

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461021

研究課題名(和文) C型肝炎ウイルスの粒子形成・分泌機構の解明と関与する細胞性因子の解析

研究課題名(英文) Analysis of mechanism of HCV particle formation, secretion, and associated cellular factor

研究代表者

森川 賢一 (Morikawa, Kenichi)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：60384377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、Glutathione peroxidase 8 (GPx8) がHCV・NS3-4Aプロテアーゼにより切断される宿主因子であるという事を網羅的プロテオーム解析により同定した。本研究ではGPx8のHCVライフサイクルへの関与、特にHCV粒子形成・分泌のメカニズムに着目し解析を行う事を目的とした。GPx8は、HCVのエントリやRNA複製ではなくウイルス粒子産生に関与している事が判明した。GPx8を過剰発現時感染性ウイルス粒子を約2.5倍産生し、ノックダウン時は量依存性に抑制した。また変異体との比較により、GPx8の酵素活性がHCVウイルス粒子産生に重要である事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We identified that Glutathione peroxidase 8 (GPx8), a membrane-associated peroxidase involved in disulfide bond formation in the endoplasmic reticulum, as a novel cellular substrate of the HCV NS3-4A protease. The aim of this study was to analyze the association between GPx8 and HCV life cycle, especially focused on HCV particle formation and assembly. The functional studies of GPx8 on HCV life cycle, involving overexpression and RNA silencing, revealed that GPx8 is a proviral factor involved in viral particle production but not in HCV entry or RNA replication. GPx8 is a proviral host factor cleaved by the HCV NS3-4A protease. Studies investigating the consequences of cleavage for GPx8 function are underway. The identification of novel cellular substrates of the HCV NS3-4A protease should yield new insights into the HCV life cycle and the pathogenesis of hepatitis C and may reveal novel angles for therapeutic intervention.

研究分野：肝臓病学

キーワード：C型肝炎ウイルス GPx8 ウイルス粒子形成 ウイルス粒子分泌 細胞性因子

1. 研究開始当初の背景

我々は、GPx8のHCV NS3-4Aプロテアーゼによる切断が、Cys 11の後ろでおこり短いN末端が遊離される事を報告した。しかし、HCV生活環におけるその詳細な機序についてはさらなる解明が待たれている。

2. 研究の目的

本研究ではHCV粒子形成・分泌へのGPx8関与のメカニズム解明に取り組むことにより、HCVの粒子形成機構、分泌機構、病原性発現機構を分子レベルで解明し、宿主因子をターゲットにした新たな抗ウイルス薬開発の基盤形成を目指す事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) GPx8および変異体選択的発現調整細胞株、恒常的GPx8ノックダウン細胞株の作成

Tet-offの系を利用し、U2-OS細胞またはHuh7細胞を元にGPx8およびその変異体プラスミドを遺伝子導入し、発現調整可能な安定細胞株を樹立する。恒常的GPx8ノックダウン細胞株の作成にはレンチウイルスベクターを用いてshRNAにより作成する。

(2) 作成した細胞株へのHCV感染実験

作成したGPx8およびその変異体蛋白非発現群と発現群に調整する。恒常的GPx8ノックダウン細胞株とコントロールshRNAを用いた細胞株の比較検討も同様に行う

両群に合成した全長HCVウイルス遺伝子RNAを導入し、感染性ウイルス粒子の産生量を比較検討する。

培養細胞で作成したHCVウイルス粒子(HCVcc)を用いて検討する。培養上清中のウイルス粒子の感染力価および感染細胞内のウイルス粒子の感染力価を比較検討する。

免疫蛍光顕微鏡を用いGPx8とHCV蛋白の細胞内局在を詳細に検討する。

電子顕微鏡を用いGPx8とHCV蛋白の細胞内局在を詳細に検討する。

(3) 候補蛋白の抽出

FLAG tag化したGPx8蛋白発現調整細胞株を蛋白非発現群と発現群に調整する。HCVccを感染させた後、抗FLAG tag抗体を用いて免疫沈降によりウイルス粒子形成、および分泌に関与する蛋白を抽出する。

