

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02627

研究課題名(和文) エボラ出血熱に対する治療法の開発

研究課題名(英文) Study for the development of Ebola hemorrhagic fever treatment

研究代表者

高田 礼人 (Takada, Ayato)

北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授

研究者番号：10292062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：複数のエボラウイルス種に対して交差中和活性をもつモノクローナル抗体を作出した。抗体のエピトープを詳細に解析した結果、幾つかの抗体はウイルス表面糖蛋白(GP)分子の側面に結合し細胞膜とウイルスエンベロープとの膜融合を阻害すると推測された。それらの抗体の一つである6D6とGPの複合体の構造を電子顕微鏡で観察する事によって、この抗体はGPの膜融合ペプチド領域を認識することが確認された。また、既存の化合物ライブラリーから、全てのエボラウイルスの感染性を低下させる作用を持つ化合物が得られた。その阻害メカニズムを解析した結果、本化合物はGP分子の側面に結合し膜融合を阻害する事が推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エボラウイルスは、ヒトに致死率の高い感染症(エボラ出血熱)をひき起こす。近年のアフリカでの大流行と他国への拡散によって、予防・治療法開発が急務となった。抗体医薬および既存の化合物が緊急的に用いられたが、大きな課題が残されている。これまでの抗体医薬は全て1種のエボラウイルス特異的であり他の種のエボラウイルスには効果が無い。また、投与された化合物の有効性が確認されておらず、さらに副作用が大きい。本研究では全てのエボラウイルス種を中和するモノクローナル抗体を作出するとともに、エボラウイルスの細胞侵入を阻害する新規化合物を発見した。これらの成果によって、エボラ出血熱治療薬の開発に資すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Mouse monoclonal antibodies with cross-neutralizing activity against multiple ebolavirus species were generated. Detailed analyses of the epitopes recognized by the antibodies suggested that some of the antibodies bind to the side region of the viral surface glycoprotein (GP) molecule and inhibit the membrane fusion between the cellular membrane and the virus envelope. Electron microscopic structural analysis of the complex of the GP molecule and Mab 6D6, one of the cross-reactive antibodies, revealed that this antibody recognizes the fusion loop region of GP. In addition, a novel compound having the ability to reduce the infectivity of all known ebolaviruses were obtained from an existing compound library. It was suggested that this compound binds to the side surface region of the GP molecule and inhibits the membrane fusion.

研究分野：ウイルス学

キーワード：人獣共通感染症 エボラウイルス マールブルグウイルス フィロウイルス 抗体 治療法 細胞侵入阻害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

エボラウイルスは、マールブルグウイルスと共にフィロウイルス科に属し、ヒトまたはサルに急性で致死率の高い感染症（エボラ出血熱）をひき起こす病原体として知られている。マールブルグウイルスは1種のみが知られているのに対し、現在、病原体として分離されているエボラウイルスは進化系統学的に5種に分けられている（Zaire、Sudan、Tai Forest、Bundibugyo および Reston）。

エボラ出血熱は主に中央アフリカで散発的な流行を繰り返してきたが、研究開始当初は効果的なワクチンあるいは治療薬は実用化されていなかった（現在は、ワクチンと治療薬それぞれ2種類がFDAによる承認を受けている）。2014年の過去に類を見ない西アフリカにおける大規模なエボラ出血熱の流行とヨーロッパ・アメリカを含めた他国への拡散によって、エボラウイルスに対する予防・治療薬開発の必要性・緊急性が認識され、その開発が急がれるなか、未承認薬ながらアメリカで生産された抗体医薬が実際の感染者に使用されていた。申請者らおよび海外の研究グループによる、エボラ出血熱サルモデルを用いた研究で、複数のモノクローナル抗体を用いた抗体カクテルによる受動免疫の有効性が実証されていたからである[1,2,3]。

しかし、抗体療法には大きな課題が残されている。これまでの研究では、エボラウイルスのプロトタイプである Zaire ウイルスが使用されてきたが、エボラウイルス5種の抗原性が大きく異なっているため[4]、これまでに作出されたモノクローナル抗体の殆どが Zaire ウイルス特異的なものである[5]。アフリカでは、Sudan あるいは Bundibugyo ウイルスによる流行も頻繁に報告されているが、これらの異なる種のウイルスには現在開発されている抗体は効果が無い。また、2014年に複数の感染者に実際に使用された治療用抗体（ZMapp）は3種類のモノクローナル抗体のカクテルであるが、そのうち2種類の抗体が認識するエピトープが競合しており[6]、この既存の治療用抗体は Zaire ウイルスに対してさえカクテルとしての最大の効果が発揮されていない可能性があった。

### 2. 研究の目的

これまでの研究で、フィロウイルスの表面糖蛋白質(GP)が中和抗体の標的であり、細胞侵入過程における複数の標的メカニズムが分かっている[7]。さらに、申請者らは通常の中和活性（ウイルスの細胞侵入阻害活性）を持たない抗体の中には、出芽過程を阻害することによってウイルスの拡散を防ぐ抗体が存在する事を明らかにし、抗体によるウイルス増殖阻害活性の新しい概念を提唱した[8]。エボラウイルスに対する抗体の *in vitro* の中和活性は、必ずしも動物モデルを用いた受動免疫による感染防御効果と一致しない事が報告されており、そのメカニズムの一つとして出芽阻害が考えられている[8,9]。このように、様々なエピトープに対する抗体が複数のメカニズムでウイルスの増殖を阻害することが詳細に分かってきた[6-9]。

