

令和元年6月24日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08815

研究課題名(和文) サイトメガロウイルス細胞指向性決定因子「ペンタマー」の機能と感染防御誘導能の解析

研究課題名(英文) Studies on the structure and function of Pentamer, the cell tropism determinant of cytomegalovirus, and on its induction of protective immunity

研究代表者

井上 直樹 (Inoue, Naoki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90183186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染は新生児300人に1人に見られ、感染児の3割程度に神経学的障害等起すためワクチン開発が求められている。本研究では、内皮・上皮細胞及びマクロファージ指向性を決定する蛋白複合体ペンタマーに着目し、小動物で唯一先天性感染を起すモルモットCMVをモデルとして、ペンタマーの構造と機能、抗ペンタマー抗体による個体レベルでの感染防御を明らかにした。また、ヒトCMVに対する中和抗体を簡便に測定できるレポーター細胞株を樹立し、抗ペンタマー抗体がペンタマー遺伝子の多型に関わらず感染中和能を有することを示した。従って、ワクチン候補抗原としてペンタマーは有望と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染を防ぐためのワクチンの候補抗原であるペンタマーの細胞指向性に関わる構造と機能に関する詳細を明らかにするとともに、動物モデルにおいてペンタマーを免疫することで感染防御が可能であることを実証した。さらに、様々なヒトの臨床分離株の感染をペンタマーに対する抗体で中和できることを明らかにした。本研究は、CMVワクチンの開発の方向性を明確にする社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：As congenital cytomegalovirus (CMV) infection causes developmental abnormalities in children, the development of CMV vaccines is critical to public health. The pentameric complex of glycoproteins (Pentamer), which is required for human CMV infection of endothelial and epithelial cells, is considered to be a potent vaccine antigen. As guinea pig CMV (GPCMV) infects congenitally and encodes homologs of all Pentamer components, GPCMV models can be useful for the development of vaccine strategies. Here, using several GPCMV mutants with an alteration in GP131, we identified critical sequences for the structure and functions of Pentamer. We demonstrated that Pentamer but not gB induced a high level of neutralizing antibodies against GPCMV infection of macrophages and that immunization with Pentamer protected guinea pigs from GPCMV infection. Finally, we found that anti-Pentamer antibodies neutralized all clinical isolates irrespective of their polymorphisms in the genes encoding Pentamer.

研究分野：ウイルス学

キーワード：サイトメガロウイルス 先天性感染 ワクチン 感染防御 細胞指向性 ペンタマー 動物モデル 中和抗体

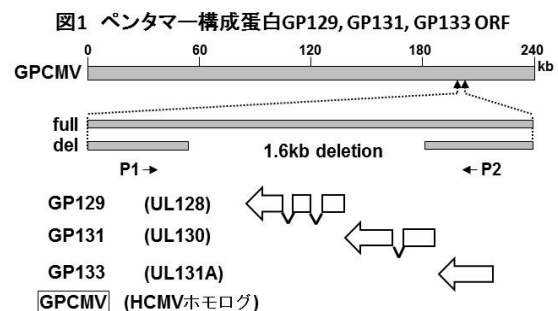
## 1. 研究開始当初の背景

先天性 CMV 感染は、死産・流産、胎内発達遅滞、出生児の神経学的障害や発達障害の原因となる。私達は、紙おむつ中で特殊濾紙に尿を収集し、その濾紙片を用いる簡便なリアルタイム PCR 法を開発し、この方法を用いて、新生児 2 万 3 千人から 71 人の感染児 (0.3%) を同定した。感染児の 3 割は、出生時に臨床症状ないしは頭部画像異常所見を呈する症候性児で、出生時無症候性児の 1 割が 2 年間の追跡調査で何らかの後遺症を発症していた。即ち、700-800 人に 1 人の新生児に CMV による障害が発生していた。疫学的解析から、主な感染源が家庭内小児であることも明らかにした。こうした感染経路の遮断には、妊婦の行動様式を変える啓発が一定の効果をもつが、風疹ウイルスによる先天性風疹症候群がワクチンの浸透に伴い激減したことから明らかのように、最終的にはワクチンによる感染防御が必須である。しかしながら、実用化可能な CMV ワクチン候補はない。中和抗体の最大の標的と考えられていたウイルス粒子エンベロープ糖蛋白 B(gB) がサブユニットワクチンとして臨床試験で評価されたが、自然感染に対する感染防御の有効性は 50% 程度と不十分なものであった。

