hepatology* 2013;57(1):162-70.朝比奈 1.Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, 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: 46-58, 2013. 2.Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fijuki 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* 57: 2502-2513, 2013. B 型肝炎治療ガイドライン(第 1.1 版). 朝比奈靖浩, 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 肝臓 54:402-472,2013.田川 1.S. Ahn, M. Tamai, K. Nakashima, M. Ito, T. Suzuki, and Y. Tagawa. An in vitro liver model consisting of endothelial vascular networks and human hepatoma cell lines improves hepatitis B virus replication. *Submitted to Journal of Bioscience and Bioengineering*.2.Tamai, M., M. Aoki, A. Nishimura, K. Morishita, and *Y. Tagawa: In vitro recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived in vitro liver model. *Amino Acids in press*.3.Tamai, M., E. Adachi, and *Y. Tagawa: Characterization of a liver organoid tissue composed of hepatocytes and fibroblast in dense collagen fibrils. *Tissue Engineering part A in press*.4.Shang, Y., M. Tamai, R. Ishii, N. Nagaoka, Y. Yoshida, M. Ogasawara, J. Yang, and *Y. Tagawa: Hybrid sponge comprised of galactosylated chitosan and hyaluronic acid mediates the co-culture of hepatocytes and endothelial cells. *J. Biosci. Bioeng. in press*.北川 1.Kitagawa, M., Kitagawa, K., Kotake, Y., Niida, H. and Ohhata, T.: Cell cycle regulation by long non-coding RNAs. *Cell Mol Life Sci*. 70: 4785-4794, 2013.2.Suzuki, S., Kotake, Y., Ozawa, Y., Harada, M., Kitagawa, K., Niida, H., Morita, Y., Tanaka, K., Suda, T. and Kitagawa, M.: YB1 binds to and represses the p16 tumor suppressor gene. *Gene Cells* 18: 999-1006, 2013.國土 Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M: Liver Cancer Study Group of Japan. Nationwide Study of 4741 Patients With Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma With Special Reference to the Therapeutic Impact. *Ann Surg* 2013 (Epub) Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. その他 2 報

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等



●研究代表者の研究歴、過去に所属した研究機関の履歴等 研究代表者 森屋恭爾

平成4年6月 東京大学医学部附属病院第一内科 医員 (主な共同研究者 小池和彦)

B型肝炎に関する臨床研究、HBV トランスジェニックマウスを用いた研究に従事。

平成7年8月 東京大学医学部附属病院第一内科 文部教官助手 (同上)

平成8年3月 東京大学医学部附属病院第一内科 医員 (同上)

C型肝炎に関する研究、特にHCVと肝発癌に関する研究に従事。分子生物学、電子顕微鏡、薬理学等の技術を用いて解析を行った。

平成11年11月 東京大学消化器内科 助手 (同上)

平成12年10月 東京大学医学部附属病院分院検査部 講師 (同上)

平成13年10月 東京大学医学部附属病院臨床検査部 講師 (同上)

平成14年4月 東京大学医学部附属病院感染制御部 講師 (同上)

ウイルス肝炎に伴う酸化ストレス産生機序、肝臓における代謝異常に関する研究に従事。

平成21年11月 東京大医学医学系大学院病因病理微生物 感染制御学講座 教授 (同上)

肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用物質の探索を主にC型肝炎について行った。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

小池和彦

受賞歴

平成11年 ウイルス肝炎財団肝炎研究奨励賞

平成18年 肝臓フォーラム(東部)奨励賞

・主な研究課題

集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究

厚生労働科学研究費補助金 健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクト 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究(肝炎関係研究分野)

1) 平成24年度

24年度厚労科研費(H24-肝炎-一般-006) C型肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発等に関する研究厚生労働省

2) 平成24年度基盤研究(B) C型肝炎におけるウイルスと炎症による肝発癌スパイラルのmiRNA解析による解明

文部科学省

3) 平成22年度基盤研究(C) 肝臓からのコレステロール排泄機構の解明 文部科学省

4) 平成21年肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究」厚生労働省

5) 平成20年度特定領域研究「発がん」 C型肝炎ウイルスによる肝発癌機序の解明細胞内標的の探索と治療法の開発 文部科学省

平成20年度肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルスの肝外病変の基礎的および臨床的包括研究 厚生労働省