(4) 候補蛋白の解析

U2-OSまたはHuh7細胞より作製したcDNAライブラリーより標的候補蛋白の遺伝子をクローニングし、特異的抗体がない場合でも評価可能なようにN末端およびC末端にFLAG tagを組み入れた発現プラスミドに挿入する。

細胞へGPx8蛋白およびHCV全長蛋白発現プラスミドとFLAG tag化標的候補蛋白クローンプラスミドを同時形質移入実験を行い

抗FLAG tag抗体を用いてウエスタンブロットティング法や免疫染色法で確認する。

(5) 同定蛋白の機能解析

同定された蛋白を分子生物学的、生物学的種手法を用いて機能解析を行う。

レンチウイルスベクターを用いて標的蛋白強発現細胞を作製し、ウイルス粒子形成および分泌への関与を解析する。

siRNAを使用し、標的蛋白を欠損させウイルス粒子形成および分泌への関与を解析する。

HCV サブジェノミックレプリコンシステムを用いて標的蛋白のHCV複製への影響を解析する。

HCVccを使用することにより、標的蛋白のHCVの生活環への関与を各段階毎に詳細に解析する。

4. 研究成果

GPx8は、HCVのエントリーやRNA複製ではなくウイルス粒子産生に関与している事が示唆された。GPx8を過剰発現時コントロールと比較して感染性ウイルス粒子を約2.5倍産生し、ノックダウン時はウイルス粒子産生を量依存性に抑制した。また変異体との比較により、GPx8の酵素活性がHCVウイルス粒子産生に重要である事が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

1. Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *J Gastroenterol*. 2017 Mar 18. doi: 10.1007/s00535-017-1328-z. [Epub ahead of print]
2. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Sho T, Maehara O, Shimazaki T, Kimura M, Morikawa K, Natsuzaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Sakamoto N. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 89; 857-866, 2017、査読有

3. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol*, 89; 267-275, 2017、査読有
4. 森川賢一、荘 拓也、須田剛生、坂本直哉、特集エキスパートオピニオン：超高齢者の肝胆膵疾患診療 C型肝炎、肝胆膵、74; 385-390、2017、査読有
5. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Sakamoto N. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. *J Clin Transl Hepatol*, 4; 320-327、2016、査読有
6. Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, Kudo M, Terashita K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Yoshida J, Meguro T, Kimura M, Ito J, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Natsuiizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Safety and efficacy of daclatasvir and asunaprevir in hepatitis C virus infected patients with renal impairment. *Hepatol Res*. 2016 Dec 12. doi: 10.1111/hepr.12851. [Epub ahead of print]
7. Morikawa K^{*}, Shimazaki T, Takeda R, Izumi T, Umemura M, Sakamoto N. Hepatitis B: progress in understanding chronicity, the innate immune response, and cccDNA protection. *Ann Transl Med*, 4; 337、2016、査読有
8. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Sakamoto N. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des-gamma-carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Jul 16. doi : 10.1111/hepr.12775. [Epub ahead of print]
9. Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuiizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatol Res*, 46; 1294-1303、2016、査読有
10. Morikawa K, Suda G, Sakamoto N. Viral life cycle of hepatitis B virus: host factors and druggable targets. *Hepatol Res*, 46; 871-7、2016、査読有
11. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, Shinada K, Tateyama M, Konno J, Tsukuda Y, Yamasaki K, Kimura M, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Terashita T, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuiizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 51; 733-40、2016、査読有
12. 梅村真知子、森川賢一、坂本直哉、異時性 PBC-AIH overlap 症候群との鑑別に苦慮した AMA-M2 抗体陽性 AIH の 1 例。たんじゅうさん。15 ; 16-18、2016、査読有
13. 大森里紗、森川賢一、田代知映、三井祐太、藤原 峻、服部憲路、齋藤文護、塩沢英輔、吉田 仁、悪性リンパ腫肝浸潤により急性肝障害を呈した 2 例、*肝臓*、57; 125-131、2016、査読有
14. 坂本直哉、須田剛生、小川浩司、森川賢一、特集 インターフェロン・フリーC型肝炎治療 遺伝子型 2 型 C 型肝炎の抗ウイルス療法、*臨床消化器内科*、31; 1475-79、2016、査読有
15. Maehara O, Sato F, Natsuiizaka M, Asano A, Kubota Y, Itoh J, Tsunematsu S, Terashita K, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Suda G, Morikawa K, Ogawa K, Chuma M, Nakagawa K, Ohnishi S, Komatsu Y, Whelan KA, Nakagawa H, Takeda H, Sakamoto N. A pivotal role of Krüppel-like factor 5 in regulation of cancer stem-like cells in

- hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther*, 16; 1453-61, 2015、査読有
16. Hiraide A, Hiroishi K, Shimazaki T, Eguchi J, Ishii S, Morikawa K, Sakaki M, Doi H, Omori R, Kajiwara A, Hayashi E, Shiina M, Hirayama Y, Imawari M. Increased expression of immuno-inhibitory molecules on peripheral blood lymphocytes may suppress disease progression in autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*, 45; 1152-4, 2015、査読有
 17. Tsunematsu S, Chuma M, Kamiyama T, Miyamoto N, Yabusaki S, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Kamachi H, Yokoo H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Orimo T, Wakayama K, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Tsukuda Y, Sho T, Suda G, Morikawa K, Natsuzaka M, Nakanishi M, Ogawa K, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. Intratumoral artery on contrast-enhanced computed tomography imaging: differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*, 40; 1492-9, 2015、査読有
 18. Welsch C, Haselow K, Gouttenoire J, Schneider M, Morikawa K, Martinez Y, Susser S, Sarrazin C, Zeuzem S, Antes I, Moradpour D, Lange CM. Hepatitis C virus variants resistant to macrocyclic NS3-4A inhibitors subvert IFN- α induction by efficient MAVS cleavage. *J Hepatol*, 62; 779-84, 2015、査読有
 19. 森川賢一、出水孝章、梅村真知子、坂本直哉、特集 肝炎ウイルス A to E : C 型肝炎 ジェノタイプ 1 型に対する Sofosbuvir + Ledipasvir 複合錠を用いた抗ウイルス療法、*肝胆膵*, 71; 1205-08, 2015、査読有
 20. 森川賢一、出水孝章、梅村真知子、坂本直哉、特集 肝炎ウイルス A to E : B 型肝炎 新しい機序による抗 HBV 薬の開発状況、*肝胆膵*, 71; 1097-1106, 2015、査読有
 21. 森川賢一、坂本直哉、特集 今 B 型・C 型肝炎をどう治療するか C 型慢性肝炎の病態・自然経過と発癌、*消化器の臨床*, 18; 53-58, 2015、査読有
 22. Lange CM, Gouttenoire J, Duong FH, Morikawa K, Heim MH, Moradpour D. Vitamin D Receptor and Jak-STAT Signaling Crosstalk Results in Calcitriol-Mediated Increase of Hepatocellular Response to IFN- α . *J Immunol*, 192; 6037-44, 2014、査読有
 23. Morikawa K, Gouttenoire J, Hernandez C, Dao Thi VL, Tran HT, Lange CM, Dill MT, Heim MH, Donz  O, Penin F, Quadroni M, Moradpour D. Quantitative proteomics identifies the membrane-associated peroxidase GPx8 as a cellular substrate of the hepatitis C virus NS3-4A protease. *Hepatology*, 59; 423-33, 2014、査読有
- 〔学会発表〕(計 24 件)
1. 森川賢一、小川浩司、坂本直哉、肝細胞癌合併ウイルス性肝硬変に対する肝移植後の抗ウイルス療法および再発の検討、JDDW2016(第 24 回日本消化器関連学会週間)(第 20 回日本肝臓学会大会)、2016 年 11 月 5 日、神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)
 2. Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of IFN-free direct acting antivirals therapy for patients with renal impairment, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016.10.13, Kyoto International Conference Center (京都府京都市)
 3. Morikawa K, Suda G, Gouttenoire J, Moradpour D, Sakamoto N. Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016.10.12, Kyoto International Conference Center (京都府京都市)
 4. 森川賢一、梅村真知子、坂本直哉、B 型肝炎ウイルスの遺伝子型に基づいた細胞内宿主因子動態から臨床病態への応用、第 52 回日本肝臓学会総会、2016 年 5 月 19 日、ホテルニューオータニ幕張(千葉県千葉市)
 5. 森川賢一、PD4 : B 型肝炎ウイルス排除に向けて～創薬への新知見～コメンテーター発言、第 102 回日本消化器病学会総会、2016 年 4 月 21 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)
 6. Morikawa K, Izumi T, Umemura M, Ito J, Tsunematsu S, Sato F, Nakai M, Sho T, Suda G, Ogawa K, Sakamoto N. Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus, The 25th Asian Pacific Association for the Study of

