

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08006

研究課題名（和文）HBV感染に対するCTLとNK細胞による免疫応答メカニズムの相違の解明

研究課題名（英文）Analysis of immune response mechanisms of CTL and NK cells in HBV infection HBV infection

研究代表者

柘植 雅貴（Tsuge, Masataka）

広島大学・医系科学研究科（医）・准教授

研究者番号：50448263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：B型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者における生体内の免疫応答機序には不明な点が多い。本研究では、免疫細胞がHBVを認識する機構を解析し、HBVが宿主を免疫寛容状態へと誘導する機序を明らかにすることを目的として研究を開始した。HBV感染肝細胞を用いた遺伝子発現解析の結果、TRAIL-R3が抽出され、機能解析により、TRAIL-R3はHBV感染後、HBx蛋白により転写活性化されること、TRAIL-R3発現が亢進することによりTRAIL誘導性のアポトーシスから回避していることが明らかとなった。この結果から、TRAIL-R3の発現誘導がHBVの免疫回避機構の一つとなっていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B型肝炎ウイルスは感染後、宿主の免疫寛容状態を誘導し、ヒト肝細胞に持続感染するがそのメカニズムは不明である。本研究結果により、B型肝炎ウイルス感染によって細胞内のTRAIL-R3発現が亢進し、B型肝炎ウイルス感染肝細胞におけるTRAIL誘導性アポトーシスの回避、B型肝炎ウイルス増殖の活性化が誘導され、B型肝炎ウイルスの宿主免疫回避、感染維持に寄与することが明らかとなった。この回避機構を制御することにより、宿主のB型肝炎ウイルスに対する免疫応答を回復させることが可能であり、ヒト肝細胞からのB型肝炎ウイルス完全排除に向けた治療標的となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It has not been fully clarified the host immune responses in HBV carriers. I conducted the present study to clarify the mechanism of recognizing HBV infection by host immune cells. First, I compared gene expression profiles between HBV-infected and uninfected humanized mouse livers, and I identified TRAIL-R3 as one of the genes which were significantly regulated by HBV infection. To clarify the association between HBV infection and TRAIL-R3 upregulation, the reporter assay was performed and I found that the transcriptional activation of TRAIL-R3 was induced by HBx via NF- κ B signaling. Additionally, I also demonstrated that upregulation of TRAIL-R3 could induce the resistance to TRAIL-dependent apoptosis. These results indicated that HBV might induce TRAIL-R3 expression to escape host immune responses for maintaining chronic infection.

研究分野：消化器病学

キーワード：B型肝炎ウイルス 免疫寛容 ヒト肝細胞キメラマウス 遺伝子発現解析 次世代シーケンス解析

1. 研究開始当初の背景

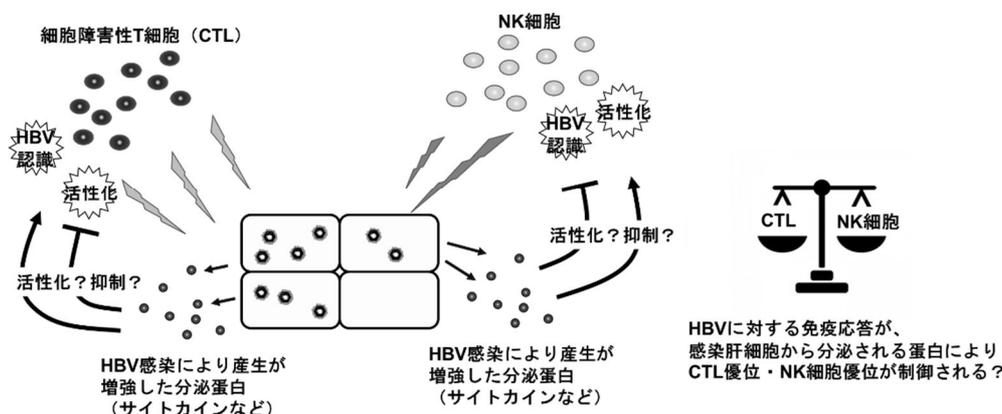
B型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者 (HBV キャリア) の 15~20% は慢性肝炎を発症し、さらにその一部が肝硬変、肝臓がん、肝不全へと移行するとされ、その中には、長期的に病態が安定した無症候性キャリアから疲労など様々な生体内の変化を契機に肝炎を発症する症例や慢性肝炎の状態と無症候性キャリアの状態を繰り返す症例が混在しており、多彩な病態を示す。しかしながら、肝炎の病態変化において、生体内でどのような免疫応答が誘導され、慢性肝炎に移行するか、逆にどのようにして免疫寛容が生じ、無症候性キャリアの状態に移行するかについては不明な点が多い。

