

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

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：16H06433

研究課題名(和文) ウイルス潜伏感染の生物学的意義

研究課題名(英文) Biological Significance of Latent Viral Infection

研究代表者

川口 寧 (KAWAGUCHI, Yasushi)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：60292984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 97,700,000円

研究成果の概要(和文)：単純ヘルペスウイルス(HSV)と宿主との共生維持機構に関して以下の結果を得た。(i) HSVがコードするプロテインキナーゼUL13が細胞傷害性T細胞の応答を抑制する、(ii) HSV粒子タンパク質であるVP22がインフラマソームの活性化を迅速かつ極めて効率的に抑制する、(iii) HSVが宿主のESCRT-III機構を乗っ取り、核内膜からの出芽を引き起こすことで効率良く細胞内で増殖する、(iv) 宿主のmTORC2が二重鎖RNAセンサーであるTLR3を制御し、HSV脳炎を抑制する、(v) HSV-1のnuclear egress complex(NEC)の六量体形成がHSV増殖に重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HSV感染制御に重要な宿主免疫応答および効率的なウイルス増殖のためにウイルス因子によってそれらを回避する機序を理解することや、HSVが細胞内で如何にして増殖するかを理解することは、ウイルスと宿主との共生維持機構を明らかにするだけでなく、抗HSV剤やワクチン開発の基盤情報をなり得る。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of maintaining symbiosis between herpes simplex virus (HSV) and the host obtained the following results. (i) HSV-encoded protein kinase UL13 suppresses the response of cytotoxic T cells. (ii) HSV virion protein VP22 rapidly and efficiently inhibits the activation of the inflammasome. (iii) HSV-1 expropriates the ESCRT-III machinery in infected cells for scission of the inner nuclear membrane (INM) to produce vesicles containing progeny virus nucleocapsids. (iv) Host mTORC2 controls TLR3, a sensor of double-stranded RNA, and suppresses herpesvirus encephalitis. (v) The lattice formation of the nuclear egress complex (NEC) hexamer has an important role in HSV-1 replication.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ウイルス HSV 潜伏感染 共生維持機構 免疫回避機構 感染享受

1. 研究開始当初の背景

世界保健機構(WHO)は、地球の人口の約 95%が、ヒト・ヘルペスウイルス(HHV)に潜伏感染していると推定している。一部の感染者は病態を生じることから HHV は医学上重要なウイルスであるが、HHV 感染症の大部分は病態を示さない不顕性感染である。近年、マウス・ヘルペスウイルスの不顕性感染が、マクロファージの活性を向上させ、細菌感染を防御すること[Nature. 447:326-9. (2007)]や 1 型インターフェロン・システムを刺激することで、創傷治癒能を促進していること[Cell Host Microbe. 17(1):85-97. (2015)]が報告され、ヘルペスウイルスと宿主間の共生の生理学的意義への注目が高まりつつある。しかし、ヒトと HHV の共生関係の生理学的意義は全く不明なままである。進化系統樹解析において、ヒト集団と HHV の分岐パターンには高い相関性が認められ、ヒトと HHV は共進化してきたと考えられることから HHV とヒトの共生の生理学的意義の解明が期待される。

2. 研究の目的

本研究では HHV の一つである単純ヘルペスウイルス(Herpes Simplex Virus : HSV) をモデルとして、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解明することを目的に以下の解析を行う。具体的には下記を実施する。

- (1) HSV 感染の成立・維持のための HSV 感染制御に資する宿主免疫機構の解明および HSV による宿主免疫回避機構の解明
- (2) HSV 感染の成立のための HSV 細胞内増殖機構の解明
- (3) HSV 潜伏感染がもたらす生理学的意義の解明

3. 研究の方法

- (1) HSV 脳炎との関係が明らかになっている Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) のひとつである TLR3 の機能制御機構を明らかにする。
- (2) HSV 感染制御に重要な細胞障害性 T 細胞 (CTL) やインフラマソーム活性化について、HSV による回避機構を同定し、その生体レベルでの意義を解明する。
- (3) HSV 粒子の核膜孔非依存的な小胞媒介性核外輸送の分子機構を解明する。
- (4) HSV 潜伏感染モデルマウスを確立し、各種実験動物学的解析に供する。

