

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02734

研究課題名(和文) マールブルグ出血熱に対する抗体医薬開発

研究課題名(英文) Study on therapeutic antibodies for Marburg virus disease

研究代表者

高田 礼人 (Takada, Ayato)

北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授

研究者番号：10292062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：複数のオルソマールブルグウイルス(マールブルグウイルスおよびラヴンウイルス)に対する交差中和活性をもつマウスモノクローナル抗体を複数作出した。それぞれの抗体に対するエスケープミュータントのアミノ酸置換を特定し、ウイルス表面糖蛋白質(GP)分子上のエピトープを詳細に解析した結果、それらの抗体は細胞膜とウイルスエンベロープとの膜融合あるいはGPと宿主細胞受容体との結合を阻害すると推測された。また、それらの中和抗体の変域のアミノ酸配列を決定し、ヒト・マウスキメラ抗体の作出に成功した。さらに、マールブルグウイルス感染マウスモデルを用いて、作出した抗体の投与による治療効果を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オルソマールブルグウイルスは、ヒトに致死率の高いマールブルグ熱をひき起こす。近年のアフリカの流行国の拡大によって、予防・治療法開発が急務となった。同じウイルス科に属し同様の出血熱を引き起こすエボラウイルスに対しては2種類の抗体医薬がFDAに承認されているが、これらはマールブルグ熱には効果が無い。治療薬候補となっている幾つかの化合物に関してはヒトでの有効性が確認されておらず、さらに副作用が大きい。本研究では複数のオルソマールブルグウイルスを中和するモノクローナル抗体を作出するとともに、ヒト・マウスキメラ抗体の作出に成功した。これらの成果によって、マールブルグ熱治療薬の開発に資すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Mouse monoclonal antibodies with cross-neutralizing activity against multiple orthomarburgviruses (Marburg virus and Ravn virus) were generated. By identification of the amino acid substitutions of escape mutants for each antibody and detailed epitope analysis on the viral surface glycoprotein, these antibodies are predicted to inhibit membrane fusion between the cell membrane and the viral envelope or to inhibit binding with host cell receptors. We also determined the amino acid sequences of the variable regions of these neutralizing antibodies and succeeded in creating human-mouse chimeric antibodies. Furthermore, the therapeutic effects of administration of the produced antibodies were confirmed using a mouse model infected with Marburg virus.

研究分野：ウイルス学

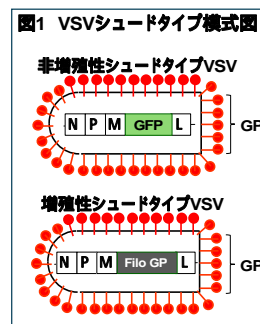
キーワード：マールブルグウイルス 細胞侵入 抗体 エピトープ 治療薬 抗体医薬

## 1. 研究開始当初の背景

オルソマールブルグウイルス(マールブルグウイルスおよびラウンウイルス)は、オルソエボラウイルスと共にフィロウイルス科に属し、ヒトまたはサルに急性で致死率の高い感染症(マールブルグ熱)をひき起こす病原体である。マールブルグ熱はアフリカで散発的に発生しているが、現在のところ承認された治療薬は存在せず、その開発が求められている。オルソエボラウイルスの感染が病因となるエボラ出血熱に対しては、これまでの流行時に未承認薬ながら幾つかの抗体医薬が実際の感染者に緊急的に使用されてきた。申請者らおよび海外の研究グループによって、エボラ出血熱サルモデルを用いた研究で、中和抗体投与の有効性が実証されていたからである[1,2,3]。しかし、これまでに作出されてきたモノクローナル抗体の殆どがオルソエボラウイルスの中の1種だけに特異的であり[4,5]、現在承認されている抗体医薬は異なる種のオルソエボラウイルスやオルソマールブルグウイルスには効果が無い。特に、エボラ出血熱同様に致死率が時に90%におよぶマールブルグ熱に対して、抗体療法確立のための基礎研究は殆ど行われておらず、まだ多くの課題が残されている。オルソマールブルグウイルスに対する中和抗体は、オルソエボラウイルスに対する中和抗体よりも作出が困難で、中和抗体の存在に関する報告自体が世界でも限られている事が理由の一つに挙げられる[6]。この問題に取り組み、マールブルグ熱に対する治療薬開発のための基盤を提供する研究が必要となっていた。

