

機関番号：82603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790514

研究課題名(和文) 低分子化合物を用いた感染性C型肝炎ウイルス粒子産生機構の解析

研究課題名(英文) Mechanistic analysis of hepatitis C virus life cycle using small molecules

研究代表者

渡士 幸一 (Watashi, Koichi)

国立感染症研究所・ウイルス第二部・主任研究官

研究者番号：40378948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：化合物スクリーニングにより抗C型肝炎ウイルス(HCV)作用を持つものとして得られたhalopemideの作用機序解析を行った。まずhalopemideはHCV生活環中のHCV放出過程を阻害することが示唆された。その抗HCV効果には宿主phospholipase D (PLD)の阻害が必須であった。PLDは宿主分泌タンパク質の放出には影響せずHCV粒子放出を特異的に制御していた。またPLD阻害によりHCVはGolgiに蓄積した。以上のことより、宿主PLDがHCVのGolgiからの輸送を特異的に制御しており、halopemideはこの過程を阻害することでHCV産生を低下させることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the anti-hepatitis C virus (HCV) mechanism of halopemide, which was identified to reduce HCV production by a cell-based chemical screening. Halopemide inhibited the secretion process of HCV. Its anti-HCV effect was mediated by host phospholipase D (PLD). PLD regulated the release of HCV but not host secreted proteins. Inhibition of PLD stalled HCV particles around the Golgi. The above data suggest that host PLD specifically mediates the post-Golgi trafficking of HCV, and halopemide inhibited this process to reduce the production of infectious HCV.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：HCV PLD 抗ウイルス

## 1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)に対する治療薬はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が従来より用いられていたが、著効率がHCV遺伝子型により左右されること、また重篤な副作用が起こりうるなどの理由から新たな抗HCV剤の開発が望まれていた。そのためにはHCV生活環分子メカニズムの解明およびこれを標的とする抗ウイルス剤のリード化合物同定が求められる。我々はこれまで感染性HCV培養系を用いた化合物スクリーニングによりhalopemideがHCV産生を減少させることを見出している。そこで本研究ではこのhalopemideを用いてHCV生活環メカニズムの解析をおこなった。

## 2. 研究の目的

これまでに化合物スクリーニングによりhalopemideがHCV産生を減少させることを見出しているため、halopemideをプローブに用いることによりHCV産生の分子メカニズムの解析をおこなった。

## 3. 研究の方法

(1) HCV生活環におけるhalopemideの作用点の解析

HCV吸着/侵入はHCVシュード粒子(HCVpp)系で、翻訳/複製はレプリコン系で、これらのステップ以降は感染性HCV粒子産生(HCVcc)系で評価した。

(2) halopemideの標的タンパク質の解析  
halopemideの標的タンパク質を同定するために、halopemideの既知標的であるドパミン受容体およびPLD活性をそれぞれ阻害する化合物を用いて、これらのHCV産生への影響を検討した。またPLD発現を低下させるsiRNAの効果も同様に検討した。

(3) halopemideのHCV局在への影響  
halopemide処理細胞におけるHCV coreタンパク質の局在を、抗HCV core抗体および、各オルガネラマーカーとしてBODIPY495/503(脂肪滴)抗GM130抗体(シスゴルジ)抗TGN46抗体(トランスゴルジ)抗EEA1抗体(初期エンドソーム)を用いて共蛍光検出をおこなった。

(3) halopemideのさまざまな分泌タンパク質放出への影響

halopemide処理細胞におけるアポリポタンパク質A-I、E、アルブミン放出はイムノブロット法により、B型肝炎ウイルス放出はELISA法およびリアルタイムPCR法により調べた。

## 4. 研究成果

halopemideはHCVpp感染およびレプリコン活性に影響を与えずにHCVcc産生を抑制した。またHCVccを用いた単感染サイクル

粒子産生系において細胞内HCV粒子の感染性にも影響を与えなかったことより、halopemideはHCV粒子形成後の膜輸送/放出過程を阻害することが示唆された。

halopemideはこれまでドパミン受容体およびPLD活性を抑制することが知られている。これらのいずれか、あるいは別の標的を介してHCV産生阻害を引き起こしているかを、ドパミン阻害剤およびPLD阻害剤を用いて検討した。その結果、ドパミン阻害剤はほとんど影響しなかったがPLD阻害剤処理によってもHCV産生の阻害が観察された。また内在性PLD1あるいはPLD2をsiRNAにより発現低下させることにより有意にHCV産生が低下した。これらより、PLDの阻害がHCV産生低下を引き起こすことが示された。

