

領域略称名：ネオウイルス学
領域番号：3805

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「ネオウイルス学：生命源流から超個体、そしてエコ・スフィアへ」

(領域設定期間)

平成28年度～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (東京大学・医科学研究所・教授・河岡 義裕)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 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	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	15
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	20
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	22
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	23
9. 総括班評価者による評価	24
10. 今後の研究領域の推進方策	26

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：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	16H06429 ネオウイルス学：生命の源流から超個体、そしてエコ・スフィアへ	平成 28 年度～ 平成 32 年度	河岡 義裕	東京大学・医科学研究所・教授	10
Y00 支	16K21723 「ネオウイルス学」の国際活動支援	平成 28 年度～ 平成 32 年度	河岡 義裕	東京大学・医科学研究所・教授	9
A01 計	16H06430 内在性 RNA ウイルスの網羅的検索と機能解析	平成 28 年度～ 平成 32 年度	朝長 啓造	京都大学・再生医科学研究所・教授	3
A01 計	16H06431 吸血性節足動物・被吸血動物の内在性ウイルスエレメントの網羅的探索と機能解析	平成 28 年度～ 平成 32 年度	澤 洋文	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授	4
A01 計	16H06432 フラビウイルスの共生と進化に関する宿主及びウイルス因子の解析	平成 28 年度～ 平成 32 年度	松浦 善治	大阪大学・微生物病研究所・教授	5
A02 計	16H06433 ウイルス潜伏感染の生物学的意義	平成 28 年度～ 平成 32 年度	川 口 寧	東京大学・医科学研究所・教授	4
A02 計	16H06434 自然界におけるインフルエンザウイルスと水禽の共生メカニズムの解明	平成 28 年度～ 平成 32 年度	渡辺 登喜子	東京大学・医科学研究所・特任准教授	7
A03 計	16H06435 ウイルス潜在感染による植物への環境ストレス耐性付与と生態系の恒常性維持の基盤解析	平成 28 年度～ 平成 32 年度	高橋 英樹	東北大学・(連合) 農学研究科 (研究院)・教授	3
A03 計	16H06436 糸状菌ウイルスのネオライフスタイル	平成 28 年度～ 平成 32 年度	鈴木 信弘	岡山大学・資源植物科学研究所・教授	2
A03 計	16H06437 水圏におけるウイルス-宿主間の感染・共存機構の解明	平成 28 年度～ 平成 32 年度	長崎 慶三	高知大学・農林海洋科学部・教授	14
総括・支援・計画研究 計 10 件					
A01 公	17H05813 システムウイルス学的手法によるウイルスと宿主の共進化・進化的軍拡競争の原理の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	佐藤 佳	東京大学・医科学研究所・准教授	1

A01 公	17H05823 真核生物に内在化したレトロウイルス以外のウイルス様配列のマルチオミクス解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	中川 草	東海大学・医学部・講師	3
A01 公	17H05824 内在性ウイルス由来エレメントの新機能獲得メカニズムの解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	鈴木 由紀	日本大学・生物資源科学部・専任講師	2
A01 公	17H05826 細菌感染ウイルスのゲノム組み換えの宿主依存性と疾患特異性のビッグデータ解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	矢原 耕史	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 主任研究官	8
A01 公	17H05827 学際的ネオウイルス学アプローチによるモルビリウイルスと哺乳動物共進化の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	竹田 誠	国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長	12
A02 公	17H05808 疫学情報と遺伝情報を組み合わせた自然界の微生物保持機構の理論的解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	西浦 博	北海道大学・大学院医学研究院・教授	2
A02 公	17H05809 原虫ウイルスの探索および宿主制御機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	七戸 新太郎	長崎大学・感染症共同研究拠点・助教	6
A02 公	17H05814 コウモリを自然宿主とするレオウイルスにおける共生機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	小林 剛	大阪大学・微生物病研究所・准教授	4
A02 公	17H05815 蛍光生体イメージングで読み解くウイルス共生とその破綻	平成 29 年度～ 平成 30 年度	菊田 順一	大阪大学・医学系研究科・助教	2
A02 公	17H05816 宿主・ウイルス間ヘテロトランススプライシング遺伝子発現制御による共生機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	定岡 知彦	神戸大学・大学院医学研究科・附属感染症センター・助教	1
A02 公	17H05828 パラミクソウイルス不顕性感染における宿主共存の意義	平成 29 年度～ 平成 30 年度	酒井 宏治	国立感染症研究所・ウイルス第三部・主任研究官	5
A03 公	17H05820 パラミクソウイルスのシアル酸受容体の多様性と宿主との共進化	平成 29 年度～ 平成 30 年度	柳 雄介	九州大学・医学研究院・教授	3
A03 公	17H05810 オガサワラオオコウモリの無限分裂細胞の作製とウイルス増殖評価系としての利用	平成 29 年度～ 平成 30 年度	福田 智一	岩手大学理工学研究科、教授	2

A03 公	17H05811 淡水海水・温泉等の水圏 域に生息する多様な未知 微生物ウイルスの網羅的 培養と性状解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	望月 智弘	東京工業大学・地球生命研究所・研 究員	2
A03 公	17H05817 二本鎖 RNA ウイルスの 自己認識に関する研究	平成 29 年度～ 平成 30 年度	松尾 栄子	神戸大学・農学研究科・助教	2
A03 公	17H05818 植物ウイルス：細菌/糸 状菌感染における制御因 子	平成 29 年度～ 平成 30 年度	兵頭 究	岡山大学・資源植物科学研究所・助 教	1
A03 公	17H05819 データサイエンスによる ウイルスエコ・スフィア ーのシステム的理解	平成 29 年度～ 平成 30 年度	岩見 真吾	九州大学・大学院理学研究院生物科 学部門・准教授	1
A03 公	17H05821 南極コケ坊主におけるウ イルス叢の解明とウイル ス化石の探索への応用	平成 29 年度～ 平成 30 年度	堀江 真行	京都大学・白眉センター・特定准教 授	2
A03 公	17H05825 巨大ウイルスの構造から みるウイルス多様性と系 統進化の研究	平成 29 年度～ 平成 30 年度	村田 和義	生理学研究所・脳機能計測・支援セ ンター・准教授	7
A03 公	17H05829 ウイルスと宿主の感染・ 増殖・共生過程の誘電率 顕微鏡による構造組成解 析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	小椋 俊彦	産業技術総合研究所・バイオメディ カル研究部門・上級主任研究員	1
A03 公	17H05830 海洋環境における一本鎖 DNA ウイルス群の新規 定量・動態解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	吉田 光宏	海洋研究開発機構・深海・地殻内生 物圏研究分野・技術副主任	1
公募研究 計 21 件					

研究領域全体に係る事項

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発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。

【研究の学術的背景】

① 応募研究領域の着想に至った経緯

46億年の地球史において地球環境は常に変動を繰り返しており、生物はそれに対応しながら、「生態系」という自然界のシステムの中で生存してきた。生態系構成要素として認識されている生物群は、植物・動物・菌類・原生生物・真正細菌・古細菌等であり、これまでウイルスの存在・役割はほぼ黙殺されてきた。しかし、地球上には推定 10^{31} 個ものウイルス粒子が存在し、それぞれがいずれかの生物に寄生していることを考えると、ウイルスが生物の生命活動や生態系に大きな影響を及ぼしていることは想像に難くない。例えば、ウイルス遺伝子が、様々な宿主生物のゲノムに組み込まれている（＝「感染記憶」）という事実は、生物の進化や多様性増大にウイルスが大きく関与してきたことを示唆する。また、ウイルスの不顕性感染（病症を伴わない感染）が宿主個体の細菌感染や癌の発症を予防する（＝「感染享受」）といった事例が見つかっている。同種あるいは異種の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物集団のことを「超個体」と呼ぶが、ウイルスが生物の生命活動や生態系に影響を及ぼす様を見ていると、まさに生物そのものが、ウイルスなどの微生物と宿主細胞の複合体から構成される「超個体」であると考えられる。さらに、ウイルスによる微細藻類・微生物の死滅（例：赤潮崩壊）は、海洋・土壌の生態系における物質循環や恒常性維持に不可欠と考えられている。すなわち、ウイルスは、生命の源流ともいえるゲノムから超個体、そして地球生態圏（エコ・スフィア：Ecosphere）に至るまで、地球全体の生命活動に広く関わっていると言える。しかしながら、従来のウイルス学分野は、病原微生物であるウイルスを対象とした医学・獣医学・植物病理学的研究に偏重しており、自然界のシステムにおけるウイルスの存在意義を明らかにしようという自然科学的な研究はほとんど行われていない。

本領域では、ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え、ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明し、地球生態系の恒常性維持機構を理解することを目的として、「ウイルス生態システム制御学」という全く新しい概念に基づく学術分野の創出を目指す。研究戦略としては、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究ユニットを設置する（図1）。

A01「共進化」は、生物ゲノムの網羅的検索を行い、生物ゲノムに潜む内在性ウイルス由来遺伝子を同定し、その発現様式と宿主細胞における機能的役割を解明する（計画研究1：朝長、計画研究2：澤、計画研究3：松浦）。A02「共生」は、ウイルスとの共生が、宿主の免疫系や生理機能に及ぼす影響やその機能解析を行い、ウイルス共生による生物の生命活動の制御機構の解明を目指す（計画研究4：川口、計画研究5：渡辺）。A03「多様性」では、多様なウイルスの新規増殖メカニズムの解析、および、宿主生物や生態系における役割を解明する（計画研究6：高橋、計画研究7：鈴木、計画研究8：長崎）。

本領域研究では、ウイルス学分野だけでなく、細胞生物学・動物生態学・植物生理学・分子生物学・分子遺伝学・システム生物学・環境生態学等の分野においても活躍する世界最先端研究者が連携して、「生態系という自然界の自己調和システムにおけるウイルスの新たな役割を解き明かす」ことを目的として、「ウイルス生態システム制御学」という全く新しい概念に基づく学術分野を創出する（図1）。生態系は、その構成要素である生物群が複雑かつ密接に相互作用し合うことによって機能するものであることから、その解析にはシステム生物学のアプローチが必要不可欠である。従来の生態系の研究は、主に狭い範囲のサンプリングから得た小規模データを基として行われてきたが、本領域で提案する研究では、多様な生物や幅広い環境から採取された膨大な量と種類の「ビッグデータ」を用いた、マクロな視点に基づくシステム生物学的手法によって解析を行う。本目的達成のため、必要に応じ、超高速シーケンサー、高感度質量分析計、スーパー・コンピューターを駆使し、ウイルスを基軸としたビッグデータを、空間的・時間的・多階層的な「高度情報処理」に供する。

② 応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等

上記のような研究の潮流の中、従来の病原性解析に偏ったウイルス研究ではなく、自然界におけるウイルスの新たな存在意義を見出すことの重要性が国内外で認識されつつある。A01「共進化」ユニッ

トの朝長は、レトロウイルス以外の RNA ウイルスの遺伝子断片が宿主ゲノムに入り込んでおり、ゲノム進化に貢献するという知見を報告した(Nature, 2010)。A03「多様性」ユニットの長崎は、水圏ウイルスの探索により、微細藻類に感染するウイルスが赤潮の挙動に影響を及ぼすという現象を見出し、ウイルスが海洋生態系における個体群動態の調節に関与するという知見を得た (Environ Microbiol, 2007)。また、環境ウイルスの網羅解析においては欧米にやや立ち後れているものの、長崎班では非レトロ RNA ウイルスの網羅解析技術等独自の先端技術、従来より高効率なウイルスメタゲノムのアSEMBル技術等、我が国独自の先端的な環境ウイルス研究ツールの開発も進みつつある。本領域では、こうした知見や新技術を駆使しウイルスが生物の生命現象や生態系に及ぼす影響、ならびにその機能を調べることにより、ウイルスの自然界における知られざる存在意義を解明することによって、「ネオウイルス学」という新しいコンセプトに基づく学術領域の創生を目指す。

【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】

本研究によって、生物や生態系におけるウイルスの役割が明らかになれば、ウイルスというキープレイヤーを加えた地球生態系の機能を巡る新たな学問分野が創成される。世界でも類を見ない、このような新学問分野を開拓し大きく発展させることは、我が国の学術水準の格段の向上・強化に大いに貢献することが期待されるとともに、生態系を制御するウイルスの新しい利用法の発見にもつながる。深刻化する地球規模での環境問題に対処するためには、地球生態系について理解を深めることが最重要課題であることから、今後、地球生態系とウイルスとの相互作用を研究する学術分野は、今後、非常に重要となっていくものと予想される。この機を逃さず本学術領域を打ち立てれば、ウイルス生態システム制御学領域における研究を、日本がリードすることが可能になると考えた。

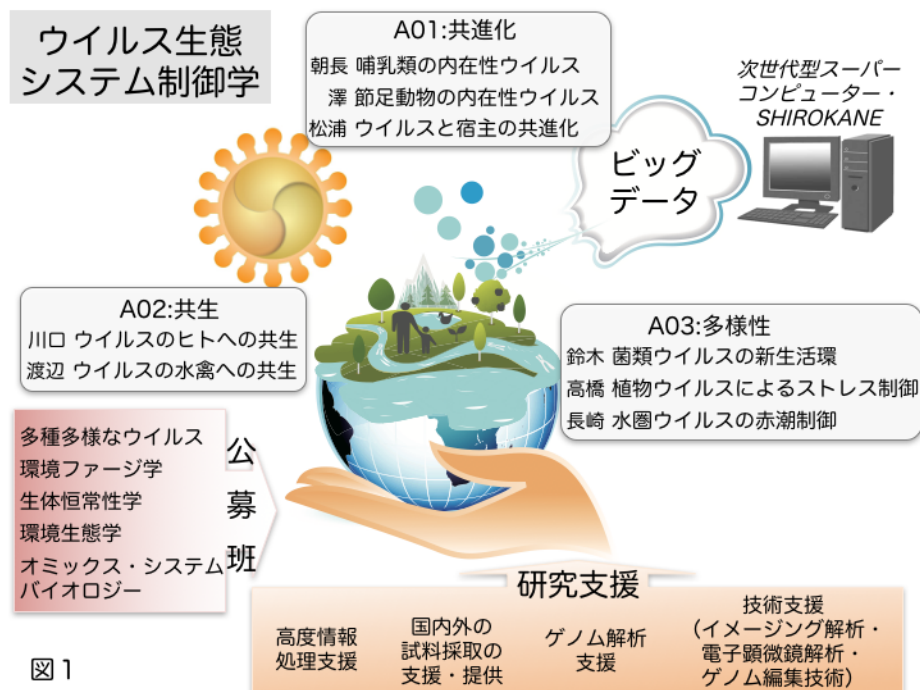


図 1

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（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、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

