

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：84420

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05978

研究課題名(和文) ウイルス感染に対する宿主染色体の4D応答機構

研究課題名(英文) Mechanism of host chromosome 4D response to viral infection

研究代表者

今井 由美子 (Imai, Yumiko)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・プロジェクトリーダー

研究者番号：50231163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 93,300,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルス感染に伴う宿主高次エピゲノムの変動、ウイルスと宿主エピゲノムの相互作用を解析し、高次エピゲノム作動原理を明らかにし、これらを基に遺伝子欠損細胞・マウス、変異ウイルスなどを駆使して、高次エピゲノム変化がウイルス感染症の病態形成や重症化につながる分子基盤を解明。次いで、重症化につながるエピゲノム修飾を同定し、早期診断・先制医療への応用の可能性を探った。さらに病態形成に関与するエピゲノム修飾に関しては、これを標的とした抗インフルエンザ薬の候補化合物の探索を行った。以上を通して、未だ救命に繋がる有効な治療法のない重症ウイルス感染症に対する新規治療戦略確立のための学術的基盤情報の獲得を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウイルス感染に伴った高次エピゲノム変化を誘導する分子メカニズムに関して、最近染色体構造タンパク質としても注目されているコヒーシンの役割を検討し、がんや慢性呼吸器疾患といった宿主側の因子が、インフルエンザウイルス感染症の病態に及ぼす影響を高次エピゲノム変化の観点から解析した。これまでの検討から明らかになったウイルスタンパク質と相互作用するヒストンメチル化酵素に関して、研究協力者と協力しながら結晶構造解析を行う準備を進め、これまでにエピゲノム関連化合物のライブラリーを用いたスクリーニングで同定したウイルスの増殖を抑える化合物に関して、マウス感染モデルを用いてそのin vivoでの効果を検証した。

研究成果の概要(英文)：Changes in higher epigenome of the host due to virus infection and interaction between virus and host epigenome were analyzed. The mechanism of higher epigenome operation was clarified, and based on these, the molecular basis of higher epigenome changes leading to the pathogenesis and severity of viral infections was elucidated using gene-deficient cells, mice, and mutant viruses. Next, we identified epigenomic modifications that lead to severe disease and explored their potential applications in early diagnosis and preemptive medicine. Furthermore, regarding epigenome modification involved in the pathogenesis, we searched for candidate compounds for anti-influenza drugs targeting this. Through the above, we aimed to acquire the academic base information for establishing a new treatment strategy for severe viral infections for which there is no effective treatment that leads to lifesaving.

研究分野：感染症・免疫研究分野

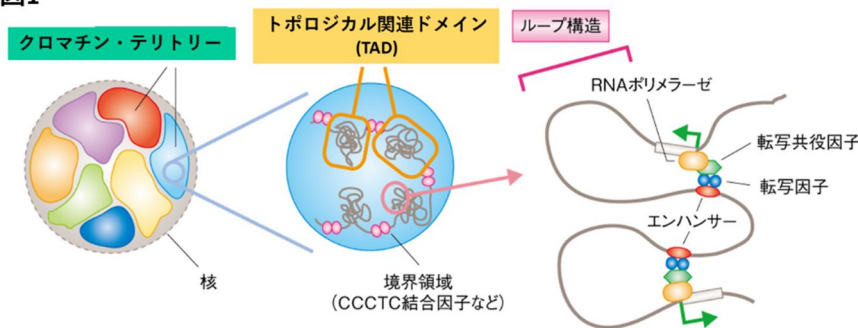
キーワード：ウイルス感染

1. 研究開始当初の背景

近年、H5N1 鳥インフルエンザやコロナウイルスによる新型肺炎(SARS)、中東呼吸器症候群(MERS)、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)などの新興呼吸器ウイルス感染症が発生している。これらのウイルス感染症が重症化すると、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)や多臓器不全などの致死的病態が引き起こされ、集中治療室 (ICU) において人工呼吸や体外式膜型人工肺 (ECMO) などの集中治療が必要となるが、今のところ救命に繋がる有効な治療法がない。またこれらのウイルス感染症は、高齢者、あるいは糖尿病、慢性肺疾患、心血管疾患、がんなどの基礎疾患のあるヒトで重症化することがわかっているが、そのメカニズムは十分解明されておらず、また重症化を予測するバイオマーカーも同定されていない。そこで現在、重症呼吸器ウイルス感染症の病態の解明、重症化バイオマーカーの同定、それらに基づいた先制医療、有効性のある治療法の確立が緊切した課題となっている。

