

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390092

研究課題名(和文)PSGL-1受容体を介するエンテロウイルス71感染・病原性発現の分子基盤

研究課題名(英文)The molecular basis of PSGL-1-dependent viral replication and pathogenesis in enterovirus 71 infection

研究代表者

清水 博之 (SHIMIZU, HIROYUKI)

国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究者番号：90270644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：エンテロウイルス71(EV71)は、手足口病の原因ウイルスであり、致死性脳炎を含む様々な中枢神経疾患を引き起こす。本研究では、EV71と機能的宿主受容体であるヒトPSGL-1との結合の分子的基盤を解析した。我々は、PSGL-1のN末端領域におけるチロシン硫酸化がEV71結合に重要であることを明らかにした。EV71カプシドアミノ酸VP1-145は、VP1-244を介して、PSGL-1のN末端硫酸化チロシンへのEV71の結合をコントロールすることから、EV71感染におけるPSGL-1依存性ウイルス増殖および病原性へのVP1-145の関与が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Enterovirus 71 (EV71) is a major causative agent of hand, foot, and mouth disease, and causes various neurological diseases, including fatal encephalitis. In this study, we investigated the molecular basis of the interaction between EV71 and PSGL-1, a functional cellular receptor for EV71. We demonstrated that tyrosine sulfation at the N-terminal region of PSGL-1 plays a critical role in the PSGL-1-binding to EV71. An amino acid residue of the capsid protein VP1 of EV71 (VP1-145) controls virus tropism by changing the accessibility of VP1-244 to the sulfated N-terminus of PSGL-1, thus suggesting the involvement of VP1-145 in a PSGL-1-dependent viral replication and pathogenesis in EV71 infection.

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：エンテロウイルス 受容体 エンテロウイルス71 PSGL-1 感染モデル 手足口病 レセプター

1. 研究開始当初の背景

エンテロウイルス 71 (EV71) は、コクサッキーウイルス A6 型 (CVA6) および A16 型 (CVA16) とともに手足口病の主要な原因ウイルスである。手足口病は、予後の良い、ありふれた小児の熱性疾患であるが、EV71 による手足口病流行時には、死亡例を含む重篤な中枢神経合併症の頻度が高くなる。1990 年代後半以降、マレーシア、台湾、中国、ベトナム、カンボジア等の東アジア地域において、大規模な手足口病流行にともなう小児の致死性 EV71 脳炎が多発し、公衆衛生上大きな問題となっている。

我々は、ヒト白血球から、EV71 の機能的受容体分子として P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) を同定した (Nishimura Y, *et al.* Nature Medicine 15: 794-797, 2009)。PSGL-1 は、おもに白血球表面に発現するシアロムチンファミリー蛋白質で、セレクトインやケモカインとの相互作用を介して、初期炎症反応で重要な役割を果たす。いっぽう、山吉・小池らは、RD 細胞に由来するゲノム DNA をマウス細胞に導入することにより、PSGL-1 とは異なる EV71 受容体として、human scavenger receptor class B, member 2 (SCARB2) を同定した (Yamayoshi S, *et al.* Nature Medicine 15: 798-801, 2009)。SCARB2 は、RD 細胞等非白血球細胞における EV71 感染を規定する機能的受容体であり、構造的にも機能的にもまったく異なる 2 種類の宿主受容体、PSGL-1 と SCARB2 を介する EV71 感染機構の存在が明らかになった。培養細胞レベルにおける EV71 感染には、複数の異なる宿主受容体が関与することが明らかとなったが、それぞれの受容体の EV71 感染伝播における役割や病原性発現への寄与については未解明であった。