A01（計画研究 1：朝長班）「内在性 RNA ウイルスの網羅的検索と機能解析」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

生物のゲノム DNA には、ウイルスに由来する遺伝配列（内在性ウイルス）が数多く存在している。本研究では動物における内在性 RNA ウイルスの網羅的検索とその機能解析を行い、生物進化におけるウイルス感染の真の意義の発見と新しい概念の構築を目指す。具体的には、①動物ゲノムにおける未知のウイルス由来配列を網羅的に検出する手法の開発と、②動物ゲノムにおける内在性 RNA ウイルス由来配列の機能解明を 2 つの柱とする。未知の内在性 RNA ウイルス配列を検出するアルゴリズムと機械学習による判別プログラムを開発し、ヒトおよび動物ゲノムで、内在性 RNA ウイルスの網羅的検出を行う。また、動物ゲノムに存在する内在性 RNA ウイルス配列の発現と機能解明を行い、宿主進化における RNA ウイルス内在化の意義を突き止める。

【現在までの研究経過】

柱①動物ゲノムにおける RNA ウイルス由来配列を網羅的同定：既知の検索では同定できない内在性 RNA ウイルスを発見するために、インフォマティクスの観点から網羅的な検出方法の構築を行った。スーパーコンピュータシステム SHIROKANE 上での検索プログラムと機械学習による判別プログラムを開発し、新規の内在性 RNA ウイルスと思われる配列を発見している。内在性 RNA ウイルスの判断基準の特徴量選択手法としてスパース主成分回帰モデリングを開発した (Computat Statist Data Anal 2018)。

柱②宿主ゲノムにおける内在性 RNA ウイルスの機能解明：ウイルス RNA と宿主染色体との相互作用の解明を行うとともに (J Biol Chem 2016)、感染細胞において内在化配列の由来となるウイルス転写産物の発現を網羅的に解析した (Virology 2017)。また、哺乳類ゲノムにおける内在性ボルナウイルス配列の機能解明に向けた進化系統解析を実施した (Virus Res 2018)。ヒトならびにコウモリ由来内在性ボルナウイルス配列の機能の解明のために、これまでに相互作用する宿主因子の同定し、作用機序を明らかにしている。特に、長鎖非コード RNA として抗ウイルス活性を発揮する内在性ボルナウイルス配列の発見は、宿主との共進化における **感染記憶**としてのウイルス内在化の役割を明らかにしたものであり、ネオウイルス学の創生に貢献する成果である。

A01（計画研究 2：澤班）「吸血性節足動物・被吸血動物の内在性ウイルスエレメントの網羅的検索と機能解析」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

蚊やマダニのような吸血性節足動物は、多種多様なウイルスを含む微生物叢と、吸血動物由来・被吸血動物由来の宿主因子とが交流する。節足動物と節足動物内在性ウイルスが共進化しているという仮説に基づき、地球生態圏 (=エコ・スフィア) の中で最も多種多様な節足動物における内在性ウイルスの役割を検証する。

具体的には、3 つの柱：①蚊・マダニが保有する内在性ウイルスの同定と、節足動物との共進化に関わる内在化因子の解析、②Microbiome network における内在性ウイルスの役割を解析、③被吸血動物への内在性ウイルスの水平伝播の可能性検証、を通して節足動物体内という小さな生態系におけるウイルスの新たな存在意義を明らかにする。すなわち、蚊やマダニという **超個体**におけるネオウイルス学が目的である。

【現在までの研究経過】

柱① 蚊、マダニが保有する内在性ウイルスの同定と共進化因子解析：これまでに、日本国内外合わせて 3,000 匹以上のマダニと、5,000 匹以上の雌蚊を採集し、共存する内在性ウイルスのスクリーニングを実施した。その結果、内在性フラビウイルスエレメントを保有する蚊種 6 種を新たに同定し、ウイルスエレメントが多様な種において共通した機能を持ち **共進化**している可能性が示唆された。また、野外採集マダニでは 10 種の新規フレボウイルスを見出し、マダニとの **共進化**から、フレボウイルスの起源がマダニに内在化した RNA (フレボウイルスの生命源流 = RNA ゲノム) である可能性を見出した (mSphere 2018)。

柱② Microbiome network における内在性ウイルスの役割：野外で採集したマダニ約 300 個体の 16S アンプリコン解析を実施し、マダニ種によって共生細菌種が異なることを明らかにした。また、マダニのミトコンドリア全ゲノムの増幅法を開発し、マダニ間のより詳細な分子系統関係を明らかにした。これらの成果と柱①の成果を組み合わせることで、**ウイルス・細菌・宿主の三者の共進化・共生関係**を解析可能になった。

柱③ 節足動物-被吸血動物間の水平伝播の可能性：節足動物コロニーを樹立している。また、内在性ウイルスの水平伝播を節足動物-被吸血動物間で検証するため、ツェツェバエをモデルとして解析手法を開発 (BioMed Res Int 2016) し、**超個体**における内在性ウイルスの動態解析が可能となった。

A01（計画研究 3：松浦班）「フラビウイルスの共生と進化に関与する宿主及びウイルス因子の解析」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

フラビウイルスやペスチウイルスは感染性のウイルス粒子を形成する際に、膜結合型のウイルス蛋白質 (NS1 や E^{ms}) を利用する。しかし同じフラビウイルス科の C 型肝炎ウイルス (HCV) はこれらのウイルス蛋白質をゲノムにコードしていないことから、申請者らは HCV の祖先と考えられるフラビウイルスやペスチウイルスが宿主に感染し、肝臓に豊富に存在する脂質代謝に関与するアポリポ蛋白質を NS1 や E^{ms} の代替として粒子形成に利用するように進化して肝臓親和性を獲得したとの仮説を立てた。そこで本研究では、HCV がアポリポ蛋白質を利用するようになった生物学的な意義を実験的に検証し、宿主細胞に順化し高い増殖能を獲得する

進化機構を解明する。また、フラビウイルス科には、急性感染を惹起し宿主と攻防状態にあるフラビウイルス属と、病原性発揮に関わるコア蛋白質を欠損しているために宿主と共存状態にあるペギウイルス属が存在しており、それらのウイルスの生態系における生存維持（免疫応答による排除からの回避）機構を解析する。

【現在までの研究経過】

柱①フラビウイルスの進化機構への膜結合性分泌蛋白質の関与：ApoB と ApoE を共に欠損している Huh7.5.1 肝細胞に HCV を感染させたり、E^{ms} を欠損したペスチウイルスを用いることにより、これらのウイルスの粒子形成において、宿主細胞のアポリポ蛋白質、ウイルスの E^{ms} または NS1 が同様の機能を持つことを明らかにした (PLoS Pathog 2017)。この結果から、生態系に広く存在するフラビウイルス科ウイルスが、宿主と共進化する過程で膜結合性分泌蛋白質の役割が維持されていることが示唆された。また、E^{ms} 及び NS1 の機能を詳細に解析するために、Split nLuc をレポーターとしてもつ HCV、ペスチウイルス、及びフラビウイルスを作出した (J Virol 2018)。

柱②ペギウイルスの共生獲得機構の解明：ペギウイルスに持続感染している末梢血単核球を入手し、RNA-seq で変動遺伝子を網羅的に解析したところ、HCVの慢性感染細胞と同様に、僅かなISGの誘導が認められた。病原性のないペギウイルスの感染が自然免疫応答を誘導することで、他の病原体の感染に抵抗性を宿主に付与し 感染享受をもたらす可能性がある。

A02 (計画研究4：川口班)「ウイルス潜伏感染の生物学的意義」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

本計画研究では、宿主に潜伏感染し高度な共生関係を確立しているヘルペスウイルス、特に代表的な単純ヘルペスウイルス(HSV)をモデルとして、ヘルペスウイルスの潜伏感染の成立・維持機構や感染享受ともいえる潜伏感染の生理学的意義を多面的に解析する。また、100兆個の細菌から形成される腸内細菌叢(腸内フローラ)と HSV 潜伏感染の相互作用をマウス感染モデルにおいて解析することで、ヒトを単一の生命体と扱うのみならず、ヒトという超個体の恒常性制御因子としての HSV の新たな側面の解明にも注力する。

【現在までの研究経過】

柱①HSV 共生成立・維持機構の解明：共生成立・維持の障壁となる宿主免疫応答を、HSV が回避する分子機序として、HSV がコードする VP22 および UL13 が、初期免疫であるインフラマソームの活性化や適応免疫である細胞障害性 T 細胞応答を阻害すること (Cell Host & Microbe 2018; J Clin Invest 2017) を解明した。また、共生成立・維持に重要な HSV-宿主間の相互作用や HSV 粒子産生機構も解明した [J Virol (2016) x 2 報, (2017) x 2 報, (in press) x 1 報]。

柱②潜伏感染の生理学的意義(感染享受)の多面的解析：感染享受の解析に適した簡便かつ効率的な HSV 潜伏感染マウスモデルを確立し、HSV 潜伏感染マウスの腸内フローラ解析に基づき、HSV 潜伏感染により、肥満や過敏性大腸炎の誘起に関わるストレスが緩和されるという 感染享受を示す知見を得た。

A02 (計画研究5：渡辺班)「自然界におけるインフルエンザウイルスと水禽の共生メカニズムの解明」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

インフルエンザウイルスは、人では病原微生物として認識されているが、自然宿主であるカモなどの野生の水禽では、感染しても病気を発症しない。長年にわたるインフルエンザウイルスと水禽の共生関係を考えると、本ウイルスが自然界において何らかの役割を有することは自明であるが、その詳細は不明である。本研究では、柱①インフルエンザウイルスとの共生が、水禽の腸内環境や生理機能に及ぼす影響を調べる。また柱②本ウイルスと水禽との共生メカニズムの解析を行う。さらに未知のウイルス-宿主共生を探索するため、柱③国内外の水禽等の野生動物バイローム(ウイルスメタゲノム)解析を行うことによって、新規ウイルスの探索を行う。

【現在までの研究経過】

柱①では、共同研究先である米国ウイスコンシン大学において、マガモを用いた感染実験を行い、今後の解析に供するサンプルを採取した。柱②では、不顕性感染のメカニズム解析を行うにあたり、新しい顕性感染モデルを確立した (J Virol 2017; J Virol 2018; Front Microbiol 2018; Sci Rep 2018)。また中国でヒトから分離された H7N9 鳥インフルエンザウイルスに感染した哺乳動物は症状を呈することから、顕性感染モデル動物となることを明らかにした (Cell Host Microbe 2017)。柱③ではアフリカ・シエラレオネ共和国において、777 個の水禽の糞便サンプルを採取した。また共進化ユニットの澤班と連携して、同国のダニ・蚊のサンプリングを行った。今後、採集したサンプルの解析を進める。

A03 (計画研究6：高橋班)「ウイルス潜在感染による植物への環境ストレス耐性付与と生態系恒常性維持の基盤解析」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

本領域の目的：近年の研究から、自然界の様々な植物の中には、ウイルスの不顕性感染や、ゲノム上にウイルスゲノムと相同の塩基配列を保有することが見出された。しかし、地球生態系に存在する約 30 万種の植物の生命活動におけるこれらのウイルスの役割は、十分には理解されていない。本計画研究では、病原体としてのウイルスという発想を転換し、植物に明瞭な病徴を示さずに感染しているウイルスに焦点をあて、「宿主植物、ウイルス、根圏生息菌群集を包括して超植物体」として捉え、生態系における植物の生命活動を制御するウイルスの新たな役割とその具体的な分子基盤を解明する。

【現在までの研究経過】

柱①ウイルス不顕性感染の成立機構と宿主応答解析：野生植物を含む種々の植物から不顕性感染性キュウリモザイクウイルス(CMV)を単離し、宿主植物に接種して CMV 不顕性感染宿主システムを構築し、ウイルス不顕性感染による宿主植物の応答解析が可能とした。この不顕性感染には、病原性因子とされてきた CMV の 2b タンパク質が関与していた。不顕性感染植物では、成長・分化に関わる miRNA 量が顕著に変動し、主根の身長が促進された。2b タンパク質は miRNA 生成に関わる AGO タンパク質に結合・活性を制御するため、2b タンパク質/AGO タンパク質/miRNA 相互作用を介した根の伸長促進が考えられた。これは、生態系におけるウイルスの新たな役割を解明する上で重要な知見である。さらに、動物腸内細菌叢と抗ウイルス免疫システム研究からメタゲノム解析技術を取り込み、植物根圏微生物群集解析系を構築(J Phytopathol 2018; Front Microbial 2017; Front Immunol 2018)することで、超植物体におけるウイルスの役割の解析が可能となった。

柱②ウイルス潜伏感染の生理的意義の包括的解析：無病徴トマトに潜伏感染する Southern tomato virus (STV) を検出し、その自殖後代から非感染トマトを単離した。STV の潜伏感染によるエチレン生合成関連遺伝子群の発現変動が明らかになり、枝葉の減少と成熟果実の増加傾向が示唆された。

柱③内在性ウイルス活性化における宿主植物の形態解析：植物ゲノムに内在するパラレトロウイルス(PVCoV)の配列では、老化ストレスでウイルスが活性化され、色素合成に関わるカルコン合成酵素遺伝子の発現誘導を介して、花色・模様を変化させることを見出し、内在性ウイルスの宿主植物の生命活動への関与が分子レベルで明らかになった。

A03 (計画研究 7: 鈴木班)「糸状菌ウイルスのネオ・ライフスタイル」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

