

機関番号：83901

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390137

研究課題名 (和文) EBウイルス産生感染の分子機構とそれをサポートする宿主因子

研究課題名 (英文) Epstein-Barr virus lytic replication and host factors supporting its replication

研究代表者

鶴見 達也 (Tsurumi Tatsuya)

愛知県がんセンター (研究所)・部長

研究者番号：90172072

研究成果の概要 (和文) : Epstein-Barr ウイルス (EBV) は細胞核でゲノムの複製を行う DNA 型ヒト癌ウイルスであり、潜伏感染とウイルス産生感染の二種類の感染様式を持つことを特徴とする。本研究ではウイルス再活性化に転写因子 TORC2 が関与すること、新たに HIF-2 α が再活性化を促進すること、さらにウイルス複製蛋白質 BMRF1 の 3 次元構造を明らかにし、構造から推定される部位に変異を導入し機能との関連について明らかにした。

研究成果の概要 (英文) : Epstein-Barr virus (EBV) is a DNA tumor virus, possessing two alternative life cycle; latent and lytic. EBV genome replication is occurred in nuclei of the infected cells. In this study we have revealed that TORC2 (Transducer of Regulated CREB 2) and HIF-2 α is involved in the reactivation from the latency. Furthermore, We have showed the three dimensional structure of BMRF1, one of EBV replication proteins, and its relationship with its functions on DNA binding, polymerase processivity, and lytic replication.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2009 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：EBV, 複製、転写、溶解感染、構造、機能

1. 研究開始当初の背景

ヘルペスウイルスは潜伏感染とウイルス産生感染の二種類の感染様式を持つことを特徴としている。潜伏感染状態から再活性化 (ウイルス産生感染) が起こると、宿主細胞は核で合成されるウイルス DNA を異常 DNA として感知し、ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) 依存的に DNA 損傷応答経路を活性化することを我々は世界に先駆けて明らかにした (HSV: Shirata et al. *J. Biol. Chem.* 280: 30336-30341. 2005, EBV: Kudoh et al. *J. Biol. Chem.* 280: 8156-8163. 2005)。細胞

は DNA 損傷応答活性化により G1 停止や細胞死を誘導することでそのウイルス感染を阻止しようとするが、ウイルスはそのシグナル伝達をブロックする機構を備え、ウイルス産生に有利な S 期様細胞環境へ導く。この時、染色体 DNA 合成は停止し、ウイルスゲノム DNA 合成に置き換わり、宿主 DNA 修復、組換え装置がウイルスゲノム合成に参加していると考えられる。本研究はこの潜伏感染状態からウイルス再活性化の分子機構とウイルス蛋白質の機構解析の両側面から Epstein-Barr ウイルス (EBV) を中心に解析する。

2. 研究の目的

(1) EBV 潜伏感染からの再活性化の分子機構: EBV 再活性化のトリガーである BZLF1 蛋白質の発現は転写の段階で制御されている。これまでの予備的実験ですでに、BZLF1 プロモーターを強力に活性化する転写コアクチベーター、および、逆に抑制するコリプレッサーを新規に同定した。転写コファクターによる BZLF1 プロモーター制御の分子メカニズムを詳細に解析して生理的意義をさぐる。

(2) ウイルス複製蛋白質 BMRF1 はウイルス DNA ポリメラーゼの processivity を上げる機能を持つが、大量に発現することから他の機能を持つと考えられている。本研究では蛋白質の 3 次元構造を明らかにし、その構造から推定される部位に変異を導入し、その機能の変化を解析する。

3. 研究の方法

(1) EBV 潜伏感染からの再活性化の分子機構の解析は cDNA 発現ライブラリを用いたスクリーニングを遂行し、BZLF1 のプロモーターを活性化する宿主因子の探索を行った。

(2) BMRF1 蛋白質の 3 次元構造解析は結晶化し、X 線解析を行い、構造を決定した。機能解析は蛋白質に変異を導入したものを精製し、生化学的解析を行った。感染レベルの解析は BAC EBV ゲノムに変異を導入し、感染細胞を樹立し、溶解感染を誘導して解析した。

