

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07156

研究課題名（和文）新規宿主因子MARCH8の抗ウイルススペクトラムの解析

研究課題名（英文）Analyses of the antiviral spectrum of the novel host factor MARCH8

研究代表者

徳永 研三（Tokunaga, Kenzo）

国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官

研究者番号：50342895

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：種々のウイルスエンベロープに対するMARCH8の抑制活性を検討する過程で、インプットするシュードウイルスの正確な定量が必要となり、発光型ペプチドタグ付加型のレンチウイルスベクターを構築した。この系を用いて昨春世界で急速拡大した新型コロナウイルスD614G変異体が元の武漢型より非常に高い感染性を示すことを見出した。本題の研究において、MARCH8がラブドウイルスG、アレンウイルスGP、コロナウイルスS、アルファウイルスE2の各エンベロープの機能を抑制すること、更にこれらエンベロープの細胞質リジン残基がMARCH8の標的となり、ユビキチン化後にリソソーム分解されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が2015年に発見した抗ウイルス宿主因子の一つMARCH8が、当初の予想通り様々なエンベロープウイルスに対する幅広い抗ウイルス活性を示すことを見出し、その分子抑制機序を明らかにした。本実験結果は、今後の抗ウイルス治療戦略を考えるうえで、これまでとは異なるオプションを提供する重要な知見である。更に本実験を遂行する過程で、正確性・迅速性・簡易性に富むシュードウイルス実験系を樹立した。この実験系は、コロナ禍の緊急課題としての変異型ウイルス性状解析において、大変な威力を発揮し、欧州型変異ウイルスの感染性増強について、米国の2つのグループと共に世界に先駆けて警鐘を鳴らすことができた。

研究成果の概要（英文）：In the process of investigating the inhibitory activity of MARCH8 on various viral envelope glycoproteins, the highly quantitative accuracy in input doses of pseudoviruses was required so that we generated a lentiviral vector harboring a luminescent peptide tag. By using this lentiviral system, we demonstrated that the SARS-CoV-2 D614G variant, which rapidly surged around the globe last spring, showed significantly higher infectivity than the Wuhan prototype. In the main subject of this project, we found that MARCH8 inhibits the functions of the following viral envelopes; rhabdovirus G, arenavirus GP, coronavirus S, and alphavirus E2, and that MARCH8 targets cytoplasmic lysine residues of these viral envelopes, leading to ubiquitination followed by lysosomal degradation.

研究分野：分子ウイルス学

キーワード：MARCH8 抗ウイルス宿主因子 ウイルスエンベロープ ユビキチン化 リソソーム分解 新型コロナウイルス

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

生体防御の要の一つである抗ウイルス宿主因子は、獲得免疫・自然免疫に続く第三の免疫と言われる内因性免疫 (intrinsic immunity) を担う非常に重要な蛋白質である。今世紀に入り、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) に対する抗ウイルス宿主因子が相次いで発見されてきた。そのうち APOBEC3G や TRIM5 $\alpha$  などの細胞質局在型は、いずれも HIV-1 の脱殻から逆転写にかけての複製過程を阻害する蛋白質であるため、その標的ウイルスは必然的に、レトロウイルスやヘパドナウイルスなど、ウイルス複製において逆転写過程を持つウイルスに限られる。一方、ウイルス出芽の抑制機能を有する宿主膜蛋白質 BST-2/tetherin の場合はそれらと異なり、エンベロープを有するウイルスを標的とし、抗ウイルス宿主因子としては非常に幅広いスペクトラムを有する。ウイルスの細胞内侵入を阻害する膜蛋白質 IFITM も同様である。したがって、抗ウイルス宿主因子としての膜蛋白質は広範囲にわたる抗エンベロープウイルス活性を示す可能性が強く示唆された。

### 2. 研究の目的

我々は宿主因子 MARCH8 が、HIV-1 エンベロープ糖蛋白質 (Env) および水胞性口炎ウイルス G 糖蛋白質 (VSV-G) の細胞表面発現を減少させることにより、ウイルス粒子中へのエンベロープの取込みを抑制し、その結果、ウイルス粒子の感染性を低下させる新規抗ウイルス宿主因子であることを 2015 年にネイチャーメディスン誌に報告したが、この MARCH8 も前述の BST-2/tetherin や IFITM と同様に膜蛋白質である。それゆえ、MARCH8 が種々のエンベロープウイルスに対してどの程度まで広範囲に抗ウイルス活性を示し、どの様な分子機序でエンベロープの機能を阻害するかについて検討することを目的とした。具体的には、MARCH8 の抗ウイルス活性について、各種ウイルス由来エンベロープによるシュードタイプウイルスの感染実験系を用いて検討すると共に、MARCH8 に対する感受性に関与するウイルスエンベロープ側と MARCH8 側の双方の責任領域を絞り込み、細胞内共局在または細胞内分解の有無を探った。