作物に感染し被害をもたらす糸状菌には、多様なウイルスが高率に感染している。これらウイルス(叢)が、その宿主菌生存圏で、生態系恒常性維持のレギュレーター(農生態系で宿主菌の暴走を制御する見張り役)として機能するとの仮説を立てている。さらに、既成のウイルス概念があてはまらない「裸性」・「宿借・宿主性」というユニークな生活環(ネオ・ライフスタイル)を有する菌類ウイルスを果樹の病原糸状菌から発見している。本課題では、柱①ハダカウイルスの裸性(常識を覆し dsRNA が感染性を示す)、ヤドカリウイルスとヤドヌシウイルスの宿借・宿主性(新しいウイルス間相利共生関係)の証明とその分子基盤を紐解く。上記仮説の立証のために、柱②宿主菌生存圏の高次生態系(ウイルス・菌・植物)での前記ウイルスの宿主菌生態系での役割解明を目指す。さらに、柱③菌類や他の生物界でネオ・ウイルスライフスタイル(裸性・宿借・宿主性)の普遍性を証明し、このような多層性をなす生態系(生物間相互作用)でのウイルスの未知機能を解明する。

【現在までの研究経過】

柱① ハダカウイルス(HadV1)の感染実体が dsRNA 単独でなく未知の複合体であること、また、HadV1 は宿主菌に不顕性感染し、この平和的共存に RNA サイレncing が深く関与することが示唆された(PNAS 2017)。

柱② YkV1 が、自身の RNA 依存 RNA 合成酵素を利用して複製することを証明した。また、RNA 合成酵素の活性化には、2A 様ペプチドを介したりボソームスキップ機構による翻訳が必須であることが示唆され(Virus Res 2018; Adv Virus Res 2018)、ネオ・ライフスタイル(宿借・宿主性)の分子解剖につながった。

柱③ 新規ヤドカリウイルス(YkV2~YkV4)をスペイン産白紋羽病菌から、新規ヤドヌシウイルスをバングラデシュ産糸状菌から、また新規ハダカウイルスをパキスタン産糸状菌から、それぞれ発見した(Environ Microbiol, 2018)。これは、ヤドヌシ/ヤドカリウイルス間のパートナーシップ多様性の解明、ネオライフスタイルの普遍性の証明につながった。

A03 (計画研究 8: 長崎班)「水圏におけるウイルス-宿主間の感染・共存機構の解明」

【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

本研究計画では、①水圏生態系におけるウイルスと宿主の共存を具現化する機構を解明し、②多種多様な生物群についてウイルス-宿主共存(感染を含む)の広がり多様な関係性を解明することを目指す。これにより、水圏生態系という自然界の自己調和システムにおいてウイルスが保持する戦略と多様性を明らかにする。

【現在までの研究経過】

柱①水圏ウイルスと宿主の共存メカニズムの解明：沿岸域におけるウイルスと宿主の日周変動の比較より、ウイルスが高度に「地産地消型」であること、並びに夜間における藍藻の死滅と有機物の放出にウイルスが関与していることを解明した(ISME J 2018)。また、珪藻が感染性ウイルス存在下でも長期間に亘りブルームを維持できる機構として、増殖速度が速い個体群ほど死滅率が低いことを発見した。

柱②水圏ウイルス対宿主の共存・感染の多様性解明：FLDS 法を用いて、外洋水、深層海水試料等に RNA ウイルスが普遍的に存在すること、とくに外洋域では dsRNA ウイルスが宿主に内在する傾向にあることを解明した。また、共通遺伝子がないウイルスの場合でもゲノム間の全体類似度を総当たりで評価し、相互の系統関係を簡便に示すプロテオミックツリー作成ツール「ViPTree」を作成した(Bioinformatics 2017)。さらに、Tara Oceans 海洋探査データの解析により、真核ウイルスが海洋各地に普遍的に存在することを解明した(Sci Data 2017)。また、粒子沈降速度の速い海域にウイルスの一部の系統が偏在する傾向を見出し、海洋への炭素吸収・炭素輸送(炭素を含む生物体粒子が深海へと沈降し、浅海生態系より外に出て行く現象)にこれらのウイルスが重要な役割を果たしている可能性を明らかにした。

このように、地球表面の 7 割を占める水圏生態系でのウイルス対宿主の共存・感染の多様性、さらには地球科学的役割に関する知見が着実に揃いつつある。

3. 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（2 ページ以内）

審査結果の所見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。

① 審査結果所見の留意事項と対応策

【当該コメント】

「本研究領域においては、領域代表者がマネジメントに専念する体制となっているが、新興・融合領域の創成を促すためには、領域代表者がよりリーダーシップを発揮し、本研究領域全体として有機的な連携を測る必要があると考えられることから、領域代表者がいずれかの計画研究に分担研究者として参画するなど、実質的な研究に参画することが必要である。」

【対応策】

上記の留意事項に対応して、領域代表者である河岡は、2 年度目(平成 29 年度)以降より、渡辺班の分担研究者として研究に参画した。具体的には、渡辺班の研究項目に柱③として、河岡が分担する研究項目(“野生動物におけるパイローム解析による新規ウイルスの探索”)を追加した。これまでに、アフリカ・シエラレオネ共和国において、数百個にも及ぶ水禽の糞便サンプルの採取、ならびに澤班との連携によるマダニ・蚊のサンプルを採集することができた。今後、採取したサンプルのウイルス叢や細菌叢を網羅的に解析することによって、ウイルスが宿主の微生物叢に及ぼす影響や、動物が保有するウイルスを調べる予定である。本研究から得られる成果は、ウイルスの多様性を解明するという本領域の目的達成につながることを期待される。以上、柱③は、開始から一年しか経過していないが、サンプル採集は順調に進んでおり、計画通りに進捗していると評価できる。

柱③の研究項目の追加に伴い、平成 29 年度からの渡辺班の研究経費を増額した。すなわち、総括班の平成 29～32 年度の経費のうち 26,400 千円を、また川口班の平成 29～32 年度の経費のうち 12,200 千円を、渡辺班に移動した(合計 38,600 千円を移動)。総括班の大幅な減額に伴い、総括班で行う高度情報処理支援やゲノム解読支援などの支援研究に係る費用は、各計画研究班が負担することとした(公募班の支援は、総括班が引き続き行うこととする)。計画研究班間の共同研究や連携をより促進することによって、ゲノム解析や Bioinformatics などの解析を補完し合うことができるため、各計画班の負担を軽減することが可能と考える。また川口班の大幅な減額に伴い、当初計画していた患者の全ゲノム解析(GWAS 解析)研究を断念した。研究規模・成果を維持するための代替案として行った研究の成果が、評価の高い国際学術誌(**J Clin Invest** 及び **Cell Host & Microbe**)に掲載されたことより、その重要性が客観的に示されたと考えられる。

② 審査結果所見の参考意見と対応策

【当該コメント】

「ウイルスが生物や生態系に良い影響を及ぼしているという理念を強く出しすぎることによって、各計画研究の進め方に過度の影響がでないように注意しつつ、本研究領域を運営することが望まれる」

【対応策】

上記の参考意見に対応して、各計画研究班では、病原体としてのウイルス研究を進めることによって、自然界におけるウイルスの役割を多面的に捉えることを目指して、研究を進めている。

共進化ユニット: 朝長班は、内在性ウイルスの機能について、ウイルス病原性を増強するという観点も含めて、研究を進めている。澤班は、元来実施してきた病原性ウイルス研究との密接な連携をより強化して研究を遂行している。ネオウイルス学はこれまでに知られていなかったウイルスの新たな役割を見いだすことを目的としており、「良い影響」のみを解明することは「役割」の一部の側面に過ぎないからである。節足動物-内在性ウイルス-共生微生物間の三者の関係に着目した本研究では、既存のウイルス学とネオウイルス学の両輪が重要であると考えている。実際、採集した吸血性節足動物や樹立した検出・解析手法は、内在性ウイルスの探索のほか、病原性ウイルスの探索・同定にも用いており、複数の論文として発表もしている(**Ticks Tick Borne Dis 2017; Virus Res 2018; mSphere 2018; Emerg Infect Dis 2018**)。これは、上述の両輪がうまく機能していることが、成果となっている客観的な証左と言える。松浦班は、フラビウイルス科ウイルスの進化における膜結合性蛋白質の役割に関する検討を行なっているが、病原ウイルスであるデングウイルスやペスチウイルスを用いて、ネオウイルス学を創生していきたいと考えている。病原性を評価することによって、その病原性の違いがどのように進化を規定しているのかという視点でも研究を進めていきたいと考えている。そのために、様々なフラビウイルス(デングウイルス、ジカウイルス、日本脳炎ウイルス)の NS1 の新規機能や病原性に関する検討を開始しており、そのツールとしてのレポーターウイルスに関して論文を発表した (**J Virol 2018**)。

共生ユニット: 川口班は、ウイルスと宿主との関係性において、病原体としてのウイルスの重要性にもある程度、留意しつつネオウイルス学を創成していきたいと考えている。具体的には、当初計画から1つの柱としてきた、「HSVの共生成立・維持機構の解明」において、HSVが宿主免疫応答を如何に克服しつつ潜伏感染を成立・維持させているのかを解析すると同時に、(J. Clin. Invest 2017)に発表した通り、解析対象の宿主免疫応答を利用することで、顕性感染時の病態メカニズムを解明し、新たな治療法を提案した。今後も、HSVによる免疫回避機構やHSV-宿主相互作用の解析を通じ、伝統的なウイルス学とネオウイルス学のコンセプトを、効率的にブリッジングすることで、研究の効率化および成果の最大化を図っていく。渡辺班は、病原体としてのウイルス研究も同時に進めており、インフルエンザウイルス感染によって症状を示す新しい顕性感染モデルを確立させ、4本の論文を発表した(J Virol 2017; J Virol 2018; Front Microbiol 2018; Sci Rep 2018)。また最近中国でヒトから分離されたH7N9鳥インフルエンザウイルスが、顕性モデル動物であるマウス、フェレット、サルにおいて病原性を発揮することを明らかにした(Cell Host & Microbe 2017)。

多様性ユニット: 高橋班は、研究の遂行においてウイルス感染により影響を受ける植物形質の絞り込みあたっては、遺伝子発現変動解析に加えて、翻訳産物量や酵素活性の共変動や、ウイルス不顕性感染宿主植物の表現型の確認など、多面的な項目について解析し、評価を行っている。

また長崎班は、水圏ウイルスが持つ共存性だけでなく溶菌性・溶藻性といった機能にも従来通り十分留意を払いつつ、本計画研究を継続している。ウイルスによる溶菌・溶藻(生物分解)は、環境水中への栄養塩の供給や、生態系外への炭素流出といった現象を伴うことから、地球科学的視点からの評価が必要であると考えられる。例えば、RNAウイルスおよび巨大ウイルスの一部の系統が粒子沈降速度の高い海域に偏在する傾向にあるというデータは、これらのウイルスが海洋への炭素輸送(深海への沈降、浅海生態系からの流出といった炭素フロー)と密接な関係を持つ可能性を強く示唆する知見である。今後も、水圏ウイルスの溶菌・溶藻性といった攻撃的な側面と、共生・共存といった平和安定的な側面の両方を精査することで、水圏生態系におけるウイルスの未知なる役割が明らかになると考えられる。

4. 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。

計画研究班

【平成 30 年度】

A01 共進化ユニット（計画研究 1:朝長班）

ゲノムにおける内在性 RNA ウイルスの判断基準の特徴量選択手法としてスパース主成分回帰モデリングを開発した (**Computat Statist Data Anal 2018**)。また、ボルナウイルスの内在化機構の解明に向け、ウイルス RNA と宿主染色体との相互作用を解析した (**J Biol Chem 2016; Virology 2017**)。ヒトゲノムにおける内在性ボルナウイルスの機能解明では、9 番染色体に存在する hsEBLN-3 が、約 4 kb の長鎖非コード RNA (lncRNA) として発現していることを明らかにし、感染細胞での hsEBLN-3 lncRNA (E3 RNA) のノックダウンにより、ボルナ病ウイルスの転写ならびに複製が顕著に増加することが示された。さらに、E3 RNA の発現がヒストン mRNA の 3'末端の切断を促進していることを明らかにした。また、poly A⁺配列欠損ヒストン mRNA の蓄積が、BoDV の転写を向上させることが示された。これらのことは、E3 RNA が細胞内のヒストン合成量と代謝を調整することで、BoDV の複製を抑制していることを示している。これは、内在性ウイルス由来の lncRNA が、宿主因子を制御して、外来性ウイルスの複製に関与することを示した初めての報告である。本成果は、RNA ウイルスが感染記憶として宿主との共進化に重要な役割を果たしてきた証拠であり、ネオウイルス学の創生に大きく貢献するものである。本研究に関する論文は、現在、リバイス投稿に向けた実験を行っている。

A01 共進化ユニット（計画研究 2:澤班）

野外採集蚊において、共存する内在性ウイルスおよびゲノムに内在するウイルスエレメントのスクリーニングを実施した。その結果、内在性フラビウイルスを保有する蚊種 6 種を新たに同定し、ウイルスエレメントが多様な種において共通した機能を持ち 共進化している可能性が示唆された。このフラビウイルス検出法を病原性ウイルスに応用し、ウエストナイルウイルスをザンビアで初めて同定し、ウイルスの新たな分布域を明らかにした (**Transbound Emerg Dis 2018**)。アルファウイルス遺伝子のスクリーニングでは、蚊特異的な新規アルファウイルスの存在を明らかにし、蚊とのウイルスの共進化を解明する上で重要な手がかりとなった (**Virus Res 2018**)。RT-PCR 法により野外採集マダニを用いてウイルス遺伝子のスクリーニングを実施した。さらに Total RNA-Seq 法により、マダニに内在する少なくとも 10 種の新規フレボウイルスを同定しその全塩基配列を決定した。そのうち 2 種のウイルスについて系統解析の結果、フレボウイルスの起源がマダニ媒介性ウイルスであることが明らかとなった (**mSphere 2018**)。同じ RT-PCR 法を病原性ウイルスの探索に用いることにより、動物園飼育下のチーターがフレボウイルス感染により死亡したことが分かった (**Emerg Infect Dis 2018**)。