2. 研究の目的

EV71 は、手足口病の主要な原因ウイルスであるとともに、重篤な中枢神経合併症の流行に関与することから、公衆衛生上の大きな問題となっている。我々は、ヒト白血球から EV71 特異的受容体 PSGL-1 を同定したが、EV71-PSGL-1 相互作用の詳細は不明であった。白血球等 PSGL-1 発現細胞は、炎症局所で発現するセレクトインやケモカインとの相互作用、それに続く炎症部位への接着・浸潤により初期炎症反応において重要な機能を果たすことから、PSGL-1 と各種セレクトインの構造と機能の関連について多くの知見が得られている。EV71 の PSGL-1 への結合部位や結合様式が、セレクトインやケモカインと PSGL-1 との結合と類似した機構によるものかを解析するため、マウス-ヒトキメラ PSGL-1 蛋白質や変異導入 PSGL-1 分子を用いた解析により、EV71 結合に関与する PSGL-1 アミノ酸の特定を試みた。また、PSGL-1 翻訳後修飾がリガンド結合に重要な役割を果たすことから、

EV71 結合における PSGL-1 翻訳後修飾の役割について解析した。

EV71 臨床分離株には、PSGL-1 結合性の明らかに異なる株が存在することが明らかとなっており、EV71 カプシド上の特定のアミノ酸が、PSGL-1 結合性を規定することが示唆された。PSGL-1 結合性の異なる EV71 株のアミノ酸配列の比較解析により、PSGL-1 結合に関わる可能性のある EV71 カプシドアミノ酸を推定し、EV71 に変異を導入することにより、PSGL-1 結合に関わる EV71 カプシドアミノ酸の特定を行った。PSGL-1 受容体との結合性を規定する EV71 カプシド領域は、EV71 分離株間で多様性を有し、PSGL-1 結合性の主要な決定基である VP1-145 は、EV71 分子進化において重要なアミノ酸部位として特定されている。これらの知見は、EV71 カプシド可変領域のアミノ酸変異と EV71 表現型、とくに EV71 による病原性発現との関連性の解明につながる重要な研究成果であることから、PSGL-1 結合性を含む様々な EV71 表現型と VP1-145 アミノ酸変異の関連について解析を行った。

3. 研究の方法

(1) EV71 結合に関与するヒト PSGL-1 領域の解析

マウス-ヒトキメラ PSGL-1 蛋白質や一連の変異導入 PSGL-1 蛋白質を作製し、EV71 粒子との結合能を解析した。翻訳後修飾部位への変異導入 PSGL-1 および翻訳後修飾阻害剤等を用いて PSGL-1 の N 末端領域における翻訳後修飾の EV71 結合への影響を解析した。

(2) PSGL-1 結合を規定する EV71 カプシドアミノ酸の同定

EV71 臨床分離株を用い、PSGL-1 受容体発現細胞における PSGL-1 依存性ウイルス増殖により、PSGL-1 結合株・非結合株を同定した。PSGL-1 結合・非結合株のアミノ酸同源性解析により、PSGL-1 結合性を規定するアミノ酸部位を推定した。特定のアミノ酸変異を有する一連の感染性クローン由来 EV71 株を作製し PSGL-1 結合能を規定するカプシドアミノ酸を同定した。既知の EV71 粒子構造をもとにした立体構造シミュレーションにより PSGL-1 結合性を規定するアミノ酸部位近傍のウイルス粒子構造を詳細に解析し、PSGL-1 結合株への関与が示唆されたアミノ酸部位に変異を導入した EV71 株を作製し PSGL-1 結合能を解析した。

(3) EV71 カプシドアミノ酸変異とウイルス表現型の解析

PSGL-1 結合性を規定する EV71 カプシドアミノ酸として VP1-145 を同定し、EV71 臨床分離株における VP1-145 の多様性を解析した。EV71 型特異的中和活性を有するモノクロー

ナル抗体を用いて、EV71 中和エピトープの解析を行った。

4. 研究成果

(1) EV71 結合に関与するヒト PSGL-1 領域の解析

マウス-ヒトキメラ PSGL-1 蛋白質と EV71 粒子の結合能の解析により、EV71 はヒト PSGL-1 の N 末端領域と結合することが示された。PSGL-1 の N 末端領域の O 型糖鎖修飾 (T-57) は、EV71 結合に関与しなかったが、N 末端領域におけるチロシン硫酸化 (Y-48 および Y-51) は、効率的な EV71 結合にとって重要な役割を果たしていることが明らかとなった (図 1)。ウイルス受容体のチロシン硫酸化がウイルス結合効率を規定する事例は、HIV-1-CCR5 相互作用について報告されており、本事例が 2 例目の報告となる。

