

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17104

研究課題名(和文)1回感染性ジカウイルス様粒子SRIPsを用いたジカ熱の病態解明とその制御法の確立

研究課題名(英文)Elucidation of pathology and establishment of the control method of ZIKA fever using single-round infectious particles,SRIPs

研究代表者

神山 長慶(Kamiyama, Naganori)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50756830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ジカウイルスはアフリカ株とアジア株とに大別される。これまでに世界各地で大流行を引き起こしたものはいずれもアジア株であるため、我々はアジア株はアフリカ株に比べて高い病原性を有するという仮説のもと、アジア株の病原性を規定する因子の同定を試みた。ところが、細胞実験およびマウスを用いた実験において、アフリカ株はアジア株に比べて高い病原性を示すことが明らかになった。また、人工ウイルス様粒子SRIPsを用いて侵入能を評価すると、アフリカ株がアジア株に比べて高いことが示された。さらに、キメラSRIPsを用いた実験で、アフリカ株のエンベロープC末端領域が侵入能に重要であることが証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ギランバレー症候群や小頭症の発症にジカウイルスが関連することが明らかになり、大きな社会問題となっているが、有効な治療薬やワクチンは未だ確立されていない。本研究では、当初の予想に反してジカウイルスアフリカ株がアジア株に比べて高い病原性と細胞侵入能を有することが証明された。これは、ジカウイルスアフリカ株がヒトに対しても強い病原性を有することを示唆するものであり、感染対策を講ずる上での重要な知見である。また、アフリカ株の高い細胞侵入能を規定するエンベロープタンパク質領域の絞り込みは、病原性を規定する因子を同定するための重要な手掛かりであり、今後の分子標的薬の開発に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Zika virus is classified into African lineage and Asian lineage. Since all strains that can cause large-scale epidemics around the world are the Asian lineage, we hypothesized that Asian lineage are more virulent than African lineage. Thus we made an attempt to identify the virulent factors of Asian lineage. Surprisingly, however, experiments using cell lines and mouse models clearly demonstrated that pathogenicity of African lineage was more severe than that of Asian lineage. In addition, single round infectious particles (SRIPs) revealed that the cell entry ability of African lineage were higher than that of Asian lineage. Moreover, chimeric SRIPs have demonstrated that the C-terminal region of the envelope protein of African lineage is important for the cell entry.

研究分野：免疫学、ウイルス学

キーワード：ジカウイルス SRIPs アフリカ株 アジア株 侵入能 キメラSRIPs

1. 研究開始当初の背景

ジカウイルスは、デングウイルスや日本脳炎ウイルス等と同様に感染蚊に吸血されることによって感染が成立するフラビウイルス属に分類される RNA ウイルスである。ジカウイルスは1947年にウガンダの森に生息していたアカゲザルから初めて分離された。その後、ジカウイルスはアジアを經由して世界中に広まった。ジカウイルスに健康な成人が感染しても約80%は不顕性感染であり、一部の感染者に発熱・皮膚の発疹等の症状が現れる。よって、これまでジカウイルス感染症はほとんど注目を集めることはなかった。

しかし、近年ジカウイルスの局地的な大流行が相次いで報告された。中でも、2013年のフランス領ポリネシアでの大流行や2015年のブラジルでの大流行ではそれぞれギラン・バレー症候群、小頭症との関連が報告され、国際的な問題となった。現在もジカウイルス感染症は蚊の生息域の拡大に伴って増加しており、近年では北米においても多くの国内感染例が報告されている。しかしながら、現在においても有効な治療薬やワクチンが存在しない。

ジカウイルスはアフリカ株、アジア株の2系統に大別されるが、両株間におけるアミノ酸配列の違いはわずか4%以下であることが報告されている(PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2):e1477.)。しかし、興味深いことに、これまでに各地で大流行を起こしたものは全てアジア株である。この事実は両株間のわずかなアミノ酸配列の違いの中に病原性の差を規定する配列が存在することを示唆する。