A03 多様性ユニット（計画研究 7:鈴木班）

バングラデシュ産植物感染性糸状菌 (約 500 株)、地中海沿岸諸国産植物感染性糸状菌 (約 80 株)、英国産植物感染性糸状菌 (約 30 株) から網羅的にウイルス探索を行った。その結果、バングラデシュ産 *Sclerotium* spp. から新規ヤドヌシウイルスを (**Virus Res 2018**)、スペイン産白紋羽病菌から新規ヤドカリウイルス (YkV2 ~ YkV4) を発見した (**Environ Microbiol 2018**)。スペイン産 YkV2 ~ YkV4 は、日本産 YkV1 と 30% 程度の RNA 合成酵素のアミノ酸配列相同性を示すが、ゲノム構造、3'末端 poly(A) の有無で異なっていた。白紋羽病菌 W1032 系統に混合感染するヤドヌシウイルス 3 系統 (YkV1-A, -B, -C) をトランスフェクション法で分離に成功した。これらの系統は塩基配列相同性が 80~90% 程度であるが、いずれも YkV1 に対し「宿主性」を示した (**Virus Res 2018**)。これらの結果は、ネオウイルスライフスタイルの確立・普遍性の証明につながった。また、ヤドヌシ/ヤドカリウイルス間の パートナーシップの多様性 が示唆された。

【平成 29 年度】

A01 共進化ユニット（計画研究 3:松浦班）

C 型肝炎ウイルス (HCV) 及びペスチウイルスの粒子形成において、宿主由来のアポリポ蛋白質やウイルス由来の NS1 及び E^{ms} が等の分泌性蛋白質が、ウイルスの粒子形成において共通の機能を持つことを明らかにした (**PLoS Pathog 2017**)。さらに、分泌蛋白質の機能解析を進めるツールとして、様々なフラビウイルス科ウイルス (HCV、ペスチウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス) に、スプリット nLuc レポーターを搭載したウイルスを作出し、その性状を解析した (**J Virol 2018**)。さらに、NS1 の機能を欠損したフラビウイルスの作出に成功し、現在ウイルスの複製や粒子形成に関与する NS1 変異体の作製を検討している。

A02 共生ユニット (計画研究 5:渡辺班)

インフルエンザウイルスが水禽で不顕性感染を起こすメカニズムを解析するためには、ウイルス感染後発症する顕性感染モデルの確立が不可欠である。そこで我々は、本研究においてコントロールとして使用するための顕性感染モデルとして、新たにハムスター、マイクロミニピッグ、マーモセットのウイルス感染系を確立した(J Virol 2017; J. Virol 2018; Front Microbiol, 2018)。さらに顕性感染モデルの自然感染系として、サルのエアロゾル感染系を確立した(Sci Rep 2018)。また 2017 年に中国で人から分離された H7N9 鳥インフルエンザウイルスの感染によって、顕性モデル動物であるマウス、フェレット、サルが症状を発症することを示し、哺乳類モデルにおける本ウイルスの性状を明らかにした (Cell Host Microbe 2017)。

A03 多様性ユニット (計画研究 6:高橋班)

RNA サイレンシングによる星咲きの花をつけるペチュニアのゲノムには、パラレトロウイルス Petunia vein clearing virus (PVCV)が内在している。植物体の成熟(老化)に伴い PVCV 由来の mRNA とエピソーマル DNA が検出され、PVCV の活性化が確認された。PVCV が活性化した植物体の花において、白色領域が塗りつぶされたような花冠が観察された。ウイルス活性化、アントシアニン色素合成に関わるカルコン合成酵素遺伝子(CHS)由来の small interfering RNA(siRNA)の消失(J Plant Res 2017)、siRNA 生成に関わるダイサー(DCL3, DCL4)の酵素活性の抑制(Plant Cell Physiol 2017; J Plant Res 2017)に相関関係が見出されたことから、内在性ウイルスの活性化により花の色・模様の変化がすることが示された。内在性ウイルスの活性化が、植物の生命活動に関与することを示している。

また、シロイヌナズナと近縁である多年生雑草ハクサンハタザオ、野生植物が栽培化された *Corchorus olitorius*、日本在来品種トウモロコシを用いて解析を行い、明瞭な病徴を誘導しない CMV を単離した(J Plant Pathol 2018; Plant Pathol 2018)。その中で、ハクサンハタザオから単離された CMV[CMV(Ho)]の解析から、CMV 2b タンパク質(RNA サイレンシングサプレッサー)が、CMV(Ho)の不顕性感染を決定することを明らかにした。2b タンパク質は、宿主の miRNA 代謝に影響を与えることで病原性因子として機能するが、不顕性感染植物においては miRNA 代謝を介して宿主植物の生存に関与する可能性が示され、生態系におけるウイルスの新たな役割を解明する端緒が得られた。さらに、宿主植物、ウイルス、根圏生息菌群集を包括した超植物体の解析に向け、動物腸内細菌叢と抗ウイルス免疫システム研究からメタゲノム解析技術を取り込み、植物根圏微生物菌群集解析系を構築した (J Phytopathol 2018; Front Microbiol 2017; Front Immunol 2018)。

【平成 28 年度】

A02 共生ユニット (計画研究 4:川口班)

本研究では、HSV の粒子構成主要成分 VP22 が、DNA センサー AIM2 を阻害することで初期免疫応答に重要であるインフラマソームの活性化を迅速かつ完全に抑制し、生体レベルにおけるウイルスとヒトの共生成立・維持に寄与することを解明した (Cell Host & Microbe 2018)。本知見は、ヒトに感染享受をもたらすための基盤的分子機構の 1 つと考えられる。また、ウイルス特異的プロテインキナーゼ UL13 が、細胞障害性 T 細胞(CTL)を誘引するケモカイン CXCL9 の発現を抑制し、CTL による感染細胞の排除を阻害すること、既存の抗 HSV 剤では、治療不能な状態まで進行した致死性 HSV 脳炎を、CXCL9 投与により治癒可能であることも解明した (J Clin Invest 2017)。本知見は、HSV-ヒト共生・維持には、ケモカイン産生の高度な制御が不可欠であることを意味し、本制御に注目する事で、新たな感染享受が解明される糸口となることが期待される。さらに本ユニットでは、共生成立・維持に重要な HSV-宿主間の相互作用や HSV 粒子産生機構も解明した(J Virol (2016) x 2 報, (2017) x 2 報, (in press) x 1 報)。

A03 多様性ユニット (計画研究 8:長崎班)

本研究では、水圏ウイルス対宿主の共存・感染の多様性を解明するべく、研究を遂行している。FLDS 法を用いることで、外洋水、深層海水試料等に RNA ウイルスが普遍的に存在することを見出した。とくに外洋域において dsRNA ウイルスが宿主細胞に内在する傾向にあることを解明した[投稿中]。また、共通遺伝子を持たないウイルスの場合でもゲノム間の全体類似度を総当たりで評価し、相互の系統関係を簡便に示すプロテオミックツリーを作成できるツール「ViPTree」の開発を行った(Bioinformatics 2017)。また、Tara Oceans 海洋探査データの解析により、真核ウイルスが海洋各地に普遍的に存在することを解明した(Sci Data 2017)。さらに、ウイルスの一部の系統が粒子沈降速度の高い海域に偏在する傾向にあることから、これらのウイルスが海洋への炭素固定ならびに地球規模での炭素輸送に重要な役割を果たしている可能性を見出した。これにより、ウイルスが水圏生態系の物質循環を巡る恒常性維持に不可欠な機能を持つことが示唆された。

公募研究班

【平成 30 年度】

A01 共進化ユニット(公募研究:佐藤班) (公募研究岩見班との領域内共同研究成果)

本研究では、ヒト化マウスモデルとさまざまな変異体ウイルスを用いることで、HIV の Vpu が tetherin を拮抗阻害する活性が、感染最初期における効率的なウイルス増殖に重要であることを明らかにした。さら

に、SIVcpzの変異体ウイルスを用いることで、Vpuがtetherinを拮抗阻害する活性を獲得することが、HIV-1がヒトに適応進化する上で重要であることを実証した。本研究によって、HIV-1と内因性免疫のせめぎあいの分子メカニズムの一端が解明された。この成果は、HIV-1というウイルスがどのようにして誕生したのか、というウイルスの起源と進化を紐解く上でも重要な知見であると考えられる(*Cell Host Microbe* 2018)。

A02 共生ユニット(公募研究:小林班) (計画研究松浦班との領域内共同研究成果)

バイオセーフティーレベルの低い(操作性が高い)コウモリ由来レオウイルス(NBV)をモデルとして、コウモリを自然宿主とするウイルスの共生機構解明を目的とする。NBV p17タンパク質の機能を理解するため、p17欠損ウイルス(p17-null)を作製し、様々なヒト、動物由来細胞株およびマウス病態モデル(*Virology* 2018)を用いて、p17-nullの増殖能について解析した。その結果、自然宿主であるルーセットオコウモリの細胞株(DemKT1)でのみ、p17-nullは野生型と比較して、複製能が顕著に低下していた。さらに、p17のK131、R132番目のアミノ酸がDemKT1細胞における複製に重要な役割を担っていることを明らかにした。これらの成果は、p17がコウモリ細胞における特異的な複製機構に関与していることを示唆しており、自然宿主コウモリにおけるNBVの共生機構の一端を明らかにすることができた。

A02 共生ユニット(公募研究:定岡班)

本研究では、水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus; VZV)が潜伏感染しているヒト三叉神経節神経細胞において、複数の遺伝子断片(エクソン)から構成される新規のウイルス由来転写産物を発見し、VLT(水痘帯状疱疹ウイルス潜伏感染関連転写産物; VZV Latency-associated Transcript)と名付けた。このVLTが、VZV再活性化時に効率的なウイルス遺伝子発現を促す、ORF61遺伝子の発現を特異的に抑制することを明らかにした。この結果は、VLTがヒト体内での潜伏感染維持に働いている可能性を示しており、ヒトとVZVの共生メカニズムの一端の解明となる(Nat Commun 2018)。本研究で新たに発見されたVLTを中心としたVZV潜伏感染、再活性化の仕組みを解明することで、人類からのVZV撲滅への道が拓かれることが期待される。

【平成29年度】

A03 多様性ユニット(公募研究:村田班)

ピソウイルスは2014年に3万年前のシベリアの氷床コアから発見された世界最大のウイルスである。本研究では、低温超高压電子顕微鏡と分光型低温電子顕微鏡を用いて、自然に近い状態のピソウイルスの詳細な構造を解析した。結果、ピソウイルスは、0.8~2.5 μmの多様な全長を持ち、粒子表面は粘液のような物質で覆われていた。また、内部には膜で仕切られたような空間があり、他のウイルスと比較すると低密度であることが明らかとなった。これらのことから、ピソウイルスはこれまで知られているウイルスとは異なり、むしろ細菌に近いような構造形態をしていることが示された(*Sci Rep* 2017)。今回の成果は、「ウイルスは細胞性生物より小さく単純な存在である」というこれまでの概念を打ち崩すだけでなく、生命の歴史において、ウイルスがどのように進化し、生物がどのように生まれてきたかについても大きな示唆を与えることが期待される。

A03 多様性ユニット(公募研究:兵頭班) (計画研究鈴木班との領域内共同研究成果)

植物は、細菌の鞭毛タンパク質フラジェリンや糸状菌の細胞壁構成成分キチンなど、特定の微生物種に共通の分子パターン(PAMPs; pathogen-associated molecular patterns)を目印として病原体の侵入を認識し、活性酸素種(ROS)産生やMAPキナーゼ(MAPK)活性化などの一連の防御反応を誘導して病原体の増殖を抑える免疫機構を持つ。本研究では、ある種の植物ウイルス(RCNMV; red clover necrotic mosaic virus)がPAMPs誘導性ROSバーストにおける鍵酵素複合体を自身の複製のためにハイジャックする新規ウイルス増殖戦略を明らかとした(*PNAS* 2017)。また興味深いことに、RCNMV感染植物では細菌由来PAMPs誘導性の防御応答が抑制される一方で、糸状菌由来PAMPs誘導性MAPK活性化が増強された。これらの結果は、(1)RCNMVが植物免疫システムに干渉し、糸状菌/細菌に対する植物免疫をそれぞれ正/負に制御し得ること、(2)ウイルスが植物免疫システムへの干渉を介して他の微生物による植物への感染を制御する、植物/微生物生態系恒常性のレギュレーターであることを示唆している。

5. 研究成果の公表の状況（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。

【主な論文等一覧】

研究項目 A01 「共進化」ユニット

A01 計画研究1：朝長（計10件：全て査読あり）

- ▲Sakai M, Ueda S, Daito T, Asada-Utsugi M, Komatsu Y, Kinoshita A, Maki T, Kuzuya A, Takahashi R, *Makino A and Tomonaga K. Degradation of amyloid β peptide by neprilysin expressed from Borna disease virus vector. **Microbiol Immunol** (in press)
- ▲*Horie M and Tomonaga K. Paleovirology of bornaviruses: what can be learned from molecular fossils of bornaviruses. **Virus Res** (2018)
- ▲Parrish NF and *Tomonaga K. A viral (Arc)hive for metazoan memory. **Cell** 172(1-2):8-10 (2018)
- ▲Ninomiya Y and *Kawano S. AIC for the Lasso in generalized linear models. **Electron J Statist**10: 2537-2560 (2016)
- ▲*Kawano S, Fujisawa H, Takada T and Shiroishi T. Sparse principal component regression for generalized linear models. **Computat Statist Data Anal** 124:180-196 (2018)
- ▲Fujino K, Yamamoto Y, Daito T, Makino A, Honda T and K*. Tomonaga Generation of a non-transmissible Borna disease virus vector lacking both matrix and glycoprotein. **Microbiol Immunol** 61:380-386 (2017)
- ▲Yanai M, Sakai M, *Makino A and Tomonaga K. Dual function of the nuclear export signal of the Borna disease virus nucleoprotein in nuclear export activity and binding to viral phosphoprotein. **Virology** 14:126 (2017)
- ▲*Honda T, Sofuku K, Kojima S, Yamamoto Y, Ohtaki N and Tomonaga K. Linkage between the leader sequence and leader RNA production in Borna disease virus-infected cells. **Virology** 510:104-110 (2017)
- ▲Tokunaga T, Yamamoto Y, Sakai M, *Tomonaga K and *Honda T. Antiviral activity of Favipiravir (T-705) against mammalian and avian bornaviruses. **Antiviral Res** 143:237-245 (2017)
- ▲Hirai Y, Hirano Y, Matsuda A, Hiraoka Y, Honda T and *Tomonaga K. Borna disease virus assembles porous cage-like viral factories in the nucleus. **J Biol Chem** 291:25789-25798 (2016)

