

- and 9 should be classified as type 6 subtypes. *J Hepatol* 24 (5):622-4, 1996.
353. Sata M, Fukuizumi K, Uchimura Y, Nakano H, Ishii K, Kumashiro R, **Mizokami M**, Lau J Y, Tanikawa K. Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver diseases. *J Viral Hepat* 3 (3):143-8, 1996.
354. Lau J Y, Davis G L, Prescott L E, Maertens G, Lindsay K L, Qian K, **Mizokami M**, Simmonds P. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med* 124 (10):868-76, 1996.
355. Lin H H, Kao J H, **Mizokami M**, Huang S C, Chen P J, Chen D S. Serotypes, genotypes and levels of hepatitis C viremia in pregnant women in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 95 (6):429-34, 1996.
356. Gonzalez-Peralta R P, Qian K, She J Y, Davis G L, Ohno T, **Mizokami M**, Lau J Y. Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 49 (3):242-7, 1996.
357. Hara T, Setoguchi Y, Kajihara S, Yamamoto K, Sakai T, Inoue T, Ohba K, **Mizokami M**. Phylogenetic tree-based epidemiological analysis of hepatitis C virus transmission in a region of Japan with a high prevalence of infection. *J Gastroenterol Hepatol* 11 (7):641-5, 1996.
358. Kudo T, Morishima T, Tsuzuki K, Orito E, **Mizokami M**. Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipients. *Lancet* 348 (9029):751, 1996.
359. Hirashima N, **Mizokami M**, Orito E, Koide T, Itazu I, Kumada K, Sakakibara K, Kano H, Lau J Y. Case report: development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C infection after a complete and sustained response to interferon-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 11 (10):955-8, 1996.
360. Hayashi K, Kidouchi K, Sumi S, **Mizokami M**, Orito E, Kumada K, Ueda R, Wada Y. Possible prediction of adverse reactions to pyrimidine chemotherapy from urinary pyrimidine levels and a case of asymptomatic adult dihydropyrimidinuria. *Clin Cancer Res* 2 (12):1937-41, 1996.
361. Orito E, **Mizokami M**, Nakano T, Wu R R, Cao K, Ohba K, Ueda R, Mukaide M, Hikiji K, Matsumoto Y, Iino S. GB virus C/hepatitis G virus infection among Japanese patients with chronic liver diseases and blood donors. *Virus Res* 46 (1-2):89-93, 1996.
362. Orito E, **Mizokami M**, Tanaka T, Lau J Y, Suzuki K, Yamauchi M, Ohta Y, Hasegawa A, Tanaka S, Kohara M. Quantification of serum hepatitis C virus core protein level in patients chronically infected with different hepatitis C virus genotypes. *Gut* 39 (6):876-80, 1996.
363. Apichartpiyakul C, Miyajima H, Doi H, **Mizokami M**, Homma M, Hotta H. Frequent detection of hepatitis C virus subtype 3a (HCV-3a) isolates in Thailand by PCR using subtype-specific primers. *Microbiol Immunol* 39 (4):285-9, 1995.
364. Kanai K, Kako M, Aikawa T, Kumada T, Kawasaki T, Hatahara T, Oka Y, **Mizokami M**, Sakai T, Iwata K, et al. HCV RNA monitoring for tailored regimens of interferon therapy in hepatitis C. *Biomed Pharmacother* 49 (2):65-7, 1995.
365. Mohri N, Akamo Y, Takeyama H, **Mizokami M**, Yuasa H, Mizuno I, Shinagawa N, Manabe T. Perforated acute appendicitis in a patient with AIDS/HIV infection: report of a case. *Surg Today* 25 (1):62-4, 1995.
366. Nelson D R, Gray A H, Kolberg J A, Joh J, Urdea M S, **Mizokami M**, Davis G L, Lau J Y. Variations of

- hepatitis C virus NS5B sequence (nucleotides 8261-8566) do not correlate with response to interferon-alpha therapy. *J Viral Hepat* 2 (6):285-92, 1995.
367. Orito E, **Mizokami M**, Terashima H. Retreatment with Interferon in patients with chronic hepatitis C who failed with the initial course of interferon therapy. *Nagoya Medical Journal* 39:91-99, 1995.
368. Sata M, Matsushima T, Kakumu S, **Mizokami M**, Suzuki S, Kuroki T, Tsuji T, Okita K, Nishioka M, Tanikawa K. Clinical evaluation of intramuscular administration of natural interferon-gamma in the treatment of chronic hepatitis B. *Kurume Med J* 42 (1):9-20, 1995.
369. Nouri-Aria K T, Sallie R, **Mizokami M**, Portmann B C, Williams R. Intrahepatic expression of hepatitis C virus antigens in chronic liver disease. *J Pathol* 175 (1):77-83, 1995.
370. Kunimatsu M, Ma X J, Ozaki Y, Narita M, **Mizokami M**, Sasaki M. Neutrophil chemotactic N-acetyl peptides from the calpain small subunit are also chemotactic for immunocytes. *Biochem Mol Biol Int* 35 (2):247-54, 1995.
371. Lau J Y, **Mizokami M**, Kolberg J A, Davis G L, Prescott L E, Ohno T, Perrillo R P, Lindsay K L, Gish R G, Qian K P, et al. Application of six hepatitis C virus genotyping systems to sera from chronic hepatitis C patients in the United States. *J Infect Dis* 171 (2):281-9, 1995.
372. Wu R R, **Mizokami M**, Lau J Y, Ohno T, Fang Z X, Ohba K, Wu X S, Hata A, Sasaki M, Iino S. Seroprevalence of hepatitis C virus infection and its genotype in Lanzhou, western China. *J Med Virol* 45 (2):174-8, 1995.
373. Ohno T, **Mizokami M**, Yamauchi M, Ohba K, Orito E, Wu R R, Mizuno M, Sugihara K, Wakita T, Kakumu S. Genotype distribution in Nagoya and new genotype (genotype 3a) in Japanese patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 30 (2):209-14, 1995.
374. Ohba K, **Mizokami M**, Ohno T, Suzuki K, Orito E, Ina Y, Lau J Y, Gojobori T. Classification of hepatitis C virus into major types and subtypes based on molecular evolutionary analysis. *Virus Res* 36 (2-3):201-14, 1995.
375. Lau J Y, **Mizokami M**, Davis G L, Kolberg J A, Urdea M S, Orito E, Polito A, DiNello R, Quan S. Relationship between the presence of circulating anti-GOR and hepatitis C viremia/genotype. *J Hepatol* 22 (6):707, 1995.
376. Orito E, **Mizokami M**, Suzuki K, Ohba K, Ohno T, Mori M, Hayashi K, Kato K, Iino S, Lau J Y. Loss of serum HCV RNA at week 4 of interferon-alpha therapy is associated with more favorable long-term response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 46 (2):109-15, 1995.
377. Kanai K, Kako M, Aikawa T, Kumada T, Kawasaki T, Hatahara T, Oka Y, **Mizokami M**, Sakai T, Iwata K, et al. Clearance of serum hepatitis C virus RNA after interferon therapy in relation to virus genotype. *Liver* 15 (4):185-8, 1995.
378. Nakano Y, Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Matsumoto A, Ichijo T, **Mizokami M**, Furuta S. Acute hepatitis C transmitted by needlestick accident despite short duration interferon treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 10 (5):609-11, 1995.
379. Tanaka E, Kiyosawa K, Matsushima T, Ishikawa K, Hino K, Tanaka S, Nose H, Kumada H, Iino S, Kamimura T, Unoura M, **Mizokami M**, Okanoue T, Kuroki T, Yamada G, Miura T, Yano M, Tsubouchi H,

