

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 24 日現在

機関番号：82603

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24115003

研究課題名(和文) プラス鎖RNAウイルスの複製におけるウイルスと宿主の攻防

研究課題名(英文) Virus and host interaction on plus-strand RNA virus replication

研究代表者

脇田 隆字(WAKITA, Takaji)

国立感染症研究所・副所長・副所長

研究者番号：40280789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 84,000,000円

研究成果の概要(和文)：RNAウイルスは感染細胞内で宿主環境を変化させ、ウイルス自身の複製環境を最適化させる。HCVのNS4B蛋白質がCOPIとCOPIIに関わる宿主因子と相互作用して、細胞内膜構造を変化させウイルス複製環境を形成する機構を見いだした。さらにNS5A蛋白質結合宿主因子もウイルスゲノム複製効率を増強する機構に参与していた。また、原子間力顕微鏡を用いて、一本鎖RNAの全長構造解析法を確立し、HCV genome全長の構造を可視化、28S rRNA全長の構造解析法に成功した。さらに、ウイルスの出芽機構解明の観点から、細胞膜におけるエキソサイトーシス、エンドサイトーシスの過程をAFMで捉えることに成功した。

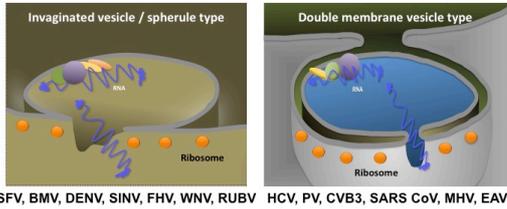
研究成果の概要(英文)：It has been proposed that RNA virus triggers the membranous replication compartment. In the present study, we identified that COPII and COPI proteins, PREB and Surf4, respectively promotes HCV RNA replication by participating in the formation of the membranous HCV replication compartment and maintaining its proper structure via interacting with NS4B. We also developed the application methods of Atomic Force Microscopy (AFM) to the single molecule structural analysis of long single-stranded RNA molecules, including RNA virus genomes, and the entire structures of HCV genome and full-length 28S rRNA molecule and were successfully obtained. We also succeeded in visualizing the exo- and endo-cytosis processes at cell surface using AFM, which is expected to be useful in further analysis of virus budding processes.

研究分野：ウイルス学

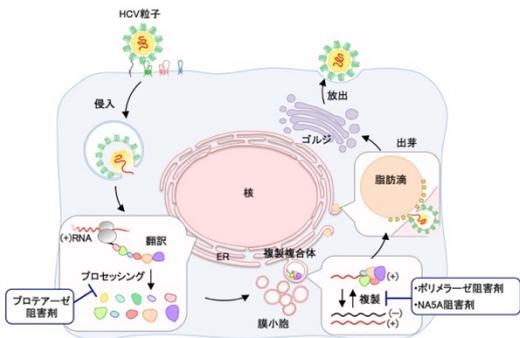
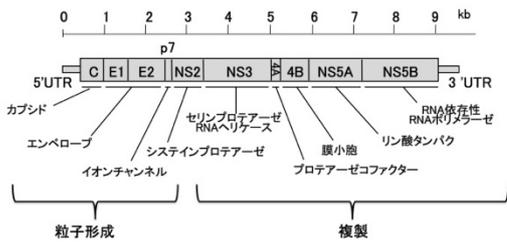
キーワード：プラス鎖RNAウイルス HCV 膜小胞 AFM 構造解析

1. 研究開始当初の背景

プラス鎖 RNA ウイルスは複製複合体を含む膜小胞を形成しその中で複製することが知られている。HCV の場合 NS4B がその役割を担っていると考えられている。しかしながら、その形成メカニズムについては不明である。