一方、2014年のエボラ出血熱流行の際には、低分子化合物（核酸類似体）である Brincidofovir、Lamivudine および Favipiravir が実験的に治療に用いられた。特に、Favipiravir（アビガン®錠）が世界的に注目された。抗インフルエンザ薬として開発された Favipiravir は、様々な RNA ウイルスに対する広域な RNA ポリメラーゼ阻害剤であることが期待され[10]、エボラウイルス感染マウスモデルで防御効果が確認されていたからである[11,12]。しかし、感染サルモデルでは効果が確認されず（未発表データ）、副作用の問題からインフルエンザの治療薬としても使用が制限されている。Favipiravir と同様に核酸類似体である BCX4430 は、マールブルグウイルスに対しての治療効果は感染サルモデルで認められているが[13]、より病原性が高いエボラウイルスに対しての有効性は不明である。

以上を踏まえ本研究では、これまでに獲得したエボラウイルスの細胞侵入および出芽メカニズムに関する知見と技術を駆使して、エボラ出血熱治療法確立のための基盤を提供する。

### 3. 研究の方法

#### モノクローナル抗体のスクリーニング

これまでに申請者らは、エボラおよびマールブルグウイルスの GP に対するマウスモノクローナル抗体を多数作出してきた。それらの実験系を用いて、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを作出した。全てのエボラウイルス種に対する結合活性を ELISA でスクリーニングした後に、交差反応性抗体全てについて、非増殖性シュードタイプ Vesicular Stomatitis Virus (VSV)を用いて、通常のウイルス中和試験（細胞侵入阻害活性）を行った。

#### エスケープミュータントの選択およびエピトープの決定

増殖性シュードタイプ VSV を利用して、以下に示す手順でエスケープミュータントの選択を行った。

(1) 予めウイルスと抗体を混合し（室温で1時間反応）、単層培養した Vero E6 細胞に1時間吸

着後、抗体を含む寒天培地で培養し Plaque を形成させ、中和を逃れた変異体のみ増殖させた。

- (2) 得られたエスケープミュータントの GP の遺伝子およびアミノ酸配列を決定し、親株と比較することによって変異したアミノ酸を同定した。
- (3) エピトープの位置を GP の立体構造上にマッピングした。

#### エピトープ構造解析および侵入阻害メカニズムの解明

- (1) 中和活性（細胞侵入阻害）を有するモノクローナル抗体を用いて、抗体-GP 複合体の結合構造を解析し、これまでに知られている GP の機能部位（レセプター結合、膜融合、ムチン様領域など）との関連を検索した。GP と抗体の精製および電子顕微鏡解析は、研究協力者である Erica Saphire 博士と共同で進めた。
- (2) 既に確立された、蛍光ラベルしたエボラウイルス様粒子（VLP）を用いて蛍光 VLP 数および dequenching による蛍光強度上昇を測定する方法によって、抗体存在下および非存在下で VLP の吸着、侵入および膜融合を比較し、抗体によっていずれのステップが阻害されるかを調べた。

#### エボラウイルスの細胞進入過程を阻害する化合物のスクリーニング

非増殖性シュードタイプ VSV を用いてエボラウイルスの細胞進入過程を阻害する化合物とそのメカニズム解析を以下に示す手順で行った。東京大学創薬オープンイノベーションセンターの化合物ライブラリー（約 10000 種類）を用いた。

- (1) エボラウイルス（Zaire 種）の GP を持つ非増殖性シュードタイプ VSV を作出した。
- (2) 96 穴プレート上の Vero E6 細胞に、化合物を含む培地を添加し、37 度で 30 分処理した。
- (3) 予め化合物と反応させたシュードタイプ VSV を感染させ（1000 IU/well）、12 時間後に GFP 発現細胞数を IN cell Analyzer で各穴毎に計測した。
- (4) 50%以上の感染抑制効果が認められた化合物に対して VSV 自体の複製に対する阻害効果の有無を指標に特異性を確認するとともに、細胞毒性を評価し、化合物の候補を絞り込んだ。
- (5) Zaire ウイルス以外のエボラウイルスおよびマールブルグウイルスに対する効果を指標にさらに候補を絞り込んだ後に、候補化合物の複数の誘導体を用いて、構造・機能特性を評価した。
- (6) 上述の蛍光ラベル VLP を用いた手法によって、吸着、侵入および膜融合のいずれのステップが阻害されるかを調べた。
- (7) 上述の Plaque 形成試験を用いた手法によって、エスケープミュータントを選択し、アミノ酸配列を決定した。

