

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06432

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文) Analysis of host and viral factors involved in flavivirus symbiosis and evolution

研究代表者

松浦 善治 (MATSUURA, Yoshiharu)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：50157252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 88,800,000円

研究成果の概要(和文)：フラビウイルスのNS1タンパク質のTrans-complementationの系を確立し、ウイルス粒子形成に関与すると考えられるI273H変異を同定した。この変異を持つウイルスはゲノムの複製は可能であるが、粒子形成が阻害されたことから、NS1はウイルス粒子形成に重要であることが明らかになった。また、精製タンパク質解析から、この変異は膜結合性に関与していた。このI273変異を持つウイルスは感染性粒子を形成できないが、ApoEやErnsの発現でその機能が代償されたことから、フラビウイルス科に属するウイルスは同様の機構の中で進化の過程でウイルス因子や宿主因子を使い分けるようになったと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、フラビウイルス内で維持される粒子産生機構に着目し、深く関与する因子を同定したところ、C型肝炎ウイルスではアポリポタンパク質といった宿主因子を利用している一方で、フラビウイルスやペストウイルスではウイルスタンパク質であるNS1やErnsを利用していることが明らかになった。このことは進化の過程で宿主因子およびウイルス因子を使い分けるようになったことが予想される。RNAウイルスの新たな進化パターンを明らかにすることができ、この成果は学術的に非常に意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our previous studies have shown that the binding of ApoE or Erns to the membrane of viral particles is essential for the formation of infectious particles of hepatitis C virus (HCV) and pestiviruses. We have established a system of trans-complementation, and identified the I273H mutation. Although the virus carrying this mutation is capable of replicating the genome, infectious particle formation was inhibited, suggesting that the NS1 protein is important for virus particle formation. Analysis of the purified NS1 protein with I273 mutation also revealed that this mutation is important for membrane binding. Viruses with this I273 mutation cannot form infectious viral particles, but the exogenous expression of ApoE and Erns compensated for their function. Considering these results, viruses belonging to the Flaviviridae family have a similar mechanism in particle formation. It is possible that viral proteins and host factors have come to be used in the process of evolution.

研究分野：ウイルス学

キーワード：フラビウイルス 進化 NS1

1. 研究開始当初の背景

(1) フラビウイルス科ウイルスの粒子形成における分泌性糖タンパク質の意義の解明と進化における役割に関する解析

これまでに、HCV が肝臓特異的に進化してきた機構として、肝臓特異的な miRNA である miR-122 及びアポリポ蛋白質がそれぞれゲノム複製と感染性粒子形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた (PLoS Pathog 2017)。さらに HCV の粒子形成におけるアポリポ蛋白質の機能を NS1 や E^{ns} が代償しうるかを明らかにするために、アポリポ蛋白質欠損細胞で HCV 粒子の産生を検討したところ、デングウイルス等の様々なフラビウイルス由来の NS1 や、豚コレラウイルス等の様々なペスチウイルス由来の E^{ns} の発現により、HCV 粒子の産生効率が回復した。また、アポリポ蛋白質を発現しない HEK293T 細胞においては、アポリポ蛋白質の発現のみならず、NS1 または E^{ns} の発現により感染性 HCV 粒子が産生された。また、E^{ns} を欠損する豚コレラウイルスゲノムを導入した豚由来細胞では、ウイルスゲノムは複製するもののウイルス粒子は産生されなかったが、アポリポ蛋白質の発現で感染性粒子の産生が回復した。この結果より、ペスチウイルス粒子産生における E^{ns} の機能をアポリポ蛋白質が代償しうることも示唆された。

今回の検討によって、ヘパシウイルスおよびペスチウイルスの粒子産生においてアポリポ蛋白質、E^{ns} および NS1 が同様の機能を持つことが示唆された。ヘパシウイルスはフラビウイルスやペスチウイルスと異なり、分泌性ウイルス蛋白質を持たない。HCV がアポリポ蛋白質を高発現する肝臓に強い指向性を持つことを考慮すると、進化の過程で分泌性ウイルス蛋白質が不要になり欠失した可能性が高い (PLoS Pathog 2017)。