個体での CMV 感染病態の解析には、サルやげっ歯類の CMV を用いた動物モデルが用いられている。しかしながら、サル類の飼育や実験の物理的・経済的限界に加え、未感染動物が希少のために感染実験が困難である。一方、小動物では、ヒトと同様な hemomonochorial な胎盤構造をもつモルモットに感染するモルモット CMV (GPCMV) のみが唯一先天性感染を起す。このため、GPCMV 感染動物モデルは、ヒト CMV (HCMV) ワクチン開発の進展に必要な Proof-of-concept を得るための研究に有用であり、私達は GPCMV 先天性感染動物モデルを用いて胎内発達遅滞や聴覚障害の発生などヒトとの病態の類似を確認してきた。さらに、gB に対するワクチンの有効性と限界を再検討するために、GPCMV の gB を発現する非増殖型アデノウイルス(rAd) を妊娠 1 週モルモットに接種し、3 週間後に野生型 GPCMV で攻撃し、その 3 週後に胎盤・胎仔への GPCMV 感染を解析した。その結果、gB 免疫群では、GPCMV 攻撃による母体や胎仔の体重減少の抑制、胎盤や胎仔への感染率の低下を確認したが、一旦感染が成立した胎仔ではコントロール群と同程度に感染が進んでいた。病理解析の結果、gB 免疫は血中でのウイルス増殖の抑制に有効であるが、組織内での増殖抑制には効果がないと考えられた。

私達は、GPCMV 全塩基配列約 240Kb を決定し、GPCMV ゲノムがクローニングされた BAC を作製し、大腸菌内で遺伝子改変できる系を確立した。塩基配列決定過程において、ATCC より購入したウイルスが実は 2 種類のウイルス株から成っており、一方の株に約 1.6kb の欠失があること、この領域の欠損は線維芽細胞(GPL)での増殖には影響を与えないが、個体での増殖能を著しく低下させることを見出した。この領域にコードされる遺伝子産物を RACE 法などにより解析した結果、HCMV で内皮・上皮細胞への細胞指向性に関与する糖蛋白群 UL128, UL130, UL131A にアミノ酸配列レベルで弱い相同性がある GP129, GP131, GP133 を同定した(図 1)。これらの 3 つの GPCMV 遺伝子産物は、HCMV の UL128, UL130, UL131A と同じように gH、gL と 5 量体「ペンタマー」を形成し、粒子構成成分となっていた。GPCMV-BAC を用いて、これらの蛋白をノックアウトした変異ウイルスをそれぞれ作製したところ、いずれも GPL 細胞で正常に感染・増殖するのに対してマクロファージ(MΦ)では感染が成立しなかった。HCMV の UL128, UL130, UL131A も内皮・上皮細胞への細胞指向性に関与することから、GPCMV ペンタマーの解析は HCMV ペンタマーの機能解析に繋がると考えられる。なお、マウスやラット CMV では、ペンタマーを介した細胞指向性はない。

ペンタマーを標的としたワクチンを開発すれば、個体で最初に感染が成立する粘膜上皮細胞やその後の各臓器への伝播を担うと考えられる MΦ への感染を防御することが可能となると考えられる。実際、既感染者の血清には、ペンタマーを介した上皮細胞感染を中和する高力価の抗体が存在する。そこで、本研究では、ペンタマーに着目して研究を実施することにした。



## 2. 研究の目的

細胞指向性を決定するペンタマーの同定に伴い、中和抗体の主要な標的が、これまで考えられてきた gB ではなく、ペンタマーであるという認識が形成されつつある。これを受けて以下の検討を行った。

- (1) GPCMV のペンタマーを介した感染の分子機序を明らかにする。特に、受容体認識に関与すると考えられるアミノ酸配列部位を明らかにする。
- (2) ペンタマーに対する抗体誘導が感染防御に有効かをモルモット個体レベルで明らかにする。
- (3) 抗ペンタマー抗体が、様々な臨床分離株の感染を中和できるかを明らかにする。

本研究により、個体での感染防御を誘導できるペンタマー中の抗原構造を明らかにするとともに、ペンタマーのワクチン抗原としての有用性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) マウス及びモルモット上皮細胞株の樹立とモルモット MΦ の調製：SV40 T 抗原を発現するレトロウイルスベクターを作製し、BALB/c マウス及び Hartley モルモットの腎臓から得た細胞を不死化させた。細胞クローンを多数得て、その中で *cytokeratin* の発現が認められるマウス上皮細胞株(MK)及びモルモット上皮細胞株 (GPE) をいくつか樹立した。また、モルモット脾臓から単球を分離し、PMA 添加培地で 2 日間培養後、プラスチック容器に固着している MΦ を GPCMV の感染に用いた。

