

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分		特別共同研究
研究課題		肝炎ウイルス持続感染からの発がん機序の解析及びその制御
新規・継続の別		<u>新規</u> ・ 継続
申込者	所属	北海道大学遺伝子病制御研究所
	職名・氏名	教授 高岡 晃教
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	公益財団法人 東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野
	職名・氏名	シニア研究員 プロジェクトリーダー・小原道法
	所属	
	職名・氏名	
研究代表者	職名・氏名	教授・清野研一郎
研究目的 (300 字程度)		C型肝炎ウイルス(HCV)感染による重篤な疾患発症制御法を確立することを目的とする。HCV 感染ヒト肝臓キメラマウスのヒト肝細胞では TypeIII インターフェロンのみが誘導され、マウス肝細胞中ではTypeI インターフェロンが誘導され、動物種によってインターフェロン応答が異なることを見いだしている。そこで本研究では、いかにして免疫監視機構を回避しているか、これが破綻することにより自己免疫疾患様の病態をもたらす、肝炎が増悪化し肝硬変を経て肝細胞癌(HCC)に至る機序を明らかにする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本研究では細胞内のウイルス排除回避機構及び、 個体レベル での獲得免疫系攪乱による排除回避機構を、ヒト及びHCV感染モデル動物であるツパいの初代肝細胞、ツパイ肝細胞キメラマウス、ヒト肝細胞キメラマウス、ツパイ個体及び肝炎を発症するHCV遺伝子のスイッチング発現Tgマウスを用いて解析した。C型肝炎は抗ウイルス薬の開発が進歩し治療効果が飛躍的に向上している。しかし、医療費の増加が予想され、安全で効果的な治療法の実現が急務である。HCV 遺伝子組換えワクチニアウイルス (HCV-rVV) 株を樹立し、治療ワクチンとしての有効性を慢性肝炎発症HCV-Tgを用いて確認した。慢性C型肝炎の病態には肝臓で有意に存在する炎症性サイトカイン産生M2Mφが深く関与していることが示された。rVV-N25接種によりこのM2Mφを肝臓から排除することにより肝臓の病態を正常化する事が示された(Ohtsuki et al. J.Virol.2015)。さらなる治療ワクチンの効果の向上を目指している。
成果		【学会報告】 001 Kiminori Kimura, Yuko Tokunaga, Takahiro Ohtsuki, Yukiko Hayashi, Keisuke Munekata, Tsunekazu Hishima, <u>Michinori Kohara</u> : Selective inhibitor of Wnt/β-catenin/CBP signaling ameliorates hepatitis C virus-induced liver fibrosis in mice. 50th The International Liver Congress (EASL) 2015 2015.4.22-26 Vienna (Austria) 002 Ai Ikejiri, <u>Michinori Kohara</u> : Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) causes severe symptoms due to insufficient induction of humoral

	immune responses. International Conference on Influenza 2015.8.24-26 London (UK) 003 Ai Ikejiri, Fumihiko Yasui, Nobuo Sakaguchi, Kazumasa Ogasawara, <u>Michinori Kohara</u> : Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) causes severe symptoms due to insufficient induction of humoral immune responses. 4th European Congress of Immunology 2015.9.6-9 Vienna (Austria) 004 Takahiro Sanada, Yuichi Hirata, Yutaka Naito, Naoki Yamamoto, Yuji Ishida, Chihiro Yamasaki, Chise Tateno, Takahiro Ochiya, <u>Michinori Kohara</u> : Exosomes contain HBV DNA and HBs Ag. 2015International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses 2015.10.4-8 Dolce Bad Nauheim (Germany) 005 Naoki Yamamoto, Yusuke Sato, Tsubasa Munakata, Takahiro Sanada, Masakazu Kakuni, Chise Tateno, Shuko Murakami, Yasuhito Tanaka, Kazuaki Chayama, Hideyoshi Harashima, <u>Michinori Kohara</u> : siRNA-based therapies to chronic HBV infection using a novel pH-sensitive multifunctional envelope-type nanodevice. 2015International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses 2015.10.4-8 Dolce Bad Nauheim (Germany) 006 Makoto Saito, Takashi Takano, Tomohiro Nishimura, <u>Michinori Kohara</u>, Kyoko Tsukiyama-Kohara : DHCR24 on the surface of HCV-related hepatocellular carcinoma cells can be a target for molecular targeting therapy. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10 名古屋国際会議場 007 徳永優子、木村公則、<u>小原道法</u> : Selective Wnt/β-catenin/CBP signaling inhibitor ameliorates hepatitis C virus-induced liver fibrosis. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10 名古屋国際会議場 008 Takahiro Ohtsuki, Kiminori Kimura, Yuko Tokunaga, Kyoko Tsukiyama-Kohara, <u>Michinori Kohara</u> : M2 macrophages play critical roles in progression of inflammatory liver disease in hepatitis C virus. 22nd International Symposium on Hepatitis C virus and Related viruses 2015.10.9-13 Strasbourg (France)
	【論文発表】 1. Chi Hai-Ying, Kiori Nagano, Sayeh Ezzikouri, Chiho Yamaguchi, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Khadija Rebbani, Bouchra Kitab, Hirohumi Nakano, Hiroyuki Kouji, <u>Michinori Kohara</u>, and Kyoko Tsukiyama-Kohara. Establishment of an intermittent cold stress model using <i>Tupaia belangeri</i> and evaluation of compound C737 targeting neuron-restrictive silencer factor. Exp. Anim. (2016) in press. 2. *Yosuke Osawa, Keisuke Oboki, Jun Imamura, Ekumi Kojika, Yukiko Hayashi, Tsunekazu Hishima;, Toshiji Saibara, Futoshi Shibasaki, <u>Michinori Kohara</u>, Kiminori Kimura. Inhibition of cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-response element-binding protein (CREB)-binding protein (CBP)/β-catenin reduces liver fibrosis in mice. EBioMedicine (2016) in press. 3. Naoki Yamamoto, Yusuke Sato, Tsubasa Munakata, Masakazu Kakuni, Chise Tateno, Takahiro Sanada, Yuichi Hirata, Shuko Murakami, Yasuhito Tanaka, Kazuaki Chayama, Hiroto Hatakeyama, Mamoru Hyodo, Hideyoshi Harashima and <u>Michinori Kohara</u>. Novel pH-sensitive multifunctional envelope-type nanodevice for siRNA-based treatments for chronic HBV infection. J. Hepatology 2016; 64:547-555. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.014. 4. Takahiro Sanada, Kyoko Tsukiyama-Kohara, Naoki Yamamoto, Sayeh Ezzikouri, Soumaya Benjelloun, Shuko Murakami, Yasuhito Tanaka, Chise Tateno, and <u>Michinori Kohara</u>. Property of hepatitis B virus replication in <i>Tupaia belangeri</i> hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Nov 30. pii: S0006-291X(15)30990-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.121. 5. Takahiro Ohtsuki, Kiminori Kimura, Yuko Tokunaga, Kyoko

