

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03136

研究課題名（和文）血液脳関門を透過する新規DDSによる神経向性ウイルス感染の治療法開発

研究課題名（英文）Development of BBB-penetrating Drug Delivery System against Neurotropic viral infection

研究代表者

好井 健太郎（YOSHII, Kentaro）

長崎大学・高度感染症研究センター・教授

研究者番号：50421988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：神経向性の人獣共通感染症ウイルスは、脳に侵入・増殖することで重篤な神経症状を引き起こし、その致死率も高い傾向にある。しかし血液脳関門（BBB）の存在のため、抗ウイルス分子をウイルスの増殖する脳に到達させる手法が無く、治療法が未開発であった。本研究では、BBBを透過する機能を持つ分子の性質を利用する事によって、脳内のウイルスを排除できるような抗ウイルス分子の輸送法を開発する事を目的とした。ウイルスに中和活性を示す抗体に対して、BBBを透過する性質を持つペプチドを融合させた組換え抗体を作製し、ウイルス感染マウスに投与した所、生存率の上昇が認められ、治療法へと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

神経向性の人獣共通感染症のウイルスは、脳炎などの重篤な症状を引き起こすにもかかわらず、血液脳関門（BBB）の存在により、有効な治療法開発が滞っていた。本研究はBBBを通過する分子の性質を利用した抗ウイルス分子の脳内輸送法の検討と、それをを用いて感染モデルでの病態発現への影響を示したものであり、今後の治療法開発における重要な基盤となりうると期待される。

研究成果の概要（英文）：The neurotropic zoonotic viral infection causes severe neurological symptoms by invading and replicating in the brain with a high fatality rate. However, due to the presence of the blood-brain barrier (BBB), there has been no method to deliver antiviral molecules to the virus-infected brain to inhibit its replication, and thus no treatment has been developed. This study aimed to develop a transport method for antiviral molecules that target the virus in the brain by using the properties of molecules capable of crossing the BBB. Recombinant antibodies were produced by fusing peptides with BBB-penetrating properties to neutralizing antibodies against the neurotropic virus. When administered to virus-infected mice, an increase in survival rate was observed, demonstrating the potential application of this approach to treatment of neurotropic viral infections.

研究分野：ウイルス学

キーワード：フラビウイルス 血液脳関門 人獣共通感染症 組換え抗体

1. 研究開始当初の背景

人獣共通感染症の中でも、狂犬病やダニ媒介性脳炎 (TBE)、日本脳炎に代表される神経向性ウイルスは、末梢組織に感染後、血行性もしくは神経上行性に中枢神経系に侵入し増殖する。これにより、神経細胞の障害や脳炎等による脳神経組織の障害・機能障害を引き起こすが、これらの中枢神経系の障害は、運動障害や知覚障害などの重篤な神経症状につながる事も多く、致死率も高い事が知られている。さらに回復した場合にも、後遺症が残る割合も高く、患者の QOL の低下等、重大な健康危害が長期間にわたって生じるケースもある。これらの神経向性ウイルスによる感染症は、日本のみならず世界各地で感染が報告されており、これらに対する流行防止対策や治療法開発は、公衆衛生上重要な課題となっている。

しかし、これらの神経向性ウイルス性感染症に対しての有効な治療法は開発されていないのが現状である。これらの感染症では、ウイルスが脳内において増殖する事によって神経機能に障害を引き起こしていくため、脳内のウイルスを標的として抗ウイルス分子を作用させる必要があるが、そのためには血液脳関門 (Blood-Brain Barrier: BBB) の存在による血流から脳への物質の輸送の制限が、大きなボトルネックとなっている。BBB は血管内皮細胞、アストロサイト、周皮細胞が主要な構成要素となっており、血管内皮細胞間の密接な接合 (タイトジャンクション) とそれを支持するアストロサイトと周皮細胞の働きにより、特定の生理物質以外の物質は脳内への輸送をブロックされる。これまで *in vitro* や培養細胞レベルではウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス分子についての検討は行われてきているが、臨床的な応用を考えた場合、ウイルスの増殖する患部 (脳) に到達させる事が必要不可欠であり、この BBB の存在により *in vivo* レベルで抗ウイルス分子を用いた実用的な治療法開発は進まないままであった。

