

68. Y Hodo, SI Hashimoto, M Honda, T Yamashita, Y Suzuki, S Sugano, S Kaneko, K Matsushima. Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. Genomics 95(4):217-23, 2010.
69. Y Iwasaki, Y Shiratori, S Hige, S Nishiguchi, H Takagi, M Onji, H Yoshida, N Izumi, Y Kohgo, K Yamamoto, N Sato, A Shibuya, H Saito, M Sata, K Suzuki, S Kaneko, M Moriyama, and M Omata. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon α -2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. Hepatol Int 3(3):468-79, 2009.
70. S Ura, M Honda, T Yamashita, T Ueda, H Takatori, R Nishino, H Sunakozaka, Y Sakai, K Horimoto, and S Kaneko. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. Hepatology 49(4):1098-1112, 2009.
71. H Ando, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, KR Shima, S Nakamura, M Kumazaki, S Kurita, H Misu, N Togawa, T Fukushima, A Fujimura, S Kaneko. The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Biochem Biophys Res Commun 380(3):684-688, 2009.
72. T Yamashita, J Ji, A Budhu, M Forgues, W Yang, HY Wang, H Jia, Q Ye, LX Qin, E Wauthier, LM Reid, H Minato, M Honda, S Kaneko, ZY Tang, XW Wang. EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. Gastroenterology 136(3):1012-1024, 2009.
73. T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, H Minato, H Takamura, T Ohta, and S Kaneko. Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. J Hepatology 50(1):100-110, 2009.
74. Y Sakai, M Honda, H Fujinaga, I Tatsumi, E Mizukoshi, Y Nakamoto, and S Kaneko. Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients. Cancer Res 68(24):10267-10279, 2008.
75. T Takamura, H Misu, N Matsuzawa-Nagata, M Sakurai, T Ota, A Shimizu, S Kurita, Y Takeshita, H Ando, M Honda, S Kaneko. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. Obesity (Silver Spring) 16(12):2601-2609, 2008.
76. H Minagawa, T Yamashita, M Honda, Y Tabuse, K Kamijo, A Tsugita, and S Kaneko. Comparative analysis of proteome and transcriptome in human hepatocellular carcinoma using 2D-DIGE and SAGE. Protein J 27(7-8):409-419, 2008.
77. E Mizukoshi, M Honda, K Arai, T Yamashita, Y Nakamoto, and S Kaneko. Expression of multidrug resistance-associated protein 3 and cytotoxic T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 49(6):946-954, 2008.
78. T Yamashita, M Honda, and S Kaneko. Application of serial analysis of gene expression in cancer research. Curr Pharm Biotechnol 9(5):375-382, 2008.
79. T Tsuchiyama, Y Nakamoto, Y Sakai, N Mukaida, and S Kaneko. Optimal amount of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy against hepatocellular carcinoma by M1 macrophage activation. Cancer Sci 99(10):2075-2082, 2008.
80. N Iida, Y Nakamoto, T Baba, K Kakinoki, YY Li, Y Wu, K Matsushima, S Kaneko, and N Mukaida. Tumor cell apoptosis induces tumor-specific immunity in a CC chemokine receptor 1- and 5-dependent manner in mice. J Leukoc Biol 84(4):1001-1010, 2008.
81. R Nishino, M Honda, H Takatori, H Minato, Y Zen, M Sasaki, H Takamura, K Horimoto, T Ohta, Y Nakanuma, and S Kaneko. Identification of novel candidate tumour marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 49(2):207-216, 2008.
82. M Uno, S Kurita, H Misu, H Ando, T Ota, N Matsuzawa-Nagata, Y Kita, S Nabemoto, H Akahori, Y Zen, Y Nakanuma, S Kaneko, and T Takamura. Tranilast, an antifibrogenic agent, ameliorates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 48(1):109-118, 2008.
83. R Teramoto, H Minagawa, M Honda, K Miyazaki, Y Tabuse, K Kamijo, T Ueda, S Kaneko. Protein expression profile characteristic to hepatocellular carcinoma revealed by 2D-DIGE with supervised learning. Biochim Biophys Acta 1784(5):764-772, 2008.
84. T Kato, T Yamashita, A Sekiguchi, T Tsuneda, K Sagara, M Takamura, S Kaneko, T Aizawa, LT Fu. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. J Cardiovasc Electrophysiol 19(4):415-420, 2008.
85. T Kunieda, T Minamino, K Miura, T Katsuno, K Tateno, H Miyauchi, S Kaneko, CA Bradfield, GA FitzGerald, and I Komuro. Reduced nitric oxide causes age-associated impairment of circadian rhythmicity. Circulation Research 102(5):607-614, 2008.

86. H Minagawa, M Honda, K Miyazaki, Y Tabuse, R Teramoto, T Yamashita, R Nishino, H Takatori, T Ueda, K Kamijo, and S Kaneko. Comparative proteomic and transcriptomic profiling of the human hepatocellular carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 366(1):186-192, 2008.
87. BK Popivanova, K Kitamura, Y Wu, T Kondo, T Kagaya, S Kaneko, M Oshima, C Fujii, N Mukaida. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. J Clin Invest 118(2):560-570, 2008.
88. M Makuuchi, N Kokudo, S Arii, S Futagawa, S Kaneko, S Kawasaki, Y Matsuyama, M Okazaki, K Okita, M Omata, Y Saida, T Takayama, Y Yamaoka. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. Hepatol Res 38(1):37-51, 2008.

