

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09447

研究課題名(和文) DAA治療によるHCV排除後の肝細胞における、可逆的および不可逆的肝障害の解析

研究課題名(英文) Reversible and irreversible damages of hepatocyte after DAA treatment for HCV carriers

研究代表者

脇田 隆字 (Wakita, Takaji)

国立感染症研究所・所長・所長

研究者番号：40280789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：HCVの治療においてDAAの開発により、その治療効果は飛躍的に高まった。一方で、ウイルス排除後の肝障害の持続、肝発癌が問題となっている。本研究ではHCV感染モデルを用いて、肝障害の微細構造変化や遺伝子発現変化を解析した。本研究により、HCV未感染、HCV感染およびHCV感染後排除細胞を構築した。これらの細胞においてHCV感染、HCV排除の過程において可逆的、不可逆的に変化する遺伝子があった。これらの細胞での解析をさらに進めるとともに、ヒト肝臓キメラマウスや患者検体での解析を行い3モデルで共通して可逆的、不可逆的に変化する遺伝子を明らかにすることでDAA治療後の肝障害マーカーの同定につなげたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HCV感染は肝臓に持続感染して慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌といった慢性肝障害を引き起こす。慢性肝障害は肝細胞のアポトーシス、リンパ球浸潤、脂肪肝などを伴う。さらに線維化が進行すると肝小葉が再構築され、肝臓の血液循環動態も変化する。従って、HCV持続感染による肝障害はウイルス感染そのもの、および宿主の免疫反応だけによるものではなく、肝臓の組織再構築による変化も関与することが考えられる。従って、DAA治療によりウイルス排除が達成された後も、引き続き肝障害が持続し、肝発がんに至ることもあり得る。

研究成果の概要(英文)：Development of DAA for HCV has dramatically changed its prognosis. On the other hand, persistence of liver damage after elimination of virus and HCC are problems after viral clearance. In this study, we analyzed the ultrastructural changes and gene expression changes in liver injury using HCV infection models. HCV uninfected, HCV infected and post-HCV infected excluded cells were constructed. In these cells, there were genes that changed reversibly or irreversibly in the process of HCV infection and HCV elimination. For further study, analysis of human liver chimera mice and patient specimens reveals genes that reversibly and irreversibly change in common in the three models, and thus liver damage after DAA treatment.

研究分野：ウイルス性肝炎

キーワード：HCV

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)の治療において直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals, DAAs)の開発により、その治療効果は飛躍的に高まった。一方で、ウイルス排除後の肝障害の持続や、肝発癌が問題となっている。HCV持続感染により起こる肝炎、細胞障害、組織障害の分子機構と治療によるその可逆性についてはよくわかっていない。本研究ではHCV感染モデルおよび臨床材料を用いて、HCV持続感染により起こる肝障害の微細構造変化および遺伝子発現変化について解析し、DAA治療によるウイルス排除後の肝障害改善に資する基礎的研究をおこなう。

2. 研究の目的

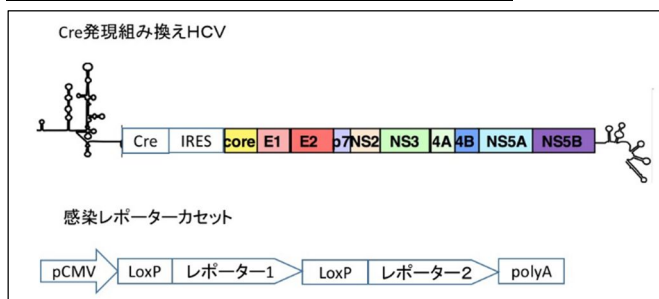
HCVは1989年にウイルスゲノムのクローニングにより発見された。HCV感染の治療は、インターフェロンを中心とした治療が長らく主体であり、その治療効果も限定的であった。しかし、1999年にドイツのグループよりレプリコンが報告され、2005年には申請者のグループよりウイルス培養系が発表され、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)の開発に至った。現在では内服薬のみの抗ウイルス療法により9割以上のウイルス排除率が達成されている。DAA治療によるウイルス排除の目的はHCV持続感染による慢性肝疾患と全身状態の改善と、肝発がん予防であるが、ウイルス排除後にもかかわらず肝障害が持続する症例、肝がん発症の報告もある。

