

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06179

研究課題名（和文）重症ウイルス感染症における高次エピゲノム作動原理の解明と新規治療基盤の確立

研究課題名（英文）Identification of higher-order-epigenetic modification machineries and development of potential novel therapeutics in severe virus 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 ヘルス・メディカル微生物研究センター・副センター長

研究者番号：50231163

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 150,900,000円

研究成果の概要（和文）：インフルエンザウイルスや新型コロナウイルス等のウイルス感染に伴う宿主高次エピゲノムの作動原理について研究した。特にH4K20のトリメチル化酵素であるSuv4-20h2は非感染状態ではコヒーシンと結合してヘテロクロマチンの安定化に関わっているが、インフルエンザウイルス感染に伴ってコヒーシンの結合が低下して、コヒーシンは特定のゲノム領域の境界にローディングして、クロマチンループが形成され、感染病態に関わる領域の遺伝子発現が活性化することを見出した。さらにCOVID-19患者検体を用いて、クロマチンの構造変化をゲノムワイドに解析し、重症度との関連性を示唆する知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通してウイルス感染による宿主（ヒト）のクロマチンの構造変化と感染症病態に関する新規の知見を得た。またCOVID-19の臨床検体を使ったエピゲノム解析を通して、COVID-19の重症化とエピジェネティクス制御に関する知見を得た。これらの成果は、クロマチン研究、ウイルス研究を含む関連研究分野において新規性の高い成果であり学術的意義が高い。またこれらの成果は、パンデミックを引き起こすウイルス感染症に対して、クロマチン制御を標的とした新しい治療法や予防法の開発の可能性を示したもので、国民の健康維持に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：We examined the response of host chromatin structures upon viral infection with influenza virus and SARS-CoV2. We found that the host chromatin structure dynamically changes upon influenza virus infection. Suv4-20h2, a trimethyltransferase of H4K20 that binds to cohesin was involved in the maintenance of heterochromatin structure in the uninfected condition. Upon infection, cohesin was dissociated from Suv4-20h2 and loaded to the boundary of a specific genomic region, forming a chromatin loop, activating the gene expression in the region responsible for virus infection. Furthermore, using specimens from patients with COVID-19, we performed genome-wide host chromatin structure analysis and obtained the findings suggesting a link to the severity of the disease.

研究分野：ウイルス学・分子生物学

キーワード：ウイルス クロマチン 重症感染症

### 1. 研究開始当初の背景

近年、H5N1 鳥インフルエンザ、新種のコロナウイルスによる中東呼吸器症候群 (MERS)、エボラ出血熱などの重症型の新興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)、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などが引き起こされ、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。そこで現在、重症ウイルス感染症に対する、従来の治療の限界を超える新規治療戦略の学術的基盤となる研究が求められている。

### 2. 研究の目的

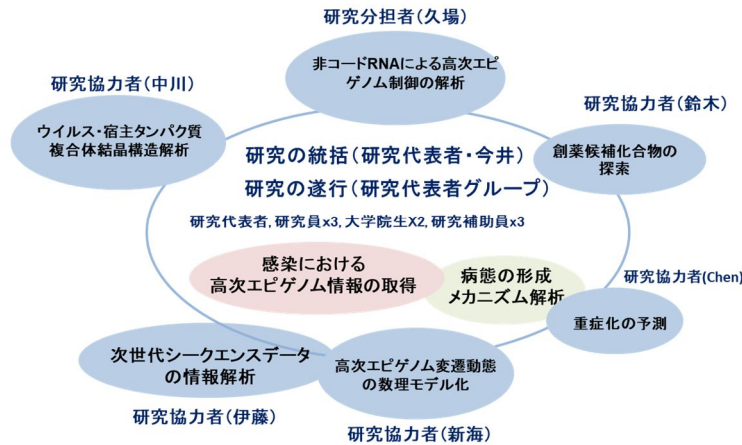
本研究計画ではインフルエンザウイルス感染に伴う宿主高次エピゲノムの変動、ウイルスと宿主エピゲノムの相互作用を解析し、高次エピゲノム作動原理を明らかにする。これらを基に遺伝子欠損細胞・マウス、変異ウイルスなどを駆使して、高次エピゲノム変化がウイルス感染症の病態形成や重症化につながる分子基盤を明らかにする。次いで、重症化につながるエピゲノム修飾を同定し、早期診断・先制医療への応用の可能性を探る。さらに病態形成に関与するエピゲノム修飾に関しては、これを標的とした抗インフルエンザ薬の候補化合物の探索を行う。以上を通して、未だ救命に繋がる有効な治療法のない重症ウイルス感染症に対する新規治療戦略確立のため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

