

令和 6 年 9 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03164

研究課題名(和文) 口蹄疫、豚コレラウイルス由来IRES共通因子の探索と制御に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Basic study for identification of common FMDV, CSFV IRES factors and its application

研究代表者

小原 恭子 (Kohara, Kyoko)

鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・教授

研究者番号：20225478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：口蹄疫ウイルス(FMDV)のIRES活性を測定できるジシストロニックベクター発現細胞株を樹立し、FMDVの7血清型で保存したIRES配列に作用できるshRNA発現ベクターを構築して、2週間以上活性を抑制できた。また、豚熱ウイルス(CSFV)-IRES標的shRNA発現ベクターも樹立し、IRES活性とCSFVの複製を抑制可能にした。さらに、フランス松樹液ピクノジュノール(PYC)がこれらのIRES活性を抑制する事を見出し標的宿主因子を網羅的に発現解析した結果、PKD1L3とUSP31であった。そこで、PKD1L3、USP31のノックアウト(KO)マウスを作製して抵抗性動物の樹立を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口蹄疫は、日本での流行はコントロールされ、現在清浄国となっているが、未だ近隣諸国での発生が報告され、疾病の侵入防止には、予断を許さない。ワクチンは、口蹄疫の血清型間の交差有効性が低いという問題があり、ワクチンの使用に伴い清浄国ではなくなる。一方で、豚熱は国内では26年ぶりに岐阜県で発生後流行が拡大し、現在に至るまで制圧されていない。有効なワクチンは存在するがワクチン使用に伴って清浄国と認められなくなり、抗ウイルス薬は開発されておらず、野生動物のイノシシも感染感受性がある事等が、豚熱の制御を困難にしている。以上の様に、侵襲が予測できない動物感染症に対し、抵抗性家畜の開発は有効と期待できる。

研究成果の概要(英文)：The viruses that cause foot-and-mouth disease and swine fever (FMDV, CSFV) have positive-strand RNA in their genomes, and have a sequence (IRES) in the 5' untranslated region (5'UTR) that is internally recognized by ribosomes and initiates translation. We established cell lines with dicistronic vectors that can measure these IRES activities, and constructed lentiviral vectors loaded with siRNA and shRNA that can act on sequences conserved in the seven FMDV serotypes, and were able to suppress the activity for over two weeks. . We also established a CSFV-IRES target shRNA expression vector, which made it possible to suppress IRES activity and CSFV replication. Furthermore, we found that French pine sap pycnojunol (PYC) inhibits these IRES activities, and comprehensive expression analysis of target host factors revealed that they were PKD1L3 and USP31. Furthermore, we established KO mice for PKD1L3 and USP31 to obtain the knowledge necessary to establish FMDV and CSFV-resistant animals.

研究分野：ウイルス学

キーワード：FMDV CSFV IRES shRNA PYC PKD1L3 USP31 KOマウス

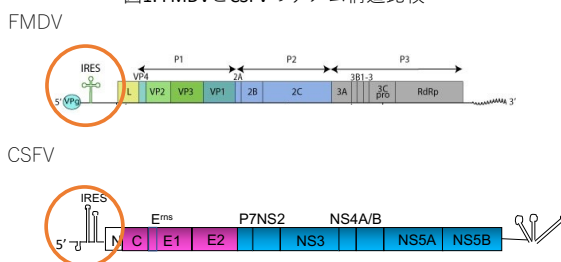
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口蹄疫は、2010年に宮崎県で流行し、2,350億円に上る大きな被害を与えた。その後日本での流行はコントロールされ、現在清浄国となっているが、未だ近隣諸国(中国、北朝鮮、韓国、ロシア等)での発生が報告され、疾病の侵入防止には、予断を許さない状況である。ワクチンは、口蹄疫の原因ウイルス Foot and Mouth Diseases Virus (FMDV)のO型をベースに不活化して作成されているが、O型以外の血清型に効果が低いという問題がある。また、ワクチンの使用に伴いOIEに清浄国と認められなくなり、畜産物の取引に制限が生じるため、抗ウイルス薬の開発や抵抗性家畜の開発は重要である。これまでにRNAポリメラーゼ阻害剤が開発されているが、豚以外の動物での効果が弱い。さらに、口蹄疫流行地域には宗教的に牛の殺処分が難しい国も含まれ(インド等)、根絶が困難な状況にある。一方で、豚熱は国内では26年ぶりに平成30年に岐阜県で発生後流行が拡大し、現在に至るまで制圧されていない。有効なワクチンは存在するがワクチン使用に伴って清浄国と認められなくなり、抗ウイルス薬は開発されておらず、野生動物のイノシシも感染感受性がある事等が、豚熱の制御を困難にしている。

原因ウイルスであるFMDV、豚熱ウイルス(Classical Swine Fever Virus; CSFV)は、それぞれピコルナウイルス科、フラビウイルス科に属する。いずれもプラス一本鎖RNAをゲノムとして持ち、ゲノムの5'側には、Internal Ribosome Entry Site (IRES)と呼ばれる翻訳制御に重要な配列を持つ[1]。IRESを介した翻訳は、細胞mRNAとは異なり5'端キャップ構造に依存しない翻訳を行っており、関与する宿主因子も独自のものが報告されている。また、翻訳活性を担う事からIRES領域の遺伝子配列はウイルス株間で比較的保存されているという特徴をもつ(図1)。

図1. FMDVとCSFVのゲノム構造比較



2. 研究の目的

本研究の目的は、FMDV, CSFVが持つIRES活性の特徴を明らかにし、保存性の高い遺伝子配列を標的とした活性抑制や共通に利用する宿主因子を標的とした活性抑制を可能とする事である。これらの知見に基づいて、ウイルスの血清型で広く有効な抗ウイルス薬の開発や、FMDV, CSFVの感染に抵抗性家畜の開発に繋げる。