## 4. 研究成果

#### エボラウイルス種間交差反応性抗体

エボラウイルス（Zaire 種）の GP 遺伝子をゲノム内に組み込んだ増殖性のシュードタイプ VSV に感染させ回復したマウスに、エボラウイルス（Sudan 種）の GP を持つ VLP を腹腔内投与してブーストした。そのマウスから脾臓細胞を採取し、通常の方法でハイブリドーマの作出を試みた。最終的に、複数のエボラウイルス種に交差中和活性を示すモノクローナル IgG 抗体が、既存の抗体も含めて 3 クローン確立できた（図 1）。これらの交差中和活性を示すモノクローナル IgG 抗体のエピトープ解析のために競合 ELISA を行った結果、これらの抗体はエピトープを競合する事が分かった（図 2）。交差反応性抗体の一つである 6D6 の中和活性から逃れたエスケープミュータントでは、膜融合に必須な fusion loop 領域にアミノ酸変異が認められた。

交差反応性抗体とエボラウイルス GP との結合構造解析のため、6D6 の Fab 領域と GP の複合体の電子顕微鏡による観察と、それぞれの分子の X 線解析によって得られた構造を用いたドッキングシミュレーションを、研究協力者である Erica Saphire 博士と共同で行った。その結果、Fab-GP の結合構造の解析に成功し、予想通りこの抗体は GP の fusion loop を認識することが証明された（図 3）。

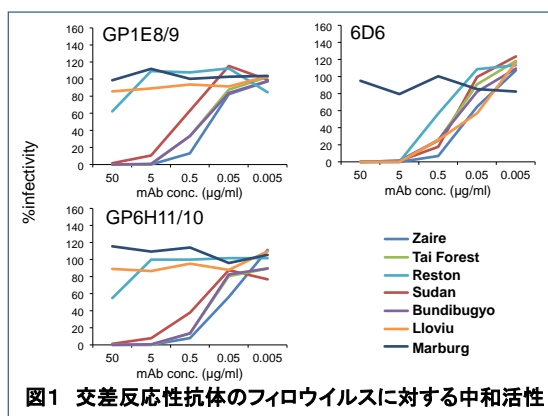


図1 交差反応性抗体のフィロウイルスに対する中和活性

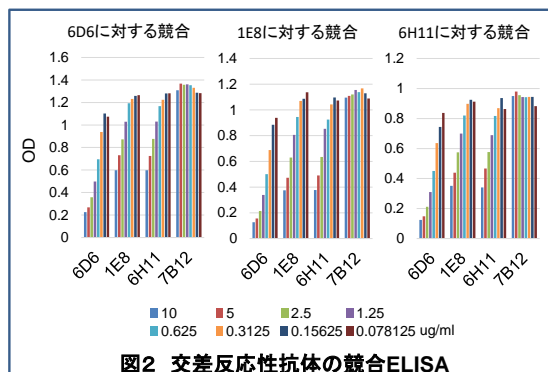


図2 交差反応性抗体の競合ELISA

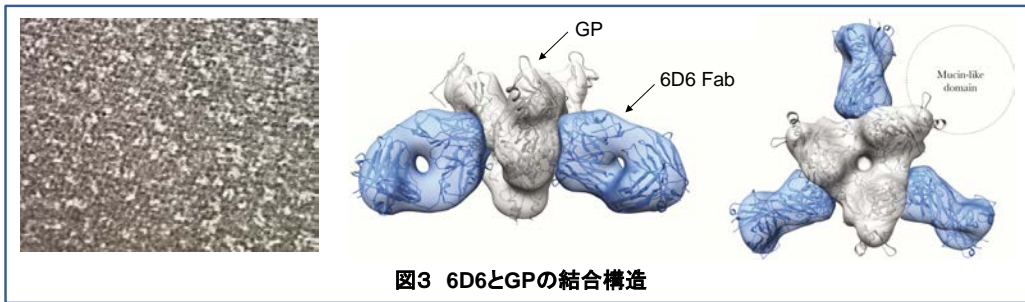


図3 6D6とGPの結合構造

これまでに作出したマールブルグウイルスのGPに対するモノクローナル抗体の中には、ウイルス中和活性は持たないが、ウイルスの細胞外への出芽を効率的に抑えるものがあった。それらの抗体の受動免疫による治療効果を、ハムスターモデルを用いて検証した結果、非中和抗体であっても他の抗体と一緒に抗体カクテルとして用いることによって効果を示すことが判明した。さらに、これまでに作出した抗エボラウイルス中和モノクローナル抗体から、エピトープを競合しない2種類を選択し、混合してカクテルとしてハムスターに投与し、致死量のエボラウイルスで攻撃して体重減少および生残数を調べた結果、それぞれ単独で用いるより高い治療効果が認められることを確認した。