特許権利確定 8 件

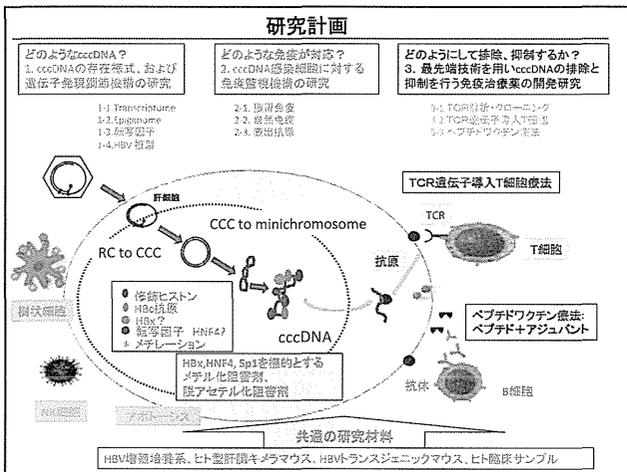
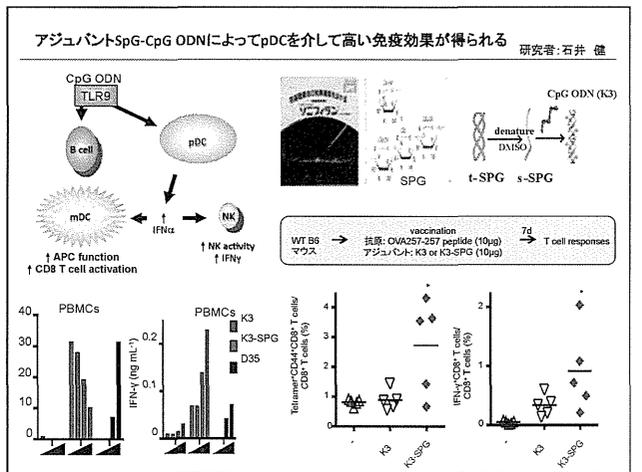
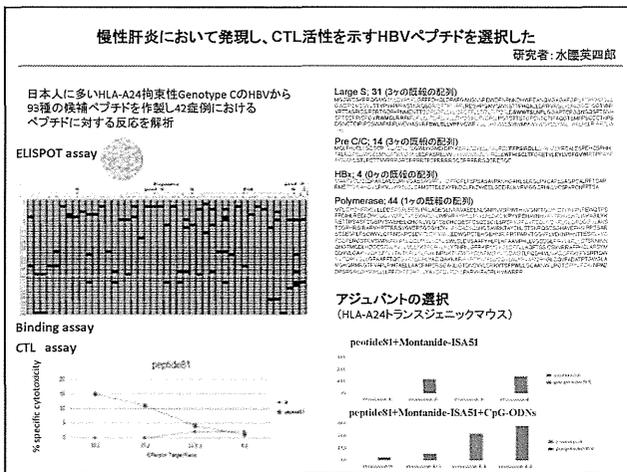
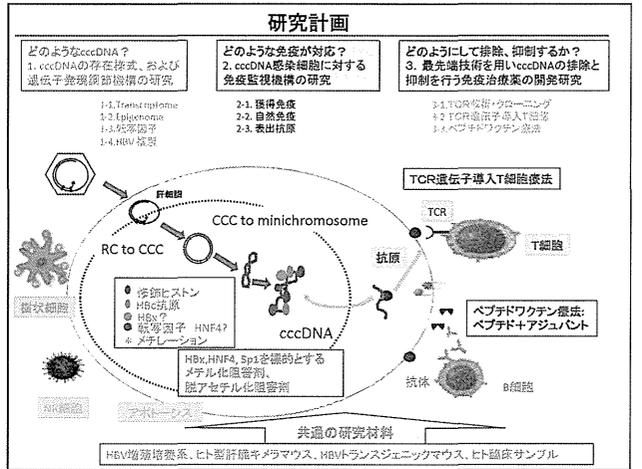
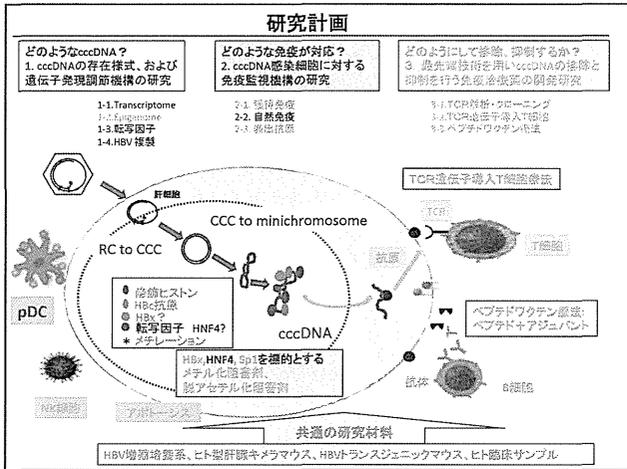
審査中 7 件