3. 研究の方法

1) IRES活性測定系の確立

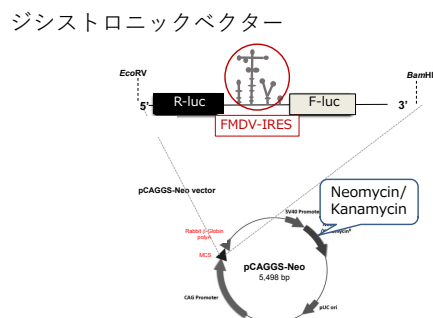
①細胞

IRES活性測定に使用する細胞株は、ヒト胎児腎繊維芽(HEK293)細胞、牛腎臓由来(MDBK)細胞については、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)(日水)に牛胎児血清(BOVOGEN)を10%添加して使用した。イヌ腎臓由来細胞(MDCK)はイーグル最少培地(EMEM)(Thermo Fisher, Waltham, MA)に5%子牛血清(NCF)を添加して培養した。豚腎臓細胞(CPK)はMEM培地にFCSを10%添加して使用した。豚腎臓由来株化(SKL)細胞の培地にはイーグルMEM培地(GIBCO BRL, Palo Alto, CA)に馬血清(GIBCO BRL)、10%NaHCO₃、L-グルタミン(Thermo Fisher Scientific)TPB(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、BES(Sigma Aldrich)、Gentamycin(富士フィルム和光)を添加したものをを用いた。全ての細胞は5%CO₂存在下で37°Cにて培養を行なった。

②プラスミド

FMDV-RNAゲノムの5'UTR内には、約450塩基からなるII型のIRESエレメントが存在する(図2)。IRES活性の測定には、海椎茸ルシフェラーゼ(R-Luc)遺伝子と蛍光ルシフェラーゼ(F-Luc)遺伝子との間にFMDV-IRES遺伝子を繋いだジシストロニックベクターを構築し、IRES活性はR-Luc活性に対するF-Luc活性の比で計算して算出した[2]。IRES配列により、F-Luc遺伝子が翻訳できるようになり、IRES活性はF-Luc活性をR-Luc活性で割った比で算出する事ができる。ジシストロニックベクターに搭載されたNeo遺伝子を利用して細胞株を樹立し、FMDV-IRES活性阻害剤のスクリーニングを可能にした(図2)[3]。

図2 FMDV-IRESのジシストロニックベクター



CSFV-IRES 活性も同様にジシストロニックベクターを構築して細胞株を樹立し、同様にスクリーニングを可能にした[4]。これらの細胞株におけるジシストロニック RNA の発現はノーザンブロット法で確認している[2]。

2) siRNA, shRNA の作成

FMDV の 7 血清型で保存した領域に siRNA をデザインし (図 3)、FMDV-IRES-siRNA の配列は BLOCK-iT RNAi

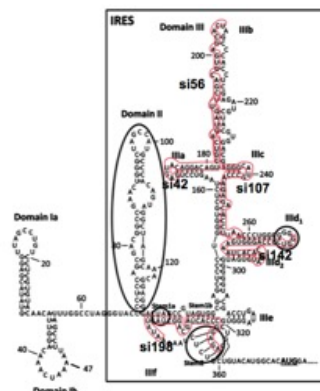
図3 FMDV-IRES 7 血清型保存領域(312-339)

FMDV-IRES.seq	299	CCACACACTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCCGAGGTAACACGGACAC	358
FMDV-0-IRES.seq	295	CTCAAACTACTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCCGAGGTAACACGGACAC	354
FMDV-A VIT A IRES.seq	298	CTCAATCTACTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCCGAGGTAACACGGACAC	357
FMDV-Asia1-IRES.seq	299	CTCAACCTACTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCCGAGGTAACACGGACAC	358
FMDV-SAT1-IRES.seq	293	CTTGGTTCTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCTGAGGTAACACGGACAC	352
FMDV-SAT2-IRES.seq	299	CTTGATTTCTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCTGAGGTAACACGGACAC	358
FMDV-SAT3-IRES.seq	298	CTCAATTTCTGGTGACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTACCCGAGGTAACACGGACAC	357

Designer(Thermo Fisher Scientific)を用いて次のように設計した。5'-ACAGGCUAAGGAUGCCCUUCAGGUA-3' コントロールの siRNA には、ON target siRNA control(Horizon/Dharmacon, Lafayette, CO, USA)を使用した。RNAiMax(Invitrogen 社)を用いて細胞に逆導入し、IRES 活性への影響を検索した。さらに、この siRNA 配列に基づいて shRNA レンチウイルス発現ベクターを構築した[3]。FMDV-IRES-shRNA 発現ベクターは、pLL3.7 ベクター (cat. no. 11795; Addgene, Watertown, MA, USA) を用いて構築した。shRNA 配列:

'5tACAGGCTAAGGATGCCCTTCAGGTAttaagagaTACCTGAAGGGCATCCTTAGCCTGTtttttC-3' : (大文字は標的配列を示し、小文字は繋ぎ配列を示す)は U6 プロモーター下にサブクローニングされた。レンチウイルスは、MISSION Lentiviral Packaging Mix

図4 CSFV-IRESを標的とするsiRNA



(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) を用いてパッケージングを行なった。

CSFV-IRES 活性も同様にジシストロニックベクターを構築して同様に細胞株を作成し、測定可能にした[5]。次に siRNA 予測解析ソフトで選択した CSFV-IRES 配列を認識する 5つの siRNA をデザインした (図 4)。これらの抑制活性を確認したのち、これらの配列に基づいて shRNA 発現ベクターを構築した[5]。細胞生存率は、WST アッセイ (同仁堂、熊本、日本) を用いて、製造者のプロトコールに従い、450nm の波長 (OD450) で測定した。

3) IRES 共通因子の探索

まず、FMDV-IRES と CSFV-IRES 活性を抑制できる阻害剤を探索したところ、フランス松樹液の Pycnogenol®が容量依存性に両 IRES 活性を抑制する事が明らかとなった[6]。そこで、Pycnogenol®の処理により発現が有意に変化する宿主因子をマイクロアレイで網羅的に解析した。その結果、発現が低下する 10 遺伝子が同定され、このうち、ポリシスト腎臓病 1 様 3 (polycystic kidney disease 1-like 3(PKD1L3)) 蛋白質、ユビキチン特異的ペプチダーゼ 31 (ubiquitin-specific peptidase 31(USP31)) を標的とした siRNA(PKD1L3 siRNA, 5' - CAGUUCAUGGUUUGCAAGCUCUAAA-3' ; USP31 siRNA, 5' - CAGCACAGCCGCGACUUCAAGACUA-3') を処理すると、細胞毒性を伴わずに FMDV-IRES の活性を有意に抑制することがわかった。次にこれらの siRNA(Invitrogen)を作成して CSFV-IRES 発現細胞に作用させたところ、PKD1L3 と USP31 の siRNA が有意に IRES 活性を低下させた[4]。コントロール siRNA には、ON-target plus siRNA control (Horizon/Dharmacon, Lafayette, CO, USA) を使用した。siRNA (5nM) のリバーストランスフェクションは、Lipofectamine RNAiMAX 試薬 (Invitrogen) を用いて、メーカーのプロトコールに従って行った。作成した siRNA の発現抑制効果はウェスタンブロット法等を用いて確認した。

