

領域略称名：ネオウイルス学  
領域番号：3805

令和3年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「ネオウイルス学：生命源流から超個体、そしてエコ・スフィアへ」

領域設定期間

平成28年度～令和2年度

令和3年6月

領域代表者 東京大学・医科学研究所・教授・河岡 義裕

# 目 次

## **研究組織**

- |   |                |   |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究           | 3 |

## **研究領域全体に係る事項**

- |    |                                   |    |
|----|-----------------------------------|----|
| 3  | 交付決定額                             | 7  |
| 4  | 研究領域の目的及び概要                       | 8  |
| 5  | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 6  | 研究目的の達成度及び主な成果                    | 12 |
| 7  | 研究発表の状況                           | 17 |
| 8  | 研究組織の連携体制                         | 22 |
| 9  | 研究費の使用状況                          | 23 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況             | 25 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績                  | 26 |
| 12 | 総括班評価者による評価                       | 27 |
-

**研究組織** (令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	16H06429 ネオウイルス学：生命の源流から 超個体、そしてエコ・スフィアへ	平成28年度～ 平成32年度	河岡 義裕	東京大学・医科学研究所・ 教授	10
Y00 支	16K21723 「ネオウイルス学」の国際活動支 援	平成28年度～ 平成32年度	河岡 義裕	東京大学・医科学研究所・ 教授	9
A01 計	16H06430 内在性 RNA ウイルスの網羅的検 索と機能解析	平成28年度～ 平成32年度	朝長 啓造	京都大学・再生医科学研究 所・教授	3
A01 計	16H06431 吸血性節足動物・被吸血動物の内 在性ウイルスエレメントの網羅的 探索と機能解析	平成28年度～ 平成32年度	澤 洋文	北海道大学・人獣共通感染 症リサーチセンター・教授	4
A01 計	16H06432 フラビウイルスの共生と進化に関 与する宿主及びウイルス因子の解 析	平成28年度～ 平成32年度	松浦 善治	大阪大学・微生物病研究 所・教授	5
A02 計	16H06433 ウイルス潜伏感染の生物学的意義	平成28年度～ 平成32年度	川口 寧	東京大学・医科学研究所・ 教授	4
A02 計	16H06434 自然界におけるインフルエンザウ イルスと水禽の共生メカニズムの 解明	平成28年度～ 平成32年度	渡辺 登喜子	大阪大学・微生物病研究 所・教授	7
A03 計	16H06435 ウイルス潜在感染による植物への 環境ストレス耐性付与と生態系の 恒常性維持の基盤解析	平成28年度～ 平成32年度	高橋 英樹	東北大学・(連合) 農学研 究科(研究院)・教授	3
A03 計	16H06436 糸状菌ウイルスのネオライフスタ イル	平成28年度～ 平成32年度	鈴木 信弘	岡山大学・資源植物科学研 究所・教授	2
A03 計	16H06437 水圏におけるウイルス-宿主間の 感染・共存機構の解明	平成28年度～ 平成32年度	長崎 慶三	高知大学・農林海洋科学 部・教授	14
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 10 件 (廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	17H05813 システムウイルス学的手法による ウイルスと宿主の共進化・進化的 軍拡競争の原理の解明	平成29年度～ 平成30年度	佐藤 佳	東京大学・医科学研究所・ 准教授	1
A01 公	17H05823 真核生物に内在化したレトロウイ ルス以外のウイルス様配列のマル チオミクス解析	平成29年度～ 平成30年度	中川 草	東海大学・医学部・講師	3
A01 公	17H05824 内在性ウイルス由来エレメントの 新機能獲得メカニズムの解明	平成29年度～ 平成30年度	鈴木 由紀	日本大学・生物資源科学 部・専任講師	2
A01 公	17H05826 細菌感染ウイルスのゲノム組み換 えの宿主依存性と疾患特異性のピ ッグデータ解析	平成29年度～ 平成30年度	矢原 耕史	国立感染症研究所 薬剤耐 性研究センター 主任研究 官	8
A01 公	17H05827 学際的ネオウイルス学アプローチ によるモルビリウイルスと哺乳動 物共進化の解明	平成29年度～ 平成30年度	竹田 誠	国立感染症研究所・ウイル ス第三部・部長	12
A02 公	17H05808 疫学情報と遺伝情報を組み合わせ た自然界の微生物保持機構の理論 的解明	平成29年度～ 平成30年度	西浦 博	北海道大学・大学院医学研 究院・教授	2
A02 公	17H05809 原虫ウイルスの探索および宿主制 御機構の解明	平成29年度～ 平成30年度	七戸 新太郎	長崎大学・感染症共同研究 拠点・助教	6
A02 公	17H05814 コウモリを自然宿主とするレオウ イルスにおける共生機構の解明	平成29年度～ 平成30年度	小林 剛	大阪大学・微生物病研究 所・准教授	4
A02 公	17H05815 蛍光生体イメージングで読み解く ウイルス共生とその破綻	平成29年度～ 平成30年度	菊田 順一	大阪大学・医学系研究科・ 助教	2
A02 公	17H05816 宿主・ウイルス間ヘテロトランス スプライシング遺伝子発現制御に よる共生機構の解明	平成29年度～ 平成30年度	定岡 知彦	神戸大学・大学院医学研究 科・附属感染症センター・ 助教	1
A02 公	17H05828 パラミクソウイルス不顕性感染に おける宿主共存の意義	平成29年度～ 平成30年度	酒井 宏治	国立感染症研究所・ウイル ス第三部・主任研究官	5

A03 公	17H05820 パラミクソウイルスのシアル酸受容体の多様性と宿主との共進化	平成 29 年度～ 平成 30 年度	柳 雄介	九州大学・医学研究院・教授	3
A03 公	17H05810 オガサワラオオコウモリの無限分裂細胞の作製とウイルス増殖評価系としての利用	平成 29 年度～ 平成 30 年度	福田 智一	岩手大学理工学研究科、教授	2
A03 公	17H05811 淡水海水・温泉等の水圏域に生息する多様な未知微生物ウイルスの網羅的培養と性状解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	望月 智弘	東京工業大学・地球生命研究所・研究員	2
A03 公	17H05817 二本鎖 RNA ウイルスの自己認識に関する研究	平成 29 年度～ 平成 30 年度	松尾 栄子	神戸大学・農学研究科・助教	2
A03 公	17H05818 植物ウイルス：細菌/糸状菌感染における制御因子	平成 29 年度～ 平成 30 年度	兵頭 究	岡山大学・資源植物科学研究所・助教	1
A03 公	17H05819 データサイエンスによるウイルスエコ・スフィアのシステムの理解	平成 29 年度～ 平成 30 年度	岩見 真吾	九州大学・大学院理学研究院生物科学部門・准教授	1
A03 公	17H05821 南極コケ坊主におけるウイルス叢の解明とウイルス化石の探索への応用	平成 29 年度～ 平成 30 年度	堀江 真行	京都大学・白眉センター・特定准教授	2
A03 公	17H05825 巨大ウイルスの構造からみるウイルス多様性と系統進化の研究	平成 29 年度～ 平成 30 年度	村田 和義	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	7
A03 公	17H05829 ウイルスと宿主の感染・増殖・共生過程の誘電率顕微鏡による構造組成解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	小椋 俊彦	産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・上級主任研究員	1
A03 公	17H05830 海洋環境における一本鎖 DNA ウイルス群の新規定量・動態解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	吉田 光宏	海洋研究開発機構・深海・地殻内生物圏研究分野・技術副主任	1
A01 公	19H04826 システムウイルス学的手法によるウイルスと宿主の共進化・進化的軍拡競争の原理の解明	令和元年度～ 令和 2 年度	佐藤 佳	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A01 公	拡張 virome データと長鎖シーケンサーを用いたファージと宿主のビッグデータ解析	令和元年度～ 令和 2 年度	矢原 耕史	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 室長	1

A01 公	鯨偶蹄目動物、ネコ目動物のモルビリウイルスを用いた進化学的研究	令和元年度 ～ 令和2年度	竹田 誠	国立感染症研究所・ウイルス第三部・部長	1
A02 公	19H04823 ウイルス感染超初期過程におけるウイルス-宿主共生機構の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	藤岡 容一郎	北海道大学・大学院医学研究院・講師	4
A02 公	19H04824 ウイルスの原虫への内部及び外部共生機構の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	加藤 健太郎	東北大学・大学院農学研究科・教授	1
A02 公	19H04828 モデル生物アカパンカビを利用したウイルス・宿主の相利共生と環境適応の関係解明	令和元年度 ～ 令和2年度	本田 信治	福井大学・学術研究院医学系部門・助教	1
A02 公	19H04829 周囲の環境に応じた感染細胞の運命決定機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	佐藤 好隆	名古屋大学・大学院医学系研究科・講師	1
A02 公	19H04830 ヒト免疫不全ウイルス出芽過程における宿主細胞表層骨格の機能解析	令和元年度 ～ 令和2年度	吉村 成弘	京都大学・大学院生命科学研究所・准教授	6
A02 公	19H04831 アレナウイルスの持続感染機構の分子基盤	令和元年度 ～ 令和2年度	野田 岳志	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	5
A02 公	19H04835 コウモリを自然宿主とする RNA ウイルスにおける宿主適応機序の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	小林 剛	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
A02 公	19H04838 1 細胞レベル・高時空間的解像度でのウイルス共生運命決定の分子機構の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	小松 哲郎	群馬大学・生体調節研究所・講師	1
A02 公	19H04841 鳥インフルエンザウイルスと鳥類との共生に関わる細胞内因子・遺伝子制御機構の探索	令和元年度 ～ 令和2年度	渡邊 洋平	京都府立医科大学・医学研究科・講師	1
A02 公	19H04842 原虫共生ウイルスの遺伝子発現制御による共生機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	村越 ふみ	京都府立医科大学・大学院医学研究科・感染病態学・助教	1
A02 公	19H04844 鳥インフルエンザウイルスのダイナミックなゲノム進化機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	鈴木 由紀	日本大学・生物資源科学科・講師	1

