

領域略称名：感染コンピテンシ  
領域番号：3405

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成29年6月

領域代表者 (筑波大学・学長・永田 恭介)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	22
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

**研究組織** (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	24115001 ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤	平成 24 年度～ 平成 28 年度	永田 恭介	筑波大学・学長	13
A01 計画	24115002 マイナス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防	平成 24 年度～ 平成 28 年度	永田 恭介	筑波大学・学長	3
A01 計画	24115003 プラス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防	平成 24 年度～ 平成 28 年度	脇田 隆宇	国立感染症研究所・副所長	2
A01 計画	24115004 細胞内ウイルス防御系とウイルスの攻防	平成 24 年度～ 平成 28 年度	藤田 尚志	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	2
A01 計画	24115005 ウイルスの宿主細胞選択における攻防	平成 24 年度～ 平成 28 年度	柳 雄介	九州大学・医学研究院・教授	5
A01 計画	24115006 ウイルスの標的組織決定における攻防	平成 24 年度～ 平成 28 年度	小池 智	公益社団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・参事 研究員	2
A01 計画	24115007 ポストゲノム解析による感染体－宿主ネットワーク	平成 24 年度～ 平成 28 年度	夏目 徹	国立研究開発法人産業技術総合研究所・創薬分子プロファイリング 研究センター・研究センター長	4
A01 計画	24115008 ウイルス－宿主攻防の数理科学解析	平成 24 年度～ 平成 28 年度	佐々木 顕	総合研究大学院大学・先導科学研究科・教授	2
統括・支援・計画研究 計 8 件					
A01 公募	25115501 フィロウイルスの宿主域と受容体に関する研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高田 礼人	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授	4

A01 公募	24115502 ヒトサイトメガロウイルス感染により活性化されるパターン認識受容体活性化機構の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高岡 晃教	北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授	2
A01 公募	25115503 宿主RNA結合タンパク質を介したウイルス感染コンピテンシー制御の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	米山 光俊	千葉大学・真菌医学研究センター・教授	2
A01 公募	25115504 宿主細胞によるウイルス由来RNA認識の構造生物学的研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	大戸 梅治	東京大学・薬学研究科・講師	1
A01 公募	25115505 ウイルス増殖機構のメゾスケール解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	野田 岳志	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	1
A01 公募	25115506 単純ヘルペスウイルスと宿主細胞間の分子攻防の網羅的解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	加藤 哲久	東京大学・医科学研究所・助教	2
A01 公募	25115507 ウイルスと宿主の蛋白質間相互作用による抗ウイルス効果の抑制と再活性化の構造基盤	平成 25 年度～ 平成 26 年度	片平 正人	京都大学・エネルギー理工学研究所・教授	2
A01 公募	25115508 核内ウイルスRNAに対する宿主認識・応答機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	本田 知之	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授	1
A01 公募	25115509 植物ウイルスの分節ゲノムRNA間で異なるキャップ非依存的翻訳機構	平成 25 年度～ 平成 26 年度	奥野 哲郎	龍谷大学・農学部・教授	1
A01 公募	25115510 インフルエンザRNAポリメラーゼ全体構造の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	岩崎 憲治	大阪大学・蛋白質研究所・准教授	1
A01 公募	25115511 C型肝炎ウイルスの組織親和性の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	松浦 善治	大阪大学・微生物病研究所・教授	3

A01 公募	25115512 ウイルス感染時の細胞・個体レベルでの網羅的状態把握法の確立とその応用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	田中 恭子	滋慶医療科学大学院大学・医療管理学研究科・教授	1
A01 公募	25115515 ミトコンドリア・宿主間コミュニケーションによる抗ウイルス免疫機構の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小柴 琢己	九州大学・大学院理学研究院・准教授	1
A01 公募	25115517 HIV 蛋白質の細胞内輸送と粒子出芽・細胞間伝播の分子機序	平成 25 年度～ 平成 26 年度	森川 裕子	北里大学・北里生命科学研究所・教授	1
A01 公募	25115518 ウイルス集団からの欠損ゲノム排除機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	石川 雅之	独立行政法人農業生物資源研究所・植物・微生物相互作用研究ユニット・ユニット長	1
A01 公募	25115519 RNA ウイルスの進化的脆弱性に関する研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	佐藤 裕徳	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長	1
A01 公募	25115520 HIV 持続感染・伝播における変異蓄積と病原性変化に関する研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	俣野 哲朗	国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長	1
A01 公募	15H01248 ウイルス感染コンピテンシーの不均一性を決定する宿主因子の同定	平成 27 年度～ 平成 28 年度	大場 雄介	北海道大学・大学院医学研究院・教授	4
A01 公募	15H01249 フィロウイルスの細胞侵入メカニズムと宿主域に関する研究	平成 27 年度～ 平成 28 年度	高田 礼人	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授	4
A01 公募	15H01251 (廃止) インフルエンザウイルス感染に対する宿主染色体高次構造のダイナミクス	平成 27 年度 (途中で辞退)	今井 由美子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・ワクチン・アジュバント研究センター・プロジェクトリーダー	1
A01 公募	15H01252 宿主 RNA 結合タンパク質 (RBP) によるウイルス感染応答と細胞機能制御	平成 27 年度～ 平成 28 年度	米山 光俊	千葉大学・真菌医学研究センター・教授	2

A01 公募	15H01253 ウイルスアセンブリー機構の動的イメージング解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度	野田 岳志	京都大学・ウイルス再生医学研究所・教授	1
A01 公募	15H01254 ウイルス感染による NLRP3 inflammasome の制御	平成 27 年度～ 平成 28 年度	一戸 猛志	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A01 公募	15H01255 (廃止) 単純ヘルペスウイルスの小胞媒介性輸送の解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度 (途中で辞退)	川口 寧	東京大学・医科学研究所・教授	4
A01 公募	15H01256 選択標識による宿主とウイルスの蛋白質間相互作用の構造基盤の解明とその阻害剤の探索	平成 27 年度～ 平成 28 年度	片平 正人	京都大学・エネルギー理工学研究所・教授	2
A01 公募	15H01257 ウイルスタンパク質の翻訳後修飾を起点とした病原体宿主相克の機構解明と制御	平成 27 年度～ 平成 28 年度	杉田 昌彦	京都大学・ウイルス・再生医学研究所・教授	1
A01 公募	15H01259 (廃止) RNA ウイルス複製場の形成と崩壊における核内コンピテンシーの解明	平成 27 年度～ 平成 28 年度 (途中で辞退)	朝長 啓造	京都大学・ウイルス・再生医学研究所・教授	3
A01 公募	15H01260 インフルエンザウイルス vRNP 複合体の転写・複製スイッチング機構の解明	平成 27 年度～ 平成 28 年度	岩崎 憲治	大阪大学・蛋白質研究所・准教授	3
A01 公募	15H01261 (廃止) C 型肝炎ウイルスの組織親和性の解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度 (途中で辞退)	松浦 善治	大阪大学・微生物病研究所・教授	3
A01 公募	15H01262 ウイルス感染防御におけるイノシトールリン脂質の役割	平成 27 年度～ 平成 28 年度	川崎 拓実	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・助教	1

A01 公募	15H01263 大型二本鎖 DNA ウィルス:多因子・多層制御における宿主感染機序の理解を目指して	平成 27 年度～ 平成 28 年度	植木 尚子	岡山大学・資源植物科学研究所・助教	1
A01 公募	15H01265 ウイルスタンパク質とミトコンドリアとの相互作用解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度	小柴 琢己	九州大学・大学院理学研究院・准教授	1
A01 公募	15H01267 インフルエンザウィルスの認識と応答	平成 27 年度～ 平成 28 年度	久保 允人	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	3
A01 公募	15H01268 細胞内複製制御因子 APOBEC3 の進化要因としての異種由来レトロウイルス	平成 27 年度～ 平成 28 年度	宮澤 正顯	近畿大学・医学部・教授	1
A01 公募	15H01270 インフルエンザウィルス HA ストック糖鎖の役割に関する研究	平成 27 年度～ 平成 28 年度	竹田 誠	国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長	3
A01 公募	15H01271 宿主間の感染伝播における HIV ゲノム・病原性の変化に関する研究	平成 27 年度～ 平成 28 年度	俣野 哲朗	国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長	1
A01 公募	15H01272 肝炎ウイルスの排除・持続感染化に関わる収取因子の動物種及び臓器特異性の解明	平成 27 年度～ 平成 28 年度	小原 道法	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・シニア研究員	7
公募研究 計 37 件					

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

ウイルス感染における宿主特異的な子孫ウイルス複製と病原性発現は、ウイルスの増殖能とこれを抑制する宿主細胞機能との攻防の結果である。本領域の研究目的は、最終的には病原性発現に帰結する宿主特異的なウイルス複製と細胞内防御メカニズムとの拮抗の分子基盤を理解することである。ウイルスの複製にはウイルス側の因子に加えて、宿主（の因子）が必須である。細胞の機能／因子群を自身の感染および複製過程に動員・奪取することで増殖する。一方、宿主は個体レベルのみならず、細胞レベルでも防御系を発動する。すなわち、ウイルスは、自身にとってポジティブおよびネガティブな効果を持つ宿主環境の中で、感染サイクルを動かしていることになる。宿主は感染状況の中では、多くの生命プロセスを正常状態とは異なる均衡の中で維持するか、細胞内防御系を含む緊急応答を発動しなければならない。つまり、ウイルスは自然宿主の中では高い病原性は示さず、感染現象と細胞内防御系を含む生命プロセスが折り合った状態で感染サイクルを繰り返しながら存続するか、もしくは、この均衡がウイルス側に偏ることで高い病原性が発現する。トリを自然宿主とするインフルエンザウイルスが、トリでは高い病原性を発現しないが、ヒトで高い病原性を発現する場合は、均衡とその均衡からのずれの良い例である。本研究領域では、このような結果に繋がる細胞の特性を『宿主細胞コンピテンシー』と捉え、この均衡の中で、ウイルスが宿主を選択し、また宿主に適合した戦略的なメカニズム（感染の細胞・組織特異性、あるいは種特異性）を明らかにする。我が国のウイルス研究からは、ウイルス感染のレセプター原理、プロテアーゼ原理などの重要な概念、RNA 依存性RNA ポリメラーゼに関する先駆的な研究やmRNAのキャップ構造の発見なども生まれている。このように個々には優れた研究成果が生み出されてきたが、研究の着眼点と研究推進方法について再考し、これまでに集中して遂行されることのなかった視点から、『宿主細胞コンピテンシー』を念頭にウイルスと宿主の攻防に焦点を絞って領域を提案することとした。研究手法としては、ウイルス感染現象を対象とする学問・研究領域で遅れている構造生物学的解析、数理モデル解析、およびポストゲノム時代の考え方と方法を取り入れる計画である。これらの領域の専門家とウイルス研究者が協業する体制を構築し、これまでもオリジナリティーある研究成果をあげてきた我が国のウイルス関連研究をさらに推進する。インフルエンザウイルス薬として用いられているタミフルは、同ウイルスのNAの構造解明を基盤として創出された薬である。ウイルス因子と宿主因子の相互作用インターフェースの構造生物学、*in situ* 相互作用場での様態/動態観察、細胞特異性についての宿主因子の網羅的な解析、感染によって変動する宿主機能のオミックス解析などを展開し、ウイルスと宿主の競合によって規定される宿主特異性の本質的な理解の推進に資する。

これらを背景に、本領域では、ウイルスと宿主の細胞内攻防、および個体内攻防に焦点をあて、構造解析、網羅的解析および数理モデル解析を特長とする研究者の参画によりコンテンポラルな概念と方法を取り入れ、この研究分野の大きな革新を図る。領域内の協業に基づく具体的な研究内容は以下のとおりである。

### （1）ウイルスと宿主の細胞内攻防（永田・朴、脇田・竹安、藤田・高折）

ウイルス増殖の根幹であるゲノム複製に関与するウイルス由来因子と宿主因子の同定、および機能解析を進める。宿主因子の同定は、ウイルスゲノムの複製機構の詳細を理解するために必須であるだけでなく、細胞の生理にとって重要な新たな機能要因の発見や既知の細胞因子であっても新たな機能の発見に繋がる。また、複製許容な宿主と非許容な宿主間での宿主因子の有無・多寡、機能性などの比較を行う。一方、複製したウイルスゲノムは細胞内防御系、特に自然免疫系の引き金となる。