### エボラウイルスの細胞侵入を阻害する化合物

エボラウイルスのGPを纏った非増殖性シールドタイプVSVを用いて、既存の化合物ライブラリーからエボラウイルスの細胞侵入を阻害する治療薬候補化合物をスクリーニングしたところ、スルホンアミド誘導体であるHUP2976が見出された。本化合物は、ヒトやサルに病原性を有する既知の全てのエボラウイルスおよびマールブルグウイルスに対してin vitroでの感染阻害効果を示した(図4)。特にZaireおよびBundibugyo種に対する効果が高かった。共焦点レーザー顕微鏡を用いて、蛍光標識したVLPの細胞侵入過程(吸着・取り込み・膜融合)をHUP2976存在下および非存在下で比較した結果、本化合物は粒子がエンドソーム内に取り込まれた後の膜融合を阻害することが示唆された(図5)。エボラウイルスのエンベロープと細胞膜の膜融合は、エンドソーム内に存在する膜融合レセプターであるNiemann-Pick C1(NPC1)蛋白質とGPの相互作用を介して引き起こされると考えられているが、HUP2976はNPC1とGPの結合を阻害しなかった(図6)。

次に、増殖性シールドタイプウイルスを用いたエスケープミュータントを選択し、アミ

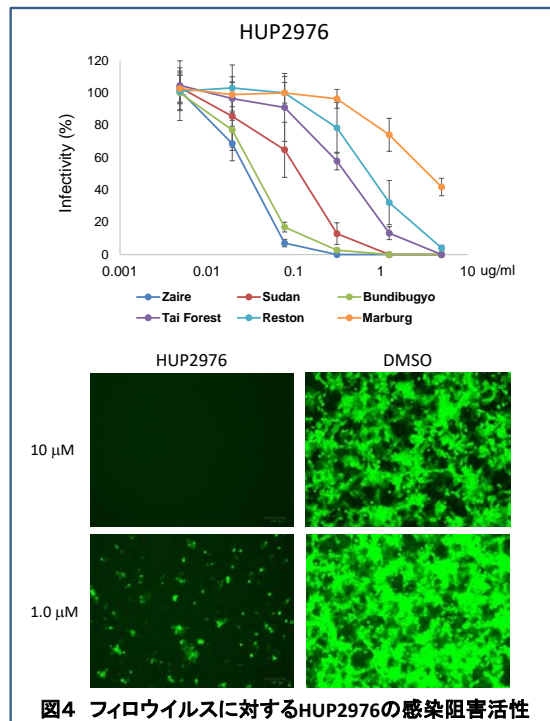


図4 フィロウイルスに対するHUP2976の感染阻害活性

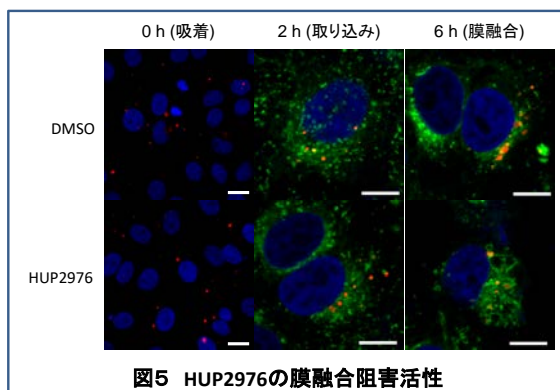


図5 HUP2976の膜融合阻害活性

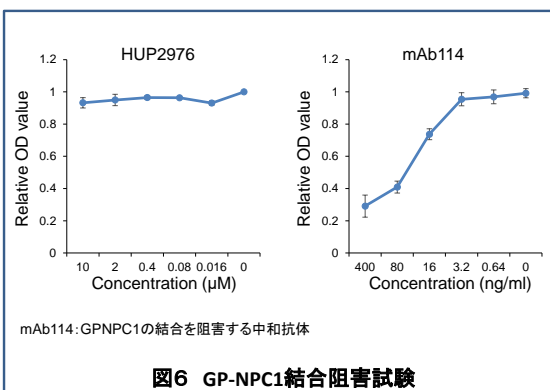


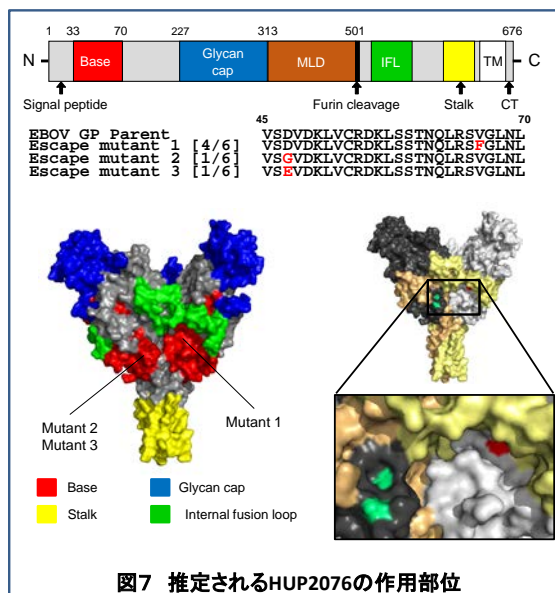
図6 GP-NPC1結合阻害試験

ノ酸配列を解析したところ、GP分子上の基幹部位(fusion loopの内側)に変異が見つかり、その変異箇所がHUP2976の作用部位である事が示唆された(図7)。これらの結果は、HUP2976はエボラウイルスのGP分子に直接作用して構造変化を抑制し、エンドソーム膜とウイルスエンベロープの膜融合を阻害することで、エボラウイルスの細胞侵入阻害活性を示すことを示唆している。