インフルエンザウイルスは一本鎖 RNA をゲノムに持つ RNA ウイルスであるが、ウイルスゲノムの転写・複製は宿主細胞の核内で行われる。そこで感染細胞ではウイルスと宿主核内システムとの間で相互作用が起こりうる。ところで、宿主細胞の核内では、核膜、核小体、転写ファクトリー、核スペckルなどの高度にコンパートメント化された構造体が存在し、クロマチンはこれらの構造体群に囲まれ、テリトリーを形成して、時に足場にして、A/B コンパートメント、トポロジカル関連ドメイン (TAD) やループといった 3 次元 (3D) 構造をとっていることが明らかとなっている(図 1)。TAD やループには活性型、あるいは抑制型のヒストン修飾が

図1



付加されているので、クロマチンの 3D 構造(高次エピゲノム)は、エピジェネティックに遺伝子発現を制御している。最近このクロマチン 3D 構造は外的要因によってダイナミックに変化することが明

らかとなり、極最近クロマチン 3D 構造の空時間的動態(クロマチン 4D 応答)を明らかにすることを目的とした国際プロジェクト「4D ニュクレオーム」が発足した。しかしながら、インフルエンザウイルス感染によって、どのように宿主クロマチンの 3D 構造(高次エピゲノム)が空時間的に変動して、生命機能情報へと転換され、ウイルス感染症の病態の形成に関わっているか、その全容は未解明である。

2. 研究の目的

ウイルスは宿主細胞の核機能を含む様々な細胞機能を利用・略奪することによって増殖する。そこで感染細胞の核内では、ウイルス・宿主相互作用が引き起こされる。本研究では、ウイルス感染によって、染色体が調和して機能する仕組み「染色体オーケストレーションシステム(染色体 OS)」がどのように制御されているかを解明することを目的としている。

インフルエンザウイルス感染に対する宿主クロマチンの 3D 構造(高次エピゲノム)の空時間的な変動動態を体系的に解析し、ウイルス感染症の分子病態・重症化機構を解明し、これに基づいた重症化を阻止する先制医療や新しい治療法の確立を目指す。具体的には以下の点を明らかにする。インフルエンザウイルス感染に伴う宿主細胞のエピゲノム修飾変化、クロマチン 3D 構造変化情報をゲノムワイドに時系列で取得する。またウイルスタンパク質と相互作用する宿主核内タンパク質、宿主染色体相互作用プロファイルを明らかにする。これらを基に 遺伝子欠損細胞・マウス、変異ウイルスなどを用いて、高次エピゲノム変化が病態形成や重症化につながる分子基盤を明らかにする。以上を基に③重症化につながる高次エピゲノム修飾変化を同定し、早期診断、先制医療への応用の可能性を探る。病態に関わることが明らかとなったエピゲノム修飾に関して、これを標的とした抗インフルエンザ薬の候補化合物の探索を行い治療の可能性を探る。

3. 研究の方法

本研究計画では、弱毒型(H1N1)および強毒型(H5N1)のインフルエンザウイルスを用いて、高次エピゲノム情報(ChIPseq, ATAC-seq, Hi-C など)ならびにウイルスタンパク質と相互作用する核内タンパク質ならびに染色体領域情報を時系列で取得して、ウイルス感染における高次エピゲノム情報プラットフォームを構築する。次いで、ウイルスタンパク質・宿主エピゲ

ノムタンパク質複合体の結晶構造解析、 ウイルス感染に伴う高次エピゲノム変遷動態の数理モデル化を行い、これらを基に、 遺伝子欠損細胞・マウス、変異ウイルスなどを駆使して、高次エピゲノムの空時間的変遷が病態の形成につながるメカニズムを解析し、 重症化の予測を通してエピゲノム情報の重症インフルエンザの早期診断・先制医療への応用の可能性を探る。また、 エピゲノム修飾を制御する化合物のライブラリーを用いて抗インフルエンザ薬候補化合物の探索を行う。