- Kohara M, Sato S, Hattori N, Group G E S. Epidemiology of Genotypes of Hepatitis C Virus in Japanese Patients with Type C Chronic Liver Diseases: A Multi-institution Analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 10 (5):538-45, 1995.
380. Kohara M, Tanaka T, Tsukiyama-Kohara K, Tanaka S, **Mizokami M**, Lau J Y, Hattori N. Hepatitis C virus genotypes 1 and 2 respond to interferon-alpha with different virologic kinetics. *J Infect Dis* 172 (4):934-8, 1995.
381. Ohba K, **Mizokami M**, Ohno T, Suzuki K, Orito E, Lau J Y, Ina Y, Ikeo K, Gojobori T. Relationships between serotypes and genotypes of hepatitis B virus: genetic classification of HBV by use of surface genes. *Virus Res* 39 (1):25-34, 1995.
382. Ohba K, Sugauchi F, Orito E, Suzuki K, Ohno T, Mizoguchi N, Koide T, Terashima H, Nakano T, **Mizokami M**. Cystic lymphangioma of the gall-bladder: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 10 (6):693-6, 1995.
383. Gonzalez-Peralta R P, Fang J W, Davis G L, Gish R G, Kohara M, Mondelli M U, Urdea M S, **Mizokami M**, Lau J Y. Significance of hepatic expression of hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 40 (12):2595-601, 1995.
384. Tanaka T, Lau J Y, **Mizokami M**, Orito E, Tanaka E, Kiyosawa K, Yasui K, Ohta Y, Hasegawa A, Tanaka S, et al. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol* 23 (6):742-5, 1995.
385. Hotta H, Doi H, Hayashi T, Purwanta M, Soemarto W, **Mizokami M**, Ohba K, Homma M. Analysis of the core and E1 envelope region sequences of a novel variant of hepatitis C virus obtained in Indonesia. *Arch Virol* 136 (1-2):53-62, 1994.
386. **Mizokami M**, Ohba K, Ina Y, Orito E, Suzuki K, Ohno T, Gojobori T. Molecular evolutionary classification of Hepatitis C viruses and their divergence times. *Viral Hepatitis and Liver Disease*:292-295, 1994.
387. Ohno T, **Mizokami M**, Lau J Y, Ina Y, Orito E, Suzuki K, Ohba K, Mizoguchi N, Gojobori T. Sexual transmission of Hepatitis C virus. *Viral Hepatitis and Liver Disease*:455-458, 1994.
388. Sodeyama T, Kiyosawa K, Urushihara A, Matsumoto A, Tanaka E, Furuta S, **Mizokami M**, Akahane Y. Transmission of Hepatitis C virus through needlestick accidents in health care workers *Viral Hepatitis and Liver Disease*:459-462, 1994.
389. Suzuki K, **Mizokami M**, Wu X S, Wu R R, Fang Z X, Zhang L Y, Iino S. Prevalence of hepatitis C virus infection in Nanjing, southern China. *Viral Hepatitis and Liver Disease*: 416-418, 1994.
390. Gonzalez-Peralta R P, Fang J W, Davis G L, Gish R, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, Mondelli M U, Lesniewski R, Phillips M I, **Mizokami M**, Lau J Y. Optimization for the detection of hepatitis C virus antigens in the liver. *J Hepatol* 20 (1):143-7, 1994.
391. Ina Y, **Mizokami M**, Ohba K, Gojobori T. Reduction of synonymous substitutions in the core protein gene of hepatitis C virus. *J Mol Evol* 38 (1):50-6, 1994.
392. Ohno T, **Mizokami M**, Tibbs C J, Ohba K, Suzuki K, Wu R R, Nouri-Aria K T, Williams R. New genotype of hepatitis C virus in South Africa. *J Med Virol* 42 (4):409-13, 1994.
393. Hirashima N, **Mizokami M**, Orito E, Yamauchi M, Narita M, Mizuno M, Tokuda Y, Nakano T, Kato M,

- Matsumoto T, Sugihara K, Koyama K, Yoshida A, Ogino M. Chronic hepatitis C complicated by Coombs-negative hemolytic anemia during interferon treatment. *Intern Med* 33 (5):300-2, 1994.
394. Aye T T, Uchida T, Becker S O, Hirashima M, Shikata T, Komine F, Moriyama M, Arakawa Y, Mima S, **Mizokami M**, Lau J Y. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 39 (6):1281-7, 1994.
395. Orito E, **Mizokami M**, Mizoguchi N, Ohba K, Tohnai M, Yamanaka H, Oguri T, Hirashima N, Koide T, Kano H, et al. Hepatitis C virus serotype II responds more favorably to interferon-alpha therapy. *J Hepatol* 21 (1):130-2, 1994.
396. Gojobori T, Yamaguchi Y, Ikeo K, **Mizokami M**. Evolution of pathogenic viruses with special reference to the rates of synonymous and nonsynonymous substitutions. *Jpn J Genet* 69 (5):481-8, 1994.
397. **Mizokami M**, Gojobori T, Lau J Y. Molecular evolutionary virology: its application to hepatitis C virus. *Gastroenterology* 107 (4):1181-2, 1994.
398. Orito E, **Mizokami M**. Therapy of chronic hepatitis due to HCV. *Trop Gastroenterol* 15 (4):186-90, 1994.
399. Koskinas J, McFarlane B M, Nouri-Aria K T, Tibbs C J, **Mizokami M**, Donaldson P T, McFarlane I G, Williams R. Cellular and humoral immune reactions against autoantigens and hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 107 (5):1436-42, 1994.
400. **Mizokami M**, Lau J Y, Suzuki K, Nakano T, Gojobori T. Differential sensitivity of hepatitis C virus quasispecies to interferon-alpha therapy. *J Hepatol* 21 (5):884-6, 1994.
401. Yamada N, Tanihara K, **Mizokami M**, Ohba K, Takada A, Tsutsumi M, Date T. Full-length sequence of the genome of hepatitis C virus type 3a: comparative study with different genotypes. *J Gen Virol* 75 (Pt 11):3279-84, 1994.
402. Ohno T, **Mizokami M**, Tibbs C J, Nouri-Aria K T, Wu R R, Ohba K, Orito E, Suzuki K, Mizoguchi N, Nakano T, et al. Nucleotide sequence of the core region of hepatitis C virus in Pakistan and Bangladesh and the geographic characterisation of hepatitis C virus in south Asia. *J Med Virol* 44 (4):362-8, 1994.
403. Orito E, **Mizokami M**, Nakano T, Terashima H, Nojiri O, Sakakibara K, Mizuno M, Ogino M, Nakamura M, Matsumoto Y, et al. Serum hepatitis C virus RNA level as a predictor of subsequent response to interferon-alpha therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 44 (4):410-4, 1994.
404. Suzuki K, **Mizokami M**, Lau J Y, Mizoguchi N, Kato K, Mizuno Y, Sodeyama T, Kiyosawa K, Gojobori T. Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accidents by molecular evolutionary analysis. *J Infect Dis* 170 (6):1575-8, 1994.
405. Mizuno M, **Mizokami M**, Orito E, Ohba K, Fujii K, Suzuki K, Tokuda H, Narita M, Ohno T, Yamauchi M, Hirashima Y, Nakano T, Ogino M, Yamamoto M. Assay of HCV-related antibodies and their consequent changes following interferon treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 8 (S1):S103-109, 1993.
406. Lau J Y, Davis G L, Orito E, Qian K P, **Mizokami M**. Significance of antibody to the host cellular gene derived epitope GOR in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 17 (2):253-7, 1993.
407. Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Maki N, Ohta Y, Miki K, **Mizokami M**, Ohba K, Tanaka S, Hattori N, Nomoto A, Kohara M. Antigenicities of Group I and II hepatitis C virus polypeptides--molecular basis of

