

10. 細胞化学部

部長 花田 賢太郎

概要

細胞化学部の設置目的は、「感染症その他の特定疾病に関する細胞化学的及び細胞生物学的研究に関することをつかさどる」ことであり、細菌、ウイルス、プリオン等病原体の感染増殖に関わる宿主細胞の分子や機能を生化学、細胞生物学、遺伝学を中心とした手法を用いて解明し、感染症対策に資する知見や材料を世の中に提供している。また、伝達性海綿状脳症（TSE）検査に関する調査・研究も行っている。

生化学、細胞生物学および体細胞遺伝学という基盤は維持しながらも、進展著しいゲノム科学やゲノム編集技術を取り入れて、所内外の共同研究を活用しつつ感染宿主細胞側の研究を推進している。感染症対策に資する細胞の改良・開発研究にも着手した。本年度の研究・業務の概略を以下に記載する。

プリオン病研究においては、ゲノム編集技術などを用いて正常型プリオン蛋白質（PrP^C）の産生量および時期を調節することが可能なヒト由来培養細胞株を樹立した。本邦の BSE スクリーニング検査キットが、C-、L-、H-のいずれのタイプの罹患ウシの摘発にも有効である科学的エビデンスを示した。

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染に Occludin が必須の因子であることを Occludin ノックアウト肝細胞株を用いた解析を通じて明らかにした。そして、Occludin が抗 HCV 創薬の標的になり得る可能性を考え、Occludin の細胞外ドメインに対して高親和性を有するモノクローナル抗体を複数樹立した。その他にも、宿主細胞の脂質が B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染増殖に果たす役割の一部を明らかにした。

ヒト・パピロウイルス（HPV）16 エピソームの維持に関わる宿主因子の探索のため、HPV16 エピソームを保持する U2OS 細胞に siRNA ライブラリを導入し、エピソーム量の変化を指標としたスクリーニングを行ったところ、エピソーム量を増加あるいは減少させる siRNA を複数見出した。さらに、HPV16-P670 プロモータの制御に関わる宿主因子の探索系も開発しつつある。一方で、小胞体-ゴルジ体間のセラミド輸送を担うタンパク質 CERT を完全欠失させた HeLa 細胞変異株を用いた解析などか

ら、宿主細胞の CERT は偏性細胞内寄生細菌クラミジアトラコマティスの増殖に不可欠な因子であることを明確にした。

当部では、哺乳動物培養細胞を用いた研究に発展著しいゲノム編集技術を含む新しい遺伝学的手法を積極的に取り入れており、細菌由来毒素への耐性を付与するヒト細胞遺伝子欠損を CRISPR ライブラリを用いてゲノムワイドで探索する研究も着々と進捗しつつある。

アフリカミドリザルの摘出腎臓から樹立された連続継代培養可能な細胞株である Vero 細胞は、多くの種類のウイルスや細菌毒素に高い感受性を持つことから、病原体検出やワクチン生産に汎用されてきた。当部では、多施設共同研究として Vero 細胞のゲノム配列を決定し、昨年度発表した。本年度は、遺伝学的改変によってフラビウイルス産生能を高めた Vero 細胞を作製するための準備として、4 種の Vero 細胞亜株（Vero 76、JCRB9013 Vero、JCRB0111 Vero、Vero C1008）について、フラビウイルスの一種、日本脳炎ウイルス（Nakayama 株）の産生能を比較し、遺伝学的改変の親株としては Vero 76 株が適していると考えられる結果を得た。

TSE 行政検査の全国的な精度管理を行うために、試験標準品の調製と配送および試験結果の取りまとめと解析を行い、厚労本省へ報告した。

業績

調査・研究

I. プリオン病に関する研究

(1) ヒト培養細胞を用いた感染性プリオンの検出

病原性プリオンの感染性検出には動物を用いた長期感染実験が必要とされているが、より簡便な代替検出系の開発が望まれる。昨年度に引き続き、ヒト由来の株化培養細胞を用いて効率良くウシ海綿状脳症（BSE）プリオンを増殖・検出する系の開発を目指し、検討を行った。まず、正常型プリオン蛋白質（PrP^C）の産生量および時期を調節することが可能な培養細胞株を樹立した。さらにこれらの細胞を用いた感染実験を行い、プリオン感染性評価が可能であるか検討を継続中である。[中村優子、萩原健一、花田賢太郎]