## 2. 研究の目的

これまでの研究で、フィロウイルスの表面糖蛋白質(GP)が中和抗体の標的であり、細胞侵入過程における複数の標的メカニズムが分かっている。本研究では、申請者らがこれまでに獲得したフィロウイルスの細胞侵入メカニズムに関する知見と研究技術を駆使して、オルソマールブルグウイルスに対する中和抗体を作出し、カクテル療法に使用できる抗体の選択とエピトープを解析することを目的とした。具体的には、オルソマールブルグウイルス(マールブルグウイルスおよびラウンウイルス)表面糖蛋白質に対する中和抗体を作出し、異なるエピトープを認識する(異なるメカニズムの抗ウイルス活性を持つ)複数のモノクローナル抗体を選択し、治療薬候補抗体の予防・治療効果を動物実験で検証した。



## 3. 研究の方法

### シュードタイプ水疱性口内炎ウイルス(VSV)

VSVの本来のエンベロープ糖蛋白質であるG蛋白質の遺伝子の代わりに緑色蛍光蛋白質(GFP)遺伝子を持ち、マールブルグウイルス(AngolaおよびMusoke株)、ラウンウイルスおよびエボラウイルスのGPを粒子表面に持つシュードタイプVSV(VSV G\**MARV*-Angola、VSV G\**MARV*-Musoke、VSV G\**RAVV*およびVSV G\**EBOV*)(図1上)は、以下のように作出した。HEK293T細胞にGP遺伝子を含む発現プラスミドpCAGGSを導入し、24時間後にVSV G\*-Gに感染させた[7]。16時間後、上清を回収し遠心分離して細胞残骸を除去した。シュードタイプウイルスの感染価(Infectious Unit: IU)は、Vero E6細胞を用いてGFP発現細胞数をIn Cell Analyzer 2500システム(GE Healthcare)で計測する事によって決定した。マールブルグウイルス(Angola株)のGP遺伝子を保有する複製能力のある組換えVSV(rVSV/*MARV*-Angola)(図1下)は、すでに確立されている手法を用いて作出した[8,9]。ウイルス感染価はVero E6細胞を用いたプラークアッセイによって測定し、プラーク形成単位(PFU)として決定した。

### オルソマールブルグウイルス

感染性のマールブルグウイルス(Angola)およびラウンウイルス(Kenya1987)は、米国疾病管理センター(CDC)の特殊病原体部門から入手した。これらのウイルスをVero E6細胞で増殖させ、-80℃で保存した。これらのウイルスを使用したすべての実験は、テキサス大学のガルベストーン国立研究所内のバイオセーフティレベル4(BSL-4)施設で、施設のガイドラインに従って実施した。ウイルス感染価は、Vero E6細胞を用いたプラークアッセイによって測定した。

### モノクローナル抗体の作成

6週齢の雌BALB/cマウスに $10^6$  PFUのrVSV/*MARV*-Angola(図1下)を腹腔内に接種した。4週間後、100 µgの精製GP(Angola株)を静脈内に追加免疫した。3日後、マウスを安楽死させ、脾臓細胞とミエローマ細胞(P3U1)を用いて定法に従ってハイブリドーマを作出した。非増殖性シュードタイプVSV(VSV G\**MARV*-Angola)(図1上)を用いて、中和活性を指標にハイブリドーマ上清をスクリーニングした。中和モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを限界希釈法によって2回クローニングした。ハイブリドーマをマウスの腹腔内に投与して得られた腹水から抗体を精製した。既存のマウスモノクローナル抗体MR7811はAbsolute Antibody(Drydock Avenue、

BOS、USA)から入手し、中和活性を比較するためのコントロールとして使用した。

#### エスケープ変異体の選択およびエピトープの決定

得られた中和抗体について、増殖性シュードタイプ VSV (rVSV/MARV-Angola) (図 1 下) を利用して、以下に示す手順でエスケープ変異体のクローンを得た [10]。