HCV感染は肝臓に持続感染して慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌といった慢性肝障害を引き起こす。慢性肝障害は肝細胞のアポトーシス、リンパ球浸潤、脂肪肝などを伴う。さらに線維化が進行すると肝小葉が再構築され、肝臓の血液循環動態も変化する。従って、HCV持続感染による肝障害はウイルス感染そのもの、および宿主の免疫反応だけによるものではなく、肝臓の組織再構築による変化も関与することが考えられる。従って、DAA治療によりウイルス排除が達成された後も、引き続き肝障害が持続し、肝発がんに至ることもあり得る。我々は、これまでにインターフェロン治療後症例の肝組織の電顕観察で肝細胞における微細構造変化を見いだしてきた(未発表データ)。ミトコンドリア障害、小胞体異常を認めており、これは代謝異常の存在を示している。HCV感染肝細胞の特徴的な所見として、ウイルス複合体を含有する二重膜構造や核膜異常を見出している。細胞レベルでオルガネラ異常を観察するとともに、異常をもたらす遺伝子発現変化を同定することで、ウイルス排除後に着目すべき肝組織変化とそれを簡便に検出可能とする血液マーカーの同定を進めることが可能となる。さらに、ウイルス排除後も継続する肝組織異常を改善する治療法の開発にもつながる。

本研究ではHCV感染モデルおよび臨床材料を用いて、HCV持続感染による肝障害の微細構造変化および遺伝子発現変化について解析する。HCV感染モデルにおいてはDAA治療前後の感染細胞変化を観察するため、感染レポーター実験系を開発する。遺伝子組換え蛋白Creを発現するHCV(HCV-Cre)を作成する。またCreの存在下でレポーター1遺伝子からレポーター2遺伝子に発現変化する感染レポーターカセットを作成する。HCV感染感受性細胞であるHuh7細胞に、感染レポーターカセットを導入すると、通常レポーター1が発現する。これが「HCV未感染細胞」である。HCV-Creが感染するとレポーター1遺伝子が切り出され、レポーター2が発現するとともにウイルス遺伝子発現が観察できる。これが「HCV感染細胞」である。さらにDAAなどで細胞からHCVを排除するとウイルス遺伝子発現はなくなるが、レポーター2の発現は持続する。これが「HCV排除細胞」である。この感染レポーターカセットをヒト肝細胞キメラマウスの肝細胞にも組み換えウイルス、プラスミドのハイドロダイナミクスインジェクション法などにより導入する。「HCV未感染細胞」、「HCV感染細胞」、「HCV排除細胞」の微小構造解析、遺伝子発現解析、代謝解析などを実施することにより、肝細胞のHCV感染前後、およびDAA治療前後における細胞のオルガネラ変化、それにとまなう遺伝子発現変化、代謝変化を解析可能となる。これらの変化をキメラマウス肝臓およびヒト肝臓組織検体を用いた解析を比較、検証する。DAA治療前後での異常オルガネラ解析、遺伝子発現解析、メタボローム解析などにより、HCV感染により引き起こされる肝細胞の異常でDAA治療によっても回復しない宿主因子変化を同定できる可能性がある。さらにその宿主因子をDAA治療後の肝障害マーカーとなり得るかを検討する。

