

令和 2 年 4 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09400

研究課題名(和文) B型肝炎ウイルスcccDNA排除を目指した新規抗ウイルス治療の開発

研究課題名(英文) A new development of antivirals for eradication of HBV cccDNA

研究代表者

森川 賢一 (Morikawa, Kenichi)

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：60384377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：HBxはDDB1と結合することにより、E3ユビキチンライゲース機構をハイジャックし、cccDNAに抑制的に働く宿主制限因子を除去している。各遺伝子型(Ae、Bj、C、D)のHBxをクローニングし、DDB1と共遺伝子導入実験を行ったところ、汎遺伝子型でHBxはDDB1と結合し、Smc5/6を分解していることが判明した。DDB1の領域を分割したクローンを作成し、HBxとの結合を免疫沈降法を用いて検討した結果、DDB1内で既知のHBxと結合する領域ではなく、これまで既報にない領域に強い結合を示すことが判明した。現在、DDB1内新規結合領域の同定と、その領域を標的とした新規創薬を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1) HBV cccDNAの合成機序の解明は、急性感染者の感染排除や慢性感染者の新規cccDNAを再生肝細胞で阻害する事へとつながる重要な役割を果たすと考えられる。2) HBV cccDNAの転写活性機序の解析により、RNA干渉(RNAi)に適した標的部位を同定し、RNAiを用いたウイルスmRNAを直接標的とする治療法の開発への展開へと発展することが期待できる。3) HBV cccDNAの代謝機序を検討することにより、本研究の結果は基礎的解析にとどまらず、HBV cccDNAの排除に関与する宿主因子を増強する新規化合物の探索に重要な役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：HBx hijacks the E3 ubiquitin ligase mechanism and eliminates host restriction factors that suppress cccDNA. We have cloned each genotype (Ae, Bj, C, D) of HBx and co-transfection experiment was performed with DDB1. HBx bound to DDB1 degraded Smc5 / 6 in pan-genotypic manner. We generated a series of DDB1 and its derivatives, thereafter we did immuno-precipitation assay of HBx and a series of DDB1. We observed a strong binding to a region not previously reported in DDB1. Currently, we are aiming to identify a new binding region in DDB1 with HBx and to develop a new antivirals targeting newly identified region in DDB1.

研究分野：肝臓病学

キーワード：HBV cccDNA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(2017年当時)使用可能なインターフェロン(IFN)や核酸アナログを使用してもcccDNA排除は得られないことが明らかとなっており、世界中でcccDNA排除を目指したHBV完全治癒に向けた取り組みが行われているが、(2020年現在)依然として困難な状況である。

## 2. 研究の目的

本研究はHBV cccDNAの代謝や制御機構を分子レベルで解明し、cccDNA排除を含めた“完全治癒”を目指した新規治療法の開発を目的とする。

具体的に(1)HBV cccDNAの合成機序を解析する。(2)HBV cccDNAの転写活性機序を明らかにする。(3)HBV cccDNAの代謝機序を調べる。(4)HBV cccDNAの排除に關与する宿主因子を増強する新規化合物の探索を行う。

## 3. 研究の方法

### A. HBV cccDNAの合成機序の解明

HBVウイルス培養系(Hep2.2.15.7細胞)より回収したHBVウイルス粒子をHepG2-NTCP細胞(HBV感染受容細胞)へと感染実験を行い、HBVポリメラーゼ阻害剤を用いて核内で脱核したrelaxed-circular DNA(rcDNA)からcccDNAへの合成がどの程度阻害できるかを、濃度依存的に検討する。また、感染細胞より核分画を抽出し、cccDNA合成群より抽出した成分とcccDNA非合成群より抽出した成分をmicroarrayやプロテオームを用いた網羅的手法を用いて半比較定量的に解析することにより、cccDNA合成に關与する可能性のある宿主因子の同定を行う。

