

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390090

研究課題名(和文) 宿主細胞内シグナル伝達に着目したウイルス感染対策基盤

研究課題名(英文) Analysis of signal transduction pathways evoked by virus infection

研究代表者

大場 雄介 (Ohba, Yusuke)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30333503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルス感染症は科学技術が進歩した現代でも人類最大の脅威の一つであり、2009年に世間を震撼させた新型インフルエンザパンデミックは記憶に新しい。我々はイメージングを用いたシグナル伝達研究の過程で、エンドソームにおいてRasと結合したPI3Kが、エンドサイトーシス制御に重要な役割を担うことを明らかにした。本研究では、Ras-PI3Kシグナルがインフルエンザウイルス感染に重要なこと、また細胞内カルシウムがインフルエンザウイルス感染過程を制御するキーとなる分子であることを明らかにした。これらの成果の応用による宿主細胞因子を標的とする新概念のウイルス感染抑制法確立も期待される。

研究成果の概要(英文)：Virus infections are one of the largest threats of humanity in modern society with scientific and technological advances, of which the H1N1 pandemic in 2009 would be a practical example. We have previously reported that PI3K bound to and activated by Ras plays a crucial role in the regulation of endocytosis by deciphering the signal transduction pathways with the best use of fluorescence bioimaging techniques. In this study, we found that Ras-PI3K signaling is required for influenza virus infection, and identified intracellular calcium as a key molecule to regulate a series of influenza virus infection processes. It might also be expected to lead to a new concept of antiviral therapeutics through application of these results.

研究分野：細胞生物学

科研費の分科・細目：基礎医学 細目：実験病理学

キーワード：シグナル伝達 エンドサイトーシス バイオイメージング インフルエンザウイルス

1. 研究開始当初の背景

新興・再興感染症は生命科学研究の大きなテーマであり、インフルエンザパンデミック等保健医療問題のみならず社会経済的にも対策を要する事例は多い。例えば、2009年に北中米から発した豚由来 H1N1 インフルエンザウイルスの感染拡大は世界中 210 以上の国と地域で 18,000 人以上の死者を出し、大きな社会問題となった。幸い H1N1 の病原性は当初の懸念ほどは高くなかったが、変異の早い RNA ウイルスの場合、早い段階かつ高い確率での病原性変化も否定できない。またこの変異の早さは耐性株出現という治療上の問題点にも直結する。ウイルス構成成分を標的とするワクチンや現行の抗インフルエンザ薬も例外ではなく、WHO により数百のオセルタミビル（タミフル）耐性 H1N1 株感染例が報告されている。一方、ウイルス感染に必要な宿主側因子を標的とする治療は、亜型によらない効果が期待される理想的方法論である。実際、インフルエンザ感染関連宿主因子同定を目指すゲノムワイドスクリーニングの報告が最近の一流誌ににぎわしていた。膜融合を介して感染するウイルスを除くと、多くのウイルスはエンドサイトーシスにより細胞に取込まれるため、実験レベルでは非特異的エンドサイトーシス阻害によるウイルス感染抑制効果が証明されている。しかし、エンドサイトーシスは多くの生理的機能を担う重要な生命現象であり、阻害が有効なのは細胞レベルに限定され、実臨床での応用は不可能である。ウイルス感染特異的なエンドサイトーシス調節のメカニズムは今のところ解明されておらず、その究明は新たなウイルス感染対策基盤確立の要である。

2. 研究の目的

我々はこれまで、蛍光蛋白質とバイオイメージング手法を用いた Ras ファミリー G 蛋白質研究に従事し、シグナル伝達が細胞内の「いつ・どこ」で生じるかという時空間的制御の重要性を明らかにしてきた。また、エンドゾーム上のシグナル伝達因子複合体形成が、遺伝性転写制御の特異性と強度を決定することも明らかにし、シグナル伝達制御におけるエンドゾームの重要性に注目してきた。また我々は、Ras とその標的分子 PI3K (phosphoinositide 3-kinase) がエンドゾームで特異的に結合していることを発見し、この結合がエンドゾームの形成と成熟化を制御していることを見出した。本研究では、Ras-PI3K によるエンドサイトーシス制御を起点に、ウイルス感染時に活性化されるシグナル伝達ネットワークの全貌を明らかにすることを目的に研究を行った。また得られた成果を元に、将来的な新しいウイルス感染対策法の基盤確立を目指した。