(2) カニクイザルへ伝播後の BSE プリオンに関する研究

従来型 BSE プリオン (C-BSE プリオン) および非定型 L-BSE プリオンを脳内接種により伝播させたカニクイザルについて、昨年度に引き続き感染研・感染病理部、医薬基盤・健康・栄養研究所 (医薬健栄研)、千葉科学大学と協力して、ヒト・プリオン病の霊長類モデルとしての観点からの解析を行った。さらに、接種材のウシ脳組織および伝播ザルの脳組織に由来する C-/L-BSE プリオンの異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) について、蛋白質化学上の特質の興味深い相違点を新たに見出した。この点の詳しい分析を進めている。[萩原健一; 佐藤由子、飛梅実 (感染病理部); 小野文子 (千葉科学大学); 柴田宏昭 (医薬健栄研)]

(3) BSE 迅速 ELISA キットの有効性の評価試験

本邦の BSE スクリーニング検査キットが、C-BSE 罹患ウシのみならず非定型 L-BSE 罹患ウシの摘発にも有効であることを昨年度に示した。本年度は、非定型 H-BSE 罹患ウシ (国内農場での発生例は無い) に対しても検査キットが有効であることを検証するため、(独)動物衛生研究所との共同研究を行った。その結果、昨年度の成果と合わせて、検査キットが C-, L-, H-のいずれのタイプの BSE 罹患ウシの摘発にも有効であると結論された。[萩原健一、花田賢太郎; 飛梅実 (感染病理部); 岩丸祥史、多辺田奈保子 (動衛研)]

(4) L-BSE プリオンのヒトへの経口感染のリスク評価等を目的とした研究

ヒトが経口的に L-BSE プリオンを摂取した場合の感染リスクや感染が起こる場合のプリオンの体内分布、病理・生化学的特徴等については未解明である。これらの点を調べることを目的として、L-BSE プリオンを含むウシ脳乳剤をカニクイザル (2 頭) へ経口投与した。経過を観察中である。[萩原健一; 柴田宏昭 (医薬健栄研); 大藤圭子、岡林佐知 (予防衛生協会); 小野文子 (千葉科学大学)]

II. 肝炎ウイルスに関する研究

(1) Occludin ノックアウトヒト肝細胞株の樹立と性状解析

Occludin は C 型肝炎ウイルス (HCV) の侵入過程に関わる因子として知られているが、本因子が感染に必須であるかは最終結論が得られていなかった。そこで、我々は、CRISPR/Cas9 系を用いたゲノム編集技術により、ヒト肝培養細胞より Occludin ノックアウト細胞の作製を行った。複数の Occludin ノックアウト細胞が得られ、これら細胞

株では HCV 感染が完全に欠損していること、本細胞株に Occludin を発現させると HCV 感受性が完全に回復することから、Occludin が HCV 感染に必須の因子であることの最終確認が出来た。[深澤征義、白砂圭崇、清水芳実、谷田以誠、花田賢太郎; 鈴木亮介、脇田隆宇 (ウイルス 2 部); 鈴木哲朗 (浜松医大)]

(2) Occludin の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の作製

Occludin ノックアウト肝細胞株を用いた解析を通じて、HCV 感染に Occludin が必須の因子であることを示してきた。以上の結果から Occludin が抗 HCV 創薬の標的になり得る可能性を考え、Occludin の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の作製を試みた。方法は、これまでに抗 Claudin-1 モノクローナル抗体の作製に成功した方法と同様の方法を用いた。すなわち、DNA 免疫法、そして、樹立した Occludin ノックアウト肝細胞株をスクリーニング系に用いることで、4 種のラット抗ヒト Occludin モノクローナル抗体の樹立に成功した。[深澤征義、清水芳実、白砂圭崇、花田賢太郎; 近藤昌夫、八木清仁 (阪大薬)]