### 3. 研究の方法

(1) レンチウイルスに取り込まれることが既知であるウイルスエンベロープ糖蛋白質のうち、狂犬病ウイルス (RABV) G 蛋白質、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) GP 蛋白質、SARS コロナウイルス (SARS-CoV) スパイク (S) 蛋白質、チクングニアウイルス (CHIKV) およびロスリバーウイルス (RRV) E3-E2-6K-E1 蛋白質の発現プラスミドを作製した。これらを用いてレンチベクターによるシュードウイルスを作製し、それぞれ既知の標的細胞を使用して感染実験を行った。

(2) フラビウイルスの MARCH8 感受性テストを行うべく、初年度に日本脳炎ウイルスシュードタイプピンギング実験のシステム樹立を目指し、フラビウイルス PrM-E 蛋白質発現プラスミドを作製した。また、それらを用いたシュードウイルス感染実験を実施した。

(3) HIV-1 Env および VSV-G の細胞質領域に存在するリジン残基が MARCH8 のユビキチンリガーゼ活性の標的となる可能性を考慮して、アルギニン残基に置換した変異体を作製した。一方で、MARCH8 の C 末側にクラスリン依存的エンドサイトーシスを制御する Yxx $\Phi$  モチーフが 2 箇所存在することを見出し、それらの変異体を作製して、その影響を検討した。

(4) 本実験において、感染に用いるシュードウイルス量を、野生型と変異体で極めて正確に合わせる必要があるため、近年開発された発光型ペプチドタグ HiBiT を HIV-1 インテグラーゼの C 末端に付加した完全長 HIV-1 プロウイルス DNA またはレンチウイルスベクターを構築した。

(5) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によるパンデミックが起き、その後まもなく世界中で SARS-CoV-2 スパイク蛋白質 (S) の変異体が相次いで出現したことから、複数の S 変異体の発現プラスミドを作製して、上記シュードウイルス定量系を利用した感染性アッセイを試みた。

(6) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) S を MARCH8 感受性実験に新たに追加すると共に、RABV-G、LCMV-GP、SARS-CoV-S、SARS-CoV-2-S、CHIKV-E3-E2-6K-E1、RRV-E3-E2-6K-E1 蛋白質の細胞質リジン変異体を作製して、野生型との MARCH8 感受性を、上記のシュードウイルス感染実験により比較した。更に MARCH8 によるそれらウイルスエンベロープの分解経路を免疫蛍光抗体法により、また MARCH8 によるユビキチン化の有無を免疫沈降ユビキチンアッセイにより解析した。

#### 4. 研究成果

(1) RABV-G、LCMV-GP、SARS-CoV-S、CHIKV-E3-E2-6K-E1、RRV-E3-E2-6K-E1 の発現プラスミドを用いてレンチベクターによるシュードウイルスを作製し、それぞれ既知の標的細胞を使用して感染実験を行ったところ、全ての Env のシュードウイルスで感染性が確認できた。これらのシュードウイルスを MARCH8 発現の有無により作製して上記同様の実験を行った。その結果、RABV-G、LCMV-GP、CHIKV-E3-E2-6K-E1、RRV-E3-E2-6K-E1 のシュードウイルスは MARCH8 発現によって感染性が低下した。当初、SARS-CoV-S のシュードウイルスについては感受性の低い 293T 細胞を用いていたため MARCH8 の影響が認められなかった（その後の修正実験を (6) に記す）。

(2) フラビウイルス由来エンベロープのシュードウイルス実験の為に、レポーター遺伝子を入れた日本脳炎ウイルスレプリコンプラスミドを作製したが、それを用いてコトランスフェクションで得られたウイルスでは、感染後の標的細胞においてエンベロープ無しのウイルスでも高いバックグラウンド活性が検出された。この理由として、産生されたシュード日本脳炎ウイルスが、実際のエントリーとは別に、標的細胞表面に吸着してしまった可能性が示唆された。この原因は不明のまま問題解決に至らず、フラビシュードウイルスの実験系を中断した。

