

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05069

研究課題名(和文)ヘルペスウイルスによる宿主細胞因子のリン酸化制御機構

研究課題名(英文)Herpesvirus-mediated regulatory mechanism of cellular phosphorylation events

研究代表者

加藤 哲久(Kato, Akihisa)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：40581187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヘルペスウイルスによる誘導される宿主細胞因子におけるリン酸化の役割を解析した。その結果、(i) TLR3/mTOR経路がマウスの中樞神経系組織におけるHSVに対する初期免疫応答に貢献していること、(ii) MAPK/ERKシグナル経路が全てのヘルペスウイルスファミリーの代表的なメンバーにおけるウイルスの細胞間感染に関与することを見出した。これらの結果は、ヘルペスウイルスの生活環に宿主細胞因子におけるリン酸化が重要な役割を担っていることを解明しており、新しい抗ウイルス戦略構築の一助になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周知の通り、宿主キナーゼは極めて有望な創薬標的分子であることから、本研究成果は、ヘルペスウイルス感染症の克服に目掛けた重要な基礎的知見となることが期待される。また、数多くのウイルスが効率的な増殖に宿主キナーゼを利用することから、本研究で確立した研究手法や得られた知見は、他のウイルス研究にもフィードバックが可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether viral replication and/or virulence are regulated by herpesvirus-induced cellular phosphorylation events. We found that (i) the TLR3/mTOR axis contributed to the innate immune response against herpes simplex virus in the central nervous system of mice and (ii) the MAPK/ERK signaling pathway was involved in the cell-to-cell spread of representative members from all herpesvirus subfamilies. Collectively, these results reveal an important role of cellular phosphorylation in the life cycle of herpesviruses, thereby opening up possibilities for new therapeutic strategies against these viral pathogens.

研究分野：ウイルス学

キーワード：単純ヘルペスウイルス mTOR TLR3 MAPK ERK ヘルペス脳炎 細胞間伝播

1. 研究開始当初の背景

ヘルペスウイルスは代表的な大型 DNA ウイルスであり、ヒトに多様な病態を引き起こす。世界初の抗ウイルス剤であるアシクロビルが開発された今日においても、単純ヘルペスウイルス (HSV) が原因となる脳炎患者の 70% は社会復帰できないか死亡する。また、性病としても HSV の重要性は高く、国内の性感染症報告数において、クラミジアに続く第 2 位である上、根治不能のため患者は垂直感染・水平感染の不安と直面している。さらに、サイトメガロウイルス (CMV) やエプスタイン・バーウイルス (EBV) による先天性サイトメガロウイルス感染症や慢性活動性 EBV 感染症など、ヘルペスウイルスが原因となるヒト疾患は枚挙に遑がなく、世界市場におけるヘルペスウイルス感染症の医療費は、年間数千億円と試算されている。したがって、ヘルペスウイルスは医学上極めて重要なウイルスであり、ヘルペスウイルス研究の重要性は明らかである。

周知の通り、蛋白質のリン酸化反応は、全細胞機能の約 70% 以上を制御する。増殖を宿主細胞に依存するウイルスにとって、様々な細胞機構を制御しうるリン酸化制御機構をハイジャックすることは好都合であることが容易に想像される。また、蛋白質のリン酸化反応を司るキナーゼは、極めて有望な創薬標的分子であると考えられている。

2. 研究の目的

上述の通り、ヘルペスウイルスによる宿主細胞のリン酸化制御機構を如何にハイジャックするのかを解明することは、ヘルペスウイルス生活環のさらなる理解や新たな抗ヘルペスウイルス剤開発に目掛けた重要な基礎的基盤となることが期待される。そこで、本研究では、キナーゼ阻害剤を用いたドラック・プロファイリング解析やプロテオミクス解析に基づくシグナル経路の探索を通じて、ヘルペスウイルス増殖や病態発現機構において、重要な役割を担う宿主キナーゼの同定を試みた。さらに、実際に、低分子化合物や抗体を利用し、これらのシグナル経路を阻害あるいは活性化することで、ヘルペスウイルス増殖や病態発現を制御することが可能であるかも解明することを目標とした。

