

## 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

### 研究要旨

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法に基づき感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎症例について報告した。さらに、定点医療施設の遺伝子解析結果と比較した。特に、2018年はA型急性肝炎のアウトブレイクが見られたので、合わせて報告した。

(本研究は感染研疫学センターと共同で行われた)

### A. 研究目的

急性肝炎の発生動向の把握は、1987年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ、全国約500カ所の定点病院からの調査として開始された。その後、1999年4月の感染症法施行により、四類感染症の「急性ウイルス性肝炎」として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正に伴い四類(A, E型肝炎)、五類感染症の(B, C型肝炎等)に分類され、その発生動向が監視されている。本研究では、感染症法のもとで、診断・報告された急性肝炎について報告する。さらに、定点医療機関での遺伝子配列情報を含めて解析する。

### B. 研究方法

#### (1) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓延を防ぐための対策や医療従事者、国民への情報提供に役立っている。本研究では1999年4月から2015年12月までの間に届け出されたB型急性肝炎4273症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。さらに、2018年の初めから急性A型肝炎のアウトブレイクが見られたことから、急性A型肝炎についても解析した。

#### (2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

2012年より、東京都新宿区のHIV陽性男性同性愛

者が多い医療施設で急性肝炎の定点観察を行っている。定点医療施設における急性C型肝炎の遺伝子レベルでの解析を行った。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

### C. 研究結果

#### (1) 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

B型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999年から2003年まで減少傾向(502症例から249症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている(243症例から178症例)。多くの県のB型急性肝炎の報告数は1999年から減少傾向にあるが、東京都では2008年までは低下傾向にあったが、その後増加に転じている。

急性A型肝炎は2018年のはじめから急激な増加を認めた。2018年は2015～2017年に比べて、男性の性的接触が多く、特に男性同性間性的接触の報告数が多かった。

#### (2) 定点医療施設における急性肝炎の観察

定点医療施設におけるC型急性肝炎は2012年5人、2013年0人、2014年3人、2015年1人、2016年6人、2017年1人、2018年4人(半期)と隔年で増加傾向を認めた。塩基配列を比較したところ、2018年の症例Nは2016年の症例Jと高い相同性を

認め、さらに 2016 年の症例 I, H は 2014 年の症例 F, G と、2014 年の症例 D, E は 2012 年の症例 C と高い相同性が見られた。

#### D. 考察

近年、B 型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型急性肝炎には性的接触の対策が重要と考えられ、東京都では B 型急性肝炎の報告数が近年増加傾向にあり、他の性感染症と同様の啓発活動が重要と考えられた。さらに、2018 年初頭より急性 A 型肝炎のアウトブレイクを認めた。男性同性間性的接触の報告数が多かったことから、男性同性愛者における啓発、特にワクチン接種の推奨が重要と考えられた。定点医療施設における急性肝炎の観察では隔年で同じ HCV 株由来と考えられる感染が観察されたことから、繰り返す感染の機会が存在し、啓発効果が不十分であることが考えられた。

#### E. 結論

急性肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。さらに、定点医療機関でのサンプルの遺伝子解析を組み合わせることでより詳細な疫学情報の把握が可能になると期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi JS, Fukano K, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Watashi K. A Single Adaptive Mutation in Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Induced by Hepadnaviruses Determines Virus Species Specificity. *J Virol*. 2018 Dec 12. pii: JVI.01432-18. doi: 10.1128/JVI.01432-18.
- 2) Matsuda M, Yamanaka A, Yato K, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Suzuki R. High-throughput neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles using dengue virus type 1 reporter replicon. *Sci Rep*. 2018 Nov 9;8(1):16624. doi: 10.1038/s41598-018-34865-y.
- 3) Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Muramatsu M, Wakita T, Watashi K. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway

controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem*. 2018 Dec 21;293(51):19559-19571. doi: 10.1074/jbc.RA118.005033.

4) Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M. Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells. *J Gen Virol*. 2018 Oct;99(10):1407-1417. doi: 10.1099/jgv.0.001117.

5) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsunaga S, Ohki M, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Wakita T, Matano T, Watashi K. A new strategy to identify hepatitis B virus entry inhibitors by AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jun 22;501(2):374-379. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.187.