3. 研究の方法

PI3K γ および PIP5K のノックアウトマウスの胎児から線維芽細胞を採取した。各種培養細

胞は周知の方法にて培養、維持した。各種発現ベクターは譲受、ないし遺伝子工学的手法を用いて構築した。エンドサイトーシスは蛍光標識デキストランおよびトランスフェリンを用い、細胞内の蛍光強度および下流数を、画像データから解析ソフトを用いて定量化し検討した。

インフルエンザウイルスとして、A/Puerto Rico/8/34 (H1N1; PR8) および A/Aichi2/68 (H3N2; Aichi)を用い、ウイルス感染価はプラークアッセイで評価した。細胞内取込と複製は、それぞれ感染後 1 時間と 4 時間後に細胞を固定し、ウイルス粒子の構成タンパク質および複製後発現したウイルスタンパク質に対する特異的抗体を用いて染色、評価した。細胞内シグナル伝達経路の解析には蛍光バイオイメージングおよび生化学的手法の両者を用い、比較しながら検討した。

4. 研究成果

(1) Ras-PI3K シグナルによるエンドサイトーシスとインフルエンザウイルス感染制御

Ras-PI3K によるクラスリン非依存性エンドサイトーシスの制御

Ras による PI3K 活性化のエンドサイトーシスにおける重要性を確認するため、PI3K γ 欠損 (Pik3cg $^{-/-}$) マウス線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) を樹立した。またここに野生型と Ras との結合能を欠く変異体 (K251E) を相補した細胞を準備した。これらの細胞におけるエンドサイトーシス能を、蛍光標識デキストラン (クラスリン非依存性) おおびトランスフェリン (クラスリン依存性) を用いて評価した。デキストランの取込みは PI3K 阻害薬 LY294002 処理した細胞と PI3K 欠損 MEF で低下した (図 1)。この抑制は野生型の PI3K 発現で解除されたが、K251E 変異体の発現では解除されなかった。一方トランスフェリンの取込にはいずれの細胞においても有意な差は認められなかった。以上より、Ras による PI3K 活性化がクラスリン非依存性エンドサイトーシス制御に重要であることが示唆された。

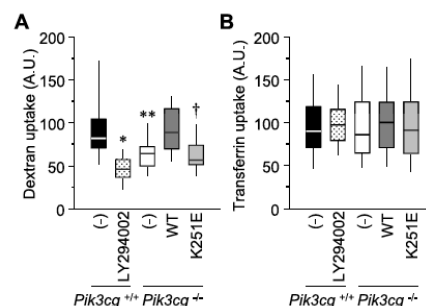


図 1 クラスリン非依存性 (A) と依存性 (B) エンドサイトーシスの評価。

Ras-PI3K によるインフルエンザウイルス感染制御

次に、Ras-PI3K シグナルがインフルエンザウイルス感染において機能しているか否かを検討するため、上記細胞群を用いて MDCK

ブランクアッセイを行った。その結果 PR8 株の感染は、PI3K 阻害薬処理と PI3K 欠損細胞で抑制された (図 2)。また、PI3K 欠損は野生型 PI3K で相補され、変異型 PI3K では相補されなかった。また、H3N2 亜型である Aichi 株を用いた場合も同様の結果であった。この結果よりインフルエンザウイルス感染に Ras-PI3K の結合による PI3K 活性化が必要であることが明らかになった。またこの経路は、少なくとも複数の亜型が利用していることも解った。さらに、感染の抑制パターンはクラスリン非依存性エンドサイトーシス抑制パターンと一致していることから、少なくとも H1N1 および H3N2 タイプのウイルス粒子はクラスリン非依存性エンドサイトーシスを介して細胞内に取り込まれることも示唆された。