A03 公	19H04827 超好熱古細菌ウイルスの増殖機構 と環境応答：ウイルスエコスフィ アの理解へ	令和元年度 ～ 令和2年度	望月 智弘	東京工業大学・地球生命研 究所・特任助教	2
A03 公	19H04832 ウイルスの生態システムに影響を 及ぼす有利なゲノム変異の同定	令和元年度 ～ 令和2年度	古瀬 祐気	京都大学・ウイルス・再生 医科学研究所・特定助教	1
A03 公	19H04833 ウイルスと内在性ウイルス様エレ メントの探索による現代と太古の ウイルス多様性の理解	令和元年度 ～ 令和2年度	堀江 真行	京都大学・白眉センター・ 特定准教授	1
A03 公	ポルナウイルスの核内持続感染が 解き明かすウイルス進化戦略の多 様性	令和元年度 ～ 令和2年度	牧野 晶子	京都大学ウイルス・再生医 科学研究所・助教	1
A03 公	19H04836 植物/微生物生態系恒常性制御にお ける植物ウイルスの役割	令和元年度 ～ 令和2年度	兵頭 究	岡山大学・資源植物科学研 究所・助教	1
A03 公	感染個体における不完全ウイルス 粒子発生の意義	令和元年度 ～ 令和2年度	入江 崇	広島大学・大学院医系科学 研究科・准教授	1
A03 公	19H04839 宿主免疫および集団免疫をかいく ぐり繁殖するウイルスの生存戦略 を解く	令和元年度 ～ 令和2年度	岩見 真吾	九州大学・大学院理学研究 院生物科学部門・准教授	1
A03 公	19H04843 大規模バイローム解析システムの 構築および新規同定ウイルスの分 子進化解析	令和元年度 ～ 令和2年度	中川 草	東海大学・医学部・講師	4
A03 公	19H04845 巨大ウイルスの構造からみるウイ ルス多様性と系統進化の研究2	令和元年度 ～ 令和2年度	村田 和義	生理学研究所, 脳機能計測・ 支援センター・准教授	7
<b>公募研究 計 44 件 (廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	277,550,000 円	213,500,000 円	64,050,000 円
平成 29 年度	275,470,000 円	211,900,000 円	63,570,000 円
平成 30 年度	275,470,000 円	211,900,000 円	63,570,000 円
令和元年度	275,470,000 円	211,900,000 円	63,570,000 円
令和 2 年度	275,470,000 円	211,900,000 円	63,570,000 円
合計	1,379,430,000 円	1,061,100,000 円	318,330,000 円



## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

### 【研究の学術的背景】

46億年の地球史において地球環境は常に変動を繰り返しており、生物はそれに対応しながら、「生態系」という自然界のシステムの中で生存してきた。生態系構成要素として認識されている生物群は、植物・動物・菌類・原生生物・真正細菌・古細菌等であり、これまでウイルスの存在・役割はほぼ黙殺されてきた。しかし、地球上には推定  $10^{31}$  個ものウイルス粒子が存在し、それぞれがいずれかの生物に寄生していることを考えると、ウイルスが生物の生命活動や生態系に大きな影響を及ぼしていることは想像に難くない。例えば、ウイルス遺伝子が、様々な宿主生物のゲノムに組み込まれている（＝「感染記憶」）という事実は、生物の進化や多様性増大にウイルスが大きく関与してきたことを示唆する。また、ウイルスの不顕性感染（病症を伴わない感染）が宿主個体の細菌感染や癌の発症を予防する（＝「感染享受」）といった事例が見つかっている。同種あるいは異種の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物集団のことを「超個体」と呼ぶが、ウイルスが生物の生命活動や生態系に影響を及ぼす様を見ていると、まさに生物そのものが、ウイルスなどの微生物と宿主細胞の複合体から構成される「超個体」であると考えられる。さらに、ウイルスによる微細藻類・微生物の死滅（例：赤潮崩壊）は、海洋・土壌の生態系における物質循環や恒常性維持に不可欠と考えられている。すなわち、ウイルスは、生命の源流ともいえるゲノムから超個体、そして地球生態圏（エコ・スフィア：Ecosphere）に至るまで、地球全体の生命活動に広く関わっているとと言える。しかしながら、従来のウイルス学分野は、病原微生物であるウイルスを対象とした医学・獣医学・植物病理学的研究に偏重しており、自然界のシステムにおけるウイルスの存在意義を明らかにしようという自然科学的な研究はほとんど行われていない。

### 【研究目的および研究内容】

本領域では、ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え、ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明し、地球生態系の恒常性維持機構を理解することを目的として、「ウイルス生態システム制御学」という全く新しい概念に基づく学術分野の創出を目指す。研究戦略としては、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究ユニットを設置する（図1）。

A01「共進化」は、生物ゲノムの網羅的検索を行い、生物ゲノムに潜む内在性ウイルス由来遺伝子を同定し、その発現様式と宿主細胞における機能的役割を解明する（計画研究1：朝長、計画研究2：澤、計画研究3：松浦）。A02「共生」は、ウイルスとの共生が、宿主の免疫系や生理機能に及ぼす影響やその機能解析を行い、ウイルス共生による生物の生命活動の制御機構の解明を目指す（計画研究4：川口、計画研究5：渡辺）。A03「多様性」では、多様なウイルスの新規増殖メカニズムの解析、および、宿主生物や生態系における役割を解明する（計画研究6：高橋、計画研究7：鈴木、計画研究8：長崎）。

本領域研究では、ウイルス学分野だけでなく、細胞生物学・動物生態学・植物生理学・分子生物学・分子遺伝学・システム生物学・環境生態学等の分野においても活躍する世界最先端研究者が連携して、「生態系という自然界の自己調和システムにおけるウイルスの新たな役割を解き明かす」ことを目的として、「ウイルス生態システム制御学」という全く新しい概念に基づく学術分野を創出する（図1）。生態系は、その構成要素である生物群が複雑かつ密接に相互作用し合うことによって機能するものであることから、その解析にはシステム生物学的アプローチが必要不可欠である。従来の生態系の研究は、主に狭い範囲のサンプリングから得た小規模データを基として行われてきたが、本領域で提案する研究では、多様な生物や幅広い環境から採取された膨大な量と種類の「ビッグデータ」を用いた、マクロな視点に基づくシステム生物学的手法によって解析を行う。本目的達成のため、必要に応じ、超高速シーケンサー、高感度質量分析計、スーパー・コンピューターを駆使し、ウイルスを基軸としたビッグデータを、空間的・時間的・多階層的な「高度情報処理」に供する。

【どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか】

本新学術領域研究では、ウイルスを病原体としてではなく、地球生態系の構成要素とみなして、自然界における未だ知られざるウイルスの役割を詳細に解明することを目的とする。本目的の達成のため、当該領域の計画班は、ウイルス学だけではなく、細胞生物学・動物生態学・植物生理学・分子生物学・システム生物学・分子遺伝学・環境生態学・情報工学等の学問分野をリードする世界トップレベルの研究者を集め構成した。各計画班が密接に連携し合い、それぞれの専門の学問分野を融合させつつ、研究を推進することによって、「ウイルス生態システム制御学」という全く新しい概念に基づいた学術領域（＝『ネオウイルス学』）の創成・発展に資することが可能である。これは、従来の生物学・ウイルス学の教科書を刷新するレベルのパラダイムシフトに繋がると考えられることから、きわめて革新的かつ創造的な取り組みであると評価できる。

【領域設定期間終了後に期待される成果】

本領域の研究実施により得られる研究成果として、以下が挙げられる。

- 様々なウイルス－宿主モデル系において、両者の共生が、宿主の生理学的反応や免疫応答に及ぼす影響やその機能・メカニズムが解明されること
- 網羅的検索による、生物ゲノムに内在化しているウイルス由来遺伝子とその多様性の同定、および内在性ウイルス遺伝子の発現様式や機能発現メカニズムの解明
- ウイルスと宿主の共進化に関わる分子基盤の解明
- 大規模な探索によって、環境中に存在する新規ウイルスが同定され、それらウイルスの新しいライフスタイルが明らかとなること
- 環境中の微生物叢や生物群の構成にウイルスが及ぼす影響を調べることによって、生態系におけるウイルスの新しい役割が明らかとなること

本研究によって、生物や生態系におけるウイルスの役割が明らかになれば、ウイルスというキープレイヤーを加えた地球生態系の機能を巡る新たな学問分野が創成される。世界でも類を見ない、このような新学術分野を開拓し大きく発展させることは、我が国の学術水準の格段の向上・強化に大いに貢献することが期待されるとともに、生態系を制御するウイルスの新しい利用法の発見にもつながる。深刻化する地球規模での環境問題に対処するためには、地球生態系について理解を深めることが最重要課題であることから、今後、地球生態系とウイルスとの相互作用を研究する学術分野は非常に重要となっていくものと予想される。この機を逃さず本学術領域を打ち立てれば、ウイルス生態システム制御学領域における研究を、日本がリードすることが可能になるだろう。

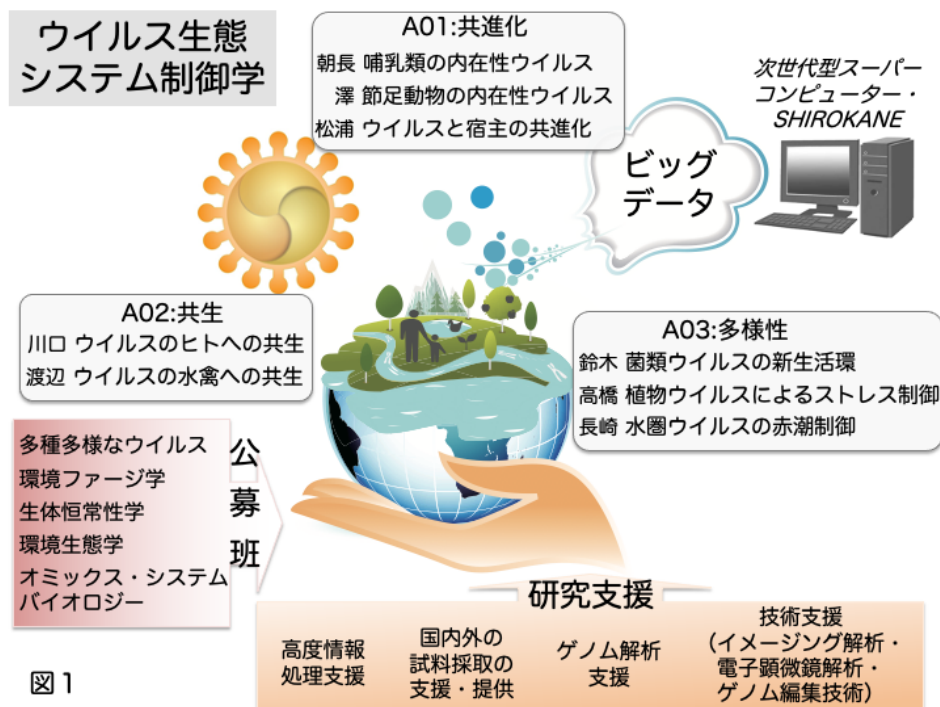


図 1

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

#### ① 審査結果所見の留意事項と対応策

##### 【当該コメント】

「本研究領域においては、領域代表者がマネジメントに専念する体制となっているが、新興・融合領域の創成を促すためには、領域代表者がよりリーダーシップを発揮し、本研究領域全体として有機的な連携を測る必要があると考えられることから、領域代表者がいずれかの計画研究に分担研究者として参画するなど、実質的な研究に参画することが必要である。」