- diagnosis. *Virology* 192 (2):430-7, 1993.
408. **Mizokami M**, Ohba K. Molecular classification of hepatitis C virus. *Gastroenterol Jpn* 28 Suppl 5:42-4, 1993.
409. Suzuki K, **Mizokami M**, Shan W X, Orito E, Fujii K, Ohno T, Mizoguchi N, Sato T, Yamamoto M. Detection of Hepatitis C Virus Core Antibody and Hepatitis C Virus RNA by Polymerase Chain Reaction in Non-A Non-B Liver Disease : Its Correlation with C100-3 Antibody. *Nagoya medical journal* 38 (1):21-32, 1993.
410. Lau J Y, Davis G L, Kniffen J, Qian K P, Urdea M S, Chan C S, **Mizokami M**, Neuwald P D, Wilber J C. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 341 (8859):1501-4, 1993.
411. Lau J Y, **Mizokami M**, Ohno T, Diamond D A, Kniffen J, Davis G L. Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *Lancet* 342 (8881):1208-9, 1993.
412. Higashi Y, Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, **Mizokami M**, Ohba K, Ito Y, Ishikawa T, Takayanagi M, Nagai Y. Dynamics of genome change in the E2/NS1 region of hepatitis C virus in vivo. *Virology* 197 (2):659-68, 1993.
413. Isomura S, **Mizokami M**. The low rate of HIV infection in Japanese homosexual and bisexual men: an analysis of HIV seroprevalence and behavioural risk factors Reprinted of AIDS 6:501-503, 1992.
414. Nakano H, Sata M, Hino K, Aritaka T, Maruyama N, Hino T, Abe H, Tanikawa K, **Mizokami M**. Incidence of anti-HTLV-1 antibody in liver disease. *Gastroenterol Jpn* 27 (1):37-42, 1992.
415. Lin H J, Shi N, **Mizokami M**, Hollinger F B. Polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus RNA using a single tube for reverse transcription and serial rounds of amplification with nested primer pairs. *J Med Virol* 38 (3):220-5, 1992.
416. Fukushima H, Fukushima M, **Mizokami M**, Tanaka T, Ueda H. Case report of an advanced gastric cancer associated with diffused protruded lesions at the angles of the mouth, oral cavity and esophagus. *Kurume Med J* 38 (2):123-7, 1991.
417. Kakumu S, Ishikawa T, **Mizokami M**, Orito E, Yoshioka K, Wakita T, Yamamoto M. Treatment with human gamma interferon of chronic hepatitis B: comparative study with alpha interferon. *J Med Virol* 35 (1):32-7, 1991.
418. Yoshioka K, Kakumu S, Arao M, Tsutsumi Y, Inoue M, Wakita T, Ishikawa T, **Mizokami M**. Immunohistochemical studies of intrahepatic tumour necrosis factor alpha in chronic liver disease. *J Clin Pathol* 43 (4):298-302, 1990.
419. Suzuki K, Uchida T, Shikata T, Moriyama M, Arakawa Y, **Mizokami M**, Mima F. Expression of pre-S1, pre-S2, S and X peptides in relation to viral replication in livers with chronic hepatitis B. *Liver* 10 (6):355-64, 1990.
420. Noguchi H, Tanabe M, Tsuzuki K, Minowa S, Ito S, **Mizokami M**. Spontaneous hepatitis B e-antigen to antibody seroconversion in juvenile chronic hepatitis B virus carriers in Japan. *International Journal of Clinical Practice* 5 (1):7-12, 1989.
421. Takeuchi T, Okuzawa E, Nozaki T, Kobayashi S, **Mizokami M**, Minoshima N, Yamamoto M, Isomura S. High seropositivity of Japanese homosexual men for amebic infection. *J Infect Dis* 159 (4):808, 1989.

422. Ishiguro H, Ohkubo I, **Mizokami M**, Titani K, Sasaki M. The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma* 8 (3):303-13, 1989.
423. Orito E, **Mizokami M**, Ina Y, Moriyama E N, Kameshima N, Yamamoto M, Gojobori T. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86 (18):7059-62, 1989.
424. Kakumu S, Arao M, **Mizokami M**, Orito E, Yamamoto M, Sakamoto N. Pre-S proteins in chronic hepatitis B virus infection: markers of active viral infection. *Am J Gastroenterol* 84 (10):1250-4, 1989.
425. **Mizokami M**, Orito E, Sugiura S, Kameshima N, Yamamoto M. Polymerized human serum albumin receptor in the A gene of the hepatitis B virus and determination of its amino acid sequence. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, 1988.
426. Sugiura S, **Mizokami M**, Orito E, Ina S, Kameshima N, Tanaka Y, Oginio M, Yamamoto M, Akaza T. DR Locus-Inclusive HLA in patients with persistent hepatitis B surface antigen *Viral Hepatitis and Liver Disease*:684-687, 1988.
427. Ichida F, Yoshikawa A, **Mizokami M**, Yamamoto M, Inaba N, Takamizawa H, Ohmura T, Ohmizu A, Ohata J, Uemura Y, Nishida M. Clinical study of recombinant hepatitis B vaccine. *J Int Med Res* 16 (3):231-6, 1988.
428. Tanabe M, Tsuzuki K, Iwayama S, Satoh T, Ueda N, Katoh R, **Mizokami M**, Kanoh H, Itoh S, Yamamoto T, et al. [Severe and fatal non-A non-B hepatitis in 4 young and children]. *Presse Med* 13 (30):1823-7, 1984

特許申請・取得

1. 特願2013-179634 「B型肝炎の慢性化の素因の検出方法」 徳永勝士、澤井裕美、**溝上雅史**、西田奈央
2. 特願2012-110964 「糖タンパク質の測定方法、肝疾患の検査方法および糖タンパク質定量用試薬」 久野敦、曾我部万紀、田中靖人、**溝上雅史**、伊藤清頭、松原俊介、鶴野親是、高浜洋一、香川孝司、永井慎也
3. 特願2011-287603 「IL-28Bの分析方法」 **溝上雅史**、杉山真也、木村達治
4. PCT/JP2011/79353 「B型肝炎ウイルス群を検出し、遺伝子多様性を評価するためのオリゴヌクレオチドのセット、並びにそれを用いた方法」 **溝上雅史**、杉山真也、新井 理、田村卓郎
5. 特願2011-211647 「C型肝炎患者の経過予測方法」 **溝上雅史**、杉山真也
6. 特願2010-063622 「C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー群、検査方法及び検査用キット」 **溝上雅史**、田中靖人、徳永勝士
7. 特願2009-192615 「C型肝炎の治療効果を予測するためのマーカー及びC型肝炎の治療効果の予測を行う方法並びにC型肝炎の予防又は治療剤」 **溝上雅史**、田中靖人、徳永勝士
8. 特願2009-287243(特願2009-165795) 「糖タンパク質の測定方法、肝疾患の検査方法、糖タンパク質定量用試薬および肝疾患病態指標糖鎖マーカー糖タンパク質」 **溝上雅史**、伊藤清頭、成松久ほか、田中靖人、松原俊介ほか
9. 特願2009-165795 「肝疾病病態診断指標糖鎖マーカー」 **溝上雅史**、成松久ほか、田中靖人