### 3. 研究の方法

#### 【 研究方法 】

本研究組織は、申請者が研究全体を統括する形で、申請者の研究室で研究員、研究補助員、大学院生が参画して、所属研究機関の研究リソースを活用して遂行した。また、研究分担者(秋田大学、久場)は、非コード RNA による宿主高次エピゲノムの変動動態の解析を担当した。さらに、次世代シーケンサーデータの情報解析、数理モデル解析、ウイルスタンパク質と宿主タンパク質の結晶構造解析、創薬候補化合物の探索は研究協力者と連携して行った。ウイルス感染における高次エピゲノム情報の取得と病態メカニズムの解析(研究代表者・今井):研究代表者のグループが、ウイルス感染細胞やマウス肺組織を用いて、感染に伴う高次エピゲノム情報を時系列で体系的に取得した。またヒストン修飾、核膜関連タンパク質、染色体構造タンパク質 CTCF、コヒーシン(Rad21)、メディエーターなどに対する特異抗体を用いて ChIP-seq 解析を行った。さらに 4C-seq、Hi-C などの染色体構造捕獲解析を用いてクロマチンの 3 次元構造の変動を解析した。非コード RNA による高次エピゲノム制御の解析(研究分担者・久場):研究分担者(久場)は、ウイルス感染における非コード RNA による宿主クロマチンの高次構造の変動動態の解析を行った。次世代シーケンサーデータの情報解析(研究代表者・今井、研究協力者・伊藤):得られた次世代シーケンサーデータの情報解析は、研究代表者のグループと研究協力者(伊藤)のグループが協力して行った。高次エピゲノム変動動態の数理モデル(研究協力者・新海):得られたウイルス感染に対する高次エピゲノム変動動態の数理モデル化を研究協力者の新海らが担当した。ウイルスタンパク質と相互作用する核内タンパク質の結晶構造解析(研究協力者・中川):研究代表者は、ウイルスタンパク質と相互作用するヒストンリジンメチル化酵素を同定している。これらウイルスタンパク質とメチル化酵素の複合体の結晶構造解析を研究協力者と協力しながら進めた。高次エピゲノムに焦点を当てた重症化の予測(研究代表者・今井、研究協力者・Chen):正常、前病状態、病気の状態と異なるステージのハイスループットデータを用いて、因果関係を持って病気の発症に関連する動的ネットワークバイオマーカー(DNB)を同定することができる。本研究では、研究協力者の Chen らと協力して、この手法を得られた高次エピゲノム変遷に関わるハイスループットデータ(例:ChIPseq, Hi-C)に応用して、重症化に関わる高次エピゲノムの DNB の同定した。さらに同定された DNB に関わる宿主遺伝子を欠損させた細胞やマウス、あるいは阻害剤を使って、早期に同 DNB を抑制することによって重症化が阻止できるか検証し、DNB を標的とした先制医療の可能性について検討した。創薬候補化合物の探索(研究代表者・今井、研究協力者・鈴木)申請者は既に研究協力者である鈴木孝禎博士と連携してウイルス増殖抑制効果のある化合物を見出した。さらに上述の ~ の解析を通して、ウイルス感染の病態形成、重症化に関わるエピジェネティックな変化に関しては、これを制御する化合物に関して、エピジェネティックな修飾を制御する化合物のライブラリーを用いて、細胞あるいはマウス個体のウイルス感染モデルを用いてその効果を検討した。

図2. 研究体制



【 研究を遂行する上で生じた問題点及びその解決方法】

当初、インフルエンザウイルスの強毒株 (H5N1) を細胞に感染させて、高次エピゲノム情報を弱毒株 (H1N1) と比較解析する計画であった。強毒株 (H5N1) の感染実験は BSL3 施設で実験を施行する必要がある。しかし所属研究機関の施設整備等の問題で、BSL3 実験施設が使用出来ない状態が続いた。また SARS-CoV2 ウイルスに関しても BSL3 実験施設を使用する必要があった。そこで、同一研究機関(医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医学研究センター)の BSL3 施設を使用する方針に変更し、その準備を進めてきた。同センターの BSL3 を使用する実験計画書が承認され、実験に従事する研究者が BSL3 実験のトレーニングを完了させ、当該ウイルスを用いた実験計画を遂行することが可能となった。