4. 研究成果

(1) TLR3 は脳における HSV-1 に対する感染防御に不可欠な 2 本鎖 RNA のセンサーである。これまで、脳において TLR3 が機能する細胞、および TLR3 応答の制御機構については不明であった。今回、TLR3 がニューロンおよびアストロサイトにおける HSV-1 の感染防御に必要なであることを明らかにした。また、HSV-1 感染において、TLR3 が代謝のセンサーである mTOR 複合体 2 と結合し、活性化されることによってケモカインの発現および TLR3 の細胞辺縁部への輸送が引き起こされることを明らかにした。この TLR3 の細胞内輸送により、mTOR 複合体 1 を含む 1 型インターフェロンの発現に関連するタンパク質の活性化が可能になった。マウスを用いた HSV-1 感染実験において、mTOR 阻害剤による TLR3 応答の阻害によってマウス生存率の低下が認められた。また、アゴニスト性の抗 TLR3 抗体により TLR3 応答は増強され、マウス生存率の改善が認められた。これらの結果から、TLR3-mTOR 複合体 2 シグナルがヘルペス脳炎に対する治療の標的になりうることを示唆された。本研究の成果は国際学術誌「Nature Immunology」において発表した。

(2) HSV がコードするプロテインキナーゼ UL13 が CTL の応答を抑制することを明らかにした。UL13 は CTL を誘引するケモカイン CXCL9 の発現を抑制し、脳感染部位への CTL 浸潤を低下させることによって、効率的なヘルペス脳炎発症に寄与することを明らかにした。さらに、UL13 の活性を阻害、または、HSV 感染マウスに CXCL9 を投与することで脳感染部位への CTL 浸潤を亢進させることによって、ヘルペス脳炎を顕著に抑制できることを実証した。本研究成果は、UL13 および CTL 応答を標的としたヘルペス脳炎に対する新しい治療法につながることを期待される。本研究の成果は国際学術誌「Journal of Clinical Investigation」において発表した。また、HSV の粒子タンパク質である VP22 が炎症免疫反応の誘起に重要な AIM2 インフラマソームの活性化を迅速かつ極めて効率的に抑制することによって、生体レベルにおけるウイルス増殖に重要であることを明らかにした。AIM2 インフラマソームは、さまざまな病原体由来の DNA によって活性化され、生体内での病原体感染の阻害に関与するインターロイキン 1 (IL-1) や IL-18 を細胞外へ放出する。一方で、DNA ウイルスである HSV では、AIM2 インフラマソームの活性化が全く引き起こされないことが報告されていた。よって AIM2 インフラマソームに対する HSV 阻害因

子の存在が示唆されていたが、これまで不明であった。今回、VP22 は AIM2 インフラマソームのセンサータンパク質である AIM2 と結合することによってその多量体化を抑制し、AIM2 インフラマソームの活性化を阻害することを明らかにした。本研究の成果は国際学術誌「Cell Host and Microbe」において発表した。

(3) HSV が宿主の ESCRT-III 機構を乗っ取り、ヌクレオカプシドの核内膜からの出芽を引き起こすことで効率よく細胞内で増殖していることを明らかにした。HSV は宿主細胞の核内において、ウイルスゲノムを内包したカプシドを形成する。その後、核内のカプシドは HSV 粒子の最終形成の場である細胞質へと輸送される必要がある。その際、カプシドは核膜孔非依存的な小胞媒介性核外輸送という極めてユニークな核外輸送機構で核外に輸送される。しかし、小胞媒介性核外輸送の分子機構はほとんど不明であった。今回、HSV カプシドの核外輸送には、本来細胞質で機能する宿主の ESCRT-III システムが利用されていることを明らかにした。さらに非感染細胞における巨大リボ核蛋白質 (RNP) 複合体の核外輸送や、核内膜の恒常性維持にも同様のシステムが貢献していることを発見した。つまり HSV は、細胞に本来備わっている核外輸送機構を活性化 (ハイジャック) することでカプシドの核外輸送を達成していると考えられた。本研究の成果は国際学術誌「Nature Communications」において発表した。また、ヌクレオカプシドの核内膜からの出芽に重要な HSV-1 タンパク質 UL31 および UL34 によって構成される nuclear egress complex (NEC) は六量体を形成し、核膜変性および核膜間のウイルス粒子形成に重要であること、UL31 とカプシドタンパク質 UL25 との相互作用の詳細を明らかにし、それらがヌクレオカプシドの核膜間ウイルス粒子への取り込みに重要であることを明らかにし、国際学術誌「Journal of Virology」において発表した。