##### 【対応策】

上記の留意事項に対応して、領域代表者である河岡は、2年度目(平成29年度)以降より、渡辺班の分担研究者として研究に参画した。具体的には、渡辺班の研究項目に柱③として、河岡が分担する研究項目(“野生動物におけるパイローム解析による新規ウイルスの探索”)を追加した。これまでに、国内外の野生動物から採取したサンプルのウイルス叢や細菌叢の網羅的解析を行っており、ウイルスの多様性を解明するという本領域の目的達成につながる成果が出ている。

柱③の研究項目の追加に伴い、平成29年度からの渡辺班の研究経費を増額した。すなわち、総括班の平成29～32年度の経費のうち26,400千円を、また川口班の平成29～32年度の経費のうち12,200千円を、渡辺班に移動した(合計38,600千円を移動)。総括班の大幅な減額に伴い、総括班で行う高度情報処理支援やゲノム解読支援などの支援研究に係る費用は、各計画研究班が負担することとした(公募班の支援は、総括班が引き続き行うこととする)。また川口班の大幅な減額に伴い、当初計画していた患者の全ゲノム解析(GWAS解析)研究を断念したが、GWAS解析の代替案として行った研究の成果が、評価の高い国際学術誌(*J Clin Invest* 及び *Cell Host & Microbe*)に掲載されたことより、その重要性が客観的に示されたと考えられる。

#### ② 審査結果所見の参考意見と対応策

##### 【当該コメント】

「ウイルスが生物や生態系に良い影響を及ぼしているという理念を強く出すぎることによって、各計画研究の進め方に過度の影響がでないように注意しつつ、本研究領域を運営することが望まれる」

##### 【対応策】

上記の参考意見に対応して、各計画研究班では、病原体としてのウイルス研究を進めることによって、自然界におけるウイルスの役割を多面的に捉えることを目指して、研究を進めている。

**共進化ユニット:** 朝長班は、内在性ウイルスの機能について、ウイルス病原性を増強するという観点も含めて、研究を進めている。澤班は、元来実施してきた病原性ウイルス研究との密接な連携をより強化して研究を遂行している。節足動物-内在性ウイルス-共生微生物間の三者の関係に着目した本研究では、既存のウイルス学とネオウイルス学の両輪が重要であると考えている。実際、採集した吸血性節足動物や樹立した検出・解析手法は、内在性ウイルスの探索のほか、病原性ウイルスの探索・同定にも用いており、複数の論文として発表もしている(*Ticks Tick Borne Dis* 2017; *Virus Res* 2018; *mSphere* 2018; *Emerg Infect Dis* 2018)。

**共生ユニット:** 川口班は、ウイルスと宿主との関係性において、病原体としてのウイルスの重要性にもある程度、留意しつつネオウイルス学を創成していきたいと考えている。具体的には、当初計画から1つの柱としてきた、「HSVの共生成立・維持機構の解明」において、HSVが宿主免疫応答を如何に克服しつつ潜伏感染を成立・維持させているのかを解析すると同時に、*J. Clin. Invest* 2017に発表した通り、解析対象の宿主免疫応答を利用することで、顕性感染時の病態メカニズムを解明し、新たな治療法を提案した。渡辺班は、病原体としてのウイルス研究も同時に進めており、インフルエンザウイルス感染によって症状を示す新しい顕性感染モデルを確立させ、4本の論文を発表した(*J Virol* 2017; *J Virol* 2018; *Front Microbiol* 2018; *Sci Rep* 2018)。また中国でヒトから分離されたH7N9鳥インフルエン

ザウイルスや 2019 年に発生した新型コロナウイルスが、さまざまな哺乳類モデルにおいて病原性を発揮することを明らかにした(**Cell Host & Microbe 2017; PNAS 2020**)。

**多様性ユニット:** 高橋班は、研究の遂行においてウイルス感染により影響を受ける植物形質の絞り込みあたっては、遺伝子発現変動解析に加えて、翻訳産物量や酵素活性の共変動や、ウイルス不顕性感染宿主植物の表現型の確認など、多面的な項目について解析し、評価を行っている。また長崎班は、水圏ウイルスが持つ共存性だけでなく溶菌性・溶藻性といった機能にも従来通り十分留意を払いつつ、本計画研究を継続している(**ISME J 2018; Microb Environ 2021**)。水圏ウイルスの溶菌・溶藻性といった攻撃的な側面と、共生・共存といった平和安定的な側面の両方を精査することで、水圏生態系におけるウイルスの未知なる役割が明らかになると考えられる。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

#### 【中間評価所見の留意事項】

「領域代表者が研究領域内の各研究内容についてしっかりと把握するとともに、リーダーシップを発揮して各研究を統合することにより、ネオウイルス学の創成に努めてもらいたい。」

#### 【対応策】

上記の留意事項に対応して、領域代表者である河岡は、月一回の領域内での **Webex** 会議や、年 2 回の領域班会議を通じて、領域全体の研究の進捗状況の把握を行なっている。それに基づいて、領域全体の研究を方向づけ、ネオウイルス学の創成に努めている。

#### 【中間評価所見の参考意見 1】

「業績として研究者の貢献が不明確なもの、本研究領域と関連しないものが記載されているという意見があった。また、本研究開始後の発表論文が 1 報もない計画研究代表者がいるため、早急に改善すべきである。」

#### 【対応策】

上記で、指摘された計画研究代表者については、中間評価以降、以下の論文を発表している。

- Takahashi M, Wada K, Takano Y, Matsuno K, Masuda Y, Arai K, Murayama M, Tomaru Y, Nagasaki K. Chronological distribution of dinoflagellate-infecting RNA virus in marine sediment core. **Sci Total Env.** 770, 20, 2021.
- Watanabe T, Suzuki N, Tomonaga K, Sawa H, Matsuura Y, Kawaguchi Y, Takahashi H, Nagasaki K, Kawaoka Y. Neo-virology: The raison d'etre of viruses. **Virus Res**, 2019; 274:197751. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197751.
- Tomaru Y, Matsubara T, Mine T, Shikata T, Nagasaki K, Kimura K, Yamaguchi H. Preliminary Analysis of Diatom-infecting Viruses in Ariake Sound, Japan. 2019, **Japan Agricultural Research Quarterly**,53: 223-228.
- Takano Y, Tomaru Y, Nagasaki K. Visualization of a dinoflagellate-infecting virus HcDNAV and its infection process.2018, **Viruses**, 10: 554-560.

#### 【中間評価所見の参考意見 2】

「アウトリーチ活動は重要であるが、新学術領域として重視すべきは、研究成果を学術コミュニティに向けて発表することであり、領域の設定目標に向かって邁進してほしいとの意見があった。」

#### 【対応策】

上記参考意見に対応して、計画研究班、公募研究班は領域の設定目標に向かって研究活動を推進している。同時に、次世代を担う中高校生に研究の面白さや重要性を理解してもらうことは、今後の日本の科学のためにも非常に重要と考え、アウトリーチ活動を続けており、研究に興味を示す中高校生の多さから、ネオウイルス学の重要性をアピールできているとの手応えを感じている。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### A01 (計画研究1: 朝長班) 「内在性 RNA ウイルスの網羅的検索と機能解析」

#### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

生物のゲノム DNA には、ウイルスに由来する遺伝配列 (内在性ウイルス:EVE) が数多く存在している。本研究では動物における内在性 RNA ウイルスの網羅的検索とその機能解析を行い、生物進化におけるウイルス感染の真の意義の発見と新しい概念の構築を目指した。具体的には、①動物ゲノムにおける未知のウイルス由来配列を網羅的に検出と、②動物ゲノムにおける内在性 RNA ウイルス由来配列の機能解明を2つの柱として研究を進めた。その結果、両柱ともに順調に研究が進捗し、期待以上の成果を上げることができた。その研究成果を計33件の国際論文 (査読あり) として発表している。

#### 【本研究領域により得られた成果】

柱① 動物ゲノムにおける RNA ウイルス由来配列を網羅的同定: ゲノム上での EVE の配列的特徴と塩基配列 k-mer の出現率に着目した機械学習法により、ヒトゲノム中に従来の相同性検索では検出されなかった EVE 配列を同定した。新規の内在性ボルナウイルス様配列に加え、既知のウイルスとは全く相同性を持たないウイルス様挿入配列が発見され、広い宿主で伝播していた可能性を示した (Kojima S., PNAS 2021)。また、969種の真核生物ゲノムにおいて、1,400以上もの内在性ボルナウイルス様配列遺伝子座を同定した。また、古代ボルナウイルスの感染が起こった年代を推定し、最古のボルナウイルス感染が、少なくとも約1億年前に発生していたことを明らかにした (Kawasaki et al., PNAS 2021)。

柱② 宿主ゲノムにおける内在性 RNA ウイルスの機能解明: ヒトならびにコウモリゲノムで発見された内在性ボルナウイルス様配列の機能解析を行った。その結果、ヒトゲノムにコードされる hsEBLN-2 と hsEBLN-3 は、それぞれの細胞の生存機能に影響するミトコンドリアタンパク質とヒストン mRNA の発現の制御を介してボルナウイルスの感染を抑える長鎖非コード RNA を発現していることが明らかとなった (Fujino et al., J Viol. 2021) (Kojima et al., submitted)。また、コウモリゲノムに存在する miEBLN-1 が RNA 結合タンパク質を発現し、LINE-1 の転移活性を抑制していることが示された (投稿準備中)。以上のように、内在化した RNA ウイルス由来配列が、進化過程で宿主の機能因子として外適応していることが証明された。

### A01 (計画研究2: 澤班) 「吸血性節足動物・被吸血動物の内在性ウイルスエレメントの網羅的検索と機能解析」

#### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

本計画研究は地球生態圏で、最も多く存在している動物である節足動物に焦点を当て、内在性ウイルス(エレメント)の生物学的役割を検証することを目的とした。領域設定期間内に得られた結果を計64件(内査読付論文62件/国際共著59件)の論文として報告し、当初の計画以上に進展した。