3. 研究の方法

まず、HSV の生活環に寄与する宿主キナーゼをスクリーン・アウトするため、低分子化合物を用いた阻害実験や関連の予想されるウイルス因子のインターラクトーム解析を実施した。なお、インターラクトーム解析では、HSV 感染細胞内における状況を反映した結果を得るため、関連因子の単独発現系ではなく、関連因子をコードする HSV ゲノム上に、蛋白質精製のタンデム・タグを挿入した組換え HSV を作出後、組換え HSV 感染細胞そのものから目的結合因子の網羅的な同定を試みた。培養細胞を用いた増殖等の解析は、HSV の生活環を鑑み、従来の HSV 学で用いられるサル腎臓細胞のみならず、ヒトあるいはマウス上皮系細胞や、初代培養マウス神経細胞、グリア細胞も用いた。病態発現解析には、脳内接種に基づくマウス HSV 脳炎モデルを駆使した。低分子化合物による HSV 細胞間感染阻害能が、他のヘルペスウイルスにも共通の作用を示すことを検証するため、豚ヘルペスウイルス 1 型 (PRV)、マウスサイトメガロウイルス (MCMV)、マウスガンマヘルペスウイルス 68 (MHV68) を用いた。

4. 研究成果

(1) 我々は、キナーゼ阻害剤を用いた培養細胞系における解析を糸口に、HSV が感染すると宿主キナーゼである mTORC2 が活性化され、TLR3 にリクルートされること；活性化された mTORC2 は、下流のシグナル因子である PKC を介して微小管を細胞辺縁へと伸長させること；TLR3 は、小胞輸送の制御因子である Rab7a と会合し、微小管上を核周囲から細胞辺縁へと輸送されること；細胞辺縁に輸送された TLR3 は、I 型インターフェロン産生に必要な TRAF3 や mTORC1 といったシグナル分子をリクルートし、I 型 IFN を誘導することを明らかとした。また、我々は、上皮系細胞のみならず、マウスより分離した初代培養神経細胞においても、TLR3/mTORC2 経路が I 型 IFN 誘導に重要な役割を担っていることも明らかとした。さらに、TLR3 欠損マウスを用いた HSV 脳炎モデルにおいて、TLR3 は I 型 IFN の誘導と脳炎によるマウス致死の抑制に重要であることを確認した後、mTORC の構成因子である mTOR の阻害剤である Torin1 が、マウスモデルにおける脳炎を TLR3 依存的に増悪し、逆に TLR3 応答を亢進する単クローン抗体である PaT3 の投与により、HSV 脳内接種マウスにおける致死率が有意に低

下することを見出した。一連の結果は、TLR3/mTORC2 経路が、生体レベルにおいても HSV 脳炎の発症防御に寄与することを示唆していると考えられる。

(2) 我々は、古くから HSV の細胞間感染を司ると考えられていたウイルス蛋白質である gE/gI 複合体を感染細胞から精製し、質量解析に供したところ、宿主因子である PHB1 を検出した。PHB1 の過剰発現は、ヒト子宮頸癌由来の HeLa 細胞における HSV プラークサイズを有意に増大させ、逆に PHB1 の発現抑制は、ヒト上皮細胞である HaCaT 細胞における HSV プラークサイズを有意に低下させた。そして、電子顕微鏡解析により、PHB1 は細胞内でエンベロープを獲得した HSV 粒子の細胞表面への輸送に重要な役割を担っていることが明らかとなった。PHB1 は、MAPK/ERK シグナル経路を司る足場蛋白質と報告されていたことから、我々は MEK 阻害剤である U0126 処理による HSV 増殖への影響を解析したところ、PHB1 発現抑制時と同様に、HaCaT 細胞において、HSV プラークサイズが有意に低下し、細胞表面に輸送された HSV 粒子数が有意に低下することが確認された。そして、EGF 処理とキナーゼ阻害剤を併用した解析より、MAPK/ERK シグナル経路の活性化により、gE 欠損 HSV のプラークサイズが有意に増大することも見出した。さらに、我々は、MEK 阻害剤である U0126 処理は、HSV だけではなく、PRV、MCMV、MHV68 の細胞間感染も有意に阻害することを明らかとした。一連の結果は、MAPK/ERK シグナル経路が、広域のヘルペスウイルスにおいて、細胞間伝播に寄与することを示唆していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 K. Takeshima, J. Arii, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi.	4. 巻 93
2. 論文標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e01290-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.01290-19.	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 J. Arii, K. Takeshima, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Kawaguchi.	4. 巻 93
2. 論文標題 Roles of the Interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e00498-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/JVI.00498-19	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 T. Akiyama, K. Horie, E. Hinoi, M. Hiraiwa, A. Kato, Y. Maekawa, A. Takahashi, S. Furukawa	4. 巻 0
2. 論文標題 How does spaceflight affect acquired immune system?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NPJ Microgravity.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41526-020-0104-1.	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 -