4. 研究成果

(1) EBV 潜伏感染からの再活性化の分子機構: EBV は多くの健常成人の B リンパ球などに潜伏感染しており、刺激により再活性化し、溶解感染に至る。再活性化の機序を明らかにすることはウイルス拡散の防止にもつながり、意義深い。EBV の再活性化には前初期遺伝子のひとつである BZLF1 が重要かつ十分であることが知られており、そのプロモーターは TPA やカルシウムイオノフォアなどにより強く誘導されるほか、BZLF1 蛋白質は自身のプロモーターに結合してさらに発現を高める。今回我々は、CREB の転写補助因子である TORC2(Transducer of Regulated CREB 2)が BZLF1 プロモーター活性を強力に促進することを見いだした。TORC2 は BZLF1 プロモーターの ZII 及び ZIII と呼ばれるシスエレメントを介して BZLF1 プロモーターを活性化していた。これらのシスエレメントにはそれぞれ CREB 及び BZLF1 蛋白質が結合することが知られている。このデータに加え、免疫沈降、ChIP、Gal4 レポーターアッセイなどの結果から、TORC2 は CREB だけでなく BZLF1 蛋白質とも結合し、BZLF1 プロモーターを活性化させていることが強く示唆された。また TORC2 はカル

シニューリンにより脱リン酸化を受けて細胞質から核内に移行し、BZLF1 プロモーターを活性化することも明らかになった。さらに、カルシニューリン阻害剤であるサイクロスポリン A は BZLF1 の発現を強く抑制した。EB ウイルス潜伏細胞に TORC2 を過剰発現させると BZLF1 蛋白質の発現は強くなり、逆に siRNA によって TORC2 をノックダウンすると BZLF1 蛋白質の発現は弱まった。以上のことから、EB ウイルスはカルシニューリン-TORC2 のシグナル経路を巧みに利用して BZLF1 プロモーターを制御し、ウイルスを再活性化させるということが分かった。

EB ウイルスの再活性化メカニズムについてより詳細かつ網羅的に解析するため、cDNA ライブラリを用いたスクリーニングを遂行し、BZLF1 のプロモーターを活性化する宿主因子の探索を行った。これまでに 2 万個以上のクローンを精査し、11 のヒットを得た。ヒットには MEF2B や Klf4、いくつかの b-Zip 型転写因子が含まれていた。これらの因子、もしくはその類縁の因子が BZLF1 の転写を活性化することがすでに報告されていたことから、本スクリーニングの信頼性の高さが示された。他には Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-2 α が BZLF1 プロモーターを活性化する因子として同定された。興味深い新規の知見であったため、この因子に着目して詳細な解析を行った。結果、低酸素様状況において EB ウイルス再活性化が促進されること、HIF-1 α より HIF-2 α の方が効果が高いらしいことを明らかにし、またさらに BZLF1 プロモーター上に HIF の結合サイトを同定した。以上から低酸素状況が EB ウイルス再活性化を促進することが明らかになった。

(2) EBV BMRF1 蛋白質の 3 次元構造と機能:

BMRF1 蛋白質は溶解感染細胞中で大量に発現し、溶解感染時のウイルスゲノム合成に必須の蛋白質である。ポリメラーゼ付随蛋白質としてウイルス DNA ポリメラーゼ (BALF5 蛋白質) の DNA 合成伸長反応の促進を担っているほか、dsDNA 結合活性を持ち、複製されたウイルスゲノムを保護していると考えられている。我々は理化学研究所と東北大学工学部と共同で BMRF1 蛋白質 (1-314aa) の結晶解析を行い、BMRF1 蛋白質は水溶液中では主に 2 量体 (tail-to-tail C-クランプ構造) を、一部が 4 量体 (リング構造) をとり、その内側は正電荷を帯びていることがわかった。又、構造解析から推測した内側の電荷を変えた点変異蛋白質 (K29E, K99E, R256E, R87E, K19E) と 2 量体形成を阻害した点変異蛋白質 (C95E)、BALF5 蛋白質結合部位の点変異蛋白質 (H141F)

を用いて、dsDNA 結合能とポリメラーゼ processivity 能を調べ、内側が正電荷を帯びた 2 量体で dsDNA と結合していること、ポリメラーゼ processivity 能には単量体で活性を持ち、必ずしも DNA 結合能を必要としないことを明らかにした。

