

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07579

研究課題名(和文) E型肝炎ウイルスの受容体候補蛋白質の機能評価と感染許容性に関わる宿主因子の同定

研究課題名(英文) Functional evaluation of the candidate proteins of hepatitis E virus receptor and identification of host factors involved in the permissibility of infection

研究代表者

長嶋 茂雄 (Nagashima, Shigeo)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：60433116

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)：これまでの解析により、膜に覆われたE型肝炎ウイルス(eHEV)と膜に覆われていないE型肝炎ウイルス(neHEV)は、それぞれ別の蛋白質を感染受容体として利用していることが示唆されている。本研究では、粒子形態の異なる2種類のHEVの感染受容体の機能を評価するために、受容体候補蛋白質をノックアウトした細胞や安定発現した細胞を作製し、解析を行った。その結果、それぞれの受容体候補蛋白質がeHEVまたはneHEVの感染受容体と成り得ることが明らかとなった。また、HEVの細胞内侵入や細胞間伝播に必要な宿主蛋白質を同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HEVの感染受容体として同定された候補蛋白質の機能評価により、これらの蛋白質が、粒子形態の異なる2種類のHEVの受容体として機能していることが明らかとなった。E型肝炎に対する特異的な治療法が確立されていない現状にあって、HEVの感染初期過程に関与する宿主因子が明らかになったことで、抗ウイルス剤の開発など特異的な治療法の確立に向けた新たな研究基盤を構築できるものと考えられる。また、HEVの細胞内侵入ならびに細胞間伝播に重要な宿主蛋白質を同定することに成功した。これらの宿主蛋白質は、HEVに対する治療薬開発のための宿主側の創薬ターゲットと成り得ることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have suggested that membrane-associated hepatitis E virus (quasi-enveloped HEV : eHEV) and non-enveloped HEV (neHEV) utilize the different proteins as the receptors for infection. In this study, to evaluate the function of the receptors of eHEV and neHEV, we generated candidate receptor gene knockout cells or stable cell line that express candidate receptor proteins and analyzed virus replication using those cells. As a result, we revealed that each of the candidate receptor proteins could be a receptor for infection of eHEV or neHEV. We were also able to identify host proteins required for entry and intercellular spread of HEV.

研究分野：ウイルス学

キーワード：E型肝炎ウイルス 受容体 感染許容性 細胞内侵入 細胞間伝播 粒子形成

1. 研究開始当初の背景

E型肝炎は、E型肝炎ウイルス(HEV)の感染による急性肝炎であるが、劇症化することも報告されており、死亡例も認められる。一方で、臓器移植患者や免疫不全患者では、慢性感染を引き起こすことがある。わが国におけるE型肝炎の主な感染源は、家畜ブタや野生動物(イノシシ、シカ)の肉や内臓であるが、輸血によるHEV感染例も報告されている。しかしながら、現在までE型肝炎に対する特異的な治療法は確立されていない。

HEVのゲノムは約7,200塩基からなるプラス1本鎖RNAで、3つのオープンリーディングフレーム(ORF1, ORF2, ORF3)を有している。HEVは胆汁中や糞便中のウイルス粒子の物理化学的性状からノンエンベロップウイルスに分類されている。我々は、血液および培養上清由来のHEV粒子の表面には、宿主細胞のエンドソームに由来する脂質膜が存在することを見出した。さらに、HEVは細胞内の多胞体内腔へと出芽することにより粒子表面の膜構造を獲得し、多胞体内に共存するエクソソームとともに、エクソソーム分泌経路を利用して、宿主細胞を破壊することなくエンベロップウイルス様粒子として細胞外へと放出されることを明らかにした。このことから、生体内では膜に覆われた粒子(quasi-enveloped HEV: eHEV)と膜に覆われていない粒子(non-enveloped HEV: neHEV)の2種類の形態のHEV粒子が存在していることが明らかとなった。

その後の解析により、eHEVは、回復期血清(中和抗体)の存在下でも培養細胞への感染性を有しており、個々のキャプシドが脂質膜に完全に覆われた形態を取っていることが明らかとなった。このことから、eHEVの外側にはウイルスのORF2またはORF3蛋白質は露出しておらず、糞便(経口)と血液(輸血)による感染では粒子形態が異なるだけでなく、感染初期過程の分子機構も異なると考えられる。

2. 研究の目的

これまでの解析により、形態の異なる2種類のHEV粒子は、それぞれ別の蛋白質を感染受容体として利用していることが示唆されている。本研究では、それぞれの受容体候補蛋白質の受容体としての機能を解析し評価する。さらに、HEVの感染許容性を規定する宿主因子を同定し、HEVの増殖における役割を明らかにする。これによりHEVの増殖に必須な宿主因子とその機能が明らかとなり、抗HEV薬の開発に資する新たな知見が得られることが期待される。

3. 研究の方法

(1) 各種ノックアウト細胞は、CRISPR/Cas9システムを利用して作製した。薬剤による選択後、シングルセルクローニングにより得られた細胞株について、編集部位の配列を確認した。安定発現細胞は、episomal型ベクターを利用して作製した。薬剤による選択後、ウエスタンブロッティングにより、それぞれの受容体候補蛋白質の発現を確認した。これらの細胞に粒子形態の異なる2種類のHEVを接種し、培養上清中のHEV RNA量をリアルタイムRT-PCR法を用いて測定することにより、増殖能への影響を調査した。

(2) HEVの細胞内侵入効率は、レポーター遺伝子(nanoKAZ)を有する感染性の組換えHEV(HEV-nanoKAZ)¹⁾を用いて解析した。各種ノックアウト細胞にHEV-nanoKAZを接種し、感染4日後に細胞内のルシフェラーゼ活性を測定した。

(3) 細胞間伝播の解析は、HEVを接種した後、アガロースを含む培養液を重層し、感染4日後に蛍光抗体法によりウイルスのORF2およびORF3蛋白質を検出した。また、ウイルス感染巣を形成する細胞数から細胞間伝播への影響を解析した。

(4) HEVのORF2蛋白質に認められるモチーフ配列にアミノ酸置換を導入した変異RNAをPLC/PRF/5細胞にトランスフェクトし、培養上清中のHEV RNAを定量することにより、増殖への影響を調査した。また、GLucを導入したレプリコンを用いることにより、HEV RNA複製への影響を解析した。粒子形成への影響は、細胞抽出液を用いたショ糖密度勾配遠心ならびにimmunocapture real-time RT-PCR法により検討した。

(5) HEVのORF2蛋白質と宿主蛋白質Xの間の相互作用は、感染細胞またはORF2蛋白質発現細胞の抽出液を用いて共免疫沈降法により解析した。

4. 研究成果

(1) HEVの感染感受性を決定する受容体候補蛋白質の機能解析と評価

① 膜に覆われていないHEV(neHEV)の受容体候補蛋白質Gの機能解析

neHEVの受容体候補蛋白質として同定されたG蛋白質の受容体としての機能を評価した。CRISPR/Cas9システムを利用して候補蛋白質Gをノックアウトした細胞を作製した。この細胞に、eHEVを接種しても増殖に影響は認められなかったが、neHEVを接種したところ、HEVの増殖

が完全に抑制された。さらに、候補蛋白質 G をノックアウトした細胞では、neHEV 粒子の吸着効率の低下が認められた。一方、HEV レプリコンを用いて候補蛋白質 G ノックアウト細胞での HEV RNA の複製能を解析したが、影響は認められなかった。そこで、受容体候補蛋白質 G をノックアウトした細胞を用いて、再度、候補蛋白質 G を発現する安定発現細胞を作製した。この細胞に neHEV を接種した結果、効率の良い増殖が認められた。また、共免疫沈降法により、neHEV 粒子と候補蛋白質 G の相互作用を確認したところ、両者の間で結合が認められた。以上の結果から、受容体候補蛋白質 G が neHEV の感染受容体と成り得ることが明らかとなった。

② 膜に覆われた HEV (eHEV) の受容体候補蛋白質 B の機能解析

eHEV の受容体候補蛋白質として同定された B 蛋白質の受容体としての機能を評価した。CRISPR/Cas9 を用いて、候補蛋白質 B をノックアウトした PLC/PRF/5 細胞を作製し、eHEV の増殖能を解析した。その結果、negative control (NC) ノックアウト細胞では効率の良い HEV の増殖が認められたが、候補蛋白質 B をノックアウトした細胞では、HEV の増殖効率は顕著に低下した。さらに、低いウイルス感染価での接種実験では HEV の増殖が完全に抑制された。そこで、eHEV に非感受性であり、候補蛋白質 B を発現していない細胞を用いて、候補蛋白質 B を安定発現する細胞を作製し、感受性付与実験を行った。作製した細胞に eHEV を接種したところ、感染 8 日目まで培養上清中の HEV RNA の値が上昇し、一過性ではあるが非感受性細胞での HEV の増殖が認められた。以上の結果から、受容体候補蛋白質 B が eHEV の感染受容体と成り得ることが示唆された。

(2) 感染許容性を規定する宿主因子の同定とその機能解析

① HEV の増殖におけるタイトジャンクション蛋白質の機能解析

これまでに、粒子形態の異なる 2 種類の HEV の増殖にはタイトジャンクションの形成に関与する蛋白質 A が必要であることが明らかとなっている。そこで、CRISPR/Cas9 システムを利用して、タイトジャンクション蛋白質 A をノックアウトした細胞を作製した。この細胞に eHEV と neHEV を接種したところ、両者において増殖が認められなかった。一方、GLuc を搭載した HEV レプリコンを用いた解析により、タイトジャンクション蛋白質 A は HEV RNA の複製には影響しないことが示された。そこで、蛋白質 A ノックアウト細胞を用いて HEV の細胞内侵入および細胞間伝播への影響を解析した。細胞内侵入の解析には、新規に開発したレポーター遺伝子 (nanoKAZ) を有する感染性の組換え HEV (HEV-nanoKAZ) を利用した。その結果、蛋白質 A は eHEV の細胞内侵入に必要であることが明らかとなった。一方で、タイトジャンクション蛋白質 A は、neHEV の細胞内侵入には関与していなかった。そこで、細胞間伝播への影響を調査したところ、neHEV を接種したタイトジャンクション蛋白質 A ノックアウト細胞のウイルス感染巣内の細胞数は、NC ノックアウト細胞の細胞数よりも顕著に減少した。このことから、タイトジャンクション蛋白質 A は HEV の細胞間伝播に関与していることが明らかとなった。HEV 感染細胞内には、eHEV 粒子が多胞体内に、neHEV 粒子が細胞質内に存在している。本研究では、ORF3 欠変異体を用いることにより、neHEV が細胞間伝播に関与していることを示した。

② HEV の増殖における宿主蛋白質 X の機能解析

HEV の ORF2 蛋白質には、さまざまな遺伝子型間で高度に保存されたモチーフ配列が存在する。そして、このモチーフ配列のアミノ酸置換は、HEV RNA の複製には影響を与えなかったが、ウイルスの増殖を阻害することが明らかとなった。また、これらの変異体では、ショ糖密度勾配遠心ならびに immunocapture real-time RT-PCR 法による解析において、細胞内にウイルス粒子を検出することができなかった。さらに、細胞抽出液を用いて、ウエスタンブロッティングを行った結果、野生型 RNA をトランスフェクトした細胞では、主にウイルス粒子を形成する ORF2c が検出されたのに対して、変異 RNA を導入した細胞では主に分泌型の ORF2s が検出された。以上に結果から、ORF2 蛋白質に認められるモチーフ配列は、ウイルスの粒子形成に重要であることが明らかとなった。

次に、このモチーフ配列と結合することが報告されている宿主蛋白質 X との相互作用を共免疫沈降法により解析した結果、両者の間で結合が認められた。一方、モチーフ配列を置換した ORF2 蛋白質では、宿主蛋白質 X との結合能が低下した。以上の結果から、宿主蛋白質 X は ORF2 蛋白質に高度に保存されたモチーフと特異的に結合していることが示された。そこで、CRISPR-Cas9 を用いて、宿主蛋白質 X をノックアウトした PLC/PRF/5 細胞を作製した。その結果、宿主蛋白質 X ノックアウト細胞では、HEV RNA の複製に影響は与えなかったが、培養上清中の HEV RNA が増加せず、増殖が認められなかった。そこで、HEV-nanoKAZ を用いて、HEV の細胞内侵入における宿主蛋白質 X の必要性を調査した。宿主蛋白質 X ノックアウト細胞に eHEV-nanoKAZ または neHEV-nanoKAZ を接種し、細胞内のルシフェラーゼ活性を測定した結果、NC ノックアウト細胞と比較して、ルシフェラーゼ活性の著しい低下が認められた。以上の結果から、宿主蛋白質 X は eHEV および neHEV の細胞内侵入に重要であることが明らかとなった。一方で、モチーフ配列を介する ORF2 蛋白質と宿主蛋白質 X との相互作用の存在が示唆されたが、HEV の粒子形成における宿主蛋白質 X の機能については、さらに解析が必要である。

感染の初期過程は、それぞれのウイルスに固有の宿主域や標的組織を決定するために重要な

役割を果たしている。E 型肝炎に対する特異的な治療法が確立されていない現状にあって、HEV の感染初期過程に関与する宿主因子が明らかになったことで、抗ウイルス剤の開発など特異的な治療法の確立に向けた新たな研究基盤を構築できるものと考えられる。また、ウイルス増殖の許容性に関与する HEV と宿主因子の相互作用の解析は、抗 HEV 薬開発の標的分子の発見に繋がることが期待される。

<引用文献>

- 1) Primadharsini PP, Nagashima S, Nishiyama T, Takahashi M, Murata K, Okamoto H. Development of Recombinant Infectious Hepatitis E Virus Harboring the nanoKAZ Gene and Its Application in Drug Screening. J Virol. 96(6):e0190621. 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Primadharsini Putu Prathiwi, Nagashima Shigeo, Okamoto Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanism of Cross-Species Transmission, Adaptive Evolution and Pathogenesis of Hepatitis E Virus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13050909	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 Nishizawa Tsutomu, Takahashi Masaharu, Tsatsralt-Od Bira, Nyamdavaa Khurelbaatar, Dulmaa Nyamkhuu, Osorjin Byankhuu, Tseren-Ochir Erdene-Ochir, Sharav Tumenjargal, Bayasgalan Chimedtseren, Sukhbaatar Boldbaatar, Nagashima Shigeo, Murata Kazumoto, Okamoto Hiroaki	4. 巻 299
2. 論文標題 Identification and a full genome analysis of novel camel hepatitis E virus strains obtained from Bactrian camels in Mongolia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198355	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 Kobayashi Tominari, Takahashi Masaharu, Ohta Satoshi, Nagashima Shigeo, Primadharsini Putu Prathiwi, Mulyanto, Kunita Satoshi, Murata Kazumoto, Okamoto Hiroaki	4. 巻 302
2. 論文標題 Production of capsid proteins of rat hepatitis E virus in Escherichia coli and characterization of self-assembled virus-like particles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198483	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 Takahashi Masaharu, Nishizono Akira, Kawakami Manri, Fukui Emiko, Isogai Emiko, Matsuoka Hiroyuki, Yamamoto Seigo, Mizuo Hitoshi, Nagashima Shigeo, Murata Kazumoto, Okamoto Hiroaki	4. 巻 308
2. 論文標題 Identification of hepatitis E virus in wild sika deer in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198645	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 Primadharsini Putu Prathiwi, Nagashima Shigeo, Nishiyama Takashi, Takahashi Masaharu, Murata Kazumoto, Okamoto Hiroaki	4. 巻 96
2. 論文標題 Development of Recombinant Infectious Hepatitis E Virus Harboring the nanoKAZ Gene and Its Application in Drug Screening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e0190621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/jvi.01906-21	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 Sato Naoto, Watanabe Shunji, Miura Kouichi, Morimoto Naoki, Takaoka Yoshinari, Nomoto Hiroaki, Isoda Norio, Nagashima Shigeo, Takahashi Masaharu, Okamoto Hiroaki, Yamamoto Hironori	4. 巻 92
2. 論文標題 Clinical and virologic features of hepatitis E virus infection at a university hospital in Japan between 2000 and 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 3572 ~ 3583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.26248	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 Takahashi Masaharu, Nishizawa Tsutomu, Sato Yukihiro, Miyazaki Shinichi, Aikawa Tatsuya, Ashida Kozo, Tamaru Tomoko, Oguro Kunihiro, Hayakawa Fumihiro, Matsuoka Hiroyuki, Ozaki Hideaki, Kodera Yuuji, Irokawa Masahiko, Hirose Hideo, Nagashima Shigeo, Kawakami Manri, Mizuo Hitoshi, Okamoto Hiroaki, Murata Kazumoto	4. 巻 287
2. 論文標題 Prevalence and genotype/subtype distribution of hepatitis E virus (HEV) among wild boars in Japan: Identification of a genotype 5 HEV strain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198106 ~ 198106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2020.198106	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 Nishizawa Tsutomu, Takahashi Masaharu, Tsatsralt-Od Bira, Nyamdavaa Khurelbaatar, Dulmaa Nyamkhuu, Osorjin Byankhuu, Tseren-Ochir Erdene-Ochir, Sharav Tumenjargal, Bayasgalan Chimedtseren, Sukhbaatar Boldbaatar, Nagashima Shigeo, Murata Kazumoto, Okamoto Hiroaki	4. 巻 299
2. 論文標題 Identification and a full genome analysis of novel camel hepatitis E virus strains obtained from Bactrian camels in Mongolia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198355 ~ 198355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198355	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 Nishiyama T, Kobayashi T, Jirintai S, Kii I, Nagashima S, Primadharsini PP, Nishizawa T, Okamoto H.	4. 巻 270