4) IRES 共通因子ノックアウトマウスの樹立

PKD1L3 と USP31 をサイレンシングする事で FMDV-IRES, CSFV-IRES 活性が共に抑制される事から、これら因子が IRES に共通に作用する因子の可能性が考えられた。そこで、これらの生体内 IRES 活性における制御機構を明らかにし、FMDV や CSFV に抵抗性の家畜を開発するための基礎的知見を得るため、PKD1L3 ノックアウトマウス (PKD1L3-KO) (図 5A) と USP31 ノックアウトマウス (USP31-KO) (図 5B) を作成した。PKD1L3 は gRNA(guide RNA)配列で囲まれたエキソン 2 から 5 までのゲノムを、Cas9 酵素を用いて取り除いて遺伝子を欠損させた(図 5A)。USP31 ではエキソン 2 から 9 までのゲノムを同様に Cas9 酵素により取り除き、遺伝子を欠損させた(図 5B)。作成したノックアウトマウスは CRISPR/Cas9 法により作成されたヘテロ PKD1L3-KO およびヘテロ USP31-KO を最初

に得た。これらのヘテロノックアウト (KO) マウスの雌雄のペアをそれぞれ交配させ、各遺伝子のホモ KO マウス、ヘテロ KO マウスと野生型 (WT) マウスを得た (図 5C)。各遺伝子型はそれぞれの遺伝子のノックアウト領域をターゲットとした genotyping PCR によって決定した。

4. 研究成果

1) 細胞種による IRES 活性の違い

FMDV-IRES の活性をヒト由来細胞 (HEK293)、イヌ由来細胞 (MDCK)、ウシ由来細胞 (BVDV)、豚由来細胞 (CPK) で比較した [1]。口蹄疫の感受性動物であるウシやブタ、特にウイルスの増幅動物であるブタでは IRES 依存性翻訳が高効率で行われていることが予想されたが、ブタでの IRES 依存性翻訳の活性は口蹄疫の非感受性動物であるイヌのそれよりも低いことが分かり、IRES 活性と宿主特異性には関連が見られなかった [2]。

2) FMDV 血清型で保存する IRES 配列を標的とした siRNA (shRNA) の確立

FMD virus (FMDV) には、7 つの血清型 (O, A, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3, ASIA-1) が存在すると同時に、それぞれにサブタイプが存在するため、抗原性に差異があり、現行の O 型に由来するワクチンでは O 型以外の FMDV の感染予防や制御が困難となっている。

FMDV-ゲノム RNA の 5' 非翻訳領域 (untranslated region; UTR) 内に存在する内部リボソーム侵入部位 (Internal ribosomal entry site; IRES) は、FMDV 内で相同性の高い領域である。そのため、この IRES 活性を抑制することでより広い血清型の FMDV を制御する可能性を見出す事が期待される。そこで、FMDV の IRES 配列を比較し、7 つの血清型間においても特に相同性の高い領域を同定した (図 3)。次に、その領域を標的とする short interfering RNA (siRNA) を作成し、この siRNA の IRES 活性阻害効果を検証した。IRES 活性の評価には、ファイアフライルシフェラーゼ (F-luc) 遺伝子とレニラルシフェラーゼ (R-luc) 遺伝子の間に IRES 配列をもつプラスミドを内包する細胞株を用いた (図 2)。

次に、この IRES 活性抑制効果を持続させるために、siRNA 配列を元に Short hairpin RNA (shRNA) を発現するレンチウイルスベクターを構築した。この shRNA 発現レンチウイルスベクターを IRES 発現細胞株に導入したところ、2 週後に細胞毒性無く FMDV-IRES の活性を有意に抑制することが示された [3]。

4) CSFV-IRES の siRNA, shRNA による抑制

CSFV ウイルス (CSFV) はフラビウイルス科ペストウイルス属に属し、プラス鎖一本鎖 RNA ゲノムを持ち、その 5'-UTR に IRES を持っている。cap 依存性翻訳とは異なる、IRES 介在性翻訳でウイルス蛋白質を合成することが特徴である。そこで、CSFV-IRES を標的とする siRNA をデザインし、CSFV-IRES 発現細胞を用いて抑制活性を検討した。さらに、short hairpin (shRNA) 発現ベクターによる、CSFV-IRES の長期活性抑制を目指した。IRES 活性を測定するジストロニックベクターは、ウミシイタケのルシフェラーゼ (RL) とホタルのルシフェラーゼ (FL) の各遺伝子の間に CSFV-IRES エlement を有するジストロニックレポーター遺伝子を pCAGGS-Neo ベクターに挿入して作成した [5]。作成したプラスミドを SKL 細胞 (豚腎尿管上皮細胞由来の株化細胞) にトランスフェクションしてネオマイシンで選択後 CSFV-IRES 発現細胞 (pSKCI) を作成した。CSFV-IRES 配列を認識する si42, si56, si107, si142, si198 の siRNA を作成して (図 4) IRES 活性が抑制できる事を確認した [5]。siRNA の配列にもとづき、より長期の効果が期待できる shRNA を設計し、shRNA 発現レンチウイルスを作成して pSKCI 細胞に遺伝子導入し、IRES 抑制効