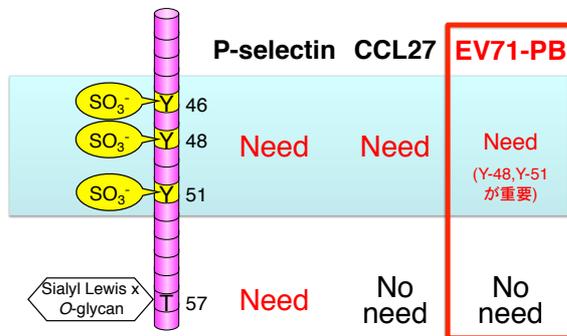


図1 PSGL-1 N末端翻訳後修飾のリガンド、EV71との結合性への影響
EV71 粒子への結合にはPSGL-1 N末端領域のチロシン硫酸化が重要。P-セレクテンとの結合に必要なO型糖鎖 (T-57)はEV71 結合には関与しない。

(2) PSGL-1 結合を規定する EV71 カプシドアミノ酸の同定

EV71 臨床分離株を用い、PSGL-1 受容体発現 Jurkat 細胞におけるウイルス増殖能および抗 PSGL-1 抗体による EV71 増殖阻害の有無により、PSGL-1 結合株・非結合株を同定した。EV71 分離株は、分子系統学的遺伝子型 (genogroup/subgenogroup) と関係なく、PSGL-1 結合株・非結合株に分類された (図 2)。

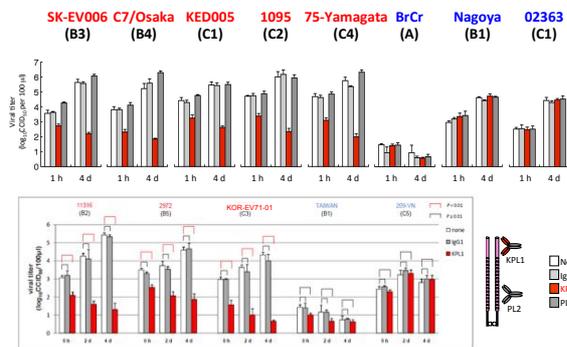


図2 PSGL-1発現Jurkat細胞におけるPSGL-1依存性EV71増殖

EV71 臨床分離株 (株名 (EV71 遺伝子型)) の PSGL-1 依存性ウイルス増殖は、PSGL-1 発現 Jurkat T 細胞におけるウイルス増殖と EV71 結合部位を認識する抗 PSGL-1 抗体 KPL1 によるウイルス増殖阻害作用により検討した。PSGL-1 依存性ウイルス増殖が認められた PSGL-1 結合株を赤字で、PSGL-1 非結合株を青字で表記した。

カプシド領域のアミノ酸配列の相同性比較により、カプシド VP1 領域の VP1-98 および VP-145 が、PSGL-1 結合性を規定している可能性が示唆された。VP1-98 および VP-145 に変異を有する一連の感染性クローン由来 EV71 変異株を作製し、PSGL-1 結合性および Jurkat 細胞における PSGL-1 依存性ウイルス増殖を比較した。その結果、EV71 の PSGL-1 結合性は、カプシドアミノ酸 VP1-145 により規定されることが明らかとなった。VP1-145 がグリシン (VP1-145G) またはグルタミン (VP1-145Q) の EV71 株は PSGL-1 に結合したが、グルタミン酸 (VP1-145E) を有する EV71 株は結合しなかった。EV71 結晶構造では、VP1-145 はウイルス粒子上の VP1-244 リシンと隣接し、リシン側鎖の方向性に影響することが推測された (図 3)。VP1-244 変異導入ウイルスの解析により、VP1-145 のアミノ酸の種類がスイッチとなり、VP1-244 リシン側鎖の向きを変え、結果として、PSGL-1 の N 末端に存在する硫酸化チロシンと EV71 の結合性を制御することが示唆された (図 3)。