出願済み 6 件

政策提言：肝炎研究7カ年戦略（平成20年、平成21年）

肝がん診療ガイドライン（2005年版、2009年度版、2013年度版）

肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針（2010年度版、2011年度版）



工程表 (研究代表者氏名: 金子周一)

大事項	小事項	H24	H25	H26	H27	H28	H29
cccDNAの存在様式、および遺伝子発現調節機構の研究	1-1. Transcriptome		(100%) / (100%)				
	1-2. Epigenome		(100%) / (100%)				
	1-3. 転写因子		(100%) / (100%)				
	1-4. HBV複製		(100%) / (100%)				
	1-5. HBV複製		(100%) / (100%)				
cccDNA感染細胞に対する免疫監視機構の研究	2-1. 獲得免疫		(80%) / (100%)				
	2-2. 自然免疫		(100%) / (100%)				
	2-3. 表出抗原		(60%) / (100%)				
cccDNA感染細胞に対する免疫抑制の機構研究	3-1. TCR移植-クローニング		(100%) / (100%)				
	3-2. TCR遺伝子導入T細胞法		(100%) / (100%)				
	3-3. ペプチドワクチン		(100%) / (100%)				

達成すべき目標
HBV cccDNAの排除と抑制を行う免疫治療薬の開発を完了させる

【別添4】

利益相反について

利益相反の有無等(平成26年度)

- ア 利益相反の有無 有・無(いずれかを記載)
- イ 利益相反がある場合には具体的内容(以下に記載)

ア 利益相反 無

他の研究班への参加状況

【別添5】

研究代表者が、「肝炎等克服政策研究事業」または「肝炎等克服実用化研究事業」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 今回申請している研究との違い(研究内容に重複がないことを具体的に提示)など、その必要性・合理性の説明

- イ
- ①「C型肝炎から発がんに至る病態進展の解明とその制御に関する研究」
(研究代表者名:金子周一)
 - ② C型肝炎からの肝がん発症に至る病態を分子および細胞レベルで解明しその病態に対する治療法の開発をめざした研究であり、本研究課題とは研究内容が重複していません。

【別添6】

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26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)

- イ
- ①平成26年8月5～6日、平成27年1月8日
 - ② B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究
 - ③ 田中靖人

平成 26 年度 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業『成果概要』

研究課題: 人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内 HBVDNA 不活化を
目指した新規治療法の開発

課題番号: H24-B創-肝炎-一般-011

予定期間: H24 年度から H28 年度まで

研究代表者: 溝上 雅史

所属研究機関、部局: 国立国際医療研究センター、肝炎・免疫研究センター

職名: 肝炎・免疫研究センター長

委託費(決定額): 1 年目200,000,000 円 2 年目200,000,000 円 3 年目200,000,000 円
計¥600,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) B 型肝炎に対する従来の医薬品や治療法では、肝細胞核内の HBVDNA に直接作用できないために、HBV 複製を根本的に停止させることが出来ない。そのため、HBV 感染が成立すると、その完全な排除は不可能で、HBV が再活性化するリスクを一生負うことになる。特に免疫抑制を伴う疾患や治療では、HBV 感染が障害となることがある。
- (2) B 型肝炎患者は、HBV ゲノムを完全に不活化し、排除する治療法の開発を望んでいる。
- (3) 遺伝子治療や薬物輸送の分野では、ウイルスベクターを用いず、ホストゲノムへの偶発的な挿入がなく、安全かつ特異的に肝臓へ治療物質を輸送する手段の開発が望まれている。
- (4) この様な要望に答えるためには、新規の概念に基づいた治療法の開発が必要である。本研究では、HBV を対象とした人工キメラ遺伝子とそのナノミセル型輸送担体を開発することで HBV の完全不活化を目指した治療法を開発を行う。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) HBV 複製の鋳型となる cccDNA と、インテグレーションされた HBVDNA に対して、配列特異的に作用する人工キメラ遺伝子 (Zinc Finger Nuclease (ZFN)、TAL Effector Nucleases (TALENs)、CRISPR/Cas9) を設計・選抜することで HBVDNA 切断と不活化を行う。
- (2) 新規のドラッグデリバリーシステム (DDS) として、高分子ポリマーを応用した自己会合型のナノ粒子を設計し、その粒子内に核酸医薬品を封入する。さらに、肝臓特異的な輸送能を持たせる。
- (3) 人工合成 mRNA の安定化技術の開発により、生体内での発現量の最適化を可能とする。
- (4) 上記を融合させることにより、細胞核内の HBVDNA を不活化し、HBV の持続感染を根本的に停止させるという新規治療概念の確立をめざす。
- (5) 肝臓特異的に安全な輸送ができる DDS や mRNA 安定化技術は、他の医薬品開発へも応用可能であり、汎用性が高い。