研究代表者の所属する研究室はジカウイルスのアフリカ、アジア両株を保有しているため、これを用いた細胞実験およびマウスへの感染実験を実施することで、病原性の差を規定する因子の探索を計画した。さらに我々は、この計画を遂行するための有効なツールとして、1回感染性ウイルス様粒子 single-round infectious particles (SRIPs)に着目した。SRIPsは人工的なウイルス様粒子で、初期感染細胞内において不完全な状態で複製し2次感染できないため、細胞への侵入能のみに焦点を当てた解析を可能にする。さらに、SRIPsにルシフェラーゼ遺伝子を組み込むことで、細胞への侵入を定量化することができる(図1)。

2. 研究の目的

ウイルスの感染成立の初期過程は宿主細胞への侵入であり、この過程を阻害する技術を確認することができれば、予防薬開発への貢献が期待される。我々はアジア株が高い病原性を有する原因の1つとして、宿主細胞への侵入能がアフリカ株に比べて高いのではないかと仮説をたてた。本研究では、この仮説を検証し、さらにはジカウイルスアフリカ株とアジア株のわずかなアミノ酸の違いを手がかりに、細胞への侵入に重要な因子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)細胞株を用いたジカウイルスの感染実験

ジカウイルスアフリカ株およびアジア株をそれぞれヒトおよびサル由来の種々の細胞株に感染させた後24時間培養し、細胞よりRNAを回収した。RNAを逆転写して得られたcDNAに対して両株間で保存されている領域を標的としたプライマーを用いてリアルタイムPCRを行った。また、得られた値はハウスキーピング遺伝子として用いたβアクチンの値を用いて補正した。

(2)感染モデルマウスを用いたジカウイルスの感染実験

ジカウイルスに対する感染モデルとして広く利用されているI型IFN受容体欠損マウス(AR1欠損マウス)に対してジカウイルスアフリカ株およびアジア株をそれぞれ1個体に対して 1×10^4 PFU皮下投与し、生存率、元体重に対する体重減少率を測定した。

(3)細胞株を用いたジカウイルスSRIPsの感染実験

当初の仮説を実証するため、細胞への侵入に重要なウイルス粒子の表面タンパクである前駆膜/エンベロープ遺伝子発現プラスミドを用いたアフリカ株およびアジア株のSRIPsを独自に作製した。このSRIPsは図1に示すように構造タンパクであるカプシド領域、同じく構造タンパクであるエンベロープおよび前駆膜領域、さらにパッケージングシグナルを含む非構造タンパク領域をそれぞれコードする3種の発現ベクターをパッケージング細胞に遺伝子導入することで得られる。また、カプシド領域および非構造タンパク領域の配列は共通してデングウイルスのものを用いており、エンベロープおよび前駆膜領域のみがジカウイルスのものである。よって、両株のSRIPs間で生じた細胞侵入能の差は、株間のエンベロープおよび前駆膜領域の配列の違いが原因であるとみなすことができる。また、非構造タンパク領域をコードする発現ベクター

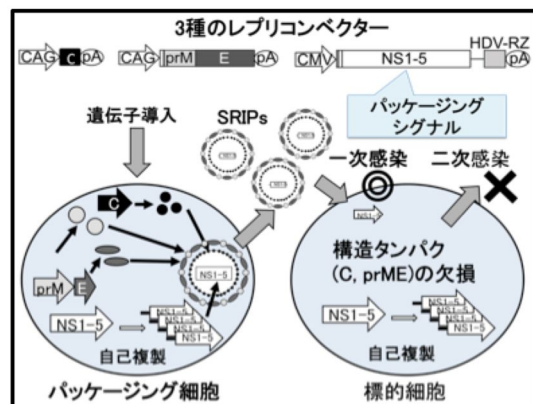


図1. SRIPsの概要

SRIPsはウイルスの各構成部位をコードする3種のレプリコンベクターをパッケージング細胞に遺伝子導入して作製するが、パッケージングシグナルはNS領域にしか存在しないため、標的細胞内では不完全な状態で複製し、二次感染できない。

にはルシフェラーゼ遺伝子が組み込まれており、SRIPsの細胞への侵入を定量化することができる。

標的細胞に作製したアフリカ株 SRIPs およびアジア株 SRIPs を感染させ、3 日間の培養後に細胞を回収し、ルシフェラーゼアッセイを実施した。得られた値を細胞のタンパク濃度で補正し、細胞への侵入能を比較した。

