

課題番号 : 28指001
研究課題名 : 革新的技術を応用したB型肝炎に対する新規創薬研究
主任研究者名 : 溝上雅史

キーワード : B型肝炎ウイルス、創薬、ゲノム編集、逆転写酵素、核酸アナログ製剤
研究成果 : 昨年度から引き続き、HBVのPOL蛋白の研究では、その機能解析と大量発現系の確立を行った。また、ゲノム編集創薬では、個別化医療に対応したゲノム編集遺伝子の設計プログラムを確立した。

「POL活性化の分子機構の解析」HBV-POLが持つ4つの酵素機能（プライミング、逆転写、DNA合成、RNaseH）に関わる重要アミノ酸部位の決定を行った。機能とは少し関係するが、POL蛋白は4つのドメイン（TP、SP、RT、RNaseH）に分けられている。これら4領域を外来遺伝子で置き換えた場合に、いずれの領域でもRT活性が減少した。このことは、RTドメイン以外でもRT活性に関わることを示しており、RTの活性中心は、4ドメインのアミノ酸で複合的に構成されていると考えられた。

「POLと相互作用するヒト因子の探索」初年のHBV-POLと宿主因子の網羅的解析の結果で、ヒト因子としていくつかの分子を同定した。その中には、POLとの関連が示されている既報の分子も含まれており、評価系の妥当性が確認できた。加えて、新規の分子も検出できており、これらの機能解析を進め、POLが機能発現する際に必要な分子を複数確認した。

「ハイスループットスクリーニング（HTS）の確立と薬剤評価」初年に引き続き、POL蛋白を用いた高感度なHTS系の確立を進めた。ヒト無細胞系での発現をスケールアップさせ、一度に得られるPOL蛋白の量を増加させた。それにより、小スケールでの評価系で多数の化合物を評価できる環境を整えた。現在のところ、比色法による定量であるが、蛍光化学発光法による定量を検討中である。

「結晶構造解析と抗体取得に向けた大量発現系の確立」結晶構造解析や抗体取得に必要な蛋白量を得るためには、mgレベルでの精製タンパク質が必要であるが、ヒト無細胞系の改良ではそれに至らなかった。そこで、新しい蛋白発現系の構築を行った。POLを大腸菌で発現させると、POLの毒性で菌体が死滅することが知られている。そこで、発現プラスミドの改良を実施した。蛋白発現誘導をかける前に強力に発現を抑制できるように3つのロック機構を導入したものを構築した。これにより、トランスフォーメーションをした大腸菌では死滅することがなくなった。続いて、発現誘導をかけた際にプラスミドを保持しながらも死滅せず、かつ蛋白発現を可能とする大腸菌株の選抜を行った。10000コロニーを選抜することで14株の継代可能な大腸菌を獲得した。これにより、POL発現の量的な問題は解決した。現在、可溶性の最大化と精製に関する最適化を実施している。

「ゲノム編集遺伝子の最適化」ゲノム編集遺伝子を用いた治療を実現するために、共同研究先から肝組織やiPS細胞から誘導した肝細胞と非実質細胞の共培養系の提供を受けた（北海道大学：武富紹信教授、東京大学：宮島篤教授）。複数種類のゲノム編集遺伝子を用意し、数人のヒト由来肝組織に投与して、*ex vivo*での非特異的反応の有無を検討した。また、iPS技術を利用した肝細胞誘導とそこへのHBV感染によって、*in vitro*での感染モデルでゲノム編集遺伝子の評価を行った。そこに様々な配列のゲノム編集遺伝子を作用させることで、HBV特異的な切断の有無を事前に検討するワークフローを確立し、実用に備えた。

「個別化医療に向けたゲノム編集遺伝子の設計プログラムの開発」ゲノム編集遺伝子の非特異的作用を限りなく減らすために、患者のヒトゲノムとその患者のもつウイルスゲノムをNGSで解読し、データベース化した。それを元に、HBVに対するゲノム編集遺伝子の設計を自動で実施するプログラムを開発した。これにより、ヒトゲノムの僅かな個人差で生まれる非特異的なゲノム編集反応を抑制できる。