A01 計画研究2：澤（計10件：全て査読あり）

- ◎▲*Matsuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, Shimoda H, Orba Y, Muramatsu M, Sakoda Y, Takada A, Minami S, Une Y, Morikawa S, Maeda K. Fatal tickborne phlebovirus infection in captive cheetahs, Japan. **Emerg Infect Dis**. In press (2018)
- ◎▲Matsuno K, Kajihara M, Nakao R, Nao N, Mori-Kajihara A, Muramatsu M, Qiu Y, Torii S, Igarashi M, Kasajima N, Mizuma K, Yoshii K, Sawa H, Sugimoto C, Takada A, *Ebihara H. The unique phylogenetic position of a novel tickborne phlebovirus ensures an ixodid origin of the genus Phlebovirus. **mSphere** 3: e00239-18(2018)
- ◎▲Orba Y, Hang'ombe BM, Mweene AS, Wada Y, Anindita PD, Phongphaew W, Qiu Y, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Eto Y, Sasaki M, Hall WW, Eshita Y, Sawa H*. First isolation of West Nile virus in Zambia from mosquitoes. **Transbound Emerg Dis**, In press (2018)
- ◎▲Sasaki M*, Kajihara M, Changula K, Mori-Kajihara A, Ogawa H, Hang'ombe BM, Mweene AS, Simuunza M, Yoshida R, Carr M, Orba Y, Takada A, Sawa H*. Identification of group A rotaviruses from Zambian fruit bats provides evidence for long-distance dispersal events in Africa. **Infect Genet Evol.** 63, 104-109 (2018)
- ◎▲Torii S, *Orba Y, Hang'ombe BM, Mweene AS, Wada Y, Anindita PD, Phongphaew W, Qiu Y, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Eto Y, Harima H, Sasaki M, Carr M, Hall WW, Eshita Y, Abe T, *Sawa H. Discovery of Mwinilunga alphavirus: A novel alphavirus in Culex mosquitoes in Zambia. **Virus Res**, 6;250, 31-36 (2018)
- ◎▲Wada Y, Sasaki M, Setiyono A, Handharyani E, Rahmadani I, Taha S, Adiani S, Latief M, Kholilullah ZA, Subangkit M, Kobayashi S, Nakamura I, Kimura T, Orba Y, Sawa H*. Detection of novel gammaherpesviruses from fruit bats in Indonesia. **J Med Microbiol**, 67, 415-422 (2018)
- ◎▲Sasaki M, Anindita PD, Phongphaew W, Carr M, Kobayashi S, Orba Y, *Sawa H. Development of a rapid and quantitative method for the analysis of viral entry and release using a NanoLuc luciferase complementation assay. **Virus Res**, 243, 69-74 (2018)
- ◎▲Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, *Ebihara H. Animal Models of Emerging

Tick-Borne Phleboviruses: Determining Target Cells in a Lethal Model of SFTSV Infection. **Front Microbiol**, 8, 104 (2017)

9. ©▲Nakao R*, Matsuno K, Qiu Y, Maruyama J, Eguchi N, Nao N, Kajihara M, Yoshii K, Sawa H, Takada A, Sugimoto C. Putative RNA viral sequences detected in an Ixodes scapularis-derived cell line. **Ticks Tick Borne Dis**, 8(1), 103-111 (2017)
10. ©▲Nakao R, Abe T, Funayama S, *Sugimoto C. Horizontally transferred genetic elements in the tsetse fly genome: an alignment-free clustering approach using batch learning self-organising map (BLSOM). **BioMed Res Int**, 3164624 (2016)

A01 計画研究 3 : 松浦 (計 4 件 : 全て査読あり)

1. ▲Tamura T, *Fukuhara T, Uchida T, Ono C, Mori H, Sato A, Fauzyah Y, Okamoto T, Kurosu T, Setoh YX, Imamura M, Tautz N6 Sakoda Y, Khromykh AA, Chayama K, *Matsuura Y. Characterization of recombinant Flaviviridae viruses possessing a small reporter-tag. **J. Virol.**, 92, 259-273. (2018)
2. ▲Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Shiokawa M, Mori H, Uemura K, Yamamoto S, Kurihara K, Okamoto T, Suzuki R, Yoshii K, Kurosu T, Igarashi M, Aoki H, Sakoda Y, *Matsuura Y. (2017) Host-derived apolipoproteins play comparable roles with viral secretory proteins Erns and NS1 in the infectious particle formation of Flaviviridae. **PLoS Pathog**(b), 13, e1006475.
3. ▲Ono C, *Fukuhara T, Motooka D, Nakamura S, Okuzaki D, Yamamoto S, Tamura T, Mori H, Sato A, Uemura K, Fauzyah Y, Kurihara T, Suda T, Nishino A, Hmwe SS, Okamoto T, Tatsumi T, Takehara T, Chayama K, Wakita T, Koike K, *Matsuura Y. (2017) Characterization of miR-122-independent propagation of HCV. **PLoS Pathog**(a), 13, e1006374.
4. ▲Hirano J, Okamoto T, Sugiyama Y, Suzuki T, Kusakabe S, Tokunaga M, Fukuhara T, Sasai M, Tougan T, Matsunaga Y, Yamashita K, Sakai Y, Yamamoto M, Horii T, Standley DM, Moriishi K, Moriya K, Koike K, *Matsuura Y. Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 12;114(50):E10782-E10791(2017)

A01 公募 : 佐藤 (計 4 件 : 全て査読あり)

1. ©▲Yamada E, Nakaoka S, Klein L, Reith E, Langer S, Hopfensperger K, Iwami S, Schreiber G, Kirchhoff F, Koyanagi Y, Sauter D, *Sato K. Human-Specific Adaptations in Vpu Conferring Anti-tetherin Activity Are Critical for Efficient Early HIV-1 Replication In Vivo. **Cell Host Microbe** 23:110-120.e7 (2018)
2. ▲Sato K, Misawa N, Takeuchi JS, Kobayashi T, Izumi T, Aso H, Nagaoka S, Yamamoto K, Kimura I, Konno Y, Nakano Y, Koyanagi Y. Experimental Adaptive Evolution of Simian Immunodeficiency Virus SIVcpz to Pandemic Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Using a Humanized Mouse Model. **J Virol** 92. pii: e01905-17 (2018)
3. ▲Nakano Y, Aso H, Soper A, Yamada E, Moriwaki M, Juarez-Fernandez G, Koyanagi Y, *Sato K. A conflict of interest: the evolutionary arms race between mammalian APOBEC3 and lentiviral Vif. **Retrovirology** 14:31 (2017)
4. ©▲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. HIV-1 competition experiments in humanized mice show that APOBEC3H imposes selective pressure and promotes virus adaptation. **PLoS Pathog** 13:e1006348 (2017)

研究項目 A02 「共生」ユニット

A02 計画研究 4 : 川口 (計 10 件 : 全て査読あり)

1. ▲ Koyanagi N and *Kawaguchi Y. (8 名中 8 番目). (2018) Regulation of Herpes Simplex Virus 2 Protein Kinase UL13 by Phosphorylation and Its role in Viral Pathogenesis. **J Virol** (in press)
2. ▲ Maruzuru Y, and *Kawaguchi Y. (13 名中 13 番目). (2018) Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication. **Cell Host Microbe** 23: 254-265.
3. Gohda J, Suzuki K, Kai L, Xie X, Takeuchi H, Inoue J, Kawaguchi Y, and * Ishida T. (2018) BI-2536 and BI-6727, dual Polo-like kinase / bromodomain inhibitors, effectively reactivate latent HIV-1. **Sci Rep** 8: 3521.
4. ▲Koyanagi N and *Kawaguchi Y. (14 名中 14 番目). (2017) Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis. **J Clin Invest** 127: 3784-3795.
5. ▲Kobayashi R, Kato A, Sagara H, Watanabe M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Arii J and *Kawaguchi Y. (2017) Herpes Simplex Virus 1 Small Capsomere-Interacting Protein VP26 Regulates Nucleocapsid Maturation. **J Virol** 91: e01068-17.
6. ▲Maeda F and *Kawaguchi Y. (7 名中 7 番目) (2017) Herpes Simplex Virus 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells. **J Virol** 91: e00271-17.
7. Inoue Y, Saga T, Aikawa T, Kumagai M, Shimada A, Kawaguchi Y, K. Naruse, S. Morishita, A. Koga and *H. Takeda. (2017) OPEN Complete fusion of a transposon and herpesvirus created the Teratorn mobile element in medaka fish. **Nat Commun** 8:551.
8. Akkina R, Kawaguchi Y. (11 名中 5 番目) and *Vahlne A. (2017) 2016 International meeting of the Global Virus Network. **Antiviral Res.** 142: 21-29.
9. ▲Arii J, Shindo K, Koyanagi N, Kato A and *Kawaguchi Y. (2016) Multiple Roles of the Cytoplasmic Domain of Herpes Simplex Virus 1 Envelope Glycoprotein D in Infected Cells. **J Virol** 90: 10170-10181.

10. ▲Oda S, Arai J, Koyanagi N, Kato A, and *Kawaguchi Y. (2016) The Interaction between Herpes Simplex Virus 1 Tegument Proteins UL51 and UL14 and Its Role in Virion Morphogenesis. **J Virol** 90: 8754-8767.

A02 計画研究 5 : 渡辺 (計 10 件 : 全て査読あり)

1. ▲*Watanabe T, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Nakajima N, Takahashi K, Jose da Silva Lopes T, Ito M, Fukuyama S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Experimental infection of Cynomolgus Macaques with highly pathogenic H5N1 influenza virus through the aerosol route. **Sci Rep.** 8(1):4801 (2018)
2. ▲Noda T, Murakami S, Nakatsu S, Imai H, Muramoto Y, Shindo K, Sagara H, *Kawaoka Y. Importance of the 1+7 configuration of ribonucleoprotein complexes for influenza A virus genome packaging. **Nat Commun** 9:54 (2018)
3. ▲Maemura T, Fukuyama S, Sugita Y, Lopes TJS, Nakao T, Noda T, *Kawaoka Y. Lung-derived exosomal miR-483-3p regulates the innate immune response to influenza virus infection. **J Infect Dis** 217:1372-1382 (2018)
4. ▲Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Ichiko Y, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Hasegawa H, *Kawaoka Y. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection. **J Virol** 92:e01693-17 (2018)
5. ▲Watanabe T, Imai M, Kawaoka Y. NS1 is the fluid for “flu-transmission”. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 114:11012-11014 (2017)
6. ©▲Eisfeld AJ, Halfmann PJ, Wendler JP, Kyle JE, Burnum-Johnson KE, Peralta Z, Maemura T, Walters KB, Watanabe T, Fukuyama S, Yamashita M, Jacobs JM, Kim Y-M, Casey CP, Stratton KG, Webb-Robertson B-J, Gritsenko MA, Monroe ME, Weitz KK, Shukla AK, Tian M, Neumann G, Reed JL, van Bakel H, Metz TO, Smith RD, Waters KM, N’jai A, Sahr F, *Kawaoka Y. Multi-Platform ‘Omics Analysis of human Ebola virus disease pathogenesis. **Cell Host Microbe** 22:817-829 (2017)
7. ▲Imai M⁺, Watanabe T⁺, Kiso M⁺, Nakajima N⁺, Yamayoshi S⁺, Iwatsuki-Horimoto K⁺, Hatta M⁺, Yamada S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Shirakura M, Takashita E, Fujisaki S, McBride R, Thompson AJ, Takahashi K, Maemura T, Mitake H, Chiba S, Zhong G, Fan S, Oishi K, Yasuhara A, Takada K, Nakao T, Fukuyama S, Yamashita M, Lopes TJS, Neumann G, Odagiri T, Watanabe S, Shu Y, Paulson JC, Hasegawa H, *Kawaoka Y. A Highly Pathogenic Avian H7N9 Influenza Virus Isolated from a Human Is Lethal in Some Ferrets Infected via Respiratory Droplets. **Cell Host Microbe.** pii: S1931-3128(17)30396-7 (2017) (+Equally contributed)
8. ▲Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Shibata M, Takahashi K, Sato Y, Kiso M, Yamayoshi S, Ito M, Enya S, Otake M, Kangawa A, da Silva Lopes TJ, Ito H, Hasegawa H, *Kawaoka Y. Microminipigs as an animal model for influenza A virus infection. **J Virol** 91:e01716 (2017)
9. ▲Ping J, Lopes TJ, Neumann G, *Kawaoka Y. Development of high-yield influenza B virus vaccine viruses. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 113: E8296-E8305 (2016)
10. ▲Arafa AS⁺, Yamada S⁺, Imai M⁺, Watanabe T⁺, Yamayoshi S⁺, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Imamura T, Nakajima N, Takahashi K, Zhao D, Oishi K, Yasuhara A, Macken CA, Zhong G, Hanson AP, Fan S, Ping J, Hatta M, Lopes TJ, Suzuki Y, El-Husseiny M, Selim A, Hagag N, Soliman M, Neumann G, Hasegawa H, *Kawaoka Y. Risk assessment of recent Egyptian H5N1 influenza viruses. **Sci Rep.** 6:38388 (2016) (+Equally contributed)

A02 公募 : 定岡 (計 3 件 : 全て査読あり)

1. ▲Depledge DP †, Werner J.D. Ouwendijk †, Sadaoka T †, Braspenning SE., Mori Y, Cohrs RJ, Verjans GM, Breuer J (†; Joint First Author), A spliced latency-associated VZV transcript maps antisense to the viral transactivator gene 61. **Nat Commun**, 9: 1167 (2018)
2. ▲Sadaoka T, Schwartz C, Rajbhandari L, Venkatesan A, Cohen JI, Human embryonic stem cell derived neurons are highly permissive for varicella-zoster virus lytic infection. **J Virol**, 92: e01108-17 (2018)
3. ▲Kurapati S †, Sadaoka T †, Rajbhandari L, Jagdish B, Shukla P, Kim YJ, Lee G, Cohen JI, Venkatesan A (†; Joint First Author). Role of JNK pathway in varicella-zoster virus lytic infection and reactivation. **J Virol**, 91: e00640-17 (2017)