(4) 細胞株を用いたジカウイルスキメラ SRIPs の感染実験

ジカウイルスの侵入能を規定するウイルスゲノム領域を絞り込むために、アフリカおよびアジア株のキメラ SRIPs を作製し、その細胞侵入能を解析した。

図 5 に示すアフリカ株エンベロープ領域 C 末端側 201 アミノ酸の中には両株間で 11 箇所の違いが存在する。この領域をさらに 2 分割してそれぞれ a 領域、b 領域と名付けた。これら領域にはそれぞれ両株間で 5 箇所および 6 箇所のアミノ酸の違いが存在する。アフリカ株のエンベロープ領域から ab 領域両方、または b 領域のみをアジア株の配列に置き換えたキメラ SRIPs を作製し、宿主細胞への侵入能をルシフェラーゼアッセイにより解析した。

4. 研究成果

(1) 我々の予想に反し、使用したヒト、サル由来の多くの細胞種において、アフリカ株の RNA 量がアジア株に比べて有意に高値を示した。このことより、アフリカ株がアジア株に比べて高いウイルス複製能を有することが示された(図 2)。

(2) ジカウイルスアフリカ株を感染させた AR1 欠損マウス群は感染後 4 日目から大幅な体重減少が見られはじめ、9 日目には全ての個体が死亡した。予想に反して、アジア株を感染させた群は、感染後 5 日目から緩やかな体重減少が見られたものの、10 日目からは増加に転じ、最終的にほとんどの個体が生き残った(図 3)。この結果より、マウスに対する病原性はアフリカ株がアジア株に比べて高いことが明らかになった。

(3) ヒト、サル、マウス由来の全ての細胞種に対して、アフリカ株 SRIPs がアジア株 SRIPs に比べて高いルシフェラーゼ値を示した(図 4)。これより、アフリカ株はアジア株に比べ、高い細胞侵入能を有することが確認された。

(4) アフリカ株エンベロープ領域 C 末端側 ab 領域両方、または b 領域のみをアジア株の配列に置き換えたキメラ SRIPs は共にアジア型 SRIPs と同程度まで細胞侵入能が低下した。この

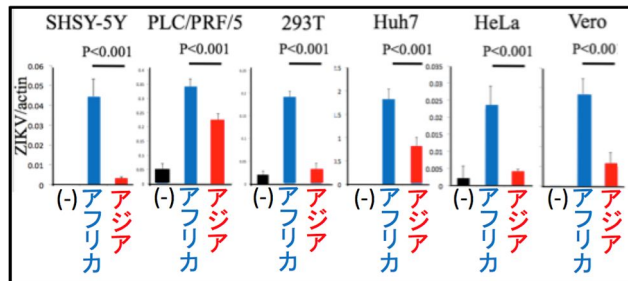


図2. 各種細胞株へのジカウイルス感染実験
ジカウイルスアフリカ株、アジア株をそれぞれ等力価で各種細胞株に感染させ、24時間後に細胞を回収し、細胞内に感染したウイルスRNA量をリアルタイムPCR法で検出した。全ての細胞株においてアフリカ株(青)がアジア株(赤)に比べて有意に高い値を示した。

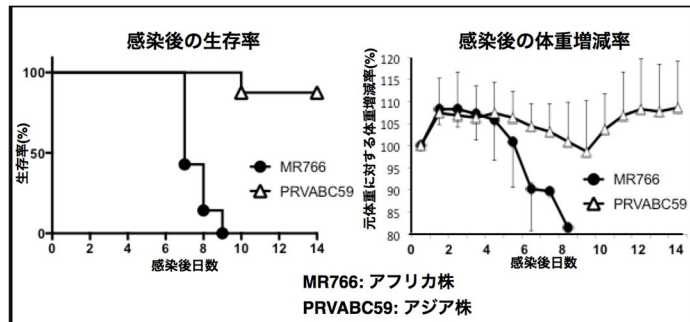


図3. ジカウイルスのマウスへの感染実験
AR1欠損マウスにジカウイルスアフリカ株(MR766)、アジア株(PRVABC59)をそれぞれ感染させたところ、生存率および体重減少率のいずれにおいてもアフリカ株がアジア株よりも高い病原性を示した