- the Liver (APASL 2016)、2016.2.22、International Convention Center Pamir (東京都品川区)
7. Ito J, Tsunematsu S, Sato F, Nakai M, Sho T, Suda G, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N、Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants、The 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016)、2016.2.21、International Convention Center Pamir (東京都品川区)
 8. Kenichi Morikawa、Analysis of cellular factors involved in the particle formation and secretion of hepatitis C virus、第63回日本ウイルス学会学術集会、2015年11月23日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 9. Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Ito J, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N、Truncated hepatitis B virus X protein up-regulates CD44+ cancer stem like cells through LTBP1、66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease、2015.11.17、Moscone West Convention Center(San Francisco, USA)
 10. Morikawa K, Shimazaki T, Izumi T, Umemura M, Nakai M, Suda G, Moradpour D, Sakamoto N. Dynamic analysis of cellular factors modulated by hepatitis B virus protein expression and replication. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease、2015.11.16、Moscone West Convention Center (San Francisco, USA)
 11. Doi H, Kaplan DE, Hayashi E, Arai J, Omori R, Uchikoshi M, Morikawa K, Eguchi J, Ito T, Yoshida H、Toll-like receptor 9 and B-cell activating factor signals induce impaired immunological memory in cirrhosis、66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease、2015.11.16、Moscone West Convention Center(San Francisco, USA)
 12. Nakai M, Ito J, Sato F, Tsunematsu S, Sho T, Suda G, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N、The decreased urinary aquaporin2 excretion is a predictive factor for the efficiency of Tolvaptan in patients with hepatic cirrhosis、66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease、2015.11.14、Moscone West Convention Center(San Francisco, USA)
 13. Morikawa K, Shimazaki T, Izumi T, Umemura M, Nakai M, Suda G, Moradpour D, Sakamoto N、DYNAMIC ANALYSIS OF CELLULAR FACTORS MODULATED BY HEPATITIS B VIRUS PROTEIN EXPRESSION AND REPLICATION、2015 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses、2015.10.8 (Bad Nauheim, Germany)
 14. 森川賢一, 島崎とも江, 伊藤 淳, 常松 聖司, 佐藤史幸, 寺下勝巳, 佃 曜子, 中井正人, 荘 拓也, 須田剛生, 夏井 坂光輝, 小川浩司, 坂本直哉、C型肝炎ウイルスの粒子形成・分泌機構の解明と関与する細胞性因子の解析、第51回日本肝臓学会総会、2015年5月21日、ホテル日航熊本他(熊本県熊本市)
 15. Morikawa K, Shimazaki T, Suda G, Gouttenoire J, Quadroni M, Moradpour D, Sakamoto N、THE HEPATITIS B VIRUS MODULATES CELLULAR FACTORS IN THE DIRECTION OF SLOWDOWN OR STOP CELL CYCLE AND PROLIFERATION、The 3rd JSGE International Topic Conference、2015.4.24-25、Sendai International Center (宮城県仙台市)
 16. Tran HT, Morikawa K, Penin F, Quadroni M, Gouttenoire J, Moradpour D、HEPATITIS C VIRUS NS3-4A PROTEASE TARGETS THE HOST FACTOR BNIP1 AT A NON-CANONICAL CLEAVAGE SITE、The 50th International Liver Congress EASL 2015、2015.4.22-26、Reed Messe Wien Congress Centre (Vienne, Austria)
 17. Morikawa K, Sakamoto N、Searching for novel cellular targets of the HBV by proteomics approach、The 3rd Japan-Taiwan Research Symposium on HBV、2015.4.11、National Center for Global Health and Medicine (東京都新宿区)
 18. 土肥弘義, 森川賢一, 吉田 仁、肝硬変における液性免疫異常、第40回日本肝臓学会東部会、2014年11月28日、京王プラザホテル(東京都新宿区)
 19. 大森里紗, 森川賢一, 林栄一, 荒井 潤, 梶原 敦, 宮下みゆき, 魚住祥二郎, 下間 祐, 打越 学, 土肥弘義, 坂木 理, 吉田 仁、当院で経験したB型肝炎ウイルス再活性化9症例の検討、第40回日本肝臓学会東部会、2014年11月28日、京王プラザホテル(東京都新宿区)
 20. Shimazaki T, Date T, Gouttenoire J, Quadroni M, Moradpour D and Morikawa K、