- (1) ウイルスと抗体を混合し、Vero E6 細胞に吸着後、抗体を含む寒天培地で Plaque を形成させ、エスケープ変異体を選択した。
- (2) 得られたエスケープ変異体 GP の遺伝子およびアミノ酸配列を決定し、親株と比較することによって変異したアミノ酸を同定した。
- (3) GP の立体構造上にアミノ酸変異箇所を抗体毎にマッピングし、それぞれの抗体のエピトープの位置を推定した。

#### マールブルグウイルスを用いた中和試験および動物モデルでの感染防御試験

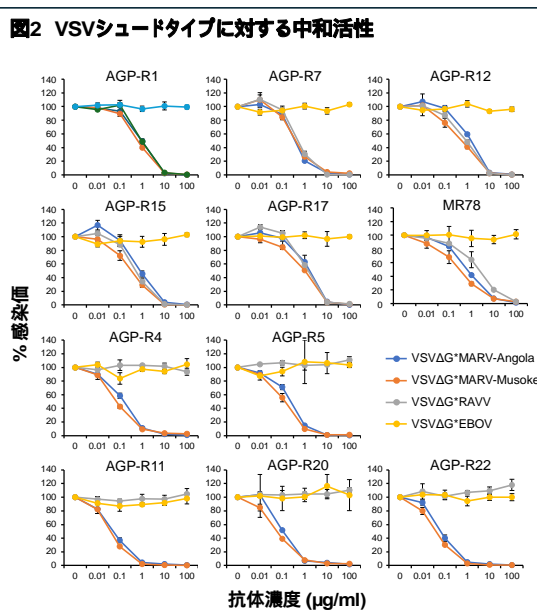
上記項目で、ウイルス感染阻害活性が確認された抗体について、実際の感染性マールブルグウイルスおよびラウンウイルスで同様の活性が認められるか否かを VeroE6 細胞を用いたブラック形成阻害試験によって確認した。さらに、マールブルグウイルス (Angola 株) 感染マウスモデルを用いて抗体の治療効果を調べた。5-7 週齢のマウスにマウス馴化マールブルグウイルスを感染させ (100 PFU)、その 1 日後に 1 匹当たり 100  $\mu$ g の抗体を腹腔内に投与し体重減少および生残率を抗体非投与群と比較した。本実験はテキサス大学の BSL4 施設で行った。

## 4. 研究成果

### オルソマールブルグウイルスに対する中和抗体の確立

マールブルグウイルス Angola 株の GP 遺伝子をゲノム内に組み込んだ増殖性のシュードタイプ VSV (rVSV/MARV-Angola) に感染させ回復したマウスに、精製した GP を腹腔内投与してブーストした。そのマウスから脾臓細胞を採取し、通常の方法でハイブリドーマの作出を試みた。最終的に、抗体の重鎖と軽鎖の可変領域のアミノ酸配列が異なる 10 クローン (AGP-R1、AGP-R4、AGP-R5、AGP-R7、AGP-R11、AGP-R12、AGP-R15、AGP-R17、AGP-R20 および AGP-R22) が得られた。これらの抗体について、VSV G\**MARV-Angola*、VSV G\**MARV-Musoke*、VSV G\**RAVV* および VSV G\**EBOV* を用いて、中和活性を測定した (図 2)。

AGP-R4、AGP-5、AGP-R11、AGP-20 および AGP-22 はマールブルグウイルスのみに中和活性を示した。一方、AGP-R1、AGP-R7、AGP-12、AGP-15 および AGP-17 はマールブルグウイルスおよびラウンウイルスの両方に交差中和活性を示した。既報のモノクローナル抗体 MR78 も両方のウイルスに対して中和活性を示した。いずれの抗体も VSV G\**EBOV* に対する中和活性を示さなかった。本研究で作出した抗体は、実際のマールブルグウイルスおよびラウンウイルスに対して同様の中和活性を示したが、MR78 は VSV ユードタイプを用いた時と異なり、ラウンウイルスに対する中和活性を示さなかった。さらに、得られたマウス抗体の可変領域をヒト IgG1 のフレームに組み込んだヒト-マウスキメラ抗体を作成して、マールブルグウイルスに対する中和活性を確認した。