HCV coreタンパク質の細胞内局在をhalopemide処理/未処理細胞において観察したところ、脂肪滴や初期エンドソームへの局在性には大きな変化はなかったが、halopemideによりHCV coreがゴルジに顕著に蓄積した。この結果よりPLDはHCV放出過程の中でゴルジから後の膜輸送に関わっていることが示唆された。またPLD阻害による放出低下作用は宿主分泌タンパク質であるアポリポタンパク質やアルブミン、またB型肝炎ウイルスでは認められなかった。

以上のことより、宿主PLDはHCV放出を促進する宿主因子であることを明らかにした。PLDはHCVのゴルジ以降の膜輸送を特異的に制御していることが示唆された。

## 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16件)

- 1) Watashi K\*, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusuvara H, Mizokami M, Wakita T. (\*corresponding author): Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter NTCP. **Hepatology** 59: 1726-1737 (2014)
- 2) Watashi K\*, Urban S, Li W, Wakita T. (\*corresponding author): NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry. **Int J Mol Sci** 15: 2892-2905 (2014)
- 3) Tsukuda S, Watashi K\*. (\*corresponding author): NTCP transporter as novel target for anti-hepatitis B virus agents, **Clin Res Infect Dis** 1: e1004 (2014)
- 4) Iwamoto M, Watashi K\*, Tsukuda S, Aly

- HH, Fukasawa M, Fujimoto A, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T. (\*corresponding author): Evaluation and identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter Ntcp. **Biochem Biophys Res Commun** 443: 808-813 (2014)
- 5) Shimura S, Ishima M, Nakajima S, Fujii T, Himeno N, Ikeda K, Izaguirre-Carbonell J, Murata H, Takeuchi T, Kamisuki S, Suzuki T, Kuramochi K, Watashi K, Kobayashi S, Sugawara F.: Total Synthesis and Anti-Hepatitis C Virus Activity of MA026. **J Am Chem Soc** 135: 18949-18956 (2013)
- 6) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T.: Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. **J Gen Virol** 95 Pt 1: 60-65 (2014)
- 7) Nakajima S, Watashi K\*, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. (\*corresponding author): Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. **Biochem Biophys Res Commun** 440: 515-520 (2013)
- 8) Watashi K\*, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. (\*corresponding author): Interleukin-1 and tumor necrosis factor- trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase activation-induced cytidine deaminase (AID). **J Biol Chem** 288: 31715-31727 (2013)
- 9) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T.: Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. **PLoS Pathog** 9: e1003589 (2013)
- 10) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H.: Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. **PLoS One** 8: e68992 (2013)
- 11) Weng L, Tian X, Gao Y, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Kohara M, Toyoda T.: Different mechanisms of hepatitis C virus RNA polymerase activation by cyclophilin A and B in vitro. **Biochim Biophys Acta** 1820: 1886-1892 (2012)
- 12) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, Kato T.: Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. **J Clin Microbiol** 50: 1943-1949 (2012)
- 13) 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** 415: 714-719 (2011)
- 14) Morohashi K+, Sahara H, Watashi K+, Iwabata K, Sunoki T, Kuramochi K, Takakusagi K, Miyashita H, Sato N, Tanabe A, Shimotohno K, Kobayashi S, Sakaguchi K, Sugawara F. (+equally contributed): Cyclosporin A associated helicase-like protein facilitates the association of hepatitis C virus RNA polymerase with its cellular cyclophilin B. **PLoS One** 6: e18285 (2011)
- 15) 渡士幸一。薬学的視点からのウイルス学研究 -肝炎ウイルス複製阻害化合物の同定とその作用機序-。薬学雑誌、133,1169-1175,2013
- 16) 渡士幸一。HBV 培養細胞系による新規抗ウイルス化合物のスクリーニング。肝臓膵、65,611-617,2012
- [学会発表](計 58 件)
- 1) K. Watashi. IL-1- and TNFalpha-triggered intracellular immune response against HBV. 1<sup>st</sup> Japan-Taiwan Research Symposium on Hepatitis B virus, Tokyo(Japan), 2013
- 2) K. Watashi, T. Daito, A. Sluder, K. Borroto-Esoda, T. Wakita. Cyclophilin inhibitors potentiate interferon signaling through diminished PKR phosphorylation in HCV-infected cells. European Association for the Study of the Liver 2013, Amsterdam(Netherlands), 2013
- 3) 渡士幸一、中嶋翔。ウイルス感染系を基盤とした真菌由来天然化合物の生理活性探索。天然物ケミカルバイオロジー第4回公開シンポジウム、つくば、2013
- 4) K. Watashi, T. Daito, A. Sluder, K. Borroto-Esoda, T. Wakita. Novel regulation mechanism of interferon signaling by cyclophilin through modulation of PKR in HCV-infected cells. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses,