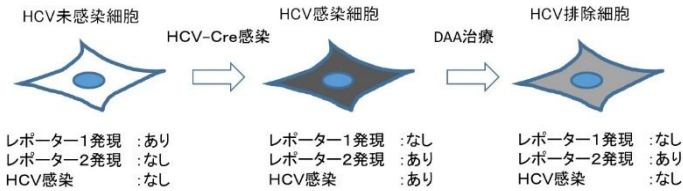
3. 研究の方法

(1) HCV感染レポーター実験系の開発



遺伝子組換え蛋白Creを発現する組み換えHCV(左図上)および感染レポーターカセットを構築する。(左図下)この感染レポーターカセットを導入したHuh7細胞を作成する。この細胞はHCV未感染の場合レポーター1のみが発現するが、HCV-Cre感染によりloxPとレポーター1は切り出され、HCV蛋白とともにレポーター2が発現する。さらにDAA治療によりHCV

が排除されるとHCV蛋白発現はなく、レポーター2のみが発現する。(下図)



(2) HCV感染による肝細胞の微細構造変化の解析

(1) で開発したHCV感染レポーター実験系を用いて、HCV未感染細胞、HCV感染細胞、HCV排除細胞の微細構造変化を電子顕微鏡により観察する。特に細胞内のオルガネラ(核、ミトコンドリア、小胞、脂肪滴、膜構造など)の変化に着目する。正常細胞の観察を基準として、オルガネラ変化を点数化することにより統計学的解析を可能とする。

(3) ヒト肝キメラマウスを用いたHCV感染レポーター実験系

(1) で構築した感染レポーターカセットをアデノウイルス等でヒト肝臓キメラマウスの肝臓に発現させることで、HCV未感染細胞、HCV感染細胞、HCV排除細胞を区別できる実験系を構築する。

(4) ヒト肝キメラマウスを用いたDAA治療前後の肝組織の微細構造の解析

(3) で作製したヒト肝臓キメラマウスでHCV-Cre感染を行い、血中のHCV RNA量をモニターした後にDAAやインターフェロン治療を行い、組織切片を得る。その後微細構造変化を観察する。

(5) DAA治療後の肝組織の微細構造の解析

DAA治療患者の肝組織のウイルス遺伝子解析および電顕観察をおこなう。NASH等に見られないHCVに特徴的なオルガネラ変化である「小胞体構造」や「核膜異常」に注目する。

(6) 遺伝子発現解析

HCV感染レポーター実験系を用いて、HCV未感染細胞、HCV感染細胞、HCV排除細胞をそれぞれcell sorterで回収する。各細胞群の遺伝子発現を次世代シーケンサーで遺伝子発現変化を解析する。ヒト肝キメラマウスの感染モデル、DAA治療患者の組織についても発現解析を行う。

(7) メタボローム解析

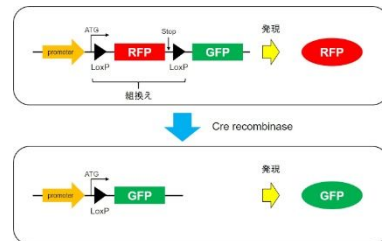
代謝物質を網羅的に解析する。HCV感染によって引き起こされる代謝変化、DAA治療で回復する変化と回復しない代謝変化を同定する。

(8) DAA治療後の肝障害マーカー探索

一連の解析の情報をもとにHCV感染により引き起こされる肝細胞の異常でDAA治療によっても回復しない宿主因子変化を同定する。さらに治療後の肝障害マーカーとなり得るかを検討する。