RIG-I-like receptor (RLR) が、ウイルスゲノムを認識する機構、およびRLR に対しウイルスが競合するメカニズムを明らかにする。加えて、細胞内には自然免疫系以外の種々の防御反応（たとえば、APOBEC3G による変異導入によるHIV 不活性化、ウイルス抵抗性miRNA など）があり、これらについて作用機構を明らかにする。遺伝学的／逆遺伝学的方法、生化学的方法、構造生物学的な方法などを駆使して、宿主因子のスクリーニング、および相互作用メカニズムを含む機能解析を行う。加えて、AFM、電子顕微鏡、蛍光プローブなどの可視化技術を導入して、攻防の細胞内現場 (*in situ*) でのダイナミクスを明らかにする。

### (2) ウイルスと宿主の個体・生体内攻防 (柳・荒瀬、小池)

ウイルスの増殖は、ウイルス粒子上のウイルスタンパク質と宿主細胞上のレセプターの結合によって開始する。ウイルスタンパク質によるレセプター選択は、宿主域や細胞・組織特異性の決定において、重要な役割をもつ。本項目では、レセプター特異的に感染して特定の宿主細胞と競合するウイルス、および特定組織の自然免疫と競合して高い組織特異性を示すウイルスを対象とする。新規レセプターの同定、ウイルスタンパク質とレセプターの構造解析、および感染した宿主細胞と宿主個体の応答について網羅的に理解することで、また高い病原性を発現する宿主と自然宿主を比較することで、病原性発現機構、および宿主適応・選択のメカニズムを明らかにする。

### (3) ウイルス-宿主攻防とその帰結 (夏目・伊庭、佐々木・小柳)

ウイルスの増殖機構と元来の生理機能過程の間での宿主因子の奪い合いのメカニズムを明らかにするとともに、それによってもたらされる宿主側の帰結について、ポストゲノム時代の網羅的解析法 (網羅的質量分析、各種アレイ技術など) を用いて明らかにする。また、宿主因子とウイルス因子との相互作用、および宿主因子が関与する細胞内の生理機能経路の各因子との相互作用について分子、原子レベルで攻防のメカニズムを明らかにする。ウイルス増殖に関わるウイルスおよび宿主の非コードRNA についても網羅的に同定と機能解析を行う。また、宿主とウイルスの攻防、およびその帰結である宿主適応を、感染実験結果をもとに数理モデル化し、各ウイルスと宿主の攻防による個別論から一般論としてのウイルス感染現象の理解をめざす。

多様なウイルスを対象として、ウイルス増殖にポジティブ、およびネガティブに働く多様な細胞種由来の宿主因子を同定し、それらの機能および構造を明らかにすることで、ウイルスと宿主の攻防の上に成立しているウイルス感染の宿主依存性と宿主特異性 (宿主細胞コンピテンシー) の理解を推進し、ウイルスの病原性発現の理解と宿主選択と適合の基本構図を浮かび上がらせることができると期待できる。ウイルス増殖に関わる因子の原子レベルでの構造解明は、ウイルスと宿主の攻防を分子レベルで理解するために重要であるばかりではなく、創薬開発の基盤形成に繋がっている。ウイルス関連研究では、構造生物学や数理モデル解析の参入が遅れている。本領域では、ウイルス研究者と構造生物学や数理モデル解析の専門家が協業する組織を設定し、本研究領域を我が国のみならず世界的な学術水準の向上に繋げることを目指している。また、宿主とウイルスの攻防をとりまく宿主側とウイルス側の機能分子は、関わる反応場を構成する要因 (クロマチン、細胞内膜系、など) も含めて、1 MDa を超える複合体として機能している場合が多い。原子レベルの分解能を持つ分光学的な方法に加えて、本研究では、参加する研究者が確立している高い分解能を持たせた電子顕微鏡や高時間分解能高速AFM などを解析に用いることから、新たな観察技術の確立が期待できる。さらに、我が国の数理生物学は国際的にも高い水準にあるが、理論的な研究と実験とが必ずしも融合していない。増殖が速く変異も起こりやすいウイルスは、理論と実験を結びつけた数理生物学解析に最も適している。ウイルス研究に数理生物学の手法や視点を積極的に導入することで、新展開が期待される。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

### 研究計画① マイナス鎖RNA ウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防

研究代表者：永田恭介（筑波大学）、研究分担者：朴三用（横浜市立大学）

ウイルスゲノムの転写・複製には、多様な宿主因子が関与しており、宿主因子をウイルス複製系と細胞生理系の間で奪い合う分子レベルでの競合（攻防）が起こっている。本計画班では、インフルエンザウイルスを対象として、その攻防の構図を明らかにする。これまでの成果より、スプライシング因子である UAP56 は分子シャペロンとして NP を新規複製鎖にリクルートし、RNP 複合体形成と協調して伸長反応を促進することを見出した。UAP56 との結合に必須な NP の N 末端 20 アミノ酸は、誘導適合により機能的な構造を形成すると予測され、NP-UAP56 複合体の立体構造を解析中である。酵母内ウイルス RNA 合成系を用いた遺伝学的解析により、NP の分子シャペロンとして、スプライシング因子である Prp18 を新たに同定した。また、子孫ウイルスゲノムの細胞内動態を決定する宿主因子として YB-1 を同定した。YB-1 は、ウイルスゲノムと共に中心体に集積し、中心体の成熟化を促進する。それによって、小胞輸送を介したウイルスゲノムの輸送を活性化することを明らかにした。完全長 RdR Pol 複合体の精製にも成功し、公募班 岩崎との協業により、クライオ電顕観察による構造解析も開始しており、原子構造の決定まであと少しである。

### 研究計画② プラス鎖RNA ウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防

研究代表者：脇田隆宇（国立感染症研究所）、研究分担者：竹安邦夫（京都大学）

本計画では、C型肝炎ウイルス（HCV）の複製場である細胞内膜系、脂質膜ラフト、脂肪滴等でゲノム複製と粒子形成に関わる宿主因子を同定してその機能を明らかにし、ウイルスと宿主の間で起こる分子レベルでの競合（攻防）を解明する。HCV 複製に必須な膜小胞の形成に関与する NS4B と結合する宿主タンパク質のプロテオミクス解析と siRNA を用いたスクリーニングより、prolactin regulatory element binding protein（PREB）および Surfeit 4（SURF4）を同定した。PREB および SURF4 はそれぞれ Sec12、ERV29 と呼ばれ、COPII、COPI を介した小胞輸送に関与するタンパク質として知られており、小胞輸送が HCV 複製複合体を含む膜小胞の形成に関与する可能性が考えられた。そこで、COPII および COPI 関連タンパク質 Sec23、Sec24、Sec13、Sec31、SAR1、Sec16、RAB1、CSNK1 の HCV 複製における機能についても解析した。さらに“RNA を見る”ための技術開発を行った。原子間力顕微鏡（AFM）を用いた一本鎖 RNA の可視化方法を、①cRNA（2 kb）、②Poly(A) tail の cRNA、③18S/28S rRNA で確立し、④ HCV（9 kb）でも可視化できることを示した。ついで、画像解析の自動化プログラムを開発し、28S rRNA 全長の構造をモデリングすることも可能になった。

### 研究計画③ 細胞内ウイルス防御系とウイルスの攻防

研究代表者：藤田尚志（京都大学・ウイルス再生医学研究所）、研究分担者：高折晃史（京都大学）

RIG-I 様受容体（RLR）はウイルス由来の RNA を感知して「自然免疫」を誘導する受容体である。また、APOBEC3、TRIM5 など、HIV-1 感染を制御する宿主因子は「内因性免疫」として理解されている。本研究では自然免疫および内因性免疫の制御機構を解明し、様々なウイルスがどのような戦略でそれらを阻害しているかを明らかにする事で感染の細胞・組織特異性（感染コンピテンシー）の理解を深める事を目的とする。これまでの成果より、ウイルスの増殖は細胞内の特定の場で行なわれるが、それとは別に抗ウイルスストレス顆粒（avSG）が誘導されることを明らかにした。特に、RIG-I 様受容体は avSG に局在しており、シグナル伝達のプラットフォームであることが示唆された。

DExDH-box 型の RNA ヘリカーゼである DHX36 が RIG-I と PKR と複合体を形成し、ウイルス由来の二本鎖 RNA を認識して PKR を活性化することを見出した。ニューキャッスル病ウイルス由来のキャップ構造を持たないリードスルー転写産物を RIG-I がストレス顆粒内で認識してインターフェロン応答を活性化することも明らかにした。また、RNA 結合タンパク質である Pumilio が RLR の一つである LGP2 によるウイルス RNA 認識を増強することを明らかにした。高折は、Vif の補助因子として CBF $\beta$ を同定し、Vif 変異体の作製により、E88、W89 が CBF $\beta$ との相互作用に重要であることを明らかにした。Vif の誘導する細胞周期停止には、Vif による脱リン酸化酵素 PP2A のユビキチン化を介したプロテアソーム分解が必須であることを明らかにした。また、CBF $\beta$ は MDM2 による Vif のプロテアソーム分解を抑制することで、Vif の発現維持に関与する。

#### 研究計画④ ウイルスの宿主細胞選択における攻防

研究代表者：柳雄介（九州大学）、研究分担者：荒瀬尚（大阪大学・微生物病研究所）

柳は主に麻疹ウイルスを取り上げ、ウイルスの宿主細胞選択における攻防について研究を進める。膜融合と細胞侵入機構、自然免疫との攻防、宿主因子との相互作用を明らかにすることにより、ウイルスの感染成立機構を明らかにする。麻疹ウイルスの細胞侵入には、ウイルスエンベロープ上の H タンパク質、F タンパク質と宿主細胞上のレセプターの相互作用が関わっている。H タンパク質の変異体の構造と機能を解析することにより、H タンパク質四量体 (dimer of dimers) の構造変化が F タンパク質を活性化して膜融合を誘導するのに重要であることを明らかにした。また、神経細胞への麻疹ウイルス感染には、細胞外領域の変異による F タンパク質の膜融合能亢進が重要であることを明らかにした。麻疹ウイルスは、ウイルス粒子中に複数のゲノムをもつことがあり (polyploidy)、それぞれのウイルスゲノムから発現した F タンパク質が三量体を形成することにより、個々のウイルスゲノムでコードされた F タンパク質にはない、新たな性質を獲得しうることを明らかにし、ウイルスの新しい進化メカニズムとして提唱した。さらに、ウイルス RNA 合成に重要な宿主タンパク質 SHCBP1 を同定した。荒瀬は、単純ヘルペスウイルスレセプターの PILR $\alpha$ の認識機構と構造を解析することにより、糖鎖構造、タンパク質構造の双方を認識するユニークなレセプターであることを見出した。ウイルスが産生される際の糖鎖構造がウイルスのトロピズムを規定している可能性が示唆されている。また、ウイルス感染等で引き起こされる炎症の制御に PILR $\alpha$ が関与していることも明らかにした。

#### 研究計画⑤ ウイルスの標的組織決定における攻防

研究代表者：小池智（東京都医学総合研究所）

ポリオウイルス (PV) やエンテロウイルス 71 (EV71) は、ヒトに経口的に感染し、中枢神経系に達すると運動神経細胞などの神経細胞を標的として爆発的に増殖し、脊髄炎や脳炎を引き起こす。マウスはこれらのウイルスに非感受性であるが、ヒトの受容体を発現させたトランスジェニックマウスはウイルス感受性を獲得し、ヒトと類似の病態を再現することが可能である。本研究では、受容体の発現分布を人為的に改変した Tg マウスモデルや、自然免疫系を破壊したマウスなどを用いて、特定の組織によるウイルス-宿主の攻防がウイルス側に傾いて標的組織となるのか、宿主側に傾いて非標的となるのか、その決定メカニズムを明らかにすることを目標とする。現在までに、我々は EV71 受容体としてウイルスの細胞への結合、侵入、脱殻を行う Scavenger receptor B2 (SCARB2) を同定し、これを発現するトランスジェニックマウスはウイルス感受性を獲得することを明らかにした。これから SCARB2 は EV71 の種特異性を決定している分子であることが判明した。SCARB2 以外にウイルスと結合はするが脱殻を起こさない attachment receptor として機能するとされるヘパラン硫酸の役割を調べた。ヘパラン硫酸は培養細胞では感染に有利に働くが、個体内では不利に働くことが判明した。また、PVR-Tg マウスモデルを用いて、ポリオウイルス経口感染時における IFN- $\alpha/\beta$ ならびに IFN- $\lambda$ の

役割を調べた。腸管における攻防においては両方の IFN 受容体をノックアウトした場合に感染効率は上昇したことから、腸管でのウイルス増殖は両方の IFN システムによって防御されていることが分かった。