### B. HBV cccDNAの転写活性機序の解析

HBV蛋白のなかでもHBx蛋白は転写活性に重要な役割を果たすと報告されている。これまで既知のHBx蛋白結合エピトープ部位を元にHBxの分子モデリングと分子動態学シミュレーションを行い新規転写調節エピトープについて探索を行う。HBV遺伝子のmRNAやオープンリーディングフレームの重複といった部位は、RNAiに適した標的となるため、同定エピトープを標的としたRNAiの発現プラスミドを用いた細胞およびマウスモデルの実験で転写や翻訳の抑制へと至るかどうか確認する。また抽出した成分をmicroarrayやプロテオームを用いた網羅的手法を用いて半比較定量的に解析し、cccDNA転写活性に關与する可能性のある宿主因子の同定を行う。解析に必要なワークステーション(BL460c Gen8 x16)、ファイルサーバー(243TB, JCS社)、スーパーコンピュータは、北海道大学中央計算施設で保有しており、利用可能な状態にある。

### C. HBV cccDNAの代謝機序の検討

これまで申請者らの検討や既知の分子として、Smc5/6、IFN- $\gamma$ を介したAPOBEC3AおよびLymphotoxin- $\alpha$ レセプター(LTBR)を介したAPOBEC3BがcccDNAの分解に關与しているとの報告があるが、その詳細な機序に関しては依然として不明のままである。具体的には、Smc5/6に関してはHBx-DDB1(既にクローニング済)との共働による分解メカニズムを明らかにする。APOBEC3Aおよび3Bに関しては、クローニングしてタグ化し、IFN- $\gamma$ 刺激下、LTBR刺激下でそれぞれに結合する分子を免疫沈降法により回収し、SDS-PAGEにて分離、ゲルの各バンドをトリプシン消化して質量分析計により同定を行う。同定した関連候補蛋白を組織特異性、細胞内局在、生命情報学的手法を用いて選別を行い、実際に強発現やノックダウンの手法を用いてそれぞれのパートナーの細胞内動態を確認する。

### D. HBV cccDNAの排除に關与する宿主因子を増強する新規化合物の探索

ここまでの検討で得られたHBV cccDNAの合成促進や合成阻害に關与する宿主因子、転写活性化促進や抑制に關与する宿主因子、代謝に促進的または阻害的に關与する宿主因子を随時クローニングし分泌型ルシフェラーゼであるガウシアルシフェラーゼをレポーターとしたハイスクリーンで評価可能な培養細胞システムを構築する。同システムを用いてランダム化学合成化合物ライブラリーや北大低分子化合物ライブラリーを用いて、宿主因子を増強する新規化合物の探索を行う。また同定した化合物は、HBVウイルス培養系を用いて、HBV cccDNAへの効果を検討する。さらにHBV陽性患者の肝組織を用いて、各宿主因子を免疫組織化学法、ウエスタンブロット法、RT-PCR法にて解析し、臨床病理学的特徴を解析する。

## 4. 研究成果

ここまでの検討でHBV cccDNAに關与する宿主因子をいくつか同定できた。特に、HBVの宿主制限因子として、Structural Maintenance of Chromosomes (Smc) 5/6の複合体に着目し、研究を進めた。HBx蛋白がDamage specific DNA binding protein1 (DDB1)と結合することにより、ユビキチンE3リガーゼシステムをハイジャックし、Smc 5/6複合体を分解することにより、自身の持続感染に有利な方向に導いていることが、いくつかの実験系で確認された。HBxとDDB1の結合阻害により、HBV複製の抑制が可能かどうか検討した。遺伝子型Ae、C、DのHBxをクローニ