(3) VSV-G の細胞質リジン変異体によるシュードウイルスでは MARCH8 に抑制されなくなるのに対し、HIV-1 Env のリジン変異体では依然 MARCH8 に感受性を示した。また VSV-G の野生型は MARCH8 によりユビキチン化されるがリジン変異体ではユビキチン化されないことから、MARCH8 は VSV-G をユビキチン依存的に分解する事が分かった。一方、MARCH8 の YxxΦ 変異体は、HIV-1 Env に対する抑制能を失うが、VSV-G に対する抑制能は保持することから、MARCH8 は HIV-1 Env をチロシンモチーフ依存的に阻害することが分かった。以上より、MARCH8 は二つの異なる分子作用機序（ユビキチン依存的またはチロシンモチーフ依存的）によりウイルスエンベロープ糖蛋白質の機能を抑制していることが明らかになった（図 1）。

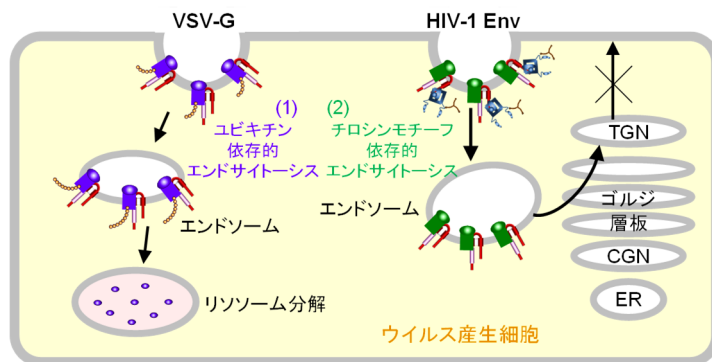


図 1 : MARCH8 は二つの異なるメカニズムでウイルス感染を抑制する  
(*eLife*, 9:e57763, 2020)

(4) 完全長 HIV-1 プロウイルス DNA またはレンチウイルスベクターへの HiBiT 配列付加は、ウイルス産生および感染性に影響せず、電顕観察により HiBiT タグ付加ウイルス粒子の形態に異常がないことも明らかにした。更に ELISA と HiBiT ルシフェラーゼアッセイによる同一サンプルを用いた定量比較により、両者の測定値において非常に高い相関係数が得られることが明らかとなった。今後、今回樹立したウイルス定量システムを用いて非常に正確・便利・簡易・安価でかつ超迅速な HIV-1/レンチウイルスベクターの定量を行うことが可能となった（図 2）。

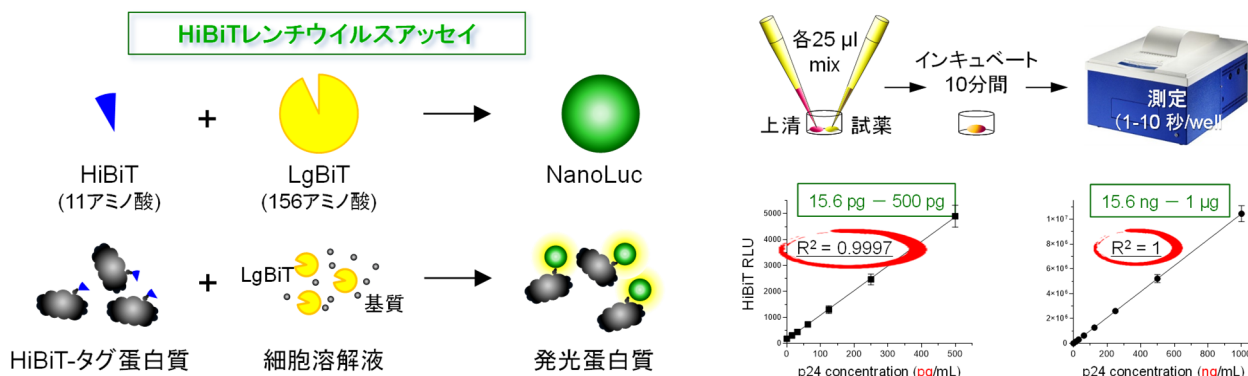


図 2 : 発光ペプチドタグを付加した HIV-1/レンチベクターの超迅速な産生定量系の樹立  
(*J Biol Chem*, 295:13023-13030, 2020)

