

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390185

研究課題名(和文)ケミカルライブラリー大規模探索による肝炎ウイルスに対する新規治療法の創成

研究課題名(英文)High throughput screening of chemical library for antiviral compounds for hepatitis viruses

研究代表者

坂本 直哉 (Sakamoto, Naoya)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10334418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、独自に構築したウイルス培養細胞モデルを用いて薬剤スクリーニング技術を遂行し、(1) GPx8がHCV・NS3-4Aプロテアーゼにより切断される宿主因子であるという事をSILAC法による網羅的プロテオーム解析により同定した。(2) HCV感染培養系を用いて、L-carnitine投与によるHCVの複製、粒子形成への影響を詳細に解析し、L-carnitineがHCVの細胞内増殖を抑制せず、粒子径性、分泌を抑制することを示した。本研究で同定された化合物の作用機構の解析・小動物モデルを用いた効果・安全性の検証を進めることによりHCVの新規治療法開発に結びつくものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have conducted a high throughput screening of chemical library for antiviral compounds against hepatitis C and hepatitis B viruses and acquired the following results. 1. GPx8, a host protein, was cleaved by HCV-NS3/4A serine protease and enhanced viral replication in the host cells. 2. L-carnitine suppressed HCV viral assembly by targeting formation of cellular lipid vesicles. With the above results, it is possible that we can constitute novel antiviral therapeutics against hepatitis viruses.

研究分野：消化器内科学

キーワード：肝炎ウイルス

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性慢性肝疾患は国内に約300万人(HCV: 150万人、HBV150万人)が存在し、多くの症例が肝硬変・肝癌に進展する「21世紀の国民病」である。起因ウイルスに対する治療にも背景を共通にした課題が多く存在し、対策が急務となっている。

HCV 感染症に対しては、近年プロテアーゼ阻害薬の導入でウイルス排除率が70%まで向上したが、従来以上に重篤な副作用のため多くの高齢者、肝硬変患者は治療非適応である。さらにIL28B 遺伝子多型に起因する約30%のインターフェロン(IFN)不応症例では薬剤耐性ウイルスの出現を伴い超難治群となる。従ってすべてのウイルス感染ライフサイクルを標的とした治療と、IFN 抵抗性をキャンセルする新たな抗ウイルス療法の創出が必要である。

HBV 感染症は慢性および急性感染を始めとした多彩な臨床像を呈する。健常成人の16%を占めるHBV 既感染者、HBV は肝に潜伏しており一生に渡るHBV 再活性化・重症再発性肝炎の危険を伴っている。HBV 感染の治療は核酸アナログ薬が広く用いられている。しかしこの核酸アナログ薬には以下の問題がある。(1)標的がすべて単一であり、薬剤耐性ウイルスが生まれると複数の薬に交差耐性を生じる。(2)核酸アナログ薬は肝炎発症の引き金となるウイルス蛋白産生を直接抑制するものでないため、効果発現が遅く肝炎重症例に対し効果が限定的である。(3)核酸アナログ薬は終生にわたり継続投与されることから、多剤耐性HBV による肝炎再発とその二次感染が重大な問題となる。以上の問題を補完する新規治療法の開発が強く望まれる。

2. 研究の目的

申請者らは、独自に構築したウイルス培養細胞モデル、および薬剤スクリーニング技術を応用し、ウイルス感染ライフサイクルのすべてのステップ(細胞吸着侵入 増殖 粒子形成排出)を標的とし、薬剤耐性ウイルス・重症急性感染に対しても即効性があり、既存治療を補完しうる新規クラス抗ウイルス療法を創出するための技術基盤を得る。