近年、我々はヒト肝細胞キメラマウス (生後肝不全を発症する免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植し、マウス肝臓を高度にヒト肝細胞に置換したマウス) に HBV を持続感染させ、さらにヒトの末梢血単核球を移植することで劇症肝炎を発症するマウスモデルを作製した。同マウスの免疫応答を解析したところ、NK 細胞を主体とした肝炎が発症する場合と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を主体とした肝炎が発症する場合があることが明らかとなった。さらに、臨床経過中に複数回肝炎の急性増悪を発症した症例を解析すると、NK 細胞由来の肝炎と CTL 由来の肝炎が不規則に生じている可能性が示唆された。しかしながら、これらの肝炎が何をトリガーとして発症し、自然経過の中でどのように鎮静化するかについては依然として不明である。

2. 研究の目的

NK 細胞・T 細胞がそれぞれ HBV を認識し、肝炎を発症するメカニズムの違いを明らかにし (図 1) この結果をもとに HBV 持続感染者が肝炎を発症した際に速やかに免疫寛容状態へと誘導する方法を同定することを目的とする。

図1. 本研究の目的



3. 研究の方法

検討 1. 免疫担当細胞誘導・誘導抑制分子の同定

HBV 感染肝細胞の遺伝子発現解析を行い、HBV 非感染細胞との遺伝子発現の差異から免疫担当細胞誘導のメカニズムを探索する。遺伝子発現解析では、HBV 感染・非感染肝細胞を用いて cDNA microarray や次世代シーケンス解析を行う必要があるが、本研究では、コスト低減を目的に、これまでに施行した次世代シーケンス解析データを使用し、HBV 感染に伴い発現が変化する遺伝子の中から分泌蛋白・膜蛋白を中心に候補となる標的遺伝子を抽出する。HBV クローンや使用したヒト肝細胞に影響を受けない遺伝子・蛋白の同定を行うため、これまでにを行った複数回の遺伝子発現解析データを統合して解析する。次世代シーケンスや解析日の相違考慮し、抽出された遺伝子に関しては、real time PCR により再現性を確認する。

検討 2. 免疫担当細胞の HBV 認識と細胞活性化に関する検討

次世代シーケンスデータより抽出された遺伝子の中には、機能未知の遺伝子も多いため、CTL や NK 細胞による免疫応答と HBV 感染がどのように関連しているかについて、*in vitro* にて解析した。

検討 3. HBV 感染による TRAIL-R3 発現変化と機能の解析

上記検討から TRAIL-R3 が抽出されたことから、以後は TRAIL-R3 を中心に解析を進めた。遺伝子発現解析の結果を確認するため、培養細胞における TRAIL-R3 の mRNA 発現を real time PCR により測定した。HBV による TRAIL-R3 発現制御機構を明らかにするため、様々な長さの TRAIL-R3 プロモーター領域を組み込んだレポータープラスミドを作製し、レポーターアッセイにて転写活性を解析した。さらに、HBx 蛋白による TRAIL-R3 転写活性化と NF- κ B 経路との関連をレポーターアッセイにて解析した。最後に、TRAIL-R3 発現亢進が宿主の免疫応答に及ぼす影響を解析するため、HepG2 細胞、HBP25 細胞に TRAIL を添加し、24 時間後の TRAIL 誘導性アポトーシスへの