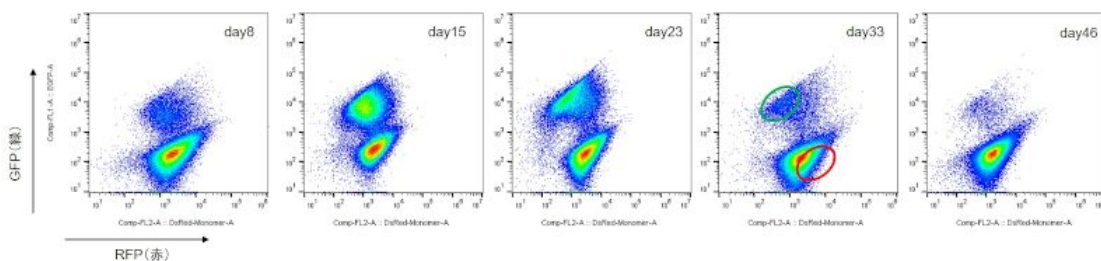
4. 研究成果

平成29年度にはRFP遺伝子の下流にGFP遺伝子を配置したレポーターカセット遺伝子(右図)をHuh751細胞に導入して選択培養とソーティングにより、約50%の細胞がRFP陽性となるHuh751-RG細胞株を樹立した。さらにCreを発現する組み換えHCV(HCV-Cre)を構築した。HCV-CreをHuh751-RG細胞に感染することにより遺伝子組み換えが起こり、GFP発現細胞を確認できた。ただし、細胞間でのRFP発現にばらつきがあり培養を継続するとRFP発現が低下するため、HCV感染後のGFPへの発現変化についてもGFPを検出するのが厳しい結果であった。

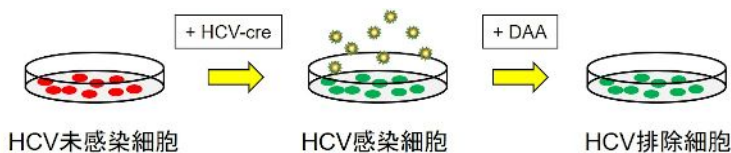


平成30年度は細胞間で均一なRFP発現をするHuh751-RG細胞を樹立するため、RFPを高発現するHuh751-RG細胞を単クローン化した。単クローン細胞(11クローン)ではすべての細胞でRFPを発現した。この単クローンRG細胞にHCV-Creを感染させると、様々な割合でGFP発現細胞が観察された。ただし、感染後すべての細胞においてGFPへの組換えが起こるわけではなかった。HCV感染後に培養を継続すると、15日をピークにGFP陽性細胞の割合は減少した。HCV産生のピークが過ぎた33日後の感染細胞(緑枠)あるいは非感染細胞(赤枠)をソーティングで分離して培養を継続することにより、HCV-Cre感染後のGFP陽性細胞とRFP陽性細胞を得た。GFP

RG細胞へのウイルス感染の変化(#25)

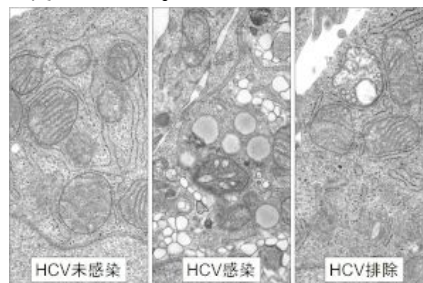


発現細胞では HCV 感染が確認され、RFP 発現細胞では極めて低い HCV 感染が確認できた。さらに、HCV 感染細胞を抗ウイルス薬で 3 週間処理して HCV を排除した。排除細胞は薬物



処理停止後 2 週間以上経過しても培養上清や細胞内で HCV は検出されなかった。以上の実験により、HCV 未感染細胞、HCV 感染細胞、HCV 感染後排除細胞を樹立できた。

令和元年度は、樹立した単クローン RG 細胞のうち感染後の HCV 産生が安定している 3 クローンの RG 細胞に注目し、それらの HCV 未感染細胞、HCV 感染細胞、HCV 感染後排除細胞について、細胞内の微細構造を観察した。HCV 感染細胞では二重膜構造や脂肪滴構造の出現、ミトコンドリア構造の異常が観察された。HCV 排除細胞においてはこれらの構造変化は感染前の状態に回復していた。この構造変化は HCV 感染による宿主の遺伝子発現変化によるものと考え、HCV 感染後、HCV 感染から排除後の遺伝子発現の変化を RNA-seq で網羅的に解析した。HCV 感染により約 580 遺伝子、その後の HCV 排除により約 360 遺伝子に発現変化があった。これら遺伝子の中には HCV 排除により感染前の状態に回復する可逆的な遺伝子、回復しない不可逆的な遺伝子があった。これらの遺伝子のうち感染により遺伝子発現が増加する 20 遺伝子 (排除後に回復しないものが 12 遺伝子)、減少する 12 遺伝子 (排除後に回復しないものが 4 遺伝子) に注目して解析を進める。中でもウイルス排除後に回復しない遺伝子に関しては、不可逆的な肝組織変化に関与すると考えられ、解析を進めることで肝組織異常の改善につながる情報になり得る。