4. 研究成果

2015 年度は、核内で増殖するインフルエンザウイルス(RNA ウイルス) をモデルとして H1N1(PR8)株を使用し培養感染細胞系を用いて、抑制性ヒストンマークの修飾酵素を中心としたタンパク質局在情報(ChIPseq)、転写情報(RNAseq)の解析を行い、得られたデータを統合的に分析するパイプラインを確立した。

また、同修飾酵素の野生型ならびに遺伝子欠損細胞を用いた免疫沈降・プロテオミクス解析から、同修飾酵素特異的にウイルスタンパク質と相互作用する核内タンパク質を同定した。

さらに、染色体の基本構築を中心に全ゲノムレベルのChIPseq解析、ならびにRNAseq解析を行ったところ、同修飾酵素依存的に、またウイルス感染によって、特定領域の染色体の高次構造が変化する可能性を見出した。

2016 年度は、前年度の研究成果を発展させて、感染したマウス肺組織を用いて、ヒストンテールのプロテオミクス解析を行ったところ、抑制性のヒストンマークである、H4K20me3 が感染に伴い、経時的に低下することがわかった。

また、H4K20me3 メチル化酵素の欠損(KO)マウスを用いた検討から、KOでは感染マウスの生存率が低下し、肺病理所見が悪化し、ウイルスの増殖が亢進することがわかった。さらに同メチル化酵素とウイルスタンパク質が相互作用していることがわかった。

さらに、ChIPseq解析から、KOでは特定のドメインの活性が選択的に亢進しているのに対し、野生型(WT)では同ドメインならびにその周辺は広く抑制されていることがわかった。その境界には染色体構造タンパク質 CTCF が存在することがわかった。

2017 年度は、前年度の研究成果を発展させて、感染(H1N1 ウイルス)に伴う宿主染色体の高次エピゲノム状態のプロファイルを、培養感染細胞を用いたRNAseq解析、ChIPseq解析、染色体高次構造解析(4C, Hi-C)を行い、得られたデータを統合的に解析した。

また、ヒストンメチル化酵素とウイルスタンパク質の相互作用に関して免疫沈降法で検討した。さらに、高次エピゲノム変化に関わるヒストンメチル化酵素の欠損マウスを用いて、重症インフルエンザの病態を制御する分子メカニズムに関する解析を行った。

2018 年度は、前年度の研究成果を発展させて、野生型とヒストンメチル化酵素が欠損した培養細胞を用いて、感染に伴う染色体 3D 構造の変化を 4C ならびに Hi-C 法で解析した。また、同ヒストンメチル化酵素と結合する、ウイルスタンパク質ならびに核内タンパク質を同定した。さらに、同ヒストンメチル化酵素の KO マウスを用いてインフルエンザの病態を制御するメカニズムを検討した。KO 細胞では、WT に比べ、クロマチンの 3-D 構造が大きく変化していること、また WT 細胞にウイルスを感染させるとクロマチンの 3-D 構造がダイナミックに変化することがわかった。

また、感染させた KO マウスでは、WT に比べ、ウイルスの複製、インターフェロン応答、炎症反応が大きく変化していることがわかった。さらに、KO 細胞あるいは感染させた WT 細胞でクロマチン 3-D が変化した領域には、インフルエンザウイルス感染症の病態の形成に関わる、ウイルスの複製を制御する領域、インターフェロン応答に関与する領域、炎症反応に関与する領域が含まれていることがわかった。

2019 年度は、前年度の研究成果を発展させて、インフルエンザウイルス感染に伴った宿主細胞のヒストン修飾変化を質量分析法で解析した。その結果、ヘテロクロマチンに結合している抑制性のヒストンメチル化修飾が感染に伴って変化することを見出した。それを基に、ウイルス感染によるヒストン修飾変化に関わるヒストンメチル化酵素を同定した。さらに質量分析法で同酵素が結合する核内タンパク質ならびにウイルスタンパク質を同定した。さらにこれらの複合体の立体構造解析を行う準備を進めた。また、欠損細胞を用いた染色体高次構造の解析から、同酵素は染色体の構造に関与するコヒーシを介して、染色体の高次構造変化に関与していることがわかった。