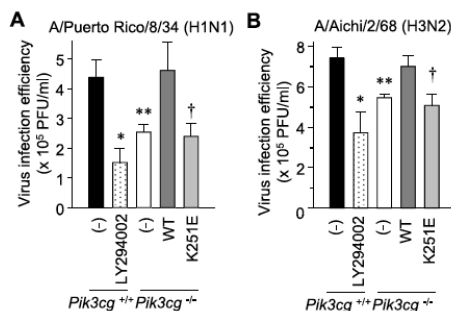


図 2 H1N1 (A) と H3N2 (B) の感染効率

Ras-PI3K によるウイルス粒子取込制御
実際に、インフルエンザウイルス粒子の取込を定量化したところ、上記と同じ抑制パターンでウイルス粒子の取込が阻害されていることが解った。また、インフルエンザウイルスはデキストランの取込、すなわちクラスリン非依存性エンドサイトーシスを活性化することも判明した。さらに、インフルエンザウイルス感染過程の早期において、Ras が活性化すること、優勢劣性変異型 Ras がインフルエンザウイルス感染を抑制することも確認できた。以上の結果をうけ、次にウイルス粒子取込過程に実際に Ras-PI3K シグナルが関与しているか否かを検討した。

野生型の MEF に YFP-H-Ras と CFP-AktPH を発現させ、PR8 を感染後 1 時間で細胞を固定し、ウイルスタンパク質 NP に対する抗体を用いて免疫染色を行うことにより、ウイルス粒子、Ras、PI3K の活性を同時に可視化した。その結果、NP で描出された取込過程にあるウイルス粒子の局在に一致して、Ras が局在し、かつ PH の集積が認められた (図 3)。またこの位置は Rab5 陽性、Rab7 陰性であることから、早期エンドゾームであることが確認できた。また Ras 優勢劣性変異型の発現は三者の局在を低下させることから、Ras の活性化もこれらの現象に重要であるといえる。

(2) インフルエンザウイルス取り込みを制御するシグナル伝達ネットワーク

細胞内 Ca^{2+} によるインフルエンザウイルス感染と粒子とり込み制御

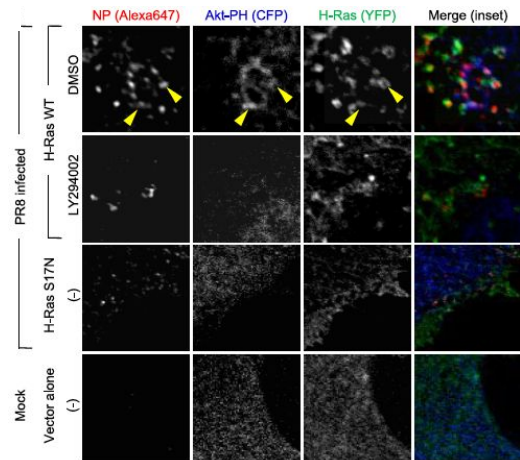


図 3 ウイルス粒子と各シグナル因子の局在

(3) インフルエンザウイルス取り込みを制御するシグナル伝達ネットワーク

細胞内 Ca^{2+} によるインフルエンザウイルス感染と粒子とり込み制御

次に、インフルエンザウイルス感染時に Ras-PI3K シグナルを活性化する分子メカニズムを探索した。Ras を活性化する因子としてチロシンリン酸化と細胞内 Ca^{2+} が知られている。細胞内チロシンリン酸化レベルにはウイルス感染前後で有意な差はなかった。一方、FRET バイオセンサーを用いて Ca^{2+} シグナルを観察したところ、ウイルス感染により一過性の細胞内 Ca^{2+} の上昇が認められた (図 4)。細胞内 Ca^{2+} のキレートによりウイルス感染依存的な Ras 活性化が消失することから Ca^{2+} がインフルエンザウイルスによる Ras 活性化を媒介することが明らかになった。

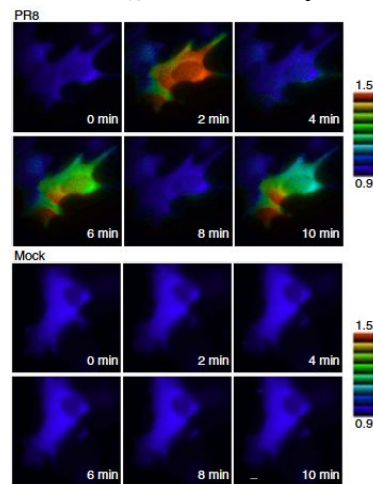


図 4 ウイルス感染時 (PR8) および非感染時の細胞内 Ca^{2+} 動態。赤が Ca^{2+} 濃度の高いところ、青が低いところを示す。

Rho ファミリータンパク質によるウイルス粒子取込制御

次に、実際に細胞内 Ca^{2+} がインフルエンザウイルス感染時に機能しているか否かを、ブランクアッセイとウイルス粒子の細胞内取込で確認した。予想通りにカルシウム阻害薬により両者を抑制することが確認できた。一方、予想に反してその抑制効果は、PI3K 阻害薬の効果より大きいものであった (図 5)。以上の