1. 著者名 R. Sato, A. Kato, T. Chimura, S.-I. Saitoh, T. Shibata, Y. Murakami, R. Fukui, K. Liu, Y. Zhang, J. Arii, G.-H. Sun-Wada, Y. Wada, T. Ikenoue, G. N Barber, T. Manabe, Y. Kawaguchi, and K. Miyake.	4. 巻 19
2. 論文標題 Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1071-1082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41590-018-0203-2.	査読の有無 有
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 J. Arii, M. Watanabe, F. Maeda, N. Tokai-Nishizumi, T. Chihara, M. Miura, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi.	4. 巻 9
2. 論文標題 ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05889-9.	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 A. Kato, S. Oda, M. Watanabe, M. Oyama, H. Kozuka-Hata, N. Koyanagi, Y. Maruzuru, J. Arii, and Y. Kawaguchi.	4. 巻 92
2. 論文標題 Roles of the Phosphorylation of Herpes Simplex Virus 1 UL51 at a Specific Site in Viral Replication and Pathogenicity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01035-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01035-18.	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 N. Koyanagi, A. Kato, K. Takeshima, Y. Maruzuru, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, J. Arii, and Y. Kawaguchi.	4. 巻 92
2. 論文標題 Regulation of Herpes Simplex Virus 2 Protein Kinase UL13 by Phosphorylation and Its Role in Viral Pathogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00807-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00807-18.	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 Y. Maruzuru, T. Ichinohe, R. Sato, K. Miyake, T. Okano, T. Suzuki, T. Koshiba, N. Koyanagi, S. Tsuda, M. Watanabe, J. Arii, A. Kato, and Y. Kawaguchi.	4. 巻 23
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 254-265.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.12.014.	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 A. Kato and Y. Kawaguchi.	4. 巻 1045
2. 論文標題 Us3 protein kinase encoded by HSV: the precise function and mechanism on viral life cycle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 45-62.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-7230-7_3.	査読の有無 有
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 N. Koyanagi, T. Imai, K. Shindo, A. Sato, W. Fujii, T. Ichinohe, N. Takemura, S. Kakuta, S. Uematsu, H. Kiyono, Y. Maruzuru, J. Arii, A. Kato and Y. Kawaguchi.	4. 巻 127
2. 論文標題 Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3784-3795.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92931.	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 R. Kobayashi, A. Kato, H. Sagara, M. Watanabe, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, J. Arii and Y. Kawaguchi.	4. 巻 91
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 Small Capsomere-Interacting Protein VP26 Regulates Nucleocapsid Maturation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01068-17.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01068-17.	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 F. Maeda, J. Arii, Y. Hirohata, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato and Y. Kawaguchi.	4. 巻 91
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00271-17.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00271-17.	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40件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 柴崎美里, 加藤哲久, 伊東潤平, 菅波麻衣, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 佐藤佳, 川口寧
2. 発表標題 UL7 リン酸化制御機構の獲得と ヘルペスウイルス亜科の進化
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小柳直人, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV UL13 プロテインキナーゼの新規キナーゼ活性制御機構の解明
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹島功高, 有井潤, 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 HSV-1 Nuclear Egress Complex とヌクレオカプシドとの結合は, Primary Envelopment に寄与する
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村南美, 加藤哲久, 五十嵐学, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV-1 Us3 protein kinaseの基質特異性を司るリン酸化制御機構の解明
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤哲久, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧, 足達俊吾, 八田知久, 夏目徹
2. 発表標題 新規HSV-1 遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihisa Kato, Nami Kimura, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Jun Arii, Manabu Igarashi, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Regulatory mechanism of the substrate specificity of Us3 protein kinase encoded by herpes simplex virus-1
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Arii, Ayano Fukui, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 The roles of glycerophospholipids in HSV-1 replication
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misato Shibazaki, Akihisa Kato, Jumpei Ito, Mai Suganami, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Kei Sato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 The role of Us3 mediated UL7 phosphorylation during the evolution of γ -herpesviruses
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misato Shibazaki, Akihisa Kato, Jumpei Ito, Mai Suganami, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Kei Sato, and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Evolutionary analysis of UL7 phosphorylation events encoded by γ -herpesviruses
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumio Maeda, Jun Arii, Misato Shibazaki, Keiko Shindo, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of a cellular protein that interacts with the HSV-1 UL31/UL34 complex and regulates HSV-1 de-envelopment
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Arii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Roles of the Inter-Hexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫国際フォーラム（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有井潤, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 HSV-1 UL-31/UL-34六量体間結合は、核膜間のウイルス粒子形成とウイルス増殖に貢献する