さらに、我々は BMRF1 蛋白質の新たな機能として一本鎖 DNA 結合蛋白質をコードする BALF2 遺伝子の転写を促進することを見だし、その分子機構を解析した。BALF2 蛋白質は BZLF1 及び BRLF1 転写因子によって発現が誘導され、溶解感染初期に大量に発現する。我々は BALF2 遺伝子上流域 (-358 to +10) をルシフェラーゼ発現プラスミド (pGL4.10) に組み込んだレポーター遺伝子を作成した。BMRF1 蛋白質は BZLF1 蛋白質の存在下で、BALF2 プロモーターの転写を促進した。ルシフェラーゼアッセイ及び EMSA によって 2 つの BZLF1 認識部位 (ZREs) が存在する事を明らかにした (-133 to -114, -80 to -57)。また、BZLF1 蛋白質が ZREs に結合することで BALF2 遺伝子の発現が誘導されること、BMRF1 蛋白質は BZLF1 蛋白質を介してさらに発現を促進していることが示唆された。また、2 量体形成を阻害した点変異蛋白質 (C95E) は BALF2 転写促進能も BZLF1 蛋白質結合能も保持していた。以上の結果から、単量体 BMRF1 蛋白質はポリメラーゼ付随蛋白質として機能しているだけでなく、BZLF1 転写因子のコファクターとして BALF2 蛋白質の発現を促進していることが示唆された。

BMRF1 蛋白質の head-to-head 結合を阻害した変異 C95E、ポリメラーゼ伸長促進能を欠いた変異 H141F、DNA 結合とポリメラーゼ伸長促進能を欠いた変異 R256E、tail-to-tail 結合を阻害した変異 C206E を持つ EBV BAC DNA を作成し、それぞれ潜伏感染 HEK293 細胞を樹立した。これらミュータントのウイルス産生感染に及ぼす影響について解析し、tail-to-tail 結合を阻害した C206E はウイルス産生感染に大きい影響を与えたことから、BMRF1 蛋白質がリング構造をとることが、ウイルス複製に重要であることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

- ① Sato Y and Tsurumi T. Noise Cancellation: Viral Fine Tuning of the Cellular Environment for its Own Genome Replication. *PLoS Pathog.* 6: e1001158. 2010
- ② Nakayama S, Murata T, Yasui Y, Murayama K, Isomura H, Kanda T, Tsurumi T. Tetrameric Ring Formation of EBV

Polymerase Processivity Factor is Crucial for Viral Replication. *J. Virol.* 84:12589-12598. 2010

- ③ Murata T, Hotta N, Toyama S, Nakayama S, Chiba S, Isomura H, Ohshima T, Kanda T, Tsurumi T. Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J Biol Chem.* 285: 23925-23935. 2010
- ④ Sato Y, Shirata N, Murata T, Nakasu S, Kudoh A, Iwahori S, Nakayama S, Chiba S, Isomura H, Kanda T, Tsurumi T. Transient increases in p53-responsible gene expression at early stages of Epstein-Barr virus productive replication. *Cell Cycle.* 9: 807-814. 2010
- ⑤ Isomura H, Stinski MF, Murata T, Nakayama S, Chiba S, Akatsuka Y, Kanda T, Tsurumi T. The human cytomegalovirus UL76 gene regulates the level of expression of the UL77 gene. *PLoS One.* 5:e11901. 2010
- ⑥ Murayama K, Nakayama S, Kato-Murayama M, Akasaka R, Ohbayashi N, Kamewari-Hayami Y, Terada T, Shirouzu M, Tsurumi T, Yokoyama S. Crystal structure of Epstein-Barr virus DNA polymerase processivity factor BMRF1. *J. Biol. Chem.* 284: 35896-35905, 2009.
- ⑦ Sato Y, Kamura T, Shirata N, Murata T, Kudoh A, Iwahori S, Nakayama S, Isomura H, Nishiyama Y, Tsurumi T. Degradation of phosphorylated p53 by viral protein-ECS E3 ligase complex. *PLoS Pathog.* 5: e1000530. 2009
- ⑧ Nakayama S, Murata T, Murayama K, Yasui Y, Sato Y, Kudoh A, Iwahori S, Isomura H, Kanda T and Tsurumi T. Epstein-Barr virus polymerase processivity factor enhances BALF2 promoter transcription as a coactivator for the BZLF1 immediate-early protein. *J Biol Chem.* 284: 21557-21568. 2009
- ⑨ Iwahori S, Murata T, Kudoh A, Sato Y, Nakayama S, Isomura H, Kanda T and Tsurumi T. Phosphorylation of p27Kip1 by Epstein-Barr virus protein kinase induces its degradation through SCFSkp2 ubiquitin ligase actions during viral lytic replication. *J Biol Chem.*