SFV, BMV, DENV, SINV, FHV, WNV, RUBV HCV, PV, CVB3, SARS CoV, MHV, EAV



HCV NS5A タンパク質も NS4B 同様にウイルス複製複合体 (RC) の膜結合型必須構成要素である。いくつかの宿主細胞タンパクが NS5A 結合パートナーとして同定されており、ウイルス複製におけるその重要性が報告されているが、HCV ライフサイクルにおける NS5A の分子的基礎はまだ完全には理解されていない。

また、竹安研究分担者は、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて、二本鎖 DNA-タンパク質相互作用を 1 分子レベルで可視解析する方法を探索してきた [図書 1, 2]。この方法の開発は現在も進行中である [雑誌論文 3-12, 18, 19, 21-25]。本計画研究ではこの方法を用いて、領域内での共同研究を推進すると共に [雑誌論文 16; 図書 3]、新たに一本鎖 RNA 全長の可視化法を確立し [雑誌論文 17]、28S rRNA 全長や HCV genome 全長の構造解析に成功した [雑誌論文 24-27; 図書 4]。さらに、ウイルスの出芽機構の観点から、細胞骨格と細胞内輸送 (特に核膜における輸送、細胞膜における輸送) との関係に興味を持ってきた [雑誌論文 1, 2, 13-15, 20]、そして本計画研究で細胞膜におけるエキソサイトーシス、エンドサイトーシスの過程を AFM で捉えることに成功した [雑誌論文 21]

2. 研究の目的

本研究では HCV の複製の場である膜小胞形成および複製のメカニズム解析を目指す。

さらに、NS5A は HCV の生活環において、複製だけでなく粒子形成にも重要な役割を果たしていると考えられているが、その詳細なメカニズムも分かっていない。

原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて、領域内での共同研究を推進すると共に一本鎖 RNA 全長の可視化法を確立する。さらに、

細胞膜におけるエキソサイトーシス、エンドサイトーシスの過程を AFM で捉える。

3. 研究の方法

タンデムアフィニティー精製およびプロテオーム解析によって NS4B 関連宿主膜タンパクのスクリーニングを行い、さらにレプリコン細胞における siRNA スクリーニングにより、HCV 複製の補因子の同定を目指した。さらに、NS5A と相互作用する新規細胞因子を分析するために、エピトープ標識 NS5A を発現する細胞の細胞質膜画分を用いて精製およびプルダウンアプローチを行った。免疫沈降、免疫蛍光法、近接ライゲーションアッセイにより、NS4B タンパクおよび NS5A タンパクとの相互作用を確認した。目的タンパクのサイレンシングにより、生化学的、電験学的に HCV の生活環における役割、感染、翻訳、複製、粒子形成、放出、特に膜小胞の形成を解析した。

1kb 以上の RNA 分子の構造解析は技術的にこれまで困難だったが、1 本鎖 RNA を基板 (通常は劈開した雲母片) 上に吸着させ、1 本鎖 RNA の本来の高次構造を保つことにより HCV RNA の構造解析をおこなった。MATLAB-based データプロセッシングアルゴリズムにより画像からのデータを解析した。

4. 研究成果

我々は、タンデムアフィニティー精製およびプロテオーム解析によって NS4B 関連宿主膜タンパクのスクリーニングを行い、202 個の宿主タンパクを同定した。レプリコン細胞における siRNA スクリーニングにより、HCV 複製の補因子としてプロラクチン調節エレメント結合タンパク (PREB) を同定した。内因性 PREB のサイレンシングは、JFH1 感染細胞における HCV 粒子の増殖を減少させた。

さらに、免疫沈降、免疫蛍光法、近接ライゲーションアッセイにより、NS4B タンパクとの相互作用を確認した。NS4B 結合領域を欠失させた PREB、完全長 PREB の発現比較により、HCV RNA 複製における PREB と NS4B との相互作用が複製に必要であることを示唆した。PREB は、HCV レプリコン細胞において二本鎖 RNA と共局在した。電子顕微鏡観察で PREB siRNA により DMV が減少した。さらに、PREB サイレncing は、膜小胞における HCV NS タンパクおよび RNA のプロテアーゼおよびヌクレアーゼ感受性をそれぞれ増加させた。したがって、本研究における我々の知見は、PREB が膜性 HCV