結果から細胞内 Ca^{2+} がウイルス感染に重要であることと同時に、Ras-PI3K シグナル以外の下流因子の存在が示唆された。実際に細胞内カルシウムは、クラスリン非依存性に加えてクラスリン依存性エンドサイトーシスも制御可能であった。

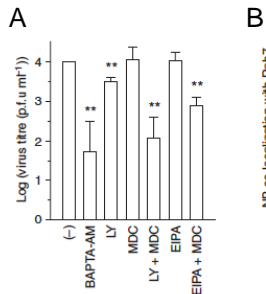


図 5 カルシウム阻害薬によるインフルエンザウイルス感染 (A) と粒子取込 (B) の抑制

そこで、カルシウムシグナルとエンドサイトーシスの双方に関連する分子として Rho ファミリー G タンパク質に着目して研究を進めた。Rho ファミリータンパク質のうち、RhoA と Rac1 によりウイルス感染価が変化した。Cdc42 では変化が見られなかった。また、カルシウム阻害薬によりウイルス感染時の両者の活性化は抑制された。一方で Ras の優勢劣性型変異体の発現は Rac1 の活性化のみ抑制した。以上の結果より Rac1 はウイルス感染時に Ras の下流で、RhoA は Ras の上流ないし独立経路で機能することが示唆された。RhoA とカルシウムシグナルの関係を詳細に調べる過程で、予想外の結果に遭遇した。それは RhoA が細胞内カルシウム濃度上昇を惹起することである。野生型の RhoA の発現は非刺激時における自発性のカルシウム発火を誘導した (図 6)。この作用は Rac1 および Cdc42 には見られなかった。したがって RhoA はカルシウムの下流のみならず上流でも機能することが示唆された。

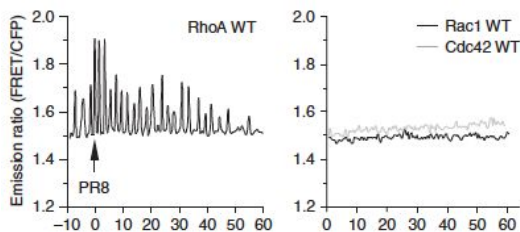


図 6 RhoA (左) による細胞内カルシウムの自発的発火

インフルエンザウイルス取込を制御するシグナルネットワーク
最後に RhoA による細胞内カルシウム濃度上昇メカニズムを探索した。その結果、RhoA の標的因子の一つ ROCK がキナーゼ活性非依存的にこの経路に関与することが示され、ROCK が従前報告されていない機能を有しており、それが本経路で重要であることが示唆された。実際に ROCK はアダプター分子として PIP5K をリクルートし、PLC を活性化する

こと、これによりカルシウムが誘導されることが、PIP5K 欠損 MEF や PLC の阻害薬を用いた実験から明らかとなった。

本研究によって、Ras-PI3K シグナルの解析を足がかりに、インフルエンザウイルス感染時に起動し、その粒子取込を制御するシグナル伝達ネットワークの一端を紐解くことができた (図 7)。今後、これらの成果を元にインフルエンザウイルスによる細胞内カルシウム上昇の分子メカニズムの探求と Ras-PI3K シグナルによるエンドサイトーシス制御の分子メカニズムの両方向からさらなる研究の発展を目指したい。