HCV感染、HCV排除後の遺伝子変化

				p<0.05の遺伝子数
HCV感染	未感染細胞	vs	感染細胞	581遺伝子
HCV排除	感染細胞	vs	排除細胞	368遺伝子
	未感染細胞	vs	排除細胞	120遺伝子

以上のことから、期間内においては小動物モデルや患者検体での解析には至ってはいないが、培養細胞ベースでの HCV 未感染細胞、HCV 感染細胞、HCV 感染後排除細胞の構築に成功した。これらの細胞においては確かに HCV 感染、HCV 排除の過程において可逆的、不可逆的に変化する遺伝子があった。これらの細胞での解析をさらに進めるとともに、ヒト肝臓キメラマウスや患者検体での解析を行い 3 モデルで共通して可逆的、不可逆的に変化する遺伝子を明らかにすることで DAA 治療後の肝障害マーカーの同定につなげたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shirasago Yoshitaka, Inamori Yoko, Suzuki Takeru, Tanida Isei, Suzuki Tetsuro, Sugiyama Kazuo, Wakita Takaji, Hanada Kentaro, Fukasawa Masayoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Inhibition Mechanisms of Hepatitis C Virus Infection by Caffeic Acid and Tannic Acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 770 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohashi Hirofumi, Nishioka Kazane, Nakajima Syo, Kim Sulyi, Suzuki Ryosuke, Aizaki Hideki, Fukasawa Masayoshi, Kamisuki Shinji, Sugawara Fumio, Ohtani Naoko, Muramatsu Masamichi, Wakita Takaji, Watashi Koichi	4. 巻 293
2. 論文標題 The aryl hydrocarbon receptor/cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 19559 ~ 19571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shirasago Yoshitaka, Fukazawa Hidesuke, Aizaki Hideki, Suzuki Tetsuro, Suzuki Takeru, Sugiyama Kazuo, Wakita Takaji, Hanada Kentaro, Abe Ryo, Fukasawa Masayoshi	4. 巻 99
2. 論文標題 Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 1407 ~ 1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Momose Haruka, Matsuoka Sahoko, Murayama Asako, Yamada Norie, Okuma Kazu, Ikebe Emi, Hoshi Yuji, Muramatsu Masamichi, Wakita Takaji, Toyota Kuro, Kato Takanobu, Hamaguchi Isao	4. 巻 105
2. 論文標題 Evaluation of in vitro screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Virology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcv.2018.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Tatsuya, Hasegawa Moeko, Yamamoto Takeshi, Miyazaki Takatsugu, Suzuki Ryosuke, Wakita Takaji, Suzuki Tetsuro, Park Enoch Y.	4. 巻 150
2. 論文標題 Expression of a functional intrabody against hepatitis C virus core protein in Escherichia coli and silkworm pupae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Protein Expression and Purification	6. 最初と最後の頁 61 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pep.2018.05.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dansako Hiromichi, Imai Hirotaka, Ueda Youki, Satoh Shinya, Wakita Takaji, Kato Nobuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 ULBP1 is induced by hepatitis C virus infection and is the target of the NK cell-mediated innate immune response in human hepatocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 361 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bartenschlager Ralf, Baumert Thomas F., Bukh Jens, Houghton Michael, Lemon Stanley M., Lindenbach Brett D., Lohmann Volker, Moradpour Darius, Pietschmann Thomas, Rice Charles M., Thimme Robert, Wakita Takaji	4. 巻 248
2. 論文標題 Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2018.02.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugiyama Ryuichi, Murayama Asako, Nitta Sayuri, Yamada Norie, Tasaka-Fujita Megumi, Masaki Takahiro, Aly Hussein Hassan, Shiina Masaaki, Ryo Akihideo, Ishii Koji, Wakita Takaji, Kato Takanobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus influences virus production and interferon signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5627-5640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Yoshimi, Shirasago Yoshitaka, Kondoh Masuo, Suzuki Tetsuro, Wakita Takaji, Hanada Kentaro, Yagi Kiyohito, Fukasawa Masayoshi	4. 巻 92
2. 論文標題 Monoclonal Antibodies against Occludin Completely Prevented Hepatitis C Virus Infection in a Mouse Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e02258 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02258-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sun Suofeng, Nakashima Kenji, Ito Masahiko, Li Yuan, Chida Takeshi, Takahashi Hirota, Watashi Koichi, Sawasaki Tatsuya, Wakita Takaji, Suzuki Tetsuro	4. 巻 7