「ナノミセルDDSの開発」現在のナノミセルDDSの改良を進め、肝臓指向性を向上させた。肝細胞での取り込みを向上させる分子を表面に付加することでその機能を向上させた。

「非臨床試験の準備と実施」GLP製造と非臨床試験の実施（薬理試験、毒性試験、薬物動態試験、薬理学試験）に億単位での費用が必要となるために、NCGM特許担当部門と相談し、将来的な企業との連携を模索した。

Subject No. : 28-shi-001

Title : Drug discovery for hepatitis B virus infection by the innovative and knowledge-based technology

Researchers : Masashi Mizokami

Key word : Hepatitis B virus, Genome editing technology, Nucleotide analogue, Drug discovery, Reverse transcriptase

Abstract :

1. Molecular basis of HBV-POL activity

To assess the functional domain of reverse transcriptase (RT) activity, each part of 4 domains, which was constructed by terminal protein, spacer protein, RT, and RNaseH domain, were exchanged by a foreign gene. As expected, the RT activity was decreased by inactivity of RT domain. However, inactivity of the other domains also induced the decrease of RT activity. These data suggested that active center of RT was constructed by all domain of POL.

To obtain host factors interacting with HBV-POL, protein-protein complex was analyzed by LC/MS-MS. Then, we had a list of several factors interacting with POL. The list contains the factors previously reported on the interaction between POL and human factors. These data suggested that our assay system is consistent and new factors we observed could show secure interaction with POL.

2. Development of HTS for drug discovery

To get larger volume of POL solution, we scaled up *in house* assay. We add the dialysis step to remove the inhibitory factors produced during protein production. The scale-up method enables us to assess huge number of chemical drugs.

3. Large scale production and purification of POL protein for analysis of crystal structure

Last year, the large scale production and the stable storage of HBV-POL was very difficult in *in house* system. Therefore, we developed new protein production system using *E. coli*. First, we constructed new plasmid construction with strong suppressor sequences of protein production, which had no protein production before induction stimulation. Next, we prepared the selection of *E. coli* clone free from POL toxicity. Then, we obtained 14 clones, which was able to produce full length POL protein in large scale.

4. Improvement of gene-editing therapy

To adapt personalized medicine of gene-editing therapy, we developed new program to design gene-editing enzyme. When we add the sequence of human and virus genome obtained from a patient, the program produces the sequence of gene-editing enzyme matched with HBV sequence and without the human genome of the patient.

2. Improvement of DDS molecule

A specific molecule targeting hepatocyte is selected and added on the surface of DDS molecule. The physical characteristics was assessed by *in vitro* and *in vivo* assay.

3. Preparation of pre-clinical trial

To produce our gene-editing drug in GLP grade, we consult the patent office. A supporting company from Japan or foreign area could be selected as soon as possible.

大腸菌発現用DNAコンストラクト



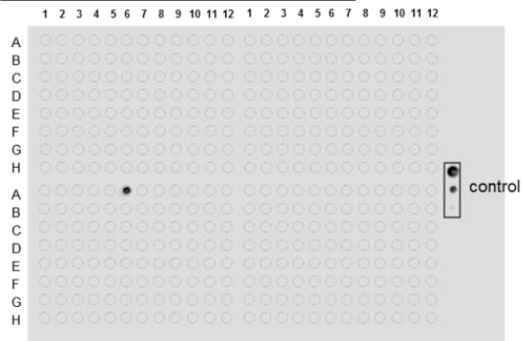
Key sol.-A

Key sol.-B

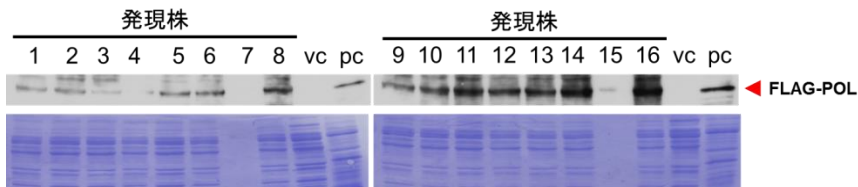
発現誘導後の大腸菌



dot-blot解析 (anti-FLAG)



