

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07578

研究課題名(和文)先天性サイトメガロウイルス感染に対する宿主免疫とウイルスの免疫回避機構の解析

研究課題名(英文) Host immune responses against congenital cytomegalovirus infection and viral immune evasion mechanisms

研究代表者

井上 直樹 (Inoue, Naoki)

岐阜薬科大学・薬学部・客員共同研究員

研究者番号：90183186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染は出生児の0.2-1%の頻度で起り、感染児の3割程度に神経学的障害などの疾病を起すため、私達は小動物で唯一先天性感染を起すモルモットCMVを用いて、発症機序とワクチン開発に関わる研究を実施した。a) 抗体依存性貪食などの免疫学的指標測定系の確立、b) 免疫回避機能としてモルモットCMVがコードするFc_γ 受容体ホモログやBAXやBAKによるアポトーシス誘導の阻害に関わる遺伝子産物などの同定と機能解析、c) モルモット胎盤から樹立した栄養膜細胞株への感染に伴うVEGF-AやIL-10発現の変化の同定などを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サイトメガロウイルス(CMV)感染症は800人の出生児に1人と高頻度であるが、ワクチンが実用化されていない。障害の発生や感染防御を研究するための先天性CMV感染を起す小動物モデルはモルモットCMVに限られ、私達を含め世界でも数施設でしか扱われていない。本研究は、モルモットCMVを用いて、感染の防御に必要な免疫指標を明確にすること、免疫回避機能の同定とその機能の欠損を利用した弱毒生ワクチン開発の可能性を評価すること、胎盤の感染に伴う障害の発生機序を解明することを意図した研究として社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Congenital infection of human cytomegalovirus (HCMV) occurs in 0.2-1% of all births and causes birth defects and developmental abnormalities. As only guinea pig CMV (GPCMV) causes congenital infection in a small animal model, in this study, we used it for understanding the pathogenesis of congenital CMV infection and for the development of vaccine strategies. We accomplished a) development of assays for antibody-dependent phagocytosis, b) identification and characterization of Fc_γ receptor homologs encoded by GPCMV as well as viral gene products that inhibit BAX- or BAK-induced apoptosis, c) establishment of guinea pig trophoblast cell lines and detection of changes in expression of VEGF-A and IL-10 by GPCMV infection of the cell lines.

研究分野：ウイルス学

キーワード：サイトメガロウイルス 先天性感染 免疫回避 Fc 受容体 抗体依存性貪食 細胞死阻害 胎盤

1. 研究開始当初の背景

妊婦の CMV 感染に伴う胎児の感染(先天性感染)は、死産の 15%、出生児の高度難聴の 15%、原因不明精神発達遅滞の 25%など神経学的障害や発達障害の原因となる。私達は、紙おむつ中で濾紙に尿を収集し、濾紙片を用いた簡便なリアルタイム PCR 法を開発し、新生児 2 万 3 千人から 71 人の感染児(0.3%)を同定した。感染児の 3 割は出生時に臨床症状や頭部画像の異常所見を呈する症候性児で、さらに、出生時無症候性児の 1 割が 2 年間の追跡調査で後遺症を発症していた。即ち、遺伝的疾患で最多のダウン症よりも多い 700-800 人に 1 人に障害が発生している。疫学的解析から、[年長児→妊婦(母親)→胎児]が主感染経路であることも示した。この経路の遮断には妊婦の行動様式を変える啓発も方策ではあるが、先天性風疹症候群の激減にワクチンが最も貢献したことから明らかなように、ワクチンによる予防が必須である。しかしながら、実用化された CMV ワクチンは未だない。

CMV は種特異性が高くヒト CMV(HCMV)はヒト以外に感染しないため、感染病態の解析やワクチン開発に適した動物モデルを利用する必要がある。サルやげっ歯類の CMV を用いた感染動物モデルが報告されているが、サルは元来稀少である上、感染歴のない個体が少なく、実験に限界がある。一方、小動物で唯一先天性感染モデルとなるのは、モルモット(GP)に感染する GPCMV のみである。GPCMV 感染妊娠動物モデルはワクチン開発戦略に必要な proof-of-concept を得るための研究や経胎盤感染機序の解析に有用である。私達は、GPCMV 感染動物モデルが流産・死産のほか胎内発達遅滞や難聴などヒトとよく似た病態を示すことを実証してきた。