(4) HSV 潜伏感染モデルマウスを確立した。それを利用して、HSV 潜伏感染時における腸内細菌叢の変化を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 17件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Maruzuru Yuhei, Koyanagi Naoto, Kato Akihisa, Kawaguchi Yasushi | 4. 巻 95 |
| 2. 論文標題 Role of the DNA Binding Activity of Herpes Simplex Virus 1 VP22 in Evading AIM2-Dependent Inflammasome Activation Induced by the Virus | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02172-20 | 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 Kato Akihisa, Adachi Shungo, Kawano Shuichi, Takeshima Kousuke, Watanabe Mizuki, Kitazume Shinobu, Sato Ryota, Kusano Hideo, Koyanagi Naoto, Maruzuru Yuhei, Arie Jun, Hatta Tomohisa, Natsume Tohru, Kawaguchi Yasushi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Identification of a herpes simplex virus 1 gene encoding neurovirulence factor by chemical proteomics | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18718-9 | 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 Takeshima Kosuke, Arie Jun, Maruzuru Yuhei, Koyanagi Naoto, Kato Akihisa, Kawaguchi Yasushi | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 e01290-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01290-19 | 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 Joo Sunyi, Suwanto Aldina, Sato Ayuko, Nakahashi-Ouchida Rika, Mori Hiromi, Uchida Yohei, Sato Shintaro, Kurashima Yosuke, Yuki Yoshikazu, Fujiihashi Kohtarō, Kawaguchi Yasushi, Kiyono Hiroshi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 A role for the CCR5-CCL5 interaction in the preferential migration of HSV-2-specific effector cells to the vaginal mucosa upon nasal immunization | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Mucosal Immunology | 6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1403 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0203-z | 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 Arii Jun, Takeshima Kosuke, Maruzuru Yuhei, Koyanagi Naoto, Kato Akihisa, Kawaguchi Yasushi | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Roles of the Interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 e00498-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00498-19 | 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 R. Sato, A. Kato, T. Chimura, S.-I. Saitoh, T. Shibata, Y. Murakami, R. Fukui, K. Liu, Y. Zhang, J. Arii, G.-H. Sun-Wada, Y. Wada, T. Ikenoue, G. N. Barber, T. Manabe, Y. Kawaguchi, and K. Miyake. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Immunology | 6. 最初と最後の頁 1071-1082 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0203-2 | 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 A. Kato, S. Oda, M. Watanabe, M. Oyama, H. Kozuka-Hata, N. Koyanagi, Y. Maruzuru, J. Arii, and Y. Kawaguchi | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 Roles of the Phosphorylation of Herpes Simplex Virus 1 UL51 at a Specific Site in Viral Replication and Pathogenicity | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01035-18 | 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 N. Koyanagi, A. Kato, K. Takeshima, Y. Maruzuru, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, J. Arii, and Y. Kawaguchi | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 Regulation of Herpes Simplex Virus 2 Protein Kinase UL13 by Phosphorylation and Its Role in Viral Pathogenesis | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00807-18 | 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 J. Arii, M. Watanabe, F. Maeda, N. Tokai-Nishizumi, T. Chihara, M. Miura, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05889-9 | 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 Maruzuru Yuhei, Ichinohe Takeshi, Sato Ryota, Miyake Kensuke, Okano Tokuju, Suzuki Toshihiko, Koshiba Takumi, Koyanagi Naoto, Tsuda Shumpei, Watanabe Mizuki, Arii Jun, Kato Akihisa, Kawaguchi Yasushi | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-Dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cell Host & Microbe | 6. 最初と最後の頁 254 ~ 265 .e7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.12.014 | 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 N. Koyanagi, T. Imai, K. Shindo, A. Sato, W. Fujii, T. Ichinohe, N. Takemura, S. Kakuta, S. Uematsu, H. Kiyono, Y. Maruzuru, J. Arii, A. Kato and Y. Kawaguchi. | 4. 巻 127 |
| 2. 論文標題 Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Clinical Investigation | 6. 最初と最後の頁 3784-3795 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92931 | 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 Inoue Yusuke, Saga Tomonori, Aikawa Takumi, Kumagai Masahiko, Shimada Atsuko, Kawaguchi Yasushi, Naruse Kiyoshi, Morishita Shinichi, Koga Akihiko, Takeda Hiroyuki | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Complete fusion of a transposon and herpesvirus created the Teratorn mobile element in medaka fish | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 551 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00527-2 | 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 R. Kobayashi, A. Kato, H. Sagara, M. Watanabe, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, J. Ariei and Y. Kawaguchi. | 4. 巻 91 |
