

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02661

研究課題名(和文) C型肝炎ウイルスのゲノム複製から粒子形成への過程移行を制御する分子機構

研究課題名(英文) Mechanistic insight into linkage between genome replication and particle formation of hepatitis C virus

研究代表者

鈴木 哲朗 (Suzuki, Tetsuro)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：00250184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎ウイルス(HCV)ゲノム複製から粒子形成への時間、空間的遷移の実態を明らかにし、両過程を切り替えるスイッチング、または過程移行に寄与する分子機構を明らかにすることを目的とした。以下の成果を得た。1) 独自に確立していたHCVゲノム複製モニタリング系を基に、細胞へのウイルス侵入から翻訳、ゲノム複製過程のリアルタイム計測系を構築した。2) ゲノム複製-粒子形成過程移行制御に關与する主要ウイルス因子としてNS5Aの可能性が高いことを示した。3) NS5Aを脱リン酸化する酵素としてPPM1B variant 1を同定した。4) HCV生活環を正に制御する新規宿主因子としてLARP6を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HCVを含めプラス鎖RNAウイルスではゲノム複製と粒子形成がリンクする可能性が示されているがその調節機構は全く不明である。本研究はHCVをモデルとした解析であるが、近縁のベスチウイルスには同一機能が推定されるNS5Aが存在するのを初め、種々のウイルスの調節タンパク質がリン酸化によって機能制御されることが知られている。本研究が端緒となり、ウイルス増殖過程の制御において可逆的リン酸化がどのように關与するかの解析が多くのウイルスで進展することが期待される。本研究は、ウイルス学研究としてだけでなく、脱リン酸化酵素PPMファミリーの制御機構の解明にもつながる創造性を有する。

研究成果の概要(英文)：The molecular mechanisms of replication of plus-stranded RNA viruses, such as hepatitis C virus (HCV), have basically been analyzed by focusing on each process of the life cycle. In this study, we aimed to clarify the temporal and spatial transition for virus entry-genome replication-particle formation, and to identify the molecular mechanisms that contribute to the switching between the replication and particle formation. The following results were obtained: 1) Based on our previously established monitoring system for HCV replication, a real-time monitoring system for the processes of cell entry through genome replication was developed. 2) NS5A is likely to be a major viral factor involved in the control of the transition between genome replication and particle formation. 3) PPM1B variant 1 was identified as an enzyme that dephosphorylates NS5A. 4) LARP6, a member of the La family, was identified as a novel host factor that positively regulates the HCV life cycle.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ウイルス複製 タンパク質リン酸化 脱リン酸化酵素

1. 研究開始当初の背景

世界的に 1.7 億人と言われる C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者・C 型肝炎患者は、有効な抗 HCV 薬が立て続けに実用化され減少傾向に入った。HCV の感染増殖機構に関する基礎研究は、創薬研究と並行するように進展し、HCV ライフサイクルの諸過程 (感染侵入、翻訳と前駆体プロセシング、ゲノム RNA の複製、粒子形成、粒子放出) の分子基盤に関する知見は蓄積されつつある。細胞質の膜構造内で HCV 非構造タンパク質 (NS3~NS5B) と宿主因子からなる複製複合体がゲノム複製を担うこと、脂肪滴が粒子形成の足場となり、構造タンパク質だけでなく NS2、NS3、NS5A などの NS タンパク質も機能して粒子が形成され、リポタンパク質輸送系を利用して細胞外へ放出されることなどが示されている。

多くの DNA ウイルスでは感染前期と後期が明瞭に区別され各期に特徴的な遺伝子発現制御機構が存在する。転写または転写後 RNA プロセシングに働くレトロウイルスタンパク質が増殖過程の進行を制御することも知られている。HCV など細胞質で複製増殖する一本鎖のプラス鎖 RNA ウイルスでは、感染脱核後、ウイルスタンパク質は基本的に一斉に産生されプロセシングされるが、ウイルス産生の効率性を考える時、ライフサイクルの諸過程が有機的に連携し進行をコントロールするような仕組みが備わっていても不思議ではない。これまでに、ポリオウイルス、フラビウイルスではゲノム RNA の複製と粒子形成がリンクする可能性が示されているが、その分子機構は全く不明である。申請者は最近、HCV のトランスパッケージング実験において粒子産生細胞がゲノム複製許容型の場合の方が非複製型細胞に比べて明らかに感染性ウイルス産生効率が高いことを初めて実験的に示した。

2. 研究の目的

HCV などプラス鎖 RNA ウイルスの複製増殖機構の研究は、基本的にライフサイクルの諸過程毎にフォーカスしてその分子機構が解析されてきたが、本研究では、HCV ゲノム複製から粒子形成への時間、空間的遷移の実態を明らかにし、両過程を切り替えるスイッチング、または過程移行に寄与する分子機構を明らかにすることを目的とする。重要性は十分想定できるものの、全くと言っていいほど解明されていないこの分子機構を明らかにする点に新規性、独自性がある。