一般的にウイルス感染症では、抗体によるウイルス感染能の中和に依拠した液性免疫と感染細胞の排除に関わる細胞性免疫が感染防御の指標として用いられる。動物モデルで、中和抗体の最大標的と考えられてきた粒子糖蛋白 B(gB)による能動免疫や高力価 gB 抗体の受身免疫により、ウイルスの攻撃を防御できたことから、先天性 CMV 感染防御では液性免疫が重要視されてきた。gB にアジュバント MF59 を加えたサブユニットワクチンは、第 1 相臨床試験で自然感染に対して実用化には不十分なものの 50%程度の有効性を示したが、高力価の gB 抗体が誘導される一方、中和能や細胞性免疫指標である IFN γ 産生誘導は弱かった。このため、抗体依存性の細胞障害(ADCC)や貪食(ADP)など抗体を介した中和以外の防御機序が最近示唆されてきたが、十分な検体数が臨床試験で得られていない。また、動物モデルでの評価も行われていない。

CMV は様々な免疫回避を目的とする遺伝子群をコードしている。獲得免疫からの回避に関わる遺伝子群の解析がマウス CMV(MCMV)や HCMV で進んでいる一方、自然免疫からの回避に関わる遺伝子の中には個体レベル(特に妊娠条件)でのみ機能が発揮されるため、病態への影響が不明のものも多い。GPCMV の免疫回避遺伝子群の解析は私達と米国の Schleiss らのグループのみが行っている。私達は GPCMV がコードする GPCR ホモログである GP33 の発現により妊娠動物の脾臓・肝臓及び胎盤中ウイルス量が有意に増加し、肺などの病変も多くなることを明らかにした。

2. 研究の目的

先天性 CMV 感染による発症機序を明らかにするとともにワクチン開発のための基礎的な知見を得ることを目的として、以下の研究を行った。

- (1) 感染防御に関わる免疫指標、特に ADCC や ADP、に関わる測定系の確立。
- (2) GPCMV についての免疫回避機能に関わる遺伝子群の同定とその機能解析。

(3) 感染に伴う胎盤での発現が変化する宿主遺伝子の同定とその遺伝子機能解析。

3. 研究の方法

(1) FcγR3 と IgG の結合の評価：ヒト(Hu)で NK 細胞に発現する Fcγ 受容体(FcγR)3a の GP ホモログ発現プラスミドを作製し、HEK293 や Jurkat 細胞に遺伝子導入後、抗 CD16 抗体により capping が確認されたことから、細胞膜上での発現が確認された。FcγR3 と IgG の結合能をフローサイトメトリー(FCM)法と免疫沈降法で評価した。FCM 法では GP-FcγR3 を一過性発現する細胞に GP-IgG と FITC 標識抗 GP-IgG を反応させ、生細胞のゲートでの FITC 強度分布を測定した。免疫沈降法では C 端に FLAG タグを付与した FcγR3 を発現させた細胞抽出液を ProteinA ビーズと反応させ非特異的に結合を排除後、GP-IgG と混合しビーズに結合した蛋白を抗 FLAG 抗体を用いたイムノプロット(IB)法で検出した。

(2) 変異導入 GPCMV の作製：pBAC-GPCMVΔ9k (Yamada 2014)に Two step markerless Red recombination 法(Karsten-Tischer 2010)を用いて変異を導入し、GPL 細胞に BAC DNA を遺伝子導入することにより変異ウイルス株を作製した。同様の方法で、変異を親株配列へと復帰させた復帰ウイルス株も作製した。各変異の導入の確認は塩基配列の決定により、変異を有する GPCMV-BAC に大きな欠失などがないことの確認は制限酵素切断像の比較により行った。また、各変異について変異ウイルスを 2 株以上作製した。