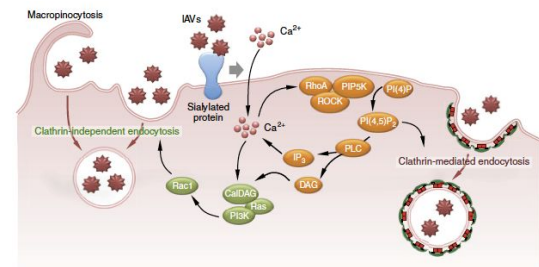


図 7 インフルエンザウイルス感染時に発動するシグナル伝達ネットワーク

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)【16 のみ査読なし】

1. R. Mahabir, M. Tanino, E. Aiman, L. Wang, T. Kimura, T. Itoh, Y. Ohba, H. Nishihara, H. Shirato, M. Tsuda, and S. Tanaka. Sustained elevation of Snail promotes Glial-Mesenchymal Transition (GMT) after irradiation in malignant glioma. **Neuro-Oncology** 6:671-685 (2014) DOI:10.1093/neuonc/not239
2. M.K. Hassan, H. Watari, A.E. Salah-EldinAE, A.S. Sultan, Z. Mohamed, Y. Fujioka, Y. Ohba, N. Sakuragi. Histone deacetylase inhibitors sensitize lung cancer cells to hyperthermia: involvement of Ku70/SirT-1 in thermo-protection. **PLoS One** 9: e94213 (2014) DOI:10.1371/journal.pone.0094213
3. M. Matsuda-Lennikov, F. Suizu, N. Hirata, M. Hashimoto, K. Kimura, T. Nagamine, Y. Fujioka, Y. Ohba, T. Iwanaga, and M. Noguchi. Lysosomal interaction of Akt with Phafin2: a critical step in the induction of autophagy. **PLoS One** 9: e79795 (2014) DOI:10.1093/neuonc/not239
4. Y. Fujioka, M. Tsuda, A. Nanbo, T. Hattori, J. Sasaki, T. Sasaki, T. Miyazaki and Y. Ohba. A Ca^{2+} -dependent signalling circuit regulates influenza A virus internalization and infection. **Nat. Commun.** 4: 2763 (2013) DOI:10.1038/ncomms3763
5. H. Negishi, K. Matsuki, N. Endo, H. Sarashina, S. Miki, A. Matsuda, K. Fukazawa, N. Taguchi-Atarashi, H. Ikushima, H. Yanai, J. Nishio, K. Honda, Y. Fujioka, Y. Ohba, T. Noda, S. Taniguchi, E. Nishida, Y. Zhang, H. Chi, R. A. Flavell, and T. Taniguchi. Beneficial innate signaling