研究項目 A03 「多様性」ユニット

A03 計画研究 6 : 高橋 (計 10 件 : 全て査読あり)

1. ▲Hanbal SE, Miyashita S, Ando S, Sidaros SA and *Takahashi H. First identification and characterization of cucumber mosaic virus from *Corchorus olitorius* in Japan. **J Plant Pathol** (in press, DOI: 10.1007/s42161-018-0099-6) (2018)
2. ©▲Hanbal SE, Takashima K, Miyashita S, Ando S, Ito K, Elsharkawy MM, Toshiro T and *Takahashi H. Atmospheric-pressure plasma irradiation can disrupt tobacco mosaic virus particles and RNAs to inactivate their infectivity. **Arch Virol** (in press, DOI: 10.1007/s00705-018-3909-4) (2018)
3. ▲*Takahashi H, Tian A, Miyashita S, Kanayama Y, Ando, S and Kormelink R. Survey of the response of 82 domestic landraces of Zea mays to cucumber mosaic virus (CMV) reveals geographical region-related resistance to CMV in Japan. **Plant Pathol** (in press, doi.org/10.1111/ppa.12848) (2018)
4. ▲Villena J, Aso H, Rutten VP, Takahashi H, Van Eden W and *Kitazawa H. Immunobiotics for the bovine host: their interaction with intestinal epithelial cells and their effect on antiviral immunity. **Front Immunol** 9:326 (2018)
5. ▲*Takahashi H, Matsushita Y, Ito T, Nakai Y, Nanzyo M, Kobayashi T, Iwaishi S, Hashimoto T, Miyashita S, Morikawa T, Yoshida S, Tsushima S and Ando S. Comparative analysis of microbial diversity and bacterial seedling disease-suppressive activity in organic-farmed and standardized commercial conventional soils for rice nursery cultivation. **J**

Phytopathol 166:249-264 (2018)

6. ▲Sato Y, Miyashita S, Ando S and *Takahashi H, Increased cytosine methylation at promoter of the NB-LRR class R gene RCY1 correlated with compromised resistance to cucumber mosaic virus in EMS-generated src mutants of *Arabidopsis thaliana*. **Physiol Mol Plant Pathol** 100:151-162 (2017)
7. ▲Kanmani O, Clua P, Vizoso-Pinto MG, Rodriguez C, Alvarez S, VMelnikov V, Takahashi H, *Kitazawa H and Villena J. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection. **Front Microbiol** 8:1613 (2017)
8. ▲Seta A, Tabara M, Nishibori Y, Hiraguri A, Ohkama-Ohtsu N, Yokoyama T, Hara S, Yoshida K, Hisabori T, Fukudome A, Koiwa H, Moriyama H, Takahashi N and *Fukuhara T. Post-translational regulation of the dicing activities of *Arabidopsis* DICER-LIKE 3 and 4 by inorganic phosphate and the redox state. **Plant Cell Physiol** 58:485-495 (2017)
9. ▲Sawano H, Matsuzaki T, Usui T, Tabara M, Fukudome A, Kanaya A, Tanoue D, Hiraguri A, Horiguchi G, Ohtani M, Demura T, Kozaki T, Ishii K, Moriyama H and *Fukuhara T, Double-stranded RNA-binding protein DRB3 negatively regulates anthocyanin biosynthesis by modulating PAP1 expression in *Arabidopsis thaliana*. **J Plant Res** 130:45-55 (2017)
10. ▲Fukudome A and *Fukuhara T, Plant Dicer-like proteins: double-stranded RNA-cleaving enzymes for small RNA biogenesis. **J Plant Res** 130:33-44 (2017)

A03 計画研究 7 : 鈴木 (計 10 件 : 全て査読あり)

1. ▲Arjona-Lopez JM, Telengech P, Jamal A, Hisano S, Kondo H, Yelin MD, Arjona-Girona MI, Kanematsu S, Lopez-Herrera C, *Suzuki N. Novel, diverse RNA viruses from Mediterranean isolates of the phytopathogenic fungus, *Rosellinia necatrix*: insights into evolutionary biology of fungal viruses. **Enviro Microbiol** 20, 1464-1483 (2018)
2. ▲ Chiba S, Jamala A, *Suzuki N. First evidence for internal ribosomal entry sites in diverse fungal virus genomes. *mBio* 9, e02350-17 (2018) (featured in *Nat Rev Microbiol*).
3. ▲ Nguyen Q, Iritani A, Ohkita S, Vu BV, Yokoya K, Matsubara A, Ikeda K, Suzuki N, *Nakayashiki H. A fungal Argonaute interferes with RNA interference. **Nucleic Acids Res** 46, 2495-2508 (2018)
4. ▲ Hisano S, Zhang R, Faruk MI, Kondo H, *Suzuki N. A neo-virus lifestyle exhibited by a (+)ssRNA virus hosted in an unrelated dsRNA virus. **Virus Res** 244, 75-83 (2018)
5. ▲ *Hillman BI, Aulia A, *Suzuki N. Viruses of plant-interacting fungi. *Adv Virus Res* 100, 99-116 (2018)
6. ▲ *Kondo H, Chiba S, Maruyama K, Andika IB, Suzuki N. A novel insect-infecting alphavirus-like group and its pervasive endogenization into insect genomes. **Virus Res** in press.
7. ▲ Andika IB, Jamal A, Kondo H, *Suzuki N. SAGA complex mediates the transcriptional up-regulation of antiviral RNA silencing. **Proc Natl Acad Sci U S A** 114, E3499-E3506 (2017)
8. ©▲ Mata CP, Luque D, Gomez-Blanco J, Rodriguez JM, Gonzalez JM, Suzuki N, Ghabrial SA, Carrascosa JL, Trus, B.L., *Caston JR. Acquisition of functions on the outer capsid surface during evolution of double-stranded RNA fungal viruses. **PLoS Pathog** 13, e1006755-e1006755 (2017)
9. ▲ *Hyodo, K., Hashimoto, K., Kuchitsu, K., Suzuki N, *Okuno, T. Harnessing host ROS-generating machinery for the robust genome replication of a plant RNA virus. **Proc Natl Acad Sci U S A** 114, E1282-E1290 (2017)
10. ▲ Andika IB, Wei S, Cao C, Salaipeth L, Kondo H, *Sun L. Phytopathogenic fungus hosts a plant virus: A naturally occurring cross-kingdom viral infection. **Proc Natl Acad Sci U S A** 114, 12267-1227 (2017)

A03 計画研究 8 : 長崎 (計 10 件 : 全て査読あり)

1. ▲Mihara T, Koyano H., Hingamp P, Grimsley N, Goto S, *Ogata H. Taxon richness of "Megaviridae" exceeds those of Bacteria and Archaea in the ocean. **Microbes Environ** doi: 10.1264/jsme2.ME17203 (2018)
2. ▲*Yoshida M, Mochizuki T, Urayama S, Yoshida-Takashima Y, Nishi S, Hirai M, Nomaki H, Takaki Y, Nunoura T, Takai K. Quantitative viral community DNA analysis reveals the dominance of single-stranded DNA viruses in offshore upper bathyal sediment from Tohoku, Japan. **Front Microbiol** 9:75 (2018)
3. ▲*Carradec Q, L, Ogata H, de Vargas C, Iudicone D, *Bowler C, *Wincker P et al. A global ocean atlas of eukaryotic genes. **Nat Commun** 9: 373 (2018)
4. ▲*Yoshida T, Nishimura Y, Watai H, Haruki N, Morimoto D, Kaneko H, Honda T, Yamamoto K, Hingamp P, Sako Y, Goto S, *Ogata H. Locality and diel cycling of viral production revealed by a 24 h time course cross-omics analysis in a coastal region of Japan. **ISME J** doi: 10.1038/s41396-018-0052-x (2018)
5. ▲Yoshikawa G, Askora A, Blanc-Mathieu R, Kawasaki T, Li Y, Nakano M, *Ogata H, *Yamada T. *Xanthomonas citri* jumbo phage XacN1 exhibits a wide host range and high complement of tRNA genes. **Sci Rep** 8: 4486 (2018)
6. ▲Kimura K, *Tomaru Y. Effects of temperature and salinity on diatom cell lysis by DNA and RNA viruses. **Aquat Microb Ecol** 79: 79-83 (2017)
7. ▲Nishimura Y, Watai H, Honda T, Mihara T, Omae K, Roux S, Blanc-Mathieu R, Yamamoto K, Hingamp P, Sako Y, Sullivan MB, Goto S, *Ogata H, *Yoshida T. Environmental viral genomes shed new light on virus-host interactions in the ocean. **mSphere** 2: e00359-16 (2017)
8. ▲Matsui T, *Ogata H, *Yamada T. et al. Replications of two closely related groups of jumbo phages show different level of dependence on host-encoded RNA polymerase. **Front Microbiol** 8: 1010 (2017)
9. ▲*Alberti A, Ogata H, *Wincker P et al. Viral to metazoan marine plankton nucleotide sequences from the Tara Oceans

expedition. **Sci Data** 4: 170093 (2017)

10. ▲Nishimura Y, Yoshida T, Kuronishi M, Uehara H, Ogata H, *Goto S. ViPTree: the viral proteomic tree server. **Bioinformatics** 33: 2379-2380 (2017)

A03 公募：岩見（計3件：全て査読あり）

1. ◎▲Kitagawa K, Nakaoka S, Asai Y, Watashi K, *Iwami S. A PDE multiscale model of hepatitis C virus infection can be transformed to a system of ODEs. **J Theor Biol**, 448: 80-85 (2018)
2. ◎▲Mahgoub M, Yasunaga J, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. **Proc Natl Acad Sci U S A** 115, E1269-E1278 (2018)
3. ◎▲Ohashi H, Koizumi Y, Fukano K, Wakita T, Perelson AS, *Iwami S†, and *Watashi K†. Reply to Padmanabhan and Dixit: Hepatitis C virus entry inhibitors for optimally boosting direct-acting antiviral-based treatments. **PNAS** 114, E4527-E4529. (2017)

A03 公募：村田（計3件：全て査読あり）

1. ▲Okamoto K, Miyazaki N, Reddy HKN., Hantke MF, Maia FRNC., Larsson DSD, Abergel C, Claverie JM, Hajdu J, *Murata K, Svenda M. Cryo-EM structure of a Marseilleviridae virus particle reveals a large internal microassembly. **Virology**. 516: 239 (2018)
2. ▲Okamoto K, Miyazaki N, Song C, Maia FRNC, Reddy HKN, Abergel C, Claverie J-M, Hajdu J, Svenda M, *Murata K. Structural variability and complexity of the giant Pithovirus sibericum particle revealed by high-voltage electron cryotomography and energy-filtered electron cryo-microscopy. **Sci Rep** 7: 13291 (2017)

【受賞】

- 朝長啓造. ボルナウイルスならびに内在性 RNA ウイルスに関する研究. 第60回野口英世記念医学賞. 2017年11月12日
- 有井...潤 単純ヘルペスウイルスによる病原性発現機構の研究 平成29年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞 2017年4月19日

【主催シンポジウム】

- 平成28年9月ネオウイルス学領域キックオフシンポジウム（一般公開）、平成29年9月 第16回あわじしま感染症・免疫フォーラムを主催

【ホームページ、新聞等】

- 領域ホームページ：<http://neo-virology.org>、Facebook (<https://www.facebook.com/neovirology/>)、Twitter (<https://twitter.com/Neovirology>)、Instagram (<https://www.instagram.com/neovirology/>)
- (新聞記事) “解剖 先端研究所—感染症 太古の遺伝子に解” 日経新聞 朝長啓造 2017年2月9日
- (新聞記事) “サイエンス BOX—ウイルス 生物進化に一役” 読売新聞 朝長啓造 2017年6月23日
- (新聞記事) “東大、単純ヘルペスウイルスの新しい免疫回避機構を発見” 日本経済新聞電子版 川口寧 2018年2月15日
- (新聞記事) “東大、ヘルペス脳炎の発症機構を解明” 日本経済新聞電子版 川口寧 2017年9月12日
- (新聞記事) 「中国で流行った H7N9 インフルエンザウイルスが哺乳類間で飛沫感染、病原性も強力に」 日経新聞、朝日新聞、読売新聞、毎日新聞 河岡義裕 2017年10月20日
- (新聞記事) 未知の予備軍、永久凍土から目覚める. 朝日新聞グローブ. 緒方博之. 2017年7月2日
- (雑誌記事) 地球の海はナゾだらけ. AERA STYLE MAGAZINE. 緒方博之. 2017年2月21日

【アウトリーチ活動】

- (市民講座) 第12回 京都大学附置研究所・センター シンポジウム. 京都からの挑戦—地球社会の調和ある共存に向けて. 朝長啓造. ウイルス化石が語る生命の進化. 石川県文教会館 2017年3月10日
- (市民講座) 微生物：変わり者たちの素顔. 日本微生物学連盟フォーラムシンポジウム. 朝長啓造. 私たちの染色体に潜むウイルス. 渡辺登喜子. 潜んでいた患者が世に現れるとき. 東京大学駒場キャンパス. 2017年12月16日
- (市民講座) 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター市民公開講座「感染症の克服に向けて」. 川口寧 2017年2月12日（札幌市）
- (市民講座) 澤 洋文. 人獣共通感染症克服に向けたアプローチ. 第57回 知の拠点セミナー, 2016年12月17日, 京都大学東京オフィス（東京都）
- (一般公開セミナー&オープンラボ) 河岡義裕. ラブラボ 2016, ラブラボ 2017 東京大学医科学研究所 2016年8月2,3; 2017年8月2,3日
- (中高生向け授業) 渡辺登喜子. 東大医科研中高生見学会における講義 2016年7月～2018年5月まで、合計11回
- (公開講座) 鈴木信弘. 岡山大学先端研究講座 ネオウイルス学: ウイルスと生きる 2017年6月17日

6. 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、研究組織間の連携状況について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。

本領域では、ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え、ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明することを目指す。研究戦略としては、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究項目を設定した。計画研究の内容や研究項目に基づいた連携状況を以下に示す(図2)。