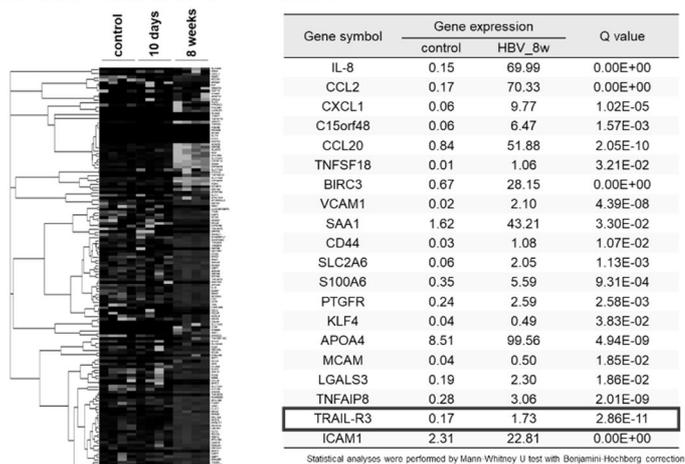
影響を解析した。

4. 研究成果

マウス肝細胞の90%以上がヒト肝細胞に置換されたヒト肝細胞キメラマウス(以下、キメラマウス)にし、B型肝炎ウイルス(HBV) genotype Cキャリアから採取した血清を接種し、HBV感染キメラマウスを作製。非感染マウス、感染3日後、10日後、5週間後、8週間後、32週間後にマウス肝組織より採取したヒト肝細胞を用いて、ヒト肝細胞の遺伝子発現を次世代シーケンサーにて解析。

非感染マウスの肝組織とHBV感染8週間後のマウス肝組織における遺伝子発現の相違を検討した結果、両マウス群間で有意に発現が制御される225遺伝子が抽出され、microRNAやpseudo geneを除いた196遺伝子をHBV感染関連遺伝子として抽出した(図2左)。

図2. HBV感染に伴い発現変化した遺伝子のクラスター解析と感染8週目に発現亢進した上位20遺伝子

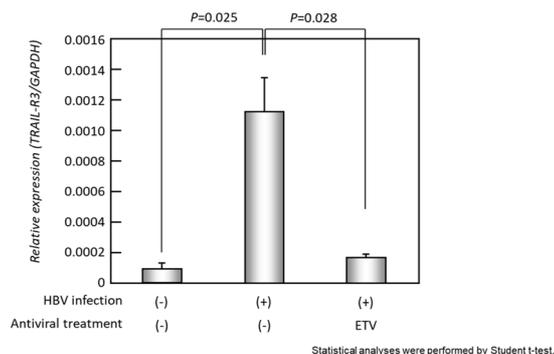


本研究では、HBV感染に伴う生体内のリンパ球への影響の解析が目的であったことから、遺伝子情報検索により28の膜蛋白と37の分泌蛋白に絞りこみ、リアルタイムPCRにて再現性を確認し、B型肝炎ウイルスとの関連は十分に解析されていない tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 3 (TNFSF10C; TRAIL-R3) に着目した。

培養細胞におけるTRAIL-R3のmRNA発現をreal time PCRにより測定した。HBV複製細胞であるHBP25細胞におけるTRAIL-R3発現はHepG2細胞と比して有意に亢進しており、核酸アナログ投与によりHBV増殖を抑制際にはHBP25細胞内のTRAIL-R3発現は抑制された。

ヒト肝細胞キメラマウスを用いて同様の解析を実施したところ、HBV感染マウスにおける肝組織内のTRAIL-R3 mRNA発現は非感染マウスよりも有意に高く、エンテカビルを4週間投与し、HBV増殖を抑制したマウスでは、マウス血清HBV DNA量の減少に加え、肝細胞内のTRAIL-R3 mRNA発現の有意な低下を認められた(図3)。

図3. HBV感染に伴う細胞内TRAIL-R3発現の亢進 (in vivo)