- 284: 18923-18931, 2009
- ⑩ Kudoh A, Iwahori S, Sato Y, Nakayama S, Isomura H, Murata T and Tsurumi T. Homologous recombinational repair factors are recruited and loaded onto the viral DNA genome in Epstein-Barr virus replication compartments. *J Virol*. 83: 6641-6651, 2009
- ⑪ Murata T, Sato Y, Nakayama S, Kudoh A, Iwahori S, Isomura H, Tajima M, Hishiki T, Ohshima T, Hijikata M, Shimotohno K and Tsurumi T. ORC2, a coactivator of cAMP-response element-binding protein, promotes Epstein-Barr virus reactivation from latency through interaction with viral BZLF1 protein. *J Biol Chem*. 284: 8033- 8041, 2009
- ⑫ Murata T, Isomura H, Yamashita Y, Toyama S, Sato Y, Nakayama S, Kudoh A, Iwahori S, Kanda T and Tsurumi T. Efficient Production of infectious viruses requires enzymatic activity of Epstein-Barr virus protein kinase. *Virology*. 389: 75-81, 2009
- ⑬ Kudoh A, Iwahori S, Sato Y, Nakayama S, Isomura H, Murata T and Tsurumi T. Homologous recombinational repair factors are recruited and loaded onto the viral DNA genome in Epstein-Barr virus replication compartments. *J Virol*. 83: 6641-6651, 2009
- ⑭ Sato Y, Shirata N, Kudoh A, Iwahori S, Nakayama S, Murata T, Isomura H, Nishiyama Y and Tsurumi T. Expression of Epstein-Barr virus BZLF1 immediate-early protein induces p53 degradation independent of MDM2, leading to repression of p53-mediated transcription. *Virology*. 388: 204-211, 2009
- ⑮ Iwahori S, Yasui Y, Kudoh A, Sato Y, Nakayama S, Murata T, Isomura H, Tsurumi T. Identification of phosphorylation sites on transcription factor Sp1 in response to DNA damage and its accumulation at damaged sites. *Cell Signal*. 10:1795-803. 2008
- ⑯ Isomura H, Stinski MF, Kudoh A, Nakayama S, Murata T, Sato Y, Iwahori S, Tsurumi T. A cis element between the TATA Box and the transcription start site of the major immediate-early promoter of human cytomegalovirus determines efficiency of viral replication. *J Virol*, 82: 849-858, 2008
- ⑰ Isomura H, Stinski MF, Kudoh A, Murata T, Nakayama S, Sato Y, Iwahori S, Tsurumi T. Noncanonical TATA Sequence in the UL44 Late Promoter of Human Cytomegalovirus is required for the accumulation of late viral transcripts. *J Virol*, 82:1638-1646. 2008
- ⑱ Seo JS, Cho NY, Kim HR, Tsurumi T, Jang YS, Lee WK, Lee SK. Cell cycle arrest and lytic induction of EBV-transformed B lymphoblastoid cells by a histone deacetylase inhibitor, Trichostatin A. *Oncol Rep*. 19:93-98. 2008
- [学会発表] (計 37 件)
- 1) 神田輝、越智俊元、安川正貴、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、鶴見達也、Utilizing WT1-expressing lymphoblastoid cell lines for the induction of WT1-specific cell immunity、第 69 回日本癌学会学術総会、2010.09.24、大阪
 - 2) 村田貴之、鶴見達也、Screening of cellular factors that enhance reactivation of Epstein-Barr virus from latency、第 69 回日本癌学会学術総会、2010.09.22、大阪
 - 3) 中山早苗、村田貴之、鶴見達也、Tail to tail contact for tetrameric ring formation of EBV BMRF1 is crucial for viral replication、第 69 回日本癌学会学術総会、2010.09.22、大阪
 - 4) Murata T. Tsurumi T. Screening of cellular factors that enhance reactivation from Epstein-Barr virus latency 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases 2010.09.07 Birmingham
 - 5) Kanda T. Tsurumi T. The impact of viral repetitive sequences on the biological properties of Epstein-Barr virus recombinants 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases、2010.09.06、Birmingham
 - 6) Tsurumi T, Nakayama S, Murata T. Tail