(3) GP 胎盤由来上皮系細胞株の樹立と GP マクロファージ(MΦ)の調製：Hartley 妊娠 GP の胎盤の栄養膜領域をコラゲナーゼで処理後、100μm のセルストレーナーを通して得られた細胞を Percoll で分離した。その後、限界希釈して 96 穴プレートに播種し、翌日 SV40 T 抗原を発現するレトロウイルスベクターを用いて、細胞を不死化させた。細胞クローンを多数得て、cytokeratin の発現が認められる上皮系細胞株を樹立し、その中から胎盤栄養膜細胞のマーカーである cytokeratin 7 を発現する株を選定した。

GP の脾臓から単球を分離し、PMA 添加培地で 2 日間培養後、プラスチック容器に固着している細胞を GP-MΦ として GPCMV の感染に用いた。

4. 研究成果

(1) 感染防御に関わる免疫指標に関わる測定系の確立

①ADCC に関わる GP-FcγR3a の解析：Hu 及び GP-IgG への結合における Hu と GP-FcγR3 の種交差性を解析した結果、Hu-FcγR3a は両種の IgG と同程度結合し、F158V 変異の高親和性も維持されていた。一方、GP-FcγR は、Hu-IgG と交差性はあるものの、GP-IgG がより強く結合することが明らかになった。従って、GP モデルでの ADCC 測定系には Hu の系をそのまま利用できることが明らかになった。N 型糖鎖修飾の可能性のある GP-FcγR3 の 38, 44, 162 位に置換を導入し IgG 結合強度への影響を測定すると、N44 位の糖鎖修飾の重要性が Hu の場合と同じであることが示された。Hu-IgG を認識する FcγR3a 配列の一部に Hu と GP で配列に違いがあるため、GP の配列を Hu 配列と同一にした場合の結合能を検討した。135 位の置換は影響しないが 89, 119, 129, 161 位の置換により結合能が低下する結果となり、こうした差が GP と Hu の FcγR3 の結合能の差に反映していると推定された。

②GP における ADP および ADCP 測定系の構築：粒子構成蛋白 pp150 を RFP 融合蛋白として発現する組換え GPCMV を作製し、GP 単球に GPCMV 感染血清存在下で貪食させたところ、FCM で検出するには莫大な粒子数が必要であった。そこで、赤色蛍光ミクロスフェアに親株の GPCMV を結合させ、GP の非感染血清と GPCMV 感染血清を用いて比較した結

果、有意に感染血清により貪食が亢進することが確認できた。また、赤色蛍光マイクロスフェアに HCMV を結合し、ヒト血清と反応後、THP-1 細胞を用いて貪食を測定すると、HCMV 感染歴のある血清で有意に貪食が亢進していた。抗体・食細胞・抗原の 3 つの量を変えて測定を行ったところ、ヒト IgG 量は 1 μg をピークとし 0.1μg から 10μg の範囲で測定可能であり、食細胞数とマイクロスフェア数も活性に影響した。従って、同一の実験で測定した検体間の結果は比較可能であるが、異なる実験結果の比較には標準となる検体の使用などに留意する必要がある。ウイルス粒子を抗原とする ADP に加え、被食細胞(感染細胞)の貪食 (ADCP)測定系も食細胞を CFSE で、感染細胞を Cypher 5E で標識し貪食後の内在化で蛍光を産生させることで貪食能を定量可能にした。食細胞と感染細胞の数は 1:1 が至適であった。粒子に対する ADP と感染細胞に対する ADCP 活性には相関は認めないものの完全には一致しないため、両測定系を用いることが必要と思われた。

ワクチン候補抗原である gB 蛋白を免疫して得た GP 抗体の ADP 能が高いことも明らかにした。さらに、gB に対するヒト型モノクローナル抗体の中和能と ADP 能は独立の関係にあることから、現在 ADP 能に関与する gB のエピトープの同定を進めている。