(2) ペンタマー構成蛋白 GP131 に変異を有する GPCMV の作製：GP131 のアミノ酸配列を解析し、蛋白表面に存在する可能性が高い領域を推定し、こうした領域の主に電荷を有するアミノ酸をアラニンに点変異させたウイルスを、RedET 法を用いた GPCMV-BAC 改変系により作製した。各変異の導入の確認は塩基配列の決定により、変異を有する GPCMV-BAC に大きな欠失などが無いことの確認は制限酵素切断像の比較により行った。また、各変異について変異ウイルス株を 2 つ以上作製した。

(3) CMV 抗原発現細胞を用いた免疫と GPCMV 攻撃に対する感染防御の検討：GPCMV gB やペンタマーの各構成蛋白やその改変体を発現する rAd を用いて、BALB/c 由来上皮細胞株 MK-2 もしくは Hartley 由来上皮細胞株 GPE-4 及び GPE-7 に抗原を発現させた。抗原発現細胞をアジュバントともに BALB/c マウスもしくは Hartley モルモットに投与し抗体を誘導した。得られた血清を用いて、抗原特異的抗体の誘導レベル及びモルモット MΦ への GFP 発現 GPCMV に対する感染防御能（中和能）を解析した。また、免疫したモルモットに野生型 GPCMV を感染させ、5 日後に安楽殺し、臓器の外観、脾臓重量、血液ならびに臓器中のウイルス DNA 量を指標に個体レベルでの感染防御能を検討した。

(4) ヒト上皮細胞由来 HCMV レポーター細胞株の樹立：HCMV の各種初期遺伝子のプロモーターをクローニングしたルシフェラーゼ発現プラスミドを HCMV 前初期蛋白 IE2 発現プラスミドと共にヒト網膜上皮細胞 ARPE-19 に遺伝子導入したところ、UL98, UL112, TRL4 遺伝子のプロモーターの活性化が優れていた。そこで、これら 3 つのレポータープラスミドを、G418 耐性マーカーをコードするプラスミドと 50:1 で ARPE-19 に導入し、G418 耐性クローン 107 株を樹立し、その中から上皮細胞での感染能を復帰させた HCMV AD169rev 株の感染によりルシフェラーゼが高度に発現し非感染では発現しない最良のクローンを選択し、レポーター細胞株とした。

(5) HCMV レポーター細胞を用いた抗体の CMV 感染中和能測定：ボランティア血清や精製ペンタマーをモルモットに免疫して得た血清を段階希釈後、上皮細胞で 50-100 PFU となる量の臨床分離 CMV 株と 30 分間反応し、上記レポーター細胞に接種 2 日後にルシフェラーゼ活性を測定した。レポーター細胞を用いた系では、HCMV の感染の程度に応じてルシフェラーゼを発現するため、その活性を発光量として測定することで、各血清中の抗体による感染防御を判断できる。血清と混合しないウイルス液の 25%量を添加したウェルの発光量をカットオフ値とし、それ以下となる最大血清希釈倍率を中和抗体価とした。

(6) 臨床分離株のペンタマー構成蛋白をコードする遺伝子の多型解析：日本の臨床分離株 25 株のペンタマー構成蛋白をコードする 5 遺伝子の塩基配列を解析し、アミノ酸変異を特定した。日本以外の 7 カ国の臨床分離株 39 株の多型解析にはデータバンク DDBJ 上に登録されている配列を用いた。Clustal Omega を用いて、近隣結合法によるクラスター解析を行い、アミノ酸変異のパターンが似ているグループを作った。日本の臨床分離株について、ヒト血清と抗ペンタマー血清の中和能を測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ペンタマー蛋白群の細胞指向性及びウイルス粒子形成に関与する蛋白構造に関する解析

得られた変異 GPCMV の線維芽細胞 GPL、脾臓由来 MΦ、上皮細胞株 GPE-4 及び GPE-7 株への感染を評価した結果、GP131 に変異を導入しても GPL 細胞での増殖能に変化はないが MΦ や上皮細胞への感染が低下する変異があり、MΦ のみ、上皮細胞のみ、MΦ・上皮細胞ともに感染を低下させるものの3種類に分類された(図2)。従って、細胞ごとに異なる構造や機能が GPCMV の感染には関与していると思われた。また、GP131 や GP133 の粒子への取込を阻害する変異もあり、GP131 の E47-D51 周辺が GP133 との相互作用に関与すると考えられた。