平成26年度厚生労働科学研究費補助金(B型肝炎創薬実用化等研究事業) 研究発表会
平成27年1月27日

「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」(溝上班)
(H24-B創-肝炎-一般-011)

平成26年度進捗状況と次年度計画

主任研究者: 溝上 雅史 国立国際医療研究センター

分担研究者: 片岡 一則 東京大学大学院工学研究科
 分担研究者: 中西 真 名古屋市立大学大学院医学研究科
 分担研究者: 星野 真一 名古屋市立大学大学院薬学研究科
 分担研究者: 田中 榮司 信州大学第二内科
 分担研究者: 武富 紹信 北海道大学大学院
 分担研究者: 杉山 真也 国立国際医療研究センター
 分担研究者: 福原 崇介 大阪大学
 分担研究者: 安井 文彦 東京都医学総合研究所
 分担研究者: 阿部弘美 広島大学



研究分担

目的
肝細胞核内のHBVゲノムの不活化・排除

人工キメラ遺伝子
Zinc Finger Nuclease (ZFN)
TALE Effector Nuclease (TALEN)
CAS9/CRISPR
(溝上、杉山、福原、安井)

デリバリーシステム開発
高分子ナノデバイス
非ウイルスベクター
肝臓特異的取り込み分子
(片岡)

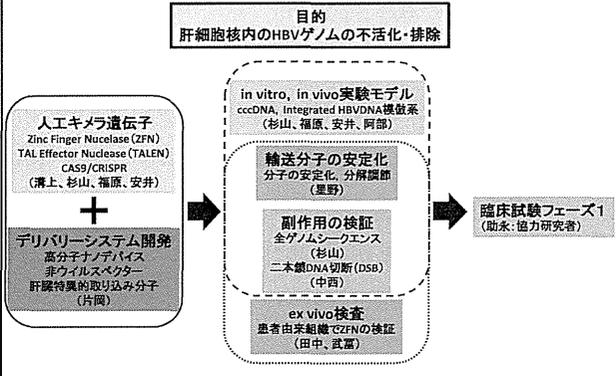
in vitro, in vivo実験モデル
cccDNA, Integrated HBVDNA複製系
(杉山、福原、安井、阿部)

輸送分子の安定化
分子の安定化、分解調節
(星野)

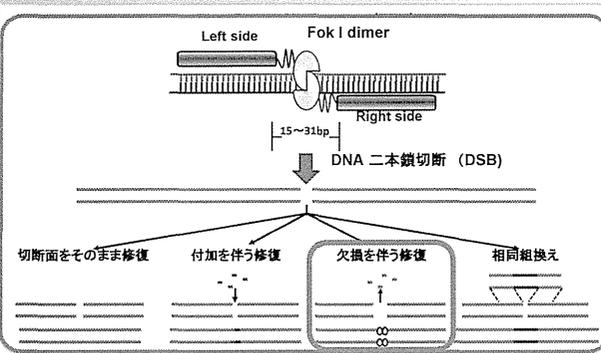
副作用の検証
全ゲノムシークエンス
(杉山)
二本鎖DNA切断 (DSB)
(中西)

ex vivo検査
患者由来組織でZFNの検証
(田中、武富)

臨床試験フェーズ1
(飯水、協力研究者)



人工キメラ遺伝子(核酸-蛋白結合型)



Left side Right side
Fok I dimer
15~31bp
DNA 二本鎖切断 (DSB)

切断面をそのまま修復 付加を伴う修復 欠損を伴う修復 相同組換え



杉山 真也、福原 崇介、安井 文彦、阿部弘美

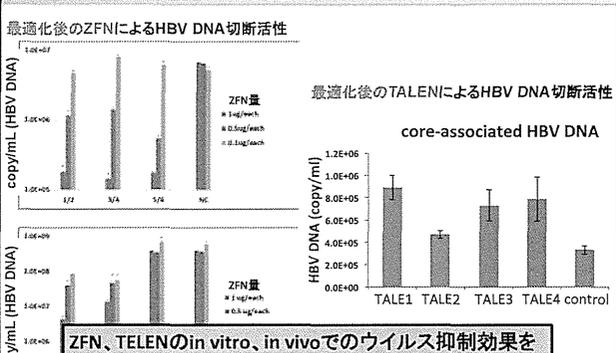
In vitro & in vivo での人工キメラ遺伝子の切断活性

最適化後のZFNによるHBV DNA切断活性

最適化後のTALENによるHBV DNA切断活性

core-associated HBV DNA

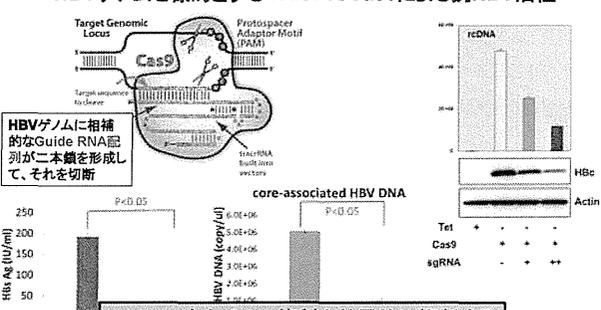
ZFN, TELENのin vitro, in vivoでのウイルス抑制効果を
確認した。




杉山 真也、福原 崇介、安井 文彦、阿部弘美

人工キメラ遺伝子について(核酸-核酸結合型)

HBVゲノムを標的とするCRISPR/Cas9による抗HBV活性



Target Genomic Locus
Protospacer
Adaptor Motif (PAM)
Target sequence to cleave
HBVゲノムに相補的なGuide RNA配列が二本鎖を形成して、それを切断