#### 研究計画⑥ ポストゲノム解析による感染体-宿主ネットワーク

研究代表者：夏目徹（産業技術総合研究所）、研究分担者：伊庭英夫（千葉大学・真菌医学研究センター）

ウイルスの感染・侵入から、感染性ゲノムの複製・遺伝子発現と、ウイルス粒子へのパッケージング・放出に至るまでには、多くの宿主因子とウイルス因子との相互作用が存在し、大きな感染体-宿主ネットワークを形成していると考えられる。本計画では、超高感度・ハイスループット質量分析システムを活用した感染側因子と宿主因子の網羅的な相互作用解析と、ウイルス感染による宿主細胞のタンパク質発現変動を解析する。これまでに、インフルエンザ NS1 タンパク質、インフルエンザ RNP の輸送に関わる YB-1、ウイルス受容体タンパク質 RIG-I と相互作用する因子の網羅的解析を行った。また、HSV-1 感染細胞での新生タンパク質のプロテオミクス解析も進めている。伊庭は、細胞レベルでのウイルスと宿主の攻防に関わる宿主 miRNA について miR-199a-5p/3p および miR-214 に注目して、これらの miRNA が宿主細胞のコンピテンシーにどのように関与し、細胞の抗ウイルス活性を規定する分子スイッチとして機能するのかを解析した。miR199 遺伝子クラスター、Egr1、Brm の間に double-negative feedback loop が形成されていて、Brm を発現に必要とし、かつ miR-199a の標的となっている CD44、Met、Caveolin 1 の発現がヒト上皮細胞において all-or-non に発現を制御されていることを明らかにした。また、miR-199a の強制発現により、trans-ゴルジネットワークでの HSV-1 の Secondary envelopment が抑制されることを見出し、これは、miR-199a が ARHGAP21 遺伝子を抑制するためであると示唆された。

#### 研究計画⑦ ウイルス-宿主攻防の数理科学解析

研究代表者：佐々木顕（総合研究大学大学院）、研究分担者：小柳義夫（京都大学・ウイルス再生医学研究所）

宿主内でのウイルスと宿主の攻防の結果、ウイルスはダイナミックな遺伝的变化をとげる。本研究計画では、数理解析と実証実験の真の融合を目指す。これまでに、EV71 感染の数理モデル解析を行い、ウイルス株間でのそのバーストサイズおよび基本再生産数が、感染細胞の半減期に比べて顕著に異なることを見出した。また、宿主内の複数の組織で増殖する能力をもつウイルスの動態を、それぞれの組織での増殖と、ウイルス粒子の組織間移動を取り入れたモデルとして解析した。R0 中心性の概念と摂動展開を用いることにより、病原体が最も高い増殖率をもつ部位だけに集中的に介入する戦略が極めて有効であることを示した。ヒトの対レトロウイルス防御タンパク質である APOBEC3G と、それを阻害する HIV のタンパク質 Vif の共進化の数理モデル化を行い、ウイルス突然変異率を巡る宿主とウイルスの攻防の進化動態モデルを構築した。HIV-1 の抑制因子である APOBEC3H (A3H) は 7 つの遺伝子多型をもつ。A3H を拮抗阻害できないウイルス型の Vif は、2ヶ所のアミノ酸変異により、A3H に対する拮抗阻害活性を獲得することを明らかにした。数理モデル解析と HIV ゲノム配列ならびにヒトゲノムのデータベース解析により、同定した変異部位の多型とヒト集団内での A3H の遺伝子多型に相関性を見出し、ヒト集団の中で HIV が流行拡大する過程において、ウイルスが A3H をどのように回避・克服してきたのかを明らかにした。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

総括班、計画班として、大きな問題点は無かったが、4名の公募班員が他新学術領域の代表や計画班員として採択されたため、本領域から離脱する結果となった。しかし、4名中3名の公募班員は、班友として継続して領域会議に参加してもらうことができ、情報を共有して、共同研究も進めることができた。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

##### <審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

###### <審査結果の所見において指摘を受けた事項>

本研究領域は、ウイルスの病原性の発現は宿主の細胞・個体との攻防の結果であるとの認識を基盤に、従来のウイルス学に加えて、構造生物学、分子生物学、数理解析学を融合させることで、その病原性発現の分子基盤を明らかにしようとする意欲的な提案である。特に数理モデルの導入はユニークであり、大量に得られるデータ解析の方法や得られる成果を明確にすることを期待したい。領域代表者のリーダーシップは高く評価でき、計画研究代表者も優れた実績を有することから、有機的な連携を構築することにより十分な成果が期待される。さらに、共同研究インターンシップの導入などによる若手研究者の育成にも配慮が見られる。細胞レベルの解析にやや重点が置かれているため、公募研究で病理学者等を積極的に取り入れることで、ウイルス感染を個体やその集団レベルでも解析することが望まれるが、本研究成果は新興再興感染症対策等の社会貢献にも展開できることが期待される。

上記を受けて、公募班員ではウイルス病理学の解析を担当する研究者を募ったが、第一期公募班（H25～H26年）では該当する応募者がいなかったため、不足を補うことができなかった。第二期の公募班では、領域外審査委員として病理学の専門家を指名し、公募研究の募集要項にも「特に、病理学的基盤のしっかりした個体レベルの研究提案、宿主としての種の違いに観点をのせた提案に期待する」と明記し、より積極的な病理学者の取り込みを図った。しかし、第二期公募班においても、病理学者の採択には至らず、各研究班で研究協力者として協働することで、個別に不足を補うことで対応した。

##### <中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

###### <審査結果の所見において指摘を受けた事項>

本研究領域においては、異なる領域の研究者が従来の方法に加え、構造生物学、数理生物学、オミックス解析などの手法を持ちより、相互に緊密な連携のもとに研究が推進されており、発表された総論文数が200を超え、十分な成果が上がっている。若手研究者の実質的な共同研究を通じたインターンシップの実施や海外の学会への派遣など、若手育成にも注力している。今後は公募研究による病理学的視点をもった研究等を充足させることにより、本研究領域の更なる進展を期待する。

上記を受けて、第二期公募班では、上述のとおり、病理学者の積極的な取り込みを図ったが、公募班員としての採択には至らず、各研究班で研究協力者として協働することで個別に不足を補うことで対応した。一方、研究成果は十分であるが、その公表方法として、ホームページをさらに充実させるべきとのコメントがあった。そこで、ホームページに論文リストを公表するだけでなく、重要な論文については、モデル図を付けた概要も掲載し、ウイルス学を専門とする研究者・大学院生以外でも理解ができるようにした。

## 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

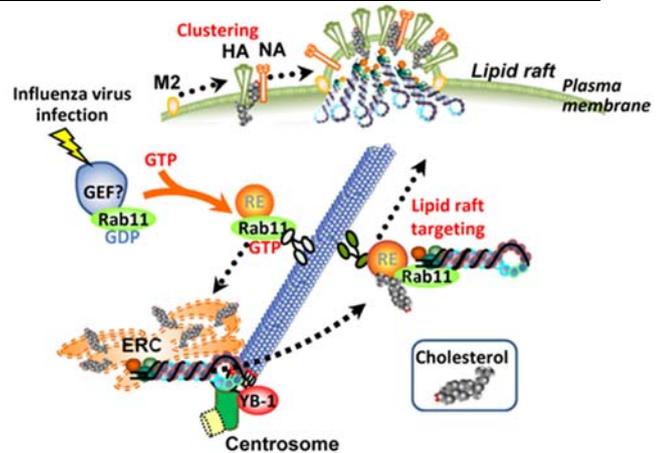
### A01-1（計画・永田）

#### ・ ウイルスゲノム輸送と協調した粒子形成機構の解明

インフルエンザウイルス感染により、中心体の成熟化が誘導され、コレステロールに富んだ輸送小胞が蓄積する。これを利用して、ウイルスゲノムが細胞膜へ輸送され、ウイルスゲノム輸送と協調した脂質ラフト形成が誘導されることを明らかにした (*PLoS Pathog.*, 2015)。

#### ・ インフルエンザウイルスゲノム複製を促進する宿主因子の同定

インフルエンザウイルスゲノムの複製中間体である cRNA からの vRNA 複製に必須な宿主因子として、IREF-2/pp32/APRIL を同定した。IREF-2 は、鳥インフルエンザウイルスの宿主域を決定すると報告されている因子であった (*eLife*, 2015)。



### A01-2（計画・脇田）

#### ・ 膜小胞における HCV 複製場の形成に必須な宿主因子の同定

HCV の NS4B タンパク質と結合する宿主因子のプロテオミクス解析と siRNA スクリーニングにより、小胞輸送関連因子である prolactin regulatory element binding protein (PREB) および Surf4 (SURF4) を見出した (*J. Virol.*, 2016)。COPII および COPI を介した小胞輸送が HCV 複製複合体を含む膜小胞の形成に必要であることを明らかにした。

#### ・ 原子間力顕微鏡による感染体ゲノム構造と動態を観察する技術の開発（計画班 藤田との共同研究）

原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた一本鎖 RNA の可視化方法を、① cRNA (2 kb)、② Poly(A) tail の cRNA、③ 18S/28S rRNA で確立し、④ HCV ゲノム (9 kb) でも可視化できることを示した (*J. Nanomed. Nanotechnol.*, 2014)。ついで、画像解析の自動化プログラムを開発し、既報の結晶構造ともよく合致した 28S rRNA 全長構造をモデリングすることが可能になった。本プログラムを用いて、HCV のウイルスゲノム構造を解析中である。また、MDA5 の二本鎖 RNA 認識機構を AFM を用いて明らかにした (*Immunity*, 2014)。

### A01-3（計画・藤田）

#### ・ RLR による感染体認識機構の解明

ニューキャッスル病ウイルス由来のキャップ構造を持たないリードスルー転写産物を RIG-I がストレス顆粒内で認識してインターフェロン応答を活性化することを解明した (*PLoS Pathog.*, 2016)。RNA 結合タンパク質である Pumilio が RLR の一つである LGP2 によるウイルス RNA 認識を増強することを解明した (*PLoS Pathog.*, 2014)。DEXDH-box 型の RNA ヘリカーゼである DHX36 が RIG-I と PKR と複合体を形成し、ウイルス由来の二本鎖 RNA を認識して PKR を活性化することを見出した。これにより、ストレス顆粒が形成され、RIG-I によるインターフェロン誘導シグナルが効率よく伝達される (*PLoS Pathog.*, 2014)。

#### ・ HIV-1 Vif の細胞内調節機構の解明

MDM2 による Vif のプロテアソーム分解促進を抑えることで、CBF- $\beta$  は HIV-1 Vif の細胞内レベルを維持することを明らかにした (*J. Biol. Chem.*, 2016)。

#### A01-4 (計画・柳)

##### ・ Polyploidy による麻疹ウイルスの進化機構の解明

麻疹ウイルスは、ウイルス粒子中に複数のゲノムをもつことがあり (polyploidy)、それぞれのウイルスゲノムから発現した F タンパク質が三量体を形成することにより、個々のウイルスゲノムでコードされた F タンパク質にはない、新たな性質を獲得しうることを明らかにし、ウイルスの新しい進化メカニズムとして提唱した (*Nat. Commun.*, 2012, *Trends Microbiol.*, 2013, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2016)。

##### ・ ムンプスウイルスの受容体の同定

ムンプスウイルスは腺組織と神経系にトロピズムをもつ。X 線結晶構造解析やコンピューターシミュレーションなどにより、 $\alpha 2,3$  結合型のシアル酸を末端に持つ三糖がムンプスウイルス受容体の主要構造であることを明らかにした (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016)。

##### ・ 抑制化レセプター PILR の機能解析

単純ヘルペスウイルスの受容体である PILR の結晶構造解析より、糖鎖構造、タンパク質構造の双方を認識するユニークなレセプターであることが判明した。さらに、ウイルスが産生される際の糖鎖構造がウイルスのトロピズムを規定している可能性が示唆された (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014)。また、PILR は感染に伴う炎症の制御に関与することを明らかにした (*Nat. Immunol.*, 2013)。

#### A01-5 (計画・小池)

##### ・ エンテロウイルス 71 感受性マウスの開発

EV71 受容体 SCARB2 を同定し、それを発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。Tg マウスは EV71 感受性を獲得し、ヒトと類似の中枢神経感染症を起こすことが判明し、ウイルス受容体が EV71 の種特異性を決定していることを明らかにした。このマウスモデルはウイルスのトロピズム決定機構を研究する大きな足がかりとなる (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013)。