#### 【本研究領域により得られた成果】

本研究計画では、①蚊、マダニが保有する内在性ウイルス(エレメント)を同定し、内在性ウイルスと節足動物の共進化に関わる双方の因子の解析、② Microbiome network における内在性ウイルスの役割を解析、③ 被吸血動物における内在性ウイルス(エレメント)を探索し、節足動物-被吸血動物間の水平伝播の可能性の検証、を3つの柱とした研究を実施した。主要な結果として、海外10ヶ国、および日本国内各地において採集した3,000匹以上のマダニと、10,000匹以上の雌蚊を用いて、未知・既知のウイルスおよび内在性ウイルスエレメントを同定し解析した(J Gen Virol 2021, Viruses 2020, Ticks Tick Borne Dis 2019, Transbound Emerg Dis 2018, Virus Res 2018, mSphere 2018, Emerg Infec Dis 2018)。これらのウイルスの一部は宿主と共進化し、microbiome において排他的に働いている可能性を見出した(未発表)。また、内在性ウイルス(エレメント)の水平伝播を節足動物-被吸血動物間において検証するための解析手法を開発した(BioMed Res Int 2016)。

### A01 (計画研究3: 松浦班) 「フラビウイルスの共生と進化に関与する宿主及びウイルス因子の解析」

#### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

柱①: 本研究では、フラビウイルス NS1 蛋白質の粒子形成における新規機能を Trans-Complementation 系

を用いて探索した。多量体形成に関与する可能性がある NS1 のアミノ酸を *in silico* で複数同定し、これらの変異を導入した NS1 を用いてスクリーニングして I273H 変異同定した。この変異を持つ組換え日本脳炎ウイルス JEV-I273H は、ウイルスゲノムは複製するものの感染性粒子を形成できないことから、NS1 蛋白質は粒子形成に重要な役割を持つことが明らかになった。さらに、精製した I273H 変異 NS1 の性状解析から、NS1 は膜結合性を介して粒子形成に関与することが示唆された。膜結合の共通性から、C型肝炎ウイルス(HCV)やペスチウイルスの粒子形成における、アポリポ蛋白質や E<sup>ms</sup> も同様な機能を持つことが予想され、詳細な解析により NS1 蛋白質、アポリポ蛋白質、そして E<sup>ms</sup> が共通の機能を有することが明らかになったことから、当初の予定以上の成果を達成できたと考えられる。

柱②ペギウイルスの進化におけるコア蛋白質の欠損に関する研究では、進化の過程でどのような機構でコア蛋白質を欠損したかを明らかにする予定であったが、感染系の確立が出来ずに実験を終了した。また、新たな研究として、RNA ウイルスの GC 含量の進化における意義の解明も試みた。GC 含量を変化させた組換え HCV を用いて検討を行い、GC 含量がウイルスゲノムの複製に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、GC 含量は約 1 年の持続感染では 1%程度の変化に留まり、最適な GC 含量への進化には RNA ウイルスであっても長い時間を要することが明らかになった。

#### 【本研究領域により得られた成果】

ウイルスの進化において、宿主因子とウイルス因子が使い分けられる現象や (PLoS Pathog 2017, J Virol 2018)、GC 含量が徐々に変化していくという新たな進化現象を明らかにできた。これらの成果は論文発表準備中である。研究成果を計 12 件の国際論文 (査読あり) として発表している。

#### A02 (計画研究 4 : 川口班) 「ウイルス潜伏感染の生物学的意義」

##### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

本計画研究では、宿主に潜伏感染し高度な共生関係を確立しているヘルペスウイルスのなかで特に代表的な単純ヘルペスウイルス(HSV)をモデルとして、ヘルペスウイルスの潜伏感染の成立・維持機構や感染享受ともいえる潜伏感染の生理学的意義を解析する。具体的には、①HSV 共生成立・維持機構の解明と、②HSV の潜伏感染の生理学的意義(感染享受)の多面的解析を行う。これまでに本研究では、①の柱において HSV 共生成立・維持に必要な宿主免疫回避機構や伝播機構に関する成果を研究代表者が責任著者として 17 報の論文として発表した。②の柱の解析から、HSV の潜伏感染による宿主の感染享受を明らかにした。

##### 【本研究領域により得られた成果】

柱①HSV 共生成立・維持機構の解明：共生成立・維持の障壁となる宿主免疫応答の活性化機構、及び共生維持に必要な宿主免疫回避機構を明らかにした(Nat. Immunol 2018; Cell Host & Microbe 2018; J Clin Invest 2017)。また、共生成立・維持に重要な HSV-宿主間の相互作用や HSV 粒子産生機構も解明した[J Virol (2016) x 2 報, (2017) x 2 報, (2018) x 2 報, (2019) x 2 報, (2020) x 2 報, (2021) x 2 報; Nat Commun (2018) x 1 報, (2020) x 1 報]。柱②潜伏感染の生理学的意義(感染享受)の多面的解析：感染享受の解析に適した簡便かつ効率的な HSV 潜伏感染マウスモデルを確立し、HSV 潜伏感染マウスの腸内フローラ解析に基づき、HSV 潜伏感染により、生活習慣病に関わるストレスが緩和されるという感染享受を示す知見を得た。

#### A02 (計画研究 5 : 渡辺班) 「自然界におけるインフルエンザウイルスと水禽の共生メカニズムの解明」

##### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

インフルエンザウイルスは、人では病原微生物として認識されているが、自然宿主であるカモなどの野生の水禽では、感染しても病気を発症しない。長年にわたるインフルエンザウイルスと水禽の共生関係を考えると、本ウイルスが自然界において何らかの役割を有することは自明であるが、その詳細は不明である。本研究では、柱①インフルエンザウイルスとの共生が、水禽の腸内環境や生理機能に及ぼす影響を調べる。また柱②本ウイルスと水禽との共生メカニズムの解析を行う。さらに未知のウイルス-宿主共生を探索するため、柱③国内外の水禽等の野生動物バイローム(ウイルスメタゲノム)解析を行うことによって、新規ウイルスの探索を行う。本研究領域の研究期間内に得られた結果を、合計 69 件の論文として報告しており、期待以上の成果を上げることができたと考える。

##### 【本研究領域により得られた成果】

柱①、②では、鳥インフルエンザウイルス感染は、マガモの腸内細菌叢は、鳥インフルエンザウイルス感染の影響をほとんど受けないことが分かった。またウイルスを感染させたマガモは無症状であったが、感染個体の腸管において、感染初期に自然免疫応答が、そして感染後期には獲得免疫応答が誘導されていることが明らかとなった (論文準備中)。柱②では、不顕性感染のメカニズム解析を行うにあ

たり、新しい顕性感染モデルを確立した(J Virol 2017; J Virol 2018; Front Microbiol 2018; Sci Rep 2018)。また審査結果所見の参考意見に対応して、病原ウイルスの研究も進めており、鳥インフルエンザウイルス等の病原性解析や、新型コロナウイルスの感染モデルの構築を行なった(Cell Host Microbe 2017; Transbound Emerg Dis 2019; Viruses 2020; PNAS 2020)。柱③では、中川班と堀江班(公募研究)と連携して、鹿児島県に飛来するツルの糞便のメタゲノム解析を行い、新規のツルアデノウイルスを同定した(Virus Gene 2019)。さらに中川班と連携して、アフリカ・シエラレオネのコウモリから採取したサンプルを用いたパイローム解析を行い、コウモリが保有するウイルスの多様性を示した(論文準備中)。

#### A03 (計画研究 6 ; 高橋班)「ウイルス潜在感染による植物への環境ストレス耐性付与と生態系恒常性維持の基盤解析」

##### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

本研究では、病原体としてのウイルスという発想を転換し、植物に明瞭な病徴を示さずに感染しているウイルスに焦点をあて、植物の生命活動を制御するウイルスの新たな役割とその分子基盤の解明を目的とした。一連の研究により、ウイルス不顕性感染における宿主ゲノムメチル化レベルと遺伝子発現変動、および内在性ウイルスの宿主植物の生命活動への関与を分子レベルで明らかにすることができた。それらの研究成果を計 43 件の国際論文(査読あり)として発表している。

##### 【本研究領域により得られた成果】

柱①ウイルス不顕性感染の成立機構と宿主応答解析：野生植物を含む種々の植物から不顕性感染性 Cucumber mosaic virus (CMV)を単離し、感染性 RNA 転写ベクターを構築して不顕性感染による宿主植物の応答を解析した結果、病原性因子とされてきた CMV の 2b タンパク質内の 2 アミノ酸置換が、主根の伸長促進と老化が遅延に関与し、2b タンパク質の AGO4 タンパク質との相互作用を介して、宿主ゲノムのシトシンメチル化レベルを変化と宿主遺伝子発現調節に影響を与えることが示唆された(Front Microbiol 2019)。さらに、動物腸内細菌叢と抗ウイルス免疫研究からメタゲノム解析技術を取り込み、植物根圏微生物・ファージ群集解析系を構築し(Viruses 2021; J Phytopathol 2018; Front Immunol 2018; Front Microbiol 2017)、植物体-環境微生物におけるウイルスの役割を解析するシステムを構築した。

柱②不顕性感染ウイルスの除去による植物機能の変化と環境ストレス耐性の解析：無病徴トマトに潜伏感染する Southern tomato virus (STV)を検出し、その自殖後代から非感染トマトを単離した。RNA-seq 法による網羅的遺伝子発現解析から、STV 顕性感染個体では、エチレン生合成関連遺伝子群の発現変動し、STV 不顕性感染個体では、着果数が増加する傾向が認められた(Virus Genes 2019; Arch Virol 2020)。

柱③植物へのストレス処理による内在性ウイルスの誘導と植物機能の変化の解析：ペチュニアには、ゲノム中に Petunia vein clearing virus (PVCV)のゲノム DNA が組み込まれた品種が存在する。同品種の長期間栽培では、内在性の PVCV 配列のプロモーター領域 DNA の CG メチル化の低下により転写された PVCV RNA がコードしている RSS タンパク質が、宿主の色素合成酵素 CHS 遺伝子の RNA サイレンシングによる発現抑制を解除させることにより、花卉組織が赤紫色に変化することが示された(Plant J 2020)。以上の成果は、植物の生命活動へのウイルスの新たな役割を解明する上で重要な知見を提供している。

#### A03 (計画研究 7 : 鈴木班)「糸状菌ウイルスのネオ・ライフスタイル」

##### 【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

本研究では 2 つのウイルス学の常識を覆す新しいライフスタイルに着目し、柱 3 つを立て遂行した。

柱①「裸性」(粒子は作らず、裸の RNA で存在)の証明と高次生態系での役割の解明、柱②「宿借・宿主性」の証明と高次生態系での役割の解明、柱③ネオ・ライフスタイルを持つウイルスの普遍性の証明と生態学的役割の考察。本研究で得られた成果を計 10 件の国際論文(査読あり)として発表しており、研究全体として、概ね当初の目的を達成できた。

##### 【本研究領域により得られた成果】

柱① *Fusarium* 属菌から発見したハダカウイルス(HadV1)が 11 本の分節一本鎖(ss)ポジティブセンス(+)RNA ゲノムを持つこと、その「裸性」(粒子は作らず、裸の RNA で存在)を証明した(mBio 2020; Arch Virol 2021)。HadV1 は、宿主菌と平和的共存状態にあり、高次生態系でも安定的に維持されると考えられる。