(2) 免疫回避機能に関わる GPCMV 遺伝子群の同定とその機能解析

① GPCMV ゲノムの機能未同定領域の配列解析: GPCMV ゲノムの機能未同定領域(図 1)の RACE 解析により、A で示した約 7 kb 領域には 5 つの転写産物が存在し、以下が予想された。

GP38: HCMV UL38 や MCMV M38 との高い相同性から細胞死抑制に関与、gp38.2: HHV-6 および HHV-7 U21 との弱い相同性から MHC-I の提示抑制に関与、gp38.3: HCMV gH 結合蛋白 UL11 6 と弱い相同性、GP38.4: 宿主のエピキチン化制御に関わる HCMV UL42 PPxY モチーフと膜貫通ドメインを保持。一方、B 領域は 7 遺伝子をコードする。

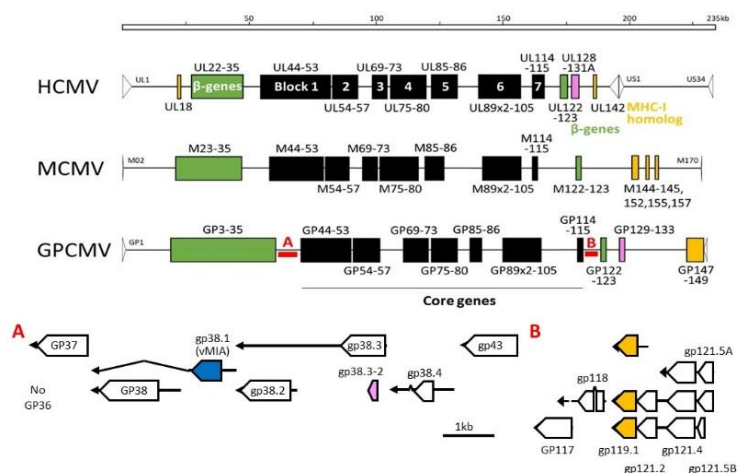


図1 CMVのゲノム構造と今回精査した領域
β亜科ヘルペスウイルスゲノム構造を比較した概略図(Braun他1997)にGPCMV ゲノムを追加し改変した。ヘルペスウイルス科に共通して保存された遺伝子ブロック(Block 1-7)、β 亜科に特有のβ-genes、その他の既解析遺伝子群を表示。△:ゲノムの末端または内部の逆位反復配列。A, Bは、今回精査した領域。

②細胞死抑制蛋白 GP38.1 と GP38.3-2 の同定:A 領域の gp38.1 に相同性のある遺伝子を見出せなかったため、ウイルスゲノム上での位置関係から機能を推測することとし、相対的に近傍な位置、CMV には珍しいスプライシングなどから、細胞死阻害に関与する HCMV UL37 exon 1 (UL37x1)との機能的類似性を検討した。gp38.1 欠損(Δ38.1)と復帰(r38.1) GPCMV を作製し培養細胞への感染後、内在性 ATP 定量の結果として gp38.1 が細胞死阻害機能を有すること(図 2A)、TUNEL 法での結果としてアポトーシスが阻害されていること(図 2B)、ウイルス増殖が gp38.1 欠損で約 1 桁減少することが明らかになった。また、モルモット個体に感染し 6 日後の臓器中ウイルスを定量すると、gp38.1 欠損で脾臓中のウイルス量が有意に減少し脾臓や血液中でも減少傾向が見られた(図 2C)。

アポトーシス阻害の機序を明らかにするため、gp38.1 と EGFP の融合蛋白、BAX と BAK それぞれと RFP の融合蛋白を発現させ細胞内局在を解析したところ、BAX が gp38.1 と共局在した。UL37x1 は BAX と BAK に、MCMV m38.5 は BAX のみに阻害効果を示すが

MCMVではBAKを阻害するm41.1が同定されている。このことからGPCMVでBAKを阻害する遺伝子産物を探索し、gp38.3ORFの内部にフレームが異なる42アミノ酸からなるgp38.3-2が細胞死阻害機能を有することを見出した。gp38.3-2は、BAKの多量体形成を阻害した。現在、BAKと直接的に結合するかを検討中である。今後、細胞死抑制機能欠損株の感染により誘導される免疫レベルを解析したい。