そのような状況の中、近年の研究により、神経向性ウイルスの脳内侵入のメカニズムの解析が進み、一部のウイルスは BBB を構成する血管内皮細胞を通り抜けて脳内へと到達する輸送経路: トランスサイトーシスの機能を持つ事が明らかとなり ()、その機能に重要なウイルス外殻蛋白の部位 (アミノ酸・ペプチド) 等についても同定が進んできた。

2. 研究の目的

上述の研究背景から研究代表者は、BBB をトランスサイトーシス等による透過する分子のメカニズムを利用した抗ウイルス分子を開発する事によって、トロイの木馬のように BBB を透過して脳内で増殖する標的ウイルスに作用し排除する新規の治療法へと応用できるのではないかという着想に至った。

そこで本研究では、一部の神経向性ウイルスが持つトランスサイトーシス等による BBB を透過した脳内侵入の機能に着目し、BBB 透過性に機能するウイルス由来蛋白・粒子を利用した抗ウイルス分子の脳内導入法を構築し、ウイルスを感染させた動物に対しての治療応用を図ることで、BBB を透過して脳内に対象分子を輸送可能な新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) 開発のための基盤構築に資する知見を得る事を目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) BBB 透過性ペプチド配列を付加した組換え抗体の作製

TBE ウイルスに対して広く中和活性を示すモノクローナル抗体 19/1786 () について、19/1786 を産生するハイブリドーマ細胞から RNA を抽出し、逆転写後、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子配列を PCR により増幅し、5' RACE 法を用いて、各鎖の可変領域の遺伝子配列全長を決定した。決定した各鎖の遺伝子配列を哺乳動物における発現ベクターである pCAG プラスミドにクローニングした。重鎖については、C 末端領域に狂犬病ウイルスの G 蛋白に由来するペプチド配列 (RVG) を融合して発現するように設計したプラスミドも作製した (図 1)。作製した抗体の軽鎖及び重鎖を発現するプラスミドを Expi 293 細胞にトランスフェクトし、19/1786 の組換え抗体を発現させた。培養上清中に分泌された組換え抗体は Protein A/G を用いて精製後、PD-10 カラムにより PBS へのバッファー置換を行い保存した。

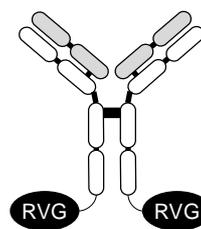


図 1. 組換え抗体模式図

(2) 組換え抗体の培養細胞を用いた性状評価

組換え抗体の TBE ウイルスに対する中和活性は、TBE ウイルス北海道分離株 Oshima 5-10 株 () を用いたプラーク減少法による中和試験で評価した。また、RVG との結合性が示されているアセチルコリン (ACh) レセプターに対する、RVG 付加抗体の結合性を検証するために、ACh レセプターを細胞表面に発現する NA 細胞 (マウス神経芽腫由来) に対して、組換え抗体を反応させた後に、蛍光標識抗マウス IgG 抗体による検出法により評価を行った。

(3) 組換え抗体の *in vivo* での性状評価

組換え抗体の生体での脳への移行性を評価するために、ビオチン標識した各組換え抗体を

BALB/c マウスの末梢に腹腔内投与し、24 時間後に安楽死させ脳を採材した。採材した脳をホモジネートし、脳内に存在するピオチン化抗体を ELISA 法により検出・定量した。

TBE ウイルスが感染した動物に対する治療効果を検証するために、BALB/c マウスに対して TBE ウイルスを脳内に接種し、その後、末梢に組換え抗体を投与してマウスの観察を行い、発症率や生存率を評価した。

4. 研究成果

(1) BBB 透過型の抗ウイルス分子の候補分子の検証として、ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) に対して増殖抑制効果を示す分子の検討を行った。TBEV に対する中和抗体について、幅広いウイルス株に対して中和効果を示す MAb19/1786 について検証を行い、その中和メカニズムについての構造学的解析を行った所、ウイルスのエンベロープ膜蛋白のレセプター結合部位、およびエンドソーム膜との融合の際に生じる構造変化に関わる部位に対して結合する事が示された。この MAb を産生するハイブリドーマから抗体の遺伝子配列解析を行い、その情報を基に、組換え抗体を作製した。作製した組換え抗体は元の MAb と同様の中和活性を示していた。この組換え抗体について、BBB のトランスサイトーシスへの関与が示されている狂犬病ウイルスの G 蛋白上のペプチド配列: RVG を重鎖 C 末端領域に付加した抗体を作製した。このペプチド配列の付加による組換え抗体の中和活性への影響を検討した所、元の組換え抗体と同様の中和活性が認められ、配列の付加による抗体の性状への影響は認められない事が確認され、以降の実験で本組換え抗体の BBB の透過性を検証していく上で有効であることが示された。