NS1 や E^{ns} の機能を解析するために、様々な変異体を用いたスクリーニングが必要であると考え、増殖性を保持したレポーターウイルスの作製を試みた。具体的には、NanoLuc ルシフェラーゼを 2 分割した、11 アミノ酸からなる小型断片を挿入した様々なフラビウイルス科のウイルスを作製した。

11 アミノ酸を挿入した 4 種のレポーターウイルスはそれぞれの感受性培養細胞で増殖し、ルシフェラーゼ活性を示した。組換えペスチウイルスは培養細胞では親株と同等の増殖性を示した。一方、組換え HCV、デングウイルス及び日本脳炎ウイルスは感染初期の増殖性は劣るものの、後期には親株と同等の増殖性を示した。また、挿入した遺伝子は培養細胞で継代しても安定に保持されていた。レポーターを搭載した組換えウイルスは、抗ウイルス薬の処理により濃度依存的に増殖能が抑制され、ウイルス RNA コピー数とルシフェラーゼ活性は正の相関を示した。レポーターを搭載した組換え JEV は、市販の薬剤ライブラリーを用いたスクリーニングで、有効性が既に報告されている薬剤のみに感受性を示し、ルシフェラーゼ活性の低下が観察された。本研究で作製した NanoLuc ルシフェラーゼの小型断片を搭載した組換えフラビウイルスは、遺伝子的に安定で親株と同等の増殖性を示し、レポーターは高い感度と特異性を示すことから、様々なスクリーニングに活用できることが明らかとなった (J Virol 2018)。

(2) ペギウイルスの共生獲得機構の解明

ペギウイルスはフラビウイルス科ウイルスに属するウイルスであるが、このウイルスのみウイルスゲノム内にコアタンパク質をコードしない。九州大学との共同研究によってペギウイルス陽性の臨床検体の収集を開始した。これまでに、肝臓移植後の患者ではペギウイルスの陽性率が 14.1% と、健常人の 1.9% に比べて有意に高いことが明らかになった。また、ペギウイルス陽性者と非感染者の末梢血単核球を RNA-seq で解析したところ、感染者の末梢血単核球はインターフェロン誘導遺伝子 (Interferon stimulated gene: ISG) が誘導されていたことから、ペギウイルスの不顕性の持続感染は、免疫応答に少なからず影響を与えている可能性が示唆された。また、持続感染を可能にするために、何らかの機構で自然免疫応答を抑制していることも予想され、今後詳細な解析を行う。ペギウイルスはコア蛋白質や膜結合分泌蛋白質を持たない最も小型なフラビウイルス科ウイルスであり、病原性が全くない形で宿主と共生する。病原性の全くないペギウイルスが自然免疫応答に関与していることは、その他の病原体の感染性を負に制御するといった感染享受をもたらす可能性がある。

2. 研究の目的

(1) フラビウイルス科ウイルスの粒子形成における分泌性糖タンパク質の意義の解明と進化における役割に関する解析

フラビウイルス科には、C 型肝炎ウイルス (HCV) を代表とするヘパシウイルス属、デングウイルス、日本脳炎ウイルス等が分類されるフラビウイルス属、豚コレラウイルス等の獣医領域で重

要なウイルスが含まれるペスチウイルス属、そして、ヒトに不顕性感染しているペギウイルス属があるが、その病原性、種特異性や臓器指向性は大きく異なる。申請者らは、肝臓特異的に発現しているアポリポ蛋白質が HCV の感染性粒子の形成に重要であり、HCV の肝臓親和性の決定因子の一つであることを明らかにした (PLoS Pathog 2014)。さらに、ヘパシウイルスとは異なり、ペスチウイルスやフラビウイルスは E^{ns} や NS1 という膜結合性の分泌蛋白質をゲノムにコードしていることから、これらのウイルス蛋白質はアポリポ蛋白質と共通した機能を有し、感染性粒子の形成に関与するとの仮説を立てた。この仮説を証明することで、祖先ウイルスからヘパシウイルスへと進化する過程で、E^{ns} や NS1 の機能を代替できる宿主因子として、肝臓に豊富に発現しているアポリポ蛋白質を利用するように進化し、不要となったウイルス蛋白質を欠損させて肝臓に馴化した可能性を提示できる。