2. 論文標題 Involvement of PUF60 in Transcriptional and Post-transcriptional Regulation of Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Expression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12497-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Masahiko, Sun Suofeng, Fukuhara Takasuke, Suzuki Ryosuke, Tamai Miho, Yamauchi Toyohiko, Nakashima Kenji, Tagawa Yoh-ichi, Okazaki Shigetoshi, Matsuura Yoshiharu, Wakita Takaji, Suzuki Tetsuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of hepatoma-derived, bidirectional oval-like cells as a model to study host interactions with hepatitis C virus during differentiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 53899-53915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.19108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Fuminori, Kunito Takemaru, Takayama Kazuo, Hashimoto Rina, Tachibana Masashi, Sakamoto Naoya, Wakita Takaji, Mizuguchi Hiroyuki	4. 巻 242
2. 論文標題 Hepatitis C virus-induced innate immune responses in human iPS cell-derived hepatocyte-like cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 7 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2017.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi Hirofumi, Koizumi Yoshiki, Fukano Kento, Wakita Takaji, Perelson Alan S., Iwami Shingo, Watashi Koichi	4. 巻 114
2. 論文標題 Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E4527 ~ E4529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1705234114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono C, Fukuhara T, Motooka D, Nakamura S, Okuzaki D, Yamamoto S, Tamura T, Mori Hiroyuki, Sato A, Uemura K, Fauzyah Y, Kurihara T, Suda T, Nishio A, Hmwe SS, Okamoto T, Tatsumi T, Takehara T, Chayama K, Wakita T, Koike K, Matsuura Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of miR-122-independent propagation of HCV	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hansen Marianne D., Johnsen Ingvild B., Stiberg Kim A., Sherstova Tatyana, Wakita Takaji, Richard Gabriel Mary, Kandasamy Richard K., Meurs Eliane F., Anthonen Marit W.	4. 巻 114
2. 論文標題 Hepatitis C virus triggers Golgi fragmentation and autophagy through the immunity-related GTPase M	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E3462 ~ E3471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1616683114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 相崎英樹、脇田隆字
2. 発表標題 C型慢性肝炎のウイルス学的著効後の肝組織のウイルス遺伝子
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊則幸、鈴木貴也、伊達朋子、スス・ムエー、Hussein H Aly、相崎英樹、村松正道、脇田隆字
2. 発表標題 感染性を有する4型C型肝炎ウイルスの樹立
3. 学会等名 第28回抗ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyi Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi
2. 発表標題 Hepatitis C virus infection triggers the transactivation of aryl hydrocarbon receptor to rearrange hepatic lipid biosynthesis
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki.
2. 発表標題 Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response (SVR) patients
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazane NISHIOKA, Hirofumi OHASHI, Ryosuke SUZUKI, Hideki AIZAKI, Masamichi MURAMATSU, Takaji WAKITA, Koichi WATASHI
2. 発表標題 Identification of aryl hydrocarbon receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein H Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita
2. 発表標題 Construction of chimeric reporter HCV with efficient production capacity
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊則幸、鈴木貴也、伊達朋子、スス・ムエー、Hussein H Aly、相崎英樹、村松正道、脇田隆字
2. 発表標題 感染性を有する4型C型肝炎ウイルスの樹立
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相崎英樹、村松正道、脇田隆字
2. 発表標題 SVR後の肝組織のウイルス遺伝子およびオルガネラ異常の残存
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Francesc PUIG-BASAGOITI, Masayoshi FUKASAWA, Ryosuke SUZUKI, Koichi WATASHI, Masamichi MURAMATSU, Takaji WAKITA, Hideki AIZAKI
2. 発表標題 Antiviral activity of phospholipase A2 group V (PLA2G5) against HCV