柱② ヤドカリウイルス(YkV1)が、ヤドヌシウイルス(YnV1)のキャプシドを複製の場として利用し、複製には自身の RNA 合成酵素を使うこと、一方 YkV1 は YnV1 の複製を促進すること、を証明した(宿借・宿主性、ウイルス間の全く新しい相利共生関係)(Nat Microbiol 2016; Virus Res 2018; J Virol 2021)。両ウイルスによる共感染が宿主菌の果樹での生態適応能の低下を招くことを示した。

柱③ 外国産糸状菌から宿借性/裸性ウイルスを含む多様なウイルスを発見した(Environ Microbiol 2018;

Nat Comm 2020)。宿借・宿主性を示す植物ウイルス（他グループによる成果）も見つかり、ネオライフスタイルの普遍性の証明、ヤドヌシ/ヤドカリウイルス間のパートナーシップ多様性の解明につながった。

### A03（計画研究 8：長崎班）「水圏におけるウイルス-宿主間の感染・共存機構の解明」

#### 【研究目的および何をどこまで明らかとしようとしているか】

本研究計画では、①水圏生態系におけるウイルスと宿主の共存を具現化する機構を解明し、②多種多様な生物群についてウイルス-宿主共存（感染を含む）の広がりとは多様な関係性の解明を目指す。これにより、水圏生態系という自然界の自己調和系においてウイルスが持つ戦略と多様性を明らかにする。

#### 【本研究領域により得られた成果】

柱①水圏ウイルスと宿主の共存機構の解明：沿岸域におけるウイルスと宿主の日周変動比較により、ウイルスが高度に「地産地消型」であること、並びに夜間における藍藻の死滅と有機物の放出にウイルスが関与していることを解明した(ISME J 2018)。また、珪藻がウイルス存在下でも長期間に亘りブルームを維持できる機構として、増殖速度が速い個体群ほど死滅率が低いことを発見した(Microb Environ 2021)。柱②水圏ウイルス対宿主の共存・感染の多様性解明：FLDS 法を用いて、外洋水、深層海水試料等に RNA ウイルスが普遍的に存在すること、とくに外洋域では dsRNA ウイルスが宿主に内在する傾向にあることを解明した(Mol Ecol Res 2018)。また、共通遺伝子がないウイルスの場合でもゲノム間の全体類似度を総当たりで評価し、相互の系統関係を簡便に示すプロテオミックツリー作成ツール「ViPTree」を作成した(Bioinformatics 2017)。さらに、Tara Oceans 海洋探査データの解析により、真核ウイルスが海洋各地に普遍的に存在することを解明した(Sci Data 2017)。また、粒子沈降速度の速い海域にウイルスの一部の系統が偏在する傾向を見出し、海洋への炭素吸収・炭素輸送（炭素を含む生物体粒子が深海へと沈降し、浅海生態系より外に出て行く現象）にこれらのウイルスが重要な役割を果たしている可能性を明らかにした(iScience 2021)。

このように、地球表面の 7 割を占める水圏生態系でのウイルス対宿主の共存・感染の多様性、さらには地球科学的役割に関する知見が着実に揃いつつある。本研究で得られた成果を計 15 件の国際論文（査読あり）として発表している。

#### 【公募研究班：本研究領域により得られた成果】

#### A01 共進化ユニット(公募研究:佐藤班) (公募研究岩見班との領域内共同研究成果)

第 1 期の研究では、ヒト化マウスモデルとさまざまな変異体ウイルスを用いることで、HIV の Vpu が tetherin を拮抗阻害する活性が、感染最初期における効率的なウイルス増殖に重要であることを明らかにした。さらに、SIVcpz の変異体ウイルスを用いることで、Vpu が tetherin を拮抗阻害する活性を獲得することが、HIV-1 がヒトに適応進化する上で重要であることを実証した。本研究によって、HIV-1 と内因性免疫のせめぎあいの分子メカニズムの一端が解明された。この成果は、HIV-1 というウイルスがどのようにして誕生したのか、というウイルスの起源と進化を紐解く上でも重要な知見であると考えられる (Cell Host Microbe 2018)。第 2 期の研究では、ウイルス複製阻害遺伝子である APOBEC3 ファミリー遺伝子の進化が、ほ乳類のゲノムに内在化した「内在性レトロウイルス」によって駆動されることを、バイオインフォマティクス解析によって明らかにした (PNAS 2020)。また、ゴリラ APOBEC3G 遺伝子が、HIV を含む類人猿レンチウイルスの異種間伝播を制御する因子であることを、実験的に明らかにした (PLOS Pathogens 2020)。

#### A01 共進化ユニット(公募研究:矢原班)

地球上の virome のビッグデータ解析により、口腔由来のファージのゲノム上に組換えの痕跡が有意に高頻度に見られることを明らかにし、口腔内での宿主菌の免疫系とファージの共進化に関する新たな知見を示した (Sci Rep 2018)。次に、地球上の virome プロジェクトでは対象外の環境のうちヒトの胃に生息するピロリ菌を宿主とするファージに注目し、そのゲノム上にはハウスキーピング遺伝子を含む全域に渡って組換えの痕跡が見られることを愛らかにした (Microbial Genomics 2019)。加えて、唾液のショットガンメタゲノム解読による口腔ファージと宿主細菌に関する研究に取り組み、機序不明の口腔疾患の患者のマイクロビオーム内で平均 10%以上増減している唯一の微生物と、患者群にほぼ特異的で存在量の特に多い 2 遺伝子を同定した (PLOS One 2020)。さらに、最新の長鎖シーケンサー PromethION と HiSeq を使い、口腔マイクロビオームで初めて 200kb を超えるジャンボファージや、口腔連鎖球菌を宿



主とするファージのクラスターを発見する一方、ロングリードに適した酵素法による DNA 抽出時にヒト由来 DNA のコンタミを僅少にできる条件を明らかにした (**Nat Commun 2021**)。

### A02 共生ユニット(公募研究:小林班) (計画研究松浦班との領域内共同研究成果)

本研究ではコウモリ由来ネルソンペイレオウイルス (NBV) をモデルとして、コウモリを自然宿主とするウイルスの共生機構の解明を目的とする。最初に NBV p17 タンパク質の機能を理解するため、p17 欠損ウイルス (p17-null) を作製し、様々な種の細胞株およびマウス病態モデル (**Virology 2018**) を用いて解析した。その結果、自然宿主であるルーセットオオコウモリの細胞株 (DemKT1) でのみ、p17-null は野生型と比較して、複製能が顕著に低下していた。p17 変異ウイルスを用いた解析により、p17 の核移行に関わる K131、R132 番目のアミノ酸が DemKT1 細胞における複製に重要な役割を担っていることを明らかにした。さらに、p17 はコウモリ細胞において NBV がコードする複製増強因子である FAST タンパク質 (**PLOS Pathogens 2019**) の細胞融合活性に関与することで複製を制御していることを見出した。興味深いことに NBV と同様にコウモリ由来であるブルームオルソレオウイルス p17 はコウモリ細胞において FAST が介する細胞融合活性を促進した。一方、異なる生物種由来のレオウイルス p17 では FAST の機能をほとんど活性化することができなかった。これらの結果は p17 および FAST の種特異性や進化的意義を理解する上で有用あり、NBV のコウモリにおける共生機構の解明につながる成果である。

### A03 多様性ユニット(公募研究:兵頭班) (計画研究鈴木班との領域内共同研究成果)

野外生態系では、植物はウイルス・細菌・糸状菌を含む多種多様な微生物と相互作用を繰り返している。しかしながら、植物ウイルスがこのような植物-微生物生態系の中で果たす役割やその分子メカニズムは不明である。本研究は、トムブスウイルス科に属する複数の植物ウイルスを用いることで、ウイルスが宿主植物の抗細菌/糸状菌免疫において重要な鍵酵素複合体を自身の複製のためにハイジャックすることを明らかとした (**PNAS 2017, New Phytol 2019**)。本成果は新奇の植物ウイルス増殖戦略を示すと同時に、ウイルス感染に伴い「植物の抗細菌/糸状菌免疫応答」が何らかの影響を受ける可能性を示唆する。そこで本可能性を検証したところ、ウイルスが宿主植物の抗細菌/糸状菌免疫の中核を担う MAPK の足場タンパク質に作用し、細菌/糸状菌の二次感染に影響を及ぼすことが明らかとなった。これらの結果は、宿主植物の免疫システムに干渉することで、ウイルスが植物-微生物生態系の恒常性を制御する「レギュレーター」としての役割を担う可能性を支持する。

### A03 多様性ユニット (公募研究:堀江班) (計画研究朝長班、渡辺班との領域内共同研究成果)

本研究では、ウイルスの多様性のさらなる解明を目的として、現代および古代のウイルスの探索と解析を行った。はじめに野生動物検体のディープシーケンシング解析や公共のデータベースに存在するディープシーケンシングデータを再利用した大規模データ解析によって新規ウイルスの探索を行い、脊椎動物由来の新規ウイルスを多数同定した (**Virus Genes 2019, 2021; bioRxiv 2021** など)。さらに同定した新規ウイルスの中でも、自身では感染性のウイルス粒子を形成することのできない「サテライトウイルス」であるデルタウイルスに着目し、大規模データ解析と実験ウイルス学を組み合わせた詳細な解析を行った。その結果、種間伝播がデルタウイルスの進化の原動力の一つであることを明らかにするとともに、デルタウイルスのウイルス粒子形成に必須のヘルパーウイルスとの共進化関係を明らかにした (**Virus Evol 2021**)。

つぎに、生物のゲノムに存在するボルナウイルス由来の遺伝子配列を網羅的に検出し、比較ゲノム解析を組み合わせることによって、脊椎動物における約一億年にわたるボルナウイルス感染の歴史を明らかにした (**PNAS 2021**)。本研究は古代の RNA ウイルスの感染の歴史を網羅的に解明した初の研究であるとともに、過去のボルナウイルスは遺伝的に極めて多様であり、その宿主域は既知の現代のボルナウイルスの宿主域よりもはるかに広いことがわかるなど、現代のウイルスの研究のみからは得られないことのできないウイルスの多様性や進化に関する知見を明らかにした。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 主な雑誌論文