3. 研究の方法

緑色発光ルシフェラーゼ SLG または NanoLuc ルシフェラーゼを挿入した HCV サブゲノムレプリコン RNA を合成し、肝細胞癌由来細胞株 Huh7.5.1 細胞にエレクトロポレーション法により導入した。レプリコン RNA 導入細胞は、37℃、5%CO₂環境下で D-ルシフェリン添加培地での培養を行いながら、Kronos Dio system (ATTO)により 30 分間インターバルでリアルタイム発光測定を行った。

無細胞タンパク質合成は以下のように行った。ビオチン付加配列を含む DNA テンプレートを、ホスファターゼ遺伝子特異的プライマーを用いたスプリットプライマーPCRで増幅した後、全自動タンパク質合成装置を用いてタンパク質合成を行った。HCV JFH-1 株由来の FLAG タグ付き NS5A タンパク質の合成には、FLAG 配列を含む DNA テンプレートをスプリットプライマーPCRにより NS5A 発現プラスミドから作成し、Wheat Germ Expression Kit (CellFree Sciences) を用いた。

in vitro タンパク質間結合解析には Amplified luminescent proximity homogeneous assay (AlphaScreen) を使用した。FLAG タグ付き NS5A タンパク質を、384 ウェルプレート内のウェル内で 15 μ L の反応バッファー中のビオチン化ホスファターゼと混合し、26 で 1 時間インキュベートした。その後、0.1 μ L プロテイン A コンジュゲートアクセプタービーズ、0.1 μ L ストレプトアビジンコートドナービーズおよび 5 μ g/mL の抗 FLAG M2 抗体を含む検出用混合液に添加し、26 で 1 時間インキュベートした。混合液からの AlphaScreen シグナルは、EnVision デバイス (PerkinElmer) を用いて検出した。

4. 研究成果

1) ウイルス侵入から翻訳、ゲノム複製過程の経時的モニタリング系の確立

申請者がこれまでに基盤構築した HCV サブゲノム RNA 複製のリアルタイム計測系によって、ゲノム複製様式の詳細解析を行なった。エレクトロポレーション法による HCV RNA 導入実験ではシグナルは二相性変動 (第二相が主要) を示すが、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの不活化変異体では第二相ピークが消失すること、HCV の翻訳および RNA 複製に重要である miR-122 に対する阻害剤添加により両ピークが消失することから、第一相は導入された RNA からの一過的な翻訳、第二相は HCV RNA 複製を表すことが分かった。遺伝子型の異なる HCV 株の解析から、第一相のピーク強度が HCV IRES 活性と相関していること、HuH7 サブクロンの違いや培養開始細胞密度は第二相のピーク強度、持続時間に影響することを明らかにした。一方、HCV 複製は酸化ストレスを誘導することが知られている。そこで、酸化ストレス応答配列を橙色発光ルシフェラーゼの上流に組み込んだレポーター細胞株を樹立し、HCV 複製と酸化ストレスの同時モニターを行った。その結果、酸化ストレスは HCV 複製の開始から約 3 時間後に誘導が開始されることが分かった。本研究で得られたリアルタイムモニタリングでのデータを基に HCV RNA 複製の数理モデルを構築した。

このリアルタイム計測系を改良して、細胞へのウイルス侵入から粒子産生までをカバーするモニタリング系の開発を試みた。まず、レポータールシフェラーゼとして NanoLuc を用いることにより検出感度を高めた。さらに、ルシフェラーゼレポーター含サブゲノム RNA と粒子形成用の HCV Core-NS2 発現プラスミドを共発現し作製したウイルス粒子 (一回感染性) を用いて、細胞への侵入から翻訳、ゲノム複製までの過程を経時的、連続的にモニタリングすることが可能となった。

2) HCV NS5A の脱リン酸化機構の解析とゲノム複製-粒子形成過程スイッチングへの関与

HCV NS5A はセリンスレオニンキナーゼによってリン酸化されることが知られ、申請者は Casein kinase 1alpha がその中心的な役割を果たしていることを報告している。それらの知見を基盤として、リン酸化 NS5A の脱リン酸化に働きうるホスファターゼの候補群を文献情報等から選抜した。これらの酵素の cDNA を取得し塩基配列を確認後、試験管内転写、コムギ胚芽抽出物存在下での翻訳反応によって各脱リン酸化酵素を合成した。同様の手法で合成した NS5A との in vitro 結合反応を化学増幅型ルミネッセンスシステムである AlphaScreen で解析した。HCV NS5A と結合能を有するセリンスレオニンホスファターゼを 3 種類見出した。それらについて、動物細胞での発現ベクターを構築し各強制発現が HCV の複製、粒子産生へ及ぼす影響を調べたところ、その中の 1 種で PPM (metal-dependent protein phosphatase) ファミリーの一つ PPM1B variant 1 を過剰に発現させた時、HCV の粒子産生が有意に低下することを見出した。本研究から、HCV タンパク質に対する脱リン酸化酵素を初めて同定した。これによって NS5A の可逆的リン酸化機構の存在が明らかとなった。動的リン酸化がウイルス増殖過程の進行を制御する仕組みの解析が期待される。