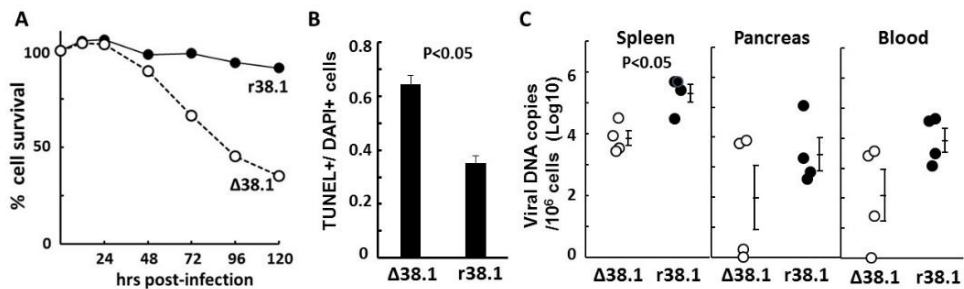


図2 A) 感染細胞の内蔵ATPの定量 B) GPL細胞にMOI 0.5で感染させ、24時間後に実施したTUNEL法の結果 C) モルモットHartley雌3週齢に 5×10^6 IUのウイルスを皮下接種6日後の臓器中ウイルスの定量結果

③ Fc γ 結合蛋白gp119.1 : B領域のgp119.1と明確な相同性を有する遺伝子が見当たらないため、培養細胞系でEGFP融合蛋白として発現させたところ、主に小胞体に局在する糖蛋白であった。糖鎖を除去した場合の分子量が予想より小さいことからORFの開始コドンとなる配列を改変した結果、真の開始コドンはORF中央に位置することが判明した。その結果に基づき再検索したところ、宿主Fc γ Rのホモログと弱い相同性を示した。gp119.1発現細胞の抽出液とIgGを反応後、Protein Aに結合した蛋白にgp119.1が含まれたため、gp119.1のIgG結合能が明らかになった。IgG, Fab, Fcを結合させたビーズを作製してgp119.1の結合を見ると、主にFcと反応した(図3)。gp119.1はウイルス粒子中に存在し、gp119.1欠損ウイルスは培養細胞での増殖能に変化は無かった。従って、gp119.1は、IgG FcデコイとしてIgGによる中和やADCCからの回避に寄与していると考えられた。

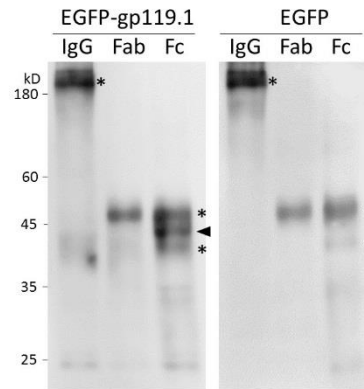


図3 gp119.1のIgG結合能。EGFP-gp119.1もしくはEGFP発現細胞の抽出液をGP IgG, Fab, Fc結合ビーズと反応後、結合した蛋白をメルカプトエタノールを加えない条件下でSDS-PAGE泳動し、抗EGFP抗体を用いてイムノブロット解析を行った。*はビーズから遊離したIgG, Fab/Fc。

(3) 感染に伴う胎盤での発現が変化する宿主遺伝子の同定 : モルモット栄養膜細胞を10株樹立し、GPCMVを感染させたところ、ウイルス増殖能が株により大きく異なっていた。胎盤における血管新生に関与する蛋白(VEGF-A, EGFR)、栄養膜細胞の分化・浸潤に関与する蛋白(MMP-2, IL-10, PPAR- γ)の各細胞株での感染前後の発現を蛍光抗体法にて半定量的に測定し、クラスター解析にて評価を行った(図4)。その結果、a)ウイルス増殖能の大小に関わらず、感染によりIL-10の発現が抑制された、b)ウイルス増殖能が高い株ほど、VEGF-A発現が感染に伴い亢進した、c)感染に伴うEGFR, MMP-2, PPAR- γ 発現の変化はほとんど見られなかった。遺伝子発現レベルでの発現変動、受容体の発現やシグナル伝達への影響、個体における変動などを、今後、検討する。