図2 GP131変異の細胞指向性や粒子への取込への影響のまとめ

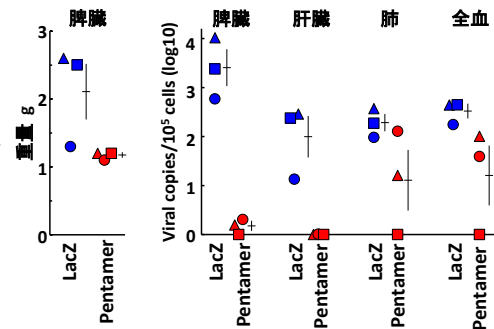
項目	WT	GP131 mutation												Δ129	Δ131	Δ133	
		K33A	R152A	E49A	K96A	K141A	D40A	D138A	E47A	D51A	R124A	K37A	R43A				D74A
線維芽細胞での増殖	○	○			○			○	○						○	○	○
上皮細胞への感染	100	39	59	67	22	59	76	119	90	82	110	106	84	110	37	41	27
MΦへの感染	100	7	17	59	142	130	100	3	4	28	50	83	101	93	1	1	1
細胞指向性との関係		both	both	both	epi	epi	epi	MΦ	MΦ	MΦ	MΦ				both	both	both
GP131の発現	○	○	▼		○			○	■	■							
GP131の粒子への取込	○	○	■		○			○	X	X					○	X	X

数値はWTを100%とした場合の感染。赤ハイライト: p<0.01。○:正常, ▼:減少, X:検出されず, ■:ゲル内移動度遅い, 空白欄:検討せず

##### (2) 抗原発現細胞を用いた免疫と GPCMV 攻撃に対する感染防御

GPCMVのgBやペンタマー構成蛋白をそれぞれ発現するrAdの組合せをマウスBALB/c由来上皮細胞やモルモットHartley由来上皮細胞に感染させ、細胞をadjuvantと混合後、BALB/cやHartleyを免疫すると、結合抗体は抗原の組合せによらず誘導されたが、ペンタマー発現細胞の免疫でのみ高い中和能を有する抗体が誘導された。中和抗体価200-500の個体にGPCMV感染で攻撃した場合、ペンタマー免疫した個体では体重減少の抑制、脾臓重量増加の抑制、血液及び臓器におけるウイルス量の減少など、有意な感染防御が見られた(図3)。

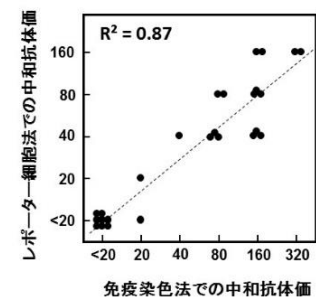
図3 Pentamerにより免疫したモルモットにおける感染防御



##### (3) 臨床分離株のペンタマー構成蛋白の多型と抗ペンタマー抗体による感染中和能の関係

① ボランティア血清の中和抗体価を ARPE-19 由来 CMV レポーター細胞を用いて測定した場合、抗 IE1/2 モノクローナル抗体を用いた免疫染色法による測定結果と高い相関を示した(図4)。

図4 2つの中和抗体価測定法の相関

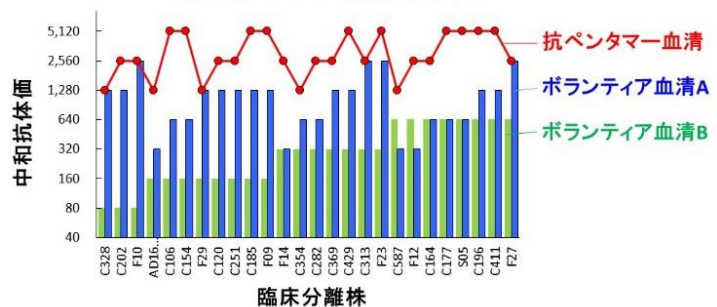


② 64 株の臨床分離株において、gH, gL, UL128, UL130, UL131A に 100 残基当たりそれぞれ 5.5, 5.4, 1.8, 8.4, 3.1 個のアミノ酸変異が認められた。これらの変異で、報告されている中和エピトープに重複するものを有したのは3株のみであった。また、日本の臨床分離株は、クラスター解析の結果3グループに分類された。ヒト血清および抗ペンタマー血清は臨床分離株に対して高い中和能を示した。