(3) 樹立した抗 Occludin モノクローナル抗体の性状解析

4 種のラット抗ヒト Occludin モノクローナル抗体の性状解析を行った結果、4 種類のうち 3 種類は第 1 細胞外ドメインを、1 種類は第 2 細胞外ドメインを認識する抗体であることがわかった。さらに第 2 細胞外ドメインを認識する 1 種は、ヒト、サルのみならず、マウスやラットの Occludin も認識できることがわかった。抗体のアプ리케이션としては、全ての抗体で、FACS、cell ELISA、免疫染色、免疫沈降実験に利用できることがわかった。cell ELISA の検討から、全ての抗体は、Occludin に対してみかけの Kd 値が nM オーダー以下と、非常に高い親和性を示すことも明らかとなった。[深澤征義、清水芳実、白砂圭崇、花田賢太郎; 近藤昌夫、八木清仁 (阪大薬)]

(4) B 型肝炎ウイルス感染培養細胞系を用いた解析

HBV 感染細胞系を用いて、HBV 感染により発現変動する遺伝子をマイクロアレイ解析により検討し、多数の変動遺伝子を同定した。この中で、特に脂質関連代謝系に注目して検討を進めている。さらに、HBV 感染細胞系を用いて各種脂質関連化合物の影響を検討した結果、lathosterol や高度不飽和脂肪酸により HBV 産生が抑制されることを見出した。[深澤征義、花田賢太郎; 渡士幸一、脇田隆宇 (ウイルス 2 部); 田中靖人 (名市大)]

(5) HCV NS4B 蛋白質の細胞内分布の解析

これまでに、HCV NS4B 蛋白質を単独で細胞に発現させると、ミトコンドリア外膜蛋白質 TOMM20 との共局在が観察されていた。この現象が HCV 感染細胞内でも起こっているかを調べるため、感染細胞内での両蛋白質の分布を調べた。NS4B 蛋白質の多くは TOMM20 とは分布が一致しなかったが、感染中～後期に一部共局在が観察されており、解析を継続している。[齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎]

III. 感染症に関わる宿主細胞因子の遺伝学的研究

(1) CRISPR ライブラリを用いた志賀毒素関連因子探索のためのゲノムワイドスクリーニング

志賀毒素（ペロ毒素）はスフィンゴ糖脂質 Gb3 を受容体として細胞内に侵入し、最終的に細胞死を引き起こす。レンチウイルス CRISPR ライブラリを用いて、遺伝子破壊により志賀毒素に耐性を示す遺伝子の探索を行った。その結果 Gb3 生合成に関与することが知られているほぼ全ての遺伝子がコントロールと比較し濃縮されていた。また細胞内輸送に関与する因子群も耐性遺伝子候補として同定された。[山地俊之、花田賢太郎；関塚剛史、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）]

(2) CRISPR ライブラリを用いた Subtilase cytotoxin 関連因子探索のためのゲノムワイドスクリーニング

志賀毒素の他に腸管出血性大腸菌により産生される毒素として Subtilase cytotoxin (SubAB) が知られている。SubAB はシアロ糖鎖を受容体として細胞内に侵入し、細胞死を引き起こす。この細胞死に対し上記の CRISPR ライブラリを用いて、遺伝子破壊により耐性を示す遺伝子の探索を行った。その結果受容体であるシアロ糖鎖関連因子の他、複数の細胞内輸送関連因子が同定された。[山地俊之、花田賢太郎；関塚剛史、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）；八尋錦之助（千葉大・医）]

IV. スフィンゴ脂質に関する研究

(1) CERT と VAP の相互作用の制御に関する研究

セラミド輸送タンパク質 CERT は 315 番目のセリン残基 (CERT S315) がリン酸化されると、小胞体膜タンパク質 VAP との結合が強まり、結果として、スフィンゴミエリン生合成を促進する。我々はこれまでに、発現を抑制することによって CERT S315 のリン酸化が上昇するキナーゼを見出していた。当該キナーゼの発現抑制は細胞にある種のストレス状態をもたらすと予想されたので、そのようなストレス条件下での CERT S315 のリン酸化を検討したところ、リン酸化が顕著に亢進していること

を見出した。[熊谷圭悟、花田賢太郎]

