

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 6月12日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390235

研究課題名（和文）臨床的に治療抵抗性な遺伝子型1bのC型肝炎ウイルス培養系樹立とその解析

研究課題名（英文）Cell culture system for genotype1b hepatitis C virus

研究代表者

脇田 隆字（WAKITA TAKAJI）

国立感染症研究所・ウイルス第二部・部長

研究者番号：40280789

研究成果の概要（和文）：C型肝炎ウイルス(HCV)感染症は持続感染化して慢性肝炎から肝硬変、肝臓癌に至る疾患を引き起こす。特に遺伝子型1bかつ高ウイルス量症例では50-60%の治癒率であり、いまだ十分ではない。本研究では、臨床的に治療が困難な遺伝子型1bのC型肝炎ウイルスのウイルス感染性クローンを樹立することにより、治療抵抗性に関する遺伝子領域を解析し、遺伝子型1b HCVの治療抵抗性の分子機構を解明することを目標とした。構築した遺伝子型1bの感染性ウイルス粒子を産生する全長ウイルス構築を用いて感染性ウイルス産生を検討した。野生型構築に比べて、適合変異を導入した構築ではウイルス産生能の向上が観察できた。全長ウイルスゲノム導入細胞の継続培養ではウイルス感染細胞が徐々に減少し、2-3ヶ月の培養を経て上清中のウイルスがほとんど検出不能となった。さらにウイルスゲノムに導入する変異の組み合わせを検討することにより、最も感染性ウイルス産生能の高い遺伝子型1bのウイルス構築を樹立した。この実験系により、ウイルスゲノム導入細胞の培養上清中にウイルス粒子が分泌される。分泌されたウイルス粒子はnaiveな培養細胞に感染性があることを観察した。また、遺伝子型1bのウイルスゲノムの一部を遺伝子型2aのJFH-1株の遺伝子に組換えたキメラウイルスゲノムを作製し、NS5bを遺伝子型1bに組換えたウイルス構築を作製した。この組換えウイルスを使用して、ポリメラーゼ阻害剤の感受性プロファイルを検討した。これらの組換えウイルスは遺伝子型1bの抗ウイルス薬開発、薬剤耐性ウイルス解析に有用である。

研究成果の概要（英文）：Hepatitis C virus (HCV) infection causes chronic liver diseases and is a worldwide health problem. Despite the increasing demand for the knowledge of viral replication and pathogenesis, detail analysis of viral life cycle has been hampered by the lack of efficient viral culture system. In this study, we aimed to establish genotype1b HCV culture system since genotype1b infection is most prevalent and resistant for interferon therapy. We isolate a new genotype1b HCV clone and constructed full-length cDNA of viral genome. By introduction of adaptive mutants, we could observe viral replication and infectious virus particle formation and secretion. We also constructed chimeric virus using genotype 1b and 2a. With this chimeric virus constructs, we analyzed the anti-viral sensitivity profiles. In conclusion, genotype1b HCV culture system is useful and important for anti-viral development and analysis of drug resistant profile of HCV.

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	0	5,100,000
2010年度	4,600,000	0	4,600,000
2011年度	4,000,000	0	4,000,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	0	13,700,000

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：肝臓学

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)は日本では200万人、世界中で1700万人にのぼる感染者が存在する。また、HCVは感染すると高率に持続感染化し、多くの症例で慢性肝炎から肝細胞癌を発症する重大な感染症である。しかし、その治療はインターフェロンおよびリバビリン以外になく、その効果はいまだ不十分である。培養細胞によるHCVの良好なウイルス培養系が無いことが新たな治療法の開発の妨げになってきた。2005年に我々が遺伝子型2aのJFH-1株を用いることにより、世界で初めて培養細胞で増殖可能な実験系を確立した。この実験系によりHCVは培養細胞でウイルスを培養するという最も基本的なウイルス学的研究が初めて可能となり、HCVの基礎研究は飛躍的に進歩した。しかし、わが国および欧米で最も症例数が多く、治療に抵抗性である遺伝子型1bのウイルス株を効率よくウイルス培養する実験系は報告されておらず、遺伝子型1bのHCVの特徴を解析する方法はなかった。