#### A01-6 (計画・夏目)

##### ・ HSV-1 の複製に対する miR-199a の抑制の作用点の解明

miR-199a の強制発現により、trans-ゴルジネットワークでの HSV-1 の Secondary envelopment が抑制されることを明らかにした。この阻害は、miR-199a が *ARHGAP21* 遺伝子を抑制するためであると示唆された。

#### A01-7 (計画・佐々木)

##### ・ 複数組織で増殖するウイルスとその防御のダイナミズムの解明

宿主内の複数の組織で増殖する能力をもつウイルスの動態を、それぞれの組織での増殖と、ウイルス粒子の組織間移動を取り入れたモデルとして解析した (*PLoS ONE*, 2016)。R0 中心性の概念と摂動展開を用いることにより、病原体が最も高い増殖率をもつ部位だけに集中的に介入する戦略が極めて有効であることを示した。

##### ・ ウイルス-宿主タンパク質相互作用について数理と動物モデル解析による HIV の流行拡大原理の解明

HIV-1 の抑制因子である APOBEC3H (A3H) は 7 つの遺伝子多型をもつ。抗 HIV 活性を示す遺伝子型の A3H (stable A3H) を持つ造血幹細胞を移植したヒト化モデルマウスに、A3H を拮抗阻害する Vif (hyper-Vif) と拮抗阻害しない Vif (hypo-Vif) をそれぞれコードする二種類のウイルス株を共感染したところ、hyper-Vif ウイルスが優位に増殖した。また、hypo-Vif ウイルスは、2 ヶ所のアミノ酸変異により、拮抗阻害活性を獲得することを見いだした。数理モデル解析と HIV ゲノム配列ならびにヒトゲノムのデータベース解析により、同定した変異部位の多型とヒト集団内での A3H の遺伝子多型に相関性を見出し、ヒト集団の中で HIV が流行拡大する過程において、ウイルスが A3H をどのように回避・克服してきたのかを明らかにした (*PLoS Pathog.*, 2017)。

A01 (公募・野田)

VP40 の X 線結晶構造解析により、エボラウイルスの粒子形成機構を明らかにした (*Cell*, 2013)。

A01 (公募・片平)

APOBEC3G の 1 本鎖 DNA への変異導入様式を NMR 解析を用いて明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2014)。

A01 (公募・奥野)

植物(+)*RNA* ウイルスはホスホリパーゼ D を *RNA* 複製工場にリクルートし、フォスファチジン酸を産生させ *RNA* 複製を促進することを明らかにした (*PLoS Pathog.*, 2015)。

A01 (公募・松浦)

C 型肝炎ウイルス (HCV) の肝臓指向性を規定する重要な因子として、アポリポ蛋白質が知られており、アポリポ蛋白質の両親媒性ヘリックスを介した小胞体膜結合性が、感染性粒子の成熟に重要であることを明らかにした (*PLoS Pathog.*, 2014)。

A01 (公募・小柴)

インフルエンザウイルスのウイルスタンパク質 PB1-F2 により、宿主内のミトコンドリアの機能が阻害され、抗ウイルス自然免疫機能が低下することを明らかにした (*Nat. Commun.*, 2014)。

A01 (公募・石川)

(+)鎖 *RNA* ウイルスの宿主細胞内での複製・蓄積の過程を記述するシミュレーションモデルを作成し、その過程がウイルスの適応においても合理的であることを示した (*PLoS Biol.*, 2015)。

A01 (公募・高田)

フィロウイルス (エボラおよびマールブルグウイルス) の細胞侵入に関与するレセプターとして知られている TIM-1 および NPC1 分子の遺伝子多型が、フィロウイルスに対する細胞の感受性を決定する因子の一つであることを明らかにした (*J. Virol.*, 2014; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; *J. Virol.*, 2015)。

A01 (公募・杉田)

SIV Nef リポペプチドを結合した Mamu-B\*098 の X 線結晶構造を解明し、リポペプチド提示の構造生物学的特質を明らかにした (*Nat. Commun.*, 2016)。

A01 (公募・久保)

$T_H1$ 細胞を活性化することで、低親和性にも関わらず中和活性の高い抗体が誘導されることを明らかにした (*Nat. Immunol.*, 2016)。

A01 (公募・俣野)

HIV/SIV 感染における CTL 応答の解析は主に末梢血由来のサンプルで行われるが、本研究ではウイルスと宿主 CTL の相互作用が生じるリンパ節で解析した。その結果、Gag 特異的 CTL レベルはウイルス量と逆相関するのに対し、Env SU 特異的 CTL レベルはウイルス量と正相関を示すことを新たに明らかにした。この結果は、CTL 標的の違いにより、CTL と HIV/SIV が異なる相互作用を示す可能性を示すものとして興味深い (*Sci. Rep.*, 2016)。一方、長期 SIV 複製制御群において、CTL 反応標的およびウイルスゲノムの変化を追跡した。その結果、CTL 反応の標的变化が SIV 変異蓄積に基づく複製制御破綻の最初の指標となりうることを見出すとともに、標的变化のない安定した CTL 反応に基づく長期 SIV 複製制御維持機序を明らかにした (*PLoS Pathog.*, 2015; *Sci. Rep.*, 2016)

## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

### <発表論文>

#### A01-1（計画・永田） 計 43 件（査読有 43 件、査読無 0 件）

- ▲“Pre-mRNA processing factor Prp18 is a stimulatory factor of influenza virus RNA synthesis and possesses nucleoprotein chaperone activity”, Minakuchi M, Sugiyama K, Kato Y, Naito T, Okuwaki M, Kawaguchi A, \*Nagata K. *J. Virol.*, 91: e01398-16 (2017) 査読有
- ▲“Polycomb repressive complex 2 facilitates the nuclear export of the influenza viral genome through the interaction with M1”, Asaka MN, \*Kawaguchi A, Sakai Y, Mori K, \*Nagata K. *Sci. Rep.*, 6: 33608 (2016) 査読有
- ▲“Influenza virus induces cholesterol-enriched endocytic recycling compartments for budzone formation via cell cycle-independent centrosome maturation”, \*Kawaguchi A, Hirohama M, Harada Y, Osari S, Nagata K. *PLoS Pathog.*, 11(11): e1005284 (2015) 査読有
- ▲“pp32 and APRIL are host cell-derived regulators of influenza virus RNA synthesis form cRNA”, Sugiyama K, Kawaguchi A, Okuwaki M, \*Nagata K. *eLife*, 4. pii: e08939 (2015) 査読有
- ▲“Centrosome maturation requires YB-1 to regulate dynamic instability of microtubules for nucleus reassembly”, \*Kawaguchi A, Asaka MN, Matsumoto K, Nagata K. *Sci. Rep.*, 5: 8768 (2015) 査読有

#### A01-2（計画・脇田） 計 70 件（査読有 64 件、査読無 6 件）

- “Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection”, Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, \*Watashi K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 114(8): 1922-1927 (2017) 査読有
- ▲“Direct analysis of Holiday junction resolving enzyme in a DNA origami nanostructure”, Suzuki Y, Endo M, Canas C, Avora S, Sugiyama H, \*Takeyasu K. *Nucleic Acids Res.*, 42(11): 7421-7428 (2014) 査読有
- ◎▲“Nanoimaging of ssRNA: Genome architecture of the Hepatitis C virus revealed by atomic force microscopy”, Gilmore JL, Aizaki H, Yoshida A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, \*Takeyasu K. *J. Nanomed. Nanotech.*, S5: 010 (2014) 査読有

#### A01-3（計画・藤田） 計 33 件（査読有 29 件、査読無 4 件）

- ▲“Leader-Containing Uncapped Viral Transcript Activates RIG-I in Antiviral Stress Granules”, Oh SW, Onomoto K, Wakimoto M, Onoguchi K, Ishidate F, Fujiwara T, Yoneyama M, Kato H, \*Fujita T. *PLoS Pathog.*, 12(4): e1005563 (2016) 査読有
- ▲“A novel function of human Pumilio proteins in cytoplasmic sensing of viral infection”, Narita R, Takahashi K, Murakami E, Hirano E, Yamamoto SP, Yoneyama M, Kato H, \*Fujita T. *PLoS Pathog.*, 10(10): e1004417 (2014) 査読有
- ▲“DHX36 Enhances RIG-I Signaling by Facilitating PKR-Mediated Antiviral Stress Granule Formation”, Yoo JS, Takahashi K, Ng CS, Ouda R, Onomoto K, Yoneyama M, Lai JC, Lattmann S, Nagamine Y, Matsui T, Iwabuchi K, Kato H, \*Fujita T. *PLoS Pathog.*, 10(3): e1004012 (2014) 査読有
- ◎▲“Autoimmune Disorders Associated with Gain of Function of the Intracellular Sensor MDA5”, Funabiki M, Kato H, Miyachi M, Toki H, Motegi H, Inoue M, Minowa O, Yoshida A, Deguchi K, Sato H, Ito S, Shiroishi T, Takeyasu K, Noda T, \*Fujita T. *Immunity*, 40: 199-212 (2014) 査読有
- ◎▲“APOBEC3D and APOBEC3F potentially promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model”, \*Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. *PLoS Pathog.*, 10(10): e1004453 (2014) 査読有

A01-4 (計画・柳) 計 32 件 (査読有 32 件、査読無 0 件)

1. ◎▲“Trisaccharide containing alpha2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus”, Kubota M, \*Takeuchi K, Watanabe S, Ohno S, Matsuoka R, Kohda D, Nakakita S, Hiramatsu H, Suzuki Y, Nakayama T, Terada T, Shimizu K, Shimizu N, Shiroishi M, Yanagi Y, \*Hashiguchi T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 113(41): 11579-11584 (2016) 査読有,
2. ▲“Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2”, Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nagai H, Nakamura Y, Katayama I, Colonna M, \*Arase H. *Nat. Microbiol.*, 1(6): 16054 (2016) 査読有
3. ▲“Actin-Modulating Protein Cofilin Is Involved in the Formation of Measles Virus Ribonucleoprotein Complex at the Perinuclear Region”, Koga R, Sugita Y, Noda T, \*Yanagi Y, \*Ohno S. *J. Virol.*, 89(20): 10524-10531 (2015) 査読有
4. ▲“Measles Virus Mutants Possessing the Fusion Protein with Enhanced Fusion Activity Spread Effectively in Neuronal Cells, but Not in Other Cells, without Causing Strong Cytopathology”, \*Watanabe S, Ohno S, Shirogane Y, Suzuki SO, Koga R, \*Yanagi Y. *J. Virol.*, 89(5): 2710-2717 (2015) 査読有
5. ▲“Measles Virus Nonstructural C Protein Modulates Viral RNA Polymerase Activity by Interacting with Host Protein SHCBP1”, Ito M, Iwasaki M, Takeda M, Nakamura T, \*Yanagi Y, \*Ohno S. *J. Virol.*, 87(17): 9633-9642 (2013) 査読有
6. ▲“Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters”, \*Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, Ikegame S, Koga R, \*Yanagi Y. *J. Virol.*, 87(5): 2648-2659 (2013) 査読有
7. ▲“Cooperation between different RNA virus genomes produces a new phenotype”, \*Shirogane Y, Watanabe S, Yanagi Y. *Nat. Commun.*, 3: 1235 (2012) 査読有

A01-5 (計画・小池) 計 9 件 (査読有 8 件、査読無 1 件)

1. ▲“Transgenic mouse model for the study of enterovirus 71 neuropathogenesis”, Fujii K, Nagata N, Sato Y, Ong KC, Wong KT, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, \*Koike S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 110: 14753-14758 (2013) 査読有
2. ▲“Encephalomyocarditis virus disrupts stress granules, the critical platform for triggering antiviral innate immune responses”, Ng CS, Jogi M, Yoo JS, Onomoto K, Koike S, Iwasaki T, Yoneyama M, Kato H, \*Fujita T. *J. Virol.*, 87: 9511-9522 (2013) 査読有

A01-6 (計画・夏目) 計 48 件 (査読有 45 件、査読無 3 件)

1. ▲“The role of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in maintaining the stemness of glioma initiating cells”, Hiramatsu H, Kobayashi K, Kobayashi K, Haraguchi T, Ino Y, Todo T, \*Iba H. *Sci. Rep.*, 7: 889 (2017) 査読有
2. ▲“The miR-199a/Brm/EGR1 axis is a determinant of anchorage-independent growth in epithelial tumor cell lines”, Kobayashi K, Sakurai K, Hiramatsu H, Inada K, Shiogama K, Nakamura S, Suemasa F, Kobayashi K, Imoto S, Haraguchi T, Ito H, Ishizaka A, Tsutsumi Y, \*Iba H. *Sci. Rep.*, 5: 8428 (2015) 査読有