(2) CERT 欠損細胞におけるクラミジアトラコマティスの増殖性の検討

クラミジアトラコマティスは宿主細胞内で増殖する偏性細胞内寄生細菌であり、CERT をはじめとする各種スフィンゴ脂質代謝関連因子をハイジャックすることにより、宿主のスフィンゴ脂質を利用しながら増殖する。本年度は、CERT 欠損 HeLa 細胞におけるクラミジアトラコマティスの増殖について検討した。CERT を欠損した細胞では菌の増殖が著しく低下していたが、この細胞に CERT の cDNA を戻すと、菌の増殖が回復した。CERT はクラミジアの増殖に不可欠な因子であることが確認された。[熊谷圭悟、山地俊之、花田賢太郎；安藤秀二（ウイルス 1 部）]

(3) CERS2 遺伝子ノックアウト細胞株の解析

遺伝子編集法を用いて樹立したセラミド合成酵素 2 (CERS2) 遺伝子変異株に関して、スフィンゴ脂質代謝の解析を行った。スフィンゴミエリンと比較し糖脂質グルコシルセラミドのほうが極長鎖脂肪酸含有セラミドをより選択的に使用することが示唆され、その選択性はセラミド輸送タンパク CERT を破壊しても維持された。一方 Brefeldin A 処理により、その選択性は低下したことから、グルコシルセラミド合成酵素と基質であるセラミドの Accessibility がセラミド分子種の選択性に影響することが示唆された。[山地俊之、花田賢太郎]

V. 感染症対策に資する培養細胞の開発研究

(1) HPV16 ウイルス増殖に関わる宿主因子の探索

HPV16-P670 プロモータの制御に関わる宿主因子の探索のため、HPV16 ゲノムの L1、L2 遺伝子を薬剤耐性遺伝子に置換したレプリコンを保持した U2OS 細胞にヒト角化細胞 cDNA 発現ライブラリを導入し、薬剤耐性を指標にしたスクリーニングを行ったところ 68 の陽性クローンを取得した。また、HPV16 エピソームの維持に関わる宿主因子の探索のため、HPV16 エピソームを保持する U2OS 細胞に siRNA ライブラリを導入し、エピソーム量の変化を指標としたスクリーニングを行ったところ、エピソーム量を増加あるいは減少させる siRNA を複数見出した。[前濱朝彦、花田賢太郎；終元巖（病原体ゲノム解析研究センター）]

(2) Vero 細胞亜株間での日本脳炎ウイルス (JEV) 産生能の比較

遺伝学的改変によってフラビウイルス産生能を高めた Vero 細胞を作製するための準備として、4 種の Vero 細胞

亜株 (Vero 76, JCRB9013 Vero, JCRB0111 Vero, Vero C1008) について、フラビウイルスの一種、JEV (Nakayama 株) の産生能を比較した。C1008 株以外の 3 株では感染性粒子の産生量に大きな差はなかったが、C1008 株は他株の 1/10 程度であった。プラーク形成能についても比較したところ、76、9013、0111 株では明瞭なプラークが観察されたが、C1008 株ではプラークがほとんど観察されなかった。さらに、76 株が安定して大きなプラークを形成する傾向が認められた。以上の結果から、遺伝学的変換の親株としては Vero 76 株が適しているものと考えられた。

[齊藤恭子、山地俊之、深澤征義、花田賢太郎；鈴木亮介 (ウイルス 2 部)；小原有弘 (医薬基盤研)]

VI. 細胞外環境変化を感知し応答する細胞内情報伝達システムの研究

(1) がん制御因子 PICT1 による核小体ストレス感知機構の解明

PICT1 を起点とした核小体ストレス応答を担う分子の一つであるリボソームタンパク質 L11 の発現阻害を行った場合に PICT1 が増加することを見出した。この時 PICT1 の合成、分解、および mRNA 量に変化は起こらないことから、L11 結合性の PICT1 安定化因子の存在が示唆された。また PICT1 の機能解析や阻害薬開発に不可欠となる全長 PICT1 のリコンビナント体の調製法を確立した。[前濱朝彦、花田賢太郎；鈴木聡 (九州大)]