Tsukiyama-Kohara, Chise Tateno, Yukiko Hayashi, Tsunekazu Hishima, and Michinori Kohara. M2 macrophages play critical roles in progression of inflammatory liver disease in hepatitis C virus transgenic mice. *J. Virology* 2015 Oct 14;90(1):300-7. doi: 10.1128/JVI.02293-15.

6. Yusuke Sato, Hideyoshi Harashima and *Michinori Kohara. A Multifunctional Envelope-type Nano Device Containing A pH-sensitive Cationic Lipid for Efficient Delivery of Short Interfering RNA to Hepatocytes in Vivo. *Methods in Molecular Biology* 2015 1364, Chapter 7, 71-78.

7. Chise Tateno, Yosuke Kawase, Yoshimi Tobita, Satoko Hamamura, Hiroki Ohshita, Hiroshi Yokomichi, Harumi Sanada, Masakazu Kakuni, Akira Shiota, Yuha Kojima¹, Yuji Ishida, Hiroshi Shitara, Naoko A. Wada, Hiromi Tateishi, Masayuki Sudoh, Shin-Ichiro Nagatsuka, Kou-ichi Jishage, *Michinori Kohara. Generation of Novel Chimeric Mice with 1 Humanized Livers Using Hemizygote cDNA-uPA/SCID mice: Tool for Developing New Drugs. *PLoS One*. 2015 Nov 4;10(11):e0142145.

8. Kenji Sugata, Jun-ichirou Yasunaga, Yuichi Mitobe, Michi Miura, Paola Miyazato, Michinori Kohara and *Masao Matsuoka. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 2015 Aug 27;126(9):1095-105.

9. Sayeh Ezzikouri, Kiminori Kimura, Hajime Sunagozaka, Shuichi Kaneko, Kazuaki Inoue, Tomohiro Nishimura, Tsunekazu Hishima, *Michinori Kohara, and *Kyoko Tsukiyama-Kohara. Serum DHCR24 auto-antibody as a new biomarker for progression of hepatitis C. *EBioMedicine* 2015 Apr 13;2(6):604-12.

10. Makoto Saito, Takashi Takano, Tomohiro Nishimura, Michinori Kohara, *Kyoko Tsukiyama-Kohara. β -Hydroxysterol Δ 24-reductase on the Surface of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma Cells can be a Target for Molecular Targeting Therapy. *PLoS ONE* 2015 Apr 13;10(4):e0124197.

11. Yutaka Amako, Tsubasa Munakata, Michinori Kohara, Aleem Siddiqui, Chris Peers and, *Mark Harris. Hepatitis C virus attenuates mitochondrial lipid β -oxidation by down-regulating mitochondrial trifunctional protein expression. *J. Virology* 2015 Apr 15;89(8):4092-101.

12. Sato S, Li K, Kameyama T, Hayashi T, Ishida Y, Murakami S, Watanabe T, Iijima S, Sakurai Y, Watashi K, Tsutsumi S, Sato Y, Akita H, Wakita T, Rice CM, Harashima H, Kohara M, Tanaka Y, *Takaoka A. The RNA Sensor RIG-I Dually Functions as an Innate Sensor and Direct Antiviral Factor for Hepatitis B Virus. *Immunity* 2015 Jan 20;42(1):123-32.

【新聞報道】