#### 研究項目 A01 「共進化」ユニット

A01 計画研究1：朝長（計33件：全て査読あり、主要論文10件を以下に挙げる）

1. Fujino K, Horie M, Kojima S, Shimizu S, Nabekura A, Kobayashi H, Makino A, Honda T, \*Tomonaga K. A human endogenous bornavirus-like nucleoprotein encodes a mitochondrial protein associated with cell viability. **J Virol**. JVI.02030-20, 2021.
2. Kawasaki J, Kojima S, Mukai Y, \*Tomonaga K, \*Horie M. One hundred million years history of bornavirus infections hidden in vertebrate genomes. **Proc Natl Acad Sci USA**. 118(20):e2026235118, 2021.
3. Kojima S, Yoshikawa K, Ito J, Nakagawa S, Parrish NF, Horie M, Kawano S, \*Tomonaga K. Virus-like insertions with sequence signatures similar to those of endogenous non-retroviral RNA viruses in the human genome. **Proc Natl Acad Sci USA**. 118(5):e2010758118, 2021.
4. Sakai M, Fujita Y, Komorizono R, Kanda T, Komatsu Y, Noda T, \*Tomonaga K, \*Makino A. Optimal expression of the envelope glycoprotein of orthobornaviruses determines the production of mature virus particles. **J Virol**. 95:e02221-20, 2021.
5. Yanai M, Kojima S, Sakai S, Komorizono R, \*Tomonaga K, \*Makino A. ADAR2 is involved in self and nonself recognition of Borna disease virus genomic RNA in the nucleus. **J Virol**. 94(6):e01513-19, 2020.
6. \*Komatsu Y, Takeuchi D, Tokunaga T, Sakurai H, Makino A, Honda T, Ikeda Y and \*Tomonaga K. RNA virus-based episomal vector with a fail-safe switch facilitating efficient genetic modification and induced differentiation of iPSCs. **Mol Ther Methods Clin Dev**. 14:47-55, 2019.
7. Kojima S, Sato R, Yanai M, Komatsu Y, Horie M, Igarashi M and \*Tomonaga K. Splicing-dependent subcellular targeting of Borna disease virus nucleoprotein isoforms. **J Virol** 93(5) e01621-1618, 2019.
8. Parrish NF and \*Tomonaga K. A viral (Arc)hive for metazoan memory. **Cell** 172(1-2):8-10, 2018.
9. \*Kawano S, Fujisawa H, Takada T, Shiroishi T. Sparse principal component regression for generalized linear models. **Comput. Stat. Data Anal**. 124:180-196, 2018.
10. Hirai Y, Hirano Y, Matsuda A, Hiraoka Y, Honda T and \*Tomonaga K. Borna disease virus assembles porous cage-like viral factories in the nucleus. **J Biol Chem** 291:25789-25798, 2016.

A01 計画研究2：澤（計62件：全て査読あり、主要論文10件を以下に挙げる）

1. \*Orba Y, Matsuno K, Nakao R, Kryukov K, Saito Y, Kawamori F, Loza Vega A, Watanabe T, Maemura T, Sasaki M, Hall WW, Hall RA, Pereira JA, Nakagawa S, \*Sawa H: Diverse mosquito-specific flaviviruses in the Bolivian Amazon basin. **J Gen Virol**. 102(3), 1-12, 2021.
2. \*Sasaki M, Uemura K, Sato A, Toba S, Sanaki T, Maenaka K, Hall WW, Orba Y, \*Sawa H: SARS-CoV-2 variants with mutations at the S1/S2 cleavage site are generated in vitro during propagation in TMPRSS2-deficient cells. **PLoS Pathog**. 17(1):e1009233, 2021.
3. Torii S, Orba Y, Sasaki M, Tabata K, Wada Y, Carr M, Hobson-Peters J, Hall RA, Takada A, Fukuhara T, Matsuura Y, Hall WW, \*Sawa H: Host ESCRT factors are recruited during chikungunya virus infection and are required for the intracellular viral replication cycle. **J Biol Chem**. 295(23):7941-7957, 2020.
4. \*Simulundu E, Ndashe K, Chambaro HM, Squarre D, Reilly PM, Chitanga S, Changula K, Mukubesa AN, Ndebe J, Tembo J, Kapata N, Bates M, Sinkala Y, Hang'ombe BM, Nalubamba KS, Kajihara M, Sasaki M, Orba Y, Takada A, \*Sawa H: West Nile Virus in Farmed Crocodiles, Zambia, 2019. **Emerg Infect Dis**. 26(4):811-814, 2020.
5. Kobayashi S, Yoshii K, Phongphaew W, Muto M, Hirano M, Orba Y, Sawa H, Kariwa H: West Nile virus capsid protein inhibits autophagy by AMP-activated protein kinase degradation in neurological disease development. **PLoS Pathog**. 23;16(1):e1008238, 2020.
6. Matsuno K, Kajihara M, Nakao R, Nao N, Mori-Kajihara A, Muramatsu M, Qiu Y, Torii S, Igarashi M, Kasajima N, Mizuma K, Yoshii K, Sawa H, Sugimoto C, Takada A, Ebihara H: The unique phylogenetic 1 position of a novel tick-borne phlebovirus ensures an ixodid origin of the genus Phlebovirus. **mSphere**. 13;3(3):e00239-18, 2018.
7. Orba Y, Hang'ombe BM, Mweene AS, Wada Y, Anindita PD, Phongphaew W, Qiu Y, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Eto Y, Sasaki M, Hall WW, Eshita Y, \*Sawa H: First isolation of West Nile virus in Zambia from mosquitoes. **Transbound Emerg Dis**. 65(4):933-938, 2018.
8. \*Masuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, Shimoda H, Orba Y, Muramatsu M, Sakoda Y, Takada A, Minami S, Une Y, Morikawa S, Maeda K: Fatal tickborne phlebovirus infection in captive cheetahs, Japan. **Emerg Infect Dis**. 24(9):1726-1729, 2018.
9. Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, Ebihara H: Animal models of emerging tick-borne phleboviruses: determining target cells in a lethal model of SFTSV infection. **Front Microbiol**. 30;8:104, 2017.
10. Nakao R, Abe T, Funayama S, Sugimoto C: Horizontally transferred genetic elements in the tsetse fly genome: an

alignment-free clustering approach using batch learning self-organising map (BLSOM). **BioMed Res Int.** 2016:3164624, 2016.

**A01 計画研究 3 : 松浦 (計 12 件 : 全て査読あり、主要論文 10 件を以下に挙げる)**

1. Ono C, \*Fukuhara T, Li S, Wang J, Sato A, Izumi T, Fauzyah Y, Yamamoto T, Morioka Y, Dokholyan NV, Standley DM, \*Matsuura Y. Various miRNAs compensate the role of miR-122 on HCV replication. **PLoS Pathog.** 16, e1008308, 2020.
2. Tokunaga M, Miyamoto Y, Suzuki T, Otani M, Inuki S, Esaki T, Nagao C, Mizuguchi K, Ohno H, Yoneda Y, \*Okamoto T, \*Oka M, Matsuura Y. Novel anti-flavivirus drugs targeting the nucleolar distribution of core protein. **Virology.** 541, 41-51, 2020.
3. Kusakabe S, Suzuki T, Sugiyama Y, Haga S, Horike K, Tokunaga M, Hirano J, Zhang H, Chen DV, Ishiga H, Komoda Y, Ono C, Fukuhara T, Yamamoto M, Ikawa M, Satoh T, Akira S, Tanaka T, Moriishi K, Fukai M, Taketomi A, Yoshio S, Kanto T, Suzuki T, \*Okamoto T, \*Matsuura Y. USP15 Participates in Hepatitis C Virus Propagation through Regulation of Viral RNA Translation and Lipid Droplet Formation. **J Virol.** 93, e01708-18, 2019.
4. Tamura T, Igarashi M, Enkhbold B, Suzuki T, Okamatsu M, Ono C, Mori H, Izumi T, Sato A, Fauzyah Y, Okamoto T, Sakoda Y, \*Fukuhara T, \*Matsuura Y. In Vivo Dynamics of Reporter Flaviviridae Viruses. **J Virol.** 93, e01191-19, 2019.
5. Suzuki T, \*Okamoto T, Katoh H, Sugiyama Y, Kusakabe S, Tokunaga M, Hirano J, Miyata Y, Fukuhara T, Ikawa M, Satoh T, Yoshio S, Suzuki R, Saijo M, Huang DCS, Kanto T, Akira S, \*Matsuura Y. Infection with flaviviruses requires BCLXL for cell survival. **PLoS Pathog.** 14, e1007299, 2018.
6. Mori H, \*Fukuhara T, Ono C, Tamura T, Sato A, Fauzyah Y, Wada M, Okamoto T, Noda T, Yoshimori T, \*Matsuura Y. Induction of selective autophagy in cells replicating hepatitis C virus genome. **J Gen Virol.** 99, 1643-1657, 2018.
7. Tamura T, \*Fukuhara T, Uchida T, Ono C, Mori H, Sato A, Fauzyah Y, Okamoto T, Kurosu T, Setoh YX, Imamura M, Tautz N, Sakoda Y, Khromykh AA, Chayama K, \*Matsuura Y. Characterization of recombinant Flaviviridae viruses possessing a small reporter-tag. **J. Virol.** 92, 259-273, 2018.
8. Hirano J, \*Okamoto T, Sugiyama Y, Suzuki T, Kusakabe S, Tokunaga M, Fukuhara T, Sasai M, Tougan T, Matsunaga Y, Yamashita K, Sakai Y, Yamamoto M, Horii T, Standley D, Moriishi K, Moriya K, Koike K, \*Matsuura Y. Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 114, E10782, 2017.
9. Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Shiokawa M, Mori H, Uemura K, Yamamoto S, Kurihara K, Okamoto T, Suzuki R, Yoshii K, Kurosu T, Igarashi M, Aoki H, Sakoda Y, \*Matsuura Y. Host-derived apolipoproteins play comparable roles with viral secretory proteins Erns and NS1 in the infectious particle formation of Flaviviridae. **PLoS Pathog.** 13, e1006475, 2017.
10. Ono C, \*Fukuhara T, Motooka D, Nakamura S, Okuzaki D, Yamamoto S, Tamura T, Mori H, Sato A, Uemura K, Fauzyah Y, Kurihara T, Suda T, Nishino A, Hmwe SS, Okamoto T, Tatsumi T, Takehara T, Chayama K, Wakita T, Koike K, \*Matsuura Y. Characterization of miR-122-independent propagation of HCV. **PLoS Pathog.** 13, e1006374, 2017.

