

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 28 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390114

研究課題名(和文)急性呼吸器感染症ウイルスの上皮での増殖機構に関する研究

研究課題名(英文)Analysis of replication mechanisms of acute respiratory viruses in epithelia

研究代表者

竹田 誠 (Takeda, Makoto)

国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長

研究者番号：40311401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：イヌジステンパーウイルス(CDV)が上皮や中枢神経に感染する時に用いる受容体が、ネクチン4であることを明らかにした。CDVは最近、サルに致死的な流行を起こしているが、CDVが、イヌの受容体のみならず、サルの受容体を効率よく利用できること、Hタンパクのひとつのアミノ酸置換で、ヒトの受容体も利用できるようになることを証明した。また、CDVが効果的にヒトの自然免疫系を抑制できることを明らかにした。
TMPRSS2ノックアウトマウスの作出し、そのマウス内では、インフルエンザウイルスの膜融合タンパク質の開裂は起こらず、TMPRSS2がインフルエンザウイルスの生体内活性化酵素であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：Our studies revealed that canine distemper virus (CDV) use nectin-4 to enter epithelial and neural cells. Recently CDV has caused lethal outbreaks in monkeys. Our studies revealed that CDV has the ability to use monkey receptors as well as dog receptors. In addition, it became able to use human receptors, when it acquired a single amino acid substitution in the H protein. Also our studies showed that CDV intrinsically has the ability to counteract the human innate immune system.
We have generated TMPRSS2 knockout mice. In the mice, cleavage of influenza virus HA protein was severely restricted. These data show that TMPRSS2 is the essential protease that activates influenza virus in vivo.

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：病原性

1. 研究開始当初の背景

小児の急性呼吸器感染症は、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスなどによって起こる。これらのウイルスは、経気道的に感染し、気管支や肺の上皮細胞で効率よく増殖し、気管支炎や肺炎を起こす。また、麻疹ウイルスも、上記のウイルスと同じように経気道的に上皮組織に効率よく侵入すると考えられているが、呼吸器症状よりも全身症状が著明である。

申請者らは、2008年に、麻疹ウイルスの感染性が感染細胞の上皮組織におけるタイトジャンクション形成と密接な関連があることを明らかにした。タイトジャンクション関連分子が、麻疹ウイルス受容体として働き、麻疹ウイルスの上皮細胞への感染を起こしていることを示唆している。

一方、ウイルス膜融合タンパク質の活性化を担う宿主プロテアーゼの有無が、多くの呼吸器感染症ウイルス(インフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス等)の細胞指向性や病原性を決定づける重要な要因であることがわかっている。しかし、肺炎や気管支炎の発症に直接関与している宿主プロテアーゼはまだ同定されていなかった。近年、ドイツの研究グループが、インフルエンザウイルスを用いて、当該宿主プロテアーゼの有力候補として膜タンパク型セリンプロテアーゼを同定した。

申請者は、2008年から2010年にかけて、上述の膜タンパク型セリンプロテアーゼが、インフルエンザウイルスのみならず、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、SARS コロナウイルスなど、広範囲の呼吸器感染症ウイルスを効率よく活性化することを明らかにした。さらに、タイトジャンクション形成と連動した膜タンパク型セリンプロテアーゼの輸送の制御が、呼吸器感染症ウイルスの活性化を引き起こすことを示唆するデータも得られた。このようなタイトジャンクションを形成した上皮細胞における膜タンパク型プロテアーゼによるウイルス膜タンパク質の活性化こそが、当該上皮細胞における炎症、すなわち肺炎を引き起こすという機構が予想された。

2. 研究の目的

本研究では、急性呼吸器感染症ウイルスの侵入門戸である上皮での増殖機構を明らかにし、その制御法開発に繋がる基礎データを集積し、広く呼吸器ウイルス感染症制御に資する成果を挙げることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)麻疹ウイルスの上皮感染機構の解析(感染受容体の同定)について