ングし、細胞内に遺伝子導入したところ、Smc 5/6複合体の分解効率に差異は認められず、この事象は汎遺伝子型に認められることが判明した。次にsiRNAを用いて、DDB1およびSmc 6を抑制したところ、HBVの複製に影響をおよぼすことが判明した。HBxとDDB1の結合部位を確認するため、DDB1の野生型をクローニングした。またDDB1の各構成体を作成し、HBxとDDB1の野生型および各構成体との免疫沈降実験を行った。これまで、HBxとの結合領域が報告されているBPA + 3力所の結合領域を含むクローンより、BPCとHBxの結合が、強いことが確認された。またHBx蛋白が、これまで未知のDDB1のBPC領域と強く結合することが明らかとなった。DDB1のBPC領域内のHBVとの詳細な結合部位を同定し、同部位を標的としたペプチド合成を行い、新規創薬形成の基盤を目指している。DDB1とHBxの結合が阻害できれば、宿主制限因子であるSmc 5/6複合体が回復し、cccDNAの排除に寄与する可能性を有すると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suda Goki, Nakai Masato, Sho Takuya, Kimura Megumi, Shimazaki Tomoe, Maehara Osamu, Shigesawa Taku, Suzuki Kazuharu, Nakamura Akihisa, Ohara Masatsugu, Umemura Machiko, Kawagishi Naoki, Baba Masaru, Natsuizaka Mitsuteru, Morikawa Kenichi, Ogawa Koji, Sakamoto Naoya, for the NORTE Study Group | 4. 巻<br>58              |
| 2. 論文標題<br>The Successful Retreatment with Glecaprevir and Pibrentasvir of Genotype 1 or 2 HCV-infected Hemodialysis Patients who Failed to Respond to NS5A and Protease Inhibitor Treatment   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Internal Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>943 ~ 947 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2169/internalmedicine.2077-18   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sho Takuya, Suda Goki, Kimura Megumi, Shimazaki Tomoe, Maehara Osamu, Shigesawa Taku, Suzuki Kazuharu, Nakamura Akihisa, Ohara Masatsugu, Umemura Machiko, Izumi Takaaki, Kawagishi Naoki, Baba Masaru, Nakai Masato, Natsuizaka Mitsuteru, Morikawa Kenichi, Ogawa Koji, Sakamoto Naoya, for the NORTE Study Group | 4. 巻<br>58              |
| 2. 論文標題<br>Glecaprevir and Pibrentasvir for Japanese Patients with Human Immunodeficiency Virus and Genotype 3 Hepatitis C Virus Coinfection: A Report of Three Cases   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Internal Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>797 ~ 802 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2169/internalmedicine.1856-18  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Morikawa Kenichi, Nakamura Akihisa, Shimazaki Tomoe, Sakamoto Naoya                                     | 4. 巻<br>Volume 12         |
| 2. 論文標題<br>Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir for the treatment of chronic hepatitis C: current evidence | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Drug Design, Development and Therapy  | 6. 最初と最後の頁<br>2749 ~ 2756 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2147/DDDT.S133697  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohara Masatsugu, Ogawa Koji, Suda Goki, Kimura Megumi, Maehara Osamu, Shimazaki Tomoe, Suzuki Kazuharu, Nakamura Akihisa, Umemura Machiko, Izumi Takaaki, Kawagishi Naoki, Nakai Masato, Sho Takuya, Natsuizaka Mitsuteru, Morikawa Kenichi, Ohnishi Shunsuke, Sakamoto Naoya | 4. 巻<br>2               |
| 2. 論文標題<br>L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients With Liver Cirrhosis   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Hepatology Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>906 ~ 918 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/hep4.1207   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Suda Goki, Morikawa Kenichi, Ogawa Koji, Sakamoto Naoya, 他  | 4. 巻<br>54            |
| 2. 論文標題<br>Safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in Japanese hemodialysis patients with genotype 1b hepatitis C virus infection | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Gastroenterology   | 6. 最初と最後の頁<br>78 ~ 86 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00535-018-1495-6   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakai Masato, Ogawa Koji, Takeda Rei, Ohara Masatsugu, Kawagishi Naoki, Izumi Takaaki, Uemura Machiko, Ito Jun, Sho Takuya, Suda Goki, Morikawa Kenichi, Sakamoto Naoya | 4. 巻<br>48                |
| 2. 論文標題<br>Increased serum C-reactive protein and decreased urinary aquaporin 2 levels are predictive of the efficacy of tolvaptan in patients with liver cirrhosis               | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Hepatol Res.  | 6. 最初と最後の頁<br>E311 ~ E319 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/hepr.12988  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Maehara Osamu, Morikawa Kenichi, et al.  | 4. 巻<br>38                |
| 2. 論文標題<br>Fibroblast growth factor-2-mediated FGFR/Erk signaling supports maintenance of cancer stem-like cells in esophageal squamous cell carcinoma | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Carcinogenesis.  | 6. 最初と最後の頁<br>1073 ~ 1083 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/carcin/bgx095  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Suda Goki, Morikawa Kenichi, et al.   | 4. 巻<br>48                |
| 2. 論文標題<br>Add-on effects of fluvastatin in simeprevir/pegylated-interferon/ribavirin combination therapy for patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: A randomized controlled study | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Hepatol Res.  | 6. 最初と最後の頁<br>E146 ~ E154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/hepr.12938  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kawagishi N., Suda G., Onozawa M., Kimura M., Maehara O., Ohara M., Izumi T., Umemura M., Ito J., Nakai M., Sho T., Natsuzaka M., Morikawa K., Ogawa K., Sakamoto N. | 4. 巻<br>24                |