レファレンス業務

I. 伝達性海綿状脳症 (TSE) 検査

(1) TSE スクリーニング検査に関する外部精度管理試験の実施

TSE スクリーニング検査を実施している国内の検査機関に対して、厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課からの依頼により、健常マウスおよびスクレイピー感染マウスの脳乳剤を標準検体とした精度管理試験を実施した (平成 27 年 1 月～平成 28 年 3 月。18 機関について実施)。統計解析した試験結果を監視安全課へ報告した。本事業は平成 24 年度から毎年実施しており、本年度を以て、対象とした全国の検査所を一巡した。[萩原健一、中村優子、花田賢太郎；飛梅実、長谷川秀樹 (感染病理部)]

(2) TSE 行政検査 (ウエスタンブロット法による確認検査) 業務の担当

TSE 行政検査の依頼検体の受け入れを通年維持した。

また、試薬等の品質の適正管理、検査手技の維持を目的として、BSE 陽性ウシおよび陰性ウシの標準試料を模擬検体とする内部精度管理を行い、検査手技と試薬等が適正に管理されていることを確認した (平成 27 年 9 月、平成 28 年 3 月実施)。なお、試薬類の 1 品がメーカーの生産終了となったため代替品の比較検討を行い、従前と同等の感度が得られる代替品を選定した (平成 27 年 8 月実施)。以上のデータを厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課へ報告した。[萩原健一、中村優子]

品質管理に関する業務

I. 検定検査業務における内部監査

検定検査業務に対する内部監査の強化と効率化のため、検定検査業務評価委員会は、「室長や主任研究官も監査員となる内部監査員制度」を平成 24 年度から設置した。平成 27 年度も検定検査業務内部監査計画書を策定し、それに沿った内部監査を実施し、その結果を所長に報告するとともに、内部監査で指摘された事項への対処状況を適時確認した。細胞化学部長は平成 24 年度から本委員会の委員長としてこれら業務の中心的な役割を担い、最長 4 年間任期の当委員長活動を所内関係者の理解と協力によって全うすることができた。[花田賢太郎：検定検査業務評価委員会、検定検査内部監査員、品質保証・管理部、総務部業務管理課]

研修業務

(1) 国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラムの講師

‘プリオン病について’ 2015.10.26 [萩原健一]

‘試験研究機関の QMS について’ 2015.10.26 [花田賢太郎]

(2) 新規者向け検定・検査教育講習会の講師

‘試験機関の品質マネジメントシステムと内部監査’ 2015.6.11 [花田賢太郎]

(3) 検定検査業務継続者講習会の講師

‘ISO 17025 と内部監査および検定検査業務自己点検表について’ 2016.1.20 [花田賢太郎]

その他

(1) (独) 医薬品医療機器総合機構 平成 27 年度 GLP 専門協議の専門委員 [花田賢太郎]

(2) 厚生労働省医薬食品局食品安全部 牛海綿状脳症の検査に係る専門家会議委員 [萩原健一]

(3) 食品安全委員会プリオン専門調査会 専門委員 [中村優子]