大腸菌株のWestern Blotting

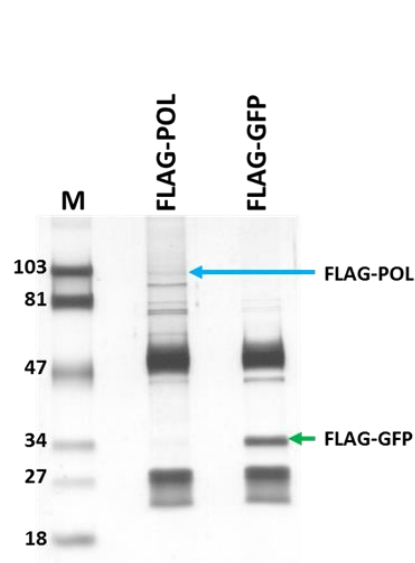


VC: vector control
PC: positive control

POLの4領域がRT活性に与える影響の解析

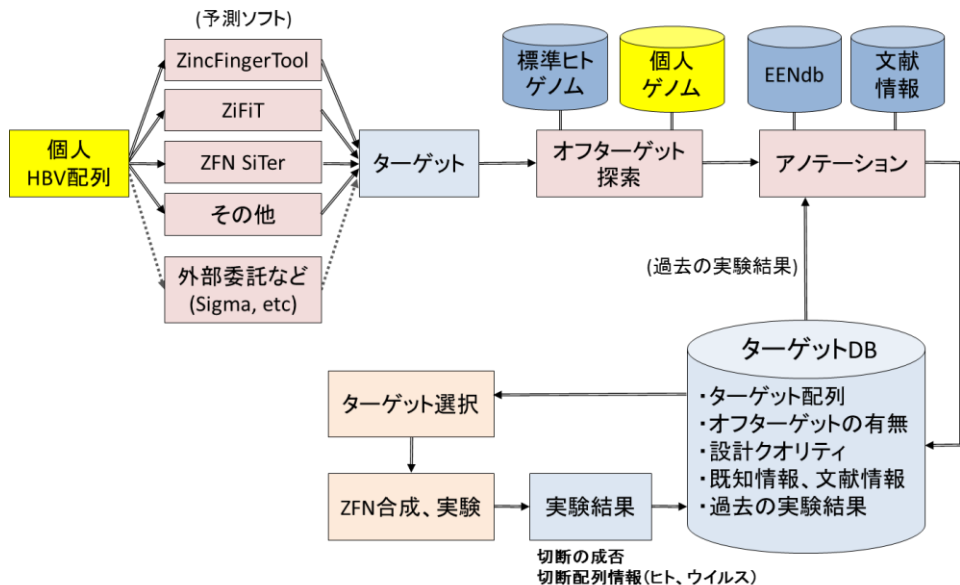
	1	178	336	680	832aa	RT	RH	DP
wild	TP	spacer	RT	RH	FLAG	+++	+++	+++
M1	Gene	spacer	RT	RH	FLAG	++	+++	+
M2	TP	Gene	RT	RH	FLAG	++	+++	+
M3	TP	spacer	Gene	RH	FLAG	-	++	++
M4	TP	spacer	RT	Gene	FLAG	++	-	+++
M5	TP	spacer	Gene	FLAG		-	-	++
M6	TP	Gene	FLAG			-	-	+
M7	Gene	RT	RH	FLAG		++	++	-
M8	Gene	RH	FLAG			-	+	-
M9	Gene	FLAG				-	-	-