THE HEPATITIS B VIRUS MODULATES CELLULAR FACTORS IN THE DIRECTION OF SLOWDOWN OR STOP CELL CYCLE AND PROLIFERATION、The 11th JSH Single Topic Conference、2014.11.20-21、HOTEL GRANVIA HIROSHIMA (広島県広島市)

21. Tran HT, Morikawa K, Rose Z, Dao Thi VL, Penin F, Heim MH, Donzé O, Quadroni M, Gouttenoire J, Moradpour D、Identification of OCIAD1 as Cellular Substrate of HCV NS3-4A Protease、65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease、2014.11.7-11、Hynes Convention Center (Boston, USA)
22. Tran HT, Morikawa K, Rose Z, Dao Thi VL, Penin F, Heim MH, Donzé O, Quadroni M, Gouttenoire J, Moradpour D、Identification of OCIAD1 as Cellular Substrate of HCV NS3-4A Protease、21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses、2014.9.7-11、The Fairmont Banff Springs (Banff, Canada)
23. 森川賢一、伊達朋子、吉田 仁、HCV NS3-4A 蛋白複合体による宿主自然免疫の攪乱、第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 30 日、ホテルニューオータニ(東京都新宿区)
24. 森川賢一、島崎とも江、吉田 仁、プロテオミックスによる宿主因子を標的とした肝炎ウイルスによる新規創薬研究の可能性、第50回日本肝臓学会総会、2014年5月29日、ホテルニューオータニ(東京都新宿区)

〔図書〕(計 3 件)

1. Suda G, Ito J, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Incidence and Characteristics of Naturally Occurring Drug-Resistant Hepatitis C Virus strains. Hepatitis C Virus Treatment. 75(45-50), Springer Singapore, 2016
2. 森川賢一、坂本直哉、診断と治療社、大学院(医学博士)・留学(研究・臨床)、消化器研修ノート、改訂第2版第1刷、27-28、2016
3. 森川賢一、坂本直哉、メディカルレビュー社、C型慢性肝炎・C型肝硬変、日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE2016 2017、第1版第1刷、294-298、2016

〔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
北海道大学大学院医学研究科消化器内科学
分野ホームページ
<http://halo.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川 賢一 (MORIKAWA KENICHI)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：60384377

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

脇田 隆字 (WAKITA TAKAJI)
国立感染症研究所・副所長・副所長
研究者番号：40280789

伊達 朋子 (DATE TOMOKO)

国立感染症研究所・ウイルス第二部・研究員
研究者番号：40392360

島崎 とも江 (SHIMAZAKI TOMOE)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・学術研究員
研究者番号：40721494