さらに、ウイルス感染に伴った高次エピゲノム変化を誘導する分子メカニズムに関して、最近染色体構造タンパク質としても注目されているコヒーシンの役割を検討した。さらに、がんや慢性呼吸器疾患といった宿主側の因子が、インフルエンザウイルス感染症の病態に及ぼす影響を高次エピゲノム変化の観点から解析した。また、これまでの検討から明らかになったウイルスタンパク質と相互作用するヒストンメチル化酵素に関して、研究協力者と協力しながらこれらの結晶構造解析を行う準備を進めた。またこれまでにエピゲノム関連化合物のライブラリ

ーを用いたスクリーニングで同定したウイルスの増殖を抑える化合物に関して、マウス感染モデルを用いてその *in vivo* での効果を検証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T, Nakahara K, Yoshihashi T, Ozawa R, Yokota S, Natsui M, Koyota S, Yoshiya T, Yoshizawa-Kumagaye K, Motoyama S, Gotoh T, Nakaoka Y, Penninger JM, Watanabe H, Imai Y, Takahashi S, Kuba K	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14867-z	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 Momota M, Lelliott P, Kubo A, Kusakabe T, Kobiyama K, Kuroda E, Imai Y, Akira S, Coban C, Ishii KJ	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 ZBP1 governs the inflammasome-independent IL-1 and neutrophil inflammation that play a dual role in anti-influenza virus immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 203-212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz070	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 Koizumi Y, Fukushima J, Kobayashi Y, Kadowaki A, Natsui M, Yamaguchi T, Imai Y, Sugiyama T, Kuba K	4. 巻 20(12)
2. 論文標題 Genome-Scale CRISPR/Cas9 Screening Reveals Squalene Epoxidase as a Susceptibility Factor for Cytotoxicity of Malformin A1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chembiochem	6. 最初と最後の頁 1563-1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800769	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 今井由美子	4. 巻 55(12)
2. 論文標題 インフルエンザウイルス感染症の病態	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1015-1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.12_1105	査読の有無 無
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 今井由美子	4. 巻 37(11)
2. 論文標題 神経ペプチドによるインフルエンザの重症化機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1808-1811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sato T, Kadowaki A, Suzuki T, Ito H, Watanabe H, Imai Y, Kuba K	4. 巻 20(2)
2. 論文標題 Loss of Apelin Augments Angiotensin II-Induced Cardiac Dysfunction and Pathological Remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20020239	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 Kuba K, Sato T, Imai Y, Yamaguchi T	4. 巻 111
2. 論文標題 Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 62-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.04.011	査読の有無 無
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 Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, Imai Y	4. 巻 4(2)
2. 論文標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Microbiol	6. 最初と最後の頁 258-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-018-0289-1	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 Koizumi Y, Nagai K, Gao L, Koyota S, Yamaguchi T, Natsui M, Imai Y, Hasumi K, Sugiyama T, Kuba K	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Involvement of RSK1 activation in malformin-enhanced cellular fibrinolytic activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23745-0	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 Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K	4. 巻 11(516)
2. 論文標題 The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Signal	6. 最初と最後の頁 eaan3638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aan3638	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 今井由美子	4. 巻 15037
2. 論文標題 神経ペプチド NPY のインフルエンザにおける役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日刊薬業	6. 最初と最後の頁 7-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Rodriguez-Gil Alfonso, Ritter Olesja, Saul Vera V., Wilhelm Jochen, Yang Chen-Yuan, Grosschedl Rudolf, Imai Yumiko, Kuba Keiji, Kracht Michael, Schmitz M. Lienhard	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 The CCR4-NOT complex contributes to repression of Major Histocompatibility Complex class II transcription	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03708-7	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 該当する