| 2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 Small Capsomere-Interacting Protein VP26 Regulates Nucleocapsid Maturation. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 e01068-17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01068-17 | 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 F. Maeda, J. Ariei, Y. Hirohata, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi. | 4. 巻 91 |
| 2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 e00271-17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00271-17 | 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 Akkina Ramesh, Ellerbrok Heinz, Hall William, Hasegawa Hideki, Kawaguchi Yasushi, Kleanthous Harold, McSweegan Edward, Mercer Natalia, Romanowski Victor, Sawa Hirofumi, Vahlne Anders | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 2016 International meeting of the Global Virus Network | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Antiviral Research | 6. 最初と最後の頁 21 ~ 29 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2017.03.005 | 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 J. Ariei, K. Shindo, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi. | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 Multiple Roles of the Cytoplasmic Domain of Herpes Simplex Virus 1 Envelope Glycoprotein D in Infected Cells. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 10170-10181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01396-16 | 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 S. Oda, J. Arii, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi. | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 The interaction between Herpes Simplex Virus 1 Tegument Proteins UL51 and UL14 and Its Role in Virion Morphogenesis. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Virology | 6. 最初と最後の頁 8754-8767 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01258-16 | 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36件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 15件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスVP22 によるAIM2 インフラマソーム阻害機構の解析 |
| 3. 学会等名 第34回ヘルペスウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスVP22のDNA結合能はウイルス感染によって誘導されるAIM2 inflammasome活性化からの回避に必須である |
| 3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 The DNA binding activity of herpes simplex virus 1 VP22 is essential for evading AIM2-dependent inflammasome activation |
| 3. 学会等名 第19回あわじ感染と免疫国際フォーラム / The Neo-Virology Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Molecular Mechanisms of Herpes Simplex Virus Infection |
| 3. 学会等名 第19回あわじ感染と免疫国際フォーラム / The Neo-Virology Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 柴崎美里, 加藤哲久, 伊東潤平, 菅波麻衣, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 佐藤佳, 川口寧 |
| 2. 発表標題 UL7 リン酸化制御機構の獲得と ヘルペスウイルス亜科の進化 |
| 3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication |
| 3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Misato Shibazaki, Akihisa Kato, Jumpei Ito, Mai Suganami, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Kei Sato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 The role of Us3 mediated UL7 phosphorylation during the evolution of γ -herpesviruses |
| 3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 川口 寧 |
| 2. 発表標題 ワクチン開発を目指した単純ヘルペスウイルスの宿主免疫回避機構の解明 |
| 3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Misato Shibazaki, Akihisa Kato, Jumpei Ito, Mai Suganami, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Kei Sato, and Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Evolutionary analysis of UL7 phosphorylation events encoded by γ -herpesviruses |
| 3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nami Kimura, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Negative regulation of HSV-1 Us3 kinase by tyrosine phosphorylation and its role in viral replication and pathogenesis |
| 3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Novel Evasion Mechanisms against Innate and Adaptive Immune Responses by Herpes Simplex Virus 1 |
| 3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Workshop（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス (HSV) の細胞間伝播を促進する宿主細胞膜タンパク質の同定 |
| 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 尾田真也, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧 |
| 2. 発表標題 HSV-1 UL51 リン酸化制御機構と細胞種依存的な新規機能の解明 |
| 3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前田史雄, 廣畑吉崇, 有井潤, 加藤哲久, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス1型UL34は小胞体の形態制御を行い、ヌクレオカプシドの核出芽輸送制御因子の核膜への集積に関与する |
| 3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス (HSV) の細胞間感染を促進する宿主タンパク質の同定 |