そこで本研究では、アポリポ蛋白質を欠損した細胞や E^{ns} を欠損したペスチウイルスを作製し、アポリポ蛋白質やウイルス由来の NS1 や E^{ns} を発現させることによる感染性粒子形成の影響を検討し、これらの分泌蛋白質に共通する機構を明らかにする。さらに本研究では、NS1 と E^{ns} に注目し、これまでに知られていない共生に関する機能を詳細に解析することにより、ウイルスの進化における膜結合性分泌蛋白質の機能の解明を目指す。

(2) ペギウイルスの共生獲得機構の解明

これまでのウイルス研究の主流であった病原ウイルスの感染では、感染によって惹起される宿主の免疫応答による炎症反応が起きる。しかし近年、次世代シーケンサーによる網羅的な解析により、様々なウイルスが不顕性感染（共生している）していることが明らかになってきた。つまり、特定の宿主種に侵入したウイルスは不安定な攻防状態（強い免疫応答）を経て、安定的な共生状態（ウイルスの免疫応答からの回避）に至るモデルが考えられる。HCV を含むヘパシウイルスは、急性感染を経て高率に慢性感染に至るが、軽度の炎症反応が長期間持続し、繊維化や脂肪化を経て、発癌を引き起こすことから、完全な共生関係を樹立しているとは言い難い。また、本邦では健康人の約 2% がペギウイルスに持続感染していることが疫学的に知られているが病原性は特に無いことから、HCV とは異なり安定した宿主との共存状態にあると考えられる。また、非常に興味深いことに、ペギウイルスはウイルス粒子形成に必要なコア蛋白質をゲノムにコードしていない。我々はこれまでに、HCV 感染による脂肪肝や肝細胞癌の発症にコア蛋白質が重要な役割を演じていることを明らかにしており、ペギウイルスは病原性発現に関与するコア蛋白質を欠損させることにより、宿主との共生関係をより進化させた可能性が考えられる。本研究では、進化の過程で、どのようにしてペギウイルスが宿主との共生関係を獲得したのか、そのメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

(1) フラビウイルス科ウイルスの粒子形成における分泌性糖タンパク質の意義の解明と進化における役割に関する解析

フラビウイルスの NS1 の機能が欠損されて、Trans に発現を供給することで増殖性が回復する Trans-Complementation の系を作製する。NS1 の多量体化に関与する変異を BIS analyzer により同定し、その候補変異から Trans-complementation 系を用いてスクリーニングを行う。同定された変異を持つ組換えフラビウイルスを作製し、その性状を確認する。また、変異 NS1 タンパク質の精製を行い、変異の意義の詳細な解析を行う。

(2) ペギウイルスの共生獲得機構の解明

ペギウイルスが陽性検体を肝臓移植患者の PBMC より探索する。陽性検体より、ウイルスの単離を試みる。感受性細胞のスクリーニングとして、複数の細胞株を検討する。感染系が確立した場合は、ウイルス学的にコアタンパク質がなくても増殖できるメカニズムの解析を行う。

4. 研究成果

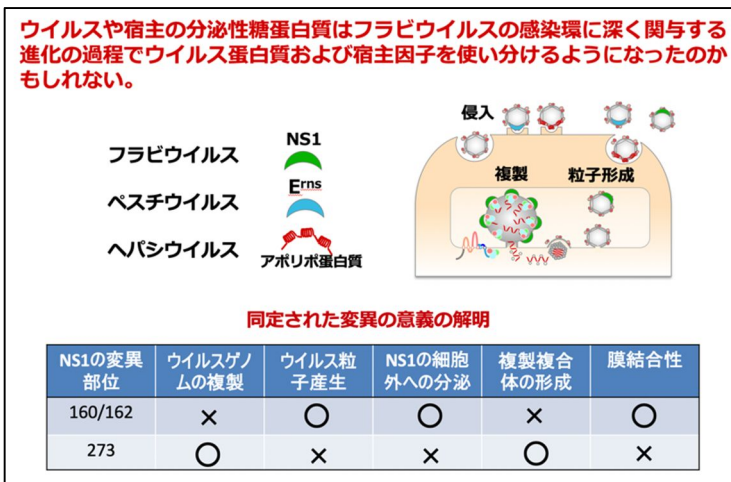
(1) フラビウイルス科ウイルスの粒子形成における分泌性糖タンパク質の意義の解明と進化における役割に関する解析