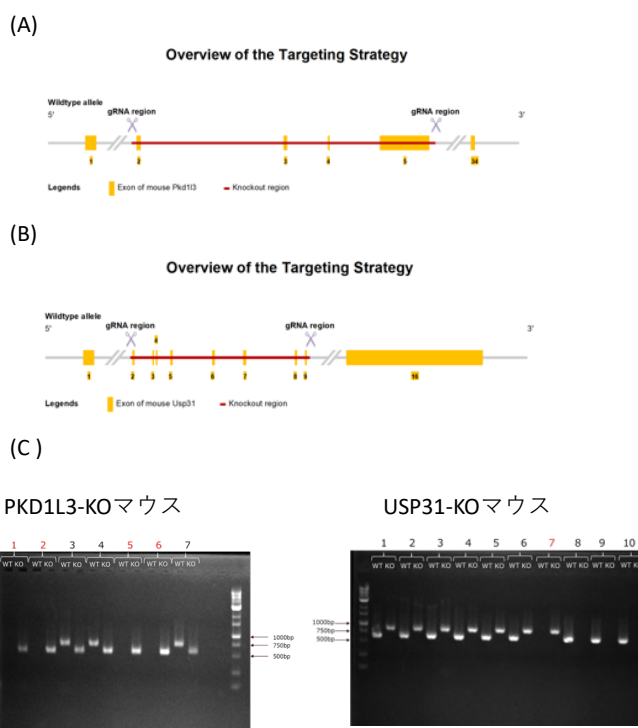


図5 PKD1L3, USP31-KOマウスの樹立 (A) PKD1L3のノックアウトマウス作製には gRNA (guide RNA) 配列で囲まれたエクソン2から5までのゲノムを、Cas9酵素を用いて取り除いて遺伝子を欠損させた。(B) USP31ノックアウトマウスはエクソン2から9までのゲノムをCas9酵素により取り除き、遺伝子を欠損させた。(C)ヘテロ、ホモ、KOマウスのPCRによるジェノタイプング (左) No.1,2,5,6はホモKOマウス、No.3,4,7:ヘテロKOマウス (右) No.8,9,10はWTマウス、No.7はホモKOマウス、No.1,2,3,4,5,6はヘテロKOマウス

果を確認した。CSFV レプリコン[6]や CSFV 感染に抑制効果のある shRNA を検討したところ、sh198 に有意な CSFV 感染抑制効果がある事が明らかとなった[5]。

5) IRES 共通因子の探索

口蹄疫ウイルス (FMDV) と豚熱ウイルス (CSFV) は、共にプラス鎖 RNA ゲノムを持ち、その 5' 非翻訳領域に IRES 配列を持っている。これらの IRES を介した翻訳機構に関与する共通の宿主因子の解析は進んでいない。そこで、FMDV-IRES 発現細胞および CSFV-IRES 発現細胞を用いて解析したところ、フランス松樹液抽出物であるピクノジェノール®PYC は用量依存性に双方の IRES 活性を抑制する事が明らかとなった。次に、マイクロアレイ解析によって PYC 処理で発現が大きく変化する因子を特定した。それら数種の因子に対して siRNA を作成し、FMDV-IRES 発現細胞に対して処理し特定の因子をサイレンシングしたところ、PKD1L3 と USP31、SIRPG を標的とした siRNA で細胞毒性無く FMDV-IRES 活性を有意に抑制した。また、これらを CSFV-IRES 発現細胞に処理したところ、PKD1L3 と USP31 の siRNA が CSFV-IRES 活性も有意に抑制することが明らかになった[4]。

さらに、Pycnogenol®の処理により CSFV-の感染も容量依存的に有意に抑制される事が明らかとなった[4]。

6) IRES 共通因子 KO マウスの樹立

FMDV-IRES と CSFV-IRES はそれぞれ II 型 IRES, C 型肝炎ウイルス(HCV)様-IRES[1]に分類される。FMDV-IRES と CSFV-IRES に共通に作用する宿主因子である PKD1L3, USP31、を欠損するノックアウトマウスを樹立して CSFV, FMDV 抵抗性動物の開発に必要な知見を得る事を試みた (図5)。

樹立したホモ KO マウスは、まず RT-PCR によって mRNA を解析し、PKD1L3, USP31 遺伝子の発現の消失を確認した。現在これらの遺伝子を共に欠損した double-KO マウスも樹立しており[8]、これらのマウスの形質を調べると共に、体内において FMDV-IRES, CSFV-IRES の活性や、CSFV レプリコンの複製活性、ピコルナウイルスの感染複製効率等が野生型マウスに比べ抑制されているかを詳細に検討している[9]。

PKD1L3 はカルシウムチャネルの構成成分の1つであり、味蕾細胞で酸味受容体を構成している。USP31 はユビキチン特異的ペプチダーゼであり、NF- κ B の活性調節に関与するとされ、がん化との関連も報告されている。いずれもこれまでに IRES 機能との関連は報告されておらず、今後 PKD1L3, USP31 による IRES 活性の制御機序を解明する予定である。

また、PKD1L3, USP31 ノックアウトマウスを用い、FMDV や CSFV の IRES 活性や複製活性が抑制され、FMDV, CSFV 感染抵抗性動物となりうるかについても解析を続けている。

引用文献、学会発表等：

- [1] Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, *et al* 1992 Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol* 66:1476-1483
- [2] Kanda, T., Ozawa, M., and Tsukiyama-Kohara, K. 2016. IRES-mediated translation of foot-and-mouth disease virus (FMDV) in cultured cells derived from FMDV-susceptible and insusceptible animals. *BMC Veterinary Research* vol. 12,: 66.
- [3] Matsui T, Handa Y, Kanda T, *et al.* 2019 Silencing of the foot-and-mouth disease virus internal ribosomal entry site by targeting relatively conserved region among serotypes. *Virus Genes* 55(6):786-794.
- [4] Ide Y, Kitab B, Ito N, *et al.* 2022 Characterization of host factors associated with the internal ribosomal entry sites of foot-and-mouth disease and classical swine fever viruses. *Sci Rep.* Apr 25;12(1):6709. doi: 10.1038/s41598-022-10437-z.PMID: 35468926
- [5] Okamoto, R., Ito, N., Ide, Y., *et al.* 2023 Development of short hairpin RNA expression vector targeting internal ribosomal entry site of classical swine fever virus RNA. *BMC Biotechnology* 23:37
- [6] Tamura T, Ruggli N, Nagashima N, *et al* 2015 Intracellular membrane association of the N-terminal domain of classical swine fever virus NS4B determines viral genome replication and virulence. *J Gen Virol.* Sep;96(9):2623-2635.
- [7] 宇都宮雅史、小原恭子 IRES 共通因子 PKD1L3、USP31 の生体内機能の解析 第 166 回日本獣医学会 (2023 年 9 月)
- [8] 佐藤理紗、Rupaly Akhter, Kazianowar Hossain、小原恭子 口蹄疫、豚熱抵抗性動物の開発に向けた基礎的研究 第 167 回日本獣医学会 (2024 年 9 月)
- [9] 小原恭子 口蹄疫、豚熱抵抗性家畜の開発に向けて アグリバイオ 2024 年 7 月号 p15-20