core-associated HBV DNA

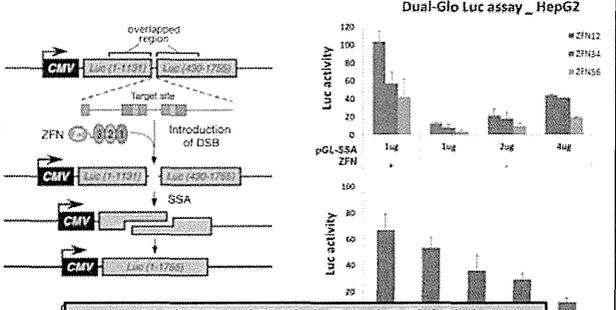
CRISPRでもウイルス複製を効果的に抑制する配列を得た。



杉山 真也、福原 崇介、安井 文彦、阿部弘美

二本鎖切断の定量化

Dual-Glo Luc assay _ HepG2

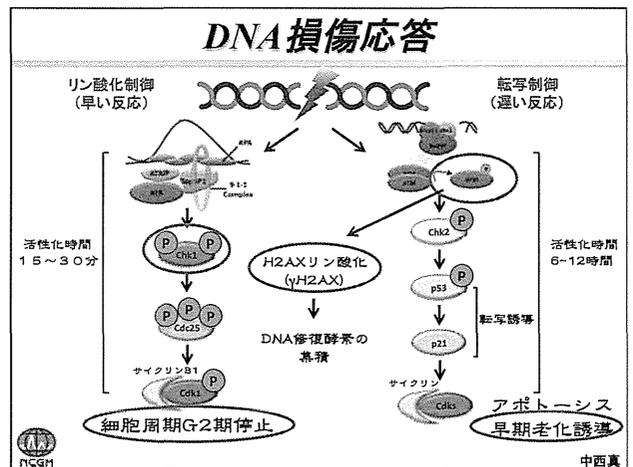
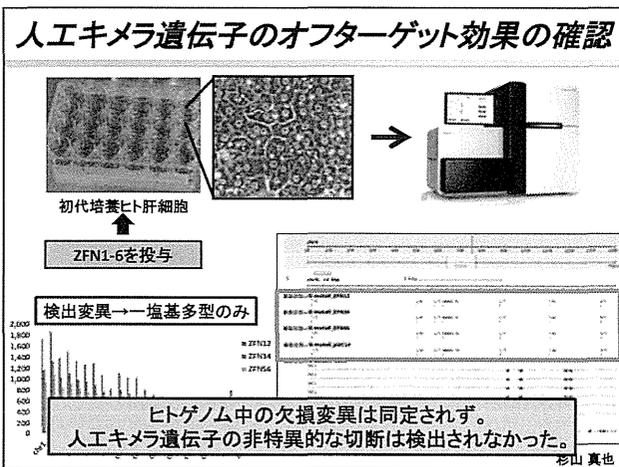
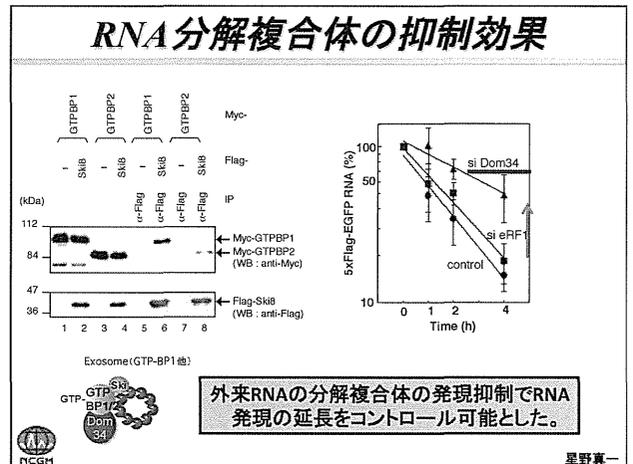
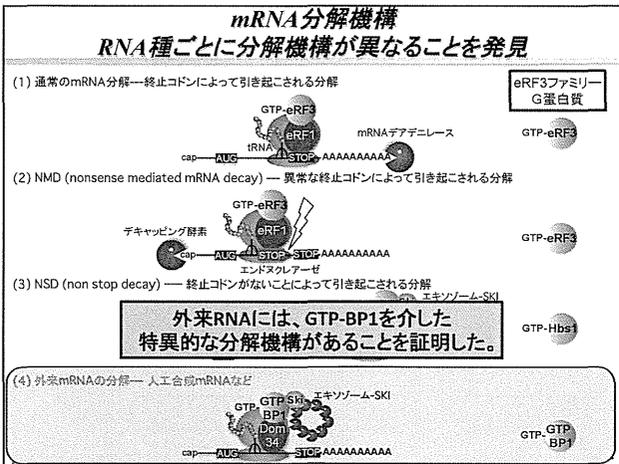
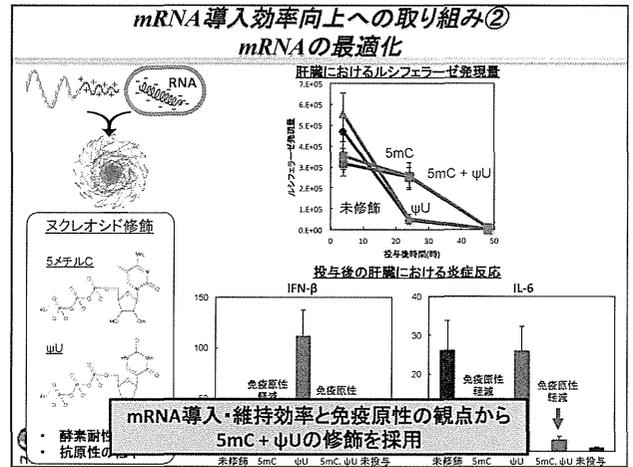
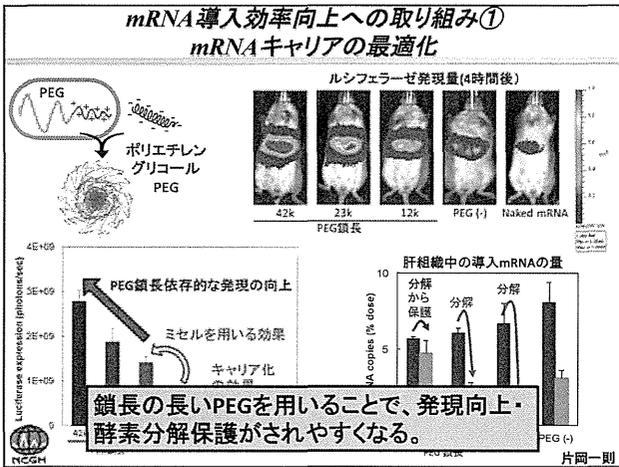


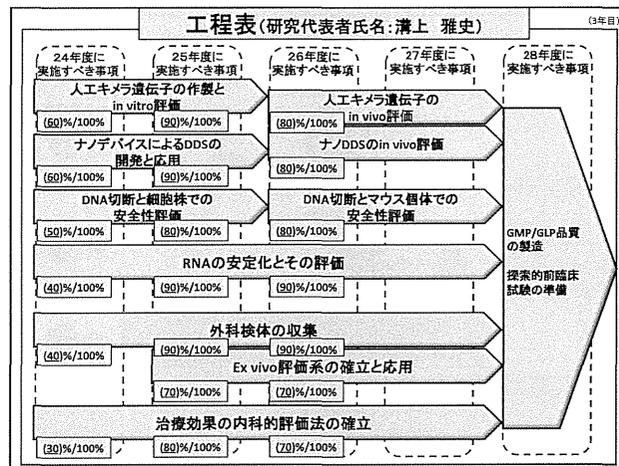
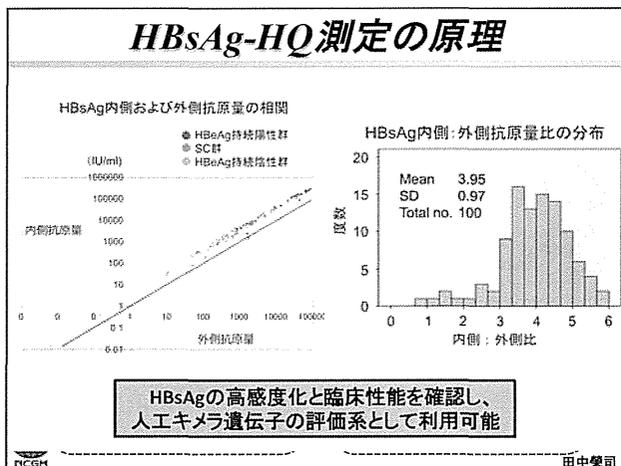
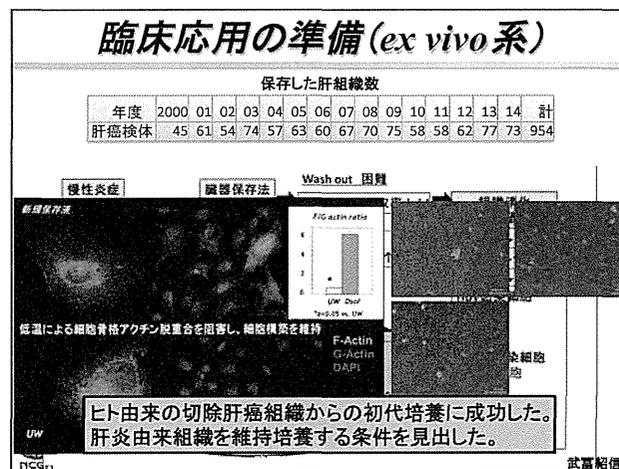
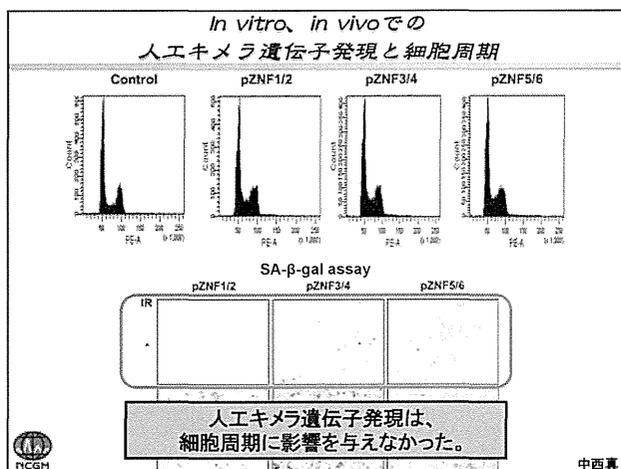
overlapped region
target site
Introduction of DSB
SSA