麻疹ウイルスに感受性のある細胞(II-18細胞)を抗原にして、II-18細胞に対する抗体を産生するハイブリドーマの一群を作成し(米国A&G Pharmaceutical Inc. Precision antibody社に委託)、それらハイブリドーマを、各プールあたり100~200種となるように培養する。各々のプールの培養上清による麻疹ウイルス感染阻止効果を解析する。各プールあたりのハイブリドーマの種類を順次少なくしていき、最終的に感染阻止モノクローナル抗体を単離する。感染阻止のスクリーニングには申請者が開発したレポーター(ルシフェラーゼまたはGFP)発現組換え麻疹ウイルス(大臣確認承認済)を用いることによって、効果的に実施する。

(i)感染阻止モノクローナル抗体の単離に成功した場合

単離した感染阻止モノクローナル抗体を用いて pull-down 解析を行い感受性細胞(II-18)の細胞溶解液から、当該モノクローナル抗体に結合する受容体候補タンパク質を精製する。MALDI/TOFMS 解析によって精製された受容体候補タンパク質を同定する。同定後は、当該受容体に対する抗体(市販品、あるいは作成する)を用いた感染阻止実験、当該受容体を非感受性細胞に発現させて感染能を付与することができるか等の解析を行い、当該候補タンパク質が真に感染受容体であるかどうかを明らかにする。

(ii)感染阻止モノクローナル抗体の単離が期待通りに進まなかった場合

siRNA ライブラリー(RNAi 社製 siPerfect®ライブラリーを使用)を利用して受容体分子を検索同定する。感受性細胞(II-18細胞)に、膜タンパク質を標的としたsiRNAライブラリー中の個々のsiRNAを順次導入し、麻疹ウイルスに対する感受性の変化(低下)を解析する。膜タンパク質の候補約1500種類を解析する。効果判定のスクリーニングにはレポーター(ルシフェラーゼまたはGFP)発現組換え麻疹ウイルス(大臣確認承認済)を用いる。感受性の低下を引き起こした当該siRNAの標的タンパク質を、個々に非感受性細胞に発現させ、麻疹ウイルスに対する感受性を付与できるかを解析する。

(2)インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルスの上皮感染機構の解析(膜タンパク型セリンプロテアーゼTMPRSS2による増殖促進機構の解明)について

Calu3、HT29、II-18、Caco2などの培養細胞を用いて、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルスの膜融合タンパク質が、膜タンパク型セリンプロ

テアーゼ TMPRSS2 によって活性化される機構を解析する。

まずは、細胞内での TMPRSS2 が作用する場所の特定、ウイルス膜タンパクと会合する機構の解析に重点を置く。

Calu3、HT29、H1-18 あるいは Caco2 細胞に、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスまたはヒトメタニューモウイルスを感染させる、あるいは各々のウイルスの膜融合タンパク質を発現プラスミドを用いて単独に発現させて、pulse-chase 法を用いて、経時的にウイルス膜融合タンパク質の変化を解析する。具体的には、糖鎖修飾の変化（分子量、移動度の変化）と開裂（TMPRSS2 による）が起こるタイミングとの関連、ラフト膜への移行（ゴルジへの移行とリンクしている）と開裂（TMPRSS2 による）が起こるタイミングとの関連、Endo-H 耐性化との関連を明らかにすることによって、開裂すなわちウイルス膜融合タンパク質と TMPRSS2 とが会合する細胞内での場所を特定する。

加えて、各種細胞小器官（具体的には核、ゴルジ、小胞体、初期エンドゾーム、後期エンドゾーム、トランスサイトーシスエンドゾーム、リサイクルエンドゾーム、微小管）を蛍光タンパク標識局在マーカーあるいは間接蛍光抗体法によって染め分け、TMPRSS2 やウイルス膜融合タンパクとの細胞内分布を共焦点顕微鏡による観察で明らかにし、pulse-chase 実験との整合性を調べる。

肺炎発症における TMPRSS2 の *in vivo* における重要性を明らかにするために、マウスモデルが確立している肺炎発症ウイルス（呼吸器増殖性ウイルス）を、TMPRSS2 ノックアウトマウスに感染させ、増殖性を詳細に解析することにより、TMPRSS2 の肺炎発症における重要性を *in vivo* レベルで明らかにする。TMPRSS2 ノックアウトマウスは、NIH Knock Out Mouse Project からすでに胚を購入して、それをもとに作出する。マウスの TMPRSS2 が、ヒトの TMPRSS2 と同様に、インフルエンザウイルスやパラインフルエンザウイルスの増殖を促進するかを解析する。用いるウイルスは、インフルエンザ A 型（H3N2Udorn 株）、マウスパラインフルエンザ（センダイウイルス）及びヒトメタニューモウイルスを計画している。センダイウイルスは、マウスの肺炎ウイルスであるが、マウスの TMPRSS2 のみならず、ヒトの TMPRSS2 でも増殖が促進されることを解析して、ヒトのパラインフルエンザウイルスのモデルとして有用であるかを検討する。また、感染に用いるインフルエンザ A 型ウイルス（H3N2Udorn 株）及びヒトメタニューモウイルスの各々は、レポータータンパク質を発現するように申請者が遺伝子組換え