2. 研究の目的

HCV感染は持続感染化して慢性肝炎から肝硬変、肝臓癌に至る疾患を引き起こす。インターフェロンとリバビリンの併用療法の進歩により、HCV感染症の治癒率は向上してきた。この治療法副作用も多く、投与患者に負担も大きい。特に遺伝子型1bかつ高ウイルス量症例では50-60%の治癒率であり、いまだ十分な治療効果とは言えない。このため、プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤の導入が期待されている。HCVのインターフェロン感受性は遺伝子型による違いや、同じ遺伝子型1bの中でもコア領域のアミノ酸配列の違いや、NS5A領域のISDRの配列による差が臨床的に指摘されているが、その詳細な分子機構に関しては不明である。ウイルス株による治療感受性の違いに関す

る分子機構を詳細に検討することにより、感染しているウイルス株に適した治療法の開発や選択が期待できる。このために、実験室内で遺伝子型1bのHCVを解析することが必要である。しかし、従来HCVはウイルス培養系が存在せず、感染性ウイルスを用いた研究ができなかった。我々が分離したJFH-1株は培養細胞で感染および増殖複製が世界で初めて可能であることを報告したが、JFH-1株は遺伝子型2aのHCV株である。そこで本研究では、臨床的に治療が困難な遺伝子型1bのC型肝炎ウイルスのウイルス感染性クローンを樹立することにより、治療抵抗性に関する遺伝子領域を解析し、遺伝子型1b HCVの治療抵抗性の分子機構を解明することを目標とした。

3. 研究の方法

遺伝子型1bのウイルスゲノムクローニングとcDNA構築:急性肝炎の血清からウイルスゲノムをクローニングした。RT-PCR法によりウイルスゲノムを増幅し、プラスミドにクローニングした。

レプリコンの作成とレプリコン細胞の樹立:ネオマイシン耐性遺伝子およびEMCV IRESを導入したレプリコンを作成した。レプリコンRNAをHuh7細胞へ導入する。G418による選択培養をおこない、3-4週間後にレプリコン細胞をクローニングした。

レプリコン細胞の解析および適合変異の同定:樹立したレプリコン細胞からレプリコンRNAの塩基配列を解析して、適合変異を同定した。

適合変異を導入した全長ウイルスcDNAの構築と解析:適合変異を組み合わせ、全長ウイルスcDNAに導入した。複製効率の最も良い適合変異を確認した。その適合変異を持つ全長ウイルスRNAの導入に

よりウイルス産生を確認した。

4. 研究成果

急性肝炎患者血清からウイルスゲノムをクローニングし、レプリコンを構築した。レプリコン複製細胞を分離し、ウイルスゲノム上の適合変異を同定した。さらにレプリコンで同定した適合変異および既報のウイルス複製効率を向上させる変異を単独あるいは組み合わせ、全長ウイルスゲノムに導入した。変異導入ウイルスゲノムは培養細胞中で自律増殖が可能となり、培養上清中に感染性ウイルス粒子を分泌した。しかし、これまでに報告した遺伝子型 2a の JFH-1 株と比較するとその感染性がかなり低いため、培養細胞によるウイルスの経代には至らなかった。

構築した遺伝子型 1 b の感染性ウイルス粒子を産生する全長ウイルス構築を用いて感染性ウイルス産生を検討した。野生型構築に比べて、適合変異を導入した構築ではウイルス産生能の向上が観察できた。しかし、全長ウイルスゲノム導入細胞の継続培養ではウイルス感染細胞が徐々に減少し、2-3ヶ月の培養を経て上清中のウイルスがほとんど検出不能となった。従って、短期間のウイルス増殖実験は可能であるが、長期にわたる持続感染実験はいまだに困難である。そこで、全長ウイルスゲノム導入後、長期間培養した細胞をクローニングし、ウイルスゲノム持続複製細胞を樹立した。この細胞中ではウイルスゲノムが持続複製していたが、感染性ウイルスの産生はほとんど検出できなかった。また、遺伝子型 2a の JFH-1 株の遺伝子に組換えたキメラウイルスゲノムを作製し、どの遺伝子領域が持続的な複製に重要かを解析した。その結果、NS3 および NS5b 領域遺伝子の組換えでは複製が全く無くなるが、それ以外の領域は組換え可能であることが明らかとなった。

そこで、ウイルスゲノムに導入する変異の組み合わせを検討することにより、最も感染性ウイルス産生能の高い遺伝子型 1b のウイルス構築を樹立した。この実験系により、ウイルスゲノム導入細胞の培養上清中にウイルス粒子が分泌される。分泌されたウイルス粒子は naive な培養細胞に感染性があることを観察した。また、遺伝子型 1 b のウイルスゲノムの一部を遺伝子型 2a の JFH-1 株の遺伝子に組換えたキメラウイルスゲノムを作製し、NS5b を遺伝子型 1b に組換えたウイルス構築を作製した。この組換えウイルスを使用して、ポリメラーゼ阻害剤の感受性プロファイルを検討した。これらの組換えウイルスは遺伝子型 1b