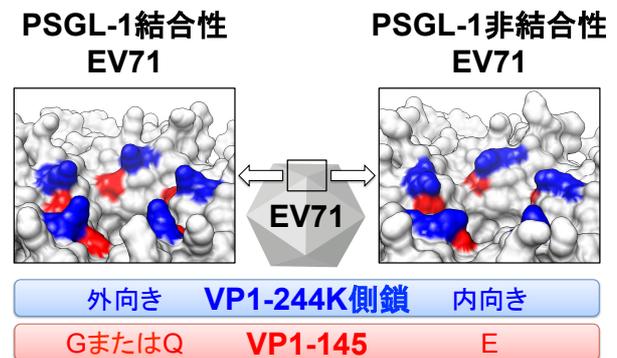


図3 PSGL-1結合性を規定するEV71カプシド領域の構造

PSGL-1へのEV71粒子の結合にはVP1-145のアミノ酸の種類が重要。VP1-145がVP1-244リシン塩基性側鎖の方向を変化させることにより、PSGL-1のN末端の硫酸化チロシンとの結合を制御。

(3) EV71 カプシドアミノ酸変異とウイルス表現型の解析

以上の結果より、PSGL-1 結合性を規定する EV71 カプシドアミノ酸として VP1-145 を同定した。EV71 臨床分離株における VP1-145 アミノ酸を解析したところ、VP1-145 は高度の多様性を有する可変部位であり、VP1-145E の頻度が高く、VP1-145G および VP1-145Q も比較的多く認められた。PSGL-1 受容体特異性が異なる臨床分離株の存在が示唆された。VP1-145 は、EV71 分子進化において重要なアミノ酸であり、EV71 病原性発現に関与するとの報告もある。

EV71 型特異的中和活性を有するモノクローナル抗体 MA28-7 は、VP1-145G を有する EV71 分離株 (PSGL-1 結合株) に対して特異的中和活性を示した。EV71 と MA28-7 抗体の相互作用を、クライオ電顕により解析したところ、MA28-7 の Fab fragment は、EV71 粒子の 5 倍対称軸近傍に結合することが明らかとなった。VP1-145 は、EV71 粒子表面の 5 倍対称

軸付近に位置し、近傍の positively charged アミノ酸 (VP1-98, VP1-242, VP1-244) とともに、受容体結合だけでなく、中和エピトープとしても重要な役割を果たすことが示唆された。