(5) 上記 HiBiT 付加レンチベクターを用いて、SARS-CoV-2-S によるシュードウイルスの感染効率を検討した結果、(1) 2003 年流行の SARS-CoV-S に比べて SARS-CoV-2-S では遥かに感染性が低いこと；(2) SARS-CoV-S と異なり SARS-CoV-2-S のシュードウイルス感染には ACE2 受容体のみならず膜貫通型プロテアーゼ TMPRSS2 の発現を必要とすること；(3) 世界で流行中の S 変異型のうち圧倒的多数を占める D614G 型が非常に高い感染性(武漢型の 3.5 倍)を示すこと；(4) その結果に矛盾せず D614G 型は武漢型に比べて高い ACE2 結合性を示すこと；(5) しかし D614G の中和抗体感受性は武漢型のそれと変わらないこと；を明らかにした(図 3)。それらの結果をまとめて昨年 6 月中旬に査読前論文として bioRxiv に投稿し、ほぼ同一内容を記した米国 Scripps 研および NY 大学のグループと共に 3 グループ同時発表となった後、新たな実験データを追加して Nature Communications に採択された。

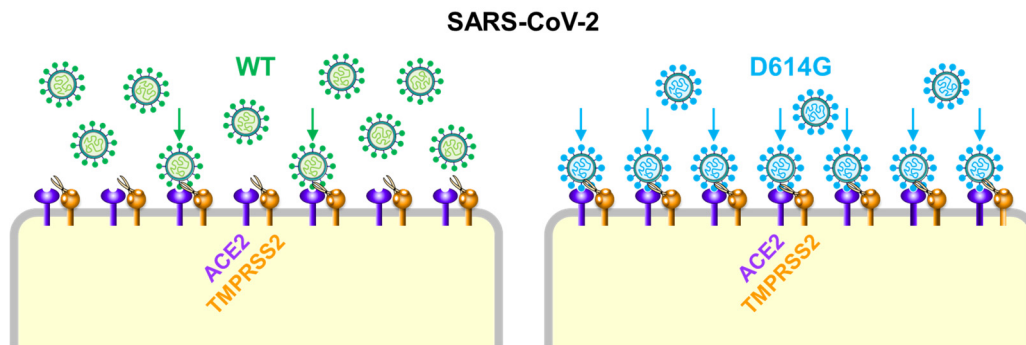


図 3 : SARS-CoV-2 D614G 変異は ACE2 結合親和性を高め細胞内侵入効率を上昇させる  
(*Nat Commun*, 12:848, 2021)

(6) MARCH8 の抗ウイルススペクトラムについては、新たに樹立したシュードウイルス定量系を用いて、前々年度に行った実験の再試を、全てのウイルスエンベロップ糖蛋白質に加え SARS-CoV-2-S を追加して行った。その結果、全てのシュードウイルスにおいて MARCH8 発現による感染性の低下が認められ、中でも特に LCMV-GP と CHIKV-E3-E2-6K-E1 のシュードウイルスにおいて著しく MARCH8 による感染抑制効果が観察された。SARS-CoV-S と SARS-CoV-2-S のシュードウイルスの感染実験については、一昨年前の実験条件を変更し、293T 細胞に SARS-CoV-S の本来のレセプターである ACE2 と補助因子 TMPRSS2 を共発現させてものを標的細胞として用いた結果、MARCH8 発現による感染性の低下が認められた。更に上記全てのウイルスエンベロップの細胞質領域リジン残基 (CHIKV と RRV の E3-E2-6K-E1 では蛋白質切断後に細胞質側に露出される E2 のリジン残基) が MARCH8 の標的となって、ユビキチン化された後にリソソーム分解されることを明らかにした(図 4)。