の抗ウイルス薬開発、薬剤耐性ウイルス解析に有用である。

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 36 件)

- 1: Hazari S, Chandra PK, Poat B, Datta S, Garry RF, Foster TP, Kousoulas G, Wakita T, Dash S. Impaired antiviral activity of interferon alpha against hepatitis C virus 2a in Huh-7 cells with a defective Jak-Stat pathway. *Virology*. 2010 7(1):36.
- 2: Ishibashi M, Wakita T, Esumi M. 2',5'-Oligoadenylate synthetase-like gene highly induced by hepatitis C virus infection in human liver is inhibitory to viral replication in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 392(3):397-402.
- 3: Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res*. 2010 85(3):520-524.
- 4: Angus AG, Dalrymple D, Boulant S, McGivern DR, Clayton RF, Scott MJ, Adair R, Graham S, Owsianka AM, Targett-Adams P, Li K, Wakita T, McLauchlan J, Lemon SM, Patel AH. Requirement of cellular DDX3 for hepatitis C virus replication is unrelated to its interaction with the viral core protein. *J Gen Virol*. 2010 91(1):122-32.
- 5: Seronello S, Ito C, Wakita T, Choi J. Ethanol enhances hepatitis C virus replication through lipid metabolism and elevated NADH/NAD⁺. *J Biol Chem*. 2010, 285(2):845-54.
- 6: Abe K, Ikeda M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. HCV genotype 1b chimeric replicon with NS5B of JFH-1 exhibited resistance to cyclosporine A. *Arch Virol*. 2009;154(10):1671-7.
- 7: Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T. Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):4141-3.
- 8: Murakami Y, Noguchi K, Yamagoe S, Suzuki T, Wakita T, Fukazawa H. Identification of bisindolylmaleimides and indolocarbazoles as inhibitors of HCV

- replication by tube-capture-RT-PCR. *Antiviral Res.* 2009 Aug;83(2):112-7.
- 9: Dansako H, Ikeda M, Ariumi Y, Wakita T, Kato N. Double-stranded RNA-induced interferon-beta and inflammatory cytokine production modulated by hepatitis C virus serine proteases derived from patients with hepatic diseases. *Arch Virol.* 2009;154(5):801-10.
- 10: Weng L, Du J, Zhou J, Ding J, Wakita T, Kohara M, Toyoda T. Modification of hepatitis C virus 1b RNA polymerase to make a highly active JFH1-type polymerase by mutation of the thumb domain. *Arch Virol.* 2009;154(5):765-73.
- 11: Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. *J Virol.* 2009 May;83(10):5137-47.
- 12: Park CY, Jun HJ, Wakita T, Cheong JH, Hwang SB. Hepatitis C virus nonstructural 4B protein modulates sterol regulatory element-binding protein signaling via the AKT pathway. *J Biol Chem.* 2009 Apr 3;284(14):9237-46.
- 13: Hishiki T, Shimizu Y, Tobita R, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, Wakita T, Baumert TF, Miyanari Y, Shimotohno K. Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J Virol.* 2010 84(22):12048-57.
- 14: von dem Bussche A, Machida R, Li K, Loevinsohn G, Khander A, Wang J, Wakita T, Wands JR, Li J. Hepatitis C virus NS2 protein triggers endoplasmic reticulum stress and suppresses its own viral replication. *J Hepatol.* 2010 53(5):797-804.
- 15: 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(2):361-9.
- 16: Podevin P, Carpentier A, Pène V, Aoudjehane L, Carrière M, Zaïdi S, Hernandez C, Calle V, Méritet JF, Scatton O, Dreux M, Cosset FL, Wakita T, Bartenschlager R, Demignot S, Conti F, Rosenberg AR, Calmus Y. Production of infectious hepatitis C virus in primary cultures of human adult hepatocytes. *Gastroenterology.* 2010 139(4):1355-64.
- 18: Kushima Y, Wakita T, Hijikata M. A disulfide-bonded dimer of the core protein of hepatitis C virus is important for virus-like particle production. *J Virol.* 2010 84(18):9118-27.
- 19: Banaudha K, Orenstein JM, Korolnek T, St Laurent GC 3rd, Wakita T, Kumar A. Primary hepatocyte culture supports hepatitis C virus replication: a model for infection-associated hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2010 51(6):1922-32.
- 20: Shirasaki T, Honda M, Mizuno H, Shimakami T, Okada H, Sakai Y, Murakami S, Wakita T, Kaneko S. La protein required for internal ribosome entry site-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication. *J Infect Dis.* 2010 202(1):75-85.
- 21: Arnaud N, Dabo S, Maillard P, Budkowska A, Kalliampakou KI, Mavromara P, Garcin D, Hugon J, Gatignol A, Akazawa D, Wakita T, Meurs EF. Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One.* 2010 5(5):e10575.
- 22: Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Toyoda T. RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells. *PLoS Pathog.* 2010 6(4):e1000885.
- 23: Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T. Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 395(4):565-71.
- 24: Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. *J Virol.* 2010 84(11):5824-35.
- 25: Date T, Morikawa K, Tanaka Y, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Mizokami M, Wakita T. Replication and infectivity of a novel genotype 1b hepatitis C virus clone. *Microbiol Immunol.* 2012 Feb 9. doi:10.1111/j.1348-0421.2012.00437.x.
- 26: Weng L, Kohara M, Wakita T, Shimotohno K, Toyoda T.