(4) 本研究の成果と今後の研究課題

PSGL-1 受容体との結合性を規定する EV71 カプシド領域は、EV71 分離株間で多様性を有し、とくに VP1-145 はウイルス分子進化上、正の淘汰を受けるアミノ酸部位として報告されている。本研究および我々の以前の研究により、VP1-145 等 EV71 カプシド可変領域は、①PSGL-1 受容体特異性、②マウス感染モデルにおける病原性、③中和抗原性エピトープ、④培養細胞における適応変異・増殖伝播効率等、様々なウイルス表現型に関与することが明らかとなった。さらに、VP1-145 は、ヒトにおける病原性を規定する可能性のあるアミノ酸部位としても注目されている。今後、EV71 カプシドアミノ酸変異と、受容体特異性・ウイルス抗原性・病原性発現等の関連性に着目した研究が必要とされる。とくに、VP1-145 に変異を有する EV71 バリエントの *in vivo* における分子進化と受容体特異性の関連、生体内での宿主反応に対応した EV71 適応変異、さらには、EV71 による (神経) 病原性発現機構の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Shimizu H, Nakashima K. Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine. **Lancet Infect Dis** 14, 262-3, 2014 査読有 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70330-X
2. Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T. A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jpn J Infect Dis** 66, 564-566, 2013 査読有 DOI: 10.7883/yoken.66.564
3. Lee H, Cifuentes JO, Ashley RE, Conway JF, Makhov AM, Tano Y, Shimizu H, Nishimura Y, Hafenstein S. A Strain-Specific Epitope of Enterovirus 71 Identified by Cryo-Electron Microscopy of the Complex with Fab from Neutralizing Antibody. **J Virol** 87, 11363-11370, 2013 査読有 DOI: 10.1128/JVI.01926-13
4. Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 Binding to PSGL-1 on Leukocytes: VP1-145 Acts as a Molecular Switch to Control Receptor Interaction. **PLoS Pathog** 9, e1003511, 2013 査読有 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003511
5. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Enomoto M, Okabe N, Kanou K, Konagaya M, Oishi K, Fujimoto T. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan. **Jpn J Infect Dis** 66, 260-261, 2013 査読有 DOI: 10.7883/yoken.66.260
6. Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H. Oxysterol-binding protein (OSBP) family I is the target of minor enviroxime-like compounds. **J Virol** 87, 4252-4260, 2013 査読有 DOI: 10.1128/JVI.03546-12
7. Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. **J Virol** 87, 701-705, 2013 査読有 DOI: 10.1128/JVI.01453-12
8. Nishimura Y, Shimizu H. Cellular receptors for human enterovirus species A. **Front Microbiol** 3, 105, 2012 査読有 DOI: 10.3389/fmicb.2012.00105
9. Arita M, Wakita T, Shimizu H. Valosin-Containing Protein (VCP/p97) Is Required for Poliovirus Replication and Is Involved in Cellular Protein Secretion Pathway in Poliovirus Infection. **J Virol** 86, 5541-5553, 2012 査読有 DOI: 10.1128/JVI.00114-12
10. Nakajima N, Kitamori Y, Ohnaka S, Mitoma Y, Mizuta K, Wakita T, Shimizu H, Arita M. Development of a transcription-reverse transcription concerted reaction method for specific detection of human enterovirus 71 from clinical specimen. **J Clin Microbiol** 50, 1764-1768, 2012 査読有 DOI: 10.1128/JCM.00394-12
11. Wong KT, Ng KY, Ong KC, Ng WF, Shankar SK, Mahadevan A, Radotra B, Su JI, Lau G, Ling AE, Chan KP, Macorelles P, Desai AS, Ravi V, Nagata N, Shimizu H, Takasaki T. Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA in the central nervous system. **Neuropath Appl Neuro** 38, 443-453, 2012 査読有 DOI: 1365-2990.2011.01247.x

12. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H. Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. **Emerg Infect Dis** 18,337-339, 2012 査読有 DOI: 10.3201/eid1802.111147
 13. Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H. Phosphatidylinositol-4 kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for anti-poliovirus activity. **J Virol** 85, 2364-2372, 2011 査読有 DOI: 10.1128/JVI.02249-10
 14. Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, and Shimizu H. Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. **J Gen Virol** 92, 287-291, 2011 査読有 DOI: 10.1099/vir.0.022418-0
 15. Nishimura Y, Wakita T, and Shimizu H. Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. **PLoS Pathog** 6, e1001174, 2010 査読有 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001174
 16. Arita M, Takebe Y, Wakita T, and Shimizu H. A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and early stage of enterovirus 71 infection. **J Gen Virol** 91, 2734-44, 2010 査読有 DOI: 10.1099/vir.0.023374-0
 17. 清水博之. 手足口病の大規模流行と原因ウイルス. 日本医事新報 4673, 56-57, 2013 査読無し
 18. 清水博之. 東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状、感染症 43, 50-51, 54-59, 2013 査読無し
 19. 清水博之. 手足口病、特集「感染症動向2013」、メディカル朝日 1、28-30, 2012 査読無し
 20. 清水博之. 手足口病の問題点. 小児科 53, 751-758, 2012 査読無し
- [学会発表] (計 20 件)
1. Kataoka C, Nishimura Y, Suzuki T, Kotani O, Iwata N, Nagata A, Ami Y, Shimizu H. VP1-145 of enterovirus 71 is one of the determinants for pathogenicity in a cynomolgus monkey model. Europic 2014, Belgium, 9-14 March 2014
 2. Shimizu H. Current status of hand, foot, and mouth disease outbreaks and EV71 infection in Japan and Asian countries, The 7th China-Korea-Japan Forum on Communicable Disease Control and Prevention, Beijing, China, 25 Nov, 2013
 3. Shimizu H. Hand, Foot, and Mouth Disease and infectious agent surveillance in Japan. International Workshop on Hand, Foot and Mouth Disease. Hanoi, Vietnam, 4-5 April, 2013
 4. Shimizu H. Molecular Epidemiology and Virulence (viral) factors of EV71. International Workshop on Hand, Foot and Mouth Disease. Hanoi, Vietnam, 4-5 April, 2013
 5. 西村順裕、Hyunwook Lee、Susan Hafenstein、片岡周子、脇田隆字、Jeffrey M. Bergelson、清水博之: エンテロウイルス71と受容体PSGL-1との結合: VP1-145は受容体特異性を制御する分子スイッチである. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市、11月10~12日, 2013
 6. 飯塚節子、清水博之: RD-A細胞を用いた Human enterovirus Aの分離. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市、11月10~12日, 2013
 7. 片岡周子、西村順裕、鈴木忠樹、小谷治岩田奈織子、永田典代、網康至、清水博之: エンテロウイルス71のカニクイザルにおける病原性の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸市、11月10~12日, 2013
 8. 清水博之: アジアにおける手足口病とエンテロウイルス感染症流行の現状. 第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会合同学会、シンポジウム「世界的視野でみる感染症疫学とその対策」. 横浜市、6月5日、2013
 9. Arita M, Wakita T, Shimizu H. Valosin containing protein (VCP/p97) is required for replication of poliovirus and inhibition of cellular protein secretion caused by viral proteins..The 17th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
 10. Lee H, Cifuentes JO, Carnegie MS, Markoff A, Conway J, Shimizu H, Tano Y, Nishimura Y, Hafenstein S. The cryoEM structure of EV71 bound by fragments of neutralizing antibody predicts a mechanism of neutralization by crosslinking and competition with PSGL-1.The 17th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
 11. 有田峰太郎、脇田隆字、清水博之: VCP/p97はポリオウイルスの複製に必要