1. 著者名 Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger JM, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K	4. 巻 113(7)
2. 論文標題 ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res	6. 最初と最後の頁 760-769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvx061	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 Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, Tanaka K, Shimizu T.	4. 巻 13
2. 論文標題 N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat	6. 最初と最後の頁 339-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S125800	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 Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e89462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.89462	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 Tanaka KI, Tamura F, Sugizaki T, Kawahara M, Kuba K, Imai Y, Mizushima T	4. 巻 56(2)
2. 論文標題 Evaluation of Lecithinized Superoxide Dismutase for the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Animal Models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Respir Cell Mol Biol	6. 最初と最後の頁 179-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2016-01580C	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 Yang CY, Ramamoorthy S, Boller S, Rosenbaum M, Rodriguez Gil A, Mittler G, Imai Y, Kuba K, Grosschedl R	4. 巻 30(20)
2. 論文標題 Interaction of CCR4-NOT with EBF1 regulates gene-specific transcription and mRNA stability in B lymphopoiesis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes Dev	6. 最初と最後の頁 2310-2324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.285452.116	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 Blank T, Detje CN, Spieß A, Hagemeyer N, Brendecke SM, Wolfart J, Staszewski O, Zöller T, Papageorgiou I, Schneider J, Paricio-Montesinos R, Eisel UL, Manahan-Vaughan D, Jansen S, Lienenklaus S, Lu B, Imai Y, Müller M, Goelz SE, Baker DP, Schwaninger M, Kann O, Heikenwalder M, Kalinke U, Prinz M	4. 巻 44(4)
2. 論文標題 Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 901-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2016.04.005	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 Imai Y, Sakuma S, Imai H, Kuba K, Fujiwara S	4. 巻 Review
2. 論文標題 Potential cellular targets for anti-influenza drug development	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cellular immunology and immunotherapies	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) なし	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 今井由美子	4. 巻 46(1)
2. 論文標題 脂肪酸代謝産物によるインフルエンザウイルス増殖抑制	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 2-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Katahira J, Dimitrova L, Imai Y, Hurt E.	4. 巻 18
2. 論文標題 NTF2-like domain of Tap plays a critical role in cargo mRNA recognition and export.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 1894-1904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkv039.	査読の有無 無
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 Imai Y.	4. 巻 1851
2. 論文標題 Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta.	6. 最初と最後の頁 496-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2015.01.006.	査読の有無 無
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 今井由美子	4. 巻 4
2. 論文標題 インフルエンザによる急性呼吸不全	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 ER・ICUでの薬の使い方・考え方 エキスパートの実践と秘訣に学ぶ - 2016-'17 救急・集中治療 27 巻 臨時増刊号	6. 最初と最後の頁 134-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 今井由美子	4. 巻 64
2. 論文標題 インフルエンザ感染におけるウイルス 宿主の核内相互作用	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 594-598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計53件（うち招待講演 38件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumiko Imai
2. 発表標題 Interaction of flu virus and host nuclear protein activates host genes by chromatin looping
3. 学会等名 CHROMOSOME DYNAMICS: An international symposium on chromatin and chromosome stability（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 重症呼吸不全における宿主核内システムの応答機構
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貫和亮太、今井由美子
2. 発表標題 下肢固定マウスを用いたICU関連筋力低下の病態の検討
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザの重症化メカニズム –宿主核内システムの応答機構–
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 人口呼吸器関連肺障害とICU関連筋力低下
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 こんなTranslational Research、Reverse Translational Researchをやってきた、やっている、やってみたい
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貫和亮太、今井由美子
2. 発表標題 下肢固定マウスを用いたICU関連筋力低下の病態の検討
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市田悠、今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染における宿主ゲノム3D構造の変化
3. 学会等名 第7回CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 転写・翻訳制御機構におけるCNOT4の機能解析
3. 学会等名 第7回CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染におけるヒストンユビキチン化の役割
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市田悠、今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染における宿主ゲノム3D構造の変化
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貫和亮太、今井由美子
2. 発表標題 下肢固定マウスを用いたICU関連筋力低下の病態の検討
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザの重症化メカニズム
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構
3. 学会等名 早稲田大学理工学部 / 大学院理工学研究科講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市田悠、椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染に伴う宿主ゲノム3D構造の変化
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染に対する宿主染色体3D変化のダイナミクス