Detergent-induced activation of the hepatitis C virus genotype 1b RNA polymerase. *Gene*. 2012 496(2):79-87.

27: Salim MT, Aoyama H, Sugita K, Watashi K, Wakita T, Hamasaki T, Okamoto M, Urata Y, Hashimoto Y, Baba M. Potent and selective inhibition of hepatitis C virus replication by novel phenanthridinone derivatives. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Dec 2;415(4):714-9.

28: Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression. *PLoS One*. 2011;6(10):e26620.

29: Arnaud N, Dabo S, Akazawa D, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Hugon J, Wakita T, Meurs EF. Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response. *PLoS Pathog*. 2011 Oct;7(10):e1002289.

30: Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T, Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, Suzuki T. Role of the endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of virus particles. *J Biol Chem*. 2011 Oct 28;286(43):37264-73.

31: Okamoto Y, Masaki T, Murayama A, Munakata T, Nomoto A, Nakamoto S, Yokosuka O, Watanabe H, Wakita T, Kato T. Development of recombinant hepatitis C virus with NS5A from strains of genotypes 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jul 8;410(3):404-9.

32: Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2011 Sep;92(Pt 9):2082-7.

33: Akazawa D, Morikawa K, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Mochizuki H, Date T, Ishii K, Suzuki T, Wakita T. Production and characterization of HCV particles from serum-free culture. *Vaccine*. 2011 Jun 24;29(29-30):4821-8.

34: Saeed M, Shiina M, Date T, Akazawa D, Watanabe N, Murayama A, Suzuki T, Watanabe H, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Choi Y, Krawczynski K, Liang TJ, Wakita T, Kato T. In vivo adaptation of hepatitis C virus in chimpanzees for

efficient virus production and evasion of apoptosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):425-33.

35: Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):128-40,140.e1-2.

36: Aly HH, Oshiumi H, Shime H, Matsumoto M, Wakita T, Shimotohno K, Seya T. Development of mouse hepatocyte lines permissive for hepatitis C virus (HCV). *PLoS One*. 2011;6(6):e21284.

[学会発表] (計 19 件)

1. 脇田隆宇、肝炎ウイルス基礎研究、第 4 5 回日本肝臓学会総会、神戸ポートピアホテル、(2009, 6. 4-5)、ハイライトレクチャー

2. 鈴木哲朗、脇田隆宇、C 型肝炎ウイルスの感染粒子形成機構、第 1 3 回日本肝臓学会大会、国立京都国際会館、(2009, 10. 14-16)、パネルディスカッション 1 3 「肝炎ウイルス研究の新展開-新しい治療戦略を目指して」

3. 相崎英樹、後藤耕司、山本真民、佐藤慈子、高橋信弘、深澤征義、花田賢太郎、松浦善治、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗、HCV 粒子形成に関与する脂肪滴周辺膜蛋白の同定、日本ウイルス学会第 5 7 回学術集会、都市センターホテル(2009, 10. 25-27)、ワークショップ 7 ウイルス粒子形成

4. 有海康雄、黒木美沙緒、土方誠、Qi Yue、池田正徳、脇田隆宇、下遠野邦忠、加藤宜之、ESCRT 小胞輸送系の HCV 産生への関与、日本ウイルス学会第 5 8 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11. 7-9)、シンポジウム 6 ウイルス培養系を用いた C 型肝炎ウイルスの性状と病原性の解明