- とされる新規宿主因子でありウイルス感染における細胞蛋白質分泌経路に関与する. 第60回 日本ウイルス学会学術集会. 大阪、11月14日、2012
12. Umami RN, Hosomi T, Nishimura Y, Shimizu H. Genetic analysis of PSGL-1-tropic enterovirus 71 isolates from clinical samples. The 17th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
 13. Shimizu H. Hand, foot, and mouth disease outbreaks in the Asia-Pacific region. Pasteur Institute in Ho Chi Minh City 120 Years for Control and Prevention of Communicable Diseases, Ho Chi Minh City, Nov 17, 2011
 14. Shimizu H. PSGL-1-dependent and -independent replication of enterovirus 71. The 1st International Symposium of Vaccine Development against Human Hand-Foot-and-Mouth Diseases. ZhuNan, Taiwan. Sept. 4, 2011
 15. Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Analysis of amino acid determinants of enterovirus 71 responsible for the PSGL-1-binding phenotype. XV International Congress of Virology. Sapporo, 2011
 16. 清水博之:アジア地域におけるエンテロウイルス71感染症の流行. 第52回 日本臨床ウイルス学会. 津市、2011年6月
 17. Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H: Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. 16th Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses. Scotland、2010
 18. Nishimura Y, Miyamura K, Shimizu H: Characterization of cellular and viral factors involved in PSGL-1-dependent viral replication of enterovirus 71.EV71 workshop at National Cheng Kung University, Taiwan, 2010
 19. Nishimura Y, Miyamura K, Shimizu H: Involvement of host and viral factors for interaction of PSGL-1 with enterovirus 71. The 2nd International Vaccine Symposium, Taiwan, 2010
 20. 西村順裕、脇田隆宇、清水博之: コクサッキーA16型ウイルスの白血球系細胞株における増殖の解析. 第58回日本ウイルス学会. 徳島市、2010

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

国立感染症研究所、研究情報「白血球上のPSGL-1 とエンテロウイルス 71 の結合：VP1-145 が受容体相互作用を制御する分子スイッチである」

(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/3767-vir-2013-4.html>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 博之 (SHIMIZU HIROYUKI)

国立感染症研究所 ウイルス第二部
第二室 室長

研究者番号：90270644

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

西村 順裕 (NISHIMURA YORIHICO)

国立感染症研究所 ウイルス第二部
第二室 主任研究官

研究者番号：00392316