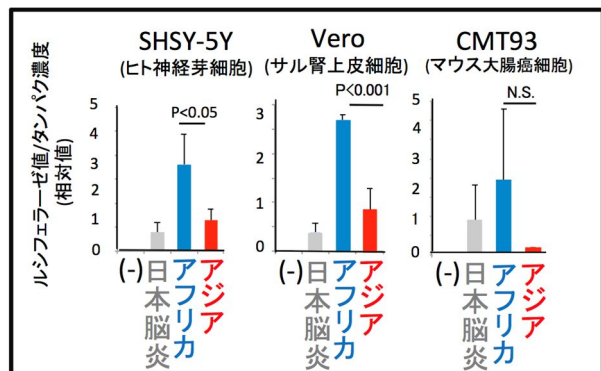


図4. ジカウイルスSRIPsの感染実験
アフリカ株およびアジア株のSRIPsを細胞株に感染させ、ルシフェラーゼ解析で細胞への侵入能を定量化した。
日本脳炎: 日本脳炎ウイルスSRIPs
アフリカ: ジカウイルスアフリカ株SRIPs
アジア: ジカウイルスアジア株SRIPs

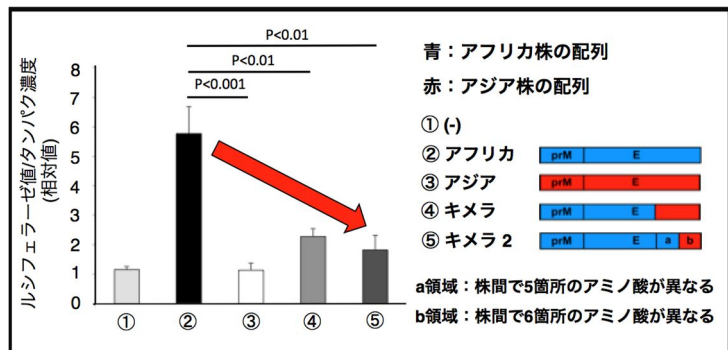


図5. アフリカ及びアジア株のキメラSRIPsの感染実験
アフリカ株のエンベロープ領域C末端側をアジア株の配列に置き換えたキメラSRIPsを作製し、細胞侵入能を定量化した。

結果はアフリカ型の b 領域に存在するアミノ酸が細胞侵入に必要であることを示唆する(図 5)。

研究開始当初、我々は小頭症やギランバレー症候群を引き起こすことが知られているアジア株の方がアフリカ株に比べて高い病原性を有するという仮説のもと、その病原性を規定する因子を明らかにすることを目的とした。しかし、予想に反して、細胞およびマウスに対する感染実験で、アフリカ株の方が高い病原性を示すことが明らかになった。さらに、SRIPs を用いた実験でも、アフリカ株がアジア株に比べて高い細胞侵入能を有していることが示された。また、キメラ SRIPs を用いた実験では、アフリカ株の病原性を規定するエンベロープ領域を絞り込むことに成功した。