③ 50 人のボランティア血清パネル中最も高いCMV 抗体価を示した血清 A と比較して、

抗ペンタマー抗体は数倍以上の中和能を示した。ボランティア血清、抗ペンタマー血清ともに、ペンタマーのアミノ酸配列の多型と中和能の間には相関はなく、特定の株の配列を元に作製されたペンタマーワクチン抗原を投与した際に誘導される抗体は、臨床に存在するアミノ酸変異によらず、その高い中和能を発揮する可能性を示し、ワクチン候補抗原としてペンタマーは有望と考えられた。

図5 抗ペンタマー抗体による中和



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Inoue N, Abe M, Kobayashi R, Yamada S. Vaccine development for cytomegalovirus. *Adv Exp Med Biol* 1045 “Human herpesviruses”, Springer, 2018. doi:10.1007/978-981-10-7230-7\_13 査読無
- ② Takeda M, Watanabe S, Katano H, Noguchi K, Sato Y, Kojima S, Miura T, Majima R, Yamada S, Inoue N. Roles of GP33, a guinea pig cytomegalovirus-encoded G protein-coupled receptor homolog, in cellular signaling, viral growth and inflammation in vitro and in vivo. *PLoS Pathogens* 14:e1007487, 2018. doi:10.1371/journal.ppat.1007487 査読有
- ③ Kobayashi R, Abe M, Oguri K, Torikai M, Nishimura T, Mori H, Koshizuka T, Inoue N. Analysis of relationships between polymer-phisms in the genes encoding the pentameric complex and neutralization of clinical cytomegalovirus isolates. *Vaccine* 36: 5983-9, 2018. doi:10.1016/j.vaccine. 2018.08.054 査読有
- ④ Miura T, Makino R, Yamada K, Matsuura M, Okumura M, Yamada S, Watanabe S, Inoue N. Differences in the effects of mutations in GP131, a guinea pig cytomegalovirus homologue of pentameric complex component UL130, on macrophage and epithelial cell infection. *J Gen Virol* 99:1425-31, 2018. doi:10.1099/jgv.0.001137 査読有
- ⑤ Yamada K, Majima R, Yamaguchi T, Inoue N. Characterization of phenyl pyrimidine derivatives that inhibit cytomegalovirus immediate-early gene expression. *Antivir Chem Chemother* 26:1-7, 2018. doi:10.1177/2040206618763193 査読有
- ⑥ Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group More than two years follow-up of infants with congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Pediatr Int*, 60:57-62, 2018. doi:10.1111/ped.13433 査読有
- ⑦ Majima R, Shindo K, Yamaguchi T, Inoue N. Characterization of a thienylcarboxamide derivative that inhibits transactivation functions of cytomegalovirus IE2 and varicella zoster virus IE62. *Antiviral Res* 140:142-50. 2017. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.024 査読有
- ⑧ Fujii T, Oka A, Morioka I, Moriuchi H, Koyano S, Yamada H, Saito S, Sameshima H, Nagamatsu K, Tsuchida S, Inoue N for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Newborn congenital cytomegalovirus screening based on clinical manifestations and evaluation of DNA-based assays for in vitro diagnostics. *Ped Infec Dis J*, 36:942-946, 2017. doi: 10.1097/INF.0000000000001630 査読有
- ⑨ Majima R, Shindo K, Yamaguchi T, Inoue N. Characterization of a thienylcarboxamide derivative that inhibits transactivation functions of cytomegalovirus IE2 and varicella zoster virus IE62. *Antiviral Res* 140:142-50. 2017. doi:10.1016/j.antiviral.2017.01.024 査読有
- ⑩ 古谷野伸、井上直樹 : 「サイトメガロウイルス感染症」 *臨床と微生物* 44:63-8, 2017. 査読無

[学会発表] (計 18 件)