Luc activity

人工キメラ遺伝子の切断を定量化する系を確立した。
In vitro, in vivoで簡便にモニターが可能となった。







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 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 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。

合同研究会議開催状況

他の研究班と合同での研究会議開催状況(平成26年度)

- ア 他の研究班と合同で研究会議を開催していない。
イ 他の研究班と合同で研究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 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 : 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、部局 : 東京大学 医学部附属病院
職名 : 教授
委託費(決定額) : 1年目 88,918,000円 2年目 88,918,000円 3年目 97,000,000円
計 274,836,000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等術後補助化学療法を確立する。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者(森屋恭爾)

- (1) HBV 感染キメラマウスへの statin 投与により副作用なく肝臓 HBV 蛋白を減少させる事を見出した。
- (2) 培養細胞系において statin が HBV RNA、抗原を減少させることを見出し cccDNA から mRNA 転写段階で statin が作用する可能性を見出した。
- (3) HBx トランスジェニックマウスへの statin 投与によって、CDK 阻害因子 p21 発現亢進及びミトファジー阻害因子 DJ-1 の発現低下を見出した。statin が肝発がん抑制に働く可能性が示された。

・研究分担者(森石恒司)

- (1) コアプロモーター活性、粒子産生を指標とした探索系で HBV 阻害剤スクリーニングを実施した。
- (2) HBV 阻害剤候補として、Metachromin A、Berberine、Simvastatin を同定した。

・研究分担者(鈴木哲朗)

- (1) 肝癌細胞株での statin による抗炎症因子誘導と抗 HBV 活性を明らかにした。
- (2) HBV プレゲノム発現を正また負に制御する因子 ACIN1、LUC7L3 を同定し HBV 調節機能を解析した。

・研究分担者(小池和彦)

- (1) HBV 病態モデルとして、新たに large S 遺伝子トランスジェニックマウスを樹立した。
- (2) 癌抑制関連 miRNA let-7 と PreS2 遺伝子との結合性を示し、let-7 の肝細胞導入法を確立した。

・研究分担者(福原崇介)

(1) プロテオミクス解析より、HBV 増殖を正に制御する LRPPRC と負に制御する SRPK1 を同定した。

・研究分担者(北川雅敏)

(1) HBV 複製により発現亢進する lncRNA 7 種(UHG1~7)、低下するもの 6 種(DHG1~6)を同定した。

(2) lncRNA UHG1 は HBV 複製の促進機能を持つ可能性が示された。

・研究分担者(朝比奈靖浩)

(1) ヒト iPS 細胞から分化誘導した肝細胞様細胞に HBV を感染させることに成功した。

(2) ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞様細胞に 蛍光遺伝子組込 HBV を感染させることに成功した。

・研究分担者(田川陽一)

(1) ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞と内皮細胞の共培養系で in vitro 肝組織モデル (IVL^{iPS}) を樹立した。IVL^{iPS} では NTCP 発現が亢進しており、HBV 感染感受性が示された。

・研究分担者(斎藤 泉)

(1) 組換えアデノウイルスを利用した高効率 HBV 複製系を作出し、簡便な HBV 定量技術を確立した。

(2) HBV ポリメラーゼをトランスに供給できる HBV 複製系を樹立した。

・研究分担者(國土典宏)

(1) 肝細胞癌切除後 statin 投与 (高脂血症治療) 群では、非投与群に比べ予後良好な傾向であった。

(2) HBcAb 陽性ドナーからの肝移植後治療として HB ワクチン及び抗 HBV 抗体投与を検討した。予備的ながら、HB ワクチンによる HBV 再活性化抑制効果を見出した。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) statin による抗 HBV 効果、肝発癌抑制作用に関するデータの蓄積。関連した臨床研究の推進。

(2) 阻害剤スクリーニングの継続及び候補化合物に関する抗 HBV 活性の二次、三次評価。

(3) miRNA let-7 を利用した肝発がん抑制の実証と let-7 発現促進物質の探索。

(4) 同定した HBV 複製調節宿主因子の機能解析と HBV-宿主因子結合阻害剤探索への展開。

(5) lncRNA による HBV 複製制御機構の解析と lncRNA-HBV 相互作用を標的とした阻害剤の探索。

(6) iPS 細胞由来分化誘導肝細胞様細胞また IVL^{iPS} を活用した HBV 感染モデルの最適化と阻害剤評価。

(7) 組換えアデノウイルスを用いた HBV 複製細胞の阻害剤評価系への応用、治療用アデノウイルスベクターの開発。

(8) 肝細胞癌手術後 statin 投与による再発抑制効果に関する後方視的調査を多施設共同で実施。

(9) HBcAb 陽性ドナーからの移植例また HBsAg 陽性レシピエントにおける抗 HBV 治療 (ワクチン、抗体、核酸アナログ) 症例数を増やして長期的に実施、最適法の確立。

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) 慢性 B 型肝炎からの肝不全回避、肝発癌抑止、また肝細胞癌術後の補助療法として、statin 系の高脂血症治療薬投与の意義の標準化、ガイドラインへの提言。

(2) 抗 HBV 活性また肝癌抑制活性を指標とした薬剤探索から見出された候補化合物の臨床試験への展開。新規治療薬の開発が期待される。

(3) 独自開発した培養モデル (IVL^{iPS} 等)、動物モデル (トランスジェニックマウス) の治療薬評価への貢献。

(4) 肝臓への高遺伝子導入性を活かした、高安全性の治療用アデノウイルスベクターが開発されれば、難知性肝疾患の治療選択肢となる。

(5) HBcAb 陽性グラフト移植患者や HBcAb 陽性患者における肝切除後あるいは肝移植後の抗ウイルス治療やワクチン治療の効果についての標準化及びガイドラインへの提言。

VI. 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 による肝発がん抑制、抗 HBV 効果が明らかになれば、B 型肝炎からの肝発がん抑制として statin 治療が迅速に普及し医療費の軽減に直結する。
- (2) HBV 複製、遺伝子発現の選択的阻害剤、肝発がん阻害剤を同定することで、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。治療期間の短縮が期待できる。
- (3) 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。

VII. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

2014年度 特許1件(2012年度1件 合計2件)

肝炎組織体、肝炎ウイルスの感染方法、肝炎組織体の製造方法、肝炎ウイルスの増殖方法、肝炎ワクチンの製造方法、スクリーニング方法、およびキット発明者：田川 陽一、玉井 美保、アン ソンホ、鈴木 哲朗、伊藤 昌彦、中島 謙治 権利者：東工大、浜松医科大 種類：特許番号：特願 2014-52754 出願年月日：2014 年 03 月 14 日 国内：（田川 鈴木哲朗）

2014 年度 （論文 学会 ガイドライン）

森屋恭爾

1.Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T.Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. World J Gastroenterol. 2014 Mar 21;20(11):3044-9.