A01-7 (計画・佐々木) 計 52 件 (査読有 51 件、査読無 1 件)

1. ◎▲“HIV-1 competition experiments in humanized mice show that APOBEC3H imposes selective pressure and promotes virus adaptation”, Nakano Y, Misawa N, Juarez-Fernandez G, Moriwaki M, Nakaoka S, Funo T, Yamada E, Soper A, Yoshikawa R, Ebrahimi D, Tachiki Y, Iwami S, Harris RS, Koyanagi Y, \*Sato K. *PLoS Pathog.*, 13(5): e1006348 (2017) 査読有
2. ◎▲“Spotting epidemic keystones by R0 sensitivity analysis: High-risk stations in the Tokyo metropolitan area”, Yashima K, \*Sasaki A. *PLoS ONE*, 11: e0162406 (2016) 査読有
3. ◎▲“A naturally occurring bovine APOBEC3 confers resistance to bovine lentiviruses: implication for the co-evolution of bovines and their lentiviruses”, Yamada E, Yoshikawa R, Nakano Y, Misawa N, Kobayashi T, Ren F, Izumi T, Miyazawa T, Koyanagi Y, \*Sato K. *Sci. Rep.*, 6: 33988 (2016) 査読有
4. ◎▲“Coevolutionary dynamics between tribe Cercopithecini tetherins and their lentiviruses”, Takeuchi JS, Ren F, Yoshikawa R, Yamada E, Nakano Y, Kobayashi T, Matsuda K, Izumi T, Misawa N, Shintaku Y, Wetzel KS, Collman RG, Tanaka H, Hirsch VM, Koyanagi Y, \*Sato K. *Sci. Rep.*, 5: 16021 (2015) 査読有
5. ◎▲“Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection”, Iwami S, Takeuchi JS, Nakaoka S, Mammano F, Clavel F, Inaba H, Kobayashi T, Misawa N, Aihara K, Koyanagi Y, \*Sato K. *eLife*, 4: e08150 (2015) 査読有

6. ◎▲“APOBEC3D and APOBEC3F potentially promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model”, \*Sato K, Takeuchi SJ, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. *PLoS Pathog.*, 10: e1004453 (2014) 査読有
7. ◎▲”Characterization of red-capped mangabey tetherin: implication for the co-evolution of primates and their lentiviruses”, Kobayashi T, Takeuchi JS, Ren F, Matsuda K, Sato K, Kimura Y, Misawa N, Yoshikawa R, Nakano Y, Yamada E, Tanaka H, Hirsch VM, \*Koyanagi Y. *Sci. Rep.*, 4: 5529 (2014) 査読有
8. ◎▲“Quantification of deaminase activity-dependent and -independent restriction of HIV-1 replication mediated by APOBEC3F and APOBEC3G through experimental-mathematical investigation”, Kobayashi T, Koizumi Y, Takeuchi J, Misawa N, Kimura Y, Morita S, Aihara K, Koyanagi Y., Iwami S, \*Sato K. *J. Virol.*, 88: 5881-5887 (2014) 査読有
9. ◎▲“HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploitation of proliferating CD4+ T cells in vivo”, Sato K, Misawa N, Iwami S, Satou Y, Matsuoka M, Ishizaka Y, Ito M, Aihara K, An DS, \*Koyanagi Y. *PLoS Pathog.*, 9: e1003812 (2013) 査読有
- 10.◎▲“Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation.” Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, \*Koyanagi Y. *J. Virol.*, 87: 701-705 (2013) 査読有

A01 (公募・高田) 5 件 (査読有 3 件、査読無 2 件)

1. ▲“A polymorphism of the TIM-1 IgV domain: implications for the susceptibility to filovirus infection”, Kuroda M, Fujikura D, Noyori O, Kajihara M, Maruyama J, Miyamoto H, Yoshida R, \*Takada A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 455(3-4): 223-228 (2014) 査読有

A01 (公募・高岡) 0 件 (査読有 0 件、査読無 0 件)

A01 (公募・米山) 6 件 (査読有 6 件、査読無 0 件)

1. ▲“Antiviral innate immunity and stress granule responses”, Onomoto K., Yoneyama M., Fung G, Kato H, \*Fujita T. *Trends Immunol.*, 35: 420-428 (2014) 査読有

A01 (公募・大戸) 7 件 (査読有 7 件、査読無 0 件)

1. ▲“Toll-like receptor 8 senses degradation products of single-stranded RNA”, Tanji H, Ohto U., Shibata T, Taoka M, Yamauchi Y, Isobe T, \*Shimizu T. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 22(2): 109-115 (2015) 査読有

A01 (公募・野田) 9 件 (査読有 9 件、査読無 0 件)

A01 (公募・加藤) 10 件 (査読有 10 件、査読無 0 件)

1. ▲“Herpes simplex virus 1 UL47 interacts with viral nuclear egress factors UL31, UL34 and Us3, and regulates viral nuclear egress”, Liu Z, Kato A., Shindo K, Noda T, Sagara H, Kawaoka Y, Arii J, \*Kawaguchi Y. *J. Virol.*, 88(9): 4657-4667 (2014) 査読有

A01 (公募・片平) 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ◎▲“Quantitative analysis of the location- and sequence-dependent deamination by APOBEC3G using real-time NMR”, Furukawa A, Sugase K, Morishita R, Nagata T., Kodaki T, Takaori-Kondo A, Ryo A, \*Katahira M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53: 2349-2352 (2014) 査読有

A01 (公募・本田) 5 件 (査読有 3 件、査読無 2 件)

1. ▲“Inhibition of Borna disease virus replication by an endogenous bornavirus-like element in the ground squirrel genome”, Fujino K, Horie M, Honda T., Merriman DK, \*Tomonaga K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 111(36): 13175-13180 (2014) 査読有

A01 (公募・奥野) 4 件 (査読有 4 件、査読無 0 件)

1. ▲“Phosphatidic acid produced by phospholipase D promotes RNA replication of a plant RNA virus.” Hyodo K, taniguchi T, Manabe Y, Kaido M, Mise K, Sugawara T, Taniguchi H, \*Okuno T. *PLoS Pathog.*, 11(5): e1004909 (2015) 査読有

A01 (公募・岩崎) 0 件 (査読有 0 件、査読無 0 件)

A01 (公募・松浦) 3 件 (査読有 3 件、査読無 0 件)

1. ▲“Amphipathic  $\alpha$ -Helices in apolipoproteins are crucial to the formation of infectious hepatitis C virus particles”, Fukuhara T, Wada M, Nakamura S, Ono C, Shiokawa M, Yamamoto S, Motomura T, Okamoto T, Okuzaki D, Yamamoto M, Saito I, Wakita T, Koike K, \*Matsuura Y. *PLoS Pathog.*, 10(12): e1004534 (2014) 査読有

A01 (公募・田中) 0 件 (査読有 0 件、査読無 0 件)

A01 (公募・小柴) 11 件 (査読有 9 件、査読無 2 件)

1. ▲“Influenza A virus protein PB1-F2 translocates into mitochondria via Tom40 channels and impairs innate immunity”, Yoshizumi T, Ichinohe T, Sasaki O, Otera H, Kawabata S, Mihara K, \*Koshiba T. *Nat. Commun.*, 5: 4713 (2014) 査読有

A01 (公募・森川) 5 件 (査読有 5 件、査読無 0 件)

A01 (公募・石川) 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ◎▲“Viruses Roll the Dice: The Stochastic Behavior of Viral Genome Molecules Accelerates Viral Adaptation at the Cell and Tissue Levels”, Miyashita S, Ishibashi K, Kishino H, \*Ishikawa M. *PLoS Biol.*, 13(3): e1002094 (2015) 査読有

A01 (公募・佐藤) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ◎▲“Evolutionary constraints on the norovirus pandemic variant GII.4\_2006b over the five-year persistence in Japan”, \*Sato H, Yokoyama M, Nakamura H, Oka T, Katayama K, Takeda N, Noda M, Tanaka T, Motomura K. *Front. Microbiol.*, 8: 410 (2017) 査読有
2. ◎▲“In silico Analysis of HIV-1 Env-gp120 Reveals Structural Bases for Viral Adaptation in Growth-Restrictive Cells”, Yokoyama M, Nomaguchi M, Doi N, Kanda T, Adachi A, \*Sato H. *Front. Microbiol.*, 7: 110 (2016) 査読有

A01 (公募・俣野) 8 件 (査読有 8 件、査読無 0 件)

1. ▲“Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells”, Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, \*Matano T. *J. Virol.*, 88: 425-433 (2014) 査読有

A01 (公募・大場) 17 件 (査読有 17 件、査読無 0 件)

A01 (公募・高田) 5 件 (査読有 3 件、査読無 2 件)

1. ▲“Fcγ-receptor IIa-mediated Src signaling pathway is essential for the antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection”, Furuyama W, Marzi A, Carmody AB, Maruyama J, Kuroda M, Miyamoto H, Nanbo A, Manzoor R, Yoshida R, Igarashi M, Feldmann H, \*Takada A. *PLoS Pathog.*, 12(12): e1006139 (2016) 査読有
2. ▲“Interaction between TIM-1 and NPC1 is important for cellular entry of Ebola virus”, Kuroda M, Fujikura D, Nanbo A, Marzi A, Noyori O, Kajihara M, Maruyama J, Matsuno K, Miyamoto H, Yoshida R, Feldmann H, \*Takada A. *J. Virol.*, 89(12): 6481-6493 (2015) 査読有

A01 (公募・米山) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲“Leader-containing uncapped viral transcript activates RIG-I in antiviral stress granules.”, Oh SW, Onomoto K, Wakimoto M, Onoguchi K, Ishidate F, Fujiwara T, Yoneyama M, Kato H, \*Fujita T. *PLoS Pathog.*, 12: e1005444 (2016) 査読有
2. ▲“Regulation of antiviral innate immune signaling by stress-induced RNA granules”, \*Yoneyama M, Jogi M, Onomoto K. *J. Biochem.*, 159: 279-286 (2016) 査読有

A01 (公募・野田) 6 件 (査読有 6 件、査読無 0 件)

A01 (公募・一戸) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲ “The RNA- and TRIM25-binding domains of influenza virus NS1 protein are essential for suppression of NLRP3 inflammasome-mediated interleukin 1β secretion”, Moriyama M, Chen IY, Kawaguchi A, Koshiba T, Nagata K, Takeyama H, Hasegawa H, \*Ichinohe T. *J. Virol.*, 90: 4105-14 (2016) 査読有

A01 (公募・片平) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ◎▲“Characterization of the deamination coupled with sliding along DNA of anti-HIV factor APOBEC3G on the basis of the pH-dependence of deamination revealed by real-time NMR monitoring” Kamba K, Nagata T, \*Katahira M. *Front. Microbiol.*, 7: 587 (2016) 査読有

A01 (公募・杉田) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ◎▲ “Crystal structure of the N-myristoylated lipopeptide-bound MHC class I complex” Morita D, Yamamoto Y, Mizutani T, Ishikawa T, Suzuki J, Igarashi T, Mori N, Shiina T, Inoko H, Fujita H, Iwai K, Tanaka Y, Mikami B, \*Sugita M. *Nat. Commun.*, 7: 10356 (2016) 査読有

A01 (公募・岩崎) 0 件 (査読有 0 件、査読無 0 件)

A01 (公募・川崎) 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ▲“Deletion of PIKfyve alters alveolar macrophage populations and exacerbates allergic inflammation in mice”, Kawasaki T, Ito K, Miyata H, Akira S, \*Kawai T. *EMBO J.*, *in press* (2017) 査読有

A01 (公募・植木) 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲“Evolution and phylogeny of large DNA viruses, Mimiviridae and Phycodnaviridae including newly characterized Heterosigma akashiwo virus”, Moruyama F, \*Ueki S. *Front. Microbiol.*, 7: 1942 (2016) 査読有

A01 (公募・小柴) 8 件 (査読有 6 件、査読無 2 件)

A01 (公募・久保) 31 件 (査読有 20 件、査読無 11 件)

1. ▲“Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells”, Miyauchi K, Sugimoto-Ishige A, Harada Y, Adachi Y, Usami Y, Kaji T, Inoue K, Hasegawa H, Watanabe T, Hijikata A, Fukuyama S, Maemura T, Okada-Hatakeyama M, Ohara O, Kawaoka Y, Takahashi Y, Takemori T, \*Kubo M. *Nature Immunol.* 17: 1447-1458 (2016) 査読有

A01 (公募・宮澤) 4 件 (査読有 3 件、査読無 1 件)