平成20年度基盤研究C 代表C型肝炎ウイルス感染におけるミトコンドリア機能異常の機序の解明 代表文部科学省

5) HBV持続感染におけるホスト側因子と病態との検討

基盤研究(C) 2001-2002

- 6) C型肝炎ウイルス関連肝発癌において炎症とウイルス蛋白のそれぞれが果たす役割の解明 基盤研究(B) 2001-2002
- 7) C型肝炎ウイルスによる肝発癌機構の解明
特定領域研究(C)→特定領域研究 2001-2004
- 8) プロテイン・トランスダクションによるC型肝炎治療法の開発
基盤研究(B) 2000-2001
- 9) 肝発癌におけるHBVとHCVの共同作用のトランスジェニックマウスを用いた検討
基盤研究(C) 2000-2001 代表
- 10) 肝発癌制御ワクチンの開発
萌芽的研究 1999-2000
- 11) 慢性肝炎における肝脂肪化発症の機序とその肝発癌における役割の解明-核内レセプター活性化による癌化機構 基盤研究(B) 1999-2000 分担
- 12) トランスジェニックマウスを用いたC型肝炎ウイルスによる肝発癌機構の解明
特定領域研究(A)1998
- 13) バキュロウイルスを用いたサイトカイン遺伝子導入によるウイルス肝炎治療法の開発
基盤研究(B)1998-1999
- 14) C型肝炎におけるシェーグレン症候群発症機序のトランスジェニックマウスを用いた解明
基盤研究(C) 1997-1998
- 15) トランスジェニックマウスを用いたC型肝炎ウイルスによる肝発癌機構の解明
重点領域研究 1997
- 16) 発癌におけるC型肝炎コア蛋白の遺伝子発現修飾作用とその細胞内結合蛋白の同定
基盤研究(C)1996
- 17) B型肝炎ウイルスX蛋白の癌化・アポトーシス作用とp53蛋白との関連の解明
基盤研究(C) 1996
- 18) C型肝炎ウイルス トランスジェニックマウスを用いた肝炎治療法・ワクチンの開発
基盤研究(A) 1996-1997
- 19) トランスジェニックマウスを用いたC型肝炎ウイルスによる肝発癌・肝炎発症機構の解明 一般研究(C)1994-1995

20) B型肝炎肝発癌モデルを用いたアンチセンスオリゴヌクレオテドによる遺伝子治療

重点領域研究 1995

21) C型肝炎ウイルスコア蛋白の細胞同期進行中の細胞内局在の変化とその肝発癌への関与 一般

研究(C) 1994

22) B型肝炎ウイルスX遺伝子の肝発癌における細胞周期促進とアポトーシス誘発作用の解析 一

般研究(C) 1993

23) トランスジェニックマウスを用いたB型肝炎ウイルスX遺伝子による肝発癌機構の解析

がん特別研究 1993

・ これまでの研究実績

研究原著論文数 英文 93編 (Nature Medicine 1998 1編 (first), PNAS 3編, Cancer Res 1編 (first) Gastroenterology 2編, Lancet 1編)

HBVに関する主なもの 14編 J.C.I 1994 Hepatology 2編 1994、1998 Gastroenterology 2001 総説、著書数 11編

Kishii K, Kikuchi K, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Antimicrobial susceptibility profile of Acinetobacter species isolated from blood cultures in two Japanese university hospitals. *Microbiol Immunol*. 2013 Nov 25. doi: 10.1111/1348-0421.12117 PMID:24268024

1. Nukui Y, Nakamura H, Ishioka H, Miyamoto H, Okamoto A, Kazumi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hatakeyama S. Synovitis of the wrist caused by Mycobacterium florentinum. *Infection*. 2013 Nov 22. PMID:24264693

2. Horiuchi Y, Takagi A, Kobayashi N, Moriya O, Nagai T, Moriya K, Tsutsumi T, Koike K, Akatsuka T. The effect of the infectious dose and the presence of HCV core gene on mouse intrahepatic CD8 T-cells. *Hepato Res*. 2013 Nov 14. doi: 10.1111/hepr.12275. PMID: 24224477

3. Yoshikawa T, Wada K, Lee JJ, Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, Morisawa Y, Aminaka M, Okubo T, Kimura S, Moriya K. Incidence rate of needlestick and sharps injuries in 67 Japanese hospitals: a national surveillance study. *PLoS One*. 2013 Oct 30;8(10):e77524. doi: 10.1371/journal.pone.0077524. PMID:24204856