今回の実験結果は、アフリカ株がヒトに対しても高い細胞への侵入能と病原性を有することを示唆するものであり、ジカウイルス感染防御体制の早急な構築に警鐘を鳴らすものである。今後、アフリカ株の病原性を規定するアミノ酸を同定することができれば、当該領域を標的にすることで、ジカウイルス感染症の新たな予防法の開発へ、当研究成果を応用することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Gendo Yoshiko, Matsumoto Takashi, Kamiyama Naganori, Saechue Benjawan, Fukuda Chiaki, Dewayani Astri, Hidano Shinya, Noguchi Kaori, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Sachi Nozomi, Hirose Haruna, Ozaka Sotaro, Eshita Yuki, Kobayashi Takashi et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Dysbiosis of the Gut Microbiota on the Inflammatory Background due to Lack of Suppressor of Cytokine Signalling-1 in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammatory Intestinal Diseases	6. 最初と最後の頁 145 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495462	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 Sonoda Akira, Kamiyama Naganori, Ozaka Sotaro, Gendo Yoshiko, Ozaki Takashi, Hirose Haruna, Noguchi Kaori, Saechue Benjawan, Sachi Nozomi, Sakai Kumiko, Mizukami Kazuhiro, Hidano Shinya, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Oral administration of antibiotics results in fecal occult bleeding due to metabolic disorders and defective proliferation of the gut epithelial cell in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 1043 ~ 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12649	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 Ji Rui-Cheng, Eshita Yuki, Kobayashi Takashi, Hidano Shinya, Kamiyama Naganori, Onishi Yasuhiko	4. 巻 35
2. 論文標題 Role of simvastatin in tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 785 ~ 796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-018-9940-8	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 Noguchi Kaori, Kamiyama Naganori, Hidano Shinya, Gendo Yoshiko, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Hirose Haruna, Sachi Nozomi, Saechue Benjawan, Ozaka Sotaro, Eshita Yuki, Mizukami Kazuhiro, Kawano Kenji, Kobayashi Takashi	4. 巻 504
2. 論文標題 Autoimmune sialadenitis is associated with the upregulation of chemokine/chemokine receptor pairs in T cell-specific TRAF6-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 245 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.162	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 Kaniyama N, Soma R, Hidano S, Watanabe K, Umekita H, Fukuda C, Noguchi K, Gendo Y, Ozaki T, Sonoda A, Sachi N, Runtuwene LR, Miura Y, Matsubara E, Tajima S, Takasaki T, Eshita Y, Kobayashi T	4. 巻 146
2. 論文標題 Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication in/vitro and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2017.08.007.	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 神山長慶、佐知望美、飛弾野真也、小林隆志	4. 巻 68
2. 論文標題 蚊媒介性ウイルス疾患	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 79-85
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 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 飛弾野真也、水上一弘、佐知望美、神山長慶、小林隆志	4. 巻 74
2. 論文標題 アニサキス症の最近の知見と動向	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 1387-1392
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 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 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Thanyakorn Chalalai, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in T cells exacerbates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis by up-regulating CCR6 expression
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Zika virus African strain has higher cell entry ability than Asian strain, and exacerbates EAE
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Arika, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Ryosuke Suzuki, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 ジカウイルスアフリカ株はアジア株に比べて宿主細胞への侵入能が高く、EAEを増悪させる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会学年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神山長慶、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、Thanyakorn Chalalai、Thanyakorn Chalalai、佐知望美、小坂聡太郎、有木晋平、曾我泰裕、後藤美月、飛弾野真也、小林隆志
2. 発表標題 ジカウイルスの細胞侵入能を規定するアミノ酸の同定および神経変性疾患の増悪メカニズムの解明
3. 学会等名 第10回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kobayashi, Sotaro Ozaka, Nozomi Sachi, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Kiyoshi Takeda
2. 発表標題 Role of Secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) in the pathogenesis of Inflammatory bowel disease
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi.
2. 発表標題 TRAF6 deficiency in dendritic cells exacerbates the disease severity of Toxoplasma gondii infection in mice