1. ▲“Specific niches for lung-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells at the site of tissue regeneration enable CD69-independent maintenance”, Takamura S, Yagi H, Hakata Y, Motozono C, McMaster SR, Masumoto T, Fujisawa M, Chikaishi T, Komeda J, Itoh J, Umemura M, Kyusai A, Tomura M, Nakayama T, Woodland DL, Kohlmeier JE, \*Miyazawa M. *J. Exp. Med.*, 213: 3057-3073 (2016) 査読有

A01 (公募・竹田) 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

A01 (公募・俣野) 9 件 (査読有 9 件、査読無 0 件)

1. ▲“Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8<sup>+</sup> T-cell frequencies in a macaque AIDS model”, Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, \*Matano T. *Sci. Rep.*, 6: 30153 (2016) 査読有
2. ▲“Broadening of virus-specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses is indicative of residual viral replication in aviremic SIV controllers”, Nomura T, Yamamoto H, Ishii H, Akari H, Naruse TK, Kimura A, \*Matano T. *PLoS Pathog.*, 11: e1005247 (2015) 査読有

A01 (公募・小原) 11 件 (査読有 11 件、査読無 0 件)

1. ▲“Property of Hepatitis B virus replication in Tupaia belangeri hepatocytes”, Sanada T, Tsukiyama-Kohara K, Yamamoto N, Ezzikouri S, Benjelloun S, Murakami S, Tanaka Y, Tateno C, \*Kohara M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 469: 30990-30996 (2015) 査読有

ホームページ、公開發表等

- ・ 領域ホームページ : <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infcompetence/index.html>
- ・ 領域ニュースレター第一号、第二号、第三号、第四号、第五号を発行し、領域の活動内容を公表した。
- ・ 第1回(2013年9月)、第2回(2015年7月)の感染コンピテンシー若手研究会を主催。
- ・ 第12回(2013年9月)、第14回(2015年9月)、第15回(2016年9月)のあわじしま免疫感染症フォーラムを主催。
- ・ 第1回(2014年11月)、第2回(2016年10月)の国際シンポジウム“Dynamic interplay between viruses and their hosts”を開催。

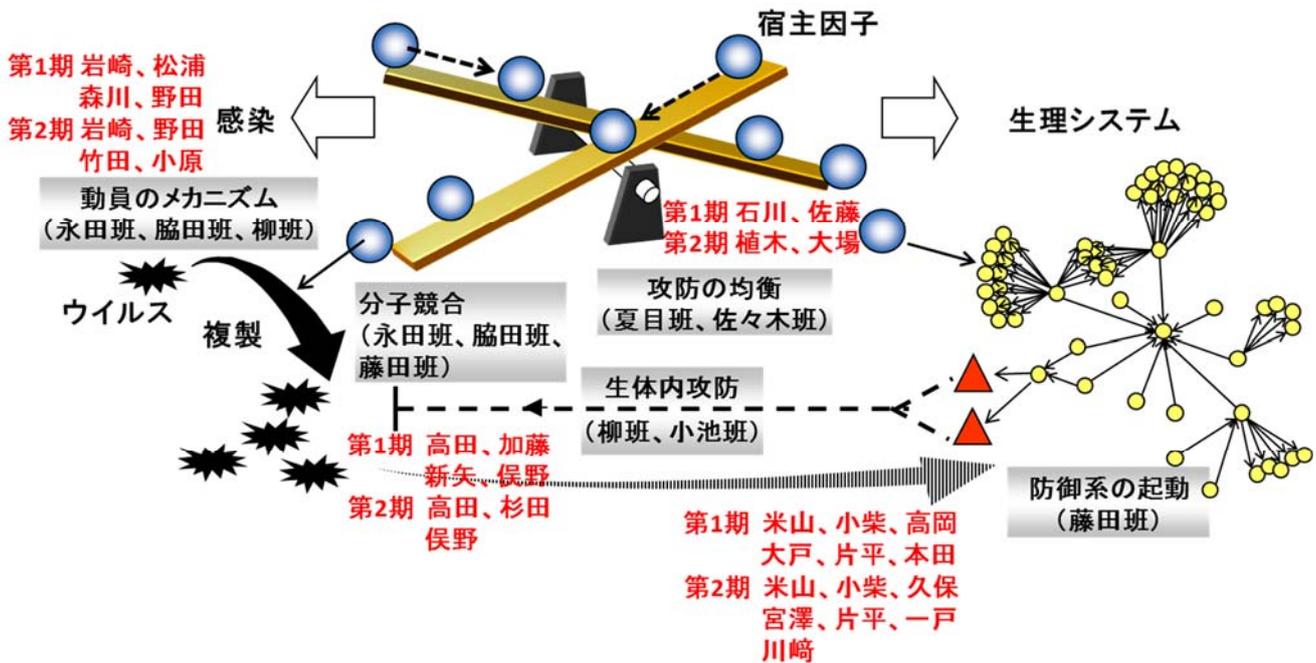
アウトリーチ活動

- ・ 広報誌・パンフレット(13件)、一般向け講演会(30件)、小中高向け授業・実習(33件)、サイエンスカフェ(3件)、イベント出展(8件)、プレスリリース(8件)

## 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

計画研究の内容や研究対象に基づいた連携状況を以下に示す。計画班員に第1期、第2期の公募班員（赤字）が参加した。



### ウイルスと宿主の細胞内攻防

ウイルス増殖にポジティブな要因の解析については、インフルエンザウイルス（永田）およびC型肝炎ウイルス（HCV）（脇田）を材料としてアプローチした。インフルエンザウイルスについては、ウイルスRNA合成の基本酵素であるRNA依存性RNAポリメラーゼ（RdR Pol）について、X線結晶回折法（朴）を用いて、機能構造決定を進めた。さらに公募班 岩崎が加わり、クライオ電子顕微鏡による解析も行っている。ついで、これらの機能を制御する宿主因子の網羅的同定は夏目との協業で行うハイスループットな相互作用モニター系などを用いて進めた。HCVについては、ウイルスゲノム複製・粒子形成に関与する宿主因子をプロテオミクス解析により網羅的に同定し、ウイルス複製、粒子形成、成熟化における役割を明らかにした。HCV複製機構解析には公募班 松浦が連携し、複製・粒子形成に必要な因子の同定・解析を行った。その他公募班 奥野、森川、野田、竹田が、計画班員でカバーしきれない植物ウイルス、HIV、エボラウイルス、インフルエンザウイルス、HCVなどの研究を行った。

藤田はRLRによるウイルスゲノムを非自己RNAとして認識する分子機構を、AFM（竹安）や逆遺伝学的手法によって解析した。また、細胞生物学や生化学的手法によってウイルスRNAの感知の「場」の解析とその形成機構の検討を行い、ウイルス感知の全貌を明らかにすることによって、その誘導の促進、ウイルスによる阻害からの回避機構を見出した。公募班 米山、小柴、一戸はこの項目で連携した。また高岡は、非自己DNAに対するパターン認識受容体の解析を行った。大戸はX線結晶構造解析法でTLRの構造を解析した。高折はAPOBEC3ファミリー分子の解析、および対応するウイルス側の阻害因子との相互作用の特異性、新たな診断法、治療法の開発をめざした。公募班 片平はNMRを用いた生物物理学的な解析により、APOBEC3の機能解析を進めた。また、公募班 本田、久保、宮澤、

川崎が、計画班員でカバーしきれないウイルスから逃避するための宿主進化や脂質シグナルによる生体防御系の活性化機構の解析を進めた。以上のウイルス増殖に関わるポジティブな要因とネガティブな要因についての解析成果を基盤に、感染体と宿主の攻防の分子レベルでの実態解明を進めた。

### ウイルスと宿主の個体・生体内攻防

ウイルスの増殖は、ウイルスと宿主細胞上のレセプターの相互作用によって、ウイルスが細胞に侵入することによって始まる。この項目では、モルビリウイルスレセプター（柳）、免疫制御レセプター（荒瀬）を取り上げ、ウイルスの種特異性や細胞・組織特異性の決定における、ウイルスとレセプターの相互作用に焦点を当て、宿主細胞コンピテンシーの分子基盤を解明した。公募班 高田はエボラウイルス受容体解析を行った。公募班 杉田はMHCクラスIの解析を行った。

計画班 小池は神経向性を示すポリオウイルス、エンテロウイルス71 を取り上げ、ウイルスレセプターを発現するトランスジェニック動物モデルを用いて、標的組織が決定されるメカニズムを明らかにした。公募班 加藤、新矢、小原はそれぞれ単純ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、HCV を取り上げて個体レベルでの病原性研究を補強した。

### ウイルス-宿主攻防とその帰結

ウイルスの増殖機構と病原性発現のプロセスは、宿主因子の奪い合い（遷移状態）とその帰結としての正常化あるいは病原性発現という平衡状態への移行と捉えることができる。このダイナミクスを、タンパク質レベルで捉えるために、感染継時的な宿主細胞の変化を新生タンパク質特異的な質量分析方法を用いて網羅的に把握するとともに、ウイルス因子と宿主細胞タンパク質の相互作用ネットワークを定量的に解析し、感染前、遷移状態、平衡状態で比較した（夏目）。細胞レベルでのウイルスと宿主の攻防に関わるmiRNA についても、機能解析を進めた（伊庭）。これらの基礎データをもとに、数理科学研究者とともに、オミックスデータとの統合を行い、細胞レベルでのウイルスと宿主の攻防について分子基盤を明らかにし、病原性発現の分子メカニズムの理解を深化させることを目指した。ヘルペスウイルス、HIV などのウイルス遺伝子群の発現に続くウイルス産生と細胞破壊過程における、ウイルス分子群と細胞性因子の相互作用ダイナミズムの帰結について、数理モデルの構築（佐々木）とその実証実験（小柳）を行った。公募班 石川はゲノム欠損ウイルスの集団からの排除の問題を数理モデリングと実験的手法によって検証した。公募班 佐藤は数理解析からRNAウイルスの変化の制約がある部分を予測し、その機能的重要性を見出した。公募班 俣野はHIV/SIVを用いて、宿主の防御機構とウイルスの変異について実験的・理論的な解析を行った。公募班 大場はウイルスの感染性を規定する宿主の要因の同定を行った。

上記研究対象別の共同研究以外にも、新規実験手法を共有するための共同研究が多数行われるようになり、領域の目標であるウイルス学と構造生物学、数理生物学、オミックス解析との融合研究が数多く進行している。

## 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

総括班では、領域の研究推進を支援することで新たな研究概念の創出を支援することを目的とし、その運営に必要となる主だった経費は、1. 本領域が主催・共催する研究集会の補助、2. 若手研究者の育成（学会参加補助、インターンシップ等）、3. ホームページの運営、4. ニュースレターの発刊である。研究会の運営では、2013年1月に The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA study（博多）、2013～2016年の第10回、第11回、第12回、第13回ウイルス学キャンプ（湯河原）の運営を補助し、2013年と2015年に第1回、第2回感染コンピテンシー若手研究会（湘南国際村および三浦市）、2013年、2015年、2016年に第12回、第14回、第15回あわじしま感染症・免疫フォーラムを主催した。また、2014年と2016年に横浜および札幌で国際会議を主催した。若手育成では、8件の学会参加支援と10件のインターンシップを支援した。ホームページも作成し、本領域で得られた成果を社会に公表している（<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infcompetence/index.html>）。また、ニュースレターは年1度で発刊した。

本研究領域は、ウイルス学を主体とする班員と構造生物学／数理科学／オミックス解析を専門とする班員とで構成される。以下、主だった研究費の使用用途を記す。

### 計画班・永田（分担 朴）

既存の設備に超解像顕微鏡（ELYRA）に必要な検出モジュールを追加することで、50～100 nm の解像度で感染細胞を観察することができるようになった。

結晶化ロボット（モスキート）を購入し、少ない試料でも高速に結晶化条件を検討できるようになった（永田、脇田らとの共同研究に活用）。

### 計画班・脇田（分担 竹安）

液中走査用カンチレバー（オリンパス、OMCL-AC160TS-W2）を購入し、ウイルスセンサータンパク質分子および分子複合体の液中観察技術を改良した。また、同カンチレバーを用いて、細胞内小器官の直接可視化技術を用いた解析系も新たに立ち上げ、ウイルス感染に伴う細胞内構造体の形態変化を解析する系を立ち上げた。また、新たにコロイダルプローブカンチレバー（東陽テクニカ、CP-PNP-PS）を導入し、細胞内小器官の力学測定評価の実験系を立ち上げた（藤田らとの共同研究に活用）。