複製コンパートメントの形成に関与し、NS4B との相互作用を介してその適切な構造を維持することによって、HCV RNA 複製を促進することを見出した。

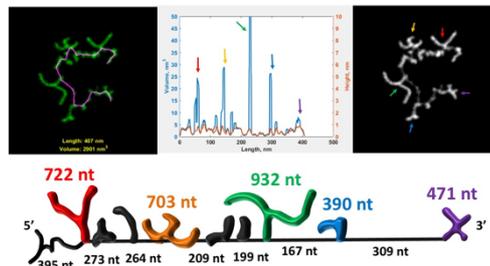
さらに SURF4 についても解析を行った。タンデムアフィニティー精製、プロテオーム解析によって NS4B と相互作用する新規な宿主タンパク質として、COPI の動員を調節することが報告されている因子 Surfeit 4 を見出し、免疫沈降法、間接免疫蛍光法および近接ライゲーションアッセイで確認した。Surfeit4 サイレンシングは、Surfeit4 がレプリコン複製および JFH1 ウイルス増殖に関与することを示した。Surfeit 4 は、HCV RNA 複製複合体が存在する界面活性剤耐性膜 (DRM) 画分で検出され、レプリコン細胞内のウイルス dsRNA および新規合成ウイルス RNA と共存した。しかし、NS4B に結合する能力を欠く Surfeit4d1 は dsRNA と共存しなかった。Surfeit4d1 ではなく全長 Surfeit4 の発現は HCV 複製を増加させ、したがって Surfeit4 と NS4B との相互作用が HCV 複製に重要であることを示唆している。Surfeit 4 サイレンシングでは、HCV 複製複合体の主な部位である二重膜小胞 (DMV) の数が減少した。COPI の動員を調節することによって、HCV 複製複合体の形成に関与することが見出された。さらに、DRF 中の HCV レプリカーゼタンパク質およびゲノム RNA の酵素耐性もまた、Surfeit4 サイレンシングによって減少した。本研究により、Surfeit 4 が NS4B との相互作用によって HCV RNA 複製複合体に動員され、HCV 複製複合体を含む膜小胞の形成を増加させ、その構造を維持することにより HCV RNA 複製を促進し、HCV 宿主補因子に導入することが判明した。

さらに、NS5A と相互作用する新規細胞因子を分析するために、エピトープ標識 NS5A を発現する細胞の細胞質膜画分を用いて精製およびプルダウンアプローチを行った。HCV 再感染に関与しない JFH-1 / wt RNA をトランスフェクトした Huh7-25 細胞における siRNA スクリーニングにより、HCV RNA 合成の補因子としての embryonic lethal, abnormal vision, Drosophila-like 1 (ELAVL1) を同定した。HCV レプリコン RNA または JFH-1 / wt RNA の HCV RNA 合成が、siRNA / shRNA による ELAVL1 のノックダウンによって抑制され、shELAVL1 に耐性である ELAVL1 変異体の発現がそれらを回復したことを確認した。我々はまた、膜浮遊遠心分離によって得られた画分を用いて無細胞複製アッセイを行い、ELAVL1 が HCV RC に関連し、HCV RNA 合成に直接関与することを実証した。従って、本研究は、ウイルス複製において NS5A タンパク質の新しい機能を理解するためのさらなる手掛かりを提供するだけでなく、HCV のための新規な抗ウイルス剤を開発するためのユニークな宿主標的を見出す役になる。

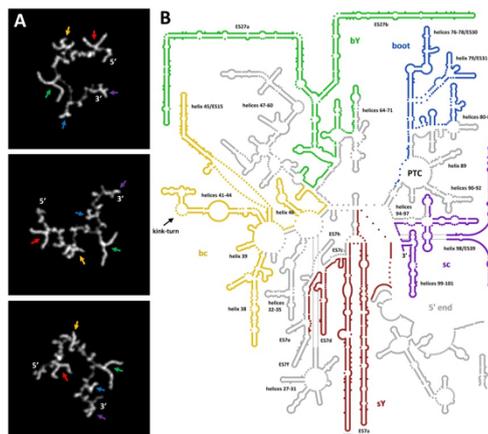
AFM を用いた Single-stranded RNA の可視化方法を、① cRNA (2kb)、② Poly(A) tail

の cRNA、③ 18S/28S rRNA、で確立 [雑誌論文 17; 図書 3]、④ HCV (9kb) でも可視化が可能であることを示した [雑誌論文 17, 24, 27, 27, 図書 4]。ついで、画像解析の自動化プログラムを開発し、28S rRNA 全長の構造を予測した。

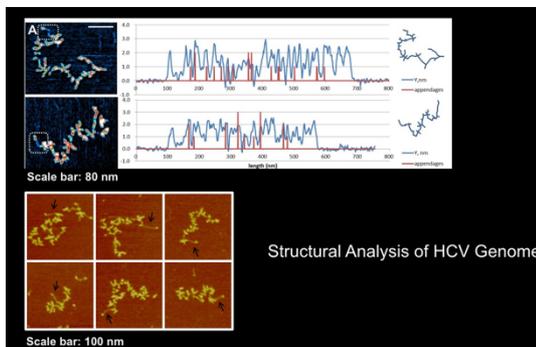
Nucleotide Predictions in 28s rRNA



この予測と結晶構造解析から提唱されている 28S rRNA のモデルとを比較検討し、両者とも非常によく合うこと、また結晶構造解析からは不明であった部位の構造も予測可能であること、さらに、単離・精製の過程で、rRNA の構造は非常に安定であることが分かった [雑誌論文 25]。



現在、80%が未知である HCV のゲノム全体構造に解析に移った。



藤田研究室との共同で、Double-stranded RNA への MDA5 の結合様式を、AFM を用いて行った [雑誌論文 16, 図書 3]。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 7 件)