(2) 組換え抗体に融合した RVG 配列は、狂犬病ウイルスが神経細胞等に感染する際に、細胞膜上の Ach レセプターと結合し、それによりウイルス粒子が輸送小胞に取り込まれ、細胞内を移動する事が報告されている。また、過去の研究により、RVG 配列を有する分子が BBB を透過し脳内に輸送された事についての報告もある()。本研究で作製した RVG 付加組換え抗体が、この性状を保持しているか検討

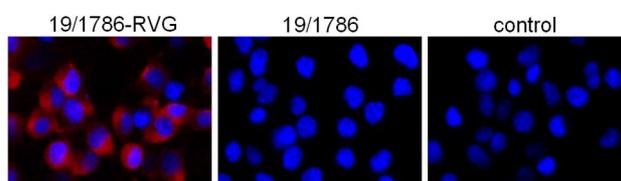


図 2. RVG 付加組換え抗体 19/1786 の NA 細胞表面への結合性

するために、Ach レセプターを細胞膜上に豊富に発現している神経細胞由来の培養細胞 (NA 細胞) を用いて、添加した RVG 付加組換え抗体の局在について確認した所、組換え抗体分子は細胞膜表面に結合している事が示され、これは Ach レセプターを介したものである事が示唆された(図 2)。さらに RVG 付加組換え抗体をマウスの末梢に投与し脳内移行性について検証した所、投与後のマウスの脳内から、RVG 付加によって有意に組換え抗体が検出された。これらの事より RVG 付加組換え抗体は、生体において BBB を透過し脳内に移行する事が示された。

(3) RVG 付加組換え抗体の治療応用について検討するために、TBE ウイルスのマウス感染モデルを用いた検討を行った。ウイルスを脳内に致死量接種し、接種後 1 日目および 2 日目に各組換え抗体もしくは陰性対照として PBS を投与し、発症率や生存率を観察した。PBS 投与群では全てのウイルス感染マウスは発症し死亡したのに対して、RVG の付加の無い抗体投与群では全てのウイルス感染マウスが発症し、90%が死亡した。一方 RVG 付加抗体を投与した群では、発症率は 50%、死亡率は 40%であり、PBS 投与群と有意な生存率の上昇が認められた(図 3)。以上より RVG 配列を用いる事により、脳内のウイルス増殖の抑制に有効な抗治療法への応用の可能性が示され、今後の新傾向性ウイルスに対する発症後治療法開発のための基盤となりうるものと考えられる。

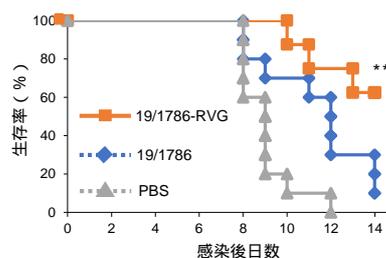


図 3. 組換え抗体投与による TBEV 感染マウスの生存率変化

< 引用文献 >

- Hasebe R, Suzuki T, Makino Y, Igarashi M, Yamanouchi S, Maeda A, Horiuchi M, Sawa H, Kimura T (2010) Transcellular transport of West Nile virus-like particles across human endothelial cells depends on residues 156 and 159 of envelope protein. BMC microbiology 10:165
- Fuzik T, Formanova P, Ruzek D, Yoshii K, Niedrig M, Plevka P (2018) Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. Nat Commun 9:436
- Takashima I, Morita K, Chiba M, Hayasaka D, Sato T, Takezawa C, Igarashi A, Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J, Hashimoto N (1997) A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the the virus. Journal of clinical microbiology 35:1943-1947

Kumar P, Wu H, McBride JL, Jung KE, Kim MH, Davidson BL, Lee SK, Shankar P, Manjunath N (2007) Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system. *Nature* 448:39-43