### 公募班・野田

透過型電子顕微鏡解析あるいは電子線トモグラフィー解析のために本経費が用いられ、それをもとに、微細形態学的・構造学的手法による領域内共同研究（柳、高田、加藤、本田ら）を推進中である。

### 公募班・岩崎

クライオ電子顕微鏡での高分解能解析は、ハードウェアだけでなく、画像解析技術と一体となって実現されるものである。そのための専用の画像解析ソフトウェアを購入し、最新のクライオ電子顕微鏡と併せて、本領域内に最新の技術として提供できる体制を整えた。これにより、本領域内全体で要望される、タンパク質から細胞まで、あらゆるスケールの電子顕微鏡観察の機会が一挙に促進された（永田、朴、奥野らとの共同研究に活用）。

### 公募班・佐藤

共有メモリサーバ SGI UV2000 用ブレードサーバ、ストレージ、および UPS 関連機器を購入した。計算科学や情報科学の手法を用いて大規模な情報処理や解析を行う際に用い、大規模計算を必要とする構造解析の高速化が可能になった（俣野との共同研究で活用）。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
24	膜蛋白質結晶化用ナノリッター分注システム	英国 TTP Lab Tech 社製	1	15,620,850	15,620,850	横浜市立大学
	サンプル導入スカラロボットシステム	Nikkyo-Tec NTMS-IS02	1	5,981,850	5,981,850	産業技術総合研究所
	Integrated Laser	カールツァイス社製 50mW4line Argon NLC	1	3,591,000	3,591,000	九州大学
	プリントグラフ	ATTO 株式会社製 AE-6933FXES-W	1	1,218,000	1,218,000	京都大学
	セントラメイト配管セット	CM00-S-3G2V	1	1,097,250	1,097,250	九州大学
	微量高速遠心機	トミー精工 MX307	1	917,400	917,400	東京都医学総合研究所
	セントライトカセットホルダー	FS001K10	1	847,875	847,875	九州大学
	超微光パーソナル分光光度計	Thermo Fisher Sci 社製 NanoDrop	1	821,100	821,100	京都大学
	Elix 用 DC ポンプ一式	S1211W02046-1	1	578,134	578,134	筑波大学
	クロマクグラフィソフトウェア	GE ヘルスケア UNICORN5.31	1	536,550	536,550	横浜市立大学
	ホンザキフレークアイスメーカー	FM-120K	1	499,800	499,800	京都大学
	シャープ超音波洗浄機	UT-606H	1	467,250	467,250	京都大学
	25	超解像顕微鏡用 405nm レーザー	カールツァイス社製 Blue Diode Laser	1	4,189,500	4,189,500
パナソニックヘルスケア超低温フリーザー		MDF-594-JP487L	1	1,680,000	1,680,000	京都大学
レーザー顕微鏡修理		Radiance2100	1	1,412,250	1,412,250	九州大学
ZEN Module Superresolution		カールツァイス社製 ソフトウェア	1	1,396,500	1,396,500	筑波大学

	多本架冷却遠心機	トミー精工 AX-501	1	853,230	853,230	東京大学
	画像解析ソフトウェア	MM AF Offline 5805-900331	1	840,882	840,882	国立感染症研究所
	カンチレバー	オリンパス社製 OMCL-AC160TS-W2	1	738,150	738,150	京都大学
	オートクレーブ	トミー精工 LSX-300	1	518,542	518,542	東京都医学総合研究所
26	小型分注機一式	EDR-24LS	1	2,563,650	2,563,650	筑波大学
	高速冷却遠心機	HITCH CR22N	1	2,381,400	2,381,400	横浜市立大学
	638nm レーザーキット	ソニー製 SH800Z Model	1	2,052,000	2,052,000	大阪大学
	ライカマイクロシステムズ 実体顕微鏡透過 ST スタンド PLANAPO 1X	M125-ST-ST	1	1,499,040	1,499,040	京都大学
	日本医科器械製作所バイオ ハザード対策用クラス II キ ャビネット	VH-850BH-2A2	1	1,143,720	1,143,720	京都大学
	クロマトチャン ンバー	MD-30EF3	1	881,820	881,820	横浜市立大学
	コールターカ ウンター	Z1D	1	867,564	867,564	筑波大学
	CO <sub>2</sub> インキュ ベーター	アステック ダイレクト ヒート型 SCA-165DS	1	743,040	743,040	九州大学
	バイオシェーカー	タイテック BR-22FP	1	521,424	521,424	京都大学
27	細胞イメージ アナライザー	Thermo Fisher Arraysan XTI	1	10,789,200	10,789,200 (7,895,157)	筑波大学
	人工多層膜ミラー	VariMAX-Cu-L	1	4,860,000	4,860,000	横浜市立大学
	紫外線吸収測 定装置	ATTO AC-5200	1	604,800	604,800	東京都医学総合研究所
28	試料吹付低温 装置用窒素発 生装置	窒素ガス大気抽出型	1	3,888,000	3,888,000	横浜市立大学
	GE ヘルスケア AKTA explorer	CPU-950	1	855,684	855,684	京都大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成24年度】

・旅費

1. The 2<sup>nd</sup> Meeting on RNA and Biofunctions ASIA Study “RNA Biofunctions and Virus” (福岡) に招聘 (交通費、宿泊費 海外招聘者4名、国内招聘者2名分) 461,610円 総括班
2. 韓国光州科学技術院訪問及び共同研究を行うため (東京⇄光州の交通費、宿泊費、日当) 278,223円 永田班
3. 第20回C型肝炎国際学会 (オーストラリア、メルボルン) に参加 (東京⇄メルボルンの交通費、宿泊費) 261,408円 脇田班

・人件費・謝金

1. ポスドク・研究補助員の雇用 9,857,284円 佐々木班
2. ポスドク・研究補助員の雇用 6,451,341円 夏目班
3. ポスドク・研究補助員の雇用 5,261,585円 脇田班
4. ポスドク・研究補助員の雇用 3,811,066円 永田班
5. ポスドク・研究補助員の雇用 2,965,573円 藤田班
6. ポスドク・研究補助員の雇用 208,669円 小池班
7. The 2<sup>nd</sup> Meeting on RNA and Biofunctions ASIA Study “RNA Biofunctions and Virus” (福岡) 招待演者の謝金 60,000円 総括班

・その他

1. ホームページ運営・保守業務 (年度間契約) 1,120,000円 総括班
2. The 2<sup>nd</sup> Meeting on RNA and Biofunctions ASIA Study “RNA Biofunctions and Virus”会場利用料 455,000円 総括班
3. 英文校正2件 174,430円 脇田班
4. The 2<sup>nd</sup> Meeting on RNA and Biofunctions ASIA Study “RNA Biofunctions and Virus”抄録集印刷料 (60冊) 100,000円 総括班
5. 第1回総括班会議・領域会議会場利用料 16,000円 総括班

【平成25年度】

・旅費

1. 米結晶学会年次会議 (アメリカ、ホノルル) に参加 (東京⇄ホノルルの交通費、宿泊費、日当) 478,985円 永田班
2. The 18th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2014) (ベルギー、ブランケンベルジュ) に参加 (東京⇄ブランケンベルジュの交通費、宿泊費、学会参加費) 336,270円 小池班
3. Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses (アメリカ、ニューヨーク) に参加 (京都⇄ニューヨークの交通費、宿泊費) 327,660円 藤田班
4. IHW2013 (アメリカ、ミシガン) に参加 (大阪⇄ミシガンの交通費、宿泊費) 312,340円 柳班
5. JSM-BA&MPFI (アメリカ、フロリダ) に参加 (成田⇄ウエストパームビーチの旅費、宿泊費) 253,130円 総括班 (若手支援)
6. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (中国、上海) に参加 (成田⇄上海の旅費、宿泊費) 186,090円 総括班 (若手支援)

7. Kyungnam 大学訪問及び共同研究を行うため（東京⇄プサンの交通費、宿泊費、日当） 98,779 円 永田班
8. KEYSTON SYMPOSIA（アメリカ、ボストン）に参加（京都⇄ボストンの旅費、宿泊費） 72,827 円 藤田班

・人件費・謝金

1. ポスドク・研究補助員の雇用 8,599,195 円 夏目班
2. ポスドク・研究補助員の雇用 6,865,506 円 藤田班
3. ポスドク・研究補助員の雇用 6,200,000 円 佐々木班
4. ポスドク・研究補助員の雇用 5,083,419 円 永田班
5. ポスドク・研究補助員の雇用 4,977,154 円 脇田班
6. ポスドク・研究補助員の雇用 2,898,277 円 柳班
7. ポスドク・研究補助員の雇用 752,982 円 小池班
8. 事務職員の雇用 704,079 円 総括班
9. 感染コンピテンシー若手研究会招待演者の謝金 83,000 円 総括班

・その他

1. 第 12 回あわじしま感染症・免疫フォーラム会場利用料 2,587,360 円 総括班
2. News Letter Vol.2 印刷料、発送代行料 847,637 円 総括班
3. ホームページ運営・保守業務（年度間契約） 840,000 円 総括班
4. News Letter Vol.1 印刷料 574,350 円 総括班
5. 感染コンピテンシー若手研究会会場利用料 197,715 円 総括班
6. 第 10 回ウイルスキャンプ in 湯河原会場利用料 66,000 円 総括班
7. 第 2 回総括班会議・領域会議会場利用料 60,000 円 総括班
8. 第 3 回総括班会議・領域会議会場利用料 55,000 円 総括班

【平成 26 年度】

・旅費

1. Dynamic interplay between viruses and their hosts（横浜）に招聘（招待演者 6 名分の交通費、宿泊費） 2,199,396 円 総括班
2. 第 16 回国際ウイルス学会（カナダ、モントリオール）に参加（名古屋、成田⇄モントリオールの交通費） 793,850 円 総括班（若手支援）
3. 第 23 回結晶学国際連合会議（カナダ、モントリオール）に参加（東京⇄モントリオールの交通費、宿泊費、日当） 681,888 円 永田班
4. 外国人受託研究員受入（イスタンブール⇄茨城の交通費、宿泊費） 614,440 円 永田班
5. Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses（アメリカ、ニューヨーク）に参加（京都⇄ニューヨークの交通費、宿泊費） 358,180 円 藤田班
6. The 2014 ASCB /IFCB Annual Meeting（アメリカ、フィラデルフィア）に参加（大阪⇄フィラデルフィアの交通費、宿泊費、学会参加費） 245,890 円 総括班（若手支援）
7. The 32<sup>nd</sup> Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS（アメリカ、ポートランド）に参加（成田⇄ポートランドの交通費） 176,950 円 総括班（若手支援）

・人件費・謝金

1. ポスドク・研究補助員の雇用 11,417,284 円 佐々木班
2. ポスドク・研究補助員の雇用 10,930,878 円 藤田班

3. ポスドク・研究補助員の雇用 9,725,851 円 夏目班
4. ポスドク・研究補助員の雇用 7,219,442 円 永田班
5. ポスドク・研究補助員の雇用 6,681,654 円 脇田班
6. ポスドク・研究補助員の雇用 2,884,201 円 柳班
7. 事務職員の雇用 1,809,375 円 永田班
8. 事務職員の雇用 1,276,070 円 総括班
9. ポスドク・研究補助員の雇用 766,425 円 小池班
10. Dynamic interplay between viruses and their hosts 招待演者の謝金 240,000 円 総括班

・その他

1. ホームページ運営・保守業務（年度間契約）864,000 円 総括班
2. News Letter Vol.3 印刷料、発送代行料 831,867 円 総括班
3. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会会場利用料 658,813 円 総括班
4. Dynamic interplay between viruses and their hosts 会場利用料 495,720 円 総括班
5. Dynamic interplay between viruses and their hosts ポスター・チラシ印刷料 219,151 円 総括班
6. 第 5 回都医学研都民講座会場利用料分担金（半額）130,140 円 総括班
7. 第 11 回ウイルスキャンプ in 湯河原会場利用料 69,100 円 総括班

【平成 27 年度】

・旅費

1. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会（福岡）に招聘（招待演者 1 名分の交通費、宿泊費）528,700 円 総括班
2. 40<sup>th</sup> Annual Meeting on Retrovirus（アメリカ、ニューヨーク）に参加（東京⇄ニューヨークの交通費、宿泊費）263,520 円 総括班（若手支援）
3. CYTOKINES 2015（イギリス、バンベルグ）に出席（京都⇄バンベルグの交通費、宿泊費）236,277 円 藤田班