### エスケープ変異体にみられたアミノ酸置換と抗体のエピトープの推定

それぞれのモノクローナル抗体のエピトープに関する情報を得るために、rVSV/MARV-Angola を使用して、GP のエスケープ変異体を選択した。rVSV/MARV-Angola を各抗体の存在下で増殖させ、エスケープ変異体をプラーククローニングした。次に、全長 GP 遺伝子の配列を決定し、親株の GP と比較してアミノ酸置換を特定することで、抗体は 3 つのグループに分類された (R1 グループ、R4 グループおよび R11 グループ) (図 3A および B)。R1 グループの抗体によって選択されたエスケープ変異体は、GP の K58、K90、K120、D459、N508、E509、N510、A514 および N564 にアミノ酸置換があった。GP 分子の立体構造表面モデル (図 3C) では、これらのアミノ酸残基は、GP の受容体である NPC1 に結合するドメイン (RBD) 下部または膜融合ループ (IFL) 周辺に位置していた。一方、R4 グループの抗体によって選択されたエスケープ変異体は、ムチン様ドメイン (MLD) のアミノ酸 (F447、L448、L451、L452、P455、I456、F458 および D459) に変異がみられた。アミノ酸番号 1-32、181-468、499-504 および 630-681 の領域の結晶構造は決定されていないため、これらの変異を GP の 3 次元構造上にマッピングすることはできなかった。R4 グループの抗

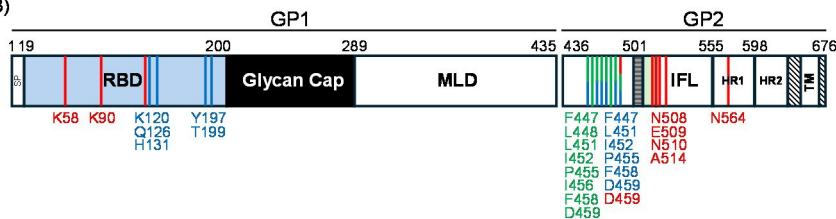
体のエスケープ変異体で見つかったアミノ酸置換(Q126、H131、Y197 および T199)は、RBD および MLD に位置し、R1 および R4 グループの変異体のアミノ酸置換と部分的に重複していた。MLR の変異は構造上にマッピングできなかったが、RBD のいくつかのアミノ酸(Q126 および H131)は GP の頭部領域の恐らくグリカンキャップ付近に位置していた。これらのアミノ酸をオルソマールブルグウイルス間で比較した結果、R1 グループの抗体のエピトープに関与するアミノ酸残基は、マールブルグウイルスバリエントおよびラウンウイルスの間で高度に保存されていることが分かった(図 4)。

図3 エスケープ変異体のアミノ酸置換のGP分子上の位置

(A)

Group	Mabs	Number of escape mutant	Amino acid position of MARV Angola GP																							
			58	90	120	126	131	197	199	447	448	451	452	455	456	458	459	508	509	510	514	564				
R1 group	AGP-R1	6	K58Q																E509K	N510Q	A514T					
	AGP-R7	5	K58N	K90E															E509K	A514V	A514T					
	AGP-R12	10	K58N		K120E	K120N											N508H	N510K	A514T	N564H						
	AGP-R15	6	K58R	K59N															E509K	N510S						
	AGP-R17	10	K58N	K58E	K58Q	K58R											D459N	E509G	N510Y	A514T						
R4 group	AGP-R4	9							F447V	L448P	L451S	I452R	P455S	I456T	F458L	D459N										
	AGP-R5	5							L448Q	L451S					F458S											
R11 group	AGP-R11	6			Q126R					L451S	I452R	P455Q	F458L													
	AGP-R20	15				H131P	Y197C	T199A	F447P	F447S	L451S	I452T	F458S	D459N												
	AGP-R22	5								L451S			F458S	D459N												

(B)



(C)