- to tail contact for tetrameric ring formation of EBV processivity factor is crucial for viral replication The EMBO meeting 2010 2010.09.05、Barcelona
- 7) Isomura H., Stinski M.F., Murata T., Kanda T., and Tsurumi T., Human Cytomegalovirus Late Transactivators Recruited to the Replication Compartments 35th Annual International Herpesvirus Workshop 2010.07.24、Salt Lake City
 - 8) 神田輝、鶴見達也、潜伏感染細胞中で EBNA1 蛋白質と相互作用する細胞性因子の解析第 7 回 EB ウイルス研究会、2010.07.09、札幌
 - 9) 村田貴之、鶴見達也、EB ウイルス BZLF1 は SUMO 化によりその転写活性を強く抑制される第 7 回 EB ウイルス研究会、2010.07.09、札幌
 - 10) 神田輝、鶴見達也、潜伏感染 EB ウイルス エピゾームの宿主染色体付着機構の解析、第 25 回ヘルペスウイルス研究会、2010.05.27、浜松
 - 11) 神田輝、鶴見達也、純粋な組換え EBV を用いたエピトープタグ付加 EBNA1 蛋白質発現リンパ芽球様細胞株の樹立、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.27、東京
 - 12) 村田貴之、鶴見達也、EB ウイルスの再活性化-EB ウイルス BZLF1 遺伝子産物は SUMO 化によりその転写活性を抑制される、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.27、東京
 - 13) 岩堀聡子、村田貴之、藤田雅俊、清野透、鶴見達也、EB ウイルス産生感染に伴う p27Kip1 分解の分子機構、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.27、東京
 - 14) 磯村寛樹、鶴見達也、ヒトサイトメガロウイルス UL76ORF 内に存在する internal entry ribosome site、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.25、東京
 - 15) 磯村寛樹、鶴見達也、ヒトサイトメガロウイルス UL76ORF 内に存在する internal entry ribosome site、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.25、東京
 - 16) 村田貴之、鶴見達也、EB ウイルスの再活性化-TORC2 は BZLF1 蛋白質と共同して EB ウイルスの再活性化を促進する、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.26、東京
 - 17) 中山早苗、鶴見達也、変異 EBV BMRF1 蛋白質のウイルス産生感染に与える影響、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009.10.25、東京
 - 18) Isomura H., Stinski MF., Murata T., Nakayama S., Chiba S., Akatsuka Y., Kanda T., Tsurumi T., Human cytomegalovirus UL76 gene regulates the level of expression of the UL77 gene、14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections、2009.10.06、Kobe
 - 19) Murata T., Tsurumi T. Sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 viral protein dramatically inhibits its transcriptional activity、14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections 2009.10.06 Kobe
 - 20) Kanda T., Tsurumi T. Single-step conversion of peripheral B-lymphocytes into B-lymphoblastoid cell lines expressing WT1 tumor antigen (末梢血 B リンパ球を材料とした WT1 蛋白質高発現 B リンパ芽球様細胞株ワンステップ樹立法)、第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.02、横浜
 - 21) 磯村寛樹、鶴見達也、Human cytomegalovirus UL76 contains an internal ribosome entry site to facilitate UL77 translation、第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.01、横浜
 - 22) 村田貴之、鶴見達也、Sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 viral protein dramatically inhibits its transcriptional activity、第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.01、横浜
 - 23) 中山早苗、鶴見達也、Epstein-Barr Virus Polymerase Processivity Factor Enhances BALF2 Promoter Transcription as a Coactivator for the BZLF1 Immediate-Early Protein.、第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.01、横浜
 - 24) 岩堀聡子、村田貴之、藤田雅俊、清野透、鶴見達也、Phosphorylation of p27Kip1 by Epstein-Barr virus protein kinase induces its degradation through SCF/Skp2 ubiquitin ligase、第 68 回日本癌学会学術総会、2009.10.01、横浜
 - 25) Tsurumi T., Iwahori S., Murata T. Phosphorylation of p27Kip1 by Epstein-Barr Virus Protein Kinase Induces its Degradation through SCFSkp2 Ubiquitin Ligase Actions