(1)合成・天然化合物ライブラリーの HCV 増殖、ウイルスエンター、分泌抑制化合物の High-Throughput Screening (HTS):我々はこれまで HCV レプリコンを用い、約2,500種の臨床薬剤、8,000種のランダム化学合成ライブラリーの HCV 増殖抑制効果をスクリーニングし、前述のごとく候補化合物を報告している。本研究ではさらに東京医科歯科大学ケミカルバイオロジーセンター保有の10,000種の合成化合物を対象に HCV レプリコン、蛍光タグ付加 HCV (右図)を用いて HTS を遂行し、候補化合物に関しては構造活性相関、作用機構の解析を行う。

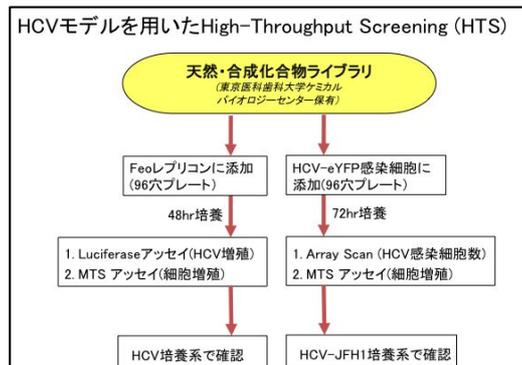
(2)HTS によるインターフェロン作用を増

強する化合物の探索: I/III 型インターフェロン(IFN)は、ウイルス感染の主要な防御機構である。申請者は HTS によりインターフェロンシグナル増強効果を有する天然化合物である Toosendanin を報告している(Watanabe, AAC 2011)。本研究ではそれらの化合物の作用機構を解析すると共に、IFN 誘導性 ISRE プロモーター、IL28B プロモーターレポータープラスミドを用いてインターフェロン応答を増強させる化合物の HTS を展開する。

(3)HBV 感染抑制化合物の探索: (i)HBV 感染ライフサイクルにおける HBX 蛋白の機能および HBV 増殖に重要な機能エピトープを探索し、薬物・合成化合物大規模スクリーニングの標的となる部位を特定する。(ii)HBV 発現細胞株を用いて、合成化合物ライブラリーの HTS を遂行し、主にウイルス蛋白発現抑制作用を有する化合物を探索する。

3. 研究の方法

(1)合成化合物ライブラリーを用いた HCV 増殖抑制効果効果の HTS: HCV Feo レプリコン細胞を96穴プレートに播種し化合物を添加、48時間培養後ルシフェラーゼアッセイ、およびMTSアッセイによりHCV発現レベル、細胞増殖レベルを定量する。



(2)HTS によるインターフェロン発現・応答系を増強する化合物の探索: I 型インターフェロン(IFN)は、生体における主要なウイルス感染防御機構であり、ウイルス侵入等をトリガーとして分泌され、ウイルス蛋白発現・増殖抑制、さらにアポトーシスによる感染細胞排除をもたらす。本研究では IFN 誘導性 ISRE プロモーター、IL28B プロモーターレポータープラスミドを用いてインターフェロン応答を増強させる化合物の HTS を展開する。

(3)HBV 感染抑制化合物の探索: HBV 感染ライフサイクルにおける HBX 蛋白の機能解析: HBX 蛋白は感染細胞の増殖・ウイルス蛋白産生を亢進し、細胞の形質転換を来す。本研究では、各機能ドメインを欠損した HBV ゲノムプラスミドと X 蛋白発現プラスミドを細胞に共導入することで、ウイルス蛋白発現、細胞増殖、細胞内シグナルなどに対する影響を解析する。本研究に使用する HBV 増殖細胞モデルとしては、日本に多く存在する HBV ゲノタイプ

A, B および C 株の 1.2 倍長ゲノムをクローン化した感染粒子形成可能なプラスミドを使用する。ヒト肝癌 Huh7 細胞に HBV プラスミドを遺伝子導入し、transient および stable HBV 発現細胞株を作成する。