1. Gilmore JL, Yoshida A, Hejna JA,

- Takeyasu K. (2017) Visualization of conformational variability in the domains of long single-stranded RNA molecules. *Nucleic Acids Res.*, 1 doi: 10.1093/nar/gkx502
2. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 114(8):1922-1927. doi: 10.1073/pnas.1610197114.
 3. Hepatitis C virus has a genetically determined lymphotropism through coreceptor B7.2. Chen CL, Huang JY, Wang CH, Tahara SM, Zhou L, Kondo Y, Schechter J, Su L, Lai MM, Wakita T, Cosset FL, Jung JU, Machida K. *Nat Commun.* 2017. 8:13882. doi: 10.1038/ncomms13882.
 4. Gilmore JL, Takeyasu K. (2016) Can AFM reveal global viral RNA structure? *J Pharm Nanotechnol.* 4(1): 11-13.
 5. Takeyasu K, Gilmore JL, Deguchi K, Hejna JA. (2016) Development of Nanobiology with Atomic Force Microscopy. *J Nanomed Res* 4(3): 00089.
 6. Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- κ B Activation. Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. *J Gen Virol.* 597(4):887-92 (2016).
 7. Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. *J Virol.* 590(6):3093-111 (2016).
 8. Shi G, Ando T, Suzuki R, Matsuda M, Nakashima K, Ito M, Omatsu T, Oba M, Ochiai H, Kato T, Mizutani T, Sawasaki T, Wakita T, Suzuki T. Involvement of the 3' Untranslated Region in Encapsidation of the Hepatitis C Virus. *PLoS Pathog.* 2016 Feb 11;12(2):e1005441. doi: 10.1371/journal.ppat.1005441.
 9. Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain Intrabodies against HCV Core Inhibit Viral Propagation and Core-induced NF- κ B Activation. *J Gen Virol.* 2016 Feb 9. doi: 10.1099/jgv.0.000423.
 10. Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. *J Virol.* 2016 Jan 6. pii: JVI.01540-15.
 11. Yoshida A, Sakai N, Uekusa Y, Deguchi K, Gilmore JL, Kumeta M, Ito S, Takeyasu K. (2015) Probing in vivo dynamics of mitochondria and cortical actin networks using high-speed atomic force/fluorescence microscopy. *Genes Cells.* , 20(2): 85-94.
 12. Gilmore JL, Yoshida A, Takahashi H, Deguchi K, Kobori T, Louvet E, Kumeta M, Yoshimura SH, Takeyasu K. (2015) Analyses of nuclear proteins and nucleic Acid structures using atomic force microscopy. *Methods Mol Biol.*, 1262: 119-153.
 13. Targeting cellular squalene synthase, an enzyme essential for cholesterol biosynthesis, is a potential antiviral strategy against hepatitis C virus. Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M. *J Virol.* 589(4):2220-32 (2015).
 14. Tasaka-Fujita M, Sugiyama N, Kang W, Masaki T, Murayama A, Yamada N, Sugiyama R, Tsukuda S, Watashi K, Asahina Y, Sakamoto N, Wakita T, Shin EC, Kato T. Amino Acid Polymorphisms in Hepatitis C Virus Core Affect Infectious Virus Production and Major Histocompatibility Complex Class I Molecule Expression. *Sci Rep.* 2015 5:13994. doi: 10.1038/srep13994.
 15. Fukasawa M, Nagase S, Shirasago Y, Iida M, Yamashita M, Endo K, Yagi K, Suzuki T, Wakita T, Hanada K, Kuniyasu H, Kondoh M. Monoclonal Antibodies against Extracellular Domains of Claudin-1 Block Hepatitis C Virus Infection in A Mouse Model. *J Virol.* 2015 89(9):4866-79. doi: 10.1128/JVI.03676-14.
 16. Masaki T, Arend KC, Li Y, Yamane D, McGivern DR, Kato T, Wakita T, Moorman NJ, Lemon SM. miR-122 Stimulates Hepatitis C Virus RNA Synthesis by Altering the Balance of Viral RNAs Engaged in Replication versus Translation. *Cell Host Microbe.* 2015 17(2):217-228. doi: 10.1016/j.chom.2014.12.014.

17. Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M. Targeting Cellular Squalene Synthase, an Enzyme Essential for Cholesterol Biosynthesis, Is a Potential Antiviral Strategy against Hepatitis C Virus. *J Virol.* 2015 89(4):2220-32. doi: 10.1128/JVI.03385-14.
 18. Esumi M, Ishibashi M, Yamaguchi H, Nakajima S, Tai Y, Kikuta S, Sugitani M, Takayama T, Tahara M, Takeda M, Wakita T. Transmembrane serine protease TMPRSS2 activates hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2015 61(2):438-47. doi: 10.1002/hep.27426.
 19. Funabiki M, Kato H, Miyachi Y, Toki H, Motegi H, Inoue M, Minowa O, Yoshida A, Deguchi K, Sato H, Ito S, Shiroishi T, Takeyasu K, Noda T, Fujita T. (2014) Autoimmune disorders associated with gain of function of the intracellular sensor MDA5. *Immunity*, 40(2): 199-212.
 20. Gilmore JL, Aizaki H, Yoshida A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, Takeyasu K. (2014) Nanoimaging of ssRNA: Genome architecture of the Hepatitis C virus revealed by atomic force microscopy. *J. Nanomed. Nanotechnol.*, S5:010.
 21. Yoshimura SH, Kumeta M, Takeyasu K. (2014) Structural mechanism of nuclear transport mediated by importin β and flexible amphiphilic proteins. *Structure*, 22(12): 1699-1710.
 22. Fukuhara T, Wada M, Nakamura S, Ono C, Shiokawa M, Yamamoto S, Motomura T, Okamoto T, Okuzaki D, Yamamoto M, Saito I, Wakita T, Koike K, Matsuura Y. Amphipathic α -Helices in Apolipoproteins Are Crucial to the Formation of Infectious Hepatitis C Virus Particles. *PLoS Pathog.* 2014 Dec 11;10(12):e1004534.
 23. Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2014 Dec;95(Pt 12):2658-67.
 24. Kim S, Date T, Yokokawa H, Kono T, Aizaki H, Maurel P, Gondeau C, Wakita T. Development of hepatitis C virus genotype 3a cell culture system. *Hepatology.* 2014 60(6):1838-50.
 25. Daito T, Watashi K, Sluder A, Ohashi H, Nakajima S, Borroto-Esoda K, Fujita T, Wakita T. Cyclophilin Inhibitors Reduce Phosphorylation of RNA-dependent Protein Kinase to Restore Expression of IFN-stimulated Genes in HCV-infected Cells. *Gastroenterol.* 2014 147:463-72.
 26. Yadav T, Carrasco B, Hejna J, Suzuki Y, Takeyasu K, Alonso JC. (2013) Bacillus subtilis DprA recruits RecA onto ssDNA and mediates annealing of complementary ssDNA strands coated by SsbB and SsbA. *J. Biol. Chem.*, 288: 22437-22450.
 27. Suzuki Y, Sakai N, Yoshida A, Uekusa Y, Yagi A, Imaoka Y, Ito S, Karaki K, Takeyasu K. (2013) High-speed atomic force microscopy combined with inverted optical microscopy for studying cellular events. *Sci. Rep.*, 3: 2131.
 28. Maruyama H, Harwood JC, Moore KM, Paszkiewicz K, Durley SC, Fukushima H, Atomi H, Takeyasu K, Kent NA. (2013) An alternative beads-on-a-string chromatin architecture in *Thermococcus kodakarensis*. *EMBO Rep.*, 14(8): 711-717.
 29. Kotani T, Akabane S, Takeyasu K, Ueda T, Takeuchi N. (2013) Human G-proteins, ObgH1 and Mtg1, associate with the large mitochondrial ribosome subunit and are involved in translation and assembly of respiratory complexes. *Nucleic Acids Res.*, 41(6): 3713-3722.
- [学会発表] (計 3 3 件)
1. 脇田隆字、C型肝炎ウイルス感染細胞における膜小胞形成機構、平成 28 年度 北海道大学遺伝子制御研究所「感染、免疫、がん、炎症」研究集会、北海道大学など、(2017. 3.13-14)
 2. Takaji Wakita, Lingbao Kong, Hossam Gewaid, Zheng, Xin, Hideki Aizaki. Molecular mechanisms of HCV membrane replication complex formation. 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム、淡路夢舞台国際会議場、(2016. 9.6-9) 招聘講演
 3. Takaji Wakita. HCV Virology. APASL STC. Kaohsiung, Taiwan, June 10-12, 2016 招待講演
 4. The 14th Asian Transcription Conference (November 3-4, 2015 at Singapore). Takeyasu K, Deguchi K, Gilmore JL. AFM Analysis of Nucleic Acid.
 5. The 3rd International Multidisciplinary Microscopy and Microanalysis (October 19-23, 2015 at Oludeniz, Turkey), Takeyasu K, Deguchi K, Gilmore JL. Structural Analysis of Single-stranded RNA by AFM.
 6. Gilmore JL, Deguchi K, Yoshida A, Takeyasu K. (October 21, 2015) "Visual Analysis of RNA structure", 3rd

