

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390226

研究課題名（和文） 宿主・ウイルスを標的とした抗HCV薬剤・化合物の大規模スクリーニング

研究課題名（英文） High-throughput screening of virus- and host-targeted suppressors of HCV infection

研究代表者

坂本 直哉（SAKAMOTO NAOYA）

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：10334418

研究成果の概要（和文）：

我々は HCV 増殖に関連する宿主因子の探索を遂行し、以下の結果を得た。(1)replicon 細胞を用いて 8,000 種の化合物ライブラリーから 5 個のエポキシ誘導体を同定した。(2) 4,000 種の化合物をスクリーニングし、HCV 感染を抑制する 5 種の化合物を同定した。(3) SR タンパクキナーゼを標的とした抗 HCV 分子 4 個を同定した。以上の知見より、新規クラス抗 HCV 療法薬剤の開発を目標に引き続き研究を遂行する。

研究成果の概要（英文）：

In the present study period, we have conducted high-throughput and comprehensive screening of drugs, physiologically active compounds and small synthetic compounds that suppress HCV replication by using HCV infection and replication cell culture. (1) By using HCV Feo replicon, we conducted cell-based screening of 8,000 diversity-oriented synthesis (DOS) compounds. We initially selected 41 compounds that suppress HCV replication and further validation identified 5 epoxide compounds that had low IC50. (2) We screened 4,000 synthetic compounds and identified 5 compounds that suppress HCV replicon and HCV-JFH1 cell culture. We further conducted structure-activity relation (SAR) analyses and identified essential molecular structure for the antiviral activity. (3) We screened serine-rich (SR) protein kinases and identified 4 anti-HCV compounds. By integrating above results, we will further give better understanding of HCV infection life cycle and molecular targets of antiviral activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：C型肝炎、レプリコンシステム

## 1. 研究開始当初の背景

● 慢性 HCV 感染症は、現在我が国だけでも 150 万人の患者がおり、肝硬変・肝癌の超高危険群である。現在インターフェロン大量投与を基軸とした治療が行われているが、そのウイルス排除率は高々 50% 程度である。さらに、インターフェロン投与に伴う副作用のため、多くの高齢者、肝硬変症例等は治療非適応となっている。以上より HCV 持続感染・肝障害発症の分子機構の理解、およびインターフェロンに代わる新規クラス治療薬剤の開発が急務である。HCV は最近まで安定した培養細胞系がなく研究の障害となっていたが、近年、細胞内ウイルス複製機構を培養細胞にて安定して再現する HCV レプリコンシステム (Lohmann, 1999 Science)、さらに、HCV-JFH1 培養細胞系が開発され (Wakita, 2005 Nature Medicine)、現在ウイルス増殖機構解明、抗ウイルス療法開発の強力なツールとなっている。

## 2. 研究の目的

申請者らは、以上の HCV 感染・増殖細胞モデルを用いて HCV 感染過程のすべてのステップ (細胞吸着侵入→増殖→粒子形成排出) を総体的に解析し、以下の技術的課題の達成を目標とする。

(1) 臨床薬剤・生理活性化合物、多様志向性合成化合物 (DOS) ライブラリーの抗ウイルス作用の大規模スクリーニングとその作用経路の解析

● 現在使用されている臨床薬または生理活性の知られている化合物からウイルス増殖に影響を与えるものを抽出・同定することにより、直接抗ウイルス薬として臨床応用または既知の作用経路に照らした解析研究が可能となる。我々はキメラリポーター・レプリコン系を用い、約 2,500 種の臨床薬剤、生理活性化合物ライブラリーの抗ウイルス薬剤の High-Throughput Screening (HTS) を行い、ウイルス増殖を特異的に抑制、または亢進する 52 種の化合物を同定した (Gastroenterology, 2007)。本研究では、さらに多くの化合物ライブラリーの HTS を展開し抗ウイルス分子の探索・機能解析を進める。

● 多様志向性合成 (Diversity Oriented Synthesis, DOS) とは、基本化合物から段階的な残基付加反応を繰り返し多様な構造の化合物を合成する手法であり、実質的に無限に多様な化合物を合成することが可能である。我々は約 8,000 種の DOS ライブラリーの抗 HCV 効果をスクリーニングし、特異的に HCV 増殖を抑制する 5 個のエポキシ誘導体を同定している。これらの結果を基に引続き HTS と作用標的分子の探索を展開する。

(2) インターフェロン発現・応答系に関連する標的宿主蛋白の探索とインターフェロン作用増強薬の抗ウイルス効果の検証

我々は自然免疫系の解析に適した複数の細胞株で樹立した HCV レプリコン発現細胞を用いて、NS4B 蛋白などの IRF3/IFN 応答経路の抑制機構とそのエピトープの特定・解析を進め、NS4B の機能を阻害する化合物・宿主蛋白を HTS 等の手法を用い探索する。さらに当施設で同定された、インターフェロン応答を増強させる化合物についてその作用点、細胞・動物モデルを用いた抗ウイルス効果・安全性について検討を進める。