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹島功高, 有井潤, 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 Primary EnvelopmentにおけるHSV-1 UL31 -helix9の役割
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴崎美里, 加藤哲久, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 ヘルペスウイルスの進化とUs3リン酸化部位の獲得
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤哲久, 竹島功高, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧, 川野秀一, 足達俊吾, 八田知久, 夏目徹
2. 発表標題 新規HSV-1遺伝子の同定
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Aarii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A single amino acid substitution in herpes simplex virus 1 UL31 at an inter-hexamer contact site abrogates primary envelopment and viral growth
3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Worksho (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misato Shibazaki, Akihisa Kato, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Jun Aarii, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A HSV-2 specific phosphorylation event mediated by Us3 kinase is involved in viral pathogenicity in mice following vaginal infection
3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Aarii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Role of amino acid residues in the α -helix 9 of HSV-1 UL31 in its interaction with capsid proteins and nuclear egress
3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihisa Kato
2. 発表標題 Roles of Us8A and Its Phosphorylation Mediated by Us3 in HSV-1 Pathogenesis
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス (HSV) の細胞間伝播を促進する宿主細胞膜タンパク質の同定
3. 学会等名 第14回ウイルス学キャンプ in 湯河原
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田真也, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV-1 UL51 リン酸化制御機構と細胞種依存的な新規機能の解明
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小柳直人, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV-2のウイルス増殖および病原性はUL13プロテインキナーゼのリン酸化によって制御される
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有井潤, 渡邊瑞季, 前田史雄, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 ESCRT-IIIは小胞媒介性核外輸送における膜切断を仲介し、核内膜の恒常性維持に寄与する
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Inhibition of AIM2 inflammasome activation by an HSV-1 virion component enables efficient viral replication in vivo
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田史雄, 廣畑吉崇, 有井潤, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス1型UL34は小胞体の形態制御を行い、ヌクレオカプシドの核出芽輸送制御因子の核膜への集積に関与する
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス(HSV)の細胞間感染を促進する宿主タンパク質の同定
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Arii, Mizuki Watanabe, Fumio Maeda, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 ESCRT-III mediates vesicle-mediated nuclear export to regulate nuclear egress of HSV-1 capsids and integrity of the inner nuclear membrane
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Cell type-specific regulation of the nuclear egress of herpes simplex virus type1 by phosphorylation of UL51 Ser-184
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Zhuoming Liu, Tomoko Ando, Jun Arii, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Evasion of AIM2-Dependent Inflammasome Activation by Herpes Simplex Virus 1 Virion Protein Enables Efficient Viral Replication In Vivo
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Jun Arii, Masayuki Shimojima, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A host cell membrane protein interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Jun Arie, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Function of the herpes simplex virus 2 protein kinase UL13 in vitro and in vivo is regulated by phosphorylation
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Jun Arie, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Inhibition of AIM2 inflammasome activation by an HSV-1 virion component enables efficient viral replication in vivo
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Jun Arie, Masayuki Shimojima, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of a host cell membrane protein that interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Jun Arie and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Herpes simplex virus type 1 UL51 Protein Regulates Virion Morphogenesis in the Nucleus in a Cell type and Phosphorylation-Dependent Manner
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Arii, Mizuki Watanabe, Fumio Maeda, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 ESCRT-III mediates vesicle-mediated nuclear export and regulates the integrity of the inner nuclear membrane
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Jun Arii and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Regulation of herpes simplex virus-2 UL13 protein kinase by phosphorylation is important for viral replication, pathogenic manifestations, and virulence in vivo
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fumio Maeda, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Herpes simplex 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Impact of phosphorylation of two viral proteins on the herpes simplex virus-life cycle in vitro and in vivo
3. 学会等名 9th Inhibitors of Protein Kinases Conference (IPK2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス病態制御分野ホームページ
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html>

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
研究協力者	川口 寧 (Kawaguchi Yasushi)		
研究協力者	三宅 健介 (Miyake Kensuke)		
研究協力者	有井 潤 (Arii Jun)		
研究協力者	小柳 直人 (Koyanagi Naoto)		
研究協力者	丸鶴 雄平 (Maruzuru Yuhei)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	渡辺 瑞季 (Watanabe Mizuki)		
研究協力者	佐藤 亮太 (Sato Ryota)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関