これまでの検討で、アポリポタンパク質を欠損する Huh7 細胞で NS1 や Erns の発現により HCV の粒子形成が回復することと、Erns を欠損するペスチウイルスの粒子形成がアポリポタンパク質または NS1 の発現により回復することを明らかにしている。本研究では、NS1 の機能が欠損されるフラビウイルスの増殖系の確立を試みた。単純に NS1 を欠損しても、Trans-complementation の系は樹立できなかったが、NS1 の重要領域に Hibit を挿入することで、うまく系が確立できた。多量体化に関与する可能性があるアミノ酸を同定することができるソフトウェアである BIS analyzer を用いて、NS1 タンパク質の多量体化に関与する可能性があるアミノ酸を複数同定した。この候補変異を持つ NS1 の発現系を用いて、スクリーニングを行なったところ、I273H とい

う変異を同定できた。NS1 にこの変異が入ることで、ウイルスゲノム複製は可能であるが、ウイルス粒子形成が阻害されることが示唆された。そこで、この変異を持つ組換えフラビウイルスである JEV-1273H を作製し、性状解析を行った。この変異を持つウイルスはウイルスゲノムの複製は起きるものの感染性粒子形成が認められないことが明らかになった。興味深いことに、160 番目に F160D 変異を持つ NS1 を発現した時には、感染性粒子形成が回復した。この F160D 変異は複製複合体形成に重要な変異であることが知られている。F160D の発現により感染性粒子形成が回復したことから、NS1 は複製複合体の形成のみならず粒子形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。

次に、1273H 変異を持つ NS1 の精製タンパク質を作製し、性状解析を行なった。予想通り、この変異 NS1 はリポソームに結合することができなかったことから、膜結合能を失っていることが明らかになった。このことから、NS1 タンパク質の膜結合能は感染性粒子形成に重要であることが示唆された。この NS1 の新規特徴は、HCV の粒子形成におけるアポリタンパク質やペスチウイルスの粒子形成における Erns と同様であることが予想された。最後に、アポリタン

パク質を欠損する Huh7 細胞に NS1 を発現させることで粒子形成効率が回復する実験系で、1273H 変異を持つ NS1 を発現させたところ粒子形成効率は変化がなかったことから、NS1 タンパク質は感染性ウイルス粒子において、アポリタンパク質や Erns と同様の機能を持つことが示唆された。この結果を考えると、フラビウイルス科に属するウイルスは感染性粒子形成に同様の機構を用いるが、進化の中で宿主因子とウイルス因子を使い分けていることが予想された。