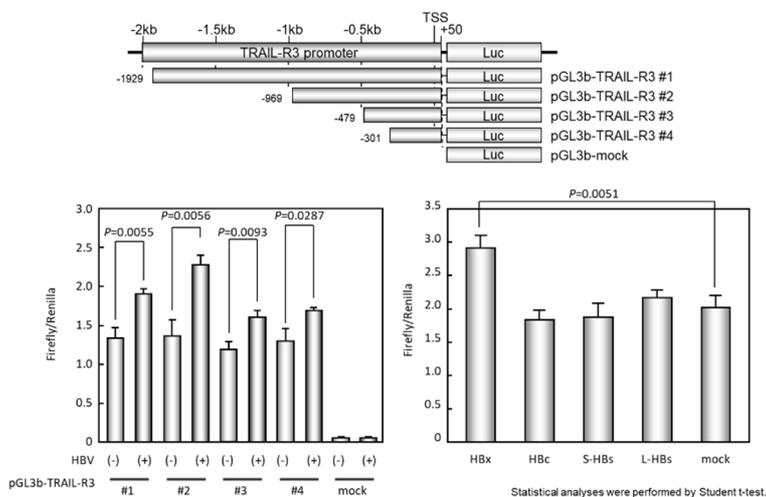
次に、HBVによるTRAIL-R3発現制御機構を明らかにするため、様々な長さのTRAIL-R3プロモーター領域を組み込んだレポータープラスミドを作製し、転写活性をレポーターアッセイにて解析した。HBP25細胞ではHepG2細胞に対してTRAIL-R3の転写活性は有意に亢進しており、特に転写開始点より-479~-969塩基上流の領域を含むレポータープラスミドにおいてTRAIL-R3の転写活性は最も亢進した(図4左)。

TRAIL-R3の転写活性化にHBV関連蛋白が関与していると考え、各HBV関連蛋白を発現するプラスミドを用いてTRAIL-R3の転写活性を検討した。HBc蛋白やHBs蛋白を発現した場合、TRAIL-R3の転写活性はコントロールとほぼ同等であったのに対し、HBx蛋白の発現によりTRAIL-R3転写の有意な活性化が認められた。そこで、HBx蛋白持続発現細胞を作製し、TRAIL-R3発現の変化

を検討したところ、HBx 非発現細胞と比して、有意な TRAIL-R3 の発現亢進を認められた (図 4 右)。

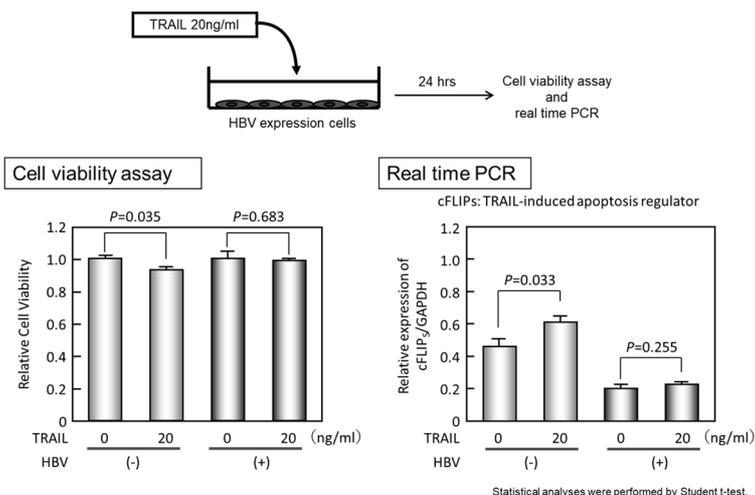
HBx 蛋白は Nuclear factor kappa B (NF- κ B) 経路を活性化することから、HBx 蛋白による TRAIL-R3 転写活性化と NF- κ B 経路との関連を解析した。HepG2 細胞を用いた検討では、TRAIL-R3 の転写活性は tumor necrosis factor- α (TNF- α) 用量依存的に亢進した。また、TNF- α 投与下で NF- κ B inhibitor (Bay11-7085) を添加したところ、NF- κ B inhibitor 用量依存的に転写活性は低下した。そこで、HBx 持続発現細胞に NF- κ B inhibitor を添加し、TRAIL-R3 転写活性、mRNA 発現を検討したところ、NF- κ B inhibitor 添加により TRAIL-R3 転写活性は抑制され、細胞内の TRAIL-R3 mRNA 発現も低下した。