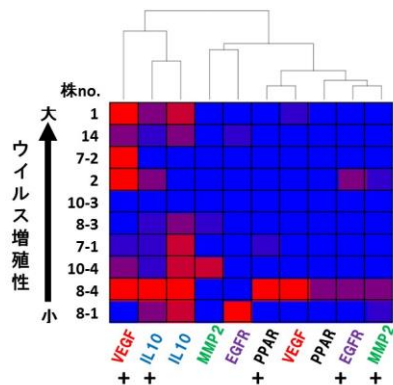


図4 樹立した胎盤栄養膜細胞株のウイルス増殖性とGPCMV感染に伴う妊娠関連マーカーの発現変動のクラスター解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kondo Hiroki, Koshizuka Tetsuo, Majima Ryuichi, Takahashi Keita, Ishioka Ken, Suzutani Tatsuo, Inoue Naoki	4. 巻 196
2. 論文標題 Characterization of a thiourea derivative that targets viral transactivators of cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 105207 ~ 105207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2021.105207	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 Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, Szpara ML, Vaz PK, Benko; M, Brandt CR, Bryant NA, Dastjerdi A, Dospoly A, Gompels UA, Inoue N, Jarosinski KW, Kaul R, Lacoste V, Norberg P, Origi FC, Orton RJ, Pellett PE, Schmid DS, Spatz SJ, Stewart JP, Trimpert J, Waltzek TB, Davison AJ	4. 巻 102
2. 論文標題 ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 1673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001673	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 Mimura Nobuko, Nagamatsu Takeshi, Morita Kazuki, Taguchi Ayumi, Toya Takashi, Kumasawa Keiichi, Iriyama Takayuki, Kawana Kei, Inoue Naoki, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 117
2. 論文標題 Suppression of human trophoblast syncytialization by human cytomegalovirus infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 200 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.12.011	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 Majima Ryuichi, Koshizuka Tetsuo, Inoue Naoki	4. 巻 65
2. 論文標題 The Guinea pig cytomegalovirus GP119.1 gene encodes an IgG binding glycoprotein that is incorporated into the virion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 28 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12867	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 Minegaki Naho, Koshizuka Tetsuo, Nishina Saeka, Kondo Hiroki, Takahashi Keita, Sugiyama Tsuyoshi, Inoue Naoki	4. 巻 43
2. 論文標題 The Carboxyl-Terminal Penta-Peptide Repeats of Major Royal Jelly Protein 3 Enhance Cell Proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1911 ~ 1916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00607	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 Kazuma, Majima Ryuichi, Takahashi Keita, Iwase Yoshihiko, Yamada Souichi, Satoh Keisuke, Koshizuka Tetsuo, Inoue Naoki	4. 巻 101
2. 論文標題 Identification and functional analyses of a cell-death inhibitor encoded by guinea pig cytomegalovirus gp38.1 in cell culture and in animals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 1270 ~ 1279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001493	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 Okumura Masaki, Matsuura-Miura Miku, Makino Reina, Miura Takuya, Noguchi Kazuma, Majima Ryuichi, Koshizuka Tetsuo, Inoue Naoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Enhancement of guinea pig cytomegalovirus infection by two endogenously expressed components of the pentameric glycoprotein complex in epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65545-5	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 -