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hirano M, Sakurai Y, Urata S, Kurosaki Y, Yasuda J, Yoshii K	4. 巻 -
2. 論文標題 A screen of FDA-approved drugs with minigenome identified tigecycline as an antiviral targeting nucleoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antiviral research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.antiviral.2022.105276.	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 S, Hirano M, Muto M, Kambara M, Ito N, Kobayashi S, Kariwa H, Yoshii K	4. 巻 -
2. 論文標題 Y-shaped RNA Secondary Structure of a Noncoding Region in the Genomic RNA of Tick-Borne Encephalitis Virus Affects Pathogenicity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12971	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 Y, Kobayashi S, Nakao R, Kariwa H, Yoshii K	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from tick infesting dog in central Hokkaido in 2018.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ticks and tick-borne diseases	6. 最初と最後の頁 101900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ttbdis.2022.101900.	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 Sasaki K, Honma M, Nakao M, Sasaki M, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Yoshii K	4. 巻 48
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 J Dermatol	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 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 Kodama F, Yamaguchi H, Park E, Tatemoto K, Sashika M, Nakao R, Terauchi Y, Mizuma K, Orba Y, Kariwa H, Hagiwara K, Okazaki K, Goto A, Komagome R, Miyoshi M, Ito T, Yamano K, Yoshii K, Funaki C, Ishizuka M, Shigeno A, Itakura Y, Bell-Sakya L, Edagawa S, Nagasaka A, Sakoda Y, Sawa H, Maeda K, Saijo M, Matsuno K	4. 巻 12
2. 論文標題 A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido, Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25857-0.	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, 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 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

〔学会発表〕 計21件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 辻野代, 好井健太郎, 高橋有嗣, 苅和宏明, 小林進太郎
2. 発表標題 国内で分離されたダニ媒介性脳炎ウイルスの病原性の比較解析
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田幸音, 好井健太郎, 苅和宏明, 小林進太郎
2. 発表標題 感染細胞内で mCherry をレポーターとして発現するウエストナイルウイルスの作製
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田千咲, 川上怜子, 好井健太郎, 苅和宏明, 小林進太郎
2. 発表標題 ユビキチンの蓄積に着目したウエストナイルウイルスの脳炎病態の形成機構の解析
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林進太郎, 好井健太郎, 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によるタンパク質の核内輸送への影響
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野港, 櫻井康晃, 浦田秀造, 安田二郎, 好井健太郎
2. 発表標題 ナイロウイルスミニゲノム系の樹立および抗ウイルス化合物スクリーニング
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林進太郎, 好井健太郎, 澤洋文, 苅和宏明
2. 発表標題 ウエストナイルウイルスによるタンパク質の核内輸送の阻害機構の解析
3. 学会等名 第55回日本脳炎ウイルス生態学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深野紗代, 小林進太郎, 前川直也, 高橋侑嗣, 苅和宏明, 今内覚, 好井健太郎
2. 発表標題 血液脳関門透過性ペプチドのダニ媒介性脳炎の治療法への応用
3. 学会等名 第55回日本脳炎ウイルス生態学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深野紗代, 小林進太郎, 前川直也, 高橋侑嗣, 苅和宏明, 今内覚, 好井健太郎
2. 発表標題 血液脳関門透過性ペプチドのダニ媒介性脳炎の治療法への応用
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 Yasuteru Sakurai, Minato Hirano, Yohei Kurosaki, Kentaro Yoshii, Jiro Yasuda
2. 発表標題 Development of an efficient entry assay for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus to identify novel entry inhibitors
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 Sayo Fukano, Shintaro Kobayashi, Naoya Maekawa, Yuji Takahashi, Hiroaki Kariwa, Satoru Konnai, Kentaro Yoshii
2. 発表標題 Development and application of minigenome and transcriptionally competent virus-like particle system of Crimean-Congo hemorrhagic fever 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 小林進太郎, 好井健太郎, 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によるタンパク質の核内輸送への影響
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 辻野代, 好井健太郎, 高橋有嗣, 苅和宏明, 小林進太郎
2. 発表標題 病原性の異なるウイルス株の比較によるダニ媒介性脳炎の病態形成機構の解析
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

1. 発表者名 武田千咲, 川上怜子, 好井健太郎, 苅和宏明, 小林進太郎
2. 発表標題 ユビキチンの蓄積に着目したウエストナイルウイルスの脳炎病態の形成機構の解析
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

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

〔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
研究分担者	小林 進太郎 (Kobayashi Shintaro) (00634205)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	五十嵐 学 (Igarashi Manabu) (10374240)	北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・准教授 (10101)	
研究分担者	今内 覚 (Konnai Satoru) (40396304)	北海道大学・獣医学研究院・教授 (10101)	

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		