5. 加藤孝宣、岡本有加、村山麻子、政木隆博、脇田隆宇、HCV の増殖適応変異とその意義、日本ウイルス学会第 5 8 回学術集会、あわぎんホール(2010, 11. 7-9)、シンポジウム 6 ウイルス培養系を用いた C 型肝炎ウイルスの性状と病原性の解明

6. 政木隆博、松永智子、高橋宏隆、加藤孝宣、宮村達男、遠藤弥重太、澤崎達也、脇田隆宇、鈴木哲朗、HCVNS5A 蛋白のリン酸化に関与する新規セリン/スレオニンキナーゼの探索、第 4 6 回日本肝臓学会総会、ホテルメトロポリタン山形、(2010,

5. 27-28)、ワークショップ5「C型肝炎ウイルスの感染・増殖メカニズムと臨床応用」
7. 相崎英樹、鈴木哲朗、脇田隆宇、HCV感染に伴う宿主細胞の脂質代謝の変化と代謝産物のメタボロミクス解析、第47回日本肝臓学会総会、ホテルグランパシフィック、(2011, 6. 2-3)、シンポジウム1「ウイルス肝炎・肝癌制圧の分子基盤」
8. 加藤孝宣、政木隆博、脇田隆宇、HCV JFH-1キメラ株を用いたNS5a阻害剤の株特異的抗ウイルス活性の評価、第15回日本肝臓学会大会、福岡国際会議場、(2011, 10. 20-21)、シンポジウム1「C型肝炎治療の新たな展開」
9. 鈴木哲朗、脇田隆宇、HCV JFH-1株のチンパンジー感染実験で得られた適応変異株の機能解析、第15回日本肝臓学会大会、福岡国際会議場、(2011, 10. 20-21)、パネルディスカッション4「肝疾患動物モデルとtranslational research」
10. T. Wakita. HCV cell culture system. Asian Pacific Digestive Week (APDW2009) Taipei, Taiwan (2009, 9. 29)
11. T. Wakita. HCV cell culture system and antiviral development. International Symposium on Hepatocellular Carcinoma, Kagoshima University Faculty of Medicine, Kagoshima, Japan (2010, 2. 19)
12. T. Wakita. HCV replication and virus particle formation in cell culture. International Symposium for Information Exchange in Bio Industry, Inflammation and Cancer: International Symposium on Current Insight into Prevalent Diseases, POSTECH Biotech Center, Pohang, Korea (2010, 2. 22)
13. T. Wakita. Hepatitis C Virus Infection and Replication, annual meeting of Prof. Juei-Low Sung's Research Foundation, Taipei, Taiwan (2011, 8. 6)
14. T. Wakita. HCV RNA replication and drug development. The 8th APASL Single Topic Conference Beijing, China (2011, 10. 7)
15. T. Wakita. HCV replication and persistent infection, Cold Spring Harbor Asia Conference on Emerging Infectious Diseases: Emerging Viruses and the Control of Viruses, Cold Spring Harbor Asia Conference, October 18 - 22, 2010, Suzhou Dushu Lake Conference Center, Suzhou, China
16. T. Wakita. HCV replication in vitro, The 7th Single Topic Conference: Hepatitis C Virus, Asia Pacific Association of the Study of the Liver (APASL), Makuhari Messe, Chiba, Japan (2010 Dec 17-18)

17. T. Wakita. Hepatitis C virus replication in vitro and persistent infection in vivo: mechanistic analysis and antiviral development, Singapore-Japan Forum on Emerging Concepts in Microbiology, National University of Singapore, Singapore (2011 Nov 15-16)

18. T. Wakita. Hepatitis C virus replication in vitro and persistent infection in vivo: mechanistic analysis and antiviral development, Challenges to overcome Emerging Infectious Diseases in South-eastern Asia, Siran Kaikan, Kyoto University. Kyoto (2012 Jan 13)

19. T. Wakita. Hepatitis C virus replication models and anti-viral development, The 1st International Symposium on Latent TGF-beta Activation Reaction, RIKEN Kobe Inst, Ctr. For Delop Biol, Auditorium, Kobe (2012 Feb 25)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計◇件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

脇田 隆宇 (WAKITA TAKAJI)

国立感染症研究所・ウイルス第二部・部長

研究者番号：40280789

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし