

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22353

研究課題名(和文) 脳の高次機能解析のための神経細胞内局所翻訳型ウイルスベクターの開発及び応用

研究課題名(英文) Development of virus-based vector for local translation in neuron to analyze high-order brain function

研究代表者

好井 健太郎 (YOSHII, Kentaro)

長崎大学・感染症共同研究拠点・教授

研究者番号：50421988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：長く伸びる神経突起を持つ神経細胞では、一部のmRNAを細胞体で翻訳するのではなく、神経突起上に輸送し、刺激に応じて局所的に翻訳し蛋白を供給しており、この機能が、脳における認知・記憶・学習等の高次生命機能に重要であると考えられている。本研究では、特定の神経向性フラビウイルスでは、ウイルスRNAが神経突起内を局所翻訳機構により輸送・翻訳されている事を利用して、局所翻訳特異的な発現ベクターの開発を目的として、外来遺伝子を発現する組換えウイルスを作成した。作成したウイルスにより、脳内において外来遺伝子の発現が認められ、局所翻訳特異的な発現ベクターとして応用可能である事が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで脳の高次機能における局所翻訳の重要性は指摘されていたものの、生体レベルで諸因子の機能を解析するには遺伝子改変動物の使用以外に方法は無く、解析が困難であった。本研究の成果を基盤として任意の局所翻訳因子の発現が可能になれば、これまで解析が困難であった諸因子の局所翻訳における詳細な機能解析が容易に行えるようになり、脳の高次機能制御に関わる重要な基盤情報収集が飛躍的に進むと期待される。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that mRNAs are transported and locally translated in neuronal dendrites. Transport of the mRNA and local translation in neuronal dendrites have been shown to be important for neurogenesis and the plasticity of the synaptic communication. Furthermore, disruption of the neuronal granule system has been shown to be involved in mental retardation and neurodegenerative diseases. In this study, we focused on a neuro-tropic flavivirus which uses the mRNA transport mechanism for the viral RNA transport in dendrites, and tried to apply it to vector for local protein translation in neurons. We constructed a reported virus which expressed heterologous genes, and mice were infected with the virus. The heterologous gene was successfully expressed in the brain indicating that the virus can be applied for the development of the virus vector for local translation in dendrites of neurons.

研究分野：獣医学

キーワード：局所翻訳 フラビウイルス ウイルスベクター 脳の高次機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

通常の細胞において、mRNA は細胞質で蛋白へと翻訳され、翻訳された蛋白が適宜輸送される。しかし、長く伸びる神経突起を持つ神経細胞では、膨大な数のシナプス刺激に対して即応的な応答をするために、mRNA を神経突起上まで運んでおき、刺激に応じて局所的に翻訳する(局所翻訳制御)ことが近年明らかになり注目を浴びている。

この局所翻訳制御が、脳における認知・記憶・学習等の高次生命機能を支えており、この機能の異常と様々な神経変性疾患や機能性精神疾患との関連性が指摘されている。しかし、どの mRNA が、どのように輸送・局所翻訳され、どう神経機能を制御するか等、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。

その原因として、実験的に神経細胞内での局所翻訳をコントロールすることが困難である事が大きい。通常の発現ベクターを用いて局所翻訳される因子を発現させても、細胞体内で蛋白が合成され、シナプス刺激に応じた神経突起内での局所翻訳を再現できないためである。

そのような中、神経向性ウイルスの感染も脳の高次機能障害を引き起こすが、研究代表者達はその過程において、特定のフラビウイルスは局所翻訳制御機構をハイジャックすることでウイルス遺伝子 RNA を輸送・翻訳している事を明らかにした。(引用文献 1)。

この事から、この局所翻訳利用のメカニズムを解析し、研究代表者が構築してきたウイルス粒子の組換え技術を組み合わせることで、局所翻訳特異的な発現ベクターとして応用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

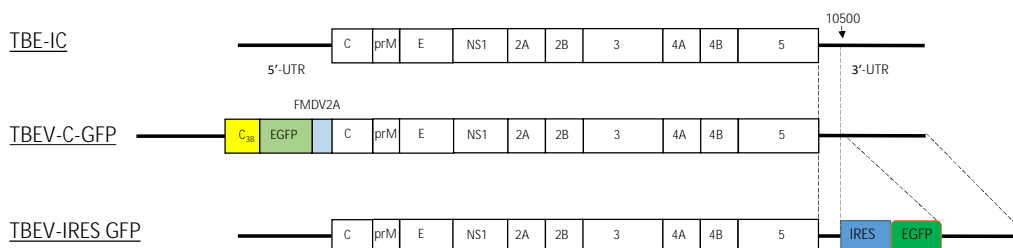
上記の背景及びこれまでの研究成果を基に、本研究では、特定のフラビウイルスが保有するウイルス RNA による局所翻訳利用のメカニズムに着目し、このような性質を利用した発現ベクターの構築を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 外来遺伝子発現組換えダニ媒介性脳炎ウイルスの作製

ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)の感染性 cDNA(引用文献 2)を元に、5' 非翻訳領域(5' -UTR)と C 蛋白領域の間に EGFP 遺伝子を挿入した。GFP 遺伝子の 5' 末端には C 蛋白の一部のアミノ酸をコードする塩基配列が付加した。さらに、GFP 遺伝子の 3' 末端には口蹄疫ウイルスの autoproteolytic peptide (2A) の配列を付加した(TBEV-C-GFP: 図 1)。

図1. 作製したレポーターウイルスのゲノム構造



また、3' 非翻訳領域(3' -UTR)の TBEV のウイルス株間で多様性が認められる領域(引用文献 3)に、CAP 非依存的に翻訳を行えるように、internal ribosome entry site (IRES) 配列及びその下流に GFP 遺伝子を挿入したのもも作製した(TBEV-IRES GFP)。

作製した感染性 cDNA を元に、レポーター遺伝子として GFP を発現する TBEV を再構築した。

(2) ウイルスの増殖性、病原性解析

作製したウイルスを、BHK 細胞(ハムスター腎臓由来)に感染させ、経時的に培養上清を回収した。培養上清中のウイルスは、BHK 細胞を用いたブランクアッセイにより力価を測定した。

また BHK 細胞において複数回ウイルスの継代培養を行い、各継代毎にウイルスの力価測定、外来遺伝子の発現状態の解析を行った。

また、C57BL/6J マウスに皮下接種(1,000 pfu)し、病原性の解析を行った。ウイルス接種マウスを 28 日間観察し、体重の変化及び臨床症状を記録した。またウイルス接種後、経時的にマウスを安楽死させ、血液、脾臓、脳を採材し、各臓器中のウイルス力価を測定し体内でのウイルス動態を解析した。さらに、ウイルス脳内における外来遺伝子の発現状態の解析を行った。

4. 研究成果

(1) レポーターウイルスによる外来遺伝子の発現

各レポーターウイルスを BHK 細胞へと感染させ、48 時間後に、感染細胞での GFP およびウイルス蛋白質の発現の確認を行った(図 2)。TBEV-C-GFP ではウイルス蛋白質が発現しているほと

んど全ての細胞で GFP の発現がみられた。一方、TBEV-IRES GFP ではウイルス蛋白質の発現はみられるものの、一部の細胞でしか GFP の発現は見られなかった

各レポーターウイルスの安定性を検討するため、培養上清を新しい BHK 細胞へと感染させていき、5 代継代した後の細胞 (P5) における蛋白質の発現を調べた。P1 細胞の時点でほとんど GFP の発現が見られなかった TBEV-IRES GFP に対して、TBEV-C-GFP では P5 細胞においても GFP の発現がほぼ全ての細胞で見られた。

以上の結果から、レポーター遺伝子を 5' 非翻訳領域 (5' -UTR) と C 蛋白領域の間に挿入した場合に、継代を重ねた際にも GFP の発現が認められたため、以降はこれを元に実験を行った。

培養細胞におけるウイルスの増殖性を検討するために、レポーターウイルスと元の組換えウイルス (TBEV-IC) を MOI=0.01 となるように BHK 細胞へ接種し、接種後 24、48、72 時間後に細胞培養上清を回収し、上清中のウイルスの力価を求めた (図 3)。

TBEV-IC 感染細胞のウイルス力価は感染 48 時間後に 1.6×10^8 pfu/ml と最大に達したのに対し、TBEV-C-GFP は感染 72 時間後に 6.2×10^7 pfu/ml と最大に達し、TBEV-IC と比較すると、感染 24 時間の時点で有意に低い力価を示し ($P < 0.01$)、また、48 時間時点でも低い傾向を示していた。

以上のことから、作製したレポーターウイルスはそれぞれの親株と比較すると増殖性が低下していることが示された。

(2) マウスモデルにおけるウイルスの病原性の検討

マウスモデルにおけるウイルスの病原性を比較解析するために、TBEV-IC または TBEV-C-GFP を 5 週齢の C57BL/6J マウスにそれぞれ 10^3 pfu 皮下接種した。接種後経時的に体重変化を測定し、症状の有無を確認した (表 1)。

TBEV-IC を接種したマウスにおいては、大幅に体重の減少が認められ、眼瞼の痂皮などがみられ、発症後は 3 日以内に死亡した。TBEV-C-GFP を接種したマウスでは、死亡した個体については、TBEV-IC とほぼ同様の経過をたどり死亡した。発症率、死亡率はそれぞれ 67%、53% であり、生存日数も Sofjin-IC と比較すると延長しており、病原性の低下がみられた。

TBEV-C-GFP を接種し死亡したマウスの脳では、GFP の蛍光が確認された (図 4)。また、死亡マウスの脳乳剤を接種した BHK 細胞において focus assay を行ったところ、100% のウイルス focus で GFP が発現しており、欠損のない TBEV-C-GFP ウイルスが死亡したマウスの脳内で増殖し、GFP を発現していることが示された。

ウイルスの病原性の相違を生じる原因を解析するために、ウイルスを感染させたマウスの臓器を採取し、ウイルス力価を測定することで、マウ 4 の臓器におけるウイルス分布を調べた。TBEV-IC 接種マウスの血清では、3 日目に 6.8×10^3 pfu と最も高いウイルス力価が観察された。その後血清中のウイルス力価は減少し、ウイルス接種後 9 日目にはウイルス血症は確認されなかった。脾臓では接種後 6 日目に最もウイルスが増殖し、 3.2×10^4 pfu/ml のウイルスが検出され、その後減少していった。マウス脳内では接種後 3 日目からウイルスが検出された。その後、脳内のウイルス力価は上昇し 9 日目には、 8.0×10^8 pfu/ml と非常に高いウイルス力価が観察された。

TBEV-C-GFP 接種マウスの血清では、15 日目までの観察期間中ウイルス血症は見られなかった。脾臓においては 6 日目、12 日目にそれぞれ一匹のみでウイルス力価の上昇が観察され、それぞれ 600 pfu/ml と 800 pfu/ml であり、親株と比較して低い値だった。脳においても同様で、9 日目、12 日目、15 日目でそれぞれ一匹のみでウイルス力価の上昇が見られた。その他の個体については脾臓、脳どちらにおいてもウイルス力価の上昇は一切見られなかった。

以上の結果より、Sofjin-C28 GFP 接種マウスでは末梢における十分なウイルスの増殖がみられず、その結果、脳内への進入やウイルス増殖性に影響を及ぼし病原性が低下していたことが示唆された。

以上の結果から、本研究では TBEV のレポーターウイルスの作製を試み、レポーター遺伝

図2.レポーターウイルス感染細胞でのGFP発現

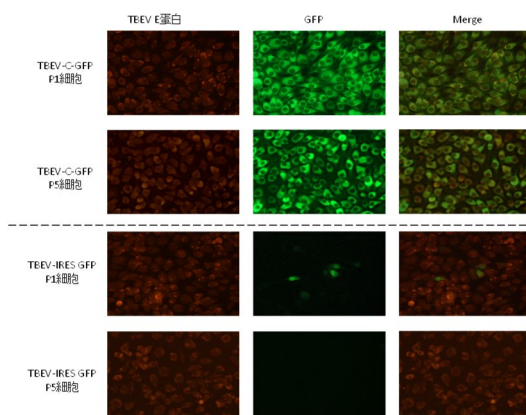


図3. BHK細胞におけるレポーターウイルスの増殖性

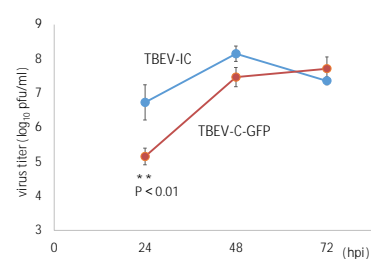
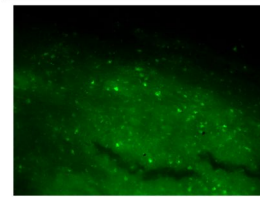


表1.レポーターウイルス皮下接種マウスにおける病原性

	有病率	平均発症日数 (day ± S.D.)	平均生存日数 (day ± S.D.)	死亡率
TBEV-IC	100%	7.7 ± 0.8日	9.0 ± 1.5日	100%
TBEV-C-GFP	67%	13 ± 3.7日	14 ± 3.7日	53%

図4.レポーターウイルス感染マウスの脳内でのGFP発現



子の安定性及びウイルスの基本生物性状への影響を解析した。挿入遺伝子や、ウイルスゲノム内への挿入位置を検討することでレポーターウイルスとして利用可能であることを示した。今後は改良を加えていくことで、局所翻訳特異的な発現ベクターとしての応用が期待される。

引用文献

- (1) Hirano M, Muto M, Sakai M, Kondo H, Kobayashi S, Kariwa H, Yoshii K (2017) Dendritic transport of tick-borne flavivirus RNA by neuronal granule affects development of the neurological disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114:9960-9965 doi: 10.1073/pnas
- (2) Hayasaka D, Gritsun TS, Yoshii K, Ueki T, Goto A, Mizutani T, Kariwa H, Iwasaki T, Gould EA, Takashima I (2004) Amino acid changes responsible for attenuation of virus neurovirulence in an infectious cDNA clone of the Oshima strain of tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol* 85: 1007-18
- (3) Mandl CW, Holzmann H, Meixner T, Rauscher S, Stadler PF, Allison SL, Heinz FX (1998) Spontaneous and engineered deletions in the 3' noncoding region of tick-borne encephalitis virus: construction of highly attenuated mutants of a flavivirus. *Journal of virology* 72:2132-2140

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kobayashi Shintaro, Kaneko Chisato, Kawakami Ryoko, Hasebe Rie, Sawa Hirofumi, Yoshii Kentaro, Kariwa Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Amino acid 159 of the envelope protein affects viral replication and T-cell infiltration by West Nile virus in intracranial infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64199-7	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 Yoshii Kentaro, Takahashi-Iwata Ikuko, Shirai Shinichi, Kobayashi Shintaro, Yabe Ichiro, Sasaki Hidenao	4. 巻 8
2. 論文標題 A Retrospective Epidemiological Study of Tick-Borne Encephalitis Virus in Patients with Neurological Disorders in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1672 ~ 1672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8111672	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 Haviernik Jan, Eyer Ludek, Yoshii Kentaro, Kobayashi Shintaro, Cerny Jiri, Nougairde Antoine, Driouich Jean-Slim, Volf Jiri, Palus Martin, de Lamballerie Xavier, Gould Ernest A., Ruzek Daniel	4. 巻 185
2. 論文標題 Development and characterization of recombinant tick-borne encephalitis virus expressing mCherry reporter protein: A new tool for high-throughput screening of antiviral compounds, and neutralizing antibody assays	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 104968 ~ 104968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2020.104968	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 Hernandez Emmanuel Pacia, Talactac Melbourne Rio, Vitor Rodel Jonathan Santos, Yoshii Kentaro, Tanaka Tetsuya	4. 巻 214
2. 論文標題 An Ixodes scapularis glutathione S-transferase plays a role in cell survival and viability during Langat virus infection of a tick cell line	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Tropica	6. 最初と最後の頁 105763 ~ 105763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actatropica.2020.105763	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 Talactac Melbourne Rio, Hernandez Emmanuel Pacia, Hatta Takeshi, Yoshii Kentaro, Kusakisako Kodai, Tsuji Naotoshi, Tanaka Tetsuya	4. 巻 119
2. 論文標題 The antiviral immunity of ticks against transmitted viral pathogens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental & Comparative Immunology	6. 最初と最後の頁 104012 ~ 104012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dci.2021.104012	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 Harima Hayato, Orba Yasuko, Torii Shiho, Qiu Yongjin, Kajihara Masahiro, Eto Yoshiki, Matsuta Naoya, Hang 'ombe Bernard M., Eshita Yuki, Uemura Kentaro, Matsuno Keita, Sasaki Michihito, Yoshii Kentaro, Nakao Ryo, Hall William W., Takada Ayato, Abe Takashi, Wolfinger Michael T., Simuunza Martin, Sawa Hirofumi	4. 巻 11
2. 論文標題 An African tick flavivirus forming an independent clade exhibits unique exoribonuclease-resistant RNA structures in the genomic 3'-untranslated region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84365-9	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 Sasaki Kenta, Honma Masaru, Nakao Minoru, Sasaki Mizuki, Hashimoto Yoshio, Ishida Yamamoto Akemi, Yoshii Kentaro	4. 巻 online
2. 論文標題 Survey to detect tick borne encephalitis virus from human feeding ticks in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15865	査読の有無 無
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 YOSHII Kentaro	4. 巻 81
2. 論文標題 Epidemiology and pathological mechanisms of tick-borne encephalitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 343 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0373	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 Zhang Qiuyan, Li Na, Deng Chenglin, Zhang Zherui, Li Xiaodan, Yoshii Kentaro, Ye Hanqing, Zhang Bo	4. 巻 34
2. 論文標題 Trans Complementation of Replication-defective Omsk Hemorrhagic Fever Virus for Antiviral Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virologica Sinica	6. 最初と最後の頁 412 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12250-019-00109-0	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 該当する

1. 著者名 Shimoda Hiroshi, Hayasaka Daisuke, Yoshii Kentaro, Yokoyama Mayumi, Suzuki Kazuo, Kodera Yuuji, Takeda Tsutomu, Mizuno Junko, Noguchi Keita, Yonemitsu Kenzo, Minami Shohei, Kuwata Ryusei, Takano Ai, Maeda Ken	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of a novel tick-borne flavivirus and its serological surveillance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ticks and Tick-borne Diseases	6. 最初と最後の頁 742 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2019.03.006	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 Wastika Christida E., Sasaki Michihito, Yoshii Kentaro, Anindita Paulina D., Hang 'ombe Bernard M., Mweene Aaron S., Kobayashi Shintaro, Kariwa Hiroaki, Carr Michael J., Hall William W., Eshita Yuki, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi	4. 巻 164
2. 論文標題 Serological evidence of Zika virus infection in non-human primates in Zambia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-019-04302-0	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi Shintaro, Yoshii Kentaro, Phongphaew Wallaya, Muto Memi, Hirano Minato, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi, Kariwa Hiroaki	4. 巻 16
2. 論文標題 West Nile virus capsid protein inhibits autophagy by AMP-activated protein kinase degradation in neurological disease development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1008238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008238	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 Yuji, Kobayashi Shintaro, Ishizuka Mariko, Hirano Minato, Muto Memi, Nishiyama Shoko, Kariwa Hiroaki, Yoshii Kentaro	4. 巻 101
2. 論文標題 Characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from a tick in central Hokkaido in 2017	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 497 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001400	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 Kusakisako Kodai, Morokuma Haruki, Talactac Melbourne Rio, Hernandez Emmanuel Pacia, Yoshii Kentaro, Tanaka Tetsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 A Peroxiredoxin From the Haemaphysalis longicornis Tick Affects Langat Virus Replication in a Hamster Cell Line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.00007	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 Ikebuchi Ryoyo, Isaac Alfred W., Yoshii Kentaro, Doulabi Ehsan Manouchehri, Lof Liza, Azimi Alireza, Chen Lei, Fredolini Claudia, Gallini Radiosa, Landegren Ulf, Kamali-Moghaddam Masood	4. 巻 525
2. 論文標題 Human proteins incorporated into tick-borne encephalitis virus revealed by in situ proximity ligation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 714 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.143	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