- ① Ryuichi Majima, Akihiko Ogawara, Kazuma Noguchi, Tetsuo Koshizuka, Naoki Inoue: Characterization of cDNA structure and functions of guinea pig cytomegalovirus GP119.1. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会, 2018.
- ② Kazuma Noguchi, Mie Takeda, Harutaka Katano, Yuko Sato, Sayaka Kojima, Shinji Watanabe, Naoki Inoue: Roles of GP133, a guinea pig CMV homolog of GPCRs, in viral growth and inflammation in pregnant animals. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会, 2018.
- ③ Misaki Okumura, Reina Makino, Kazuki Nagashima, Takuya Miura, Naoki Inoue: Analyses of the enhancement of guinea pig CMV infection by two components of the pentameric complex that is for cell tropisms. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会, 2018.
- ④ 小泉諒, 渡辺真次, 奥村晃弘, 井上直樹 : モルモットサイトメガロウイルス(GPCMV)における血清学検査法の確立. 第 55 回日本細菌学会中部支部総会, 2018.
- ⑤ 牧野怜奈, 松浦未来, 三浦拓也, 奥村美紗貴, 山田壮一, 井上直樹 : エンドサイトーシスを介して上皮細胞へのサイトメガロウイルス感染効率を亢進させる蛋白群の役割の解析. 日本薬学会第 138 年会, 2018

- ⑥ 小栗弘大, 竹腰正隆, 井上直樹: サイトメガロウイルス感染症対策を目的としたヒト型抗体のスクリーニング系構築. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会, 2017.
- ⑦ 阪本雅司, 三浦拓也, 山田壮一, 井上直樹: サイトメガロウイルスの上皮細胞・マクロファージ感染に必須な糖蛋白複合体の解析. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会, 2017.
- ⑧ Ryuichi Majima, Kohhei Yamada, Toyofumi Yamaguchi, Naoki Inoue: Characterization of phenylpyrimidine derivatives that inhibit expression of immediate-early genes of cytomegalovirus. 第 65 回ウイルス学会学術集会, 2017.
- ⑨ Miei Takeda, Shinji Watanabe, Kazuma Noguchi, Takuya Miura, Akihiro Okumura, Masashi Sakamoto, Souichi Yamada, Tsuyoshi Sugiyama, Naoki Inoue: Roles of GP33, a guinea pig CMV homolog of G-protein coupled receptor, in cellular signaling and viral growth in vitro and in vivo. 第 65 回ウイルス学会学術集会, 2017.
- ⑩ Akihiro Okumura, Masashi Sakamoto, Miku Matsuura, Takuya Miura, Kohdai Oguri, Naoki Inoue: Immunization of mice with syngeneic mouse cells expressing glycoproteins of guinea pig CMV to evaluate CMV vaccine antigen candidates. 第 65 回ウイルス学会学術集会, 2017.
- ⑪ Miku Matsuura, Takuya Miura, Reina Makino, Souichi Yamada, Naoki Inoue: Guinea pig CMV infection was enhanced in epithelial cells expressing GP131 and GP133, components of the non-fibroblast tropism determinant. 第 65 回ウイルス学会学術集会, 2017.
- ⑫ Ryo Kobayashi, Kohdai Oguri, Mao Abe, Akihiro Okumura, Hiroe Ohbayashi, Naoki Inoue: Analysis of relation between genetic polymorphisms of the pentameric complex of clinical HCMV isolates and neutralization. 第 65 回ウイルス学会学術集会, 2017.
- ⑬ Takuya Miura, Miku Matsuura, Masashi Sakamoto, Akihiro Okumura, Miei Takeda, Souichi Yamada, Shinji Watanabe, Kohei Yamada, Naoki Inoue: Guinea pig CMV GP129/131/133, homologs of human CMV UL128/130/131A, have a difference in requirements for infection of monocytes/macrophages and epithelial cells. The 42nd Annual International Herpesvirus Workshop, 2017.
- ⑭ 渡辺真次, 三浦拓也, 山田壮一, 杉山剛志, 井上直樹: モルモットサイトメガロウイルスがコードする GPCR ホモログの機能解析. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会, 2016.
- ⑮ 山田晃平, 福井良子, 神道慶子, 井上直樹: 抗サイトメガロウイルス活性を有する 4-phenylpyrimidine 誘導体の作用機序の解析. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会, 2016.
- ⑯ Ryuichi Majima, Keiko Shindo, Yoshiko Fukui, Toyofumi Yamaguchi, Naoki Inoue: Characterization of a thienylcarboxamide derivative that inhibits the transactivation function of CMV and VZV immediate-early proteins. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016.
- ⑰ Takuya Miura, Masashi Sakamoto, Yamada Souichi, Shinji Watanabe, Naoki Inoue: Structural requirements of GP131, one of the pentameric complex components of guinea pig cytomegalovirus, for cell tropisms and antigenicity. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016.
- ⑱ Mao Abe, Ryo Kobayashi, Naoki Inoue: Establishment of a reporter cell line for detection of CMV infection in epithelial cells and its use for neutralizing antibody titration. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016.

[その他]

ホームページ等 <http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/kansen/>