図4. HBx蛋白によるTRAIL-R3の転写制御



TRAIL-R3 発現亢進が宿主の免疫応答に及ぼす影響を解析するため、HepG2 細胞、HBP25 細胞に TRAIL を添加し、24 時間後の TRAIL 誘導性アポトーシスへの影響を解析した。Cell viability assay では、HepG2 細胞の有意な生細胞数減少を認められたのに対し、HBP25 細胞の有意な生細胞数減少は認められなかった。

図5. TRAIL-R3発現亢進によりTRAIL誘導apoptosisが抑制



HBV 感染によって細胞内の TRAIL-R3 発現が亢進し、HBV 感染肝細胞における TRAIL 誘導性アポトーシスの回避、HBV 増殖の活性化が誘導され、HBV の宿主免疫回避、感染維持に寄与していることが明らかとなった。この回避機構を抑制することにより、宿主の HBV に対する免疫応答が効果的に誘導できる可能性があり、ヒト肝細胞からの HBV 完全排除に向けた治療標的となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hailegiorgis Atesmache, Ishida Yuji, Collier Nicholson, Imamura Michio, Shi Zhenzhen, Reinharz Vladimir, Tsuge Masataka, Barash Danny, Hiraga Nobuhiko, Yokomichi Hiroshi, Tateno Chise, Ozik Jonathan, Uprichard Susan L., Chayama Kazuaki, Dahari Harel	4. 巻 19
2. 論文標題 Modeling suggests that virion production cycles within individual cells is key to understanding acute hepatitis B virus infection kinetics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1011309 ~ 1011309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1011309	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 Murakami S, Uchida T, Imamura M, Suehiro Y, Namba M, Fujii Y, Uchikawa S, Teraoka Y, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Okamoto W, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Hayes CN, Tsuge M, Ohira M, Ohdan H, Oka S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Correlation between serum pro inflammatory cytokine levels and the prognosis of the patients with acute liver failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1637 ~ 1646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.16300	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 Yoshida Osamu, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Imai Yusuke, Sanada Takahiro, Tsukiyama Kohara Kyoko, Miyazaki Takashi, Kamishita Taizou, Miyake Teruki, Tokumoto Yoshio, Hikita Hayato, Tsuge Masataka, Shimizu Masahito, Al Mahtab Mamun, Aguilar Julio Cesar, Guillen Gerardo, Kohara Michinori, Hiasa Yoichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Intranasal therapeutic vaccine containing HBsAg and HbcAg for patients with chronic hepatitis B; 18 months follow up results of phase IIa clinical study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 196 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13851	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 Suehiro Yosuke, Tsuge Masataka, Kurihara Mio, Uchida Takuro, Fujino Hatsue, Ono Atsushi, Yamauchi Masami, Naswa Makokha Grace, Nakahara Takashi, Murakami Eisuke, Abe-Chayama Hiromi, Kawaoka Tomokazu, Miki Daiki, Imamura Michio, Aikata Hiroshi, Nelson Hayes C, Fujita Takashi, Chayama Kazuaki	4. 巻 227
2. 論文標題 Hepatitis B Virus (HBV) Upregulates TRAIL-R3 Expression in Hepatocytes Resulting in Escape From Both Cell Apoptosis and Suppression of HBV Replication by TRAIL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 686 ~ 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiac044	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 Tsuge Masataka, Kawaoka Tomokazu, Oka Shiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 292 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01962-3	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 Suehiro Yosuke, Uchida Takuro, Tsuge Masataka, Murakami Eisuke, Miki Daiki, Kawaoka Tomokazu, Imamura Michio, Aikata Hiroshi, Arihiro Koji, Oka Shiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Acute liver injury in a non-alcoholic fatty liver disease patient with chloroform exposure: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 250 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-023-01760-7	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 Tsuge Masataka	4. 巻 41
2. 論文標題 The association between hepatocarcinogenesis and intracellular alterations due to hepatitis B virus infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2836 ~ 2848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15065	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 Tsuge Masataka	4. 巻 13
2. 論文標題 Are Humanized Mouse Models Useful for Basic Research of Hepatocarcinogenesis through Chronic Hepatitis B Virus Infection?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1920 ~ 1920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13101920	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 Nishida Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe Chayama H, Hayes CN, Aikata H, Sasaki N, Sekiguchi T, Kinukawa H, Yoshimura T, Chayama K	4. 巻 28
2. 論文標題 Serum PreS1 and HBsAg ratio reflects liver fibrosis and predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Viral Hepatitis	6. 最初と最後の頁 1304 ~ 1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvh.13557	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 Ibrahim Marwa K., Abdelhafez Tawfeek H., Takeuchi Junko S., Wakae Kosho, Sugiyama Masaya, Tsuge Masataka, Ito Masahiko, Watashi Koichi, El Kassas Mohamed, Kato Takano, Murayama Asako, Suzuki Tetsuro, Chayama Kazuaki, Shimotohno Kunitada, Muramatsu Masamichi, Aly Hussein H., Wakita Takaji	4. 巻 95
2. 論文標題 MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e0076721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00767-21	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 Reinharz Vladimir, Ishida Yuji, Tsuge Masataka, Durso-Cain Karina, Chung Tje Lin, Tateno Chise, Perelson Alan S., Uprichard Susan L., Chayama Kazuaki, Dahari Harel	4. 巻 95
2. 論文標題 Understanding Hepatitis B Virus Dynamics and the Antiviral Effect of Interferon Alpha Treatment in Humanized Chimeric Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e0049220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00492-20	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 該当する