3) NS5A 以外の HCV NS タンパク質が関与する可能性の解析

NS5A タンパク質の他に NS3 が HCV の複製だけでなく粒子形成にも関与していることが示されているがその作用機序は明らかにされていない。NS3 の持つ RNA ヘリカーゼ活性が粒子へのゲノムパッケージングに関与する可能性を考えて、NS3 タンパク質 C 末端側のヘリカーゼ領域の活性中心に点変異を導入しパッケージング解析を行った。その結果、NS3 ヘリカーゼはゲノムパッケージングに影響しないか、影響しても極めて限定的であることが示された。

4) HCV 因子と相互作用し HCV ゲノム複製 ~ 粒子形成過程制御関与する新規宿主因子の探索と機能解析

HCV 感染によって発現が誘導される RNA 結合因子群の中から、HCV 生活環の制御に関わる新規宿主因子を探索した。トランスクリプトーム解析のデータから候補となる RNA 結合因子群を選抜し、siRNA スクリーニングを行った。遺伝子ノックダウンにより HCV 産生が劇的に低下する因子として La ファミリータンパク質の 1 種 LARP6 (La-related protein 6)を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Zhou X, Bai H, Kataoka M, Ito M, Muramatsu M, Suzuki T, Li TC.	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of the self-assembly of New Jersey polyomavirus VP1 into virus-like particles and the virus seroprevalence in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49541-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 該当する
1. 著者名 Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H.	4. 巻 94
2. 論文標題 Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00858-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.00858-19	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 該当する
1. 著者名 Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T.	4. 巻 529
2. 論文標題 Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 226-233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virol.2019.01.024	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 Kusakabe S, Suzuki T, Sugiyama Y, Haga S, Horike K, Tokunaga M, Hirano J, Zhang H, Chen DV, 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, Matsuura Y	4. 巻 93
2. 論文標題 USP15 Participates in Hepatitis C Virus Propagation through Regulation of Viral RNA Translation and Lipid Droplet Formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Virol.	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.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 該当する