| 2. 論文標題<br>Comparing the risk of hepatitis B virus reactivation between direct-acting antiviral therapies and interferon-based therapies for hepatitis C                       | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>J Viral Hepat.   | 6. 最初と最後の頁<br>1098 ~ 1106 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jvh.12737  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sho Takuya, Nakanishi Mitsuru, Morikawa Kenichi, Ohara Masatsugu, Kawagishi Naoki, Izumi Takaaki, Umemura Machiko, Ito Jun, Nakai Masato, Suda Goki, Ogawa Koji, Chuma Makoto, Meguro Takashi, Nakamura Michio, Nagasaka Atsushi, Horimoto Hiromasa, Yamamoto Yoshiya, Sakamoto Naoya | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>A Phase I Study of Combination Therapy with Sorafenib and 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma  | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Drugs R D.  | 6. 最初と最後の頁<br>381 ~ 388 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s40268-017-0187-7   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suda Goki, Morikawa Kenichi, et al.   | 4. 巻<br>53              |
| 2. 論文標題<br>Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>J Gastroenterol.  | 6. 最初と最後の頁<br>119 ~ 128 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00535-017-1353-y   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshikawa Ayumu, Terashita Katsumi, Morikawa Kenichi, Matsuda Soichiro, Yamamura Takahiro, Sarashina Koichiro, Nakano Shintaro, Kobayashi Yoshimitsu, Sogabe Susumu, Takahashi Kazuhiro, Haba Shin, Oda Hisashi, Takahashi Tatsuro, Miyagishima Takuto, Sakamoto Naoya | 4. 巻<br>10              |
| 2. 論文標題<br>Interferon-free therapy with sofosbuvir plus ribavirin for successful treatment of genotype 2 hepatitis C virus with lichen planus: a case report   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Clin J Gastroenterol.  | 6. 最初と最後の頁<br>270 ~ 273 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12328-017-0742-3  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kawagishi Naoki, Suda Goki, Onozawa Masahiro, Kimura Megumi, Maehara Osamu, Ito Jun, Nakai Masato, Sho Takuya, Natsuizaka Mitsuteru, Morikawa Kenichi, Ogawa Koji, Sakamoto Naoya | 4. 巻<br>67                |
| 2. 論文標題<br>Hepatitis B virus reactivation during hepatitis C direct-acting antiviral therapy in patients with previous HBV infection  | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>J Hepatol.  | 6. 最初と最後の頁<br>1106 ~ 1108 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jhep.2017.04.008  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Morikawa K, Izumi T, Sho T, Suzuki K, Nakamura A, Ohara M, Kawagishi N, Umemura M, Nakai M, Suda G, Ogawa K, Kudo Y, Nishida M, Baba M, Furuya K, Sakamoto N.                      |
| 2. 発表標題<br>Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease patients with a combination of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter by FibroScan. |
| 3. 学会等名<br>The European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kawagishi N, Suda G, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N.  |
| 2. 発表標題<br>Changes in liver steatosis and lipid metabolism accompanied by successful interferon-free DAAs therapy in HCV infected patients; a comprehensive analysis. |
| 3. 学会等名<br>The European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sakamoto N, Ogawa K, Morikawa K, Suda G, Sho T, Nakai M, Suzuki H, Yamagata N, Tanaka Y, Ying W, Tamura Y, Niitsu Y, Maruyama K.   |
| 2. 発表標題<br>Clinical phase 1b study results for safety, pharmacokinetics and efficacy of ND-L02-s0201, a novel targeted lipid nanoparticle delivering HSP47 siRNA for the treatment of Japanese patients with advanced liver fibrosis. |
| 3. 学会等名<br>The European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>梅村真知子, 森川賢一, 坂本直哉.                   |
| 2. 発表標題<br>B型肝炎肝臓における核酸アナログ長期治療によるHBs抗原減少効果の検討. |
| 3. 学会等名<br>第42回日本肝臓学会東部会                        |
| 4. 発表年<br>2018年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森川賢一, 梅村真知子, 坂本直哉.            |
| 2. 発表標題<br>B型肝炎ウイルス発現培養細胞のプロテオメタボロミクス解析. |
| 3. 学会等名<br>第54回日本肝臓学会総会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Morikawa K, Sakamoto N.   |
| 2. 発表標題<br>Hepatitis B virus X protein impairs a host restriction factor via interaction with DDB1 pangenotypically. |
| 3. 学会等名<br>The 2017 International HBV Meeting. (Washington DC, USA) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Morikawa K, Shimazaki T, Izumi T, Umemura M, Nakai M, Suda G, Sakamoto N.  |
| 2. 発表標題<br>Hepatitis B virus infected cell slows down its cell cycle and proliferation by viral protein and replication.            |
| 3. 学会等名<br>The European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. (Amsterdam, Netherlands) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, Kimura M, Maehara O, Ohara M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. |
| 2. 発表標題<br>Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in interferon-free direct-acting antiviral therapies for hepatitis C.                     |
| 3. 学会等名<br>The European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress. (Amsterdam, Netherlands) (国際学会)                                |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Izumi T, Morikawa K, Ando S, Takeda R, Umemura M, Shimazaki T, Kawagishi N, Ohara M, Ito J, Nakai M, Sho T, Suda G, Ogawa K, Sakamoto N. |
| 2. 発表標題<br>Hepatitis B virus X protein modulates host restriction factor via interaction with DDB1.   |
| 3. 学会等名<br>The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Single Topic Conference. (Nagasaki, Japan) (国際学会)                       |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Umemura M, Morikawa K, Ando S, Takeda R, Izumi T, Shimazaki T, Kawagishi N, Ohara M, Ito J, Nakai M, Sho T, Suda G, Ogawa K, Sakamoto N. |
| 2. 発表標題<br>Influence of hepatitis B virus genotypes on innate immune response by impairing Mitochondrial Antiviral Signaling Protein.               |
| 3. 学会等名<br>The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Single Topic Conference. (Nagasaki, Japan) (国際学会)                       |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>森川賢一, 梅村真知子, 坂本直哉.               |
| 2. 発表標題<br>培養細胞を用いたB型肝炎ウイルスによる宿主免疫機構の攪乱の解析. |
| 3. 学会等名<br>第53回日本肝臓学会総会. (広島県広島市)           |
| 4. 発表年<br>2017年                             |