III. 3 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記

述してください。

・研究代表者

- (1)HBV 感染した初代培養肝細胞へ人工キメラ遺伝子を投与し、HBV 不活化の効果を確認した。
- (2)HBV ゲノムを保有するトランスジェニックマウスの確立とヒト肝細胞置換キメラマウスの導入準備を進め、in vivo 研究体制を整えた。
- (3)弁理士らと相談し、本研究成果の導出先の検討を進めた。

・研究分担者(片岡 一則)

- (1)肝臓へ効率的に mRNA を送達するためのナノミセル輸送担体の開発に成功した。
- (2)マウス肝臓へ mRNA 内包ナノミセルを用いて ZFN を導入し、B 型肝炎ウイルスゲノム配列を特異的に切断することに成功した。
- (3)ナノミセル導入後の、肝組織傷害や炎症反応は一過性で、かつ軽度のものであることを確認した。

・研究分担者(中西 真)

- (1)線維芽細胞に人工キメラ遺伝子を導入したが、DNA 損傷応答の活性化、細胞周期停止、アポトーシス、あるいは早期細胞老化誘導のいずれも認められず、宿主ゲノムへの影響は極めて低いものだった。
- (2)正常マウスに人工キメラ遺伝子を導入し、肝細胞、および肝臓内免疫細胞で DNA 損傷応答について解析したところ、いずれでも DNA 損傷応答は活性化されていなかった。
- (3)非常に低レベルの DNA 二重鎖切断であっても、早期に細胞老化を検出できる系を確立し、宿主ゲノム切断時に早期に検出できるようにした。

・研究分担者(武富 紹信)

- (1)肝細胞癌初回切除症例からの初代培養条件の検討を行い、合計 7 例の細胞分離・培養で 5 例で生細胞を分離、培養、維持することに成功した。
- (2)肝細胞癌初回切除症例の組織バンクへの登録に際し、全ゲノム解析を念頭においた切除肝組織、血液の集中管理体制へと変更した。
- (3)今後の臨床試験に備えて、肝細胞癌初回切除症例の臨床経過の集積と予後解析を行った。

・研究分担者(田中 榮司)

- (1)実用化された新規治療薬の効果判定に必要な新しい肝炎ウイルスマーカーの開発とその意義を検討した。
- (2)超高感度 HBs 抗原測定系、HB コア関連抗原測定系、HBV RNA 測定系の開発を行った。

・研究分担者(星野 真一)

- (1)人工合成 mRNA の細胞内における分解経路を解明とその応用で mRNA の安定化に成功した。
- (2)人工 mRNA の末端修飾により、mRNA の翻訳を効率化することに成功した。
- (3)人工 mRNA に翻訳因子を繫留することで発現を効率化することに成功した。

・研究分担者(杉山 真也)

- (1)正常マウスと HBV 遺伝子を持つトランスジェニックマウスにミセル会合させた人工キメラ遺伝子を投与し、in vivo での効果を確認した。
- (2)ヒト肝細胞に人工キメラ遺伝子を投与し、非特異的切断の有無を全ゲノムシーケンスで確認した。
- (3)人工キメラ遺伝子の切断活性を GFP や Luc で簡便にモニターするシステムを確立した。

・研究分担者(福原 崇介)

- (1) HBV ゲノムを標的とした CRISPR/Cas9 系を確立した。
- (2) In vitro の HBV 感染系で、CRISPR/Cas9 が HBV の感染、複製を抑制することを明らかにした。

・研究分担者(安井 文彦)

- (1)細胞核内 HBV DNA 量を 50%程度減少させる TALEN を二種、30%程度にまで減少させる CRISPR/Cas9 を二種得た。
- (2)ヒト肝臓キメラマウス由来の初代ヒト肝細胞を用いた HBV 持続感染培養系を用いた cccDNA、細胞内全 HBV DNA 定量系を構築した。
- (3)人工キメラ遺伝子の肝細胞内導入法として、肝臓指向性が高いアデノ随伴ウイルス (AAV-8) ベクターの導入効率を検討した。細胞障害無く 90%以上の肝細胞に導入可能である事は明らかとなった。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1)in vivo (トランスジェニックマウス、ヒト肝細胞置換キメラマウス)における ZFN・TALEN・CRISPR/Cas9 系の抑制性効果と安全性を確認する。
- (2)様々な HBV 遺伝子型に対する効果の検討を行う。
- (3)mRNA 導入効率の向上、安全性を高めたシステム確立に向けたナノミセル作り込みを進める。
- (4)AAV-8 ベクターに高活性人工キメラ遺伝子を挿入し、in vitro、in vivo での切断活性を解析する。
- (5)HBV 感染系での修飾済み人工キメラ遺伝子 mRNA の安定性と切断効果の検証を行う。
- (6)肝細胞癌初回切除症例の ex vivo 系に対する人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の投与とその効果の検討を行う。