(3) RNA 編集に関連するリン酸化酵素阻害薬ライブラリーの抗ウイルス効果のスクリーニングと作用機構の解析

申請者、および研究協力者萩原らはこれまで mRNA 転写後スプライシングに関わるリン酸化酵素抑制薬の合成ライブラリーを用いて HCV 増殖・粒子形成を抑制する化合物のスクリーニング、およびその作用機構の解析を行う。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床薬剤・生理活性化合物ライブラリー、多様性志向型の合成化合物 (DOS) ライブラリーの抗ウイルス作用のハイ・スループット・スクリーニング (HTS) とその作用機構の解析

薬剤・化合物ライブラリーは米国 Chembio 社より供与され、Dr. Raymond Chung との共同にて遂行する。HCV レプリコン細胞の樹立、条件設定を坂本らが先行し、一次スクリーニングを Chung が担当、抽出された候補化合物の HCV 培養系での検証、作用機構の解析を坂本らが遂行する。現在、レプリコン系を用いた約 2,500 種の薬剤、化合物ライブラリーの HTS により、ウイルス増殖抑制・亢進薬としてする 52 種の化合物を同定した (Gastroenterology, 2007)。このうち未だ報告されていない、PDE5 阻害薬、および p38 MAP キナーゼ阻害薬について、作用に関連する細胞内シグナル伝達系関連蛋白の解析を進める。

(2) 細胞内インターフェロン発現・応答系と HCV との相互作用の解析

免疫沈降・免疫染色による解析：NS4B 蛋白について小胞体膜上での Cardif, RIG-I との相互作用を解析するため、両分子の発現プラスミド導入を行いそれぞれの tag に対する抗体を用いて免疫沈降による解析を行う。

(3) RNA 編集に関連するリン酸化酵素群を標的とした低分子ライブラリーの抗ウイルス効果のスクリーニングと作用機構の解析

リン酸化酵素抑制薬の合成ライブラリーを用いて HCV 増殖・粒子形成を抑制する化合物のスクリーニング、およびその作用機構の解析を行う。抗ウイルス効果の確認された薬剤についてその作用を解析するため標的キナーゼの強制発現・ノックダウンによりその効果を確認する。

### (3) インターフェロン作用増強薬化合物の抗ウイルス効果の検証

我々は HCV レプリコン系およびインターフェロン誘導性レポーター (ISRE) 発現系を用いた小分子のスクリーニングによりインターフェロン $\alpha$  による宿主細胞の応答を増強する数種類の分子を同定している。これらはインターフェロン添加による細胞内での ISRE 依存性転写活性可能を増強し、HCV レプリコンのインターフェロン感受性も亢進させることを確認している。本研究で我々は、同薬剤がインターフェロン応答系のどのステップに作用しているのかを解析する。

## 4. 研究成果

当該研究期間において我々は、HCV 感染・増殖細胞モデルを用いて薬剤・生理活性化合物・短鎖ペプチドの抗ウイルス作用の網羅的スクリーニング、および HCV 増殖に関連する宿主因子の探索を遂行し、以下の結果を得た。

(1) HCV-Feo replicon 細胞を用いて Diversity-Oriented Synthesis (DOS) 法で合成した 8,000 種の化合物のスクリーニングを施行し、HCV 増殖を抑制する 41 種の化合物を同定し、構造活性相関解析に IC<sub>50</sub> の優れた 5 個のエポキシ誘導体を同定した。さらに新たな化学合成ライブラリーの 4,000 種の化合物をスクリーニングし、HCV replicon 増殖、HCV-JFH1 感染を抑制する 5 種の化合物を同定し、構造類似化合物のスクリーニングを追加し構造活性相関があることを確認した。

(2) SR タンパク質特異的キナーゼを標的とした小分子ライブラリーのスクリーニングを行い、特異的な抗 HCV 活性を持つ分子 4 個を同定した。今後これらの知見を統合し、HCV 感染サイクルにおけるウイルスおよび宿主蛋白相互作用の細胞・分子レベルでの理解を深め、新規クラス抗 HCV 療法薬剤の開発・実用化に必要な基盤情報の蓄積を到達目標とし引き続き研究を遂行する。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新たな抗ウイルス薬剤の開発につながると思われる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 27 件)