(4) 機器管理運営委員会機器の管理と運用

戸山 庁舎の MALDI-飛行時間型質量分析機 (AXIMA-QIT) およびトリプル四重極リニアイオントラップ型質量分析機 (3200QTRAP) の保守・運用を行い、また、適切な節電対策を講じた。また、機器のトラブルへの対処とともに、プロテオーム研究に必要なデータベース検索ソフトを管理した。機器およびソフトウェアは、所内研究者 (戸山・村山) が利用した。[萩原健一、齊藤恭子、花田賢太郎]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Zhao, Y., Ishigami, M., Nagao, K., Hanada, K., Kono, N., Arai, H., Matsuo, M., Kioka, N., Ueda, K.: ABCB4 exports phosphatidylcholine in a sphingomyelin-dependent manner. *J. Lipid Res.*, 56, 644-652, 2015
- 2) Kang, H.-N., Xu, M., Rodríguez, V.P., Mefed, K., Hanada, K., Ahn, K.-S., Gangakhedkar, S.J., Pakzad, S.R., Prawahju, E.I., Lee, N., Phumiamorn, S., Nemeč, M., Meng, S., Knezevic, I.: Review of the current use and evaluation of cell substrates for producing biologicals in selected countries. *Biologicals*, 43, 153-157, 2015
- 3) Sawada, K., Tomoya T., Hamajima, H., Jayakody, L.N., Hirata, M., Yamashiro, M., Tajima, M., Mitsutake, S., Nagao, K., Tsuge, K., Abe, F., Hanada, K., and Kitagaki, H.: Glucosylceramide contained in mold-cultured cereal confers membrane and flavor modification and stress tolerance to yeast during co-culture fermentation, *Appl. Environ. Microbiol.*, 81, 3688-3698, 2015
- 4) Tanida, I., Shirasago, Y., Suzuki, R., Abe, R., Wakita, T., Hanada, K., Fukasawa, M.: Inhibitory Effects of Caffeic Acid, a Coffee-Related Organic Acid, on the Propagation of Hepatitis C Virus. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 68, 268-275, 2015
- 5) Fukasawa, M., Nagase, S., Shirasago, Y., Iida, M., Yamashita, M., Endo, K., Yagi, K., Suzuki, T., Wakita, T., Hanada, K., Kuniyasu, H., Kondoh, M.: Monoclonal antibodies against extracellular domains of claudin-1 block Hepatitis C virus infection in a mouse model. *J. Virol.*, 89, 4866-4879, 2015
- 6) Yamashita, M., Iida, M., Tada, M., Shirasago, Y., Fukasawa, M., Nagase, S., Watari, A., Ishii-Watabe, A.,

- Yagi, K., Kondoh, M.: Discovery of anti-claudin-1 antibodies as candidate therapeutics against hepatitis C virus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 353, 112-118, 2015
- 7) Nakajima, M., Nagase, S., Iida, M., Takeda, S., Yamashita, M., Watari, A., Shirasago, Y., Fukasawa, M., Takeda, H., Sawasaki, T., Yagi, K., Kondoh, M.: Claudin-1 binder enhances epidermal permeability in a human keratinocyte model. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 354, 440-447, 2015
 - 8) Shirasago, Y., Shimizu, Y., Tanida, I., Suzuki, T., Suzuki, R., Sugiyama, K., Wakita, T., Hanada, K., Yagi, K., Kondoh, M., Fukasawa, M.: Occludin-Knockout Human Hepatic Huh7.5.1-8-Derived Cells Are Completely Resistant to Hepatitis C Virus Infection. *Biol. Pharm. Bull.*, in press
 - 9) Hanada, K., Sugiki, T.: *In vitro* assay to extract specific lipid types from phospholipid membranes using lipid-transfer proteins: a lesson from the ceramide transport protein CERT, *Neuromethods*, in press
2. 和文発表
- 1) 花田賢太郎: オルガネラ膜接触部位は狭さを活用するナノ機能場: オルガネラ間脂質輸送タンパク質からみえてきたこと、*実験医学*, 33, 2560-2566, 2015
 - 2) 深澤征義: 宿主侵入因子 Claudin-1 を標的とした抗 C 型肝炎ウイルス戦略、*ウイルス*, 65, 245-254, 2015
 - 3) 深澤征義: C 型肝炎は治る時代に~これまでの進歩と今後の課題~, *理大 科学フォーラム*, 381, 22-27, 2016
 - 4) 齊藤恭子, 深澤征義: 宿主細胞コレステロール合成系を標的とした C 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス戦略、*生化学*, in press
 - 5) 前濱朝彦, 鈴木聡: PTEN、*日本臨牀*, 73 (増刊号 6)、285-290、2015
 - 6) 前濱朝彦, 鈴木聡: PTEN:脂質ホスファターゼとしての機能と発がんへの関与、*実験医学*, 33 (増刊号 15)、157-163、2015

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Hanada K: Host sphingolipid-transfer proteins and infectious diseases, 2015 International Ceramide Conference/Sphingolipid Club (iCC/SLC) Joint Meeting, 2015.5.6-10, Izmir, Turk.
- 2) Hanada, K., Yamaji, T., and Kumagai, K.: *Chlamydia*