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Fumihiro Kodama, Atsushi Nagasaka, Shintaro Kobayashi, Kentaro Yoshii
2. 発表標題 Immunogenicity and safety of tick-borne encephalitis vaccine against the Oshima strain of Far-Eastern subtype in Hokkaido Japan
3. 学会等名 22nd ISW-TBE (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kentaro Yoshii
2. 発表標題 The Epidemiology of TBE in Japan
3. 学会等名 22nd ISW-TBE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山祥子、好井健太郎、伊藤直人
2. 発表標題 マダニ由来培養細胞での逆転写酵素の発現とダニ媒介性ウイルス由来DNAの産生
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 深野紗代、小林進太郎、苅和宏明、好井健太郎
2. 発表標題 siRNAによるダニ媒介性フラビウイルスの増殖抑制の検討
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林進太郎、川上怜子、好井健太郎、苅和宏明
2. 発表標題 ウエストナイルウイルス感染で認められるユビキチンの蓄積に関わるウイルス因子の特定
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前園佳祐、小林進太郎、好井健太郎、苅和宏明
2. 発表標題 ウエストナイルウイルス感染の特異性の高い新規血清診断系の開発
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋健斗、小林進太郎、好井健太郎、吉松組子、苅和宏明
2. 発表標題 抗核蛋白質抗体を用いた各種ハンタウイルス抗原の新規検出法の確立
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 日本におけるダニ媒介性脳炎：この10年での状況の変化を踏まえて
3. 学会等名 第 20 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 死に至るダニ媒介性感染症「ダニ媒介性脳炎：流行実態の解明・対策に向けた取り組み」
3. 学会等名 第3回北海道獣医師会・北海道医師会連携シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumihiko Kodama, Atsushi Nagasaka, Kentaro Yoshii
2. 発表標題 Immunogenicity and safety of tick-borne encephalitis vaccine against the Oshima strain of Far-Eastern subtype in Hokkaido, Japan
3. 学会等名 The 29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Melbourne Rio Talactac, Kentaro Yoshii, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Elucidation of the role of a glutathione S-transferase (GST) during langkat virus (LGTV) infection of Ixodes scapularis-derived tick cells (ISE6)
3. 学会等名 第27回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題
3. 学会等名 第23回日本渡航医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉文宏、永坂敦、好井健太郎
2. 発表標題 2017～2019年の北海道におけるダニ媒介性脳炎ワクチンの有効性と安全性の検討
3. 学会等名 第23回日本渡航医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 神経向性フラビウイルスによる神経細胞局所翻訳機構のハイジャックと病態発現
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎の最新知見：北海道に常在する感染症として
3. 学会等名 第70回北海道獣医師大会・令和元年度獣医学術北海道地区学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題
3. 学会等名 第29回日本外来小児科学会年次集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山祥子、平野港、武藤芽未、神原真生、小林進太郎、神谷巨、苅和宏明、好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎ウイルス由来非コードRNAと相互作用するマダニ宿主蛋白質の同定及び機能解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上智、好井健太郎、兼子千穂、桐野有美、矢野さやか、堀田明豊、三澤尚明
2. 発表標題 狂犬病対応ガイドラインを利用した自治体の狂犬病対策に係る研修とワールドカフェ形式を取り入れたアクティブラーニングによる演習の成果等に関する報告
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋侑嗣、小林進太郎、石塚万里子、中尾亮、苅和宏明、好井健太郎
2. 発表標題 2017、2018年に北海道道央地域のヤマトマダニから分離されたダニ媒介性脳炎ウイルスの性状解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木健矢、小林進太郎、好井健太郎、苅和宏明