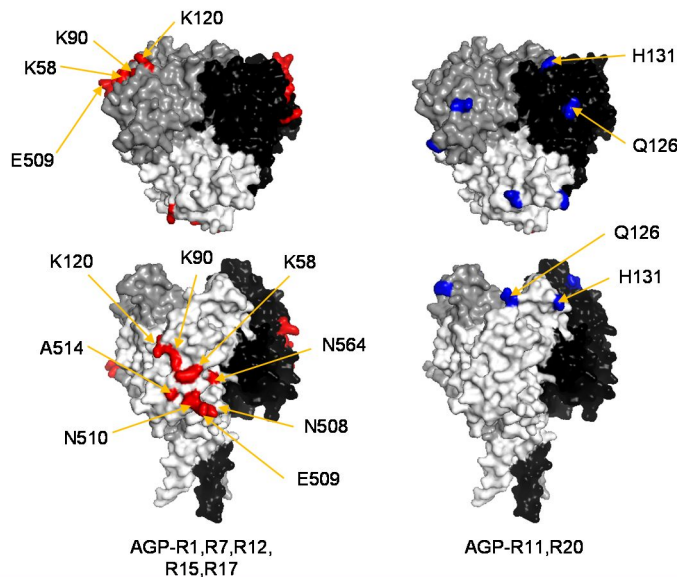
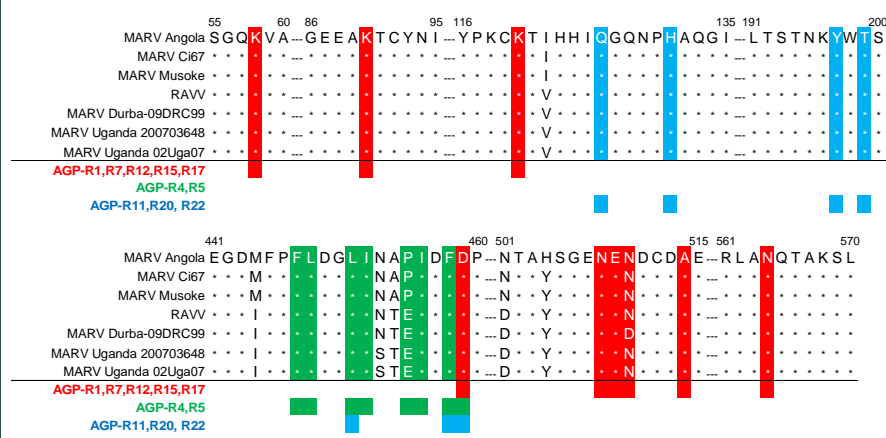


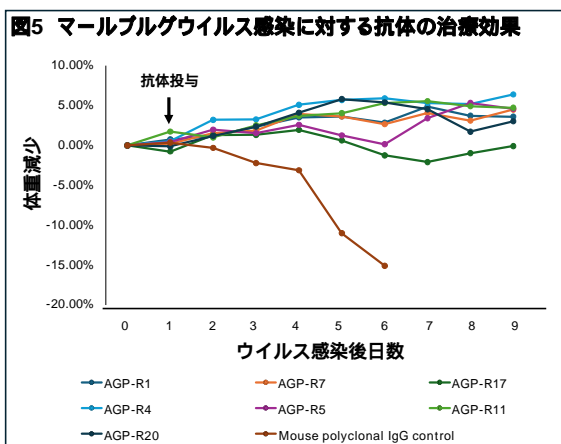
図4 推定されるエピトープを構成するアミノ酸のオルソマールブルグウイルス間の比較





## マールブルグウイルス感染マウスモデルにおける抗体投与の治療効果

マールブルグウイルス感染に対する抗体の治療効果を評価するために、マウスに致死量のマウス馴化マールブルグウイルスを接種し、一日後に抗体を腹腔内に投与した。コントロール IgG を投与した全てのマウスは7日目までに全て死亡したのに対し、本研究で作出したモノクローナル中和抗体を投与したマウスは、軽度の体重減少を示すものも認められたが、いずれも致死量のウイルスによる感染から生存した(図5)。これらの結果は、本研究で作出したモノクローナル抗体がマールブルグ病治療薬の有望な候補であることを示している。



### 特許出願

英文: Monoclonal antibodies neutralizing Marburg and Ravn virus

和文: マールブルグウイルスおよびラヴンウイルスの感染性を中和するモノクローナル抗体

発明者: 高田 礼人、丸山 隼輝、齋藤 健、五十嵐 学

出願人: 国立大学法人北海道大学、University of Texas Medical Branch

出願番号: 63/575,085 (米国仮出願)