- Melbourne(Australia), 2013
- 5) S. Nakajima, K. Watashi, S. Kamisuki, K. Takemoto, R. Suzuki, H. Aizaki, F. Sugawara, T. Wakita. Isolation of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV. **20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses**, Melbourne(Australia), 2013
  - 6) A. Fujimoto, H. Aizaki, M. Matsuda, N. Watanabe, K. Watashi, R. Suzuki, T. Suzuki, T. Miyamura, T. Wakita. Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection - Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase -. **20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses**, Melbourne(Australia), 2013
  - 7) K. Watashi, A. Sluder, S. Matsunaga, A. Ryo, S. Nakajima, M. Iwamoto, S. Tsukuda, K. Borroto-Esoda, M. Sugiyama, Y. Tanaka, M. Mizokami, T. Wakita. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 8) K. Watashi, G. Liang, M. Iwamoto, H. Marusawa, K. Kitamura, M. Muramatsu, R. Suzuki, J. Li, S. Tong, Y. Tanaka, K. Murata, H. Aizaki, T. Wakita. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 9) M. Iwamoto, K. Watashi, S. Tsukuda, H. Aly, R. Suzuki, H. Aizaki, O. Koiwai, H. Kusahara, T. Wakita. Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 10) S. Tsukuda, K. Watashi, M. Iwamoto, R. Suzuki, H. Aizaki, S. Kojima, T. Wakita. A retinoid derivative inhibits hepatitis B virus entry mediated by NTCP. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 11) H. Aly, K. Watashi, K. Chayama, T. Wakita. The discovery of a new virus/host interaction regulating HBV life cycle. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 12) N. Ogura, K. Watashi, T. Wakita. Formation of covalently closed circular (ccc)DNA tetracycline inducible HBV expression cell line. **2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Shanghai(China), 2013
  - 13) S. Nakajima, K. Watashi. Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system. **The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products**, Yokohama(Japan), 2013
  - 14) 渡士幸一, Guoxin Liang, 岩本将士, 丸澤宏之, 喜多村晃一, 村松正道, 鈴木亮介, 相崎英樹, 脇田隆字. シチジンデアミナーゼAID誘導を介した抗B型肝炎ウイルス細胞内免疫応答機構の解明. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 15) 大東卓史, 渡士幸一, Ann Sluder, 中嶋翔, Katyna Borroto-Esoda, 藤田尚志, 脇田隆字. PKR活性化制御を介するシクロフィリン阻害剤の新たな抗C型肝炎ウイルス作用機序. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 16) 内田奈々子, 渡士幸一, 中嶋翔, 岩本将士, 鈴木亮介, 相崎英樹, 千葉丈, 脇田隆字. C型肝炎ウイルス分泌過程はphospholipase Dが関わる膜輸送により制御される. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 17) 岩本将士, 渡士幸一, 九十田千子, アリフセイン, 鈴木亮介, 相崎英樹, 小祝修, 楠原洋之, 脇田隆字. ヒトNTCP安定発現細胞株におけるB型肝炎ウイルス侵入機構の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 18) 九十田千子, 渡士幸一, 岩本将士, 鈴木亮介, 相崎英樹, 小嶋聡一, 脇田隆字. B型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびそのNTCPを介した感染阻害機構の解明. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 19) 中嶋翔, 渡士幸一, 紙透伸治, 竹本健二, 鈴木亮介, 相崎英樹, 菅原二三男, 脇田隆字. Liver X receptor転写活性および感染性C型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然化合物の同定. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 20) フセインアリ, 渡士幸一, 茶山一彰, 脇田隆字. Study of new virus/host interactions regulating HBV life cycle. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 21) 鈴木亮介, 石川知弘, 小西英二, 嵯峨涼平, 松田麻未, 渡士幸一, 相崎英樹, 高崎智彦, 脇田隆字. 日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 22) 藤本陽, 相崎英樹, 松田麻未, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 宮村達男, 脇田隆字. C型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化とHepatic Lipase発現制御. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013
  - 23) 後藤耕司, 相崎英樹, 渡邊則幸, 渡士幸一, 鈴木亮介, 山越智, 四柳宏, 森屋恭爾, 小池和彦, 鈴木哲朗, 宮村達男, 脇田隆字. C型肝炎ウイルスNS5A結合膜タンパク質ELAVL1のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析. 第61回日本ウイルス学会