4. *Uranbileg B, Enooku K, Soroida Y, Ohkawa R, Kudo Y, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Shinzawa S, Moriya K, Ohtomo N, Nishikawa T, Inoue Y, Tomiya T, Kojima S, Matsuura T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly malignant potential. Int J Cancer. 2013 Oct 15. doi: 10.1002/ijc.28547 PMID:24174293*

5. Kishii K, Kikuchi K, Matsuda N, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass

- spectrometry for species identification of *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures. **Clin Microbiol Infect.** 2013 Aug 28. doi: 10.1111/1469-0691.12376. PMID:24125498
6. Uetera Y, Kishii K, Yasuhara H, Kumada N, Moriya K, Saito R, Okazaki M, Misawa Y, Kawamura K. A 5 year longitudinal study of water quality for final rinsing in the single chamber washer-disinfector with a reverse osmosis plant. **PDA J Pharm Sci Technol.** 2013 Jul 1;67(4):399-411. PMID:23872448
7. Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(7):935-42. doi: 10.1093/cid/cit348. Epub 2013 May 23. PMID:23704123
8. Toya T, Shinohara A, Tatsuno K, Seo S, Nannya Y, Ichikawa M, Makimura K, Moriya K, Kurokawa M. A case of *Schizophyllum commune* sinusitis following unrelated cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol.** 2013 Aug;98(2):261-3. doi: 10.1007/s12185-013-1362-4. Epub 2013 May 18. PMID:23686329
9. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. **J Antimicrob Chemother.** 2013 Sep;68(9):2128-33. doi: 10.1093/jac/dkt133. Epub 2013 Apr 26. PMID:23625638
10. Higurashi Y, Tatsuno K, Fujimoto F, Kobayashi I, Ida K, Seto Y, Ohkusu K, Ezaki T, Okugawa S, Moriya K. Two cases of bacteremia caused by *Leptotrichia trevisanii* in patients with febrile neutropenia. **J Infect Chemother.** 2013 Apr 14. PMID:235848
11. Koya J, Nannya Y, Kobayashi H, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. Simultaneous increase in 1,3- β -D-glucan and procalcitonin levels in *Pseudomonas aeruginosa* infection. **J Infect.** 2013 Aug;67(2):164-6. doi: 10.1016 PMID:23578595
12. Koyano S, Saito R, Nagai R, Tatsuno K, Okugawa S, Okamura N, Moriya K. Molecular characterization of carbapenemase-producing clinical isolates of Enterobacteriaceae in a teaching hospital, Japan. **J Med Microbiol.** 2013 Mar;62(Pt 3):446-50. PMID:23161765
13. 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 Dec;18(6):883-90. PMID:227603401.
14. Koyano S, Saito R, Nagai R, Tatsuno 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
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. *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.*
20. 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):751-2.
21. *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. Kurano M, Lipids Health Dis. 2011 Aug 5;10:134.*
22. 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. Epub 2011 Apr 4.
23. Saito R, Koyano S, Nagai R, Okamura N, Moriya K, Koike K. Evaluation of a chromogenic agar medium for the detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Lett Appl Microbiol.* 2010 Dec;51(6):704-6.
24. *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 Mar;54(3):432-8.*
25. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology.* 2010 Jul;78 Suppl 1:24-30.
26. Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. *J Med Virol.* 2010 May;82(5):776-92.
27. Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver

disease. **Hepatol Res.** 2010 Jan;40(1):69-82.

28. Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. **Am J Pathol.** 2009 Oct;175(4):1515-24.

29. Saito R, Uetera Y, Saito Y, Okamura N, Moriya K, Koike K. Evaluation of the efficacy of a low temperature steam and formaldehyde steriliser by using biological indicators. **J Hosp Infect.** 2009 Oct;73(2):179-80.

30. Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. **Hepatology.** 2009 Aug;50(2):378-86.

31. Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, Koike K, Okamura N. Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* isolates from clinical specimens in Japan. **Int J Antimicrob Agents.** 2009 Oct;34(4):347-50.

32. Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. **Hepatol Res.** 2009 Jul;39(7):657-63.

33. Kumita W, Saito R, Sato K, Ode T, Moriya K, Koike K, Chida T, Okamura N. Molecular characterizations of carbapenem and ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas putida*. **J Infect Chemother.** 2009 Feb;15(1):6-12.

34. Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. **Biomed Chromatogr.** 2009 May;23(5):480-7.

35. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a retrospective cohort study. **BMC Infect Dis.** 2008 Nov 11;8:155.

36. Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol.** 2008 Mar;23 Suppl 1:S87-91.

37. Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR α activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. **J Clin Invest.** 2008 Feb;118(2):683-94.

38. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M.

Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3271-5.

39. Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res.* 2008 Mar;38(3):310-4.

40. Saito R, Okugawa S, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Clinical epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Proteus mirabilis* isolated from urine samples of hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Dec;13(12):1204-6.

41. Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1;122(1):124-31.

42. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis.* 2008 Apr;10(2):110-6.

43. Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. *J Infect Chemother.* 2007 Jun;13(3):134-40.

44. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res.* 2007 Sep;37(9):731-9.

45. Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A proteomics method revealing disease-related proteins in livers of hepatitis-infected mouse model. *J Proteome Res.* 2007 Jul;6(7):2841-9.

46. Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: a case report. *World J Gastroenterol.* 2007 Feb 14;13(6):964-9.

47. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res.* 2007 Jan;37(1):2-5.

48. Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with *qnrA* in an *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 May;29(5):600-2.

49. Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Miyamura T, Suzuki T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28gamma in hepatitis C

virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 30;104(5):1661-6. Epub 2007 Jan 18.

50. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol*. 2007 Feb;81(4):1727-35.

51.

Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother*. 2006

Sep;58(3):673-7.

52. Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol*. 2005 Nov;54(Pt 11):1037-41.

53. Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol*. 2005 Nov;43(5):757-63. Epub 2005 May 31.

54. Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol*. 2005 Apr;40(4):329-36. Review.

55. Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral antiviral immunity within the Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Apr;12(4):520-4.

56. Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2004 Jun;39(6):563-9.

57. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):840-8.

58. Hatakeyama S, Moriya K, Itoyama S, Nukui Y, Uchida M, Shintani Y, Morisawa Y, Kimura S. Prevalence of measles, rubella, mumps, and varicella antibodies among healthcare workers in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Jul;25(7):591-4.

59. Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):820-8.

60. Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata S, Chiba T, Tanaka K,

Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y. Proteasome activator PA28gamma-dependent nuclear retention and degradation of hepatitis C virus core protein. **J Virol.** 2003 Oct;77(19):10237-49.

61. Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. **Hepatology Res.** 2003 Apr;25(4):371-376.

62. Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimura S, Koike K, Miyamura T. Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein. **Virology.** 2002 Dec 20;304(2):415-24.

63. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K, Norjiri N, Juji T, Hoshino H, Hino K. HBV DNA in serum of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion.** 2002 Dec;42(12):1616-7. No abstract available.

64. Koike K, Moriya K, Kimura S. Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma: transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol.** 2002 Apr;17(4):394-400. Review.

65. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Suzuki R, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. **Hepatology.** 2002 Apr;35(4):937-46.

66. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Shimoda K, Hino K, Kimura S, Iino S, Koike K. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion.** 2001 Sep;41(9):1093-9.

67. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Todoroki T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. **Cancer Res.** 2001 Jun 1;61(11):4365-70.

68. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. **Gastroenterology.** 2001 May;120(6):1564-5.

69. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Frequent beta-catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. **Hepatology Res.** 2001 May 1;20(1):39-51.

70. Moriya K, Todoroki T, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Ishibashi K, Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Increase in the concentration of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver with hepatitis C: analysis in transgenic mice and humans. **Biochem Biophys Res Commun**. 2001 Mar;281(5):1207-12.
71. . Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. **Cancer**. 2000 Jun 1;88(11):2478-86.
72. Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kato T, Nishioka K, Takayama T, Makuuchi M, Iino S, Kimura S, Koike K. Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. **J Infect Dis**. 2000 Jun;181(6):1920-8. Epub 2000 May 31.
73. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kanegae Y, Kimura S, Saito I, Koike K. Induction of apoptosis after switch-on of the hepatitis B virus X gene mediated by the Cre/loxP recombination system. **J Gen Virol**. 1999 Dec;80 (Pt 12):3257-65.
74. Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. **J Med Virol**. 1999 Oct;59(2):141-5.
75. Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S.
76. Compensatory apoptosis in preneoplastic liver of a transgenic mouse model for viral hepatocarcinogenesis. **Cancer Lett**. 1998 Dec 25;134(2):181-6.
77. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nat Med**. 1998 Sep;4(9):1065-7.
78. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. **Hepatology**. 1998 May;27(5):1377-82.
79. Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Regulation of Fas gene expression in HeLa cells as determined by modified RT-PCR. **Cell Mol Life Sci**. 1998 Feb;54(2):186-90.
80. Maruyama T, Kuwata S, Koike K, Iino S, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maekawa H, Yamada H, Shibata Y, Milich DR. Precore wild-type DNA and immune