1. 著者名 Shirasaki T, Honda M, Yamashita T, Nio K, Shimakami T, Shimizu R, Nakasyo S, Murai K, Shirasaki N, Okada H, Sakai Y, Sato T, Suzuki T, Yoshioka K, Kaneko S.	4. 巻 8
2. 論文標題 The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31421-6	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 Shimizu Y, Shirasago Y, Kondoh M, Suzuki T, Wakita T, Hanada K, Yagi K, Fukasawa M.	4. 巻 92
2. 論文標題 Monoclonal antibodies against occludin completely prevented hepatitis C virus infection in a mouse model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Virol.	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.02258-17	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 5. Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Gen. Virol.	6. 最初と最後の頁 1407-1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001117	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 Shi G, Suzuki T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Molecular Basis of Encapsidation of Hepatitis C Virus Genome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00396	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 Ogata M, Onoda T, Koizumi A, Tokunaga Y, Ohta I, Nukuzuma S, Park EY, Usui T, Suzuki T	4. 巻 5
2. 論文標題 Agglutination of human polyomaviruses by using a tetravalent glycocluster as a cross-linker	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 21940-21947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c03269	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 Shimizu Y, Shinoda T, Shirasago Y, Kondoh M, Shinya N, Hanada K, Yagi K, Suzuki T, Wakita T, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Fukasawa M.	4. 巻 595
2. 論文標題 Occludin-binding single-chain variable fragment and antigen-binding fragment antibodies prevent hepatitis C virus infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS letters	6. 最初と最後の頁 220-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13975	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 Kamiya Y, Fujisawa T, Katsumata M, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Setou M, Ito M, Suzuki T, Ikegami K, Suda T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory research	6. 最初と最後の頁 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-020-01555-1	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 1.Zhou X, Nakashima K, Ito M, Zhang X, Sakai S, Feng C, Sun H, Chen H, Li T-C, Suzuki T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Prevalence and viral loads of polyomaviruses BKPyV, JCPyV, MCPyV, TSPyV and NJPyV and hepatitis viruses HBV, HCV and HEV in HIV-infected patients in China.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74244-0	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 Chowdhury AD, Takemura K, Li TC, Suzuki T, Park EY.	4. 巻 10
2. 論文標題 Electrical pulse induced electrochemical biosensor for hepatitis E virus detection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 3737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11644-5	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 S. Sakai, T. Ohhata, K. Kitagawa, C. Uchida, T. Aoshima, H. Niida, T. Suzuki, Y. Inoue, K. Miyazawa, M. Kitagawa,	4. 巻 79
2. 論文標題 Long Noncoding RNA ELIT-1 Acts as a Smad3 Cofactor to Facilitate TGFbeta/Smad Signaling and Promote Epithelial-Mesenchymal Transition,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2821-2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-3210	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 Y. Shirasago, Y. Inamori, T. Suzuki, I. Tanida, K. Sugiyama, T. Wakita, K. Hanada, M. Fukasawa,	4. 巻 42
2. 論文標題 Inhibition Mechanisms of Hepatitis C Virus Infection by Caffeic Acid and Tannic Acid,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological & Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 770-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00970	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 Y. Shimizu, K. Yoneda, Y. Shirasago, T. Suzuki, M. Tada, A. Ishii-Watabe, K. Sugiyama, T. Wakita, K. Yagi, M. Kondoh, M. Fukasawa,	4. 巻 514
2. 論文標題 Human-rat chimeric anti-occludin monoclonal antibodies inhibit hepatitis C virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 785-790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.019	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 K. Takemura, O. Adegoke, T. Suzuki, E.Y. Park,	4. 巻 14
2. 論文標題 A localized surface plasmon resonance-amplified immunofluorescence biosensor for ultrasensitive and rapid detection of nonstructural protein 1 of Zika virus,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0211517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211517	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. Ito, K. Nakashima, S. Sun, M. Ito, T. Suzuki,	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell Type Diversity in Hepatitis B Virus RNA Splicing and Its Regulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in microbiology	6. 最初と最後の頁 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.00207	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 Y. Shimizu, Y. Shirasago, T. Suzuki, T. Hata, M. Kondoh, K. Hanada, K. Yagi, M. Fukasawa,	4. 巻 166
2. 論文標題 Characterization of monoclonal antibodies recognizing each extracellular loop domain of occludin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 297-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz037	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 L. Deng, X. Gan, M. Ito, M. Chen, H.H. Aly, C. Matsui, T. Abe, K. Watashi, T. Wakita, T. Suzuki, T. Okamoto, Y. Matsuura, M. Mizokami, I. Shoji, H. Hotta,	4. 巻 93
2. 論文標題 Peroxiredoxin 1, a Novel HBx-Interacting Protein, Interacts with Exosome Component 5 and Negatively Regulates Hepatitis B Virus (HBV) Propagation through Degradation of HBV RNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e02203-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02203-18	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 該当する

1. 著者名 M. Niwa, T. Fujisawa, K. Mori, K. Yamanaka, H. Yasui, Y. Suzuki, M. Karayama, H. Hozumi, K. Furuhashi, N. Enomoto, Y. Nakamura, N. Inui, T. Suzuki, M. Maekawa, T. Suda,	4. 巻 201
2. 論文標題 IL-17A Attenuates IFN- λ Expression by Inducing Suppressor of Cytokine Signaling Expression in Airway Epithelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Immunology,	6. 最初と最後の頁 2392-2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800147	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 F. Nasrin, A.D. Chowdhury, K. Takemura, J. Lee, O. Adegoke, V.K. Deo, F. Abe, T. Suzuki, E.Y. Park,	4. 巻 122
2. 論文標題 ingle-step detection of norovirus tuning localized surface plasmon resonance-induced optical signal between gold nanoparticles and quantum dots	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 16-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2018.09.024	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 T. Kato, M. Hasegawa, T. Yamamoto, T. Miyazaki, R. Suzuki, T. Wakita, T. Suzuki, E.Y. Park	4. 巻 150
2. 論文標題 Expression of a functional intrabody against hepatitis C virus core protein in Escherichia coli and silkworm pupae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Protein Expression and Purification	6. 最初と最後の頁 61-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pep.2018.05.009	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 T. Chida, K. Kawata, K. Ohta, E. Matsunaga, J. Ito, S. Shimoyama, S. Yamazaki, H. Noritake, T. Suzuki, T. Suda, Y. Kobayashi,	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid Changes in Serum Lipid Profiles during Combination Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir in Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut and Liver	6. 最初と最後の頁 201-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5009/gnl17179	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0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	鈴木 亮介 (Suzuki Ryosuke) (50342902)	国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長 (82603)	
研究分担者	伊藤 昌彦 (Ito Masahiko) (50385423)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

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
---------	---------