- 学術集会、神戸、2013
- 24) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗。細胞内発現抗体(イントラボディ)によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013
  - 25) 青柳東代、相崎英樹、松本喜弘、松田麻未、SuSu Hmwe、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和気健二郎、宮村達男、脇田隆字。PhospholipaseA2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御-グリチルリチンによる抗HCV作用-。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013
  - 26) 小泉吉輝、岩見真吾、内田奈々子、脇田隆字、渡士幸一。数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013
  - 27) 古賀れい奈、宮川敬、松永智子、渡士幸一、脇田隆字、梁明秀。Tetherin/BST-2はHBV複製を負に制御する。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013
  - 28) 馬場昌範、外山政明、伊藤渉、岡本実佳、渡士幸一、脇田隆字、Sharon Ashoke。新規ピラソカルボキサミド誘導体の抗HCV効果とその構造活性相関。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013
  - 29) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字。プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立。第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013
  - 30) 青柳東代、相崎英樹、松本喜弘、松田麻未、SuSu Hmwe、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和気健二郎、宮村達男、脇田隆字。PhospholipaseA2およびAutophagyによるC型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程の制御-グリチルリチンによる抗HCV作用-。第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013
  - 31) 渡士幸一。B型肝炎ウイルス感染を抑制するサイトカインの同定とその分子メカニズムの解析。Liver Forum in Kyoto、京都、2014
  - 32) 渡士幸一。低分子化合物を利用した肝炎ウイルス学解析。東京大学医科学研究所第一回感染症国際研究センターシンポジウム、東京、2012
  - 33) 渡士幸一。抗HBV剤探索とHBV感染増殖機構の解析。LIVER2012 第8回肝免疫・ウイルス・フロンティア 肝疾患研究の新潮流、東京、2012
  - 34) S. Shimura, M. Ishima, I. Ota, E. Tsutsui, S. Kamisuki, H. Murata, T. Yamazaki, T. Suzuki, K. Kuramochi, T. Takeuchi, K. Watashi, S. Kobayashi, F. Sugawara. Synthetic studies of MA026, a novel antiviral lipocyclopeptide. **International Congress on Natural Products Research 2012**, New York(USA), 2012
  - 35) 渡士幸一。数理モデルを用いた肝炎ウイルスの解析。第22回数理生物学会、岡山、2012
  - 36) K. Watashi, N. Uchida, T. Daito, T. Kiyohara, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha suppressed hepatitis B virus infection through NF-kappaB signaling pathway. **2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Oxford(England), 2012
  - 37) K. Watashi, M. Iwamoto, N. Uchida, T. Kiyohara, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Development of cell clones for analyzing anti-hepatitis B virus compounds. **2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**, Oxford(England), 2012
  - 38) K. Watashi, N. Uchida, M. Saeed, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Characterization of anti-HCV release inhibitors targeting phospholipase D. **19th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**, Venice(Italy), 2012
  - 39) N. Uchida, K. Watashi, R. Suzuki, H. Aizaki, J. Chiba, T. Wakita. Phospholipase D regulates membrane trafficking during hepatitis C virus egress. **19th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**, Venice(Italy), 2012
  - 40) Y. Matsumoto, N. Watanabe, K. Watashi, R. Suzuki, T. Matsuura, T. Suzuki, T. Miyamura, K. Wake, T. Wakita, H. Aizaki. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. **19th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**, Venice(Italy), 2012
  - 41) R. Suzuki, M. Matsuda, K. Watashi, H. Aizaki, Y. Matsuura, T. Suzuki, T. Wakita. An alternative endocytosis pathway for the protective entry of hepatitis C virus. **19th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**, Venice(Italy), 2012
  - 42) H.H. Aly, K. Watashi, N. Watanabe, M. Mizokami, T. Kato, T. Wakita. Construction of hepatitis C virus genotype 4a clone. **19th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**, Venice(Italy), 2012
  - 43) S. Nakajima, K. Watashi. Identification of natural products inhibiting hepatitis C virus infection. **The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products**, Kyoto(Japan), 2012
  - 44) 渡士幸一、内田奈々子、大東卓史、清原知子、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字。IL-1およびTNF-alphaのB型肝炎ウイルス感染阻害効果。第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012
  - 45) K. Watashi, N. Uchida, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Phospholipase D is a cellular regulator during hepatitis C virus egress and a possible target for antiviral strategy. **Japan Society of Hepatology 10th Single Topic Conference**, Tokyo(Japan), 2012
  - 46) 渡士幸一。肝炎ウイルス複製を阻害する低分子化合物/生理活性物質の同定とその