【 当初に予定していた研究経費の使用計画を変更して行った研究計画・研究方法】

本研究で同定したヒストンメチル化酵素に関して、ウイルスタンパク質との相互作用が病態形成にかかわるクロマチン 3D 構造変化の起点になっているので、同相互作用は抗インフルエンザ薬の創薬標的になりうる。当初これらの相互作用タンパク質が同定された場合はその結晶構造解析を研究協力者の協力を仰ぎながら進める計画であった。そこで今後大阪大学蛋白質研究所の中川博士と連携して結晶構造解析を進めた。また、本研究においてこれまでにインフルエンザの病態形成に関わる宿主細胞のヒストン修飾変化はがんや慢性肺疾患を有するヒトでは既に変化が見られていることが分かった。さらに、研究期間中に COVID-19 が発生したので、SARS-CoV2 ウイルスに対する宿主のエピジェネティクス制御に関しても、COVID-19 の臨床検体の解析等を行い、COVID-19 の重症化とエピジェネティクス制御に関する知見を得た。

4. 研究成果

【 本研究課題による研究成果】

2017 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) 株を用いて、培養感染細胞系で、クロマチン免疫沈降 (ChIP) 染色体高次構造に関する 4C, Hi-C などの解析を行い、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。また遺伝子欠損マウスから単離した細胞を用いた、高次エピゲノム解析系、免疫反応の解析系を確立した。さらに、培養感染細胞系を用いて、エピゲノム関連化合物のライブラリーを用いて、インフルエンザの増殖をスクリーニングするアッセイ系を立ち上げ、解析を開始した。2017 年度は、インフルエンザウイルスの増殖を強く抑制する複数の化合物を見出した。

2018 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。2018 年度は、ウイルス感染によるヒストン修飾状態の変化を解析し、そこに関わるヒストンメチル化酵素を同定することができた。さらに、同遺伝子の欠損細胞や欠損マウスを用いた解析から、同酵素が宿主染色体の高次構造変化やインフルエンザの重症化に関わっていることを示唆する結果を得ることができた。前年度も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、細胞感染系を用いてその効果を検証した。

2019 年度は、前年度の研究成果を発展させて、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。

2020年度は、前年度の研究成果を発展させて、慢性呼吸器疾患、糖尿病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。とくに肺がんや慢性肺疾患などの患者検体を用いた解析を行い、これらの疾患に関連したエピゲノム変化と重症化の関係を明らかにした。本研究でこれまでに同定したヒストンメチル化酵素に関して、ウイルスタンパク質との相互作用が病態形成にかかわるクロマチン 3D 構造変化の起点になっているので、同相互作用は抗インフルエンザ薬の創薬標的になりうる。研究協力者と連携して結晶構造解析を進め、それを基に *in silico* でこれらの相互作用を阻害するような化合物のスクリーニングを進め、抗ウイルス薬開発の可能性を探った。また、本研究においてこれまでにインフルエンザの病態形成に関わる宿主細胞のヒストン修飾変化はがんや慢性肺疾患を有するヒトでは既に変化が見られていることが分かった。エピゲノム変化がどのようなメカニズムでウイルス感染症の重症化に関与するかを明らかにし、重症化を予測するバイオマーカーとしての可能性を検討した。

最終年度は、前年度までに取得した ChIP-seq や Hi-C などのシーケンス情報やウイルスタンパク質と宿主エピゲノム関連タンパク質の相互作用情報を基に、インフルエンザウイルス感染に伴うクロマチンドメインの変遷動態を受託解析し、データの数理モデル化を行い、免疫関連遺伝子に焦点を当てた FISH (Fluorescence in situ hybridization) 解析を通して、数理モデル化したデータの検証を行い、ウイルス感染によるクロマチン変遷動態のシミュレーションを活用した、遺伝子発現予測や創薬への応用を目指した。さらに、COVID-19 が発生したので、SARSCoV2 ウイルスに対する宿主のエピジェネティクス制御に関しても、COVID-19 の臨床検体の解析等を行い、COVID-19 の重症化とエピジェネティクス制御に関する知見を得た。さらに、健常高齢者の臨床検体を用いたシングルセル解析から非感染状態において、個人個人でエピゲノム(オープンクロマチン構造等)状態が異なり、免疫学的多様性に関わっていることを明らかにした。これはウイルス感染症に対する精密医療の基盤情報となるものである。