complexes persist in chronic hepatitis B after seroconversion: no association between genome conversion and seroconversion. **Hepatology**. 1998 Jan;27(1):245-53.

81. Moriya K, Fujie H, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Tsutsumi T, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins in the liver of transgenic mice. **Jpn J Med Sci Biol**. 1997 Aug-Oct;50(4-5):169-77.

82. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. **J Gen Virol**. 1997 Jul;78 (Pt 7):1527-31.

83. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Kurokawa K, Matsuura Y, Miyamura T. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1997 Jan 7;94(1):233-6.

84. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Kurokawa K, Iino S. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. **Hepatology**. 1996 Jul;24(1):10-3.

85. Moriya K, Matsukura M, Kurokawa K, Koike K. In vivo inhibition of hepatitis B virus gene expression by antisense phosphorothioate oligonucleotides. **Biochem Biophys Res Commun**. 1996 Jan 5;218(1):217-23.

86. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Matsuura Y, Suzuki T, Saito I, Iino S, Kurokawa K, Miyamura T. Expression of hepatitis C virus envelope proteins in transgenic mice. **J Gen Virol**. 1995 Dec;76 (Pt 12):3031-8.

87. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Hepatitis C virus genotypes and development of hepatocellular carcinoma. **Cancer**. 1995 Oct 15;76(8):1352-5.

88. Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino S. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. **J Med Virol**. 1995 Feb;45(2):236-9.

89. Moriya K, Yasuda K, Koike K, Ichinose Y, Yotsuyanagi H, Kurokawa K, Iino S. Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C. **J Gastroenterol**. 1994 Aug;29(4):514-7.

90. Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Iino S, Kurokawa K. Induction of cell cycle progression by hepatitis B virus HBx gene expression in quiescent mouse fibroblasts. **J Clin Invest**. 1994 Jul;94(1):44-9.

91. Koike K, Moriya K, Iino S, Yotsuyanagi H, Endo Y, Miyamura T, Kurokawa K. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. **Hepatology**. 1994 Apr;19(4):810-9.

92. Matsushashi N, Nakagama H, Moriya K, Ohnishi S, Gunji T, Saito T, Sugano K,

Imawari M, Takaku F, Minami M, et al..Multiple diffuse hemangiomas of the large intestine.**Gastroenterol Jpn.** 1991 Oct;26(5):654-60.

93.

Chiba S, Miyagawa K, Tanaka T, Moriya K, Takahashi K, Hirai H, Takaku F. Tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome and pancreatitis.

Tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome and pancreatitis.**Lancet.** 1990 Jul 14;336(8707):121.

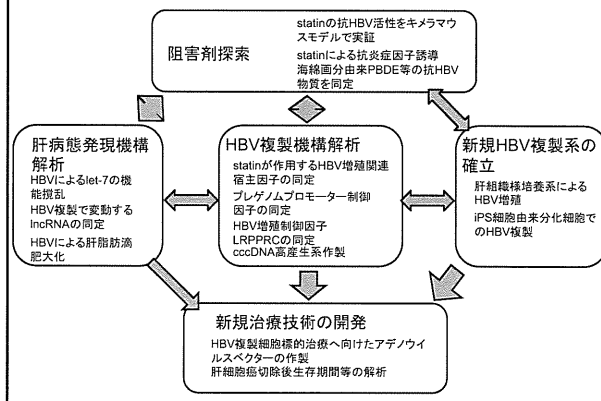
- 1 「日常生活の場でウイルス肝炎の伝播を防止するためのガイドライン」(厚生労働省 作成中)
- 2 国立大学医学部附属病院感染対策協議会病院感染対策ガイドライン 第3版ガイドライン作成委員 作国公立大学病院感染対策協議会
3. 「肝癌診療における Quality Indicator (QI) の策定」