Orbitrap LC-MS/MSにより得られたヒトの共役分子

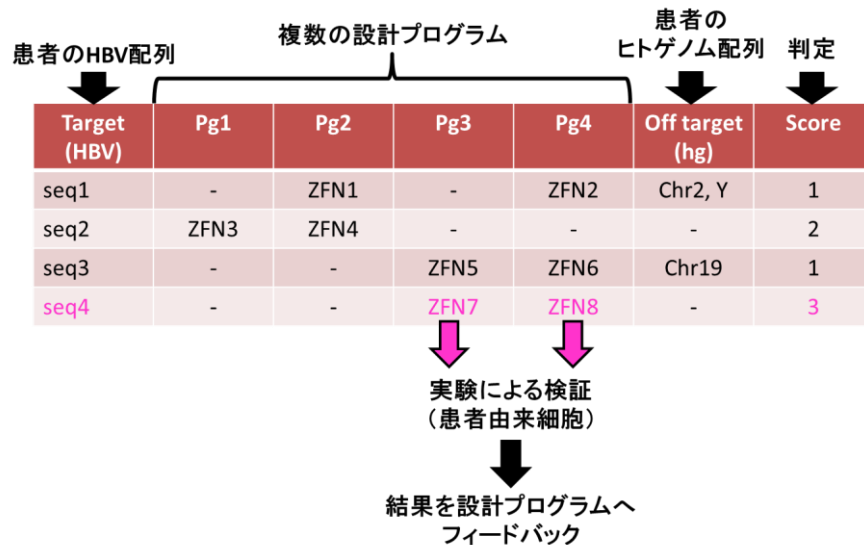


Accession	Score	emPAI
A_HUMAN	949	3.51
B_HUMAN	828	2.43
C_HUMAN	662	2.54
D_HUMAN	639	2.82
E_HUMAN	566	1.73
F_HUMAN	514	1.85
G_HUMAN	496	2.49
H_HUMAN	308	0.46
I_HUMAN	302	0.25
J_HUMAN	241	0.45