技術によって作成したものを、マウスパラインフルエンザ（センダイウイルス）においては、加藤篤氏（感染研）が作成したものを譲り受けて利用する。

TMPRSS2 がこれらのウイルスの増殖に果たす役割の重要性の評価については、TMPRSS2 を発現する通常のマウス（コントロールマウス）への感染実験の結果と比較することによって行う。ウイルス増殖の指標としては、各臓器（主に肺）における感染性ウイルスの量（PFU、TCID₅₀）、レポータータンパク質の発現量、病理組織学的解析によって行う。また、TMPRSS2 ノックアウトマウスにおけるウイルス増殖の低下が、TMPRSS2 ノックアウト以外の要素に依存していないことを示すためのコントロールとして、増殖に TMPRSS2 が関与しないウイルス（マウス肝炎ウイルスなど）を用いる。

TMPRSS2 ノックアウトマウスにおいてウイルス増殖の低下が観察できなかった場合

TMPRSS2 は、肺に高く発現している酵素であり、これまでの霊長類を用いた実験の結果からも、SARS コロナウイルスなど（TMPRSS2 で増殖が増強されるウイルス）の増殖の場に、多く発現していることが確認できている。TMPRSS2 が、*in vivo* において、ウイルス増殖に働いていないという可能性は非常に低いと考えている。しかしながら、万が一 TMPRSS2 ノックアウトマウスにおいてウイルス増殖の低下が観察できない場合は、他の酵素が TMPRSS2 と同様の効果を発揮していると考えられる。TMPRSS2 と比べると、ウイルス増殖を促進する効果は、非常に低いですが、他の膜タンパク型セリンプロテアーゼである TMPRSS4 もまた、インフルエンザウイルスの増殖を促進することが分かっている。そこで、TMPRSS4 ノックアウトマウスを準備して、TMPRSS2 とのダブルノックアウトマウスにおけるウイルス増殖を解析することを計画する。

4. 研究成果

(1) 麻疹ウイルスの上皮感染機構の解析(感染受容体の同定)について

麻疹ウイルスの上皮細胞の受容体については、2011 年に残念ながら外国の 2 つの研究グループらによって、同定され発表された（Noyce et al. PLoS Pathog; Muhlebach et al. Nature）。麻疹ウイルスが、上皮細胞に感染する時に用いる受容体は、ネクチン 4 という極性上皮細胞の接着結合部に発現しているタンパク質であることが明らかになった。

申請者らは、それらの知見をヒントに、麻疹ウイルスと同じウイルス属のイヌジステンパーウイルス（CDV）が上皮細胞に感染する時、ならびに中枢神経に感染する時に用い

る受容体が、同じくネクチン4であることを明らかにした(論文リスト1)。

CDV が最近になって、サルに対して致死的な感染症を引き起こしていることを明らかにした(論文リスト2)。サルから分離したCDVは、イヌの受容体(イヌSLAM、イヌネクチン4)のみならず、サルの受容体(サルSLAM、サルネクチン4)を効率よく利用できることを明らかにした(論文リスト2)。一方、このサルから分離したCDVは、ヒトの受容体(ヒトSLAM)を利用することはできないことを証明した(論文リスト2)。すなわち、このウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられた。しかしながら、CDVの受容体結合タンパク質であるHタンパクに、ひとつアミノ酸置換が生じるだけで、ヒトSLAMが利用できるように変異することを証明した(論文リスト7)。