1. 著者名 Nagaoki Y, Hyogo H, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Nishida Y, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Okamoto W, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Miki D, Imamura M, Takahashi S, Chayama K, Aikata H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Increasing incidence of non-HBV- and non-HCV-related hepatocellular carcinoma: single-institution 20-year study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-01884-5	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 Hatooka Haruna, Shimomura Yumi, Imamura Michio, Teraoka Yuji, Morio Kei, Fujino Hatsue, Ono Atsushi, Nakahara Takashi, Murakami Eisuke, Yamauchi Masami, Kawaoka Tomokazu, Makokha Grace Naswa, Miki Daiki, Tsuge Masataka, Hiramatsu Akira, Abe-Chayama Hiromi, Hayes C. Nelson, Aikata Hiroshi, Tanaka Shinji, Chayama Kazuaki	4. 巻 84
2. 論文標題 Construction of an anti-hepatitis B virus preS1 antibody and usefulness of preS1 measurement for chronic hepatitis B patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 391 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2021.12.025	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 Nagura Yoshihito, Matsuura Kentaro, Iio Etsuko, Fujita Koji, Inoue Takako, Matsumoto Akihiro, Tanaka Eiji, Nishiguchi Shuhei, Kang Jong-Hon, Matsui Takeshi, Enomoto Masaru, Ikeda Hiroki, Watanabe Tsunamasa, Okuse Chiaki, Tsuge Masataka, Atsukawa Masanori, Tateyama Masakuni, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 17
2. 論文標題 Serum miR-192-5p levels predict the efficacy of pegylated interferon therapy for chronic hepatitis B	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263844	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 Gad Sameh A., Sugiyama Masaya, Tsuge Masataka, Wakae Kosho, Fukano Kento, Oshima Mizuki, Sureau Camille, Watanabe Noriyuki, Kato Takanobu, Murayama Asako, Li Yingfang, Shoji Ikuo, Shimotohno Kunitada, Chayama Kazuaki, Muramatsu Masamichi, Wakita Takaji, Nozaki Tomoyoshi, Aly Hussein H.	4. 巻 18
2. 論文標題 The kinesin KIF4 mediates HBV/HDV entry through the regulation of surface NTCP localization and can be targeted by RXR agonists in vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009983	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 柘植 雅貴	4. 巻 47
2. 論文標題 インターフェロンによるB型肝炎ウイルス増殖抑制メカニズムに関する検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 43-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Sarah Duehren, Takuro Uchida, Masataka Tsuge, Nobuhiko Hiraga, Abu Fahad Abbasi, Ohad Etzion, Jeffrey Glenn, Christopher Koh, Theo Heller, Scott J. Cotler, Kazuaki Chayama, Harel Dahari
2. 発表標題 Evaluating the efficacy of pegylated IFN- and IFN- treatments on HBV and HDV infections in humanized mice
3. 学会等名 AASLD 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuro Uchida, Sarah Duehren, Masataka Tsuge, Nobuhiko Hiraga, Abu Fahad Abbasi, Ohad Etzion, Jeffrey Glenn, Christopher Koh, Theo Heller, Scott J. Cotler, Kazuaki Chayama, Harel Dahari