## 成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望など

これまでの研究で単一のモノクローナル抗体の投与のみでは十分な感染防御効果が得られない事が分かっているため、これまでに使用された抗体カクテルは幾つかの既存の中和抗体を盲目的に組み合わせて選択された。しかし本研究では、個々の抗体のウイルス増殖阻害メカニズムを明らかにした上で、異なる作用を持つ抗体を計画的に選択し、エボラ出血熱治療用の究極の抗体カクテルを探索する点が特色である。これまでに、多くのモノクローナル抗体を作出し、通常の中和試験では検出できない抗体によるウイルス増殖阻害活性（出芽阻害）を発見するとともに、中和メカニズムやエピトープの解析を行ってきた申請者らのグループの優位性は高い。エボラウイルス種間のGPの抗原性の違いは、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン亜型間の違いに匹敵する。しかし近年、申請者および他の研究グループによって、インフルエンザウイルス亜型間交差モノクローナル中和抗体の作出が可能であることが実証された。本研究ではその概念と技術をエボラウイルス種間交差中和抗体の作出に利用した。本研究で作出された抗体は即座にヒト抗体遺伝子とキメラ化し、治療用抗体として作出可能であり、サルでの感染防御試験の後、実用化へ発展する事が期待される。一方、抗体療法は生産系やコストに関する制約が大きいと、安価で大量生産可能な低分子化合物の探索を同時に進め、抗体による細胞侵入阻害メカニズムに関してこれまでに蓄積された知見を活用し、エボラ出血熱治療法開発を包括的に進めた。



## 引用文献

1. Marzi A, et al.: Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. *PLoS One* 7:e36192, 2012.
2. Qiu X, et al.: Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 4:138ra81, 2012.
3. Olinger GG, et al.: Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:18030-18035, 2012.
4. Nakayama E, et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 17:1723-1728, 2010.
5. Pettitt, J. et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. *Sci Transl Med* 5:199ra113, 2013.
6. Murin CD, et al.: Structures of protective antibodies reveal sites of vulnerability on Ebola virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:17182-17187, 2014.
7. Shedlock DJ, et al.: Antibody-mediated neutralization of Ebola virus can occur by two distinct mechanisms. *Virology* 401:228-235, 2010.
8. Kajihara M, et al.: Inhibition of Marburg virus budding by nonneutralizing antibodies to the envelope glycoprotein. *J Virol* 86:13467-13474, 2012.
9. Wilson JA, et al.: Epitopes involved in antibody-mediated protection from Ebola virus. *Science* 287:1664-1666, 2000.
10. Furuta Y, et al.: Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 49:981-986, 2005.
11. Smither SJ, et al.: Postexposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res* 104:153-155, 2014.
12. Oestereich L, et al.: Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 105:17-21, 2014.
13. Warren TK, et al.: Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 508:402-405, 2014.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 15件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Igarashi Manabu, Hirokawa Takatsugu, Takadate Yoshihiro, Takada Ayato	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural Insights into the Interaction of Filovirus Glycoproteins with the Endosomal Receptor Niemann-Pick C1: A Computational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 913 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13050913	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 Okuya Kosuke, Yoshida Reiko, Manzoor Rashid, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Kondoh Tatsunari, Sato Masahiro, Kajihara Masahiro, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 94
2. 論文標題 Potential Role of Nonneutralizing IgA Antibodies in Cross-Protective Immunity against Influenza A Viruses of Multiple Hemagglutinin Subtypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00408-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00408-20	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 Okuya Kosuke, Eguchi Nao, Manzoor Rashid, Yoshida Reiko, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Kajihara Masahiro, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative Analyses of the Antiviral Activities of IgG and IgA Antibodies to Influenza A Virus M2 Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 780 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12070780	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 Furuyama Wakako, Nanbo Asuka, Maruyama Junki, Marzi Andrea, Takada Ayato	4. 巻 14
2. 論文標題 A complement component C1q-mediated mechanism of antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0008602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0008602	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 Isono Mao, Furuyama Wakako, Kuroda Makoto, Kondoh Tatsunari, Igarashi Manabu, Kajihara Masahiro, Yoshida Reiko, Manzoor Rashid, Okuya Kosuke, Miyamoto Hiroko, Feldmann Heinz, Marzi Andrea, Sakaitani Masahiro, Nanbo Asuka, Takada Ayato	4. 巻 183
2. 論文標題 A biaryl sulfonamide derivative as a novel inhibitor of filovirus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 104932 ~ 104932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2020.104932	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 該当する