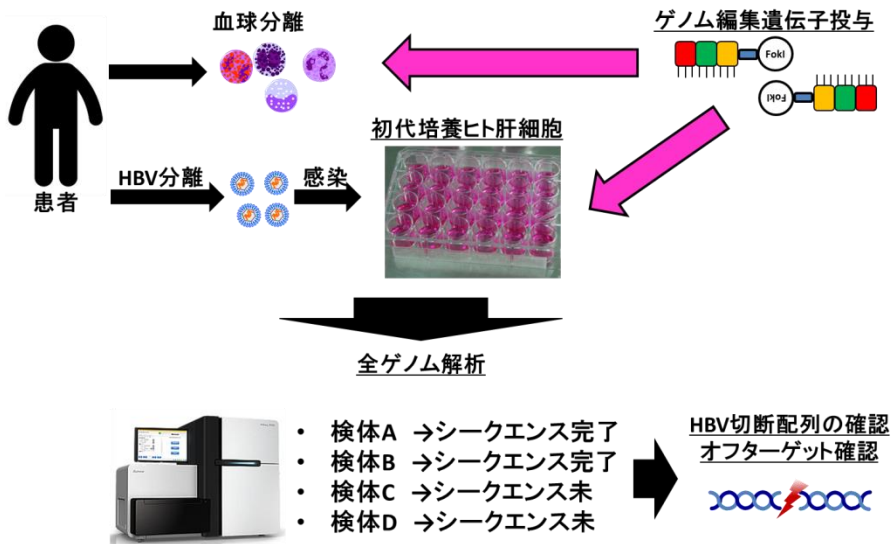
ZFNターゲット予測ワークフロー



予測結果の表



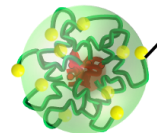
予測から合成したZFNの実証試験



アジア糖タンパク質受容体(ASGPR)を介した肝細胞標的化

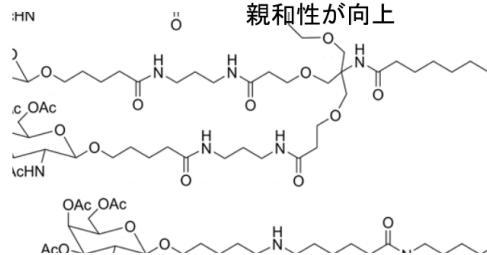
ASGPR

- 血中糖タンパク質の除去
- 肝細胞表面に特異的に、かつ多量に発現
- リガンドと結合するとエンドサイトーシスで取り込まれる



Triantennary GalNAc

- GalNAcはGalと比べ10-50倍高い親和性
- Triantennaryにすることでさらに100-1000倍親和性が向上



Triantennary GalNAc

すでにリガンド搭載ブロック共重合体の合成に成功

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：28指001

研究課題名：革新的技術を応用したB型肝炎に対する新規創薬研究

主任研究者名：溝上雅史

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Phylogenetic and phylodynamic analysis of hepatitis C virus subtype 1a in Okinawa, Japan.	<u>Hoshino K</u> , <u>Sugiyama M</u> , <u>Date T</u> , Maruwaka S, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Sakugawa H, <u>Kanto T</u> , Fujita J, <u>Mizokami M</u> .	J Viral Hepat.	in press	2018
Key HLADRB1DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine.	<u>Nishida N</u> , <u>Sugiyama M</u> , Sawai H, Nishina S, Sakai A, Ohashi J, Khor SS, Kakisaka K, <u>Tsuchiura T</u> , Hino K, Sumazaki R, Takikawa Y, <u>Murata K</u> , Kanda T, Yokosuka O, Tokunaga K, <u>Mizokami M</u> .	Hepatology.	in press	2018
Treatment of hepatitis C virus leads to economic gains related to reduction in cases of hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis in Japan.	Younossi ZM, Tanaka A, Eguchi Y, Henry L, Beckerman R, <u>Mizokami M</u> .	J Viral Hepat.	in press	2018
TIP60 Complex Inhibits Hepatitis B Virus Transcription.	<u>Nishitsui H</u> , <u>Ujino S</u> , <u>Harada K</u> , <u>Shimotohno K</u> .	J Virol.	92(6).	2018
Mac2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis.	Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, Narimatsu H, <u>Mizokami M</u> .	J Gastroenterol.	in press	2018
Reduced therapeutic effect of antiviral drugs in patients with hepatitis B virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation.	Kimura M, Nishikawa K, Sakamaki H, <u>Mizokami M</u> , Kimura K.	Hepatol Res.	in press	2017
Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving directacting antiviral therapy.	Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, <u>Korenaga M</u> , Tani J, Enomoto M, <u>Sugiyama M</u> , Masaki T, Kawada N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, <u>Mizokami M</u> .	J Viral Hepat.	in press	2017
Investigating the hepatitis B virus life cycle using engineered reporter hepatitis B viruses.	<u>Nishitsui H</u> , <u>Harada K</u> , <u>Ujino S</u> , Zhang J, Kohara M, <u>Sugiyama M</u> , <u>Mizokami M</u> , <u>Shimotohno K</u> .	Cancer Sci.	109(1)	2018
Serum Levels of M2BPGi as ShortTerm Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Untreated Chronic Hepatitis B Patients.	Liu J, Hu HH, Lee MH, <u>Korenaga M</u> , Jen CL, BatrlaUtermann R, Lu SN, Wang LY, <u>Mizokami M</u> , Chen CJ, Yang HI.	Sci Rep.	7(1)	2017
Interferonfree therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV1 coinfectd Japanese patients with inherited bleeding disorders.	Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, <u>Sugiyama M</u> , <u>Mizokami M</u> , Oka S.	PLoS One.	12(10)	2017
Clinical significance of BRAF nonV600E mutations on the therapeutic effects of antiEGFR monoclonal antibody treatment in patients with pretreated metastatic colorectal cancer: the Biomarker Research for antiEGFR monoclonal Antibodies by Comprehensive Cancer genomics (BREAC) study.	Shinozaki E, Yoshino T, Yamazaki K, Muro K, Yamaguchi K, Nishina T, Yuki S, Shitara K, Bando H, Mimaki S, Nakai C, Matsushima K, Suzuki Y, Akagi K, Yamanaka T, Nomura S, Fujii S, Esumi H, <u>Sugiyama M</u> , <u>Nishida N</u> , <u>Mizokami M</u> , Koh Y, et al.	Br J Cancer.	117(10)	2017
Human leukocyte antigen variants and risk of hepatocellular carcinoma modified by hepatitis C virus genotypes: A genomewide association study.	Lee MH, Huang YH, Chen HY, Khor SS, Chang YH, Lin YJ, Jen CL, Lu SN, Yang HI, <u>Nishida N</u> , <u>Sugiyama M</u> , <u>Mizokami M</u> , Yuan Y, L'Italien G, Tokunaga K, Chen CJ; REVEALHCV Cohort Study Group..	Hepatology.		2017