V. 実用化(ワクチン、診断薬、治療薬の開発等)への貢献の可能性

- (1)各チームで開発している技術を統合することで、HBV ゲノムを生体内で特異的に不活性化するという、新しい治療コンセプトを確立でき、直接的な実用化への道を開くことができる。
- (2)人工合成した mRNA を安定化する技術は、mRNA を用いた医薬品開発において欠かせないもので、本研究のみならず他の医薬品開発にも直接的に貢献するものとなる(人工キメラ遺伝子投与、遺伝子補充療法、iPS 細胞作成時の山中因子の mRNA 投与)。
- (3)このナノミセル DDS は、以前開発した分子が別疾患で臨床試験に使用されており、有効性に実績がある。今回、肝臓特異性を持たせる目的で開発している DDS 分子についても実用化が十分に期待でき、他の医薬品開発にも応用可能といえる。

VI. 行政施策への貢献の可能性

- (1)既存の逆転写阻害剤では、肝細胞核内にある HBV DNA を排除する事が出来ないため、B 型慢性肝炎患者は、長期に渡って薬を服用し続ける必要があり、患者個人のみならず国の医療費負担の増大につながっている。しかしながら、本研究で開発を進めている人工キメラ遺伝子と新規 DDS を組み合わせ、比較的安全に HBV を完全排除・不活化させることで、患者の希望を叶え、医療費削減を実現できる可能性がある。
- (2)人工キメラ遺伝子を用いたゲノム編集技術は、近年飛躍的な発展をとげ、様々な疾患に対して有効な治療法開発に貢献できると期待されている。本治療法が確立されれば、世界初の技術となり、国内の B

型肝炎患者のみならず世界的な貢献が期待できる。

(3)免疫抑制を伴う移植や分子標的治療で誘発される HBV 再活性化リスクへの根本的な対策となりうる。

Ⅷ. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

「原著論文」

研究代表者

- (1) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One*. 2014 Feb 10;9(2):e86449.

研究分担者 (片岡 一則)

- (2) H. Uchida, K. Itaka, T. Nomoto, T. Ishii, T. Suma, M. Ikegami, K. Miyata, M. Oba, N. Nishiyama, K. Kataoka. Modulated protonation of side chain aminoethylene repeats in N-substituted polyaspartamides promotes mRNA transfection. *J. Am. Chem. Soc.* **136** (35) 12396-12405 (2014)
- (3) S. Uchida, K. Itaka, H. Uchida, K. Hayakawa, T. Ogata, T. Ishii, S. Fukushima, K. Osada, K. Kataoka. In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle. *PLoS One* **8** (2) e56220 (2013)

研究分担者 (中西 真)

- (4) Johmura, Y., Shimada, M., Misaki, T., Naiki-Ito, A., Miyoshi, H., Motoyama, N., Ohtani, N., Hara, E., Nakamura, M., Morita, A., Takahashi, S., and Nakanishi, M. Necessary and sufficient role for a mitosis skip in senescence induction. *Mol. Cell* **55** 73-84 (2014)
- (5) Hirokawa, T., Shiotani, B., Shimada, M., Murata, K., Johmura, Y., Haruta, M., Tahara, H., Takeyama, H., and Nakanishi, M. CBP-93872 inhibits NBS1-mediated ATR activation, abrogating maintenance of the DNA double-strand break-specific G2 checkpoint. *Cancer Res.* **74** 3880-3889 (2014)
- (6) Goshima T, Shimada M, Sharif J, Matsuo H, Misaki T, Johmura Y, Murata K, Koseki H, Nakanishi M. Mammal-specific H2A Variant, H2ABbd, Is Involved in Apoptotic Induction via Activation of NF- κ B Signaling Pathway. *J Biol Chem.* **289** 11656-66 (2014)

・研究分担者(田中 榮司)

- (7) Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. Mutations of Pre-core and BCP Before and After HBeAg Seroconversion. *World J Gastroenterol* (in press)
- (8) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following

seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014; 44 (10) E45-53.

・研究分担者(星野 真一)

- (9) Yamagishi, R., Hosoda, N., **Hoshino, S.** Arsenite inhibits mRNA deadenylation through proteolytic degradation of Tob and Pan3. *Biochem Biophys Res Commun.* in press
- (10) Ogami, K., Hosoda, N., Funakoshi, N., **Hoshino, S.** Anti proliferative protein Tob directly regulates c-myc proto-oncogene expression through cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB. *Oncogene* 33, 55-64. 2014
- (11) Hashimoto, Y., Kumagai, N., Hosoda, N., **Hoshino, S.** The processed isoform of the translation termination factor eRF3 localizes to the nucleus to interact with the ARF tumor suppressor. *Biochem Biophys Res Commun.* 445, 639-644. 2014

・研究分担者(杉山 真也)

- (12) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, **Sugiyama M**, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One.* 2014 Feb 10;9(2):e86449.
- (13) Xeuatvongsa A, Komada K, Kitamura T, Vongphrachanh P, Pathammavong C, Phounphenghak K, Sisouk T, Phonekeo D, Sengkeopaseuth B, Som-Oulay V, Ishii K, Wakita T, **Sugiyama M**, Hachiya M. Chronic hepatitis B prevalence among children and mothers: results from a nationwide, population-based survey in Lao People's Democratic Republic. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e88829.
- (14) Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, **Sugiyama M**, Tanaka Y, Kanai Y, Kusahara H, Mizokami M, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology.* 2014 May;59(5):1726-37.