1. Yamashita A, Abdus K, 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, Thuneda 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*. *Marine Drugs* in press.
2. 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 Research* 2012; *Epub ahead of Print*. DOI: 10.1016/j.virusres.2012.02.003.
3. Cheng J-C, 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; *Epub ahead of Print*. DOI: 10.1007/s00018-012-0940-6.
4. 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; 49:191-199.
5. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyonashi 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 Agent Chemother*; 2012; 56(3):1315-1323.
6. Yoshida T, Takayama K, Kondoh M, Sakurai F, Tani H, Sakamoto N, Matsuura Y, Mizuguchi H, Yagi K: Use of human hepatocyte-like cells derived from induced pluripotent stem cells as a model for hepatocytes in hepatitis C virus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 416(1-2):119-124.
7. Takaya D, Yamashita A, Kamijo K, Gomi J, Ito M, Maekawa S, Enomoto N, Sakamoto N, Watanabe Y, Arai R, Umeyama H, Honma T, Matsumoto T, Yokoyama S: A new method for induced fit docking

- (GENIUS) and its application to virtual screening of novel HCV NS3-4A protease inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011; 19(22):6892-6905.
8. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M: Genome-wide association study identified ITPA/DDR1G1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Human Molecular Genetics* 2011; 20 (17):3507-3516.
  9. Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N: Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One* 2011;6 (9):e24514.
  10. Yoshida T, Kondoh M, Ojima M, Mizuguchi H, Yamagishi Y, Sakamoto N, Yagi K: Adenovirus vector-mediated assay system for hepatitis C virus replication. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(10):e64.
  11. Funaoka Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Suda S, Watanabe T, Nitta S, Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, and Watanabe M: Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91. *J Virol* 2011; 85(12):5986-5994.
  12. Watanabe T, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Itsui Y, Nishimura-Sakurai Y, Ueyama M, Funaoka Y, Kitazume A, Nitta S, Kiyohashi K, Murakawa M, Azuma S, Tsuchiya K, Oooka S, Watanabe M: The inhibitory effect on hepatitis C virus infection of a triterpenoid compound, with or without interferon-alpha. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(6):2537-2545.
  13. Yamamoto M, Sakamoto N, Nakamura T, Itsui Y, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Azuma S, Tsuchiya K, Kato T, Wakita T, Watanabe M: Studies on virus kinetics using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus cell culture. *Hepatology Res* 2011;41:258-269.
  14. Toyoda M, Kitaoka A, Machida K, Nishinakagawa T, Yada R, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Sakamoto N, Shiota G, Nakamuta M, Nakashima M, Enjoji M: Association between lipid accumulation and the cannabinoid system in Huh7 cells expressing HCV genes. *Int J Mol Med* 2011;27:619-624.
  15. Suda G, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Tasaka-Fujita M, Funaoka Y, Watanabe T, Nitta S, Kiyohashi K, Azuma S, Kakinuma S, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Watanabe M: IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones. *Virology* 2010;407:80-90.
  16. Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M: ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 2010;40:1063-1071.
  17. Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Kiyohashi K, Kitazume A, Tsuchiya K, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Wakita T, Watanabe M: Cell culture and in vivo analyses of cytopathic hepatitis C virus mutants. *Virology* 2010;405:361-369.
  18. Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J: Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS Lett* 2010;584:707-712.
  19. Karakama Y, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Oooka M, Azuma S, Tsuchiya K, Onogi H, Hagiwara M, Watanabe M: Inhibition of hepatitis C virus replication by a specific inhibitor of serine-arginine-rich protein kinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3179-3186.
  20. Wang SY, Tseng CP, Tsai KC, Lin CF, Wen CY, Tsay HS, Sakamoto N, Tseng CH, Cheng JC: Bioactivity-guided screening identifies pheophytin a as a potent anti-hepatitis C virus compound from *Lonicera hypoglauca* Miq. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;385:230-235.
  21. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura

- M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
22. Tai AW, Benita Y, Peng LF, Kim SS, Sakamoto N, Xavier RJ, Chung RT: A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication. *Cell Host Microbe* 2009;5:298-307.
  23. Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Suda G, Mishima K, Onuki Y, Yamamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Kanai T, Tsuchiya K, Watanabe M: Two flavonoids extracts from *Glycyrrhizae radix* inhibit in vitro hepatitis C virus replication. *Hepatol Res* 2009;39:60-69.
  24. Sakamoto N, Wu GY: Prospects for future therapy of hepatitis C virus infection. *Future Virology* 2009;4:453-462.
  25. Sakamoto N, Watanabe M: New therapeutic approaches to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2009;44:643-649.
  26. Itsui Y, Sakamoto N, Kakinuma S, Nakagawa M, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Suda G, Karakama Y, Mishima K, Yamamoto M, Watanabe T, Ueyama M, Funaoka Y, Azuma S, Watanabe M: Antiviral effects of the interferon-induced protein guanylate binding protein 1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein. *Hepatology* 2009;50:1727-1737.
  27. Chatterji U, Bobardt M, Selvarajah S, Yang F, Tang H, Sakamoto N, Vuagniaux G, Parkinson T, Gally P: The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication. *J Biol Chem* 2009;284:16998-17005.
- [学会発表] (計 10 件)
1. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Yamamoto M, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyohashi K, Nitta S, Murakawa M, Hagiwara M, Watanabe M: A high-content screening assay using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus reveals candidates for small molecule inhibitors of viral entry. 62th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-4-2011, San Francisco, CA. (Poster #383)
  2. Takeshi Yoshida, Fumi Satoh, Watari Akihiro, Masuo Kondoh, Hiroyuki Mizuguchi, Naoya Sakamoto, Kiyohito Yagi: Development of an RNA polymerase I-driven adenoviral vector and its application in an HCV replication assay. 18th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-8-2011, Seattle, WA.
  3. Naoya Sakamoto, Yusuke Funaoka, Goki Suda, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Mamoru Watanabe: Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91. 18th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-8-2011, Seattle, WA.
  4. Sayuri Nitta, Naoya Sakamoto, Megumi Tasaka-Fujita, Kei Kiyohashi, Akiko Kusano-Kitazume, Miyako Murakawa, Kouhei Yoshino, Kako Mishima, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Mamoru Watanabe: HCV-NS4B targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immune response. 18th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-8-2011, Seattle, WA.
  5. Yoshiaki Yamagishi, Takeshi Yoshida, Masuo Kondoh, Hiroyuki Mizuguchi, Naoya Sakamoto, Akihiro Watari, Kiyohito Yagi: Development of RNA pol-driven adenovirus vector expressing hepatitis C virus replicon. Experimental Biology 2011, Apr-13-2011, Washington, DC.
  6. Akiko Kusano-Kitazume, Naoya Sakamoto, Yuko Sekine-Osajima, Seishin Azuma, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Yuki Nishimura-Sakurai, Yukiko Okuno, Masatoshi Hagiwara, and Mamoru Watanabe: Identification of Novel Small Molecules Inhibitors of Hepatitis C Virus Replication Using a Cell-Based High-Throughput Screen. 17th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-9-2010, Yokohama, Japan.
  7. Takako Watanabe, Naoya Sakamoto, Mina Nakagawa, Yasuhiro Itsui, Yuki Nishimura-Sakurai, Megumi Tasaka-Fujita, Yuko Sekine-Osajima, and Mamoru Watanabe: The inhibitory effect of triterpenoid compound with or without interferon $\alpha$  on Hepatitis C virus infection. 17th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-9-2010, Yokohama, Japan.
  8. Yusuke Funaoka, Naoya Sakamoto, Goki

- Suda, Yasuhiro Itsui, Mina Nakagawa, Kako Mishima, Yuko Karakama, Machi Yamamoto, Cheng-Hsin Chen-Azuma, Sei Kakinuma and Mamoru Watanabe: In-vitro replication and interferon sensitivity of core aa 70 and 91 mutant HCV cell culture. 60th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Oct-30-2009, Boston, MA.
9. Goki Suda, Naoya Sakamoto, Yasuhiro Itsui, Mina Nakagawa, Kako Mishima, Yuko Karakama, Machi Yamamoto, Cheng-Hsin Chen, Sei Kakinuma, Kazuaki Chayama, Michio Imamura and Mamoru Watanabe: In-vitro and in-vivo Characterization of a new genotype 2b HCV clone and 2b/JFH1 intergenotypic chimera and analyses of the factor that regulate interferon sensitivity. 60th. Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Oct-30-2009, Boston, MA.
10. Kako Mishima, Naoya Sakamoto, Yuko Sekine-Osajima, Mina Nakagawa, Megumi Tasaka, Yuki Nishimura-Sakurai, Yasuhiro Itsui, Takaji Wakita, and Mamoru Watanabe: Establishment and genetic analyses of cytopathogenic HCV-JFH1 mutants by plaque-forming assay. 16th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Oct-3-2009, Nice, France.

[図書] (計 1 件)

1. 坂本直哉、横田隆徳: siRNA による C 型肝炎遺伝子治療. バイオ医薬品の開発技術とシーズ 2009 年 3 月、シーエムシー出版 p246-251.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: C 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する医薬組成物

発明者: 坂本直哉、渡辺守、北詰晶子、萩原正敏、奥野友紀子

権利者: 東京医科歯科大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-194082

出願年月日: 平成 23 年 9 月 6 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂本 直哉 (SAKAMOTO NAOYA)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄付講座教員  
研究者番号: 10334418

### (2) 研究分担者

中川 美奈 (NAKAGAWA MINA)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 30401342

東 正新 (AZUMA SEISHIN)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 10376783

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 10175127

### (3) 連携研究者

藤田(田坂) めぐみ (FUJITA TASAKA MEGUMI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任助教  
研究者番号: 50510369