**A01 公募研究 (第 1 期、第 2 期) : 佐藤 (計 27 件 : 全て査読あり、主要論文 3 件を以下に挙げる)**

1. Nakano Y, Yamamoto K, Takahashi-Ueda M, Soper A, Konno Y, Kimura I, Uriu K, Kumata R, Aso H, Misawa N, Nagaoka S, Shimizu S, Mitsumune K, Kosugi Y, Juarez-Fernandez, Ito J, Nakagawa S, Ikeda T, Koyanagi Y, Harris RS, and \*Sato K. A role for gorilla APOBEC3G in shaping lentivirus evolution including transmission to humans. **PLOS Pathogens** 16(9): e1008812, 2020.
2. Ito J, Gifford RJ and \*Kei Sato. Retroviruses drive the rapid evolution of mammalian APOBEC3 genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 117(1):610-618, 2020.
3. Yamada E, Nakaoka S, Klein L, Reith E, Langer S, Hopfensperger K, Iwami S, Schreiber G, Kirchhoff F, Koyanagi Y, Sauter D and \*Sato K. Human-specific adaptations in Vpu conferring anti-tetherin activity are critical for efficient early HIV-1 replication in vivo. **Cell Host & Microbe** 23(1):110-120, 2018.

**研究項目 A02 「共生」ユニット**

**A02 計画研究 4 : 川口 (計 17 件 : 全て査読あり、主要論文 10 件を以下に挙げる)**

1. Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, and \*Kawaguchi Y. Role of the DNA binding activity of herpes simplex virus 1 VP22 in evading AIM2-dependent inflammasome activation induced by the virus. **J. Virol.** 95: e02172-20, 2021.
2. Watanabe M, Arii J, Takeshima K, Fukui A, Shimojima M, Kozuka-Hata H, Oyama M, Minamitani T, Yasui T, Kubota Y, Takekawa M, Kosugi I, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, and \*Kawaguchi Y. Prohibitin-1 contributes to the cell-to-cell transmission of herpes simplex virus 1 via the MAPK/ERK signaling pathway. **J. Virol.** 95: e01413-20, 2021.
3. Arii J, Fukui A, Shimanaka Y, Kono N, Arai H, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y and \*Kawaguchi Y. Role of phosphatidylethanolamine biosynthesis in herpes simplex virus 1-infected cells on progeny virus morphogenesis in the cytoplasm and on viral pathogenicity in vivo. **J. Virol.** 94: e01572-20, 2020.
4. Kato A, Adachi S, Kawano S, Takeshima K, Watanabe M, Kitazume S, Sato R, Kusano H, Koyanagi N, Maruzuru Y, Arii J, Hatta T, \*Natsume T, and \*Kawaguchi Y. Identification of a Herpes Simplex Virus 1 Gene Encoding Neurovirulence Factor by Chemical Proteomics. **Nat. Commun.** 11: 4894, 2020.
5. Shibasaki M, Kato A, Takeshima K, Ito J, Suganami M, Koyanagi N, Maruzuru Y, Sato K and \*Kawaguchi Y. Phosphoregulation of a conserved herpesvirus tegument protein by a virally encoded protein kinase in viral pathogenicity and potential linkage between its evolution and viral phylogeny. **J. Virol.** 94: e01055-20, 2020.

6. Takeshima K, Arii J, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A and \*Kawaguchi Y. Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication. **J. Virol.** 93: e01290-19, 2019.
7. Sato R, Kato A, Chimura T, Saitoh SI, Shibata T, Murakami Y, Fukui R, Liu K, Zhang Y, Arii J, Sun-Wada GH, Wada Y, Ikenoue T, Barber GN, Manabe T, \*Kawaguchi Y, and \*Miyake K. Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. **Nat. Immunol.** 19: 1071-1082, 2018.
8. Arii J, Watanabe M, Maeda F, Tokai-Nishizumi N, Chihara T, Miura M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A and \*Kawaguchi Y. ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity **Nat. Commun.** 9: , 2018.
9. Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshiba T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato A, and \*Kawaguchi Y. Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication. **Cell Host & Microbe** 23: 254-265, 2018.
10. Koyanagi N, Imai T, Shindo K, Sato A, Fujii W, Ichinohe T, Takemura N, Kakuta S, Uematsu S, Kiyono H, Maruzuru Y, Arii J, Kato A and \*Kawaguchi Y. Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis. **J. Clin. Invest.** 127: 3784-3795, 2017.

**A02 計画研究 5 : 渡辺 (計 69 件 : 全て査読あり、主要論文 10 件を以下に挙げる)**

1. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujie M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Armbrust T, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJS, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori SI, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. **Proc Natl Acad Sci USA.** 117(28):16587-16595, 2020.
2. \*Watanabe T, Kawaoka Y. Villains or heroes? The raison d'être of viruses. **Clin Transl Immunology**, 2020, 9(2):e01114.
3. Mitake H, Yasuhara A, Lopes TJS, Tagawa-Sakai Y, Shimizu K, Ozawa H, Kawakami C, Morikawa S, Sugaya N, \*Watanabe T, Kawaoka Y. Comparison of the Pathogenicity in Mice of A(H1N1)pdm09 Viruses Isolated between 2009 and 2015 in Japan. **Viruses**, 12(2):155, 2020.
4. Wu L, Mitake H, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Hirimoto K, Yamayoshi S, Lopes TJS, Feng H, Sumiyoshi R, Shibata A, Osaka H, Imai M, \*Watanabe T, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 avian influenza viruses isolated from duck meat products. **Transbound Emerg Dis**, 67(2):792-798, 2020.
5. Takada K, Kawakami C, Fan S, Chiba S, Zhong G, Gu C, Shimizu K, Takasaki S, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJS, Dutta J, Khan Z, Kriti D, van Bakel H, Yamada S, Watanabe T, Imai M, \*Kawaoka Y. A humanized MDCK cell line for the efficient isolation and propagation of human influenza viruses. **Nat Microbiol.** 4:1268-1273, 2019.
6. Feng H, Yamashita M, da Silva Lopes TJ, \*Watanabe T, \*Kawaoka Y. Injectable Excipients as Novel Influenza Vaccine Adjuvants. **Front Microbiol.** 10:19, 2019.
7. Feng H, Yamashita M, Wu L, Jose da Silva Lopes T, \*Watanabe T, \*Kawaoka Y. Food Additives as Novel Influenza Vaccine Adjuvants. **Vaccines (Basel)**, 7(4):127, 2019.
8. Mukai Y, Tomita Y, Kryukov K, Nakagawa S, Ozawa M, Matsui T, Tomonaga K, Imanishi T, Kawaoka Y, \*Watanabe T, Horie M. Identification of a distinct lineage of aviadenovirus from crane feces. **Virus Genes**, 55(6):815-824, 2019.
9. \*Watanabe T, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Nakajima N, Takahashi K, Lops TJS, Ito M, Fukuyama S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Experimental infection of Cynomolgus Macaques with highly pathogenic H5N1 influenza virus through the aerosol route. **Sci Rep.** 8:4801, 2018.
10. †Imai M, †Watanabe T, Kiso M, Nakajima N, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Yamada S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Shirakura M, Takashita E, Fujisaki S, McBride R, Thompson AJ, Takahashi K, Maemura T, Mitake H, Chiba S, Zhong G, Fan S, Oishi K, Yasuhara A, Takada K, Nakao T, Fukuyama S, Yamashita M, Lopes TJS, Neumann G, Odagiri T, Watanabe S, Paulson JC, Hasegawa H, Kawaoka Y. Characterization of a highly pathogenic avian H7N9 influenza virus isolated from an infected human. **Cell Host&Microbe.** 22:615-626, 2017. (†, *equally contributed*)

**A02 公募研究 (第 1 期、第 2 期) : 小林 (計 11 件 : 全て査読あり、主要論文 3 件を以下に挙げる)**

1. Kanai Y, Onishi M, Kawagishi T, Pannacha P, Nurdin J.A, Nouda R, Yamasaki M, Lusiany T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ebina H, Ushijima H, \*Kobayashi T. Reverse genetics approach for developing rotavirus vaccine candidates carrying VP4 and VP7 genes cloned from clinical isolates of human rotavirus. **J Virol**, 95: e01374-20, 2021.
2. Kanai Y, Kawagishi T, Sakai Y, Nouda R, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, \*Kobayashi T. Cell-cell fusion induced by reovirus FAST proteins enhances replication and pathogenicity of non-enveloped dsRNA viruses, **PLoS Pathog**, 15: e1007675, 2019.
3. Kanai Y, Kawagishi T, Okamoto M, Sakai Y, Matsuura Y, \*Kobayashi T. Lethal murine infection model for human respiratory disease-associated Pteropine orthoreovirus, **Virology**, 514:57-65, 2018.

**研究項目 A03 「多様性」ユニット**

**A03 計画研究 6 : 高橋 (計 43 件 : 全て査読あり、主要論文 10 件を以下に挙げる)**

1. Sasaki R, Miyashita S, Ando S, Ito K, Fukuhara T and \*Takahashi H. Isolation and characterization of a novel jumbo phage from leaf litter compost and its suppressive effect on rice seedling rot diseases. **Viruses**. 13: Article 591, 2021.
2. Tabara M, Nagashima Y, He K, Qian X, Crosby KM, Jifon J, Jayaprakasha G, Patil B, Koiwa H. Takahashi H and \*Fukuhara T. Frequent asymptomatic infection with tobacco ringspot virus on melon fruit. **Virus Res.** 293: Article 198266, 2021.

3. Sasaki R, Miyashita S, Ando S, Ito K, [Fukuhara T](#), Kormelink R and [\\*Takahashi H](#). Complete genomic sequence of a novel phytopathogenic Burkholderia phage isolated from fallen leaf compost. **Arch Virol.** 166: 313-316, 2021.
4. Kuriyama K, Tabara M, Moriyama H, Kanazawa A, Koiwa H, [Takahashi H](#) and [\\*Fukuhara T](#). Disturbance of floral colour pattern by activation of an endogenous pararetrovirus, petunia vein clearing virus, in aged petunia plants. **Plant Journal.** 103: 497-511, 2020.
5. [\\*Fukuhara T](#), Tabara M, Koiwa H and [Takahashi H](#). Effect on tomato plants of asymptomatic infection with southern tomato virus. **Arch Virol.** 165: 11-20, 2020.
6. Tian A, Miyashita S, Ando S and [\\*Takahashi H](#). Single amino acid substitutions in the cucumber mosaic virus 1a protein induce necrotic cell death in virus-inoculated leaves without affecting virus multiplication. **Viruses.** 12: Article 91, 2020.
7. [\\*Takahashi H](#), [Fukuhara T](#), Kitazawa H and Kormelink R. Virus latency and the impact on plants. **Front Microbiol.** 10, Article 2764, 2019.
8. [\\*Fukuhara T](#). Endornaviruses: persistent dsRNA viruses with symbiotic properties in diverse eukaryotes. **Virus Genes.** 55: 165-173, 2019.
9. [\\*Takahashi H](#), Tian A, Miyashita S, Kanayama Y, Ando, S and Kormelink R. Survey of the response of 82 domestic landraces of *Zea mays* to cucumber mosaic virus (CMV) reveals geographical region-related resistance to CMV in Japan. **Plant Pathology.** 67: 1401-1415, 2018.
10. [\\*Takahashi H](#), Matsushita Y, Ito T, Nakai Y, Nanzyo M, Kobayashi T, Iwaishi S, Hashimoto T, Miyashita S, Morikawa T, Yoshida S, Tsushima S and Ando S. Comparative analysis of microbial diversity and bacterial seedling disease-suppressive activity in organic-farmed and standardized commercial conventional soils for rice nursery cultivation. **J Phytopathol.** 166: 249-264, 2018.