4. 研究成果

(1)臨床薬剤・生理活性化合物、多様志向性合成化合物(DOS)ライブラリー4046 化合物のスクリーニングを遂行し、細胞毒性を示さずにレプリコン増殖抑制効果を示す化合物を 23 個抽出した。このうち、HCV-JFH1 細胞培養系において HCV 増殖抑制効果を示す化合物を 4 種同定した。これらは HCV-IRES 翻訳活性には影響せず、HCV 増殖を特異的に阻害している可能性が示唆された。同定された 4 種の化合物それぞれと IFN およびプロテアーゼ阻害薬(BILN2061)との併用効果をレプリコン細胞を用いて解析した。IFN との併用では化合物 A (N'-(morpholine-4-carboxyloxy)-2-(naphthalen-1-yl) acetimidamide, MCNA) が相乗効果、B、C とは相加効果、D とは拮抗効果であった。IFN との併用では化合物 A が相乗効果、B、C とは相加効果、D とは拮抗効果であった。BILN2061 との併用では化合物 B が相乗効果、A、C とは相加効果、D とは拮抗効果であった。

(2) Glutathione peroxidase 8 (GPx8) が HCV・NS3-4A プロテアーゼにより切断される宿主因子であるという事を SILAC 法による網羅的プロテオーム解析により同定した。GPx8 をクローニング後、HCV 生活環への関与を各段階毎に解析した結果、HCV のエントリーや RNA 複製ではなくウイルス粒子産生に関与している事が示唆された。

(3)HCV 感染培養系を用いて、L-carnitine 投与による HCV の複製、粒子形成への影響を詳細に解析し、L-carnitine が HCV の細胞内増殖を抑制せず、粒子径性、分泌を抑制することを示し、それが感染細胞内の脂肪滴減少によることを示した。また、IFN、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV NS5A 阻害剤など抗ウイルス効果が明らかにされている薬剤との相加・相乗効果の有無の検討を行い、相加効果であることを確認した。

HCV キメラリポーターレプリコン系、および蛍光蛋白発現 HCV 培養系を用いたウイルス侵入、増殖、分泌のすべてのステップを標的とした阻害薬のスクリーニング・アッセイシステムは、HCV 生活環のあらゆるステップに対する阻害剤探索や薬効評価への応用が期待される。本研究で同定された化合物の作用機構の解析・小動物モデルを用いた効果・安全性の検証を進めることにより HCV の新規治療法開発に結びつくものと考えられる。以上から抽出された化合物、得られた知見を統合し、HCV 増殖の分子レベルでの理解を深め、新規クラス抗 HCV 薬の開発・実用化に必要な基盤情報の蓄積を行う。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 30 件)

1. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, et al.: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;Epub ahead of print. (査読有) doi: 10.1016/S1473-3099(15)70099-X
2. Jiang X, Kanda T, Nakamoto S, Saito K, Nakamura M, Wu S, Haga Y, Sasaki R, Sakamoto N, Shirasawa H, Okamoto H, Yokosuka O: The JAK2 inhibitor AZD1480 inhibits hepatitis A virus replication in Huh7 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458:908-12. (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.058
3. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H et al.: Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet* 2015; 134:279-89. (査読有) doi: 10.1007/s00439-014-1520-7
4. Chuma M, Terashita K, Sakamoto N: New molecularly targeted therapies against advanced hepatocellular carcinoma: From molecular pathogenesis to clinical trials and future directions. *Hepatol Res* 2014; Epub ahead of print (査読有) doi: 10.1111/hepr.12459
5. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuzaka 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; Epub ahead of print. (査読有) doi: 10.1111/hepr.12421
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, Yatsunami 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; 21:762-8. (査読有)
doi: 10.1111/jvh.12312
7. Nakai M, Seya T, Matsumoto M, Shimotohno K, Sakamoto N, Aly HH: The J6JFH1 strain of hepatitis C virus infects human B-cells with low replication efficacy. *Viral Immunol* 2014; 27:285-94. (査読有)
doi: 10.1089/vim.2013.0140
 8. Matsuura K, Tanaka Y, Watanabe T, Fujiwara K, Orito E, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsunami H, Kusakabe A, Shinkai N, Nojiri S, Joh T, Mizokami M: ITPA genetic variants influence efficacy of PEG-IFN/RBV therapy in older patients infected with HCV genotype 1 and favourable IL28B type. *J Viral Hepat* 2014; 21:466-74. (査読有)
doi: 10.1111/jvh.12171
 9. Huang JT, Tseng CP, Liao MH, Lu SC, Yeh WZ, Sakamoto N, Chen CM, Cheng JC: Hepatitis C virus replication is modulated by the interaction of nonstructural protein NS5B and fatty acid synthase. *J Virol* 2013; 87:4994-5004. (査読有)
doi: 10.1128/JVI.02526-12
 10. Kiyohashi K, Kakinuma S, Kamiya A, Sakamoto N, Nitta S, Yamanaka H, Yoshino K, Fujiki J, Murakawa M, Kusano-Kitazume A, Shimizu H, Okamoto R, Azuma S, Nakagawa M, Asahina Y, Tanimizu N, Kikuchi A, Nakauchi H, Watanabe M: Wnt5a signaling mediates biliary differentiation of fetal hepatic stem/progenitor cells in mice. *Hepatology* 2013; 57:2502-13. (査読有)
doi: 10.1002/hep.26293
 11. Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T: A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2013; 43:35-43. (査読有)
doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01056.x
 12. 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; 85:449-58. (査読有)
doi: 10.1002/jmv.23497
 13. Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, Nakamuta M: Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013; 85:250-60. (査読有)
doi: 10.1002/jmv.23464
 14. Haba S, Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Yatabe Y, Hosoda W, Kawakami H, Sakamoto N: Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol* 2013; 48:973-81. (査読有)
doi: 10.1007/s00535-012-0695-8
 15. Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M: Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology* 2013; 57:46-58. (査読有)
doi: 10.1002/hep.26017
 16. Fujimoto Y, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, de Voogd NJ, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Yamashita A, Tanaka J, Moriishi K: Inhibition of both protease and helicase activities of hepatitis C virus NS3 by an ethyl acetate extract of marine sponge *Amphimedon* sp. *PLoS One* 2012; 7:e48685. (査読有)
doi: 10.1371/journal.pone.0048685
 17. Katsurada T, Kobayashi W, Tomaru U, Baba T, Furukawa S, Ishizu A, Takeda K, Sakamoto N, Asaka M, Takeda H, Kasahara M: Decrease of peripheral