- during Viral Lytic Replication, 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity 2009.09.09 Awaji
- 26) Murata T., Tsurumi T., TORC2 promotes EBV reactivation from latency through interaction with viral BZLF1 protein, 4th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma 2009.06.19 Marrakech, Morocco
- 27) 村田貴之、鶴見達也、EB ウイルスの再活性化：TORC2 は BZLF1 蛋白質と共同して EB ウイルスの再活性化を促進する、第 6 回 EB ウイルス研究会、2009.06.05、東京
- 28) Murata T., Tsurumi T., Calcineurin Promotes EBV Reactivation from Latency via TORC2 8th International Conference on Protein Phosphatases, 2008.11.12、Maebashi
- 29) Tsurumi T., Yoshitaka S. Degradation of phosphorylated p53 occurs through viral protein-ECS E3 ligase complex during Epstein-Barr virus lytic replication、The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity、2008.09.09、Hyogo
- 30) Isomura H., Stinski M.F., Kumimoto H, and Tsurumi T. Open Reading frame 76 of human cytomegalovirus contains an internal ribosome entry site. 33th International Herpesvirus Workshop, 2008 2008.07.29、Estoril, Portugal
- 31) 佐藤好隆、鶴見達也、ECS Ubiquitin complex is recruited by Epstein-Barr virus BZLF1 IE protein for degradation of the p53 tumor suppressor 第 67 回日本癌学会学術総会、2008.10.29、名古屋
- 32) 村田貴之、鶴見達也、TORC2 promotes EBV reactivation from latency by interacting with BZLF1 第 67 回日本癌学会学術総会、2008.10.29、名古屋
- 33) 中山早苗、岩堀聡子、鶴見達也、EBV BRF1 蛋白質は一本鎖 DNA 結合蛋白質をコードする BALF2 遺伝子の発現を促進する、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、2008.10.26、岡山
- 34) 佐藤好隆、西山幸廣、鶴見達也、Epstein-Barr ウイルス BZLF1 蛋白質は溶解感染期において ECS ユビキチン E3 リガーゼ複合体をリクルートして p53 を分解する、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、2008.10.26、岡山
- 35) 佐藤好隆、鶴見達也、EB ウイルス溶解感

染時に p53 は BZLF1-ECS ユビキチンリガーゼによって分解される、第 5 回 EB ウイルス研究会、2008.07.18、鳥取

- 36) Sato Y. and Tsurumi T. Expression of Epstein-Barr virus BZLF1 immediate-early protein induces p53 degradation independent of MDM2, leading to repression of p53-mediated transcription. American Society for Microbiology Conference on Manipulation of Nuclear Processes by DNA Viruses Charleston
- 37) Murata T. and Tsurumi T. TORC promotes EBV reactivation from latency by interacting with BZLF1. American Society for Microbiology Conference on Manipulation of Nuclear Processes by DNA Viruses Charleston

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称：弱毒ヒトサイトメガロウイルス及びそのワクチンとしての使用

発明者：鶴見達也 磯村寛樹

権利者：愛知県

種類：特許

番号：2011-14548

出願年月日：H23 年 1 月 26 日

国内外の別：国内

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/420/421/421-06.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鶴見 達也 (Tsurumi Tatsuya)

愛知県がんセンター(研究所)・部長

研究者番号：90172072

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

神田 輝 (Kanda Teru)

愛知県がんセンター(研究所)・室長

研究者番号：50333472

磯村 寛樹 (Isomura Hiroki)

愛知県がんセンター(研究所)・室長

研究者番号：20294415

村田 貴之 (Murata Takayuki)

愛知県がんセンター(研究所)・研究員

研究者番号：30470165