1. 著者名 Takadate Yoshihiro, Manzoor Rashid, Saito Takeshi, Kida Yurie, Maruyama Junki, Kondoh Tatsunari, Miyamoto Hiroko, Ogawa Hirohito, Kajihara Masahiro, Igarashi Manabu, Takada Ayato	4. 巻 8
2. 論文標題 Receptor-Mediated Host Cell Preference of a Bat-Derived Filovirus, Lloviu Virus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1530 ~ 1530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8101530	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 Manzoor Rashid, Eguchi Nao, Yoshida Reiko, Ozaki Hiroichi, Kondoh Tatsunari, Okuya Kosuke, Miyamoto Hiroko, Takada Ayato	4. 巻 95
2. 論文標題 A Novel Mechanism Underlying Antiviral Activity of an Influenza Virus M2-Specific Antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01277-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01277-20	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 Saito Takeshi, Maruyama Junki, Nagata Noriyo, Isono Mao, Okuya Kosuke, Takadate Yoshihiro, Kida Yurie, Miyamoto Hiroko, Mori-Kajihara Akina, Hattori Takanari, Furuyama Wakako, Ogawa Shinya, Iida Shigeru, Takada Ayato	4. 巻 12
2. 論文標題 A Surrogate Animal Model for Screening of Ebola and Marburg Glycoprotein-Targeting Drugs Using Pseudotyped Vesicular Stomatitis Viruses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 923 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12090923	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 Maes P, Amarasinghe GK, Ayllon MA, Takada A, et al.	4. 巻 164
2. 論文標題 Taxonomy of the order Mononegavirales: second update 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch. Virol.	6. 最初と最後の頁 1233-1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-018-04126-4	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 該当する

1. 著者名 Rijal P, Elias SC, Machado SR, Takada A, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Therapeutic monoclonal antibodies for Ebola virus infection derived from vaccinated humans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 172-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.020	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 Amarasinghe GK, Ayllon MA, Bao Y, Takada A, et al.	4. 巻 164
2. 論文標題 Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch. Virol.	6. 最初と最後の頁 1967-1980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-019-04247-4	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 該当する

1. 著者名 Makiala S, Mukadi D, De Weggheleire A, Muramatsu S, Kato D, Inano K, Gondaira F, Kajihara M, Yoshida R, Changula K, Mweene A, Mbala-Kingebeni P, Muyembe-Tamfum JJ, Masumu J, Ahuka S, Takada A	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical evaluation of QuickNavi™-Ebola in the 2018 outbreak of Ebola virus disease in the Democratic Republic of the Congo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 E589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11070589	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 Ohtsuka J, Fukumura M, Furuyama W, Wang S, Hara K, Maeda M, Tsurudome M, Miyamoto H, Kaito A, Tsuda N, Kataoka Y, Mizoguchi A, Takada A, Nosaka T	4. 巻 9
2. 論文標題 A versatile platform technology for recombinant vaccines using non-propagative human parainfluenza virus type 2 vector	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 12901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49579-y	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 Takadate Y, Kondoh T, Igarashi M, Maruyama J, Manzoor R, Ogawa H, Kajihara M, Furuyama W, Sato M, Miyamoto H, Yoshida R, Hill TE, Freiberg AN, Feldmann H, Marzi A, Takada A	4. 巻 30(2):
2. 論文標題 Niemann-Pick C1 heterogeneity of bat cells controls filovirus tropism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 308-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.12.042	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 Saphire EO, Takada A, et al.	4. 巻 174(4)
2. 論文標題 Systematic Analysis of Monoclonal Antibodies against Ebola Virus GP Defines Features that Contribute to Protection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 938-952.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.07.033	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 該当する

1. 著者名 Milligan JC, Parekh DV, Fuller KM, Igarashi M, Takada A, Saphire EO	4. 巻 219(3)
2. 論文標題 Structural Characterization of Pan-Ebolavirus Antibody 6D6 Targeting the Fusion Peptide of the Surface Glycoprotein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 415-419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy532	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 該当する

1. 著者名 Marzi A, Haddock E, Kajihara M, Feldmann H, Takada A	4. 巻 218(Suppl 5)
2. 論文標題 Monoclonal Antibody Cocktail Protects Hamsters From Lethal Marburg Virus Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 S662-S665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy235	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 該当する

1. 著者名 Fujihira H, Usami K, Matsuno K, Takeuchi H, Denda-Nagai K, Furukawa JI, Shinohara Y, Takada A, Kawaoka Y, Irimura T	4. 巻 8
2. 論文標題 A Critical Domain of Ebolavirus Envelope Glycoprotein Determines Glycoform and Infectivity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23357-8	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 Changula K, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Eto Y, Miyamoto H, Yoshida R, Shigeno A, Hang'ombe B, Qiu Y, Mwizabi D, Squarre D, Ndebe J, Ogawa H, Harima H, Simulundu E, Moonga L, Kapila P, Furuyama W, Kondoh T, Sato M, Takadate Y, Kaneko C, Nakao R, Mukonka V, Mweene A, Takada A	4. 巻 218(Suppl 5)
2. 論文標題 Seroprevalence of Filovirus Infection of Rousettus aegyptiacus Bats in Zambia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 S312-S317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy266	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 該当する