6) Kaneko M, Futamura Y, Tsukuda S, Kondoh Y, Sekine T, Hirano H, Fukano K, Ohashi H, Saso W, Morishita R, Matsunaga S, Kawai F, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Ohtani N, Sureau C, Wakita T, Osada H, Watashi K. Chemical array system, a platform to identify novel hepatitis B virus entry inhibitors targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *Sci Rep*. 2018 Feb 9;8(1):2769. doi: 10.1038/s41598-018-20987-w.

7) Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, Watashi K. Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication. *Sci Rep*. 2017 Sep 6;7(1):10620. doi: 10.1038/s41598-017-11015-4.

8) Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi: 10.1371/journal.pone.0170461.

9) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1104-1116. doi: 10.1002/hep.28952.

10) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T. Fungus-Derived Neochinin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Virol*. 2016 Sep 29;90(20):9058-74. doi: 10.1128/JVI.00856-16.

11) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T,

Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. *J Virol*. 2016 Sep 12;90(19):8464-77. doi: 10.1128/JVI.00471-16.

12) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28688. doi: 10.1038/srep28688.

13) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain intrabodies against hepatitis C virus core inhibit viral propagation and core-induced NF- $\kappa$ B activation. *J Gen Virol*. 2016 Apr;97(4):887-92. doi: 10.1099/jgv.0.000423.

## 2. 総説発表

1) 相崎英樹、C型肝炎ウイルスの遺伝子構造と抗ウイルス薬の作用機序は、*日本医事新報*、2018 4934:64-65.

2) 相崎英樹、Zheng Xin、脇田隆字、特集ウイルス肝炎のすべて、*医学のあゆみ*、医歯薬出版社 2017 262(14):1215-1220.

3) 相崎英樹、Zheng Xin、石井孝司、脇田隆字、砂川富正、大石和徳、吉岡健太郎、特集進化するB型肝炎治療「B型肝炎疫学の最新状況」、*消化器・肝臓内科*、2017 1(4):390-397.

4) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字、ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮するC型肝炎治療、*Mebio*、メジカルビュー社、東京、2017;34(1);4-13.

5) 相崎英樹、脇田隆字、肝炎ウイルス検査のすすめ、*くらしの豆知識*、国民生活センター、東京、2016、200-201.

6) 相崎英樹、脇田隆字、C型肝炎治療における新時代の幕開け、C型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム、*医薬ジャーナル*、医薬ジャーナル社、大阪 2016;52;67-70.

## 2. 学会発表

### 1) 国際学会

1) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis B patients. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses.

Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.

2) Kento Fukano, Senko Tsukuda, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Yuki Ogasawara, Koichi Watashi. Oligomerization of NTCP induces hepatitis B virus internalization. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.

3) Wakana Saso, Senko Tsukuda, Hirofumi Ohashi, Kento Fukano, Ryo Morishita, Satoko Matsunaga, Mio Ohki, Akihito Ryo, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Camille Sureau, Takaji Wakita, Tetsuro Matano, Koichi Watashi. Alphascreen assay targeting the LHBs-NTCP interaction identified rapamycin and its derivatives as novel hepatitis B virus entry inhibitors. 2018 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Taormina, Italy, 3-6, October, 2018.

4) Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyl Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Alyl hydrocarbon receptor-cytochrome p450 1a1 pathway regulates hepatic lipid biosynthesis to maximize Hepatitis V virus production. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

5) Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Construction of chimeric reporter HCV with efficient production capacity. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

6) Noriyuki Watanabe, Takaya Suzuki, Tomoko Date, Su Su Hmwe, Hussein Aly, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Mohamed El Kassas, Ashraf Tabll, William Delaney, Guofeng Cheng, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Establishment of infectious genotype 4a HCVcc. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

7) Francesc Puig-Basagoiti, Masayoshi Fukasawa, Ryosuke Suzuki, Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Antiviral activity of phospholipase A2 group V (PLA2G5) against HCV. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

8) Keigo Yato, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Shogo Nakajima, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Koji Tamura, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Ryosuke Suzuki. Flavivirus subviral particles-based DNA vaccine induces neutralizing antibodies against HCV. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

9) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Alyl hydrocarbon

receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

10) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response (SVR) patients. 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Dublin, 8-11, October, 2018.

11) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Zheng Xin, Yu Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitzu, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Nobuhiro Aizawa, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. Virus 2018 Breakthroughs in Viral Replication. Barcelona. 7-9, Feb. 2018.

12) Xin Zheng, Takuma Zaitzu1, Haruyo Aoyagi, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Tetsuro Suzuki, Hiroko Iijima, Hiroshi Yokoyama, Takahiro Masaki, Tomokazu Matsuura, Koji Tamura, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. Virus 2018 Breakthroughs in Viral Replication. Barcelona. 7-9, Feb. 2018.

13) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitzu, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Epidemiology Study of Acute Hepatitis B and C in Japan, from April 1999. 6th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2018. Tokyo. April 7th-8th, 2018.

14) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitzu, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015. 5th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2017. Tokyo. April 8th-9th, 2017.

15) Haruyo Aoyagi, Ichiro Itoda, Xin Zheng, Gewaid E. Hossam, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Acute hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men. APASL Single Topic Conference 2017 Mongolia 6th HCV Conference on HCV and CO-INFECTIONS. Ulaanbaatar. June 16~18,

2017.

16) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitzu, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. An Epidemiology Study of Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015. 2017 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Washington D.C. September 3~7, 2017.

17) Yu Ting Kao, Koji Goto, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Xin Zheng, Francesc Puig-Basagoiti, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Satoshi Yamagoe, Naoshi Dohmae, Takehiro Suzuki, Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. NS5A-Associated Membrane Protein, Embryonic Lethal, Abnormal Vision, Drosophila-Like1, involves in Hepatitis C Replication. 24th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Boston. 25~28 September 2017.

Watashi K, Aizaki H, Kato T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine antigen for Japanese encephalitis virus and Hepatitis C virus. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.

18) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein and Surfeit 4 are involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.

19) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2016.9.6-9.

20) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.

21) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.

22) Gewaid HE, Aoyagi H, Watashi K, Suzuki R, Aly H, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Wakita T, Aizaki H. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories. 23rd International Symposium

on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

23) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Iwamoto M, Tsukuda S, Ohashi H, Kawai F, Mizokami M, Park SY, Tanaka Y, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Otani N, Wakita T. Vanitaracin A is a novel entry inhibitor of hepatitis B and D viruses through targeting NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

24) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to hepatitis B virus infection by modulating the expression of NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

25) Watashi K, Nakajima S, Ohashi H, Kamisuki S, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Sugawara F, Wakita T. The HCV cell culture system identified fungal-derived neoechinulin B as a novel antagonist of liver X receptor. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

26) Iwamoto M, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Hepatitis B virus capsid formation is regulated by microtubules and their posttranslational modification. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

27) Zaitu T, Aoyagi H, Matsuda M, Watanabe N, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura Y, Wake K, Suzuki T, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

28) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

29) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Multiple flaviviruses neutralization assay based on single-round infectious particles. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

30) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Role of lipid droplets in the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

31) Fukano K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Wakita T, Ogasawara Y, Watashi K. Establishment of the method for evaluating molecular interaction between hepatitis

B virus entry inhibitors and sodium taurocholate cotransporting polypeptide. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.

32) Lingbao Kong L, Aoyagi H, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 is involved in HCV replication by interacting with NS4B. Positive-strand RNA viruses, Austin, TX, 2016. 5. 2-5.

33) Xin Z, Aoyagi H, Puig-Basagoiti F, Kao YT, Watashi K, Suzuki R, Takahashi T, Sunagawa T, Ohnishi M, Wakita T, Aizaki H. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 -December 2015. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.

34) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki S, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.

## 2) 国内学会

1) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会. 名古屋. 2018 年 5 月 13 日~15 日.

2) Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyl Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Hepatitis C virus infection triggers the transactivation of alyl hydrocarbon receptor to rearrange hepatic lipid biosynthesis. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

3) Kento Fukano, Senko Tsukuda, Mio Ohki, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Yuki Ogasawara, Koichi Watashi. Oligomerization of NTCP is required for hepatitis B virus internalization. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

4) Wakana Saso, Senko Tsukuda, Hirofumi Ohashi, Kento Fukano, Ryo Morishita, Satoko Matsunaga, Mio Ohki, Akihide Ryo, Sam-Yong Park, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tetsuro Matano, Koichi Watashi. Alphascreen technology targeting the viral envelope-receptor interaction identified a novel HBV entry inhibitor, rapamycin. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10 月 28~30 日. 2018.