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎森仁美、市田悠、今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染におけるmRNA翻訳制御機構の解析
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection
3. 学会等名 The 3rd Annual Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内システムから見たウイルス感染症の重症化機構
3. 学会等名 第12回次世代アジュバント研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Chromatin 3D structure in influenza virus infection
3. 学会等名 新学術領域 第8回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 貪食細胞由来の神経ペプチドによるインフルエンザ重症化機構
3. 学会等名 第28回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 神経ペプチドによるインフルエンザ重症化の制御機構
3. 学会等名 心血管膜輸送研究会2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構
3. 学会等名 第17回関西ライフサイエンス リーディングサイエンティストセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答
3. 学会等名 千葉大学未来医療教育研究機構セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Imai , Yu Ichida
2. 発表標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY and Y1 receptor axis controls the pathology of severe influenza virus infection
3. 学会等名 第18回 国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Ichida , Yumiko Imai
2. 発表標題 Influenza virus infection affects host epigenome structure associated with histone methylation
3. 学会等名 第18回 国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection
3. 学会等名 JMCB Symposium 2018: Looking into Complex Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Host chromatin 4D response to influenza virus infection
3. 学会等名 新学術領域・染色体OS第7回領域会議(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 Spacer acquisition in Pyrococcus furiosus CRISPR-Cas system
3. 学会等名 第6回「CCR4-NOT研究会」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection
3. 学会等名 IPR Seminar BioNetworks in Health and Diseases (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 貧食細胞由来のNPYとそのY1受容体の重症インフルエンザの病態における役割Phagocytes-derived NPY and Y1 receptor axis controls the pathology of severe influenza virus infection
3. 学会等名 第11回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 A lysine methyltransferase suppresses influenza virus replication through regulation of functional chromatin domain formation
3. 学会等名 Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染に対する宿主染色体4D応答と病態形成機構
3. 学会等名 染色体OS研究会議 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルスは宿主細胞のクロマチン構造を変化させるか? ~感染症との関わり~
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会市民講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたウイルス感染症治療薬の可能性
3. 学会等名 第26回昭和大学学士会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host histone modification and chromatin architecture to influenza virus infection
3. 学会等名 Chromatin OS International meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたウイルス感染症治療薬の可能性
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内相互作用を標的としたインフルエンザ治療薬の可能性
3. 学会等名 感染症学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染に対する宿主核内応答機構
3. 学会等名 インターフェロン学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 転写後制御を通じたインフルエンザウイルス・宿主の核内相互作用
3. 学会等名 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host chromatin architectures and histone modifications in response to influenza virus infection
3. 学会等名 Epigenetics 2017 in RIKEN（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内相互作用を標的とした抗インフルエンザ薬の可能性
3. 学会等名 日本薬学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 環境応答とエピジェネティクス：ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答機構
3. 学会等名 日本分子生物学会・日本生化学会合同大会BMB2015（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Host-microbe interaction: Dynamic nuclear interaction between influenza virus and its host
3. 学会等名 第44回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host
3. 学会等名 感染症研究グローバルネットワークフォーラム2015（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内ネットワークを標的としたインフルエンザ治療薬の可能性
3. 学会等名 新薬理学セミナー2015（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic Nuclear Interactions between Influenza Virus and Its Host
3. 学会等名 12th Congress of the World Federation of Society of Intensive and Critical Care Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Potential of anti-influenza drug development targeting host nuclear network
3. 学会等名 Wu Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 感染症治療薬、現状と今後の可能性
3. 学会等名 日本学術会議東北地区講演会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内ネットワークを標的としたインフルエンザ治療薬の可能性
3. 学会等名 新薬理学セミナー2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 宿主核内ネットワークを標的とした抗ウイルス薬の可能性
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会年会（招待講演）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 今井由美子他（共著）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 588
3. 書名 新しい薬理学	

1. 著者名 今井由美子他（共訳）	4. 発行年 2016年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 748
3. 書名 イラストレイテッド薬理学「原著6版」（翻訳）	

1. 著者名 Yumiko Imai, Toshie Sakuma, Hiroataka Imai, Seiki Fujiwara, Keiji Kuba	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Bentham Science Publishers	5. 総ページ数 -
3. 書名 Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 アンジオテンシン変換酵素 2 活性を有する原核微生物由来ポリペプチドの医薬用途	発明者 今井由美子 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-165890	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 神経ペプチドYとその受容体の抗インフルエンザ作用	発明者 今井由美子 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-211311	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----