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Benjawan Saechue, Naganori Kamiyama, Yinan Wang, Chiaki Fukuda, Kei Watanabe, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Astri Dewayani, Shimpei Ariki, Haruna Hirose, Sotaro Ozaka, Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Tahmina Shirin, Dinesh Mondal, Takashi Kobayashi et al.
2. 発表標題 Development of a portable reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system to detect the Chikungunya virus in a cost-effective manner
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Astri Dewayani, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shimpei Ariki, Benjawan Saechue, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 Regulation in TH9 Cell Responses to Tumor Growth
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nozomi Sachi, Chiaki Fukuda, Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Sotaro Ozaka, Astri Dewayani, Shimpei Ariki, Yasuhiro Soga, Mizuki Goto, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 ゲノム編集マウスを用いたケモカインCCL20の腸管組織における生理的機能の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Soga, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Mizuki Goto, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6を介した炎症シグナルを定量化するレポーターアッセイ系の樹立と炎症を抑制する新規分子の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂聡太郎、有木晋平、園田光、佐知望美、後藤美月、曾我泰裕、広瀬晴奈、尾崎貴士、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、神山長慶、飛弾野真也、水上一弘、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 抗生物質起因性大腸炎モデルマウスに対する柴苓湯の保護効果の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Goto, Haruna Hirose, Naganori Kamiyama, Benjawan Saechue, Astri Dewayani, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Shinpei Ariki, Yasuhiro Soga, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 白癬菌増殖抑制効果を有するわさびの機能分子の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂聡太郎、有木晋平、園田光、Benjawan Saechue、Astri Dewayani、神山長慶、飛弾野真也、水上一弘、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 抗生物質や抗菌ペプチドによる腸内環境の変化が腸内細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第10回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林隆志, 飛弾野真也, 水上一弘, 財津純可, 草野耀永, 伊藤秀幸, Astri Dewayani, 小坂聡太郎, Benjawan Saechue, 佐知望美, 神山長慶, 村上和成
2. 発表標題 アニサキス感染におけるIgE誘導機序の解析
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飛弾野真也, 神山長慶, 佐知望美, Astri Dewayani, 小坂聡太郎, Benjawan Saechue, 小林隆志,
2. 発表標題 樹状細胞のTRAF6シグナルは、トキソプラズマ感染早期コントロールに重要である
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飛弾野真也, 神山長慶, 佐知望美, Astri Dewayani, 小坂聡太郎, Benjawan Saechue, 小林隆志
2. 発表標題 樹状細胞のTRAF6シグナルは、トキソプラズマ感染早期コントロールに重要である
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林隆志, 飛弾野真也, 水上一弘, 財津純可, 草野耀永, 伊藤秀幸, Astri Dewayani, 小坂聡太郎, Benjawan Saechue, 佐知望美, 神山長慶, 村上和成
2. 発表標題 アニサキス感染におけるIgE誘導機序の解析
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in dendritic cells is required for resistance to Toxoplasma gondii infection
3. 学会等名 第12回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in Th17 cells exacerbates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating CCR6 expression
3. 学会等名 第47回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Sotaro Ozaka, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Analysis of the localization of immune cells in mice deficient in CC chemokine ligand CCL20
3. 学会等名 第47回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sotaro Ozaka, Akira Sonoda, Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Combinatorial treatment of ampicillin and vancomycin induces colitis due to metabolic disorders and impaired epithelial barrier function in the gut
3. 学会等名 第47回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 TRAF6 in dendritic cells regulates innate immune control of Toxoplasma gondii.
3. 学会等名 第47回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神山長慶, 渡辺景, Benjawan Saechue, 飛弾野真也, 野口香緒里, 玄同淑子, 尾崎貴士, 園田光, 広瀬晴奈, 小坂聡太郎, 佐知望美, 鈴木亮介, 小林隆志
2. 発表標題 アフリカ株とアジア株SRIPsを用いた、ジカウイルスの宿主細胞侵入効率の解析
3. 学会等名 41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Benjawan Saechue, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Kaori Noguchi, Yoshiko Gendo, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Haruna Hirise, Nozomi Sachi, Sotaro Ozaka, Takashi Kobayashi,
2. 発表標題 Development of a rapid and simple reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for Chikungunya virus
3. 学会等名 41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飛弾野真也、水上一弘、財津純可、草野耀永、伊藤秀幸、佐知望美、神山長慶、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 胃アニサキス症の劇症化メカニズムの解明