- interference for anti-bacterial responses by a TLR-mediated enhancement of the MKP-IRF3 axis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 110: 19884-19889 (2013)
DOI:10.1073/pnas.1320145110
6. T. Hattori, J. Maruyama, Y. Fujioka, Y. Nakayama, Y. Ohba, T. Niki, T. Arikawa, T. Miyazaki, M. Hirashima, and H. Kida. Inhibition of influenza A virus infection by Galectin-9. **Jpn. J. Vet. Res.** 61: 5-18 (2013)
 7. H. Nagai, S. Yasuda, Y. Ohba, M. Fukuda, and T. Nakamura. All members of the EPI64 subfamily of TBC/RabGAPs also have GAP activities toward Ras. **J. Biochem.** 153: 283-288 (2013) DOI:10.1093/jb/mvs147
 8. S. Chiba, M. Baghdadi, H. Akiba, H. Yoshiyama, I. Kinoshita, H. Dosaka-Akita, Y. Fujioka, Y. Ohba, J.V. Gorman, J.D. Colgan, M. Hirashima, T. Uede, A. Takaoka, H. Yagita and M. Jinushi. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. **Nat. Immunol.** 13: 832-842 (2012) DOI:10.1038/ni.2376
 9. R. Arai, M. Tsuda, T. Watanabe, T. Ose, C. Obuse, K. Maenaka, A. Minami and Y. Ohba. Simultaneous inhibition of Src and Aurora kinases by SU6656 induces therapeutic synergy in human synovial sarcoma growth, invasion, and angiogenesis in vivo. **Eur. J. Cancer** 48: 2417-2430 (2012) DOI:10.1016/j.ejca.2011.12.028
 10. Y. Usami, T. Hatano, S. Imai, S.I. Kubo, S. Sato, S. Saiki, Y. Fujioka, Y. Ohba, F. Sato, M. Funayama, H. Eguchi, K. Shiba, H. Ariga, J. Shen and N. Hattori. DJ-1 associates with synaptic membranes. **Neurobiol. Dis.** 43: 651-662 (2011) DOI:10.1016/j.nbd.2011.05.014
 11. T. Yamada, M. Tsuda, T. Takahashi, Y. Totsuka, M. Shindoh and Y. Ohba. RANKL expression specifically observed in vivo promotes epithelial mesenchymal transition and tumor progression. **Am. J. Pathol.** 178: 2846-2857 (2011)
DOI:10.1016/j.ajpath.2011.02.003
 12. K. Tsushima, T. Osawa, H. Yanai, A. Nakajima, A. Takaoka, I. Manabe, Y. Ohba, Y. Imai, T. Taniguchi and R. Nagai. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. **FASEB J.** 25: 1531-1543 (2011)
DOI:10.1096/fj.10-174615
 13. Y. Fujioka, M. Tsuda, T. Hattori, J. Sasaki, T. Sasaki, T. Miyazaki and Y. Ohba. The Ras-PI3K signaling pathway is involved in clathrin-independent endocytosis and the internalization of influenza viruses. **PLoS One** 6: e16324 (2011)
DOI:10.1371/journal.pone.0016324
 14. K. Atarashi, T. Tanoue, T. Shima, A. Imaoka, T. Kuwahara, Y. Momose, G. Cheng, S. Yamasaki, T. Saito, Y. Ohba, T. Taniguchi, K. Takeda, S. Hori, I.I. Ivanov, Y. Umesaki, K. Itoh and K. Honda. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. **Science** 331: 337-341 (2011)
DOI:10.1126/science.1198469
 15. S. Hayakawa, S. Shiratori, H. Yamato, T. Kameyama, C. Kitatsuji, F. Kashigi, S. Goto, S. Kameoka, D. Fujikura, T. Yamada, T. Mizutani, M. Kazumata, M. Sato, J. Tanaka, M. Asaka, Y. Ohba, T. Miyazaki, M. Imamura and A. Takaoka. ZAPS is a potent stimulator of RIG-I-mediated signaling for antiviral response. **Nat. Immunol.** 12: 37-44 (2011) DOI: 10.1038/ni.1963
 16. 大場雄介、[特集]細胞の少数制と多様性に挑むシングルセルアナリシス 患者血液と FRET バイオセンサーを用いた薬効効果予測生体の科学(金原出版)65: 171-175 (2014)
 17. 大場雄介、津田真寿美、蛍光タンパク質を用いた細胞内シグナル伝達の可視化、**日薬理誌** 138: 271-275 (2011)
 18. 大場雄介、蛍光タンパク質を用いた白血病分子標的治療薬の効果判定技術、**バイオインダストリー** 28: 33-39 (2011)
〔学会発表〕(計 14 件)
 1. 大場雄介、フェルスター共鳴エネルギー移動を用いたシグナル伝達の可視化とその応用 第 91 回日本生理学会大会 2014 年 3 月 16 日~3 月 18 日 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島)
 2. 大場雄介 細胞機能とシグナル伝達の蛍光イメージング 日本生化学会北海道支部例会第 50 回記念大会 2013 年 7 月 4 日~7 月 6 日 北海道大学医学部学友会館(札幌市)
 3. 大場雄介 細胞機能の蛍光バイオイメージング 第 33 回日本骨形態計測学会 2013 年 7 月 4 日~7 月 6 日 アクトシティ浜松コンgresセンター(浜松)
 4. 藤岡容一朗他 Influenza viruses activate Ras-PI3K-mediated endocytosis via calcium signaling 第 63 回日本細胞生物学会大会 2011 年 6 月 28 日、北海道大学(札幌)
 5. 大場雄介他 RANKL は口腔癌細胞のインテグリン $\alpha 2$ の発現と細胞接着を亢進する 第 63 回日本細胞生物学会大会 2011 年 6 月 29 日北海道大学(札幌)
 6. 津田真寿美他 SU6656 は Aurora kinase を標的にすることにより G2/M 進行を阻害する 第 63 回日本細胞生物学会大会 2011 年 6 月 29 日北海道大学(札幌)
 7. 大場雄介他 慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療薬の反応性・抵抗性判定