研究発表及び特許取得報告について

Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication.	Iwamoto M, Cai D, <u>Sugiyama M</u> , Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, <u>Mizokami M</u> , Wakita T, Guo H, Watashi K.	Sci Rep.	7(1)	2017
Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the AntiFibrotic Small Molecule PRI724, a CBP/β-Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A SingleCenter, OpenLabel, Dose Escalation Phase 1 Trial.	Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, <u>Mizokami M</u> .	EBioMedicine.	23	2017
Molecular characterization of AIDmediated reduction of hepatitis B virus transcripts.	Que L, Liu G, Kitamura K, Wakae K, Li Y, <u>Nishitsui H</u> , Ujino S, <u>Shimotohno K</u> , Muramatsu M.	Virology.	510	2017
Erratum to: Virological and Clinical Characteristics of Hepatitis B Virus Genotype A.	Ito K, Yoneda M, Sakamoto K, <u>Mizokami M</u> .	J Gastroenterol.	53(1)	2018
Suppression of HBV replication by the expression of nickase and nuclease deadCas9.	Kurihara T, Fukuhara T, Ono C, Yamamoto S, Uemura K, Okamoto T, <u>Sugiyama M</u> , Motoooka D, Nakamura S, Ikawa M, <u>Mizokami M</u> , Maehara Y, Matsuura Y.	Sci Rep.	7(1)	2017
Virological and Clinical Characteristics of Hepatitis B Virus Genotype A.	Ito K, Yoneda M, Sakamoto K, <u>Mizokami M</u> .	J Gastroenterol.	53(1)	2018
Identification of KX2391 as an inhibitor of HBV transcription by a recombinant HBVbased screening assay.	<u>Harada K</u> , <u>Nishitsui H</u> , Ujino S, <u>Shimotohno K</u> .	Antiviral Res.	144	2017
Proangiogenic TIE2expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the effect of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Doi H, <u>Sugiyama M</u> , Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aoki Y, Fukai M, Taketomi A, <u>Mizokami M</u> , Kanto T.	Int J Cancer.	141(5)	2017
NS5A resistanceassociated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome.	Zeuzem S, <u>Mizokami M</u> , Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, Svarovskaia E, DvorySobol H, Doeble B, Hedskog C, Yun C, Brainard DM, Knox S, McHutchison JG, Miller MD, Mo H, Chuang WL, Jacobson I, Dore GJ, Sulkowski M.	J Hepatol.	66(5)	2017
GenomeWide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients With Hepatitis C Virus Infection.	Nagao Y, <u>Nishida N</u> , ToyoOka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, <u>Mizokami M</u> , Tokunaga K, Tanaka Y.	Clin Gastroenterol He	15(6)	2017
Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity.	Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Takeuchi JS, Miyake T, <u>Sugiyama M</u> , Ogasawara Y, Park SY, Tanaka Y, Kusuvara H, <u>Mizokami M</u> , Sureau C, Wakita T.	J Hepatol.	66(4)	2017
A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.	Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, <u>Sugiyama M</u> , Saito A, Tanaka Y, <u>Mizokami M</u> , Sureau C, Wakita T.	Hepatology.	65(4)	2017