2.Nguyen T, Xu J, Chikuma S, Hiai H, Kinoshita K, Moriya K, Koike K, Marcuzzi GP, Pfister H, Honjo T, Kobayashi M.Activation-induced cytidine deaminase is dispensable for virus-mediated liver and skin tumor development in mouse models. Int Immunol. 2014 Jul;26(7):397-406.

3.Horiuchi Y, Takagi A, Kobayashi N, Moriya O, Nagai T, Moriya K, Tsutsumi T, Koike K, Akatsuka T.Effect of the infectious dose and the presence of hepatitis C virus core gene on mouse intrahepatic CD8 T cells. Hepatol Res. 2014 Oct;44(10):E240-E252

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. 2014 May 1;134(9):2189-98.PMID:24174293

国際学会

1)Integrated hepatitis B virus DNA is epigenomically affected by the methylation status of the human genome

Hiroshi Yotsuyanagi, Yoshiyuki Watanabe, Hiroyuki Yamamoto, Ritsuko Oikawa, Shinji Tanaka, Masakazu Yamamoto, Norihiro Kokudo, Kyoji Moriya, Shigeki Aarii, Fumio Itoh and Kazuhiko Koike. 2014Single Topic conference.2014.11

2) Expression of Bnip3, a mitochondrial autophagy (mitophagy)-related gene, is decreased in cells expressing the core protein of hepatitis C virus.

Takeya Tsutsumi, Kazuya Okushin, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujinaga, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike. 21st International Symposium on Hepatitis C and Related Viruses

3) 2014AASLD

Next-generation sequencing revealed the prevalence of multi-geno/subtypic multiple infection of hepatitis C virus in hemophiliac patients in Japan. Masato Ogishi, Hiroshi Yotsuyanagi, Takeya Tsutsumi, Hiroyuki Gatanaga, Kyoji Moriya & Kazuhiko Koike.
ガイドライン

日常生活でウイルス肝炎の伝播を防止するためのガイドライン (一般の人向け)

集団の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドライン作成のための研究班

正木尚彦、森兼啓太、森屋恭爾、八橋弘、四柳宏厚生労働省 2014年

森石恒司

1. Tanaka T, Kasai H, Yamashita A, Okuyama-Dobashi K, Yasumoto J, Maekawa S, Enomoto N, Okamoto T, Matsuura Y, Morimatsu M, Manabe N, Ochiai K, Yamashita K, Moriishi K: Hallmarks of hepatitis C virus in equine hepacivirus. *J. Virol.*, 88: 13352-13366, 2014
2. Salam KA, Furuta A, Noda N, Tsuneda S, Sekiguchi Y, Yamashita A, Moriishi K, Nakakoshi M, Tani H, Roy SR, Tanaka J, Tsubuki M, Akimitsu N: PBDE: Structure-Activity Studies for the Inhibition of Hepatitis C Virus NS3 Helicase. *Molecules*, 19: 4006-4020, 2014
3. Matsuzawa T, Kawamura T, Ogawa Y, Maeda K, Nakata H, Moriishi K, Koyanagi Y, Gatanaga H, Shimada S, Mitsuya H: EFdA, a Reverse Transcriptase Inhibitor, Potently Blocks HIV-1 Ex Vivo Infection of Langerhans Cells within Epithelium. *J. Invest. Dermatol.*, 134: 1158-1161, 2014
4. Furuta A, Salam KA, Hermawan I, Akimitsu N, Tanaka J, Tani H, Yamashita A, Moriishi K, Nakakoshi M, Tsubuki M, Peng PW, Suzuki Y, Yamamoto N, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Noda N: Identification and biochemical characterization of halisulfate 3 and suvanine as novel inhibitors of hepatitis C virus NS3 helicase from a marine sponge. *Mar. Drugs*, 12: 462-476, 2014
5. Furuta A, Salam KA, Akimitsu N, Tanaka J, Tani H, Yamashita A, Moriishi K, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Noda N: Cholesterol sulfate as a potential inhibitor of hepatitis C virus NS3 helicase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 29: 223-229, 2014
6. Allen SJ, Mott KR, Matsuura Y, Moriishi K, Kousoulas KG, Ghiasi H: Binding of HSV-1 Glycoprotein K (gK) to Signal Peptide Peptidase (SPP) Is Required for Virus Infectivity.

PLoS one, 9: e85360, 2014

鈴木哲朗

1. Ahmed SR, Hossain MA, Park JY, Kim SH, Lee D, Suzuki T, Lee J, Park EY. Metal enhanced fluorescence on nanoporous gold leaf-based assay platform for virus detection. *Biosens Bioelectron.* 58:33-39 (2014).
2. Ahn S, Tamai M, Nakashima K, Ito M, Suzuki T, Tagawa YI. An in vitro liver model consisting of endothelial vascular networks surrounded by human hepatoma cell lines allows for improved hepatitis B virus replication. *J Biosci Bioeng.* 118: 107-111 (2014).
3. Masaki T, Matsunaga S, Takahashi H, Nakashima K, Kimura Y, Ito M, Matsuda M, Murayama A, Kato T, Hirano H, Endo Y, Lemon SM, Wakita T, Sawasaki T, Suzuki T. Involvement of Hepatitis C Virus NS5A Hyperphosphorylation Mediated by Casein Kinase I- α in Infectious Virus Production. *J Virol.* 88: 7541-7555 (2014).
4. Fang L, Wang Z, Song S, Kataoka M, Ke C, Suzuki T, Wakita T, Takeda N, Li TC. Characterization of human bocavirus-like particles generated by recombinant baculoviruses. *J Virol Methods* 207: 38-44 (2014).
5. Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus. *J Gen Virol* (in press).
6. Lee J, Ahmed SR, Oh S, Kim J, Suzuki T, Parmar K, Park SS, Lee J, Park EY. A plasmon-assisted fluoro-immunoassay using gold nanoparticle-decorated carbon nanotubes for monitoring the influenza virus. *Biosens Bioelectron.* 64: 311-317, 2014.