3. 学会等名 第9回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Kobayashi, Naganori Kamiyama, Shinya Hidano, Nozomi Sachi
2. 発表標題 SUPPRESSION OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY SELECTIVE DELETION OF TRAF6 IN T-CELLS IN MICE
3. 学会等名 FMSA 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飛弾野真也、水上一弘、財津純可、草野耀永、伊藤秀幸、佐知望美、神山長慶、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 劇症型アニサキス症における発症要因・メカニズムの解明
3. 学会等名 第26回分子寄生虫ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Benjawan Saechu, Shinya Hidano, Kei Watanabe, Hidekazu Matsuoka, Kaori Noguchi, Yoshiko Gendo, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Nozomi Sachi, Yuki Eshita, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 T細胞特異的TRAF6欠損マウスは実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症が抑制される
3. 学会等名 第4回病因研究会別府シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Benjawan Sae-chue, Yinan Wang, Akinaga Kusano, Nozomi Sachi, Shinya Hidano and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Development of reliable LAMP systems for Chikungunya virus and Leishmania
3. 学会等名 第11回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naganori Kamiyama, Ryusuke Soma, Shinya Hidano, Benjawan Saechue, Nozomi Sachi, Kaori Noguchi, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Yoshiko Gendo, Yuki Eshita, and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Ribavirin inhibits Zika virus (ZIKV) replication in vitro and suppresses viremia in ZIKV-infected STAT1-deficient mice
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Tadashi Kondo, Kazuhiro Mizukami, Makoto Nakatani, Naganori Kamiyama, Nozomi Sachi, Kazunari Murakami, Osamu Hirose and Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Analysis of a fluorescent material in Anisakis larvae.
3. 学会等名 第11回寄生虫感染免疫研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, Lothar Hennighausen, Serge Fuchs, Anita A. Koshy, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi and Christopher A Hunter.
2. 発表標題 アストロサイトのSTAT1シグナルは、トキソプラズマ脳炎のコントロールに重要である。
3. 学会等名 第86回 日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水上一弘、飛騨野真也、伊藤秀幸、神山長慶、相馬 渉、阿部寿徳、勝田真琴、安部高志、永井敬之、後藤康彦、井上邦光、大場一生、卜部繁俊、吉田 亮、大仁田賢、安部高志、永井敬之、後藤康彦、井上邦光、大場一生、卜部繁俊、吉田 亮、大仁田賢、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 ヒト感染アニサキス症における種の同定と臨床症状との関連の検討
3. 学会等名 第86回 日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飛弾野真也, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, 神山長慶, 小林隆志、Christopher A Hunter.
2. 発表標題 トキソプラズマ脳炎におけるアストロサイトの感染防御機構の解明
3. 学会等名 第25回分子寄生虫学ワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Hidano, Christoph Konradt, Daniel P. Beiting, Lothar Hennighausen, Serge Fuchs, Anita A. Koshy, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi and Christopher A Hunter.
2. 発表標題 アストロサイトのSTAT1シグナルは、トキソプラズマ脳炎のコントロールに重要である
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾崎貴士, 園田光, 玄同淑子, 野口香緒里, 佐知望美, 神山長慶, 飛弾野真也, 石井宏治, 柴田洋孝, 小林隆志
2. 発表標題 Inhibition of TLR9-induced dendritic cell activation and pro-inflammatory cytokine production by Oleylethanolamide, whose level is reduced in MRL/lpr mice
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾崎貴士, 後藤 亮, 園田光, 広瀬 晴奈, 玄同淑子, 野口香緒里, 神山長慶, 飛弾野真也, 石井宏治, 柴田洋孝, 小林 隆志
2. 発表標題 新規脂質メディエーターのOEA及びPEAIは、Toll様受容体9(TLR9)刺激による樹状細胞とB細胞の活性化を抑制する
3. 学会等名 第8回 癌・炎症と抗酸化研究会(CIA研究会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nozomi Sachi, Shinya Hidano, Naganori Kamiyama, Kaori Noguchi, Takashi Ozaki, Akira Sonoda, Yoshiko Gendo, Takashi Kobayashi
2. 発表標題 Analysis for the induction and pathophysiological role of CCL20 in the intestinal tissue
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 A.Sonoda, N.Sachi, Y.Gendo, T.Ozaki, N.Kamiyama, S.Hidano, K.Mizukami, T.Okimoto, K.Murakami, T.Kobayashi
2. 発表標題 combined administration of ampicillin and villlcomycin induces mild colitis with decreased diversity of gut microbiota and perturbation of glutamine and short chain fatty acid metabolisms.
3. 学会等名 25th United European Gastroenterology Week
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園田光、玄同淑子、尾崎貴士、佐知望美、飛弾野真也、神山長慶、村上和成、小林隆志
2. 発表標題 アンピシリンとバンコマイシンの投与によってグルタミン酸代謝と短鎖脂肪酸の発酵が障害され、マウス腸炎が誘発される。
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 迅速・簡便なチクングニア熱診断に資するRT-LAMP法の為の 新規プライマーの発明	発明者 小林隆志、神山長慶、セーシュベンジャワン	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-211123	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ジカウイルス感染症治療用医薬組成物	発明者 小林隆志、神山長慶、相馬颯介、飛弾野真也	権利者 国立大学法人大分大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-108007	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----