- の作用機序。日本薬学会第 133 年会、横浜、2013
- 47) K. Watashi, N. Uchida, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Identification and functional analysis of small molecules inhibiting the late step of hepatitis C virus life cycle. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 48) K. Watashi, H. Sahara, K. Morohashi, K. Iwabata, T. Sunoki, K. Kuramochi, K. Takakusagi, H. Miyashita, N. Sato, A. Tanabe, K. Shimotohno, S. Kobayashi, K. Sakaguchi, F. Sugawara. Identification of a novel cellular RNA helicase-like protein as a target for cyclosporin A that is involved in hepatitis C virus genome replication. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 49) N. Uchida, K. Watashi, R. Suzuki, H. Aizaki, J. Chiba, T. Wakita. Halopemide inhibited a post-assembly step in hepatitis C virus life cycle. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 50) H. Aizaki, Y. Matsumoto, K. Goto, K. Watashi, R. Suzuki, M. Fukasawa, K. Hanada, S. Sato, N. Takahashi, Y. Matsuura, K. Motojima, T. Miyamura, T. Suzuki, T. Wakita. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 51) K. Goto, T. Kimura, K. Watashi, R. Suzuki, S. Yamagoe, T. Miyamura, K. Moriya, H. Yotsuyanagi, K. Koike, T. Suzuki, T. Wakita, H. Aizaki. Identification of novel NS5A-associated proteins in the host-cell membrane fraction and their role in HCV life cycle. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 52) R. Suzuki, T. Suzuki, K. Saito, M. Matsuda, K. Watashi, Y. Matsuura, T. Wakita, H. Aizaki. Signal peptidase complex 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with NS2. **18th International Symposium on hepatitis C virus and related viruses**. Seattle, USA. 2011
- 53) K. Watashi, N. Uchida, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Identification of small molecules affecting late steps of hepatitis C virus life cycle. **International Union of Microbiological Societies 2011 Congress**. Sapporo, Japan. 2011
- 54) R. Suzuki, T. Suzuki, K. Saito, M. Matsuda, K. Watashi, Y. Matsuura, T. Wakita, H. Aizaki. Identification of a host factor that interacts with hepatitis C virus NS2 protein and is involved in the viral assembly. **International Union of Microbiological Societies 2011 Congress**. Sapporo, Japan. 2011
- 55) Y. Matsumoto, K. Watashi, R. Suzuki, T. Matsuura, T. Suzuki, T. Miyamura, K. Wake, T. Wakita, H. Aizaki. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. **International Union of Microbiological Societies 2011 Congress**. Sapporo, Japan. 2011
- 56) K. Watashi, N. Uchida, R. Suzuki, H. Aizaki, T. Wakita. Screening of small molecules affecting the production of hepatitis B virus. **2011 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses**. Lake Buena Vista, USA. 2011
- 57) 渡土幸一。数理モデルと肝炎ウイルス解析。第 8 回生物数学の理論とその応用、京都、2011
- 58) 渡土幸一。低分子化合物を利用した肝炎ウイルス学解析。感染・免疫・炎症・発癌、札幌、2011
- 〔図書〕(計 2 件)
- 1) 渡土幸一。肝疾患 Review2014-2015。日本メディカルセンター。(印刷中)
  - 2) 渡土幸一。エッセンシャルウイルス学。南江堂。(印刷中)
- 〔その他〕
- 1) 渡土幸一、日本肝臓学会 第 10 回シンギュラトピックカンファレンス Young Investigator Award (2012)
  - 2) 渡土幸一、肝炎ウイルス研究財団 研究奨励 (2012)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
渡土幸一 (国立感染症研究所)  
研究者番号: 40378948