出願日: 2024年4月5日

### 引用文献

1. Marzi A, et al. Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. PLoS One 7: e36192, 2012.
2. Qiu X, et al. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. Sci Transl Med 4: 138ra81, 2012.
3. Olinger GG Jr, et al. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. Proc Natl Acad Sci USA 109: 18030-5, 2012.
4. Mulangu S, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 381: 2293-2303, 2019.
5. Pettitt J, et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. Sci Transl Med 5:199ra113, 2013.
6. Murin CD, et al. Structures of protective antibodies reveal sites of vulnerability on Ebola virus. Proc Natl Acad Sci USA 111: 17182-17187, 2014.
7. Takada A, et al. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 94: 14764-14769, 1997.
8. Takada A, et al. Identification of protective epitopes on Ebola virus glycoprotein at the single amino acid level by using recombinant vesicular stomatitis viruses. J Virol 77: 1069-1074, 2003.
9. Saito T, et al. A surrogate animal model for screening of Ebola and Marburg glycoprotein-targeting drugs using pseudotyped vesicular stomatitis viruses. Viruses 12: 923, 2020.
10. Furuyama W, et al. Discovery of an antibody for pan-ebolavirus therapy. Sci Rep 6: 20514, 2016.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Igarashi Manabu, Hirokawa Takatsugu, Takada Ayato	4. 巻 228
2. 論文標題 Structural and Energetic Basis for Differential Binding of Ebola and Marburg Virus Glycoproteins to a Bat-Derived Niemann-Pick C1 Protein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 S479 ~ S487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiad120	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 Mehedi Masfique, Ricklefs Stacy, Takada Ayato, Sturdevant Dan, Porcella Stephen F, Marzi Andrea, Feldmann Heinz	4. 巻 228
2. 論文標題 RNA Editing as a General Trait of Ebolaviruses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 S498 ~ S507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiad228	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 Biedenkopf Nadine, Bukreyev Alexander, Chandran Kartik, Di Paola Nicholas, Formenty Pierre B. H., Griffiths Anthony, Hume Adam J., Muhlberger Elke, Netesov Sergey V., Palacios Gustavo, Paweska Janusz T., Smither Sophie, Takada Ayato, Wahl Victoria, Kuhn Jens H.	4. 巻 168
2. 論文標題 Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-023-05834-2	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 該当する
1. 著者名 Yu Xiaoying, Hastie Kathryn M., Davis Carl W., Avalos Ruben Diaz, Williams Dewight, Parekh Diptiben, Hui Sean, Mann Colin, Hariharan Chitra, Takada Ayato, Ahmed Rafi, Sapphire Erica Ollmann	4. 巻 42
2. 論文標題 The evolution and determinants of neutralization of potent head-binding antibodies against Ebola virus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 113366 ~ 113366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.113366	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 Changula Katendi, Kajihara Masahiro, Muramatsu Shino, Hiraoka Koji, Yamaguchi Toru, Yago Yoko, Kato Daisuke, Miyamoto Hiroko, Mori-Kajihara Akina, Shigeno Asako, Yoshida Reiko, Henderson Corey W., Marzi Andrea, Takada Ayato	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of an Immunochromatography Assay to Detect Marburg Virus and Ravn Virus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2349 ~ 2349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v15122349	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 Biedenkopf Nadine, Bukreyev Alexander, Chandran Kartik, Di Paola Nicholas, Formenty Pierre B. H., Griffiths Anthony, Hume Adam J., Muhlberger Elke, Netesov Sergey V., Palacios Gustavo, Paweska Janusz T., Smither Sophie, Takada Ayato, Wahl Victoria, Kuhn Jens H.	4. 巻 105
2. 論文標題 ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae 2024	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	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) 10.1099/jgv.0.001955	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 Kuhn Jens H., Ayato Takada, et al	4. 巻 167
2. 論文標題 2022 taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 2857 ~ 2906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-022-05546-z	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 Hattori Takanari, Saito Takeshi, Miyamoto Hiroko, Kajihara Masahiro, Igarashi Manabu, Takada Ayato	4. 巻 14
2. 論文標題 Single Nucleotide Variants of the Human TIM-1 IgV Domain with Reduced Ability to Promote Viral Entry into Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2124 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14102124	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 OGAWA Hirohito, OHYA Kenji, AYIZANGA Raphael, MIYAMOTO Hiroko, SHIGENO Asako, YAMADA Masao, TAKASHIMA Yasuhiro, INOUE-MURAYAMA Miho, TAKADA Ayato, BABOREKA KAYANG Boniface	4. 巻 84