1. 著者名 Nanbo A, Maruyama J, Imai M, Ujie M, Fujioka Y, Nishide S, Takada A, Ohba Y, Kawaoka Y	4. 巻 14 (1)
2. 論文標題 Ebola virus requires a host scramblase for externalization of phosphatidylserine on the surface of viral particles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Pathog.	6. 最初と最後の頁 e1006848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006848	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 Kondoh T, Manzoor R, Nao N, Maruyama J, Furuyama W, Miyamoto H, Shigeno A, Kuroda M, Matsuno K, Fujikura D, Kajihara M, Yoshida R, Igarashi M, Takada A	4. 巻 12 (10)
2. 論文標題 Putative endogenous filovirus VP35-like protein potentially functions as an IFN antagonist but not a polymerase cofactor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0186450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186450	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 Bao Y, Amarasinghe GK, Basler CF, Bavari S, Bukreyev A, Chandran K, Dolnik O, Dye JM, Ebihara H, Formenty P, Hewson R, Kobinger GP, Leroy EM, M&uuml;l;hlberger E, Netesov SV, Patterson JL, Paweska JT, Smither SJ, Takada A, Towner JS, Volchkov VE, Wahl-Jensen V, Kuhn JH	4. 巻 9 (5)
2. 論文標題 Implementation of Objective PASC-Derived Taxon Demarcation Criteria for Official Classification of Filoviruses	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 E106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v9050106	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 Postler TS, Takada A, et al.	4. 巻 66 (3)
2. 論文標題 Possibility and Challenges of Conversion of Current Virus Species Names to Linnaean Binomials	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Syst. Biol.	6. 最初と最後の頁 463-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sysbio/syw096	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 該当する

1. 著者名 Amarasinghe GK, Takada A, et al.	4. 巻 162 (8)
2. 論文標題 Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch. Virol.	6. 最初と最後の頁 2493-2504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-017-3311-7	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 該当する