- and intestinal NKG2A-positive T cells in patients with ulcerative colitis. *PLoS One* 2012; 7:e44113. (査読有)
doi: 10.1371/journal.pone.0044113
18. Kawakami H, Isayama H, Kuwatani M, Eto K, Kudo T, Abe Y, Kawahata S, Nakai Y, Sasahira N, Koike K, Kato M: Wire-guided cannulation is not an ideal technique for preventing post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:223; author reply 224. (査読有)
doi: 10.1016/j.gie.2011.11.026
 19. Yamashita A, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Fujita Y, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Tanaka J, Moriishi K: Inhibition of hepatitis C virus replication and viral helicase by ethyl acetate extract of the marine feather star *Alloeocomatella polycladia*. *Mar Drugs* 2012; 10:744-61. (査読有)
doi: 10.3390/md10040744
 20. Li YJ, Wu HH, Weng CH, Chen YC, Hung CC, Yang CW, Wang RY, Sakamoto N, Tian YC: Cyclophilin A and nuclear factor of activated T cells are essential in cyclosporine-mediated suppression of polyomavirus BK replication. *Am J Transplant* 2012; 12:2348-62. (査読有)
doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04116.x
 21. 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; 42:958-65. (査読有)
doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01013.x
 22. Kobayashi T, Hige S, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Nakanishi M, Ogawa K, Chuma M, Sakamoto N, Asaka M: Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2012; 47:1228-37. (査読有)
doi: 10.1007/s00535-012-0579-y
 23. Cheng JC, Yeh YJ, Tseng CP, Hsu SD, Chang YL, Sakamoto N, Huang HD: Let-7b is a novel regulator of hepatitis C virus replication. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:2621-33. (査読有)
doi: 10.1007/s00018-012-0940-6
 24. Sakurai F, Furukawa N, Higuchi M, Okamoto S, Ono K, Yoshida T, Kondoh M, Yagi K, Sakamoto N, Katayama K, Mizuguchi H: Suppression of hepatitis C virus replicon by adenovirus vector-mediated expression of tough decoy RNA against miR-122a. *Virus Res* 2012; 165:214-8. (査読有)
doi: 10.1016/j.virusres.2012.02.003
 25. Nichols DB, Fournet G, Gurukumar KR, Basu A, Lee JC, Sakamoto N, Kozielski F, Musmuca I, Joseph B, Ragno R, Kaushik-Basu N: Inhibition of hepatitis C virus NS5B polymerase by S-trityl-L-cysteine derivatives. *Eur J Med Chem* 2012; 49:191-9. (査読有)
doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.010
 26. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N: Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther* 2012; 17:35-43. (査読有)
doi: 10.3851/IMP1923
 27. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyohashi K, Nitta S, Murakawa M, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Hagiwara M, Watanabe M: Identification of novel N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1315-23. (査読有)
doi: 10.1128/AAC.05764-11
 28. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N: Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 56:602-8. (査読有)
doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.011
 29. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N: Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology* 2012;

55:20-9. (査読有)

doi: 10.1002/hep.24623

30. Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe T, Nishimura-Sakurai Y, Onozuka I, Azuma S, Kakinuma S, Nitta S, Kiyohashi K, Kusano-Kitazume A, Murakawa M, Yoshino K, Itsui Y, Tanaka Y, Mizokami M, Watanabe M, Ochanomizu Liver Conference Study Group:: Association of ITPA gene variant and serum ribavirin concentration with blood cells decline in pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatol Int 2012;Epub ahead of print. (査読有)

[学会発表](計 4 件)

1. Akiko Kusano-Kitazume, Naoya Sakamoto, Yukiko Okuno, Kenichi Mori, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Sayuri Nitta, Miyako Murakawa, Seishin Azuma, Yuki Nishimura-Sakurai, Eiji Tanaka, Masatoshi Hagiwara, Yasuhiro Asahina, and Mamoru Watanabe: Antiviral effects and action mechanism of novel N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds against hepatitis C virus. 63th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-9-2012, Boston, MA, USA. (Poster)
2. Yasuhiro Asahina, Miyako Murakawa, Naoya Sakamoto, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Seishin Azuma, Yuki Nishimura-Sakurai, Sayuri Nitta, Akiko Kusano-Kitazume, Mamoru Watanabe: Impaired IL28B gene induction and poor IL28B promoter activity influenced by the IL28B minor allele are closely associated with a null response to interferon in chronic hepatitis C patients. 63th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-9-2012, Boston, MA, USA. (Poster)
3. Yasuhiro Itsui, Naoya Sakamoto, Goki Suda, Tsunehito Yauchi, Mamoru Watanabe: Antiviral effect of novel interferon-inducible proteins, GBP-1 and IFI-27, against hepatitis C virus replication. 63th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases,

Nov-9-2012, Boston, MA, USA.

(Poster)

4. Yeh YJ, Tseng CP, Hsu SD, Chang YL, Sakamoto N, Huang HD, Cheng JC: Let-7b is a novel regulator of hepatitis C virus replication. J Hepatol 2011; in submission.. 19th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Oct-5-2012, Venice, Italy.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

坂本 直哉(SAKAMOTO, Naoya)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10334418

(2)研究分担者

朝比奈 靖弘(ASAHINA, Yasuhiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号：00422692

(H24年度)