・人件費・謝金

1. ポスドク・研究補助員の雇用 12,900,395 円 夏目班
2. ポスドク・研究補助員の雇用 9,816,282 円 藤田班
3. ポスドク・研究補助員の雇用 8,017,284 円 佐々木班
4. ポスドク・研究補助員の雇用 6,904,359 円 柳班
5. ポスドク・研究補助員の雇用 6,765,952 円 脇田班
6. ポスドク・研究補助員の雇用 4,226,179 円 永田班
7. ポスドク・研究補助員の雇用 2,122,178 円 小池班
8. 事務職員の雇用 1,551,438 円 総括班
9. 事務職員の雇用 1,684,752 円 永田班
10. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会招待演者の謝金、日当 49,600 円 総括班
11. 第 2 回感染コンピテンシー若手研究会招待演者の謝金 54,000 円 総括班

・その他

1. ホームページ運営・保守業務（年度間契約）864,000 円 総括班
2. News Letter Vol.4 印刷料、発送代行料 798,387 円 総括班
3. 第 14 回あわじしま感染症・免疫フォーラムアブストラクト集製作費 769,500 円 総括班
4. 第 2 回感染コンピテンシー若手研究会会場利用料 114,480 円 総括班

5. 第 14 回あわじしま感染症・免疫フォーラム分担金（サービス利用料） 179,500 円 総括班
6. 第 12 回ウイルスキャンプ in 湯河原会場利用料 70,360 円 総括班
7. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会会場利用料 66,852 円 総括班
8. 第 7 回総括班会議・領域会議会場利用料 62,620 円 総括班

【平成 28 年度】

・旅費

1. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）に招聘（招待演者 3 名分の交通費、宿泊費） 976,360 円 総括班
2. 第 16 回生物学高分子結晶化国際会議（チェコ、プラハ）に参加、ローマ・ラ・サピエンツァ大学訪問及び共同研究を行うため（東京⇄プラハ⇄ローマの交通費、宿泊費、日当） 892,345 円 永田班
3. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections（アメリカ、シアトル）に参加（京都⇄シアトルの交通費、宿泊費） 258,980 円 藤田班
4. The 19th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2016)（スイス、レディアブルレ）に参加（東京⇄レディアブルレの交通費、宿泊費） 796,638 円 小池班
5. Yonsei University 2016 International HBV Meeting（韓国、ソウル）に出席（京都⇄ソウルの交通費、宿泊費） 99,700 円 藤田班
6. 4th JAPAN-TAIWAN Research Symposium on Hepatitis B Virus（台湾、台北）に出席（京都⇄台北の交通費、宿泊費） 165,940 円 藤田班
7. Yonsei University（延世大学）訪問及び共同研究を行うため（東京⇄ソウルの交通費、宿泊費、日当） 138,488 円 永田班
8. 韓国光州科学技術院訪問及び共同研究を行うため（東京⇄光州の交通費、宿泊費、日当） 55,027 円 永田班

・人件費・謝金

1. ポスドク・研究補助員の雇用 13,589,912 円 夏目班
2. ポスドク・研究補助員の雇用 10,383,862 円 藤田班
3. ポスドク・研究補助員の雇用 8,017,284 円 佐々木班
4. ポスドク・研究補助員の雇用 4,934,348 円 永田班
5. 事務職員の雇用 3,510,763 円 総括班
6. ポスドク・研究補助員の雇用 2,826,800 円 柳班

・その他

1. 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム分担金（演題処理、抄録集製作費） 1,000,000 円 総括班
2. ホームページ運営・保守業務（年度間契約） 864,000 円 総括班
3. データベース構築 810,000 円 総括班
4. News Letter Vol.5 印刷料、発送代行料 544,587 円 総括班
5. Molecular Basis of Virus-Host Interactions 会場利用料 403,000 円 総括班
6. 第 13 回ウイルスキャンプ in 湯河原会場利用料 75,924 円 総括班

(3) 最終年度（平成 28 年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし。

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域では、ウイルスと宿主の細胞内攻防、ウイルスと宿主の個体・生体内攻防、ウイルス・宿主攻防とその帰結、の3つのテーマを中心に研究を展開し、この5年間で7つの計画研究班と37の公募班で、400以上の査読付き国際雑誌論文を発表し、内容的にも質が良いものが多い（*Nature*、*Cell*、*Science*の姉妹誌が15報、*Proc. Natl. Acad. Sci.*誌が8報、*PLoS Pathog.*誌が11報、*J. Virol.*誌が42報など）。また、従来の分子生物学や細胞生物学的な解析手法に加えて、構造生物学、数理生物学、オミックス解析などの手法を取りこみ、領域内で盛んな共同研究が展開された。既に、ウイルス学と構造生物学の協業で5報、ウイルス学と数理科学解析で27報の論文が公表されている。いずれの論文も質が高く、*Nature* 姉妹誌や *PLoS Pathog.* 誌等に掲載されたものが多く、新しいウイルス学研究領域の開拓に貢献できていると考えられる。領域終了後も継続して協働研究は進められており、今後も学際的な論文が発表され続けることが期待できる。また、13件のシンポジウム・研究会を主催し、国内外の研究者間の交流や、若手研究者の啓蒙につとめた。本領域の研究成果は、多くのメディアで取り上げられており（新聞29件、雑誌5件、テレビ8件、その他31件）、一般向けにもインパクトを与えることができたと考えられる。

本領域では、若手研究者の育成を目標に若手研究者を対象として、（1）研究会の開催、（2）各種研究会への参加支援、（3）領域内での異分野協業による育成（共同研究インターンシップシステム）を進め、ウイルス学領域の若手育成にも貢献した。詳細は以下である。

### （1）研究会の開催

2013年1月に The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA study（博多）、2013～2016年の第10回、第11回、第12回、第13回ウイルス学キャンプ（湯河原）を共催し、2013年に第1回（湘南国際村）、2015年に第2回感染コンピテンシー若手研究会（三浦市）を主催した。

The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA study は機能性RNAに関わる研究者を集めた国際会議であり、台湾（4名）と韓国（2名）、の研究者が参加し、本領域の若手研究を多く参加させることで、国外の研究者やウイルス領域外の研究者との人的交流のサポートを行った（参加者数47名）。また、ウイルス学キャンプでは、領域内外のウイルスを専門とする研究者が参加し、若手研究者の啓蒙、交流の場とした。本領域が主催する若手会である、感染コンピテンシー若手研究会では、本領域の若手を中心に、企業の研究員（キリン、アステラス製薬等）も参加して開催した。本研究会では、次世代の新学術領域を組織する基盤形成を目標に、学際的な共同研究や産学連携研究を推進するための研究成果発表と人的交流を行った。

### （2）各種研究会への参加支援

領域の若手研究者の国際学会への参加を支援した（計8件）。

### （3）共同研究インターンシップシステムによる支援

本インターンシップでは、班員が進める研究に参加する若手研究員・大学院生を、ウイルス感染症に関わる研究室から構造生物学／数理科学／オミックス解析に関わる研究室に、あるいはその逆に若手を派遣し、方法・手技を相手の研究体制の中で実践し、単なる講習会ではなく、共同研究を推進する目的をもって派遣を行っている。これまで、10件のインターンシップを支援した。研究室が近隣のため、インターンシップによる資金的な支援を受けていないが、これ以外にも研究分野を横断した20件以上の領域内共同研究が始まっている（そのうち、構造生物学関連6件、数理科学関連4件、オミックス関連4件）。

#### 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

本研究領域に参画した約 100 名の若手研究者のうち、33 名が常勤職、15 名が非常勤職として、継続して研究に従事している。そのうち、アカデミックでの昇進に成功した若手研究者は、ポスドク・博士課程学生→助教（常勤職）が 9 名、助教→准教授が 3 名、准教授→教授が 2 名である。その他は、国立の研究所や製薬会社などでの研究を継続している。博士課程学生がポスドクとして採用された場合では、国内でのポスドクが 4 名、海外でのポスドクが 9 名となっている。それ以外の若手研究者でも、同一の研究組織で継続して研究に従事している場合が多い状況である。

## 11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

西村 善文（横浜市立大学・生命医科学研究科・学長補佐）

本領域はウイルスと宿主の細胞内及び個体内攻防を解明するために、ウイルス学と構造生物学、数理生物学やオミックス解析等との融合を目指した意欲的な領域である。研究手法が異なる分野を融合する事を目標としているので、各分野間の密接な交流が不可欠である。非常に多様な研究分野を全て評価する事は困難ではあるが、以下の例に示すように野心的な取り組みを通して本領域は研究が行われてきたと評価できる。

例えば永田はインフルエンザウイルス感染により中心体が成熟しその輸送小胞を利用してウイルスゲノムが輸送され脂質ラフトが形成される事やインフルエンザウイルスのゲノム複製を促進する必須な宿主因子を同定したが、インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼの構造に関しては結晶解析の朴やクライオ電顕の岩崎と密接な共同研究を行ってきた。脇田はC型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必須な膜小胞の形成タンパク質と結合する宿主タンパク質を同定し、竹安との共同研究で原子間力顕微鏡を用いて1本鎖cRNAの可視化やHCVのウイルスゲノムを解析している。

柳は麻疹ウイルスの細胞侵入に関わるウイルスエンベロープ上のHタンパク質の4量体の構造変化が膜融合を誘導するのに重要である事を示し、さらにウイルス粒子中に複数のゲノムをもつ麻疹ウイルスでは、各ウイルスゲノムから発現したFタンパク質の3量体形成による機能変化とウイルスの進化メカニズムを議論した。荒瀬は、単純ヘルペスウイルスレセプターの認識機構と構造解析により、糖鎖構造とタンパク質構造の両方を認識することを見出した。また杉田はエイズウイルスの感染によって誘起される脂質ペプチド（リポペプチド）を結合したMHCクラスI分子との結晶構造を解析し、リポペプチド提示の構造的な根拠を与え、さらに臨床検体を用いた解析を行っている。

佐々木は宿主内の複数の組織で増殖する能力をもつウイルスの動態をモデル解析し、病原体が最も高い増殖率をもつ部位だけに集中的に介入する戦略を提示した。小柳はヒトの防御タンパク質APOBEC3Hと、それを阻害するHIVのタンパク質Vifの共進化の数理モデル化を行い、宿主とウイルスの攻防の進化動態モデルを構築した。また片平はAPOBEC3Gの1本鎖DNA変異導入様式をNMRで解析し、さらにVif複合体によるAPOBEC3Gの活性阻害効果をNMRで解析している。

以上のように様々な共同研究を通して、まだ共同研究が進行中で今後の進展が期待される点も大きい。タンパク質の高次構造や数理モデルやオミックス解析に基づいた新たなウイルス学の研究基盤を本領域は構築したと高く評価できる。その意味で今後ウイルスを中心としたこれらの融合研究の益々の進展が望まれる。

小安 重夫（理化学研究所・統合生命医科学研究センター・グループディレクター）

本領域は、ウイルス感染症における病原性発現の原理を理解するために、宿主特異的なウイルス複製と細胞内防御メカニズムとの拮抗の分子基盤を理解することを目的に開始された。特徴的な点は、ウイルスが高病原性を発揮する宿主の明ける感染現象と高い病原性を示さずに感染が進行する自然宿主における感染現象を宿主細胞の特性から明らかにすることを目指し、宿主細胞の特性を「宿主細胞コンピテンシー」という概念で捉え、ウイルスが宿主を選択し、また宿主に適合してゆく戦略的なメカニズムを明らかにすべく研究が行われた。

研究を進めるに当たっては、従来のウイルス学の範囲を超え、構造生物学、数理生物学、オミックス解析などの連携のもとに研究が進められ、その結果、多くの成果が上がったと評価することができ

る。この点は *Nature*、*Cell*、*Science* の姉妹誌が 15 報、*Proc. Natl. Acad. Sci.* 誌が 8 報、*PLoS Pathog.* 誌が 11 報、*J. Virol.* 誌が 42 報をはじめとして 400 報を越える多くの成果が発表されている点からも明らかである。

また、次世代を担う若手研究者の育成においても色々な工夫が見られた。トランスレーションを意識して企業の研究員も参加できる形態で開催された若手の研究会などは興味深い試みである。また、班員が進める研究に参加する若手研究員・大学院生を、ウイルス感染症に関わる研究室から構造生物学／数理科学／オミックス解析に関わる研究室に、あるいはその逆に若手を派遣するインターンシップは効果的であったと思われる。この方法で、実験に関する方法・手技を相手の研究体制の中で実践し、単なる講習会ではなく、共同研究を推進する目的をもって派遣された若手は、研究遂行という点で成果が上がっただけではなく、視野の拡大にも大いに役立ったのではないかと思われる。実際、本領域に参加した 100 名を越える研究者の 3 割が常勤職を得たという点は本領域の素晴らしい成果といえよう。