上記のようにCDVのヒトへの感染の危険性が生じていることを明らかになってきた。そこで、CDVのヒト上皮細胞における増殖性について解析した。イヌから分離される通常のCDVも、ヒトネクチン4を受容体として利用できることが明らかになった(論文リスト3)。しかも、CDVのCタンパク質、Vタンパク質が、ヒトの上皮細胞内において、効果的に自然免疫の発動を抑制できることを明らかにした(論文リスト3、9)。すなわち、CDVが今後ヒトに対して大きな脅威となりうるということが明らかになった。

麻疹ウイルスは、上皮細胞に感染すると、頂端膜側から選択的に出芽してくる。このメカニズムについての解析も実施し、その結果、このような出芽は、麻疹ウイルスのリボ核タンパク質複合体が、リサイクルエンドゾームによって輸送されることと深く関連していることを明らかにした(論文リスト6)。

麻疹ウイルスのHタンパク質は、主要表面抗原であり、中和の主な標的となっている。Hタンパク質のエピトープの詳細な解析を実施し、機能的、構造的に変異を許容しにくい複数の領域が主要エピトープになっていることを証明した(論文リスト4、5)。

(2)インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルスの上皮感染機構の解析(膜タンパク型セリンプロテアーゼTMPRSS2による増殖促進機構の解明)について

ヒトパラインフルエンザ1~4型の全て、マウスパラインフルエンザ1型(センダイウイルス)が、TMPRSS2によって活性化されること、また、それらウイルスの膜融合タンパク質(Fタンパク質)の開裂部位の特徴的なアミノ酸配列(QSR)が、TMPRSS2による開裂ならびにウイルスの増殖に重要であること

を証明した(論文リスト8)。

TMPRSS2 ノックアウトマウスの作出に成功した(論文リスト10)。そのマウス内では、インフルエンザウイルスの膜融合タンパク質(HAタンパク質)の開裂は、非常に制限されており、ウイルスの増殖レベルは非常に低く、本マウスはインフルエンザ感染に対して完全耐性であることを証明した(論文リスト10)。すなわち、TMPRSS2こそが、インフルエンザウイルスの生体内活性化酵素であることが見事に証明された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

1. Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R. (2012) Nectin4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus and involved in the neurovirulence. *J Virol.* 86: 10207-10.
2. Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. (2013) Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J. Virol.* 87:1105-14.
3. Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu Y, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M. (2013) Canine distemper virus with the intact C protein has the potential to replicate in human epithelial cells by using human nectin4 as a receptor. *Virology.* 435:485-92.
4. Tahara M, Ito Y, Brindley M, Ma X, He J, Xu S, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota P, Plemper R, Maenaka K, Takeda M. (2013) Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J. Virol.* 87:666-75.
5. Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K, Brindley MA, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. (2013) The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol.* 87:3583-6.
6. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M. (2013) Intracellular transport of the measles virus RNP complex is mediated by Rab11A-positive recycling endosomes and

drives virus release from the apical membrane of polarized epithelial cells. *J Virol.* 87:4683-93.

7. Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. (2013) Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol.* 87:7170-5.

8. Abe M, Tahara, Sakai K, Yamaguchi H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizita K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. (2013) TMRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J Virol.* 87:11930-5.

9. Otsuki N, Nakatsu Y, Kubota T, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kuroda M, Yamaguchi R, Takeda M. (2013) The V protein of canine distemper virus is required for virus replication in human epithelial cells. *PLoS One* 8:e82343.

10. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Aina A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014) The Host Protease TMRSS2 Plays a Major Role in In Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza Viruses. *J Virol.* 88:5608-16.

[学会発表](計 56 件)

ページ数の都合上、国際会議だけ記述

1. Sakai K, Nagata N, Ami Y, Komase K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. (2011 July 15. Mayo Clinic, Rochester, MN) Virulence of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. 2011 Measles Virus Mini-Symposium.

2. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, and Takeda M. (2011 July 15. Mayo Clinic, Rochester, MN) Antigenic determinants of Measles Virus Hemagglutinin associated with single serotype. 2011 Measles Virus Mini-Symposium.

3. Sakai K, Nagata N, Ami Y, Komase K, Takeda M, Saijyo M, Morikawa S. (2011 July 16-20. Minneapolis, Minnesota) Virological and pathological analyses of canine distemper virus isolated from

cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. 30th Annual Meeting of American Society for Virology.

4. Tahara M, Komase K, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, Takeda M. (2011 July 16-20. Minneapolis, Minnesota) Conserved and variable antigenic sites on the measles virus hemagglutinin protein. 30th Annual Meeting of American Society for Virology.

5. Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komae K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

6. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, Takeda M. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Identification of conserved neutralizing epitopes of the measles virus hemagglutinin protein located in proximity and distal to the receptor-binding site. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

7. Nakatsu Y, Ma XM, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda M. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Intracellular Trafficking of the measles virus L protein occurs independently of the viral M protein and is related to microtubule network and recycling endosome. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

8. Ose T, Sako M, Kajikawa M, Hashiguchi T, Ito Y, Fukuhara H, Takeda M, Yanagi Y, Maenaka K. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Protein preparation and preliminary X-ray crystallographic study of hemagglutinin from canine distemper virus. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

9. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda M. (2011 December 2. University of Georgia, Atlanta, GA, USA) The ribonucleoprotein complex of measles virus is transported via microtubule network and recycling endosome system without the support of the matrix protein. Atlanta Area 5th Paramyxer.

10. Tahara M, Ma XM, He JL, Ito Y, Fukuhara H, Brindley MA, Sakai K, Yanagi Y, Komase K, Plemper RK, Rota PA, Maenaka K, Takeda M. (2011 December 2. University of Georgia, Atlanta, GA, USA) Measles virus escapes from neutralization at the cost of

SLAM-binding activity. Atlanta Area 5th Paramyxer.

11. Abe M, Kato A, Sakai K, Kanou K, Mizuta K, Shirato K, Matsuyama S, Takeda M. (2012 July 21-25. Madison, WI, USA) Proteolytic activation of the fusion protein of human and murine parainfluenza viruses by the type II transmembrane serine protease TMPRSS2. 31st Annual Meeting for American Society for Virology.

12. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M. (2012 July 21-25. Madison, WI, USA) Measles virus utilizes the cellular microtubule network and specific endosomes for transport of the RNP complex, matrix protein and H glycoprotein. 31st Annual Meeting for American Society for Virology.

13. Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma XM, He JL, Xu ST, Fukuhara H, Sakai K, Ohno S, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. (2012 September 11-14. Awaji Island, Hyogo, Japan) A structural and biochemical basis for the single serotype nature of measles virus. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity.

14. Abe M, Kato A, Tahara M, Sakai K, Kanou K, Shirato K, Noda M, Kimura H, Ami Y, Matsuyama S, Mizuta K, Takeda M. (2012 September 11-14. Awaji Island, Hyogo, Japan) Importance of the P3 glutamine residue for proteolytic activation of the fusion protein of parainfluenza viruses by TMPRSS2. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity.

15. Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu N, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M. (2012 September 11-14. Awaji Island, Hyogo, Japan) Canine distemper virus possesses an ability to use human nectin4 as a receptor. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity.

16. Takeda M, Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Fukuhara H, Komase K, Yanagi Y, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K. (2012 October 16-19. Sapporo, Hokkaido) Structural and Functional Constraints on the Measles Virus Hemagglutinin Protein Prevent Escape from Neutralization. The 34th Naito Conference: Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine.

17. Sakai K, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Ami Y, Saijo M, Yamaguchi R, Komase K, Takeda

M, Morikawa S. (2013 March. Singapore) Canine distemper virus intrinsically uses monkey receptors and readily adapts to use human receptors as well. 15th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim.

18. Tahara M, Abe M, Sakai K, Shirato K, Kanou K, Matsuyama S, Fukuhara H, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) Importance of the P2 and P3 residues of fusion proteins of respiratory viruses for their proteolytic activation by TMPRSS2. Negative Strand Virus Meeting 2013.

19. Otsuki N, Sekizuka T, Kubota T, Nakatsu Y, Seki F, Sakai K, Yamaguchi R, Fukuhara H, Maenaka K, Kuroda M, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) Both the C and V proteins of canine distemper virus play essential roles for the virus replication in human epithelial cells. Negative Strand Virus Meeting 2013.

20. Sakai K, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Ami Y, Yamaguchi R, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) High potential of canine distemper virus in the ability to use macaca and human receptors. Negative Strand Virus Meeting 2013.

〔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

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir3.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹田 誠

研究者番号 : 40311401

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

關 文緒

酒井宏治

田原舞乃

中津祐一郎

大槻紀之