小池和彦

1. Shibata C, Otsuka M, Kishikawa T, Ohno M, Yoshikawa T, Takata A, Koike K. Diagnostic and therapeutic application of noncoding RNAs for the future management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* in press.
2. Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Shibata C, Yoshikawa T, Takata A, Muroyama R, Kowatari N, Sato M, Kato N, Kuroda S, Koike K. Specific delivery of microRNA93 into HBV-replicating hepatocytes downregulates protein expression of liver cancer susceptible gene MICA. *Oncotarget* 2014;5:5581-90.
3. Shibata C, Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Goto K, Muroyama R, Kato N, Yoshikawa T, Takata A, Koike K. The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. *Virology* 2014;462-463:42-8.
4. 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.* 2014;49:173-84.
5. Kondo M, Ishizawa T, Enoku K, Tokuhara Y, Ohkawa R, Uranbileg B, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Kokudo N, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Increased serum autotaxin levels in hepatocellular carcinoma patients were caused by background liver fibrosis but not by carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2014 Jun 10;433:128-34.

6. Mikami S, Tateishi R, Hagiwara S, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Kondo Y, Shiina S, Ikeda H, Omata M, Yoshida H, Koike K. Tumor markers are more useful in patients undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma with unreliable results by ultrasonography. *Hepatol Res*. 2014 May 26. [Epub ahead of print]

7. Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Soroida Y, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Kojima S, Matsuura T, Yotsuyanagi H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2014 May 22. [Epub ahead of print]

8. Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(11):3044-3049. PubMed PMID: 2465989 福原崇介

1. Fukuhara, T., Wada, M., Nakamura, S., Ono, C., Shiokawa, M., Yamamoto, S., Motomura, T., Okamoto, T., Okuzaki, D., Yamamoto, M., Saito, I., Wakita, T., Koike, K. and Matsuura, Y. (2014) Amphipathic α -Helices in apolipoproteins are crucial to the formation of infectious hepatitis C virus particles. *PLoS Pathogens*, *in press*.

北川雅敏

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. Kitagawa, M., Kotake, Y. and Ohhata, T.: Long noncoding RNA involved in cancer development and cell fate determination. *Curr. Drug Targets* **13**:1616-1621, 2012.

朝比奈靖浩

1. Tsuchiya K*, Asahina Y*, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. * These authors contributed equally to this study. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* **120**: 229–273, 2014.
2. Tsuchiya K, Asahina Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early stage hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* **20**:291–297, 2014.
3. Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Matsunaga K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi

- Y, Tanaka S, Asahina Y, Enomoto N, Arii S, Izumi N. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: A propensity score matching study. *Oncology* 86: 53–62, 2014.
4. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Yoshimichi C, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res* 2014 Sep 11, 2014. doi: 10.1111/hepr.12421.
 5. 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* 9: e86449, 2014.
 6. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: evaluation by near infrared spectroscopy. *Hepatol Res* 44: 319–326, 2014.
 7. Komatsu N, Motosugi U, Maekawa S, Shindo K, Sakamoto M, Sato M, Tatsumi A, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Fukasawa M, Uetake T, Ohtaka M, Sato T, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Ichikawa T, Araki T, Enomoto N. Hepatocellular carcinoma risk assessment using gadoxetic acid-enhanced hepatocyte phase magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 2014 Feb 14, 2014. doi: 10.1111/hepr.12309.
 8. Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 44: 720–727, 2014.
 9. Asahina Y, Tsuchiya K, Izumi N. Reply: To α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 60: 764, 2014.

ガイドライン

朝比奈 靖浩, 泉並木, 熊田博光, 黒崎雅之, 小池和彦, 鈴木文孝, 滝川一, 田中篤, 田中榮司, 田中靖人, 坪内博仁, 林紀夫, 平松直樹, 四柳宏. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. (2014) C型肝炎治療ガイドライン(第3版). 肝臓 55:634–644, 2014.

田川陽一

1.Ahn S, Tamai M, Nakashima K, Ito M, Suzuki T, **Tagawa Y**. An *in vitro* liver model consisting of endothelial vascular networks surrounded by human hepatoma cell lines allows for improved hepatitis B virus replication. *J Biosci Bioeng*. (2014) 118:107-111, doi: 10.1016/j.jbiosc.2013.12.016.

学会発表

- 1) ***Y. Tagawa**, M. Tamai, S. Ahn, K. Nakashima, M. Ito, and T. Suzuki; "Human iPS cell-derived in vitro model for Hepatitis B virus infection and proliferation" Poster Presentation. **World Stem Cell Summit 14**, San Antonio, Tx, USA 2-5 Dec, 2014
- 2) **田川陽一**、玉井美保、藤山陽一、再生医科学研究オーバービュー –ES 細胞から分化細胞、組織、そして、生命システム シンポジウム「細胞を創る」研究会7.0, 東京、2014
- 3) **田川陽一**、B 型肝炎感染・増殖 in vitro システム、イノベーションジャパン2014, 東京、2014年9月11-12日

知的所有権の出願・登録状況

1. 名称：肝炎組織体、肝炎ウイルスの感染方法、肝炎組織体の製造方法、肝炎ウイルスの増殖方法、肝炎ワnkチンの製造方法、スクリーニング方法、およびキット発明者：**田川陽一**、玉井 美保、アン ソンホ、鈴木 哲朗、伊藤 昌彦、中島 謙治 権利者：東工大、浜松医科大 種類：特許 番号：特願2014-52754 出願年月日：2014年03月14日 国内外の別：国内

齋藤 泉

1.Fukuhara, T., Wada, M., Nakamura, S., Ono, C., Shiokawa, M., Yamamoto, S., Motomura, T., Okamoto, T., Okuzaki, D., Yamamoto, M., **Saito, I.**, Wakita, T., Koike, K. and Matsuura, Y. (2014) Amphipathic α -Helices in apolipoproteins are crucial to the formation of infectious hepatitis C virus particles. *PLoS Pathogens*, *in press*.

2.Kondo, S., Yoshida, K., Suzuki, M., **Saito, I.** and Kanegae, Y. (2014) Adenovirus-Encoding Virus-Associated RNAs Suppress HDGF Gene Expression to Support Efficient Viral Replication. *PLoS One*, **9**, e108627.

3.Lystad, A.H., Ichimura, Y., Takagi, K., Yang, Y., Pankiv, S., Kanegae, Y., Kageyama, S., Suzuki, M., **Saito, I.**, Mizushima, T., Komatsu, M. and Simonsen, A. (2014) Structural determinants in GABARAP required for the selective binding and recruitment of ALFY to LC3B-positive structures. *EMBO Rep*, **15**, 557-565.

2. 国際学会発表

2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Virus (UCLA)

Development of new methods to detect the replicating HBV genome in the cells infected with adenovirus vectors expressing pre genome RNA.

Mariko Suzuki Saki Kondo, Manau Yamasaki, Yumi Kanegae, Akio Nomoto, Izumu Saito
國土典宏

1. Yamashita S, Sakamoto Y, Saiura A, Yamamoto J, Kosuge T, Aoki T, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Pancreas-sparing duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor. Am J Surg 2014; 207:578-83.

2.Lim C, Mise Y, Sakamoto Y, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Above 5cm size dose not matter anymore in patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg 2014; 38:2910-8.

7.Yoshihiro Sakamoto, Junichi Shindoh, Taku Aoki, Junichi Kaneko, Takeshi Ishizawa, Kiyoshi Hasegawa, Yasuhiko Sugawara, Norihiro Kokudo. A new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma – are AJCC 7th and LCSGJ 5th staging systems accurately predict the prognosis of surgical patients with intrahepatic cholangiocarcinoma?- (accepted) IHPBA, Seoul.

VIII. (3年間の研究成果の)概要図等

次ページ

VIII. (3年間の研究成果の)概要図等