2. 論文標題 Detection of anti-ebolavirus antibodies in Ghanaian pigs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0186	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 Okuya Kosuke, Hattori Takanari, Saito Takeshi, Takadate Yoshihiro, Sasaki Michihito, Furuyama Wakako, Marzi Andrea, Ohiro Yoichi, Konno Satoshi, Hattori Takeshi, Takada Ayato	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple Routes of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2 Infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0155321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.01553-21	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lombe BP, Saito T, Miyamoto H, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Saijo M, Masumu J, Hattori T, Igarashi, Takada A	4. 巻 14
2. 論文標題 Mapping of Antibody Epitopes on the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Nucleoprotein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 544 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14030544	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 T, Hattori T, Okuya K, Manzoor R, Miyamoto H, Kajihara M, Takada A	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Underlying the Cellular Entry and Host Range Restriction of Lujo Virus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e0306021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mbio.03060-21	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 Kasajima N, Matsuno K, Miyamoto H, Kajihara M, Igarashi M, Takada A	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional Importance of Hydrophobic Patches on the Ebola Virus VP35 IFN-Inhibitory Domain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2316 ~ 2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13112316	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 Igarashi M, Hirokawa T, Takadate Y, Takada A	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural Insights into the Interaction of Filovirus Glycoproteins with the Endosomal Receptor Niemann-Pick C1: A Computational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 913 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13050913	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 Kuhn JH., Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Takada A 他245名	4. 巻 166
2. 論文標題 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 3513 ~ 3566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-021-05143-6	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ayato Takada
2. 発表標題 Niemann-Pick C1 heterogeneity controlling filovirus tropism to bat cells
3. 学会等名 U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 フィロウィルス感染症
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 ウィルス性出血熱
3. 学会等名 第97回日本感染症学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 抗体依存性感染増強
3. 学会等名 令和4年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田礼人
2. 発表標題 フィロウィルス研究の最近の話題
3. 学会等名 第6回鹿児島大学感染症制御のためのシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayato Takada
2. 発表標題 Niemann-Pick C1 heterogeneity controlling filovirus tropism to bat cells
3. 学会等名 10th International Filovirus Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanari Hattori, Takeshi Saito, Masahiro Kajihara, Manabu Igarashi, Ayato Takada
2. 発表標題 Single nucleotide variants of human T-cell immunoglobulin mucin 1 affecting viral entry into cells
3. 学会等名 10th International Filovirus Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 貴成、齋藤 健、高館 佳弘、笠島 和、梶原 亜紀奈、宮本 洋子、梶原 将大、五十嵐 学、高田 礼人
2. 発表標題 T-cell immunoglobulin mucin 1の一塩基変異がウイルスの細胞侵入へ与える影響
3. 学会等名 第69回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤 健、奥谷 公亮、服部 貴成、梶原 将大、高田 礼人
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the cellular entry and host range restriction of Lujo virus
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 侑嗣、高館 佳弘、宮本 洋子、梶原 将大、五十嵐 学、高田 礼人
2. 発表標題 Inhibition of filovirus entry by cyclic peptides derived from the Niemann-Pick C1 loop structure
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高田礼人他191名	4. 発行年 2023年
2. 出版社 株式会社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 772
3. 書名 遺伝子治療開発研究ハンドブック 第2版	

1. 著者名 高田礼人他101名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 602
3. 書名 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学	

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	五十嵐 学  (Igarashi Manabu)	北海道大学	

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	宮本 洋子  (Miyamoto Hiroko)	北海道大学	
研究協力者	梶原 将大  (Kajihara Masahiro)	北海道大学	
研究協力者	南保 明日香  (Nanbo Asuka)	長崎大学	
研究協力者	丸山 隼輝  (Maruyama Junki)	テキサス大学	
研究協力者	齋藤 健  (Saito Takeshi)	テキサス大学	
研究協力者	フェルドマン ハイイツ  (Feldmann Heinz)	ロッキーマウンテン研究所	

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

コンゴ民主共和国	LABOVET	INRB		
米国	RML, NIH	UTMB		
ザンビア	UNZA			