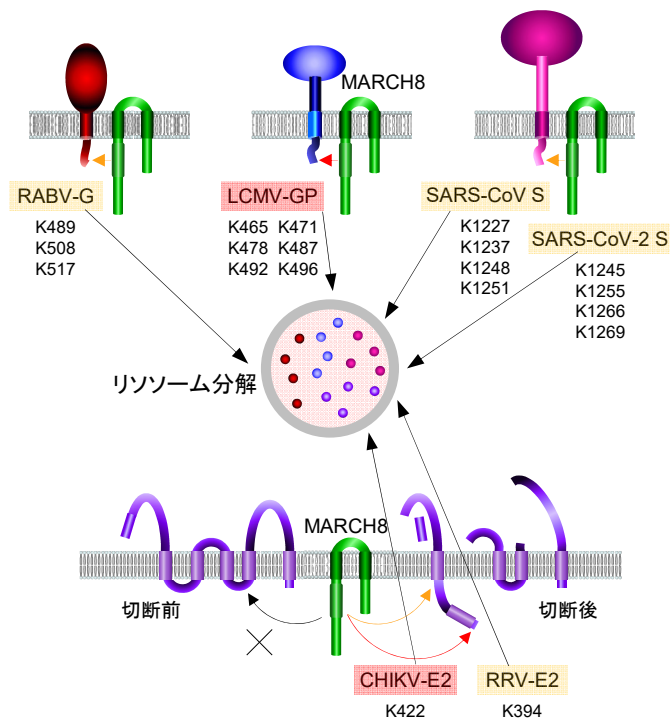


図 4 : MARCH8 は様々なウイルスエンベロップ糖蛋白質の細胞質リジン残基を標的とする  
(*bioRxiv* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.440588>)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Zhang Yanzhao, Tada Takuya, Ozono Seiya, Yao Weitong, Tanaka Michiko, Yamaoka Shoji, Kishigami Satoshi, Fujita Hideaki, Tokunaga Kenzo	4. 巻 294
2. 論文標題 Membrane-associated RING-CH (MARCH) 1 and 2 are MARCH family members that inhibit HIV-1 infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3397 ~ 3405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.AC118.005907	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 Zhang Yanzhao, Ozono Seiya, Yao Weitong, Tobiume Minoru, Yamaoka Shoji, Kishigami Satoshi, Fujita Hideaki, Tokunaga Kenzo	4. 巻 9
2. 論文標題 CRISPR-mediated activation of endogenous BST-2/tetherin expression inhibits wild-type HIV-1 production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40003-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 Ozono Seiya, Zhang Yanzhao, Tobiume Minoru, Kishigami Satoshi, Tokunaga Kenzo	4. 巻 295
2. 論文標題 Super-rapid quantitation of the production of HIV-1 harboring a luminescent peptide tag	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13023 ~ 13030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013887	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 Zhang Yanzhao, Tada Takuya, Ozono Seiya, Kishigami Satoshi, Fujita Hideaki, Tokunaga Kenzo	4. 巻 9
2. 論文標題 MARCH8 inhibits viral infection by two different mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 9:e57763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.57763	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 Ozono Seiya, Zhang Yanzhao, Ode Hirotaka, Sano Kaori, Tan Toong Seng, Imai Kazuo, Miyoshi Kazuyasu, Kishigami Satoshi, Ueno Takamasa, Iwatani Yasumasa, Suzuki Tadaki, Tokunaga Kenzo	4. 巻 12
2. 論文標題 SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 12(1):848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21118-2	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 Zhang Yanzhao, Ozono Seiya, Tada Takuya, Tobiume Minoru, Kameoka Masanori, Kishigami Satoshi, Fujita Hideaki, Tokunaga Kenzo	4. 巻 10.1101
2. 論文標題 MARCH8 targets cytoplasmic lysine residues of various viral envelope glycoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 440588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.04.20.440588	査読の有無 無
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17件(うち招待講演 4件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Seiya Ozono, Yanzhao Zhang, Satoshi Kishigami, and Kenzo Tokunaga.
2. 発表標題 Luminescent peptide tag-based lentiviral vector system and its application for COVID-19 research.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会(オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiya Ozono and Kenzo Tokunaga
2. 発表標題 Establishment of HiBiT-based HIV-1 proviral DNA/lentiviral vector system and its application for COVID-19 studies.
3. 学会等名 21th Kumamoto AIDS Seminar(熊本)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toong Seng Tan, Mako Toyoda, Massimo Pizzato, Kenzo Tokunaga, and Takamasa Ueno.
2. 発表標題 A single amino acid change in SERINC5 abrogates the infectivity restriction function against retroviruses including HIV-1.
3. 学会等名 21th Kumamoto AIDS Seminar (熊本)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Aritomi, Hiromasa Himeno, Sae Soejima, Haruka Chiwata, Jose C.J.M.D.S. Menezes, Takuhiro Uto, Yukihiro Shoyama, Yuki Fujii, Tomonori Motokawa, Kenzo Tokunaga, and Hideaki Fujita
2. 発表標題 Identification of a triterpene that has a promotional effect on the melanogenesis in B16 melanoma cells.
3. 学会等名 IPCC2020 (山形) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Cheng man Lun, Abdul A. Waheed, Kenzo Tokunaga, Eric O. Freed.
2. 発表標題 How do membrane-associated-RING-CH (MARCH) proteins target viral envelope glycoproteins?
3. 学会等名 138th Annual ASV Meeting, Minneapolis, USA. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenzo Tokunaga
2. 発表標題 The host antiviral factor MARCH8 and its family members.