「特許」

- (1) **星野真一**、細田直、野木森拓人 (公立大学法人名古屋市立大学) : 「人工合成 mRNA の安定化方法」特願 2014-098133、平成 26 年 5 月 9 日、特許出願中 (国内)
- (2) **星野真一**、細田直、野木森拓人 (公立大学法人名古屋市立大学) : 「人工合成 mRNA の翻訳効率化方法」特願 2014-107562、平成 26 年 5 月 23 日、特許出願中 (国内)

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 51 年 4 月 名古屋市立大学医学部 第二内科

平成元年 11 月 King' s College Hospital, Liver Unit

平成 10 年 7 月 名古屋市立大学 輸血部

平成 12 年 11 月 名古屋市立大学 臨床検査医学

平成 13 年 11 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学分野

平成 20 年 10 月 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター

平成 22 年 4 月 独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

五條堀孝(国立遺伝学研究所)、脇田隆宇(国立感染症研究所)、徳永勝士(東京大学)、田中靖人(名古屋市立大学)、Williams R.(King's College Hospital, Liver Unit)、Alter HA.(NIH)

・主な研究課題

ウイルス肝炎の病態と治療に関わるウイルス・宿主因子の解析とその応用による新規治療法・検査法の開発

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要Ⅶと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

原著論文

1. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Natural history of outpatient-onset ischemic colitis compared with other lower gastrointestinal bleeding: a long-term cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Nov 30.
2. Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Aoki T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Noda M, Itoh T, **Mizokami M**, Uemura N. Visceral Abdominal Obesity Measured by Computed Tomography is Associated With Increased Risk of Colonic Diverticulosis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Nov 19.
3. Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, Tanaka S, Aoki T, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, NSAIDs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct 22.
4. Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, **Mizokami M**, Narimatsu H. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J*

Gastroenterol. 2014 Oct 18.

5. Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, **Mizokami M**, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Hepatol Res.* 2014 Sep 5.
6. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, **Mizokami M**. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.
7. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc.* 2014 Dec;80(6):1124-31.
8. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, **Mizokami M**, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.
9. Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Masaki N, **Mizokami M**. High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70. *J Virol Methods.* 2014 Oct;207:169-77.
10. Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Recurrence and Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul 3. pii: S1542-3565(14)00930-6.
11. Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, **Mizokami M**. Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;29(12):1996-2005.
12. Niikura R, Nagata N, Aoki T, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, **Mizokami M**, Uemura N. Predictors for Identification of Stigmata of Recent Hemorrhage on Colonic Diverticula in Lower Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2014 May 22.
13. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Oct;29(10):1786-93.
14. Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Aoki T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Noda M, Itoh T, **Mizokami M**, Uemura

- N. Visceral abdominal fat measured by computed tomography is associated with an increased risk of colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2014 Nov 15;135(10):2273-81.
15. Nishino J, Sugiyama M, Nishida N, Tokunaga K, **Mizokami M**, Mano S. The interaction of a single-nucleotide polymorphism with age on response to interferon- α and ribavirin therapy in female patients with hepatitis C infection. *J Med Virol*. 2014 Jul;86(7):1130-3.
 16. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, Eguchi S, Fujiwara T, Ohdan H, Nagano H, Taketomi A, Kitagawa Y, Shimada M, Ku Y, Yanaga K, Shirabe K, Ikegami T, **Mizokami M**, Takeuchi M, Maehara Y. Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey. *Transpl Int*. 2014 Aug;27(8):767-74.
 17. Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, **Mizokami M**. IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e93011.
 18. Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, **Mizokami M**, Nishie A, Aishima S, Maehara Y. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2014 Mar 7.
 19. Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shimbo T, Asayama N, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Aoki T, Watanabe K, Akiyama J, Igari T, **Mizokami M**, Uemura N, Oka S. Impact of HIV infection on colorectal tumors: a prospective colonoscopic study of Asian patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Mar 1;65(3):312-7.
 20. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, **Mizokami M**. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One*. 2014 Feb 10;9(2):e86449.
 21. Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, Tanaka Y, Ikehara Y, **Mizokami M**, Narimatsu H. Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. *J Proteome Res*. 2014 Mar 7;13(3):1428-37.
 22. Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusuhara H, **Mizokami M**, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology*. 2014 May;59(5):1726-37.
 23. Kusumoto S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection after rituximab-containing chemotherapy. *Hepatology*. 2014

Aug;60(2):765-6.

24. Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Aoki T, Watanabe K, Akiyama J, Yanase M, Itoh T, **Mizokami M**, Uemura N. Alcohol and smoking affect risk of uncomplicated colonic diverticulosis in Japan. *PLoS One*. 2013 Dec 10;8(12):e81137.
25. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Itoh T, Goda Y, Suda R, Yano H, Akiyama J, Yanase M, **Mizokami M**, Uemura N. Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Mar;29(3):379-85.
26. Fujiya K, Nagata N, Uchida T, Kobayakawa M, Asayama N, Akiyama J, Shimbo T, Igari T, Banerjee R, Nageshwar Reddy D, **Mizokami M**, Uemura N. Different gastric mucosa and CagA status of patients in India and Japan infected with Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 2014 Mar;59(3):631-7.
27. **Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M.** Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2013 Jul.29
28. Takeda T, Murata K, Chatani N, Aoki Y, Yada T, Aoki Y, Koizuka H, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masakai N, Ishida T, Watanabe S, **Mizokami M**, Uemura N. Scirrhus colonic metastasis from lobular carcinoma of breast. *Clin J Gastroenterol* 2013 In Press
29. Nishida N, Tokunaga K, **Mizokami M**. Genome-Wide Association Study Reveals Host Genetic Factors for Liver Diseases. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2013 In Press
30. Kusumoto S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Is Antiviral Prophylaxis Necessary to Prevent Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients With HBV-Resolved Infection Receiving Rituximab-Containing Chemotherapy? *J Clin Oncol* 2013 Nov.12
31. Takeda T, Murata K, Ikeda M, Chatani N, Kobayashi M, Aoki Y, Matsui T, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Aoki Y, Ogami T, Yada T, Koizuka H, Aoyanagi N, Ishida T, Watanabe S, Uemura N, **Mizokami M**. Primary adenosquamous carcinoma of the liver presenting with hematochezia due to tumor invasion of the colon. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2013 Nov.;110 (11):1959-67
32. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Sasazuki S, Tanaka Y, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, **Mizokami M**, Tsugane S. Plasma Levels of Adiponectin and Primary Liver Cancer Risk in Middle-aged Japanese Adults with Hepatitis Virus Infection: A Nested Case-control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Sep.17
33. **Trinks J, Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Benetucci J, Gimenez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubina JR.** In vitro replication competence of a Hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behaviour regarding its parental genotypes. *J Gen Virol* 2013 Sep.11
34. Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Furuhashi E, Sakurai T, Akazawa N, Yokoi C, Kobayakawa M, Akiyama J, **Mizokami M**, Uemura N. Accuracy of endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol* 2013 Aug.21;13:128

35. Kaji H, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Sogabe M, Ohkura T, Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ikehara Y, Narimatsu H. Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. *J Proteome Res* 2013 Jun.7;12 (6): 2630-40
36. Khan A, Al Balwi MA, Tanaka Y, Hajeer A, Sanai FM, Al Abdulkarim I, Al Ayyar L, Badri M, Saudi D, Tamimi W, **Mizokami M**, Al Knawy B. Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter, precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia. *Int J Cancer* 2013 Jun.6
37. 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 HBV after the Onset Lead to Chronic Infection in Patients with Acute Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2013 May.23
38. 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**, Takehara T. Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon-lambda in response to hepatitis C virus. *Hepatology* 2013 2013.05;57 (5):1705-15
39. Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, **Mizokami M**. Ex vivo induction of IFN-lambda3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2013 Apl.17
40. Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, **Sugiyama M**, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Sugauchi F, **Mizokami M**. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. *J Viral Hepat* 2013 Apl;20 (4): e27-36
41. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, **Mizokami M**, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res* 2013 Mar.26
42. Sunbul M, Khan A, Kurbanov F, Leblebicioglu H, Sugiyama M, Tanaka Y, **Mizokami M**. Tracing the Spread of Hepatitis C Virus in Turkey: A Phylogenetic Analysis. *Intervirology* 2013 Mar.19
43. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, **Mizokami M**, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013 Mar;85 (3): 449-58
44. **Sunbul M, Sugiyama M, Kurbanov F, Leblebicioglu H, Khan A, Elkady A, Tanaka Y, Mizokami M. Specific mutations of basal core promoter are associated with chronic liver disease in hepatitis B virus subgenotype D1 prevalent in Turkey. Microbiol Immunol. 2013 Feb;57(2):122-9.**
45. Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, **Mizokami M**, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother* 2013 Feb;19 (1):63-9
46. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, **Mizokami M**,

- Narimatsu H. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013 Jan.17;3 (1065):1-9
47. Akkarathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Tanaka Y, **Mizokami M**, Poovorawan Y. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. *Intervirology* 2013 2013;56 (5): 284-94
 48. Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsuhashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, **Mizokami M**. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut*. 2012 Nov 7.
 49. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, **Mizokami M**, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(9):e44743.
 50. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Tani ai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, **Mizokami M**, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):721-8.
 51. Date T, Kato T, Kato J, Takahashi H, Morikawa K, Akazawa D, Murayama A, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, **Mizokami M**, Wakita T. Novel cell culture-adapted genotype 2a hepatitis C virus infectious clone. *J Virol*. 2012 Oct;86(19):10805-20.
 52. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, **Mizokami M**. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 2012;7(6):e39175.
 53. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, **Mizokami M**, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet*. 2012 Jun 19;13:47.

54. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Tanaka Y, Shimazu T, Sasazuki S, Yamaji T, **Mizokami M**, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II. *Prev Med*. 2012 Aug;55(2):137-43.
55. Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, **Mizokami M**, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. *PLoS One*. 2012;7(6):e38241.
56. Sugiyama M, Kimura T, Naito S, Mukaide M, Shinauchi T, Ueno M, Ito K, Murata K, **Mizokami M**. Development of specific and quantitative real-time detection PCR and immunoassays for λ 3-interferon. *Hepatol Res*. 2012 Nov;42(11):1089-99.
57. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, **Mizokami M**. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;27(9):1461-6.
58. Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Yatsushashi H, Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, **Mizokami M**. Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay. *Microbiol Immunol*. 2012 May;56(5):318-23.
59. Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, **Mizokami M**, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2012 Oct;42(10):958-965.
60. Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, **Mizokami M**. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1448-56.
61. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takachi R, Tanaka Y, **Mizokami M**, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1468-75.
62. Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Reheem HB, Khan A, **Mizokami M**. Multiple intra-familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in north-eastern Egypt. *J Med Virol*. 2012 Apr;84(4):587-95.
63. Date T, Morikawa K, Tanaka Y, Tanaka-Kaneko K, Sata T, **Mizokami M**, Wakita T. Replication and infectivity of a novel genotype 1b hepatitis C virus clone. *Microbiol Immunol*. 2012 May;56(5):308-17.
64. **Mizokami M**. Discovery of critical host factor, IL-28B, associated with response to hepatitis C virus treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27(3):425-9.
65. Murayama A, Kato T, Akazawa D, Sugiyama N, Date T, Masaki T, Nakamoto S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Yokosuka O, Nomoto A, Wakita T. Production of infectious chimeric hepatitis C virus genotype 2b harboring minimal regions of JFH-1. *J Virol*. 2012 Feb;86(4):2143-52.
66. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, **Mizokami M**. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):339-45.

67. Raghwani J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, Tanaka Y, **Mizokami M**, Rambaut A, Pybus OG. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*. 2012 Feb;86(4):2212-20.
68. Mumtaz K, Hamid S, Ahmed S, Moatter T, Mushtaq S, Khan A, **Mizokami M**, Jafri W. A study of genotypes, mutants and nucleotide sequence of hepatitis B virus in Pakistan: HBV genotypes in Pakistan. *Hepat Mon*. 2011 Jan;11(1):14-8.
69. Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, **Mizokami M**. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2011 Oct;41(10):936-45.
70. Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, **Mizokami M**, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res*. 2011 Jun;158(1-2):209-15.
71. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, **Mizokami M**. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2011 Mar;83(3):412-8.
72. Yuen MF, Wong DK, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, **Mizokami M**, Lai CL. Transmissibility of hepatitis B virus (HBV) infection through blood transfusion from blood donors with occult HBV infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):624-32.
73. Kusumoto S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV)-DNA monitoring to detect HBV reactivation after systemic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):e100; author reply e101.
74. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, **Mizokami M**, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res*. 2011 Jan;41(1):1-21.
75. Wu S, Imazeki F, Kurbanov F, Fukai K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Tanaka Y, **Mizokami M**, Yokosuka O. Evolution of hepatitis B genotype C viral quasi-species during hepatitis B e antigen seroconversion. *J Hepatol*. 2011 Jan;54(1):19-25.
76. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, **Mizokami M**. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):9-16.
77. Ito K, Qin Y, Guarnieri M, Garcia T, Kwei K, **Mizokami M**, Zhang J, Li J, Wands JR, Tong S. Impairment of hepatitis B virus virion secretion by single-amino-acid substitutions in the small envelope protein and rescue by a novel glycosylation site. *J Virol*. 2010 Dec;84(24):12850-61.
78. Kusakabe A, Tanaka Y, Inoue M, Kurbanov F, Tatematsu K, Nojiri S, Joh T, Tsugane S, **Mizokami M**. A population-based cohort study for the risk factors of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects in Japan. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46(1):117-24.
79. Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol*. 2010 Jun;91(5):844-9.

80. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res*. 2010 Jan;40(1):14-30.
81. Mukaide M, Tanaka Y, Shin-I T, Yuen MF, Kurbanov F, Yokosuka O, Sata M, Karino Y, Yamada G, Sakaguchi K, Orito E, Inoue M, Baqai S, Lai CL, Mizokami M. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Feb;54(2):882-9.
82. Yuen M F, Tanaka Y, Fong D Y, Fung J, Wong D K, Yuen J C, But D Y, Chan A O, Wong B C, Mizokami M, Lai C L. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50 (1):80-8, 2009.
83. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer* 100 (1):181-4, 2009.
84. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 18 (1):26-32, 2009.
85. Matsuura K, Tanaka Y, Hasegawa I, Ohno T, Tokuda H, Kurbanov F, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Abbott RealTime hepatitis C virus (HCV) and Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV assays for prediction of sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *J Clin Microbiol* 47 (2):385-9, 2009.
86. Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology* 136 (2):652-62 e3, 2009.
87. Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka Y, Mizokami M, Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers. *Hepatol Res* 39 (4):341-5, 2009.
88. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* 124 (7):1644-9, 2009.
89. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 47 (5):1476-83, 2009.
90. Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Sugiyama M, Khan A, Sayed D, Moustafa G, Abdel-Hameed A R, Mizokami M. Genetic variability of hepatitis C virus in South Egypt and its possible clinical implication. *J Med Virol* 81 (6):1015-23, 2009.
91. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Shimazu T, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Effect of coffee and green tea consumption on the risk of liver cancer: cohort analysis by hepatitis virus infection status.