2. 発表標題 ウエストナイルウイルスのカプシドタンパク質とAMPKの相互作用の解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中塚聖菜、原田真緒、山形幸、辻本絢香、好井健太郎、染谷梓、前田秋彦
2. 発表標題 トゴトウイルス感染に伴うハムスターの病態発現の解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻本絢香、好井健太郎、染谷梓、前田秋彦
2. 発表標題 トゴトウイルスのマウスへの馴化
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林進太郎、金子知里、川上怜子、長谷部理絵、澤洋文、好井健太郎、苅和宏明
2. 発表標題 エンペロープタンパク質のアミノ酸変異によるウエストナイルウイルスの増殖および病態形成への影響
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本暁彦、大田寛、好井健太郎、矢吹悠久美、笹岡一慶、大菅辰幸、佐々木東、森下啓太郎、滝口満喜
2. 発表標題 猫の新規炎症マーカー、ロイシンリッチ 2 糖蛋白質 (LRG) の測定系構築の試み
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題
3. 学会等名 第57回全国大学保健管理研究集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 日本におけるダニ媒介性脳炎の現状と課題
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好井健太郎
2. 発表標題 ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐賀由美子、好井健太郎、稲畑良、長谷川澄代、鳶田嵩久、稲崎倫子、板持雅恵、小淵正次、大石和徳
2. 発表標題 富山県におけるイノシシのダニ媒介性脳炎ウイルス抗体保有状況調査
3. 学会等名 第74回 日本衛生動物学会西日本支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayato Harima, Shiho Torii, Yongjin Qiu, Masahiro Kajihara, Yoshiki Eto, Yasuko Orba, Yuki Eshita, Barnard M Hang'ombe, Kentaro Yoshii, Martin Simunza, Hirofumi Sawa.
2. 発表標題 A novel tick-borne flavivirus discovered in Zambia is closely related to Ngoye virus, representing a distinct lineage within the genus Flavivirus.
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 高橋侑嗣、小林進太郎、石塚万里子、中尾亮、苅和宏明、好井健太郎
2. 発表標題 Characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from Ixodes ovatus in Central area of Hokkaido in 2017, 2018
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 小林進太郎、金子知里、川上怜子、長谷部理絵、澤洋文、好井健太郎、苅和宏明
2. 発表標題 エンペロープタンパク質の159番目のアミノ酸のウエストナイルウイルスの増殖および病原性発現に与える影響
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 山口宏樹、好井健太郎、駒込理佳、石田勢津子、三好正浩
2. 発表標題 北海道におけるダニ媒介脳炎の検査体制と後方視的に確認された症例
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 好井健太郎
2. 発表標題 Tick-borne encephalitis: as a matter of public health
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林進太郎、好井健太郎、Wallaya Phongpaew、武藤芽未、平野港、大場靖子、澤洋文、苅和宏明
2. 発表標題 ウエストナイルウイルス感染で起こるAMP-activated protein kinaseの分解およびオートファジーの抑制による神経病態形成への影響
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 好井健太郎
2. 発表標題 タニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題
3. 学会等名 令和元年度 日本獣医師会獣医学術学会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minato Hirano, Memi Muto, Mizuki Sakai, Hirofumi Kondo, Shintaro Kobayashi, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii
2. 発表標題 Dendritic transport of tick-borne flavivirus RNA by neuronal granule affects neurologic disease
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) Viral Diseases Panel Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

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

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		
チェコ	チェコ科学アカデミー	Veterinary Research Institute	