- hijacking of the host cell CERT,, 10th Sphingotherapy conference, 2015.6.16-18, Kaga, Japan.
- 3) Hanada K: Phosphoregulation of lipid-transfer proteins: A lesson from the ceramide transfer protein CERT, 56th International Conference on the Bioscience of Lipids, 2015.9.22-26, Puerto Iguazu, Argentina.
 - 4) Hanada K: Phosphoregulation of the ceramide transport protein CERT: from biochemistry to genetic disease, SPHINGONETs Colloquium “New Frontiers in Membrane Biology”, 2016.1.27-29, Amsterdam, Netherlands.
 - 5) Fukasawa, M., Shimizu, Y., Shirasago, Y., Watashi, K., Tanaka, Y., Wakita, T., Kondoh, M., Yagi, K., Hanada, K.: Inhibition of hepatitis B virus infection by docosahexaenoic acid in cultured cells, 2015 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 2015.10.4-8, Bad Nauheim, Germany
 - 6) Shirasago, Y., Shimizu, Y., Tanida, I., Suzuki, T., Wakita, T., Hanada, K., Yagi, K., Kondoh, M., Fukasawa, M.: Establishment and characterization of occludin knock-out human hepatic Huh7.5.1, The 22th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2015.10.12, Strasbourg, France
 - 7) Shimizu, Y., Shirasago, Y., Kondoh, M., Suzuki, T., Wakita, T., Hanada, K., Yagi, K., Fukasawa, M.: Inhibition of hepatitis C virus infection by anti-occludin monoclonal antibodies, The 22th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2015.10.12, Strasbourg, France
 - 8) Ito, M., Fukasawa, M., Kohara, M., Suzuki, T.: Lipidomic analysis of the livers in HCV-infected humanized mice by imaging mass spectrometry, The 22th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2015.10.9-13, Strasbourg, France
 - 9) Fukasawa, M., Shimizu, Y., Shirasago, Y., Suzuki, T., Wakita, T., Hanada, K., Yagi, K., Kondoh, M.: Prevention of Hepatitis C virus infection by monoclonal antibodies against occludin, HEP DART 2015 frontiers in drug development for viral hepatitis, 2015.12.8, Hawaii, USA
2. 国内学会
- 1) Hanada, K.: Intracellular pathogens hijack host sphingolipid-transfer proteins to create parasitophorous membrane fields, 第67回日本細胞生物学大会、2015.6.30-7.2、東京。
 - 2) 大槻紀之、坂田真史、花田賢太郎、岡本貴世子、安楽正輝、竹田誠、森嘉生：宿主細胞のスフィンゴミエリンは風疹ウイルスの感染において重要な役割を有する、第63回日本ウイルス学会学術集会、2015.11.22-24、福岡。
 - 3) Hanada, K.: Lipid trafficking at organelle membrane contact sites and its regulation, BMB2015, 2015.12.1-4, 神戸。
 - 4) 花田賢太郎：Vero細胞基材の品質管理に資する基盤研究、バイオロジクスフォーラム第13回学術集会、2016.2.29、東京
 - 5) 齊藤恭子、白砂圭崇、鈴木哲朗、相崎英樹、花田賢太郎、脇田隆宇、西島正弘、深澤征義：スクアレン合成酵素阻害剤のC型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果について、第57回日本脂質生化学会、2015.5.28-29、東京
 - 6) 深澤征義、白砂圭崇、長瀬翔太郎、飯田愛未、山下真代、八木清仁、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、近藤昌夫：Claudin-1を標的とした抗HCV創薬の可能性に関する検討、第22回肝細胞研究会、2015.6.4-5、鳥取
 - 7) 白砂圭崇、清水芳実、谷田以誠、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、近藤昌夫、八木清仁、深澤征義：ヒト肝臓由来培養細胞株からのOccludinノックアウト細胞株の樹立と本細胞株を用いたHCV感染の解析、第22回肝細胞研究会、2015.6.4-5、鳥取
 - 8) 白砂圭崇、深澤征義、長瀬翔太郎、飯田愛未、山下真代、八木清仁、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、近藤昌夫：Claudin-1を介したC型肝炎ウイルス感染の検討、第67回日本細胞生物学学会大会、2015.6.30-7.2、東京
 - 9) 中嶋美咲、山下真代、渡利彰浩、深澤征義、八木清仁、近藤昌夫：Claudin-1を標的とした経皮吸収促進の可能性、第31回日本DDS学会学術集会、2015.7.2-3、東京
 - 10) 清水芳実、白砂圭崇、近藤昌夫、八木清仁、鈴木哲朗、脇田隆宇、花田賢太郎、深澤征義：C型肝炎ウイルス感染阻害活性を有するOccludin抗体の樹立と性状解析、第63回日本ウイルス学会学術集会、2015.11.22-24、福岡
 - 11) Ohashi, H., Watashi, K., Nakajima, S., Kim, S., Suzuki, R., Aizaki, H., Fukasawa, M., Kamisuki, S., Sugawara, F., Ohtani, N., Wakita, T.: Flutamide-mediated Disruption of Lipid Droplets Impairs the Host Permissiveness to