(2) ペギウイルスの共生獲得機構の解明

臨床検体の検討で、ペギウイルス陽性者は健常人で約 2%程度であるが、移植患者では有意に高頻度であることが明らかになった。また、陽性 PBMC の co-culture などウイルスの単離を試みたが、今回の検討ではうまくいかなかった。そのため、この研究の推進はこの段階で中断となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ono C, Fukuhara T, Li S, Wang J, Sato A, Izumi T, Fauzyah Y, Yamamoto T, Morioka Y, Dokholyan NV, Standley DM, Matsuura Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Various miRNAs compensate the role of miR-122 on HCV replication.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Pathog	6. 最初と最後の頁 e1008308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.ppat.1008308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Tamura T, garashi M, Enkhbold B, Suzuki T, Okamatsu M, Ono C, Mori H, Izumi T, Sato A, Fauzyah Y, Okamoto T, Sakoda Y, Fukuhara T, and Matsuura Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 In vivo dynamics of reporter Flaviviridae viruses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.01191-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinji Kusakabe S, Suzuki T, Sugiyama Y, Haga S, Horike K, Tokunaga M, Hirano J, He Z, Chen D. V, Ishiga H, Komoda Y, Ono C, Fukuhara T, Yamamoto M, Ikawa M, Satoh T, Akira S, Tanaka T, Moriishi K, Fukai M, Taketomi A, Yoshio S, Kanto T, Suzuki T, Okamoto T and Matsuura Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 USP15 participates in HCV propagation through the regulation of viral RNA translation and lipid droplet formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 1708-1718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.01708-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tokunaga M, Miyamoto Y, Suzuki T, Otani M, Inuki S, Esaki T, Nagao C, Mizuguchi K, Ohno H, Yoneda Y, Okamoto T, Oka M, and Matsuura Y.	4. 巻 541
2. 論文標題 Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 41-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virol.2019.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuhara T, and Matsuura Y.	4. 巻 63
2. 論文標題 Roles of secretory glycoproteins in particle formation of Flaviviridae viruses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 345-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Hiroyuki, Fukuhara Takasuke, Ono Chikako, Tamura Tomokazu, Sato Asuka, Fauzyah Yuzy, Wada Masami, Okamoto Toru, Noda Takeshi, Yoshimori Tamotsu, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 99
2. 論文標題 Induction of selective autophagy in cells replicating hepatitis C virus genome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 1643 ~ 1657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Tatsuya, Okamoto Toru, Katoh Hiroshi, Sugiyama Yukari, Kusakabe Shinji, Tokunaga Makoto, Hirano Junki, Miyata Yuka, Fukuhara Takasuke, Ikawa Masahito, Satoh Takashi, Yoshio Sachiyo, Suzuki Ryosuke, Saijo Masayuki, Huang David C. S., Kanto Tatsuya, Akira Shizuo, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1007299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1007299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Fukuhara Takasuke, Uchida Takuro, Ono Chikako, Mori Hiroyuki, Sato Asuka, Fauzyah Yuzy, Okamoto Toru, Kurosu Takeshi, Setoh Yin Xiang, Imamura Michio, Tautz Norbert, Sakoda Yoshihiro, Khromykh Alexander A., Chayama Kazuaki, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 92
2. 論文標題 Characterization of Recombinant Flaviviridae Viruses Possessing a Small Reporter Tag	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e1582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01582-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Fukuhara Takasuke, Uchida Takuro, Ono Chikako, Mori Hiroyuki, Sato Asuka, Fauzyah Yuzy, Okamoto Toru, Kurosu Takeshi, Setoh Yin Xiang, Imamura Michio, Tautz Norbert, Sakoda Yoshihiro, Khromykh Alexander A., Chayama Kazuaki, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 92
2. 論文標題 Characterization of Recombinant Flaviviridae Viruses Possessing a Small Reporter Tag	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01582 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01582-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Junki, Okamoto Toru, Sugiyama Yukari, Suzuki Tatsuya, Kusakabe Shinji, Tokunaga Makoto, Fukuhara Takasuke, Sasai Miwa, Tougan Takahiro, Matsunaga Yasue, Yamashita Kazuo, Sakai Yusuke, Yamamoto Masahiro, Horii Toshihiro, Standley Daron M., Moriishi Kohji, Moriya Kyoji, Koike Kazuhiko, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 114