**【 当初に予見していなかった新たな展開等によって得られた研究成果 】**

最終年度に COVID-19 が発生したので、SARS-CoV2 ウイルスに対する宿主のエピジェネティクス制御に関しても、COVID-19 の臨床検体の解析等を行い、COVID-19 の重症化とエピジェネティクス制御に関する知見を得た。さらに、健常高齢者の臨床検体を用いたシングルセル解析から非感染状態において、個人個人でエピゲノム(オープンクロマチン構造等)状態が異なり、免疫学的多様性に関わっていることを明らかにした。これはウイルス感染症に対する精密医療の基盤情報となるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 衣笠泰葉、西野康子、Mara Covarrubias、今井由美子 他	4. 巻 in press
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症の重症化予測AIモデル	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 人工呼吸	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 Imai Yumiko	4. 巻 10(4)
2. 論文標題 Dynamics of Higher-Order Chromatin Structure in Response to Viral Infection and its Potential for Treatment of Infectious Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infectious Diseases & Therapy	6. 最初と最後の頁 1000506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2332-0877.1000506	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 Minato Takafumi, Yamaguchi Tomokazu, Hoshizaki Midori, Nirasawa Satoru, An Jianbo, Takahashi Saori, Penninger Josef M., Imai Yumiko, Kuba Keiji	4. 巻 17(7)
2. 論文標題 ACE2-like enzyme B38-CAP suppresses abdominal sepsis and severe acute lung injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0270920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0270920	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 Kashima Yukie, Kaneko Keiya, Reteng Patrick, Yoshitake Nina, Runtuwene Lucky Ronald, Nagasawa Sato, Onishi Masaya, Seki Masahide, Suzuki Ayako, Sugano Sumio, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Imai Yumiko, Nakayama-Hosoya Kaori, Kawana-Tachikawa Ai, Mizutani Taketoshi, Suzuki Yutaka	4. 巻 5(7)
2. 論文標題 Intensive single-cell analysis reveals immune-cell diversity among healthy individuals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202201398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202201398	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 Shiimori Masami, Nukiwa Ryota, Imai Yumiko	4. 巻 33(10)
2. 論文標題 Dynamics of the host chromatin three-dimensional response to influenza virus infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 541-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab043	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 Siswanto Soni, Yamamoto Hiroki, Furuta Haruka, Kobayashi Mone, Nagashima Takuya, Kayanuma Gen, Nagayasu Kazuki, Imai Yumiko, Kaneko Shuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Drug Repurposing Prediction and Validation From Clinical Big Data for the Effective Treatment of Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 635923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.635293	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, Hoshizaki M, Minato T, Nirasawa S, Asaka MN, Niiyama M, Imai M, Uda A, Chan JF, Takahashi S, An J, Saku A, Nukiwa R, Utsumi D, Kiso M, Yasuhara A, Poon VK, Chan CC, Fujino Y, Motoyama S, Nagata S, Penninger JM., Kamada H, Yuen K, Kamitani W, Maeda K, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y, Kuba K	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27097-8	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 Shiimori Masami, Ichida Yu, Nukiwa Ryota, Sakuma Toshie, Abe Haruka, Kajitani Rei, Fujino Yuji, Kikuchi Akira, Kawamura Takeshi, Kodama Tatsuhiko, Toyooka Shinichi, Shirahige Katsuhiko, Schotta Gunnar, Kuba Keiji, Itoh Takehiko, Imai Yumiko	4. 巻 24(6)
2. 論文標題 Suv4-20h2 protects against influenza virus infection by suppression of chromatin loop formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102660	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, Shimizu T, Fujita H, Imai Y, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y	4. 巻 161(12)
2. 論文標題 GLP-1 Receptor Signaling Differentially Modifies the Outcomes of Sterile vs Viral Pulmonary Inflammation in Male Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa201	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 Ogawa M., Ishihara T, Isobe Y, Kato T, Kuba K, Imai Y, Uchino Y, Tsubota K, Arita M	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 Eosinophils promote corneal wound healing via the 12/15-lipoxygenase pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 12492-12501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000483R	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 Nagaki Y, Motoyama S, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Sato Y, Sato T, Koizumi Y, Wakita A, Kawakita Y, Imai K, Nanjo H, Watanabe H, Imai Y, Minamiya Y, Kuba K	4. 巻 25(8)
2. 論文標題 m6 A demethylase ALKBH5 promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinoma associated with poor prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 547-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12792	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 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 該当する

1. 著者名 Monota 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 該当する

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 該当する

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 該当する

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 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 2018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 Rodriguez-Gil A, Ritter O, Saul W, Wilhelm J, Yang CY, Grosschedl R, Imai Y, Kuba K, Kracht M, Schmitz ML	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 Sci Rep	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