- International Multidisciplinary Microscopy and Microanalysis Congress and Exhibition, October 19-23, 2015. Ölüdeniz, Turkey. [invited talk]
7. Gilmore JL, Yoshida A, Deguchi K, Asai S, Aizaki H, Kumeta M, Wakita T, Takeyasu K. (October 21, 2015) "Structural Analysis of Long Single Stranded RNA Molecules with Atomic Force Microscopy", Imaging 3rd International Multidisciplinary Microscopy and Microanalysis Congress and Exhibition, October 19-23, 2015. Ölüdeniz, Turkey. [poster presentation]
 8. Deguchi K, Yoshida A, Gilmore JL, Yamaue R, Kato H, Fujita T, Takeyasu K. (December 9, 2014) "Visual evidence for the direct interaction between MDA5 and IPS-1 proteins.", The 2014 American Society for Cell Biology Annual Meeting, December 7-10, 2014. Philadelphia, USA. [poster presentation]
 9. Wakita T. Cell culture models of hepatitis C virus. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 10. Goto K, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. NS5A-associated membrane protein, embryonic lethal, abnormal vision, drosophila-like 1, regulates hepatitis C virus RNA synthesis and translation. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014
 11. Wakita T, Kong L, Aizaki H. Regulation of viral lifecycle in hepatitis C virus infection. Dynamic interplay between viruses and their hosts, Yokohama, Nov, 2014
 12. Lingbao Kong、青柳春代、松田麻未、藤本陽、渡土幸一、鈴木亮介、山越智、堂前直、鈴木健裕、鈴木哲朗、脇田隆字、相崎英樹。Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication by interacting with NS4B. 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月
 13. Yoshida A, Watanabe T, Suzuki Y, Kato H, Fujita T, Takeyasu K. (January, 2013) "AFM analysis of viral RNA recognition by a sensor protein", The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA Study "RNA biofunctions and Viruses", January, 2013. Fukuoka, Japan. [oral presentation]
 14. Deguchi K, Gilmore JL, Yoshida A, Kumeta M, Aizawa H, Wakita T, Takeyasu K. (November 22, 2013) "A Visual Analysis of RNA Structures", The 10th MicRO Alliance Meeting and Nanomics Symposium, November 21-22, 2013. Kyoto, Japan. [poster presentation]
 15. Yoshida A, Watanabe T, Suzuki Y, Kato H, Fujita T, Takeyasu K. (November, 2012) "Mechanism of Recognition of Green Pepper dsRNA by Viral RNA Sensor", The 3rd Kanazawa Bio-AFM Workshop, November, 2012. Kanazawa, Japan. [oral presentation]
- [図書] (計7件)
1. Gilmore JL, Deguchi K, Takeyasu K. (2017) Nanoimaging of RNA Molecules with Atomic Force Microscopy. In: Méndez-Vilas A. (ed.) Microscopy and Imaging Science: Practical Approaches to Applied Research and Education . pp. 300-306, Formatex Research Center, Badajoz, Spain.
 2. 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字、ここま でわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮するC型肝炎治療、Mebio、メジカルビュー社、東京、2017;34(1);4-13.
 3. Gilmore JL, Yoshida A, Deguchi K, Asai S, Aizaki H, Kumeta M, Hyodo K, Okuno T, Wakita T, Takeyasu K. et al. (2016) Structural analysis of long single-stranded RNA molecules with atomic force microscopy imaging. In Oral A. Y., Oral Z. B. (eds.) 3rd Int. Multidiscip. Microsc. Microanal. Congr. Proc., Springer Proceedings in Physics, pp. 3-9. Ölüdeniz, Fethiye/Mulga, Turkey.
- [産業財産権]
なし
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
脇田 隆字 (WAKITA, Takaji)
国立感染症研究所・副所長
研究者番号：40280789
 - (2) 研究分担者
竹安 邦夫 (TAKEYAU, Kunio)
京都大学・生命科学研究所・名誉教授
研究者番号：40135695