3. 学会等名 The 8th Wuhan International Symposium on Modern Virology, Wuhan, China. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenzo Tokunaga
2. 発表標題 MARCH8 targets a variety of viral envelope glycoproteins.
3. 学会等名 France-Japan symposium on HIV and hepatitis research, Paris, France. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seiya Ozono, Yanzhao Zhang, Minoru Tobiume, Satoshi Kishigmai, Kenzo Tokunaga.
2. 発表標題 Super-rapid quantitation of production of HIV-1 with a luminescent peptide tag.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会 (東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yanzhao Zhang, Takuya Tada, Seiya Ozono, Minoru Tobiume, Satoshi Kishigmai, Hideaki Fujita, Kenzo Tokunaga.
2. 発表標題 The host transmembrane protein MARCH8 targets various viral envelope glycoproteins.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会 (東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田英明、Jose C.J.M.D.S. Menezes、藤井佑樹、本川智紀、徳永研三
2. 発表標題 色素細胞におけるチロシナーゼタンパク質分解機構。
3. 学会等名 第29回日本色素細胞学会 (岡山)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Kenzo Tokunaga
2. 発表標題 The host antiviral factor MARCH8 and its family members.
3. 学会等名 20th Kumamoto AIDS Seminar. Kumamoto, Japan. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大園誠也、張延昭、飛梅実、岸上哲士、徳永研三
2. 発表標題 HiBiTペプチドタグを利用した超迅速HIV-1定量系の樹立.
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会(熊本)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張延昭、多田卓哉、大園誠也、飛梅実、岸上哲士、藤田英明、徳永研三
2. 発表標題 宿主膜タンパク質MARCH8は種々のウイルスエンベロープ糖タンパク質を標的とする.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会(福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenzo Tokunaga, Yanzhao Zhang, Seiya Ozono, Weitong Yao, Minoru Tobiume, Shoji Yamaoka, Satoshi Kishigami, and Hideaki Fujita.
2. 発表標題 Endogenous activation of BST-2 by CRISPR reduces HIV-1 replication.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会(京都)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiya Ozono, Satoshi Kishigami, Hideaki Fujita, and Kenzo Tokunaga.
2. 発表標題 CRISPR-mediated activation of endogenous ZAP expression decreases HIV-1 production.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会（京都）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有富由紀、Jose C.J.M.D.S. Menezes、宇都拓洋、正山征洋、藤井佑樹、本川智紀、徳永研三、藤田英明
2. 発表標題 Cell-based ELISA法によるチロシナーゼ発現制御化合物のスクリーニング。
3. 学会等名 第28回日本色素細胞学会（神戸）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永研三
2. 発表標題 マクロファージにおけるインターフェロンの効果と抗ウイルス宿主因子の発現。
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会（大阪）（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>国立感染症研究所ウェブサイト [研究情報]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MARCH1およびMARCH2はHIV-1感染を抑制するMARCHファミリーメンバーである <a href="https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/8821-virology-2019-3.html">https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/8821-virology-2019-3.html</a></li> <li>・ CRISPRを介した内在性BST-2/tetherin発現の活性化は野生型HIV-1の産生を抑制する <a href="https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/8822-virology-2019-4.html">https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/8822-virology-2019-4.html</a></li> <li>・ 発光ペプチドタグを付加したHIV-1の超迅速な産生定量系の樹立 <a href="https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/9827-virology-2020-10.html">https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/9827-virology-2020-10.html</a></li> <li>・ MARCH8は二つの異なるメカニズムでウイルス感染を抑制する <a href="https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/9828-virology-2020-11.html">https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/9828-virology-2020-11.html</a></li> <li>・ 新型コロナウイルスD614Gスパイク変異はACE2結合親和性を高めることにより細胞内侵入効率を上昇させる <a href="https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/10162-vir-2021-02.html">https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/10162-vir-2021-02.html</a></li> </ul>
---

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	藤田 英明  (Fujita Hideaki)  (80291524)	長崎国際大学・薬学部・教授    (37303)	
連携研究者	亀岡 正典  (Kameoka Masanori)  (60281838)	神戸大学・保健学研究科・教授    (14501)	
連携研究者	飛梅 実  (Tobiume Minoru)  (60370962)	国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官    (82603)	

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