【A01 共進化ユニット】（計画研究班：朝長、澤、松浦；公募研究班：佐藤、鈴木、竹田、中川、矢原）

本ユニットでは、ウイルスと宿主の共進化に関わる分子基盤の解明を目指して、宿主動物に内在化しているウイルス由来配列を対象に、哺乳動物ゲノム（朝長）や節足動物ゲノム（澤）の網羅的検索とその多様性の解析を進めている。朝長は、内在性ボルナウイルスの解析研究において、中川（共進化：公募）、堀江（多様性：公募）、岩見（多様性：公募）と連携して、それぞれ内在性ボルナウイルスの系統樹解析、内在性ボルナウイルスの機能解析と進化解析、本ウイルスの核内持続感染維持の数理モデルの作製とシミュレーション解析を進めている（**Sci Rep 2016**）。また福田（多様性：公募）より、無限分裂細胞作製のための技術支援を受けた。鈴木（共進化・公募）はゾウで発見されたボルナウイルス遺伝子様配列について、澤、中川（共進化：公募）、堀江（多様性：公募）と連携して、研究を進めている。澤らは、長崎（多様性）主催の“FLDS法を用いた dsRNA ウイルス探索”のトレーニングコースに参加し、技術指導を受けた。その後、長崎（多様性）と連携して、北海道で採取したマダニおよびコウモリのサンプルから dsRNA ウイルス探索を実施し、その成果を日本ウイルス学会で発表した。また澤は、共生ユニットの渡辺と連携して、アフリカ・シエラレオネ共和国において、節足動物媒介性ウイルスおよび内在性ウイルスのスクリーニングを目的として、節足動物等のサンプルを採集している。

さらに共進化ユニットでは、ウイルスと宿主の共生と進化に関わる宿主およびウイルス因子の同定及び機能解析を行うために、ヒトに感染する C 型肝炎ウイルス（松浦）やモルビリウイルス（公募：竹田）を対象として、研究を遂行している。松浦は、岩見（多様性・公募）と連携して、数理モデルを用いた、フラビウイルス科ウイルスの共進化・共生メカニズム解析を行なっている。また松浦は、長崎班が開発した FLDS 法を用いた dsRNA 探索技術を用いて、臨床検体からペギウイルスゲノムを効率的に単離するために長崎班との共同研究を開始した。公募班員である佐藤は、レンチウイルスの Viral infectivity factor (Vif) と哺乳類の APOBEC3 という内因性免疫因子の共進化・進化的軍拡競争のメカニズムの一端を明らかとした（**J Gen Virol 2018; J Gen Virol 2018; Retrovirology 2018**）。本研究では、中川（共進化：公募）が分子系統学的解析・構造生物学解析を担当している。さらに佐藤は、岩見（多様性：公募）と連携して、HIV-1 とヒトの内因性免疫のせめぎ合いの分子メカニズム解析を行っている（**PLoS Pathog 2017; Cell Host Microbe 2018**）。また、本ユニットの研究を補強するために、公募班員である矢原は、細菌に感染するウイルス（ファージ）を研究対象として、パイロームデータの解析によるファージのゲノム組み換えの宿主依存性に関する研究等を進めている。矢原は、領域内の定例会議において、「ネオウイルス学のためのメタゲノムデータ解析」という題で、汎用的なツールやデータ解析パイプラインを紹介した。このようなセミナーは領域の研究推進・連携に大いに役立つことが期待される。

【A02 共生ユニット】（計画研究班：川口、渡辺；公募研究班：菊田、小林、酒井、定岡、七戸、西浦）

本ユニットでは、ウイルスと宿主生物との共生メカニズムの解明や、ウイルス共生による宿主の生命活動の変化を明らかにするために、多様な宿主とウイルスを対象として、研究を行っている。

川口は、ヒトに感染するウイルスとして、単純ヘルペスウイルス（HSV）を中心に研究を進めている。川口は、朝長班・川野（共進化）との連携によって、ヘルペスウイルスの新規アライメントプログラムを開発し、新規 HSV 遺伝子を同定し、さらにこの遺伝子産物が、宿主との共生維持機構に関与することを明らかとした。新規 HSV 遺伝子が発見されたのは、実に 13 年ぶりのことであり、非常にインパクトのある研究成果と言える（現在、論文準備中）。公募班員である定岡と菊田は、それぞれ水痘帯状疱疹ウイルス及び B 型肝炎ウイルスをモデルとして、ヒトとウイルスとの共生メカニズム解析を行う。

渡辺は、鳥類に感染するウイルスとして、インフルエンザウイルスを中心に解析を進めている。渡辺は、澤（共進化）と中川（共進化：公募）と連携して、水禽からの糞便採取、およびサンプルのメタゲノム解析を行った。またインフルエンザウイルスの系統地理解析を行うために、朝長班・川野の協力によって、東大医科研のスパコン・SHIROKANE を用いた解析研究を進めている。渡辺班・河岡は、岩見（多様性・公募）と連携して、H3N2 インフルエンザウイルスの遺伝子配列を用いて、バイオインフォマティクス解析による進化ルールの定量的解析を行っている。さらに計画研究を補強するべく、西浦（共生：公募）は、自然界におけるインフルエンザウイルスの保持機構を解明するために、渡り鳥の移動データなど大規模データを駆使して、数理モデルによる分析を進めている。酒井（共生：公募）は、鳥類に感染するウイルスとしてパラミクソウイルスを対象として、パラミクソウイルスの宿主共存メカニズムを解明するべく、岩見（多様性：公募）と連携して、数理モデルを用いた、鳥類細胞におけるウイル

ス増殖能の解析を試みている。

さらに小林（共生：公募）は、松浦（共進化）との共同研究により、コウモリに感染するネルソンベイレオウイルス（NBV）の複製メカニズム解析を行っている（**Virology 2018**）。また七戸（共生：公募）は、原虫に共生するウイルスの探索、およびウイルス・原虫・宿主動物の三者間の相互関係の解析研究を通じて、計画研究ではカバーしていない領域の研究を進めている。

【A03 多様性ユニット】（計画研究班：高橋、鈴木、長崎；公募研究班：岩見、兵頭、堀江、松尾、柳、小椋、吉田、望月、福田、村田）

本ユニットでは、多様なウイルスの新規増殖メカニズムの解析、および、宿主生物や生態系における役割を解明するために、植物（高橋）・菌類（鈴木）・藻類（長崎）に感染するウイルスを中心として、多様なウイルス-宿主間の感染・共存機構の解析研究を行っている。

高橋は、ウイルスの不顕性感染の有無による植物機能の変化と環境ストレス耐性の解析を行っている。朝長班・川野（共進化）との連携によって、キュウリモザイクウイルスが不顕性感染しているシロイヌナズナにおける RNA-seq 解析を行い、その研究成果を日本植物病理学会大会にて報告した。また鈴木（多様性）との共同研究によって、菌類のウイルス感染防御に関わるダイサーの解析を進めている。鈴木は、植物糸状菌に感染するウイルスの新しいライフスタイルの解析を行なっている。また鈴木は、兵頭（多様性：公募）と連携して、病原微生物の感染の調節因子としての植物ウイルスに関する共同研究を行っており、研究成果を論文発表している（**PNAS 2017**）。公募班員である松尾（多様性）は、小林（共生：公募）と連携して、オルビウイルス感染細胞におけるウイルスアセンブリ機構に関する解析を行い、柳（多様性：公募）はパラミクソウイルスの受容体の多様性に関する研究を行なっている。また福田（多様性：公募）は、多様な動物の無限分裂細胞の作製とウイルス感染系の確立を目指しており、広く技術や材料の提供を行うことにより、領域研究の推進を図っている。

長崎は、水圏ウイルスと宿主の共存メカニズム、および多種多様な生物群について、ウイルス-宿主共存（感染含む）の広がりや多様な関係性を解明するべく、研究を行っている。長崎は、吉田（多様性：公募）が開発した一本鎖 DNA ウイルスを標的とする解析技法を用いて、河川に生息する環境微生物から新規ウイルスの探索研究を進めている。また吉田（多様性：公募）は、この解析技術を用いて、長崎と望月（多様性：公募）と連携して、東北沖表層堆積物サンプルから一本鎖 DNA を回収し、定量的メタゲノム解析を行った（**Front Microbiol 2018**）。公募班員である望月（多様性）は、長崎・村田（多様性：公募）・小椋（多様性・公募）と共同で、熱水系などに生息する超好熱古細菌を宿主とする新規ウイルスの探索と性状解析を進めている。また、堀江（多様性：公募）は、南極の湖に存在する南極コケ坊主におけるウイルス叢の解析研究、および、長崎と連携して、コケ坊主における巨大ウイルス様配列の探索を行っている。村田（多様性：公募）と小椋（多様性：公募）は、それぞれクライオ電顕と超高圧電顕トモグラフィ、および走査電子誘導率顕微鏡を用いた特殊な解析技術を有しており、領域内において広く共同研究を行い、様々なウイルスの構造解析を行っている。また岩見（多様性：公募）は、数理モデルをベースとしたデータサイエンスを展開することによって、領域全体の研究推進を補完している。

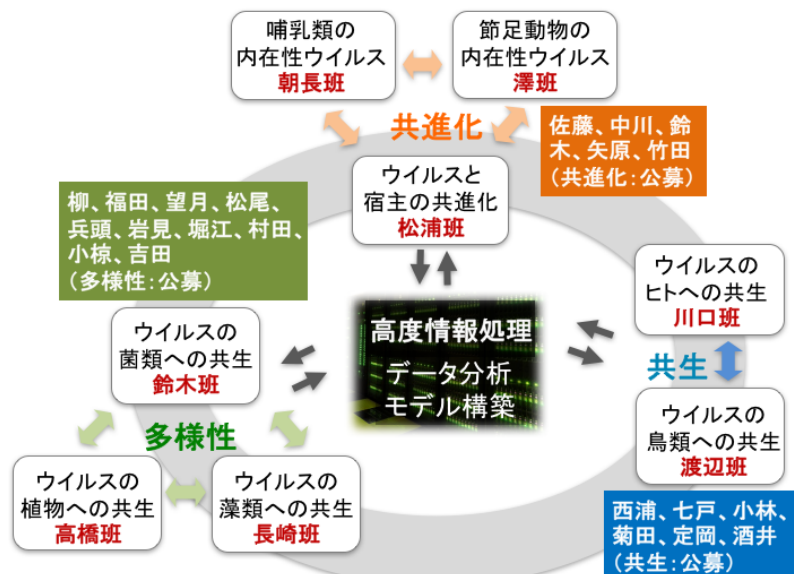


図2

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

領域の推進・発展には、次世代の研究者の育成が必須である。本領域では若手研究者を育成するため、以下のような取り組みを行っている。

1) 若手研究者の領域内研究への積極的な取り込み

公募研究として、若手研究者による独創性の高い研究提案を数多く受け入れた（公募研究代表者 21 名のうち、40 歳以下が 14 名）。領域代表や計画研究代表者らによる研究指導や若手研究者との領域内の共同研究の促進等の活動を通じて、人材育成を図っている。

また大学院生、博士研究員、助教等の若手研究者を、分担研究者、連携研究者、協力研究者として領域の研究プロジェクトに参画させると共に、領域班会議や学会等への積極的な参加を促している。領域班会議では、研究成果の発表や他の班の様々な研究者との交流を通じて、自分の担当している研究が、領域班でどのように評価され、今後どのような展開が必要かなどを真剣に考えることができるため、若手研究者にとっては貴重な機会であると考えられる。また領域班会議では、若手研究者向けに「教えて！〇〇先生」シリーズセミナーを開催しており、これまでに領域代表や計画研究代表者らが「論文の書き方」、「発表スライドの作成法」、「ラボ運営術」、「研究費獲得法」の発表を行った。さらに「こんなウイルスがあつたらいいな」を題材にした Group Discussion や、大学院生が自発的に企画した若手研究者による「ウイルス学維新：10 年後を目標とした新しい研究提案」など斬新的な企画を行なった。これらの試みは、班員間の連携を深めるだけでなく、若手研究者の育成にもつながり、ネオウイルス学の今後の研究展開に大いに役立つことが期待される。

2) 若手研究者の海外派遣支援

平成 28 年 11 月末から 12 月に、米国のニューヨークで開催された、Oxford Nanopore Technologies(ONT)社が主催する、持ち運びが可能である次世代シーケンサー Nanopore についての講習会「Nanopore Community Meeting 2016」および、Nanopore Community メンバー向けに開かれた技術講習 Workshop に、北海道大学の中尾博士を参加させ、最新の技術を修得させた。平成 29 年 6 月に岡山大学の鈴木班に属するインドネシア出身の Andika 博士および博士課程 1 年の Aulia 氏を第 36 回アメリカウイルス学会年会(ASV2017)に参加させると共に、菌類ウイルスの研究者である米国のペンシルベニア州立大学の Roossinck 博士、米国ケンタッキー大学の Nagy 博士、韓国のソウル大学の Kook-Kyung Kim 博士、米国サウスダコタ州立大学の Shin-yi 博士とネオウイルス学、菌類ウイルス学についての今後の共同研究の打ち合わせを実施すると共に、河岡領域代表のウイスコンシン大学インフルエンザ研究所を訪問させてバイオセーフティレベル(BSL)-2 および BSL-3 の研究施設見学の機会を与えた。平成 29 年 11 月 1 日から 29 日間にわたり、東北大学大学院農学研究科の高橋班の宮下助教を、糸状菌の分野で、世界をリードする研究者であるオランダ王国・ワーゲニンゲン大学の Thomma 教授の研究室に派遣し、Verticillium 属菌の RNA-seq データの解析を実施させた。本活動により、今後の継続的な共同研究関係が構築できた。

3) 各種研究会の支援、領域内トレーニングコースの開催

本領域の総括班員の一部が組織委員を務める国際フォーラム（Awaji International Forum on Infection and Immunity）や若手研究者を対象とする研究会（ウイルス学キャンプ、感染症若手フォーラム、北大若手研究者の会等）を共催することにより、積極的な国際交流を図るとともに、若手研究者の育成に努めている。また、各計画研究班においてトレーニングコースを設置し、若手研究者に向けた、特殊な実験方法などの技術講習会を行い、領域内研究の連携や人材育成に努めている。特に、長崎班・浦山が開発した「FLDS 法を用いた dsRNA 探索技術」においては、領域内にて 2 回トレーニングコースを実施し、若手研究者 8 名が参加し、新規技術を習得した。本技術を介した共同研究では、新たな成果が生まれつつある。