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計65件（うち査読付論文 64件 / うち国際共著 27件 / うちオープンアクセス 38件）

1. 著者名 小原 恭子	4. 巻 8
2. 論文標題 口蹄疫、豚熱抵抗性家畜の開発に向けて	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 15-20
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 Okamoto R, Ito N, Ide Y, Kitab B, Sakoda Y, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of short hairpin RNA expression vectors targeting the internal ribosomal entry site of the classical swine fever virus genomic RNA.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Biotechnol.	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12896-023-00805-6	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 Hossain KA, Akhter R, Rashid MHO, Akter L, Utsunomiya M, Kitab B, Ngwe Tun MM, Hishiki T, Kohara M, Morita K, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 339
2. 論文標題 Suppression of dengue virus replication by the French maritime pine extract Pycnogenol	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Virus Res.	6. 最初と最後の頁 199244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virusres.2023.199244.	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 Ushirozako G, Murayama N, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H, Uno Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Novel Tree Shrew Cytochrome P450 2Ds (CYP2D8a and CYP2D8b) Are Functional Drug-Metabolizing Enzymes that Metabolize Bufuralol and Dextromethorphan.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 305-311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/dmd.123.001603	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 Uno Y, Makiguchi M, Ushirozako G, Tsukiyama-Kohara K, Shimizu M, Yamazaki H.	4. 巻 277
2. 論文標題 Molecular and functional characterization of flavin-containing monooxygenases (FMO1-6) in tree shrews.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 109835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2024.109835.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 14
2. 論文標題 TLR agonists as vaccine adjuvants in the prevention of viral infections: an overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Microbiol.	6. 最初と最後の頁 1249718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1249718.	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 Hasan MN, Rahman MM, Husna AA, Arif M, Iwanaga T, Tsukiyama-Kohara K, Jasineviciute I, Kato D, Nakagawa T, Miura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of miR-301a and its functional roles in canine oral melanoma.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Vet Comp Oncol.	6. 最初と最後の頁 78-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12954.	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 Ngwe Tun MM, Nwe KM, Balingit JC, Takamatsu Y, Inoue S, Pandey BD, Urano T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, Morita K.	4. 巻 11
2. 論文標題 A Novel, Comprehensive A129 Mouse Model for Investigating Dengue Vaccines and Evaluating Pathogenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel).	6. 最初と最後の頁 1875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines11121857.	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 Uno Y, Minami Y, Tsukiyama-Kohara K, Murayama N, Yamazaki H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Identification of cytochrome P450 2C18 and 2C76 in tree shrews: P450 2C18 effectively oxidizes typical human P450 2C9/2C19 chiral substrates warfarin and omeprazole with less stereoselectivity.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 115990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2023.115990.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 169
2. 論文標題 Effects of neddylation on viral infection: an overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-023-05930-3.	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 Akter L, Hashem MA, Rakib TM, Rashid MH, Hossain KA, Akhter R, Utsunomiya M, Kitab B, Hifumi T, Miyoshi N, Maetani F, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Investigation of koala retrovirus in captive koalas with pneumonia and comparative analysis of subtype distribution.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-023-05928-x	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 Ushirozako G, Murayama N, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H, Uno Y.	4. 巻 53
2. 論文標題 Tree shrew cytochrome P450 2E1 is a functional enzyme that metabolises chlorzoxazone and p-nitrophenol.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Xenobiotica.	6. 最初と最後の頁 573-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2023.2280996	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 Yamaji K, Iwabuchi S, Tokunaga Y, Hashimoto S, Yamane D, Toyama S, Kono R, Kitab B, Tsukiyama-Kohara K, Osawa Y, Hayashi Y, Hishima T, Tateno C, Kimura K, Okanoue T, Kohara M.	4. 巻 166
2. 論文標題 Molecular insights of a CBP/ β -catenin-signaling inhibitor on nonalcoholic steatohepatitis-induced liver fibrosis and disorder.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 115379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2023.	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 Uno Y, Jikuya S, Noda Y, Oguchi A, Murayama N, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H.	4. 巻 267
2. 論文標題 Newly identified cytochrome P450 3A genes of tree shrews and pigs are expressed and encode functional enzymes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 109579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2023.109579	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 Kitab B, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Regulatory Role of Ribonucleotide Reductase Subunit M2 in Hepatocyte Growth and Pathogenesis of Hepatitis C Virus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032619	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 Ushirozako G, Noda Y, Murayama N, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H, Uno Y.	4. 巻 51
2. 論文標題 Newly Identified Tree Shrew Cytochrome P450 2A13 is Expressed in Liver and Lung and Encodes a Functional Drug-Metabolizing Enzyme Similar to Dog Cytochrome P450 2A13 and Pig Cytochrome P450 2A19.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 610-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.122.001152.	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 Kayesh MEH, Khalil I, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Increasing Dengue Burden and Severe Dengue Risk in Bangladesh: An Overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 .Trop Med Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/tropicalmed8010032.	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 Uno Y, Noda Y, Murayama N, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H.	4. 巻 265
2. 論文標題 Novel cytochrome P450 1 (CYP1) genes in tree shrews are expressed and encode functional drug-metabolizing enzymes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 109534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2022.109534.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Epidemiology and Risk Factors for Acute Viral Hepatitis in Bangladesh: An Overview.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 2266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms10112266.	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 Uno Y, Ushirozako G, Uehara S, Murayama N, Fujiki Y, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Newly identified tree shrew cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and pig CYP2B6b are functional drug-metabolising enzymes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Xenobiotica.	6. 最初と最後の頁 687-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2022.2141153.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 23
2. 論文標題 Toll-like Receptor Response to Hepatitis C Virus Infection: A Recent Overview.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 5475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105475	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 Ezzemani W, Kettani A, Sappati S, Kondaka K, El Ossmani H, Tsukiyama-Kohara K, Altawalah H, Saile R, Kohara M, Benjelloun S, Ezzikouri S	4. 巻 41
2. 論文標題 Reverse vaccinology-based prediction of a multi-epitope SARS-CoV-2 vaccine and its tailoring to new coronavirus variants.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Biomol Struct Dyn.	6. 最初と最後の頁 4917-4938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07391102.2022.2075468.	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 該当する