2. 発表標題 Evaluating the efficacy of pegylated IFN- and IFN- treatments on HBV and HDV infections in humanized mice
3. 学会等名 International HBV meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Huarui Bao, Masataka Tsuge, Serami Murakami, Takuro Uchida, Atsushi Ono, C. Hayes Nelson, Shiro Oka
2. 発表標題 Alteration of gene expression after entecavir and pegylated interferon therapy in HBV infected chimeric mouse liver
3. 学会等名 International HBV meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masataka Tsuge
2. 発表標題 Analysis of HBsAg and cccDNA reduction by nucleotide analogue and pegylated interferon combination therapy
3. 学会等名 APASL2024 in Kyoto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 柘植雅貴、川上由育、岡 志郎
2. 発表標題 核酸アナログ・PEG-IFN併用療法におけるHBsAg、cccDNA低下に関する検討
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小坂 正成, 藤野 初江, 柘植 雅貴, 山崎 慎太郎, 矢野 成樹, 白根 佑樹, 上平 祐輔, 村上 せらみ, 三浦 峻一, 鳴戸 謙輔, 吉川 ゆき, 網岡 慶, 小川 裕太郎, 山岡 賢治, 藤井 康智, 内川 慎介, 大野 敦司, 中原 隆志, 村上 英介, 河岡 友和, 三木 大樹, 岡 志郎
2. 発表標題 B型慢性肝疾患症例における核酸アナログ・ペグインターフェロン 併用療法の長期的経過およびcccDNA低下に関する検討
3. 学会等名 日本抗ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 末廣洋介, 柘植雅貴, 岡 志郎
2. 発表標題 HBV感染におけるTRAIL-R3発現亢進による細胞内免疫回避機構の解明
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Yosuke Suehiro, Masataka Tsuge, Mio Kurihara, Takuro Uchida, Hatsue Fujino, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Grace Naswa Makokha, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Hiromi Abe-Chayama, Tomokazu Kawaoka, Daiki Miki, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, C. Nelson Hayes, Takashi Fujita, Kazuaki Chayama
2. 発表標題	Hepatitis B Virus Upregulates TRAIL-R3 Expression in Hepatocytes Resulting in Escape From Both Cell Apoptosis and Suppression of HBV Replication by TRAIL
3. 学会等名	AASLD2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Masataka Tsuge
2. 発表標題	Chronic hepatitis B
3. 学会等名	Seminar in Anhui Medical University (招待講演)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	柘植 雅貴
2. 発表標題	培養細胞、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス研究
3. 学会等名	Tohoku Hepatology Research Meeting (招待講演)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Gad SA, Sugiyama M, Tsuge M, Wakae K, Fukano K, Watanabe N, Kato T, Murayama A, Li Y, Shoji I, Shimotohno K, Chayama K, Muramatsu M, Wakita T, Nozaki T, Aly HH.
2. 発表標題	KIF4A, a new host factor required for surface localization of NTCP, and HBV/HDV infection
3. 学会等名	2021 International HBV Meeting (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 柘植 雅貴、竹内泰江、茶山一彰
2. 発表標題 HBV感染によるヒストン修飾と発癌との関連の検討
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野初江、柘植 雅貴、茶山一彰
2. 発表標題 Entecavir投与中のB型慢性肝炎患者における血清オートタキシン濃度の変化と肝発がん予測への有用性
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柘植 雅貴、竹内泰江、茶山一彰
2. 発表標題 エンテカビル治療B型慢性肝炎症例における 肝発癌・HBs抗原低下と血清サイトカインとの関連
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 柘植雅貴、茶山一彰	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 736
3. 書名 専門医のための消化器病学 第3版	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------