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyi Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Kouji Kuramochi, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptor-cytochrome p450 1a1 pathway regulates hepatic lipid biosynthesis to maximize hepatitis C virus production
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazane Nishioka, Hirofumi Ohashi, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Kouji Kuramochi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Koichi Watashi,
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptor ligands inhibiting the lipid accumulation and hepatitis C virus production
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keigo Yato, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Shogo Nakajima, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Hideki Aizaki, Takanobu Kato, Koji Tamura, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Ryosuke Suzuki
2. 発表標題 Flavivirus subviral particles-based DNA vaccine induces neutralizing antibodies against HCV
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rika Sato, Noriyuki Watanabe, Hussein H Aly, Madoka Koyanagi, Yutaka Arimura, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita
2. 発表標題 Construction of chimeric reporter HCV with efficient production capacity
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriyuki Watanabe, Takaya Suzuki, Tomoko Date, Su Su Hmwe, Hussein H Aly, Hideki Aizaki, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Mohamed El Kassas, Ashraf Tabl, William IV Delaney, Guofeng Cheng, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita
2. 発表標題 Establishment of infectious genotype 4a HCVcc
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇田隆字、相崎英樹
2. 発表標題 ウイルス培養系を用いた肝炎ウイルス研究
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takaji Wakita, Lingbao Kong, Hossam Gewaid, Zheng, Xin, Hideki Aizaki
2. 発表標題 Molecular mechanisms of HCV membrane replication complex formation
3. 学会等名 International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇田隆字
2. 発表標題 最近の目覚ましいC型肝炎治療への道のりとその後
3. 学会等名 中部工大医工融合健康プログラム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takaji Wakita
2. 発表標題 Optimization of hepatitis C virus treatment and post SVR syndrome
3. 学会等名 20th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇田隆字、相崎英樹、渡士幸一
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス基礎研究の過去、現在、未来
3. 学会等名 第122回日本消化器病学会北海道支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaji Wakita
2. 発表標題 Hepatitis C virus replication, treatment optimization and post SVR syndrome
3. 学会等名 Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊則幸、伊達朋子、フセイン・アリ、相崎英樹、脇田隆字
2. 発表標題 Induction of neutralization E2 antibody by immunization of recombinant E2 proteins
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青柳東代, 飯島尋子, Francesc Puig-Basagoiti, Zheng Xin, Yu Ting Kao, Gewaid E. Hossam, 在津拓馬, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 島田紀明, 加藤慶三, 坪田昭人, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹
2. 発表標題 C型慢性肝炎のウイルス学的著効 (SVR) 後の肝実質細胞のオルガネラ異常の解析
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Gewaid HE, Zaitso 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
2. 発表標題 Abnormal organelles were continuously observed in sustained virological response (SVR) patients
3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver - Single Topic Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirofumi Ohashi, Syo Nakajima, Sulyi Kim, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Shinji Kamisuki, Fumio Sugawara, Naoko Ohtani, Takaji Wakita, Koichi Watashi
2. 発表標題 Hepatic aryl hydrocarbon receptor-mediated lipid droplets production regulates the assembly efficacy of hepatitis C virus.
3. 学会等名 24th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriyuki Watanabe, Tomoko Date, Hussein Aly, Hideki Aizaki, Takaji Wakita
2. 発表標題 Induction of neutralization E2 antibody by immunization of recombinant E2 proteins
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----