1. 著者名 Hashem MA, Kayesh MEH, Maetani F, Goto A, Nagata N, Kasori A, Imanishi T, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 102
2. 論文標題 Subtype distribution and expression of the koala retrovirus in the Japanese zoo koala population.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 105297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2022.105297.	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 Tsukiyama-Kohara K, Kohara M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Basic Study for Vaccine Development Targeting Virus Infections.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14010057.	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 Takagi A, Amako Y, Yamane D, Kitab B, Tokunaga Y, El-Gohary A, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Longer Poly(U) Stretches in the 3'UTR Are Essential for Replication of the Hepatitis C Virus Genotype 4a Clone in in vitro and in vivo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Microbiol.	6. 最初と最後の頁 764816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.764816.	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 Kayesh MEH, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 167
2. 論文標題 Mammalian animal models for dengue virus infection: a recent overview.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 31-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-021-05298-2.	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 Kayesh MEH, Sanada T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 13
2. 論文標題 Tree Shrew as an Emerging Small Animal Model for Human Viral Infection: A Recent Overview.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses.	6. 最初と最後の頁 1641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13081641	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 Okamoto R, Ito N, Ide Y, Kitab B, Sakoda Y, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 23
2. 論文標題 Development of short hairpin RNA expression vectors targeting the internal ribosomal entry site of the classical swine fever virus genomic RNA.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Biotechnol.	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12896-023-00805-6	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 Ide Y, Kitab B, Ito N, Okamoto R, Tamura Y, Matsui T, Sakoda Y, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Characterization of host factors associated with the internal ribosomal entry sites of foot-and-mouth disease and classical swine fever viruses.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10437-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 Hashem MA, Kayesh MEH, Maetani F, Goto A, Nagata N, Kasori A, Imanishi T, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 102
2. 論文標題 Subtype distribution and expression of the koala retrovirus in the Japanese zoo koala population.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 105297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2022.105297.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Toll-like Receptor Response to Hepatitis C Virus Infection: A Recent Overview.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 5457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105475	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 該当する

1. 著者名 Kayesh MEH, Hashem MA, Maetani F, Goto A, Nagata N, Kasori A, Imanishi T, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Molecular Insights into Innate Immune Response in Captive Koala Peripheral Blood Mononuclear Cells Co-Infected with Multiple Koala Retrovirus Subtypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens11080911.	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 該当する

1. 著者名 Uno Y, Ushirozako G, Uehara S, Murayama N, Fujiki Y, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H	4. 巻 52
2. 論文標題 Newly identified tree shrew cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and pig CYP2B6b are functional drug-metabolising enzymes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Xenobiotica.	6. 最初と最後の頁 687-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2022.2141153.	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 Uno Y, Noda Y, Murayama N, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H.	4. 巻 265
2. 論文標題 Novel cytochrome P450 1 (CYP1) genes in tree shrews are expressed and encode functional drug-metabolizing enzymes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 109534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2022.109534.	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 Kayesh MEH, Khalil I, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Increasing Dengue Burden and Severe Dengue Risk in Bangladesh: An Overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trop Med Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/tropicalmed8010032.	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 Kitab B, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 24
2. 論文標題 Regulatory Role of Ribonucleotide Reductase Subunit M2 in Hepatocyte Growth and Pathogenesis of Hepatitis C Virus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032619	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 Ushirozako G, Noda Y, Murayama N, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H, Uno Y.	4. 巻 51
2. 論文標題 Newly Identified Tree Shrew Cytochrome P450 2A13 is Expressed in Liver and Lung and Encodes a Functional Drug-Metabolizing Enzyme Similar to Dog Cytochrome P450 2A13 and Pig	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 610-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.122.001152	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 Uno Y, Jikuya S, Noda Y, Oguchi A, Murayama N, Kawaguchi H, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H.	4. 巻 267
2. 論文標題 Newly identified cytochrome P450 3A genes of tree shrews and pigs are expressed and encode functional enzymes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 109579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2023.109579.	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 Yamaji K, Iwabuchi S, Tokunaga Y, Hashimoto S, Yamane D, Toyama S, Kono R, Kitab B, Tsukiyama-Kohara K, Osawa Y, Hayashi Y, Hishima T, Tateno C, Kimura K, Okanou T, Kohara M.	4. 巻 166
2. 論文標題 Molecular insights of a CBP/ β -catenin-signaling inhibitor on nonalcoholic steatohepatitis-induced liver fibrosis and disorder.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 115379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2023.115379.	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 Ushirozako G, Murayama N, Tsukiyama-Kohara K, Yamazaki H, Uno Y	4. 巻 53
2. 論文標題 Tree shrew cytochrome P450 2E1 is a functional enzyme that metabolises chlorzoxazone and p-nitrophenol.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Xenobiotica.	6. 最初と最後の頁 573-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2023.2280996	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 Akter L, Hashem MA, Rakib TM, Rashid MHO, Hossain KA, Akhter R, Utsunomiya M, Kitab B, Hifumi T, Miyoshi N, Maetani F, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Investigation of koala retrovirus in captive koalas with pneumonia and comparative analysis of subtype distribution.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-023-05928-x	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 169
2. 論文標題 Effects of neddylation on viral infection: an overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-023-05930-3.	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 Ngwe Tun MM, Nwe KM, Balingit JC, Takamatsu Y, Inoue S, Pandey BD, Urano T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, Morita K	4. 巻 11
2. 論文標題 A Novel, Comprehensive A129 Mouse Model for Investigating Dengue Vaccines and Evaluating Pathogenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel).	6. 最初と最後の頁 1857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines11121857	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 14
2. 論文標題 TLR agonists as vaccine adjuvants in the prevention of viral infections: an overview.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Microbiol.	6. 最初と最後の頁 1249718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1249718.	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 Yutaro Ide, Bouchra Kitab, Nobumasa Ito, Riai Okamoto, Yui Tamura, Takafumi Matsui, Yoshihiro Sakoda, and Kyoko Tsukiyama-Kohara.	4. 巻 accepted
2. 論文標題 1.Characterization of host factors commonly working in the internal ribosomal entry sites of foot-and-mouth disease and classical swine fever virus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 accepted
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 該当する