研究発表及び特許取得報告について

<p>Induction of IFN lambda 3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection.</p>	<p><u>Murata K</u>, Asano M, Matsumoto A, <u>Sugiyama M</u>, <u>Nishida N</u>, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, <u>Mizokami M</u>.</p>	<p>Gut.</p>	<p>67(2)</p>	<p>2018</p>
<p>Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.</p>	<p>Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, <u>Nishida N</u>, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Tani ai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, <u>Mizokami M</u>, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.</p>	<p>Hum Mol Genet</p>	<p>26(3):</p>	<p>2017</p>
<p>Genome-Wide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients With Hepatitis C Virus Infection.</p>	<p>Nagao Y, <u>Nishida N</u>, Toyo-Oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, <u>Mizokami M</u>, Tokunaga K, Tanaka Y.</p>	<p>Clin Gastroenterol Hep</p>	<p>15(6)</p>	<p>2017</p>
<p>Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population.</p>	<p>Trinks J, <u>Nishida N</u>, Hulaniuk ML, Caputo M, <u>Tsuchiura T</u>, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Burgos Pratz L, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, <u>Sugiyama M</u>, Flichman D, Tokunaga K, <u>Mizokami M</u>.</p>	<p>Liver Int</p>	<p>37(10)</p>	<p>2017</p>
<p>Identification of the functional variant driving ORM DL3 and GSDMB expression in human chromosome 17q12-21 in primary biliary cholangitis.</p>	<p>Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Kawai Y, <u>Nishida N</u>, Aiba Y, Yasunami M, Nagasaki M, Nakamura M, Tokunaga K.</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>7(1)</p>	<p>2017</p>
<p>Discerning the Origins of the Negritos, First Sundaland People: Deep Divergence and Archaic Admixture.</p>	<p>Jinam TA, Phipps ME, Aghakhanian F, Majumder PP, Datar F, Stoneking M, Sawai H, <u>Nishida N</u>, Tokunaga K, Kawamura S, Omoto K, Saitou N.</p>	<p>Genome Biol Evol.</p>	<p>9(8)</p>	<p>2017</p>
<p>Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population.</p>	<p>Yasunami M, Nakamura H, Tokunaga K, Kawashima M, <u>Nishida N</u>, Hitomi Y, Nakamura M.</p>	<p>Sci Rep.</p>	<p>11;7(1)</p>	<p>2017</p>

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
GWAS identified associations of HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and BTNL2 gene with response to a hepatitis B vaccine	Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Takayo Tsuchiura, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami	ASHG 2017 Annual Meeting	MORLANDO	2017年10月
HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and BTNL2 gene associate with response to a hepatitis B vaccine	Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Sohji Nishina, Aiko Sakai, Keisuke Kakisaka, Keisuke Hino, Ryo Sumazaki, Yasuhiro Takikawa, Kazumoto Murata, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami	American Association of Immunologists	Washington DC	2017年10月
Variation in the preS/S gene in HBV-associated HCC patients with the HLA-DPB1*0201 allele	Yumi Hakozaki, Masaya Sugiyama, Nao Nishida, Takaji Wakita, Tatsuya Kanto, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami	APASL SHC	Nagasaki	2017年4月
Unique peptide chain of PreS-S protein associated with HBV-related HCC patients with HLA-DPB1*0201 allele	Masaya Sugiyama, Nao Nishida, Takaji Wakita, Katsushi Tokunaga and Masashi Mizokami	International HBV meeting	Washington DC	2017年9月
肝発がん抵抗性HLA遺伝子型を有する症例におけるHBV-DNA変異解析	西田奈央、杉山真也、土浦貴代、徳永勝士、溝上雅史	第26回日本組織適合性学会	広島	2017年10月
B型肝炎ワクチンの効果に関連する宿主因子の同定	西田奈央、杉山真也、澤井裕美、Seik-Soon Khor、土浦貴代、徳永勝士、溝上雅史	日本人類遺伝学会	神戸	2017年11月
遺伝子解析が肝疾患の理解を深める	西田奈央	平成29年度肝炎等克服学会	東京	2017年3月
沖縄本島におけるHCV遺伝子型1aの感染経路の推定	星野訓一、杉山真也、伊達朋子、正司裕隆、間野洋平、土肥弘義、由雄祥代、前城達次、考藤達哉、溝上雅史	第53回日本肝臓学会	広島	2017年6月
ヒトとHBVゲノムの統合解析によるB型肝炎がんのリスク予測	杉山真也、西田奈央、溝上雅史	第53回日本肝臓学会	広島	2017年6月
国立国際医療研究センター国府台病院消化器内科におけるバイオバンクの実施状況と患者意識調査	榊原綾乃、高野ゆかり、小海川いづみ、丸山晴美、加賀朋子、考藤達哉、杉山真也	日本人類遺伝学会	神戸	2017年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。