- 試験 第70回日本癌学会学術総会
2011年10月4日 名古屋国際会議場(愛知)
8. 津田真寿美他 SrcおよびAuroraキナーゼ2重阻害による滑膜肉腫の相乗的 in vivo 抗腫瘍効果第70回日本癌学会学術総会 2011年10月4日 名古屋国際会議場(愛知)
 9. 間石奈湖他 腫瘍血管内皮細胞とがん転移の相互作用解析 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月5日 名古屋国際会議場(愛知)
 10. 金安顕子他 慢性骨髄性白血病薬剤耐性細胞の分離と解析 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14日 パシフィコ横浜(神奈川)
 11. 新井隆太他 SU6656 suppresses human synovial sarcoma progression through Src and Aurora kinase inhibition 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14日 パシフィコ横浜(神奈川)
 12. 我妻孝則他 RANKL upregulates integrin $\alpha 2$ expression and cell adhesion in oral cancer cells 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月15日~12月16日 パシフィコ横浜(神奈川)
 13. 藤岡容一朗他 Involvement of RhoA-PIP5K-mediated calcium signaling in influenza virus entry and infection 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月16日 パシフィコ横浜(神奈川)
 14. 大場雄介 蛍光タンパク質を用いた細胞内シグナル伝達の解析と応用 日本薬学会第132回年会(招待講演) 2012年3月30日 北海道大学(札幌)

〔図書〕(計 3件)

1. Y. Ohba, Y. Fujioka, S. Nakada and M. Tsuda. Elsevier, London. Fluorescence-Based Biosensors-concepts and applications. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2013, 429 (p313-348)
2. Y. Ohba, S. Darmanin, T. Mizutani, M. Tsuda and T. Kondo. Biosensors for BCR-ABL activity and their application to cancer. **Biosensors and Cancer** Hunter RJ and Preedy VR (ed.) SCIENCE PUBLISHERS, London, 408 pages (p268-283), 2012 (ISBN 978-1-57808-734-1)
3. M. Tsuda and Y. Ohba: Functional Biomarkers of Oral Cancer. **Oral Cancer** Kalu U. E. Ogbureke (ed) InTech, Croatia, 388 pages (p277-294), 2012 (ISBN: 978-953-307-805-2)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 7件)

1. 名称:フェルスター共鳴エネルギー移動用ポリペプチド 発明者:大場雄介 権利者:北海道大学 種類:特許 番号:特願 P2012-116-WO01 出願年月日:2014年4月8日 国内外の別:国外
2. 名称:フェルスター共鳴エネルギー移動用ポリペプチド 発明者:大場雄介 権利者:北海道大学 種類:特許 番号:特願 2013-080738 出願年月日:2013年4月8日 国内外の別:国内
3. 名称:FRET計測措置及びFRET計測方法 発明者:中田成幸、大場雄介他 権利者:三井造船株式会社 種類:特許 番号:PCT/JP2013/058317 出願年月日:2012年3月22日 国内外の別:国外
4. 名称:FRET計測措置及びFRET計測方法 発明者:中田成幸、大場雄介他 権利者:三井造船株式会社 種類:特許 番号:PCT/JP2013/058325 出願年月日:2013年3月22日 国内外の別:国外
5. 名称:FRET計測措置及びFRET計測方法 発明者:中田成幸、大場雄介他 権利者:三井造船株式会社 種類:特許 番号:特願 2012-065771 出願年月日:2012年3月22日 国内外の別:国内
6. 名称:FRET計測措置及びFRET計測方法 発明者:中田成幸、大場雄介他 権利者:三井造船株式会社 種類:特許 番号:特願 2012-065769 出願年月日:2012年3月22日 国内外の別:国内
7. 名称:ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤、ならびにウイルスの感染を抑制および/または感染症を治療する方法 発明者:大場雄介、宮崎忠昭 権利者:北海道大学 種類:特許 番号:PCT/JP2011/058804 出願年月日:2011年4月7日 国内外の別:国外

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 <http://cp.med.hokudai.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大場 雄介 (OHBA, Yusuke)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号:30333503

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

津田 真寿美 (TSUDA Masumi)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号:30431307