1. 著者名 Tsukiyama-Kohara K, Kohara M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Basic Study for Vaccine Development Targeting Virus Infections.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14010057	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 Kayesh MEH, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 167
2. 論文標題 Mammalian animal models for dengue virus infection: a recent overview.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 31-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-021-05298-2	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 Asako Takagi, Yutaka Amako, Daisuke, Yamane, Bouchra Kitab, Yuko Tokunaga, Ahmed El-Gohary, Michinori Kohara, Kyoko Tsukiyama-Kohara	4. 巻 12
2. 論文標題 Longer poly(U) stretches in the 3' UTR are essential for replication of the hepatitis C virus genotype 4a clone in in vitro and in vivo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 76816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.764816.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 18
2. 論文標題 An Overview of Recent Insights into the Response of TLR to SARS-CoV-2 Infection and the Potential of TLR Agonists as SARS-CoV-2 Vaccine Adjuvants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13112302.	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 Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Recent Insights Into the Molecular Mechanism of Toll-Like Receptor Response to Dengue Virus Infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 744233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.744233.	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 Abbadı I, Lkhider M, Kitab B, Jabboua K, Zaidane I, Haddaji A, Nacer S, Matsuu A, Pineau P, Tsukiyama-Kohara K, Benjelloun S, Ezzikouri S	4. 巻 93
2. 論文標題 Non-primate hepacivirus transmission and prevalence: Novel findings of virus circulation in horses and dogs in Morocco.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 104975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2021.	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 Honda T, Gomi S, Yamane D, Yasui F, Yamamoto T, Munakata T, Itoh Y, Ogasawara K, Sanada T, Yamaji K, Yasutomi Y, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Development and Characterization of a Highly Sensitive NanoLuciferase-Based Immunoprecipitation System for the Detection of Anti-Influenza Virus HA Antibodies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e01342-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.01342-20.	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 Saito M, Itoh Y, Yasui F, Munakata T, Yamane D, Ozawa M, Ito R, Katoh T, Ishigaki H, Nakayama M, Shichinohe S, Yamaji K, Yamamoto N, Ikejiri A, Honda T, Sanada T, Sakoda Y, Kida H, Le TQM, Kawaoka Y, Ogasawara K, Tsukiyama-Kohara K, Suga H, Kohara M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Macrocyclic peptides exhibit antiviral effects against influenza virus HA and prevent pneumonia in animal models.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22964-w.PMID	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 Kayesh MEH, Hashem MA, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Toll-Like Receptor and Cytokine Responses to Infection with Endogenous and Exogenous Koala Retrovirus, and Vaccination as a Control Strategy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Issues Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 52-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb43010005.	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 Kayesh MEH, Hashem MA, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Toll-Like Receptor Expression Profiles in Koala (Phascolarctos cinereus) Peripheral Blood Mononuclear Cells Infected with Multiple KoRV Subtypes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11040983.	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 Hashem MA, Kayesh MEH, Maetani F, Eiei T, Mochizuki K, Ochiai S, Ito A, Ito N, Sakurai H, Asai T, Tsukiyama-Kohara K	4. 巻 166
2. 論文標題 Koala retrovirus (KoRV) subtypes and their impact on captive koala (Phascolarctos cinereus) health.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 1893-1901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-021-05078-y.	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 Nagai M, Okabayashi T, Akagami M, Matsuo A, Fujimoto Y, Hashem MA, Mekata H, Nakao R, Matsuno K, Katayama Y, Oba M, Omatsu T, Asai T, Nakagawa K, Ito H, Madarame H, Kawai K, Ito T, Nonaka N, Tsukiyama-Kohara K, Inoshima Y, Mizutani T, Misawa N	4. 巻 88
2. 論文標題 Metagenomic identification, sequencing, and genome analysis of porcine hepe-astroviruses (bastroviruses) in porcine feces in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 104664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2020.104664.	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 Kayesh MEH, Hashem MA, Maetani F, Eiei T, Mochizuki K, Ochiai S, Ito A, Ito N, Sakurai H, Asai T, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 12
2. 論文標題 CD4, CD8b, and Cytokines Expression Profiles in Peripheral Blood Mononuclear Cells Infected with Different Subtypes of KoRV from Koalas (Phascolarctos cinereus) in a Japanese Zoo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12121415.	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 Elmessaoudi-Idrissi M, Tsukiyama-Kohara K, Nourlil J, Kettani A, Windisch MP, Kohara M, Malik YS, Dhama K, Benjelloun S, Ezzikouri S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Structure-guided discovery approach identifies potential lead compounds targeting Mpro of SARS-CoV-2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virusdisease	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13337-020-00627-6.	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 Ezzikouri S, Nourlil J, Tsukiyama-Kohara K, Kohara M, El Ossmani H, Windisch MP, Benjelloun S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Nanobodies: an unexplored opportunity to combat COVID-19.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biomol Struct. Dyn.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07391102.2020.1845801.	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 Saito, M Itoh Y, Yasui F, Munakata T, Yamane D, Ozawa M, Ito R, Katoh T, Ishigaki H, Nakayama M, Shichinohe S, Yamaji K, Yamamoto N, Ikejiri A, Honda T, Sanada T, Sakoda Y, Kida H, Le TH, Kawaoka Y, Ogasawara Tsukiyama-Kohara T, Suga H, & Kohara M	4. 巻 -
2. 論文標題 Macrocyclic peptides exhibit antiviral effects against influenza virus HA and prevent pneumonia in animal models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-22964-w	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 Kayesh MEH, Hashem MA, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 165