| 3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 川口寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスgEと相互作用して細胞間感染を促進する宿主因子の同定 |
| 3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Cell type-specific regulation of the nuclear egress of herpes simplex virus type1 by phosphorylation of UL51 Ser-184 |
| 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 Mizuki Watanabe, Jun Arii, Masayuki Shimojima, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 A host cell membrane protein interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread |
| 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 川口 寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスの病態発現機構 |
| 3. 学会等名 一般財団法人日本生物科学研究所第二研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 川口 寧 |
| 2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスの新しい宿主免疫回避機構 |
| 3. 学会等名 「感染、免疫、がん、炎症」研究集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Jun Aarii, Masayuki Shimojima, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Identification of a host cell membrane protein that interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread |
| 3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumio Maeda |
| 2. 発表標題 Herpes Simplex Virus 1(HSV-1) UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells. |
| 3. 学会等名 24th East Asia Joint Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Jun Aarii and Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Herpes simplex virus type 1 UL51 Protein Regulates Virion Morphogenesis in the Nucleus in a Cell type and Phosphorylation-Dependent Manner |
| 3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumio Maeda, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Herpes simplex 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells |
| 3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Impact of phosphorylation of two viral proteins on the herpes simplex virus-life cycle in vitro and in vivo |
| 3. 学会等名 9th Inhibitors of Protein Kinases Conference (IPK2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Virus-encoded kinases |
| 3. 学会等名 9th Inhibitors of Protein Kinases Conference (IPK2017) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Jun Arii, Fumio Maeda, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 ESCRT-III mediates HSV-1 Nuclear Egress |
| 3. 学会等名 41st Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryosuke Kobayashi, Akihisa Kato, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 HSV-1 VP26 is a Regulator of Nucleocapsid Maturation |
| 3. 学会等名 41st Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Global monitoring of newly synthesized proteins induced by herpesvirus infection, using BONCAT coupled with mass spectrometry based proteomics technology, unveils novel viral coding DNA sequences |
| 3. 学会等名 Nascent Chain Biology Meeting 2016 (「新生鎖の生物学」国際会議) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hayato Harima, Akihisa Kato, Mizuki Watanabe, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 HSV UNG phosphorylation at a specific site regulates its enzymatic activity and viral pathogenesis |
| 3. 学会等名 第5回感染症若手フォーラム |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ryosuke Kobayashi, Akihisa Kato, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Herpes simplex virus 1 VP26 is a regulator of nucleocapsid maturation |
| 3. 学会等名 The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ryosuke Kobayashi, Akihisa Kato, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 HSV-1 nucleocapsid maturation is regulated by small capsid protein VP26 |
| 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 Fumio Maeda, Yoshitaka Hirohata, Jun Arii, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 HSV-1 UL34 is required for proper targeting of viral and cellular regulators for viral de-envelopment at the nuclear membrane |
| 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 Hayato Harima, Akihisa Kato, Mizuki Watanabe, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Enzymatic activity of HSV-1 UNG and viral pathogenesis are regulated by its phosphorylation at a specific site |
| 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 Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Cell factors involved in a unique nuclear-pore-independent nuclear export system for macromolecular complexes in the nucleus: Potential targets for novel anti-herpetic drugs |
| 3. 学会等名 the 8th International Global Virus Network Meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yasushi Kawaguchi |
| 2. 発表標題 Strategies of herpesviruses to hijack host cell machinery |
| 3. 学会等名 感染症研究グローバルネットワークフォーラム2016 (招待講演) |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス病態制御分野
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html>

| 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 |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|