1. 著者名 古山若呼、吉田玲子、五十嵐学、高田礼人	4. 巻 33 (5)
2. 論文標題 エボラ出血熱に対する治療法および診断法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学療法の領域	6. 最初と最後の頁 148-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Furuyama W, Miyamoto H, Yoshida R, Takada A	4. 巻 1628
2. 論文標題 Quantification of Filovirus Glycoprotein-Specific Antibodies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 309-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7116-9_25	査読の有無 無
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 高田礼人	4. 巻 70(増刊号)
2. 論文標題 エボラ出血熱	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 2308-2317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田礼人	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 感染症 現状の問題点と未来への展望 エボラ出血熱	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床と微生物	6. 最初と最後の頁 165-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Furuyama W, Marzi A, Carmody AB, Maruyama J, Kuroda M, Miyamoto H, Nanbo A, Manzoor R, Yoshida R, Igarashi M, Feldmann H, Takada A	4. 巻 12
2. 論文標題 Fc $\gamma$ 2-receptor 1a-mediated Src Signaling Pathway is Essential for the Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS Pathog.	6. 最初と最後の頁 e1006139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006139	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 古山若呼、高田礼人	4. 巻 66
2. 論文標題 エボラ出血熱の予防・治療・診断法開発の現状	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ウイルス	6. 最初と最後の頁 63-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田礼人	4. 巻 74
2. 論文標題 エボラ出血熱の診断・治療法開発 モノクローナル抗体の活用	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 2080-2085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 奥谷 公亮、吉田 玲子、マンズール ラシッド、齋藤 慎二、鈴木 忠樹、市居 修、東 秀明、高田 礼人
2. 発表標題 A型インフルエンザウイルス亜型間交差感染防御免疫における非中和IgA抗体の役割
3. 学会等名 9th Negative Strand Virus-Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高館佳弘、近藤達成、五十嵐学、丸山隼輝、Rashid MANZOOR、小川寛人、梶原将大、古山若呼、佐藤匡治、宮本洋子、吉田玲子、Terence HILL、Alexander N. FREIBERG、Heinz FELDMANN、Andrea MARZI、高田礼人
2. 発表標題 フィロウイルスに対するコウモリ由来細胞の感受性を決定する分子機構の解析
3. 学会等名 9th Negative Strand Virus-Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤健、奥谷公亮、服部貴成、梶原将大、高田礼人
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the cellular entry and host range restriction of Lujo virus
3. 学会等名 日本ウイルス学会北海道支部第54回夏季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部 貴成、齋藤 健、高館 佳弘、奥谷 公亮、笠島 和、梶原亜紀奈、宮本 洋子、梶原 将大、高田 礼人
2. 発表標題 Single nucleotide polymorphisms in human angiotensin-converting enzyme 2 receptor and cell susceptibility to SARS-CoV-2
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 高橋 侑嗣、高館 佳弘、宮本 洋子、梶原 将大、五十嵐 学、高田 礼人
2. 発表標題 Inhibition of filovirus entry by cyclic peptides derived from the Niemann-Pick C1 loop structure
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 高田礼人
2. 発表標題 ウイルス性新興感染症の制御を目指して
3. 学会等名 第16回北海道HIV/AIDS歯科医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 エボラおよびマールブルグ出血熱
3. 学会等名 第8回日本精神科医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 フィロウイルス研究における最近の知見
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯野 真央、古山 若呼、黒田 誠、近藤 達成、五十嵐 学、梶原 将大、吉田 玲子、マンズール ラシッド、奥谷 公亮、宮本 洋子、フェルドマン ハイイツ、マルジ アンドレア、堺谷 政弘、高田 礼人
2. 発表標題 エボラウイルスの細胞侵入阻害薬の探索
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 奥谷 公亮、吉田 玲子、マンズール ラシッド、齋藤 慎二、鈴木 忠樹、市居 修、東 秀明、高田 礼人
2. 発表標題 A型インフルエンザウイルスに対する交差感染防御免疫への非中和 IgA抗体の役割
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 齋藤 健、磯野 真央、木田 祐里恵、丸山 隼輝、高田 礼人
2. 発表標題 シュードタイプ水胞性口炎ウイルスを用いたフィロウイルス感染代替動物モデル
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 Masahiro Kajihara , Katendi Changula , Ayato Takada, et al.
2. 発表標題 Seroprevalence of filovirus infection of Rousettus aegyptiacus bats in Zambia
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 Tatsunari Kondoh, Ayato Takada, et al.
2. 発表標題 Single nucleotide polymorphisms in human Niemann-Pick C1 influence entry of filoviruses into cells
3. 学会等名 Seventeenth International Conference on Negative Strand Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 エボラウイルス研究最前線
3. 学会等名 第20回日本医療マネジメント学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayato Takada
2. 発表標題 Toward the Control of Zoonoses
3. 学会等名 Nagasaki University WISE Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saphire E, Takada A, et al.
2. 発表標題 Antibodies against Ebola, Marburg and Lassa - a global collaboration and structural illumination
3. 学会等名 9th Internatinal Symposium on Filoviruses（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsunari Kondoh, Rashid Manzoor, Junki Maruyama, Nao Nao, Hiroko Miyamoto, Keita Matsuno, Daisuke Fujikura, Manabu Igarashi, Ayato Takada
2. 発表標題 Functional analyses of endogenous Ebolavirus-like element
3. 学会等名 9th Internatinal Symposium on Filoviruses（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asuka Nanbo , Haruka Komatsu , Junki Maruyama , Tadashi Watanabe , Masahiro Fujimuro , Ayato Takada , Yusuke Ohba , Yoshihiro Kawaoka
2. 発表標題 Ebola virus requires a host scramblase for its efficient entry
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 Tatsunari Kondoh , Rashid Manzoor , Naganori Nao , Junki Maruyama , Wakako Furuyama , Hiroko Miyamoto , Asako Shigeno , Makoto Kuroda , Keita Matsuno , Daisuke Fujikura , Masahiro Kajihara , Reiko Yoshida , Manabu Igarashi , Ayato Takada
2. 発表標題 Functional analyses of endogenous ebolavirus VP35-like element
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 Ayato Takada
2. 発表標題 Ebola virus --Ecology and antiviral strategies--
3. 学会等名 11th Annual Meeting of Korean Society of Zoonosis (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 エボラウイルス感染症における新知見
3. 学会等名 第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ayato Takada
2. 発表標題 Ebola virus Entry into Cells --- Neutralization and Antibody-Dependent Enhancement---
3. 学会等名 The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ayato Takada
2. 発表標題 Neutralization and Antibody-Dependent Enhancement of Ebola virus
3. 学会等名 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 高田礼人
2. 発表標題 エボラウイルス研究の最前線
3. 学会等名 第32回日本環境感染学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wakako Furuyama, Andrea Marzi, Aaron B. Carmody, Junki Maruyama, Makoto Kuroda, Hiroko Miyamoto, Asuka Nanbo, Rashid Manzoor, Reiko Yoshida, Manabu Igarashi, Heinz Feldmann, Ayato Takada
2. 発表標題 Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection is induced by the Fc gamma receptor IIa-dependent signaling pathway through Src family protein tyrosine kinases
3. 学会等名 8th Internatinal Symposium on Filoviruses (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Wakako Furuyama, Andrea Marzi, Asuka Nanbo, Elaine Haddock, Junki Maruyama, Hiroko Miyamoto, Manabu Igarashi, Reiko Yoshida, Osamu Noyori, Heinz Feldmann, Ayato Takada
2. 発表標題 Generation of a cross-neutralizing monoclonal antibody against all known ebolavirus species/全てのエボラウイルス種に対する交差中和モノクローナル抗体の作出
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

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高田礼人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 亜紀書房	5. 総ページ数 360
3. 書名 ウイルスは悪者か お侍先生のウイルス学講義	

1. 著者名 高田礼人他101名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 602
3. 書名 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
連携研究者	吉田 玲子	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・特任助教	現在は、退職
	(Yoshida Reiko)		
	(80435966)	(10101)	



6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	五十嵐 学 (Igarashi Manabu) (10374240)	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・准教授  (10101)	現在は、人獣共通感染症国際共同研究所
連携研究者	南保 明日香 (Nanbo Asuka) (60359487)	北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  (10101)	現在は長崎大学教授
連携研究者	宮本 洋子 (Miyamoto Hiroko) (40463731)	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・学術研究員  (10101)	現在は、人獣共通感染症国際共同研究所
連携研究者	マンズール ラシッド (Manzoor Rashid) (90566150)	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・特任助教  (10101)	現在は、退職
連携研究者	井上 浄 (Inoue Joe) (00433714)	慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任准教授  (32612)	

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		
米国	Rocky Mountain Laboratories, NIH	The Scripps Research Institute	