2. 論文標題 Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E10782 ~ E10791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1712484114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Toru, Suzuki Tatsuya, Kusakabe Shinji, Tokunaga Makoto, Hirano Junki, Miyata Yuka, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Regulation of Apoptosis during Flavivirus Infection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 243 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v9090243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuhara Takasuke, Tamura Tomokazu, Ono Chikako, Shiokawa Mai, Mori Hiroyuki, Uemura Kentaro, Yamamoto Satomi, Kurihara Takeshi, Okamoto Toru, Suzuki Ryosuke, Yoshii Kentaro, Kurosu Takeshi, Igarashi Manabu, Aoki Hiroshi, Sakoda Yoshihiro, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 13
2. 論文標題 Host-derived apolipoproteins play comparable roles with viral secretory proteins Erns and NS1 in the infectious particle formation of Flaviviridae	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006475 ~ 6475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ono Chikako, Fukuhara Takasuke, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Okuzaki Daisuke, Yamamoto Satomi, Tamura Tomokazu, Mori Hiroyuki, 他14名, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of miR-122-independent propagation of HCV	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006374 ~ 6374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takasuke Fukuhara, Satomi Yamamoto, Chikako Ono, Shota Nakamura, Daisuke Motooka, Hiroyuki Mori, Takeshi Kurihara, Asuka Sato, Tomokazu Tamura, Takashi Motomura, Toru Okamoto, Michio Imamura, Toru Ikegami, Tomoharu Yoshizumi, Yuji Soejima, Yoshihiko Maehara, Kazuaki Chayama, Yoshiharu Matsuura	4. 巻 7
2. 論文標題 Quasispecies of Hepatitis C Virus Participate in Cell-Specific Infectivity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 SCIENTIFIC REPORTS	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishio A, Tatsumi T, Nawa T, Suda T, Yoshioka T, Onishi Y, Aono S, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Okuzaki D, Fukuhara T, Matsuura Y, Hiramatsu N, Takehara T	4. 巻 65
2. 論文標題 CD14+ monocyte-derived galectin-9 induces natural killer cell cytotoxicity in chronic hepatitis C	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 18-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.28847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Francesc Puig-Basagoiti*, Takasuke Fukuhara*, Tomokazu Tamura, Chikako Ono, Kentaro Uemura, Yukako Kawachi, Satomi Yamamoto, Hiroyuki Mori, Takeshi Kurihara, Toru Okamoto, Hideki Aizaki and Yoshiharu Matsuura	4. 巻 90
2. 論文標題 Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 8464-8477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00471-16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aizawa S., Okamoto T., Sugiyama Y., Kouwaki T., Ito A., Suzuki T., Ono C., Fukuhara T., Yamamoto M., Okochi M., Hiraga N., Imamura M., Chayama K., Suzuki R., Shoji I., Moriishi K., Moriya K., Koike K., and Matsuura Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature core protein regulates viral propagation and pathogenesis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C., Uemura K., Kawachi Y., Shiokawa M., Mori H., Wada M., Shima R., Okamoto T., Hiraga N., Suzuki R., Chayama K., Wakita T., Matsuura Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS Pathogens	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1005610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Junki Hirano, Toru Okamoto, Tatsuya Suzuki, Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 ER stress sensor protein PERK participates in the degradation of immature HCV core protein.
3. 学会等名 The 38th Annual Meeting of the American Society for Virology (Minnesota, USA). (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Tomokazu Tamura, Hiroyuki Mori, Asuka Sato, Takuma Izumi, Yuzy Fauzyah, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Involvement of various miRNAs for an efficient replication of HCV
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuzy Fauzyah, Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Asuka Sato, Takuma Izumi, Shiho Torii, Takuya Yamamoto, Yuhei Morioka, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Ponesimod suppresses HBV infection through inhibition of endosome maturation