〔学会発表〕 計64件 (うち招待講演 39件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルスに対する宿主生命システムの動作原理の解明と新規治療基盤の確立
3. 学会等名 第147回日本薬理学会関東部会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルスに対する生体システムの応答
3. 学会等名 レドックスR&D戦略委員会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染のエピジェネティクス制御機構と創薬応用
3. 学会等名 第32回循環薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19感染症 重症化/合併症の基礎メカニズム解明から創薬応用へ
3. 学会等名 日本学会議・日本薬学会主催シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Role of histone ubiquitination in SARS-CoV2 and influenza virus infection
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19の医療情報を用いた長期・短期の重症化予測AIアルゴリズムの開発
3. 学会等名 第141回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19の医療情報を用いた長期・短期の重症化予測AIアルゴリズムの開発
3. 学会等名 第4回日本メディカルAI学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19医療データを用いた重症化予測AIアルゴリズムの開発
3. 学会等名 新型コロナウイルス感染症に関する科学技術の社会実装に向けた研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原由起、星崎緑、貫和亮太、Llamas Covarrubias Mara Anais、今井由美子
2. 発表標題 ICU関連筋委縮のマウスモデルを用いた解析
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 星崎みどり、藤原由起、Llamas Covarrubias Mara Anais、今井由美子
2. 発表標題 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95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Systemic host response to virus and the development of precision medicine for infectious disease
3. 学会等名 沖縄科学技術大学院大学（OIST）セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 マウスモデルを用いた集中治療に関連した筋力低下 ; ICU acquired weakness ( ICU-AW ) の病態解析
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 輝く女性の未来がはじまる - 関西から世界へ繋げるダイバーシティ研究環境
3. 学会等名 大阪大学シンポジウム ( 招待講演 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルスに対する宿主応答システムの理解と感染症精密医療
3. 学会等名 大阪大学微生物病研究所Advanced Seminar ( 招待講演 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19の精密医療を目指した多階層オミクスの計測・解析プラットフォームの構築
3. 学会等名 第43回日本呼吸療法医学会学術集会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貫和亮太、今井由美子
2. 発表標題 ARDSマウスモデルを用いたICU関連筋力低下の病態の検討
3. 学会等名 第43回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 振興・再興感染症制圧に向けての取り組み、現状と未来について
3. 学会等名 第1回NIID-NCGM共同webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 感染症克服について
3. 学会等名 東京大学医科学研究所大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原勇矢、千賀陽子、田中敬介、石田健太、今井由美子、小比賀聡
2. 発表標題 SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する人工核酸アプタマーの開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 COVID-19の精密医療を目指した多階層オミクスの計測・解析プラットフォームの構築
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021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クロマチン4D応答機構
3. 学会等名 第14回次世代アジュバント研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 貫和亮太、市田悠、椎森仁美、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42回日本呼吸療法医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 Dynamic changes in host nuclear system to virus infection
3. 学会等名 第49回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 貫和亮太、市田悠、椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 マウスARDSモデルを用いたICU関連筋力低下の病態の検討
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020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おけるクロマチン3D構造の変化
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 椎森仁美、貫和亮太、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ヒストンユビキチン化の役割
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020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に対する宿主核内応答
3. 学会等名 第69回日本感染症学会 東日本地方会学術集会 第67回日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 椎森仁美、貫和亮太、市田悠、今井由美子
2. 発表標題 Role of CNOT4 in transcriptional and translational control
3. 学会等名 国際粘膜ワクチン開発研究センター joint meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 呼吸器ウイルス感染症の重症化メカニズム
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 ウイルス感染症の重症化メカニズム
3. 学会等名 国立大学附置研究所・センター会議第2部会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井由美子
2. 発表標題 4D chromatin dynamics in viral infection
3. 学会等名 沖縄科学技術大学院大学（OIST）セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

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 染色体OS国際班会議（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（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 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 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、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、椎森仁美、市田悠、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 食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 JMBCB 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 椎森仁美、今井由美子
2. 発表標題 Spacer acquisition in <i>Pyrococcus furiosus</i> 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 星崎みどり、藤原誠樹、市田悠、丹下喜恵、黒田悦史、石井健、久場敬司、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-derives 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 Dynamic changes in host histone modifications and chromatin architectures to influenza virus infection
3. 学会等名 ワクチンアジュバント研究センターキックオフミーティング (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 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 重症ウイルス感染症における高次エピゲノム作動原理の解明と新規治療基盤の確立
3. 学会等名 日本製薬工業協会と医薬基盤・健康・栄養研究所の定期意見交換会 (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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 原核微生物由来ポリペプチドを含有する肺損傷および障害を処置または 予防するための医薬組成物	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2020-174378	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

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
研究 分 担 者	久場 敬司  (Kuba Keiji)  (10451915)	九州大学・大学院医学研究院・教授   (11401)	

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
---------	---------