- 5) Xiaoyu Li, Masahiko Ito, Kenji Nakashima, Haruyo Aoyagi, Hideki Aizaki, Tetsuro Suzuki. Development and use of chronological and real-time monitoring system of hepatitis C virus RNA replication. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 6) Keigo Yato, Taishi Onodera, Mami Matsuda, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Kohji Moriishi, Koji Tamura, Yoshimasa Takahashi, Takaji Wakita, Masamichi Muramatsu, Ryosuke Suzuki. Generation of monoclonal antibodies against hepatitis B virus preS1 region from antigen-specific memory B cells. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 7) Hideki Aizaki, Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Takeshi Saito, Kazuhiko Hayashi, Masaru Enomoto, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. HCV genome and abnormal organelles in the liver after elimination of hepatitis C virus by drug treatment. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 8) Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of Alyl hydrocarbon receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 9) Masashi Iwamoto, Wakana Saso, Ryuichi Sugiyama, Koji Ishii, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Akihito Ryo, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Shingo Iwami, Yasuhito Tanaka, Takaji Wakita, Koichi Watashi. Identification of host kinases that regulate hepatitis B virus internalization. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 10) Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Construction of chimeric reporter HCV efficient production capacity. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 11) Noriyuki Watanabe, Takaya Suzuki, Tomoko Date, Su Su Hmwe, Hussein Aly, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Establishment of infectious genotype 4a HCVcc. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都. 10月28~30日. 2018.
- 12) Zheng Xin, 青柳東代, Gewaid E. Hossam, 在津拓馬, Puig-Basagoiti Francesc, Yu Ting Kao, 渡士幸一, 鈴木亮介, 高橋琢理, 砂川富正, 大石和徳, 脇田隆字, 相崎英樹. 1999年から2015年までの日本におけるB型急性肝炎4273症例の疫学解析. 第五十三回日本肝臓学会総会. 広島. 2017年6月8日~9日.
- 13) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Xin Zheng, Yu-Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Nobuhiro Aizawa, Noritomo Shinmada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shinzuko Ichinose, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. 第65回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 10月24~26日. 2017.
- 14) Yu Ting Kao, Koji Goto, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Xin Zheng, Francesc Puig-Basagoiti, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Satoshi Yamagoe, Naoshi Dohmae, Takehiro Suzuki, Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Membrane protein, embryonic lethal, abnormal vision, drosophila-like 1, interacts with NS5A and involves in hepatitis C virus replication. 第65回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 10月24~26日. 2017.
- 15) 鈴木亮介、松田麻未、山中敦史、好井健太郎、渡士幸一、相崎英樹、小西英二、高崎智彦、脇田隆字. デングウイルスレプリコンを用いたフラビウイルス網羅的中和抗体アッセイ系の開発. 第51回日本脳炎ウイルス生態学研究会、福島、2016年5月13-14日.
- 16) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坂巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- 17) 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、田中義正、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字. B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- 18) 小嶋聡一、掛谷秀昭、古谷裕、相崎英樹、松浦知和, 次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- 19) ホッサムゲワイド、青柳東代、渡士幸一、鈴木亮介、熊谷圭悟、山地俊之、深澤征義、酒巻有里子、

市野瀬志津子、花田賢太郎、脇田隆字、相崎英樹. スフィンゴ脂質のC型肝炎ウイルス複製における役割の解析. 第58回日本脂質生化学学会 秋田、2016年6月9-10日.

20) Iwamoto M, Kaneko M, Ohashi H, Kawai F, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Ryo A, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.

21) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.

22) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Development of a neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.

23) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Characterization of oligomeric flavonoids as a novel class of anti-HBV entry inhibitors that directly target viral envelope protein. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.

24) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against DAAs. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.

25) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化、広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム、広島、2016年6月25日.

26) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、會澤信弘、政木隆博、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.

27) 相崎英樹、吉岡健太郎、脇田隆字, 自治体における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.

## H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