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Suzuki ¹ , Toru Okamoto ¹ , Yuka Miyata ¹ , Chikako Ono ¹ , Takasuke Fukuhara ¹ , Akatsuki Saito ² , Yasuko Orba ³ , Yuki Eshita ³ , Hirofumi Sawa ³ , and Yoshiharu Matsuura ¹
2. 発表標題 TLR ligands stimulate in vivo pathogenicity of Japanese encephalitis virus
3. 学会等名 The 38th American Society of Virology 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Tomokazu Tamura, Hiroyuki Mori, Asuka Sato, Takuma Izumi, Yuzy Fauzyah, Toru Okamoto, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Involvement of various miRNAs for an efficient replication of HCV
3. 学会等名 The 38th American Society of Virology 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Yuzy Fauzyah, Shiho Torii, Asuka Sato, Takuma Izumi, Takuya Yamamoto, Yuhei Morioka, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Characterization of mutation in the 5' UTR of HCV in miR-122-dependent propagation
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takasuke Fukuhara, Tomokazu Tamura, Shiho Torii, Chikako Ono, Kentaro Kajiwara, Yuhei Morioka, Takuya Yamamoto, Yuzy Fauzyah, Takuma Izumi, Yoshihiro Sakoda, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Flavivirus NS1 protein plays a crucial role in the infectious particle formation
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuzy Fauzyah, Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Asuka Sato, Takuma Izumi, Shiho Torii, Takuya Yamamoto, Yuhei Morioka, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Ponesimod suppresses HBV infection through inhibition of endosome maturation
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦善治
2. 発表標題 C型肝炎対策の残された課題
3. 学会等名 第23回日本ワクチン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田村友和, 松浦善治
2. 発表標題 フラビウイルス科ウイルスの病原性と宿主特異性に関する研究
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomokazu Tamura, Takasuke Fukuhara, Manabu Igarashi, Takuro Uchida, Bazarragchaa Enkhbold, Chikako Ono, Hiroyuki Mori, Asuka Sato, Yuzy Fauzyah, Toru Okamoto, Yoshihiro Sakoda, Kazuaki Chayama, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 In vivo propagation of recombinant Flaviviridae viruses possessing NanoLuc subunit
3. 学会等名 The 37th American Society of Virology 2018 Annual Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomokazu Tamura ¹ , Takasuke Fukuhara ¹ , Manabu Igarashi ² , Takuro Uchida ³ , Bazarragchaa Enkhbold ⁴ , Chikako Ono ¹ , Hiroyuki Mori ¹ , Asuka Sato ¹ , Yuzy Fauzyah ¹ , Toru Okamoto ¹ , Yoshihiro Sakoda ⁴ , Kazuaki Chayama, ³ and Yoshiharu Matsuura ¹
2. 発表標題 In vivo propagation of recombinant Flaviviridae viruses possessing NanoLuc subunit
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原 崇介、松浦 善治
2. 発表標題 フラビウイルスの粒子産生機構の解析
3. 学会等名 平成28年度北海道大学遺伝子病制御研究所「感染、免疫、がん、炎症」研究集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原 崇介、松浦 善治
2. 発表標題 フラビウイルス科ウイルスの粒子形成におけるウイルスまたは宿主因子の関与
3. 学会等名 第14回ウイルス学キャンプin湯河原
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 友和、松浦 善治
2. 発表標題 新規レポーター遺伝子を搭載したフラビウイルス科ウイルスの作出とその応用
3. 学会等名 第14回ウイルス学キャンプin湯河原
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原 崇介、松浦 善治
2. 発表標題 Viral secretory proteins Erns and NS1 play comparable roles with apolipoproteins in the infectious particle formation of Flaviviridae
3. 学会等名 The American Society for Virology (ASV) the 36th Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 友和、松浦 善治
2. 発表標題 Characterization of Flaviviridae viruses possessing a reporter gene
3. 学会等名 The American Society for Virology (ASV) the 36th Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 友和、松浦 善治
2. 発表標題 Engineering of small reporter-tagged Flaviviridae viruses applicable to antiviral screening and in vivo dynamics
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 友和、松浦 善治
2. 発表標題 Engineering of Small Reporter-Tagged Flaviviridae Viruses Applicable to Antiviral Screening and in vivo Dynamics
3. 学会等名 24th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原 崇介、松浦 善治
2. 発表標題 Viral secretory glycoproteins of Pestivirus and Flavivirus have similar roles with exchangeable apolipoproteins on the formation of infectious HCV particles
3. 学会等名 24th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 友和、松浦 善治
2. 発表標題 Characterization of recombinant Flaviviridae viruses possessing a small reporter-tag