4) 領域内の若手研究者のキャリアアップ

領域内での異分野交流促進・人材育成のため、高橋（多様性：計画）の研究室にて博士号を修得した佐藤有希代博士が、平成 30 年 4 月より、鈴木班（多様性：計画）の博士研究員として採用された。川口（共生：計画）の研究室にて博士号を修得した播磨勇人博士が、平成 29 年 4 月より、澤班（共進化：計画）が参画するザンビア拠点の研究員となり、ザンビアに長期派遣されている。国際的に活躍する次世代の研究者育成が期待できるだけでなく、領域内での密な連携体制の構築にもつながる。さらに、公募研究代表者の佐藤佳博士（元京都大学・講師）が、平成 30 年 4 月より、東大医科研感染症国際センター（センター長：河岡）の准教授に、七戸新太郎博士（元帯広畜産大学・特任助教）が、平成 29 年 12 月より、長崎大学感染症共同研究拠点助教に、昇任した。

8. 研究費の使用状況（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総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本領域において、「ウイルス生態システム制御学＝ネオウイルス学」という全く新しい概念に基づく学術領域を創出するという目標を達成するためには、各研究班の研究を滞りなく遂行するとともに、研究者間の密接な連携を促進して、領域全体の研究を加速的に発展させることが重要となる。総括班は、強力なリーダーシップを持って領域研究全体を統括し、研究推進を図る。以下に、総括班の活動状況と併せて、研究費の使用状況について述べる。

【設備等の活用状況】

総括班経費を用いて、次世代型スーパーコンピュータシステム・SHIROKANE（演算性能 550 TFLOPS、ストレージ容量 30PB）を利用したビックデータの高速処理体制を整備し、高度情報処理支援を行なっている。総括班（担当：川野）のサポートのもと、現在、24名の計画班員、および、8名の公募班員がSHIROKANEを利用している。スパコンを利用した解析研究は、領域内のドライ研究者-ウェット研究者間の連携を促進しており、論文・学会発表といった成果にも現れ始めている。

本領域では、内在性ウイルス様遺伝子配列の探索、バイローム解析による新規ウイルスの探索、ウイルスの共生による宿主の微生物叢解析など、次世代シーケンサーを用いた解析を行う。総括班では、ゲノム解読支援を行う。総括班は、澤班および高橋班の有する次世代シーケンサーを用いて、ゲノム情報の高速解読を提供する枠組みを支援する（高橋は、本領域の研究経費によって、MiSeqを購入し、領域研究に活用）。これらの仕組みを利用して、川口（共生：計画）は、新規HSV遺伝子を同定し、さらにこの遺伝子産物が、宿主との共生維持機構に関与することを明らかとした。新規HSV遺伝子が発見されたのは、実に13年ぶりのことであり、非常にインパクトのある研究成果と言える。

本領域では、ウイルスの多様性を解明するために、様々なウイルスの形態学的解析を行う。総括班（担当：河岡）が電子顕微鏡を用いた解析研究を支援する。村田（多様性：公募）と小椋（多様性：公募）は、それぞれクライオ電顕と超高圧電顕トモグラフィ、および走査電子誘導率顕微鏡を用いた特殊な解析技術を有しており、領域内において広く共同研究を行い、様々なウイルスの構造解析を行い、領域研究の推進を図っている。

【研究費の効果的使用】

領域研究を円滑かつ効率的に発展させるために、総括班は、研究活動支援、領域会議や学会等の開催、若手研究者の支援、広報活動による国民への情報発信などの活動に、総括班経費を充当している。

研究活動支援：次世代型スパコン・SHIROKANEを利用したビックデータの高速処理体制を整備した。また各計画研究班においてトレーニングコースを設置し、特殊な実験方法などの技術講習会を行った。領域内研究の連携や推進に大きく貢献していると評価できる。

領域会議や学会等の開催：領域会議4回、及び総括班会議を7回実施した。またテレビ会議システムを利用して、月に一度の定例会を開催している。これらの会議では、活発な議論が展開され、共同研究や技術提供が活性化されるとともに、領域内の研究者間の有機的な連携が強化されている。

本領域は、多くの研究集会を主催・共催しており、平成28年9月にネオウイルス学領域キックオフシンポジウム（一般公開：東京）、平成29年9月に第16回あわじしま感染症・免疫フォーラムを主催した。また第8回グローバルウイルスネットワーク会議（H28年10月）、The 6th China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza Viruses（H29年3月）を共催し、国際的な研究者コミュニティに「ネオウイルス学」を認知させた。平成29年10月の第65回日本ウイルス学会学術集会（大阪）をはじめとして、これまでに18件の研究集会を共催した。

若手研究者の支援：最先端研究を行う先進諸国への若手研究者の中長期的派遣の支援として、米国でのNanopore Community Meeting 2016での最先端技術研修（1名）、第36回アメリカウイルス学会年会（ASV2017）への参加と研究打ち合わせ（2名）、オランダ王国・ワーゲンゲン大学における共同研究実施（1名）において、総計4名の若手研究者を海外に派遣して、国際的な交流を促し、また専門的な知識を深めさせた。

広報活動：平成28年9月に領域ホームページを開設し、国民に向けて領域研究に関する情報を広く発信している（<http://neo-virology.org>）。また、領域の研究内容の概説を掲載したニュースレターを3回発行した。

9. 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。

【永田俊：東京大学大気海洋研究所・教授】

『ネオウイルス学』領域では、これまでのごく限られた生物種（ヒト、家畜、有用作物、細菌類）を宿主とするウイルスのみを対象としたウイルス学とは異なり、生物に感染しても症状を発することのないウイルスにも焦点を当てて、研究を行なっている。本領域を推進することで、従来のウイルス学では知り得なかった「生態系構成因子としてのウイルスの役割・機能」、ひいては「ウイルスの存在意義」の解明が期待できる。本領域には、ウイルス学分野だけでなく、細胞生物学、分子生物学、植物生理学、分子遺伝学、システム生物学等の分野に造詣の深い研究者が、計画研究班および公募研究班を構成しており、異分野融合研究を進めやすい環境が整っている。領域内でトレーニングコースを開催しており、特殊な実験技術などの講習会を行なっている。特に、長崎班が開催する「FLDS法を用いた dsRNA 探索技術」のトレーニングコースの需要は高く、多くの若手研究者が参加し、技術習得に加えて、他の班の研究者との交流を深める場としても優れており、このコースからいくつかの共同研究が開始され、研究成果が出始めている。このように、トレーニングコースを通じて、領域内の連携や人材育成に努めている点は高く評価できる。また年に2回行なっている領域班会議は、領域代表者である河岡、計画研究班、そして若手研究者を中心とした交流により、研究ネットワークが大きく広がる場にもなっている。元気が良く優秀な若手研究者が多いと感じており、彼らが旧来の学問分野や学会のしがらみを越えて、実質的な新しい共同研究を生み出している点は、この領域の大きな成果の一つとして評価できると考える。

生態系（自然界でのエネルギー流や物質循環と生物の相互作用）という枠組みにおけるウイルスの役割というのは、国際的にも関心度が高い。しかしそのような研究のコミュニティーが、医学系・農学系のウイルス学とインタラクトしながら研究を進めるというのは、世界的にみても例のないことだと思われる。本領域の研究推進によって、欧米の真似事や追従でない、我が国発のユニークな研究成果が生み出されることを強く期待する。

【田代真人先生（国立感染症研究所・名誉所員）】

新しい研究領域としての『ネオウイルス学』の設立は、特定の限られた宿主に対する病原体としての伝統的なウイルスの位置付けを超えるものである。宿主域の違いに基づいた縦割りの従来のウイルス学の概念を修正・打破して、動物・植物・原核生物等の区別や種の壁を越えた幅広い宿主域にまたがるダイナミックな遺伝子供与体としての横のつながり、地球生命体全ての発生・進化・多様性・維持・機能発現と調節等に関わるウイルスの役割・意義を究明するという、新たなウイルス学の根本概念を修正・確立するというパラダイムシフトが目的である。これにより、従来からの病原ウイルス学の飛躍的発展はもとより、全ての地球生命体を対象とした生物学全体の包括的理解という、全く新しい研究視点を確立するものと期待される。従って、5年間で問題が解決されることはありえない。焦って、近視眼的な実績をあげる落とし穴に落ちることなく、長期的な展望のもとに着実に研究を進めることが重要と考える。

本領域では、領域全体の研究目的とそれを実施するためのすべての研究計画を共有し、その達成のために、全体の中での各研究班の位置づけと役割分担、具体的な協力内容を明確化して、各自の研究計画に沿った研究を実施する。領域班会議や月に一度の定例会での報告を通じて、研究

結果の共有、評価、計画修正という効率よい研究推進体制が確立されつつある。全く新規の学問分野であることから試行錯誤は避けられないが、このような問題解決型の共同研究体制は、非常に大きなインパクトを持ち、他の研究分野に対しても良いモデルとして強い刺激を与えるものとして期待される。このような問題解決型の研究体制の確立に加えて、領域内での共同研究の推進や若手研究者の積極的な領域研究への参画によって、領域研究は活発化されている。それらの成果が、数多くの論文発表に結びついていると考えられる（論文数：145件）。また本領域は、研究成果の国民への発信として、オープンラボ、市民公開講座、小中高生に向けた講義など数多くのアウトリーチ活動を行なっている点についても高く評価できる。

以上より、本領域における研究は着実に進行しており、残りの期間内で、当初の研究目的が達成される見込みは高いと考えられる。

【上田一郎：北海道科学技術総合振興センター・シニアフェロー】

従来のウイルス学は、ウイルス感染症を制圧するために、動植物に感染して病気を起こすウイルスの増殖メカニズムや病原性発揮機構の解析が行われてきた。『ネオウイルス学』領域においては、感染しても症状を表さないウイルスに着目することにより、自然界（生態系）におけるウイルスの本来の役割を解明することを目指す。本領域では、共進化、共生、多様性をキーワードに、宿主とウイルスとの関係性を紐解く研究を進めており、現在までのところ、順調に研究が進行していると思われる。

本領域では、動物ウイルスだけではなく、植物や菌類に感染するウイルスや水圏ウイルスを専門とする研究者を計画研究班に配置しており、生態系におけるウイルスの役割を調べるためには非常にバランスのとれた研究体制となっている。計画研究でカバーしきれない部分については、特にデータサイエンスや構造解析を専門とする若手研究者を数多く公募班員として配置することによって、領域研究を補完している。若手の公募班員が計画研究班の指導を受けながら研究を進めたり、計画研究班の研究を異分野の公募班員がサポートしたり、公募班員同士の共同研究が新たに始まったりと、領域内における共同研究も活発に行われており、それらの研究成果が学会発表や論文発表といった形で現れ始めている。また研究者の海外派遣支援なども積極的に支援しており、例えば、高橋班と鈴木班からは数名の若手研究者が海外に派遣され、菌類ウイルス学分野において海外との共同研究を進めている。以上のように、本領域における領域内連携や人材育成に関する取り組みは、高く評価することができる。このような取り組みは領域内の研究活動を活発化させ、今後の領域研究を加速的に推進することが期待される。

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【今後の領域の研究計画】

本領域では、ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え、ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明し、地球生態系の恒常性維持機構を理解することを目的として、「ウイルス生態システム制御学」（＝ネオウイルス学）という全く新しい概念に基づく学術分野の創出を目指している。研究戦略として、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究項目を設定している。8つの計画研究班、および21つの公募研究班における研究は順調に進行しており、目標達成度も高く、これまでに145件の論文が発表されている。これらの研究については、引き続き計画通りに研究を遂行する。

総括班は、今後も引き続き、研究活動支援システム、領域会議などを通じて、領域研究を積極的にサポートし、ネオウイルス学創成を目指した研究を推進する。領域班会議や技術支援などによって、領域内の研究者同士の連携が深められており、数多くの共同研究が開始されている（現在の領域内の連携は47件）。また領域外を含む国内外の研究者との共同研究数は123件に上っている。今後も領域内の連携を深めることによって、領域研究を加速させる。

平成30年度に、第2期の公募班員を募集するにあたり、第1期公募と同様に、若手研究者による独創性の高い研究提案を数多く取り入れ、今後の領域研究のさらなる活発化を促す。また計画研究班ではカバーしきれない部分を補完する学術分野（データサイエンス、構造生物学など）の公募班の受け入れを図る。

【領域会議や学会等の開催】

これまでに7回の総括班会議、4回の領域班会議、テレビ会議システムを用いた定例会を開催した。今後も引き続き、年に2回の領域班会議、および月に一度の定例会を実施し、領域内において積極的な情報交換・研究支援を行って連携を深める。外部評価委員ならびに学術審査官にもご意見を伺いつつ、本領域の方向性等を頻繁に検討し反映させることによって、本領域の推進を図る。

研究集会の支援として、平成30年度は、第17回あわじしま感染症・免疫フォーラム、および第66回日本ウイルス学会学術集会を共催することにより、新たな共同研究を促し、より広い地域における研究拠点の展開を進める。第66回日本ウイルス学会学術集会にて開催予定の、「ネオウイルス学シンポジウム」では、海外の卓越した研究者である、米国・ネブラスカ大学リンカーン校のDunigan博士、米国・オレゴン州立大学のDolja博士、中国・病管理予防センターのZhang博士を招聘し、共同研究を促進する予定である。

【若手研究者の育成】

引き続き、若手研究者の海外派遣を継続することにより、国際的な交流を促し、また専門的な知識を深めると共に共同研究を企画・遂行するスキルを身につけさせる。平成30年度以降には、構築したシステムを活用して、海外での試料の収集とその保管のシステムを整備して研究へ活用させると共に、海外への研究者の派遣を支援する。領域内でトレーニングコースを開催し、若手研究者のスキルアップや共同研究を促進させる。

【広報活動】

引き続き、ホームページを通じて、研究成果を積極的に社会に発信する。定期的に、班員の研究成果や研究者間の連携実績をまとめたニュースレターを発刊する。その際、内容を噛み砕き小・中・高校生等の次世代の担い手にも、インパクトを与えられるよう配慮する。また、ニュースレターを発刊し、本領域研究の研究内容や成果を公知する。