## 〔図書〕 計4件

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>森川賢一               | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>(株)南江堂             | 5. 総ページ数<br>881 |
| 3. 書名<br>今日の処方. 改訂第6版. C型肝炎. |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Doi H, Morikawa K, Kanto T.                         | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>John Wiley & Sons, Ltd.                             | 5. 総ページ数<br>8   |
| 3. 書名<br>Immunity against hepatitis B virus and HBV vaccines. |                 |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名<br>森川賢一、坂本直哉.                                | 4. 発行年<br>2017年          |
| 2. 出版社<br>医薬ジャーナル社                                  | 5. 総ページ数<br>195(149-155) |
| 3. 書名<br>C型肝炎-新薬開発の展望. B型・C型肝炎の抗ウイルス療法-最前線の治療エッセンス. |                          |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>森川賢一、坂本直哉.   | 4. 発行年<br>2018年           |
| 2. 出版社<br>メディカルレビュー社   | 5. 総ページ数<br>1037(309-312) |
| 3. 書名<br>C型慢性肝炎・C型肝炎硬変. 日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE2018 2019. |                           |

## 〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野  
<http://halo.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 坂本 直哉<br><br>(SAKAMOTO NAOYA)<br><br>(10334418) | 北海道大学・医学研究院・教授<br><br><br><br>(10101)  |    |
| 研究分担者 | 須田 剛生<br><br>(SUDA GOKI)<br><br>(20447460)      | 北海道大学・大学病院・特任助教<br><br><br><br>(10101) |    |