3. 学会等名 第16回あわじしま感染症・免疫フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福原 崇介、松浦 善治
2. 発表標題 Viral secretory glycoproteins Erns and NS1 play comparable roles with apolipoproteins in infectious particle formation of Flaviviridae
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松浦善治、福原崇介、岡本 徹
2. 発表標題 C型肝炎ウイルスの増殖と病原性に関する宿主因子
3. 学会等名 第2回北大部局横断シンポジウム「免疫・癌・感染」（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takasuke Fukuhara, Tomokazu Tamura, Mai Shiokawa, Chikako Ono, Satomi Yamamoto, Hiroyuki Mori, Takeshi Kurihara, Kentaro Uemura, Toru Okamoto, Hiroshi Aoki, Yoshihiro Sakoda, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Viral secretory glycoproteins of Flaviviridae virus have similar roles with apolipoproteins on the formation of infectious HCV particles
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Chikako Ono, Takasuke Fukuhara, Daisuke Motooka, Shota Nakamura, Satomi Yamamoto, Hiroyuki Mori, Kentaro Uemura, Toru Okamoto, Su Su Hmwe, Kazuaki Chayama, Takaji Wakita, Kazuhiko Koike, and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 G28A mutation facilitates an efficient propagation of HCV in miR-122-independent manner
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomokazu Tamura, Takasuke Fukuhara, Mai Shiokawa, Chikako Ono, Satomi Yamamoto, Hiroyuki Mori, Takeshi Kurihara, Toru Okamoto, Hiroshi Aoki, Yoshihiro Sakoda and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 The roles of secretory glycoproteins in viral particle formation in family Flaviviridae
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tatsuya Suzuki, Toru Okamoto, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Regulation of Bcl-2 family proteins in cells infected with Flaviviruses
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshiharu Matsuura, Toru Okamoto
2. 発表標題 Signal peptide peptidase participates in propagation and pathogenesis of hepatitis C virus
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroyuki Mori, Takasuke Fukuhara, Chikako Ono, Tomokazu Tamura, Satomi Yamamoto, Kentaro Uemura, Toru Okamoto ¹ , Masami Wada, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori, Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Non-canonical LC3 lipidation induced by HCV inhibits autophagic flux
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takeya Tsusumi, Akari Kado, Kazuya Okushin, Kenichiro Enooku, Hidetaka Fujiinaga, Kyoji Moriya, Hiroshi Yotsuyanagi, Yumi Kanegae, Izumu Sauto, Yoshiharu Matsuura, Kazuhiko Koike
2. 発表標題 Hepatitis C virus core protein interacts with Bnip3 and suppresses its dimerization and binding with LC3
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takuma Zaitu,Haruyo Aoyagi,Mami Matsuda,Noriyuki Watanabe,Akira Fujimoto,Koichi Watashi,Ryosuke Suzuki,Takasuke Fukuhara,Yoshiharu Matsuura,Kenjiro Wake,Tetsuro Suzuki,Tomokazu,Matsuura,Koji Tamura,Takaji Wakita,Hideki Aizaki
2. 発表標題 Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important role in fibrosis
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tkakayuki Abe,Ikuo Shoji,Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Annexins participate in thte HCV RNA replication
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sachiyo Yoshio,Masaya Sugiyama,Takasuke Fukuhara,Yoshiharu Matsuura,Masashi Mizokami,Tatsuta Kanto.
2. 発表標題 Human BDCA3+DCs utilize- for inducing intrahepatic anti-viral ISGs and stimulating bystander Immune cells in HCV Infection
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toru Okamoto,Junki Hirano,Tatsuya Suzuki, Shinji Kusakabe,Takasuke Fukuhara, Kohji Moriishi,Kazuhiko Koike and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Single peptide peptidase a target for anti-HCV drug
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toru Okamoto, Tatsuya Suzuki, Shinji Kusakabe, Junki Hirano, Makoto Tokunaga, Takasuke Fukuhara and Yoshiharu Matsuura
2. 発表標題 Regulation of Bcl-2 family proteins in cells infected with Flaviviruses
3. 学会等名 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kohji Moriichi and Yoshiharu Matsuura	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 362
3. 書名 Hepatitis C Virus I	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学微生物病研究所 難治感染症対策研究センター ウイルス制御学グループ http://www-yoshi.biken.osaka-u.ac.jp/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉住 朋晴 (YOSHIZUMI Tomoharu) (80363373)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------