2. 論文標題 Screening of novel drugs for inhibiting hepatitis E virus replication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virological Methods	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.jviromet.2019.04.017	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 Nakano T, Okano H, Takahashi M, Nagashima S, Shiraki K, Oya Y, Inoue H, Ohmori S, Tsukimoto M, Satoshi I, Fujimoto S, Kobayashi M, Yamawaki M, Kumagai M, Ninomiya J, Maekawa T, Kojima Y, Araki J, Hamaoka S, Horiike S, Yoshimura H, Takeuchi K, Itoh K, Akachi S, Uraki S, Yamamoto N, Ogura S, Sugimoto K, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Changing clinical and molecular characteristics of hepatitis E virus infection in Mie Prefecture, Japan: Disappearance of indigenous subtype 3e strains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1003~1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13357	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 Primadharsini PP, Nagashima S, Okamoto H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 456~456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11050456	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 Owada Y, Oshiro Y, Inagaki Y, Harada H, Fujiyama N, Kawagishi N, Yagisawa T, Usui J, Akutsu N, Itabashi Y, Saito K, Watarai Y, Ichimaru N, Imamura R, Kyakuno M, Ide K, Shibuya Y, Okabe Y, Ono M, Sasaki K, Shiose A, Yamagishi K, Ohnishi H, Nagashima S, et al.	4. 巻 104
2. 論文標題 A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis in Heart and Kidney Transplant Recipients in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 437~444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002801	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 Okano H, Nakano T, Ito R, Tanaka A, Hoshi Y, Matsubayashi K, Asakawa H, Nose K, Tsuruga S, Tochio T, Kumazawa H, Isono Y, Tanaka H, Matsusaki S, Sase T, Saito T, Mukai K, Nishimura A, Kawakami K, Nagashima S, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 The spontaneous clearance of hepatitis E virus (HEV) and emergence of HEV antibodies in a transfusion-transmitted chronic hepatitis E case after completion of chemotherapy for acute myeloid leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-01024-3	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 Nishiyama T, Kobayashi T, Jirintai S, Nagashima S, Primadharsini PP, Nishizawa T, Okamoto H.	4. 巻 170
2. 論文標題 Antiviral candidates against the hepatitis E virus (HEV) and their combinations inhibit HEV growth in in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 104570 ~ 104570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2019.104570	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 Murata K, Kang JH, Nagashima S, Matsui T, Karino Y, Yamamoto Y, Atarashi T, Oohara M, Uebayashi M, Sakata H, Matsubayashi K, Takahashi K, Arai M, Mishiro S, Sugiyama M, Mizokami M, Okamoto H.	4. 巻 125
2. 論文標題 IFN- 3 as a host immune response in acute hepatitis E virus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 154816 ~ 154816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2019.154816	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 Primadharsini PP, Nagashima S, Takahashi M, Kobayashi T, Nishiyama T, Nishizawa T, Yasuda J, Mulyanto, Okamoto H.	4. 巻 278
2. 論文標題 Multivesicular body sorting and the exosomal pathway are required for the release of rat hepatitis E virus from infected cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 197868 ~ 197868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2020.197868	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

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shigeo Nagashima、Putu Prathiwi Primadharsini、Masaharu Takahashi、Hiroaki Okamoto、Kazumoto Murata
2. 発表標題 Functional analysis of a highly conserved YXX motif in the ORF2 protein of hepatitis E virus
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 Shigeo Nagashima、Putu Prathiwi Primadharsini、Tominari Kobayashi、Masaharu Takahashi、Hiroaki Okamoto
2. 発表標題 The tight junction protein ZO-1 is necessary for growth of hepatitis E virus in cultured cells
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門 ホームページ http://www.jichi.ac.jp/virology/
--

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