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

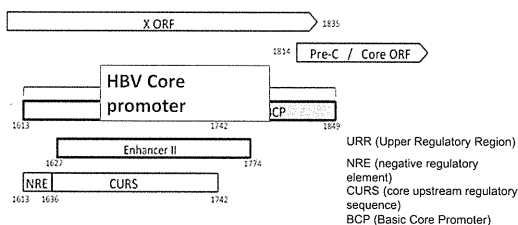
研究代表者: 森屋恭爾 (東京大学 医学部附属病院)

- 斎藤 泉 (東京大学 医科学研究所)
- 小池和彦 (東京大学 医学部附属病院)
- 國土典宏 (東京大学 医学研究科外科学)
- 鈴木哲朗 (浜松医科大学 医学部感染症学)
- 北川雅敏 (浜松医科大学 医学部分子生物学)
- 朝比奈靖浩 (東京医科歯科大学 分子肝炎制御学)
- 森石恒司 (山梨大学医学工学研究部微生物学)
- 田川陽一 (東京工業大学 生命理工学研究科)
- 福原崇介 (大阪大学 微生物病研究所)

“創薬と捜薬”へ向けて 平成26年度



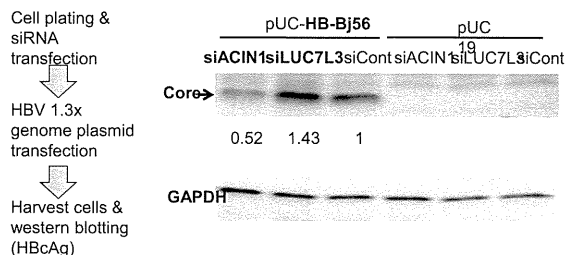
HBV Enhancer (Enh) II/BCPに結合しHBV増殖を制御する宿主因子の探索と阻害剤スクリーニングへの応用



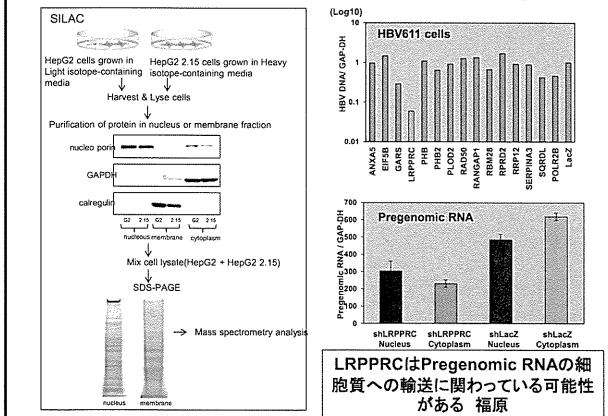
HBV Core promoter

- ✓ HBV pregenome RNA, Coreの発現を制御
- ✓ 肝発がんに関連する変異が報告 (e.g., nt 1753, 1762, 1764, 1768)
- ✓ Enhancer (Enh) II /BCP領域が遺伝子型依存的な転写活性に関与する可能性