2. 論文標題 Koala retrovirus epidemiology, transmission mode, pathogenesis, and host immune response in koalas (<i>Phascolarctos cinereus</i>): a review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arch Virol.	6. 最初と最後の頁 2409-2417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-020-04770-9.	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 Ezzikouri S, Nourlil J, Benjelloun S, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Coronavirus disease 2019-Historical context, virology, pathogenesis, immunotherapy, and vaccine development.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum. Vaccine Immunother.	6. 最初と最後の頁 2992-3000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21645515.2020.1787068.	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 Hai-Ying C, Tanaka Y, Hifumi T, Shoji K, Kayesh MEH, Hashem MA, Kitab B, Sanada T, Fujiyuki T, Yoneda M, Hatai H, Yabuki A, Miyoshi N, Kai C, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Pathological and genetic aspects of spontaneous mammary gland tumor in <i>Tupaia belangeri</i> (tree shrew).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0233232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233232.	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 Hashem MA, Maetani F, Kayesh MEH, Eiei T, Mochizuki K, Ito A, Sakurai H, Asai T, Tsukiyama-Kohara K.	4. 巻 94
2. 論文標題 Transmission of Koala Retrovirus from Parent Koalas to a Joey in a Japanese Zoo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e00019-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00019-20.	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22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 佐藤理紗、Rupaly Akhter, Kazianowar Hossain, 小原恭子
2. 発表標題 口蹄疫、豚熱抵抗性動物の開発に向けた基礎的研究
3. 学会等名 第167回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宇都宮雅史、小原恭子
2. 発表標題 IRES共通因子PKD1L3、USP31の生体内機能の解析
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazi Anowar Hossain, Rupaly Akhter, Md Haroon Or Rashid, Lipi Akter, Masashi Utsunomiya, Bouchra Kitab, NgweTun MM, Michinori Kohara, Kouichi Morita, Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Suppression of dengue virus replication by the French maritime pine extract Pycnogenol
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後迫玄城, 村山典恵, 小原恭子, 山崎浩史, 宇野泰広
2. 発表標題 ツバイCYP2E1の同定と解析
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yutaro Ide, Bouchra Kitab, Riai Okamoto, Yui Tamura, Takafumi Matsui, Yoshihiro Sakoda & Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Characterization of host factors associated with the internal ribosomal entry sites of foot-and-mouth disease and classical swine fever viruses
3. 学会等名 IUMS2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井手優太郎, Bouchra Kitab, 迫田義博, 小原恭子
2. 発表標題 口蹄疫ウイルス及び豚熱ウイルスRNAのIRES機能に関連する宿主因子の特性について
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md Abul Hashem, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Subtype distribution and expression of the koala retrovirus in koala from the Japanese zoo
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後迫玄城, 村山典恵, 小原恭子, 山崎浩史, 宇野泰広
2. 発表標題 ツバイCYP2A13 の同定と解析
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井手優太郎, Bouchra Kitab, 迫田義博, 小原恭子
2. 発表標題 口蹄疫ウイルスおよび豚熱ウイルスRNAのIRES機能に関連する宿主因子の特性について
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yutaro Ide, Bouchra Kitab, Nobumasa Ito, Riai Okamoto, Yui Tamura, Takafumi Matsui, Yoshihiro Sakoda, and Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Characterization of host factors associated with the internal ribosomal entry sites of foot-and-mouth disease and classical swine fever viruses
3. 学会等名 IUMS2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md Abul Hashem, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Subtype distribution and expression of the koala retrovirus in koala from the Japanese zoo
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後迫玄城, 村山典恵, 小原恭子, 山崎浩史, 宇野泰広
2. 発表標題 ツバイCYP2A13 の同定と解析
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇都宮雅史, 小原恭子
2. 発表標題 IRES共通因子PKD1L3、USP31の生体内機能の解析
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazi Anwar Hossain ¹ , Rupaly Akhter, Md Haroon Or Rashid, Lipi Akter, Masashi Utsunomiya, Bouchra Kitab, NgweTun MM, Michinori Kohara, Kouichi Morita, Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Suppression of dengue virus replication by the French maritime pine extract Pycnogenol
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後迫玄城, 村山典恵, 小原恭子, 山崎浩史, 宇野泰広
2. 発表標題 ツバイCYP2E1の同定と解析
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Md Abul Hashem, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Osamu Yamato, Fumie Maetani, Taiki Eiei, Kyoya Mochizuki, Hiroko Sakurai, Ayaka Ito, Hiroki Kannno, Tatsuya Kasahara, Yusuke Amano, and Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題	Epidemiological study of KoRV Genotypes in koala in Japanese zoo
3. 学会等名	KoRV symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Md Abul Hashem and Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題	Expression Profile Of Toll-like Receptors In Koala (Phascolarctos Cinereus) Peripheral Blood Mononuclear Cells Infected With Multiple Korv Subtypes
3. 学会等名	WSV 2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Md Abul Hashem1, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Fumie Maetani and Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題	Transmission Of Koala Retrovirus From Parent Koalas To A Joey In A Japanese Zoo
3. 学会等名	WSV2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	井手優太郎、伊藤伸将、田村優依、松井孝文、Bouchra Kitab,小原恭子
2. 発表標題	口蹄疫ウイルスおよび豚熱ウイルスのIRESの機能に関する共通宿主因子の探索
3. 学会等名	第164回日本獣医学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Md Abul Hashem, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Fumie Maetani, Hiroko Sakurai, Takayuki Asai and Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 Koala retrovirus (KoRV) subtypes and their impact on captive koala (Phascolarctos cinereus) health
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤伸将, Graham J Belsham, 迫田義博、小原恭子
2. 発表標題 CSFVのIRES発現細胞の作成と応用
3. 学会等名 第163回 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Md Abul Hashem, Mohammad Enamul Hoque Kayesh, Fumie Maetani, Kyoko Tsukiyama-Kohara
2. 発表標題 TRANSMISSION OF KOALA RETROVIRUS FROM PARENT KOALAS TO A JOEY IN A JAPANESE ZOO
3. 学会等名 第163回 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 高井伸二 末吉益雄 永幡肇 編集 (獣医衛生学教育研修協議会)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文英堂	5. 総ページ数 423
3. 書名 動物衛生学	

1. 著者名 獣医衛生学教育研修協議会	4. 発行年 2024年
2. 出版社 文英堂	5. 総ページ数 467
3. 書名 動物衛生学第2版	

1. 著者名 公益財団法人 日本獣医学会 微生物分科会 編	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文英堂出版	5. 総ページ数 514
3. 書名 獣医微生物学 第4版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.vet.kagoshima-u.ac.jp/TAD/index.html TADセンターホームページ http://www.vet.kagoshima-u.ac.jp/TAD/index.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 分 担 者	岡林 環樹 (Okabayashi Tamaki) (10359995)	宮崎大学・農学部・教授 (17601)	

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 分 担 者	迫田 義博 (Sakoda Yoshihiro) (40333637)	北海道大学・獣医学研究院・教授 (10101)	

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			
モロッコ	モロッコバスツール研究所			
バングラデシュ	パツカリ科学技術大学			