- Hepatitis C Virus Production、第 63 回日本ウイルス学会学術集会、2015.11.22-24、福岡
- 12) Ito, M., Fukasawa, M., Kohara, M., Suzuki, T. : HCV infection upregulates expression of cytosolic phospholipase A2 gamma via activation of c-Myc and NFkB pathways、第 63 回日本ウイルス学会学術集会、2015.11.22-24、福岡
- 13) 深澤征義、清水芳実、白砂圭崇、近藤昌夫、八木清仁、鈴木哲朗、脇田隆字、花田賢太郎 : Occludin 細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の樹立と本抗体による C 型肝炎ウイルス感染阻害、BMB2015、2015.12.1-4、神戸
- 14) 清水芳実、白砂圭崇、米田宏平、近藤昌夫、八木清仁、花田賢太郎、深澤征義 : 上皮細胞を標的とした創薬基盤研究～抗 Occludin 抗体の作製と性状解析～、日本薬学会第 136 年会、2016.3.26-29、神奈川
- 15) 松田基、橋本洋佑、川東裕美、畑智幸、渡利彰浩、近藤昌夫、岡田欣晃、多田稔、石井明子、深澤征義、土井健史、八木清仁 : Claudin を標的とした創薬基盤技術の開発～claudin-4 を標的としたがん治療戦略の有効性及び安全性の評価～、日本薬学会第 136 年会、2016.3.26-29、神奈川
- 16) 熊谷圭悟、山地俊之、山本章嗣、安藤秀二、花田賢太郎 : 宿主細胞因子 CERT が Chlamydia trachomatis 感染に果たす役割、第 33 回日本クラミジア研究会、2015.10.24-25、岡山
- 17) 熊谷圭悟、山地俊之、山本章嗣、花田賢太郎 : クラミジア・トラコマティスによってハイジャックされる宿主セラミド輸送機構、BMB2015、2015.12.1-4、神戸
- 18) 渡邊菜月、野崎智義、前濱朝彦、津久井久美子 : 赤痢アメーバにおけるホスファチジルイノシトールシグナルの解析、第 57 回日本脂質生化学会、2015.5.28-29、東京
- 19) 山地俊之、堀江亜矢、関塚剛史、竹内史比古、黒田誠、花田賢太郎 : 志賀毒素の細胞障害作用を指標としたゲノムワイド shRNA スクリーニング、第 57 回日本脂質生化学会、2015.5.28-29、東京
- 20) 田村恭祐、鈴木佑典、山地俊之、長谷川拓馬、稲岡夏希、野崎真李果、櫛泰典 : 慢性骨髄性白血病細胞株 K562 細胞の膜脂質組成による γ -グロビン発現制御機構、BMB2015、2015.12.1-4、神戸
- 21) 三宅秀斗、樺山一哉、真鍋良幸、Siyu Chen、山地俊之、花田賢太郎、深瀬浩一 : HaloTag テクノロジーを用いた細胞表面への Gb3 糖鎖提示システムの構築と評価、日本化学会第 96 春季年会、2016.3.24-27、京田辺