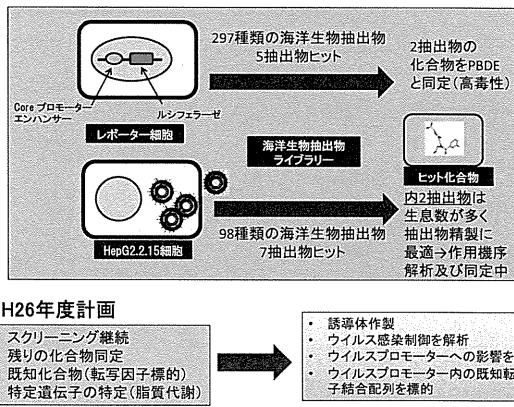
ACIN1, LUC7L3 のノックダウンがHbc抗原産生へ及ぼす影響

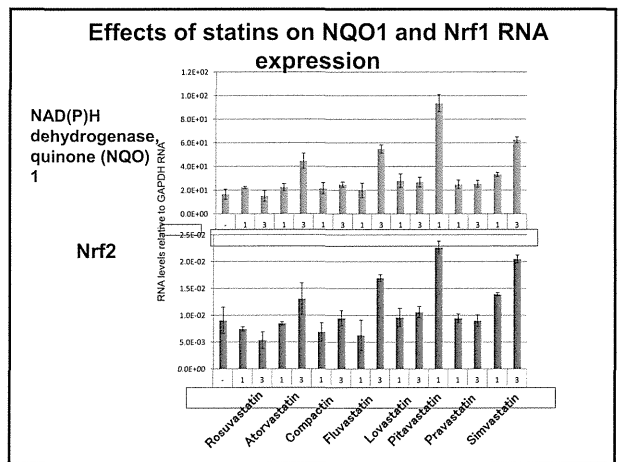
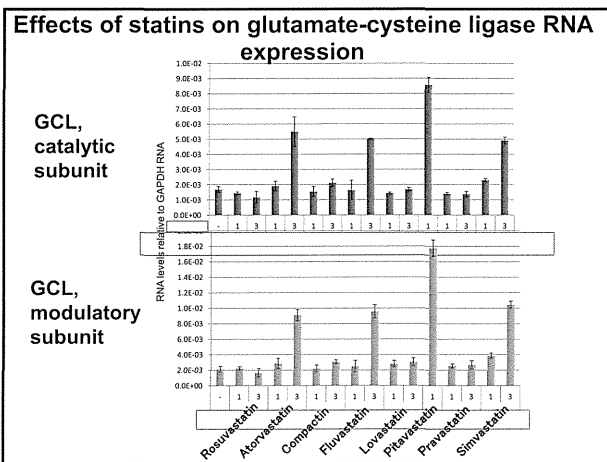
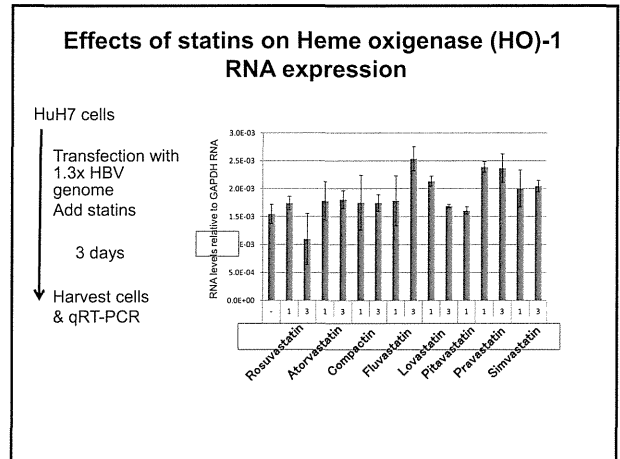
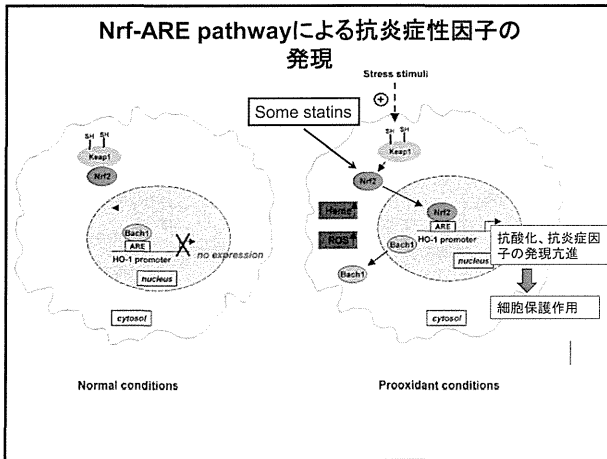


SILAC法を用いたHBV感染に関わる宿主因子(LRPPRC)の同定



海洋抽出物から抗HBV化合物の同定 (H25・森石)





Anti-HBV activity of statins

HuH7 cells

Transfection with 1.3x HBV genome
Add statins

3 days

Harvest cells & qRT-PCR

	Exp 1		Exp 2	
	HBsAg (n=3)	% control	HBsAg (n=3)	% control
No		100		100
Rosuvastatin	1	82.2	1	99.5
	10	79.7	3	87.9
Atorvastatin	1	78.1	1	96.4
	10	67.6	3	68.8
Compactin	1	79.3	1	85.2
	10	68	3	82.3
Fluvastatin	1	73.6	1	87.9
	10	59.6	3	74.2
Lovastatin	1	82.9	1	91.5
	10	71.1	3	83.4
Pitavastatin	1	67.6	1	50.2
Pravastatin	1	85.6	1	98.6
	10	80.1	3	95.3
Simvastatin	1	78.8	1	85.7
	10	ND	3	64.8