1. 著者名 Koshizuka Tetsuo, Inoue Naoki	4. 巻 15
2. 論文標題 Activation of c-Jun by human cytomegalovirus UL42 through JNK activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232635	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 Razonable Raymund R, Inoue Naoki, Pinninti Swetha G, Boppana Suresh B, Lazzarotto Tiziana, Gabrielli Liliana, Simonazzi Giuliana, Pellett Philip E, Schmid D Scott	4. 巻 221
2. 論文標題 Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 S74 ~ S85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiz601	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 Ikuta Kazufumi, Koshizuka Tetsuo, Kanno Ryoko, Inoue Naoki, Kubo Takahiko, Koyano Shin, Suzutani Tatsuo	4. 巻 63
2. 論文標題 Evaluation of the indirect and IgM capture anti human cytomegalovirus IgM ELISA methods as confirmed by cytomegalovirus IgG avidity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12683	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18件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルス糖蛋白五量体による細胞指向性とウイルス遺伝子発現の抑制
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口佳祐, 高橋圭太, 馬島龍一, 石山貴皓, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルスワクチンの評価マーカーとしての抗体依存性細胞貪食に対する測定系構築および解析
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	岩瀬慶彦, 馬島龍一, 野口和真, 佐藤啓介, 小林祐希, 石山貴皓, 高橋圭太, 山口佳祐, 増田幸奈, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題	GPCMV BACに導入した9kbの欠失領域が個体での感染に与える影響とその領域にコードされる遺伝子産物
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	近藤紘生, 腰塚哲朗, 石岡賢, 錫谷達夫, 高橋圭太, 井上直樹
2. 発表標題	抗ヘルペスウイルス化合物147B3作用機序の解明
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	井上直樹
2. 発表標題	抗ヘルペス薬の臨床的課題と新規薬剤探索
3. 学会等名	日本薬学会第142年会 (招待講演)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	長野愛里香, 小栗(竹田)美瑛, 高橋圭太, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題	モルモット胎盤由来上皮細胞株におけるモルモットサイトメガロウイルスの感染性と宿主遺伝子発現の相関解析
3. 学会等名	日本薬学会第142年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 小島さやか, 山口佳祐, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットにおけるサイトメガロウイルス感染動態とサイトカイン産生の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野間早織, 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルス糖蛋白質Bの中和と型別に関するAD2領域を用いた血清学的検討
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルス感染に対するワクチンの必要性、その前臨床ならびに臨床開発の状況と問題点
3. 学会等名 第61回日本臨床ウイルス学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口佳祐, 高橋圭太, 馬島龍一, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットサイトメガロウイルスに対する抗体依存性細胞貪食の測定系構築
3. 学会等名 第32回日本薬学会微生物シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬島龍一, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットサイトメガロウイルスGP119.1のIgG結合機能解析
3. 学会等名 第32回日本薬学会微生物シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小河原瑛彦, 馬島龍一, 高橋圭太, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットサイトメガロウイルスに対する抗体依存性免疫応答: モルモットFc 受容体の解析
3. 学会等名 第32回日本薬学会微生物シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大林洋絵, 古賀悟, 長野愛里香, 奥村晃弘, 小栗弘大, 安部真央, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 ヒトサイトメガロウイルスの「五量体」を構成する糖タンパク質群を発現する細胞を抗原とした中和抗体誘導能の簡便な比較評価
3. 学会等名 第56回日本細菌学会中部支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口和真, 馬島龍一, 岩瀬慶彦, 山田壮一, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットサイトメガロウイルスがコードする細胞死抑制タンパクgp38.1の同定と培養細胞および動物個体における機能の解析
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 長島和希, 小林稜, 小栗弘大, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルスの感染効率に影響する宿主因子とウイルス多型の解析
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 奥村美紗貴, 牧野怜奈, 三浦(松浦)未来, 井上直樹
2. 発表標題 細胞指向性を決定する複合体の構成成分であるGP131とGP133の共発現によるモルモットサイトメガロウイルス感染の亢進に関する研究
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 古賀悟, 小栗弘大, 竹腰正隆, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 サイトメガロウイルスに対するワクチン候補抗原の至適化を目的としたヒト型抗体のスクリーニング系構築
3. 学会等名 第23回日本ワクチン学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤啓介, 野口和真, 高橋圭太, 山口佳祐, 岩瀬慶彦, 腰塚哲朗, 井上直樹
2. 発表標題 モルモットサイトメガロウイルスがコードする細胞死抑制タンパクgp38.3の培養細胞および動物個体における機能の解析
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岐阜薬科大学感染制御学研究室
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/kansen/>

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

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