**A03 計画研究 7 : 鈴木 (計 10 件 : 全て査読あり)**

1. Das N, Alam MM, Zhang R, Hisano S, and [\\*Suzuki N](#). Proof-of-concept for the yadokari nature: a capsidless replicase-encoding but replication-dependent (+)ssRNA virus hosted by an unrelated dsRNA virus. **J. Virol.** JVI0046721, 2021.
2. [\\*Suzuki N](#), Aulia A, Shahi S, Hillman BI, Cornerjo C, [\\*Rigling D](#). In-tree behavior of diverse viruses harbored in the chestnut blight fungus, *Cryphonectria parasitica*. **J. Virol.** 95(6):e01962-20, 2021.
3. Honda S, Ana Eusebio-Cope A, Miyashita S, Yokoyama A, Aulia A, Shahi S, [Kondo H](#), and [\\*Suzuki N](#). Establishment of *Neurospora crassa* as a model organism for fungal virology. **Nat Commun.** 11(1):5627, 2020. (featured in the Highlights of the Microbiology and Infectious Disease Section)
4. Sato Y, Shamsi W, Jamal A, Bhatti MF, [Kondo H](#), and [\\*Suzuki N](#). Hadaka virus 1: A capsidless 11-segmented (+)RNA virus from a phytopathogenic fungus *Fusarium oxysporum*. **mBio.** 11(3):e00450-20, 2020.
5. Bian R, Andika IB, Pang T, Lian Z, Wei S, Niu E, Wu Y, [Kondo H](#), Liu X. and [\\*Sun L](#). Facilitative and synergistic interactions between fungal and plant viruses. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 117(7):3779-3788, 2020.
6. Andika IB, [Kondo H](#), and [\\*Suzuki N](#). Dicer functions transcriptionally and post-transcriptionally in a multilayer antiviral defense. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 116(6):2274-2281, 2019.
7. Wei S, Bian R, Andika IB, Niu E, Liu Q, [Kondo H](#), Yang L, Zhou H, Pang T, Lian Q, Wu Y, Liu X. and [\\*Sun L](#). Symptomatic plant viroid infections in phytopathogenic fungi. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 116(26):13042-13050, 2019.
8. Chiba S, Jamal A, and [\\*Suzuki N](#). First evidence for internal ribosomal entry sites in diverse fungal virus genomes. **mBio.** 9(2):e02350-17, 2018. (featured in the Research Highlights of Nat Microbiol Rev 16, 330 <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0011-6>).
9. Arjona-Lopez JM, Telengech P, Jamal A, Hisano S, Kondo H, Yelin MD, Arjona-Girona I, Kanematsu S, Lopez-Herrera C, and [\\*Suzuki N](#). Novel, diverse RNA viruses from Mediterranean isolates of the phytopathogenic fungus, *Rosellinia necatrix*: insights into evolutionary biology of fungal viruses. **Environ Microbiol.** 20(4):1464-1483, 2018.
10. Andika IB, Jamal A, [Kondo H](#), and [\\*Suzuki N](#). SAGA complex mediates the transcriptional up-regulation of antiviral RNA silencing. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 114(17):E3499-E3506, 2017.

**A03 計画研究 8 : 長崎 (計 15 件 : 全て査読あり、主要論文 10 件を以下に挙げる)**

1. Sadeghi M, [Tomaru Y](#), [\\*Ahola T](#). RNA Viruses in Aquatic Unicellular Eukaryotes. **Viruses.** 13, 362, 2021.
2. [\\*Tomaru Y](#), Yamaguchi H, Miki T. Growth Rate-dependent Cell Death of Diatoms due to Viral Infection and Their Subsequent Coexistence in a Semi-continuous Culture System. **Microbes and Environments.** 36, ME20116, 2021.
3. Takahashi, M, Wada, K, Takano, Y, Matsuno, K, Masuda, Y, Arai, K, Murayama, [M, Tomaru, Y, \\*Nagasaki, K](#). Chronological distribution of dinoflagellate-infecting RNA virus in marine sediment core. **Sci Total Env.** 770, 20, 2021.
4. Endo H, Blanc-Mathieu R, Li Y, Salazar G, Henry N, Labadie K, de Vargas C, Sullivan MB, Bowler C, Wincker P, Karp-Boss L, Sunagawa S, [\\*Ogata H](#). Biogeography of marine giant viruses reveals their interplay with eukaryotes and ecological functions. **Nat Ecol Evol.** 4, 1639-1649, 2020.
5. Kaneko H, Blanc-Mathieu R, Endo H, Chaffron S, Delmont TO, Gaia M, Henry N, Hernández-Velázquez R, Nguyen CH, Mamitsuka H, Forterre P, Jaillon O, de Vargas C, Sullivan MB, Suttle CA, Guidi L, [\\*Ogata H](#). Eukaryotic virus composition can predict the efficiency of carbon export in the global ocean. **iScience.** 24, 102002, 2020.
6. Prodinger F, Endo H, Gotoh Y, Li Y, Morimoto D, Omae K, Tominaga K, Blanc-Mathieu R, Takano Y, Hayashi T, [Nagasaki K](#), [\\*Yoshida T](#), [\\*Ogata H](#). An Optimized Metabarcoding Method for Mimiviridae. **Microorganisms.** 8, 506, 2020.
7. Aramaki T, Blanc-Mathieu R, Endo H, Ohkubo K, Kanehisa M, Goto S, [\\*Ogata H](#). KofamKOALA: KEGG Ortholog assignment based on profile HMM and adaptive score threshold. **Bioinformatics.** 36, 2251-2252, 2020.

8. Nishiyama H, Endo H, Blanc-Mathieu R, \*Ogata H. Ecological Structuring of Temperate Bacteriophages in the Inflammatory Bowel Disease-Affected Gut. **Microorganisms**. 8, 1663, 2020.
9. \*Tomaru Y, Toyoda K, Kimura K. Previously unknown ssDNA molecules co-occurring with CdebDNAV infecting the marine planktonic diatom *Chaetoceros debilis*. **Phycological Research**. 68, 269-276, 2020.
10. \*Tomaru Y, Kimura K. Novel protocol for estimating viruses specifically infecting the marine planktonic diatoms. **Diversity**. 12, 225, 2020.

**A03 公募研究（第1期、第2期）：岩見（計30件：全て査読あり、主要論文3件を以下に挙げる）**

1. Kim KS, Ejima K, Iwanami S, Fujita Y, Ohashi H, Koizumi Y, Asai Y, Nakaoka S, Watashi K, Aihara K, Thompson RN, Ke R, Perelson AS and \*Iwami S. A quantitative model used to compare within-host SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV dynamics provides insights into the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2, **PLoS Biol**, 19(3):e3001128, 2021.
2. Wakita, Diekmann O, \*Iwami S, and Watashi K. Should a viral genome stay in the host cell or leave? A quantitative dynamics study of how hepatitis C virus deals with this dilemma, **PLoS Biol**, 18:e3000562, 2020.
3. Kim KS, Kondoh K, Asai Y, Takada A, \*Iwami S. Modeling the efficiency of filovirus entry into cells in vitro: Effects of SNP mutations in the receptor molecule, **PLoS Comp Biol**, 16(9):e1007612, 2020.

**【書籍】**

- 河岡義裕編「ネオウイルス学」集英社 2021年

**【主催、共催したシンポジウム】**

- 2016年度：ネオウイルス学領域キックオフシンポジウム（一般公開）（主催）、第8回グローバルウイルスネットワーク会議（共催）を開催
- 2017年度：第16回あわじしま感染症・免疫フォーラム（共催）、第65回ウイルス学会学術集会ネオウイルスシンポジウム（共催）、The 6<sup>th</sup> China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza Viruses（共催）
- 2018年度：第17回あわじしま感染症・免疫フォーラム（共催）、第66回日本ウイルス学会学術集会（共催）
- 2019年度：第18回あわじしま感染症・免疫フォーラム（共催）、第67回日本ウイルス学会学術集会（共催）、The 15th International Congress on Thermophiles（共催）、Asian Mycological Congress 2019（共催）

**【特許出願】**

- 川口寧・有井潤「新規ウイルス増殖阻害剤」特願2020-158247、出願日：2020年9月23日
- 高橋英樹、佐々木稜太、安藤杉尋、宮下脩平（東北大学）「有機資材からのフェージの分離方法とジャンボフェージを用いた植物病害防除法」特願2020-151404 (T20-032)、出願日：2020年9月9日
- 外丸裕司、羽野健司、山口晴生、長崎慶三「植物プランクトン個体群の増殖挙動予測方法及び当該方法を実施するキット」特願2021-016798、出願日：2021年2月4日
- 長崎慶三「検出方法、検出基板、及び検出キット」特願2021-16505、出願日：2021年2月4日
- 長崎慶三、竹岡敬和、入江崇、和田啓「ウイルスモニタリング方法、ウイルス濃縮装置、及び、ウイルス検出システム」特願2020-104738、出願日：2020年6月17日
- 加藤健太郎、大川和久、升水紀郎（以上発明者）「防除用製剤、並びに土壌処理方法」特願2019-85952、田村製薬、三菱ケミカルフーズ（以上出願人）2019年4月26日

**【ホームページ等】**

- 領域ホームページ：<http://neo-virology.org>、Facebook (<https://www.facebook.com/neovirology/>)、Twitter (<https://twitter.com/Neovirology>)、インスタグラム (<https://www.instagram.com/neovirology/>)

**【アウトリーチ活動】**

- (一般公開セミナー&オープンラボ) 河岡義裕. ラブラボ2016, ラブラボ2017 東京大学医科学研究所 2016年8月2日; 2017年8月2日; 2018年8月3日; 2019年7月29日
- (市民講座) 朝長啓造. ウイルス感染とは何かー攻防と共生の歴史ー. 朝日カルチャーセンター講演, 大阪, 2020年10月10日
- (一般公開)喜田宏, 鈴木定彦, 澤洋文, 川口寧, 松浦善治, 飯田哲也, 加藤健太郎. 感染症克服を目指したオールジャパン戦略. サイエンスアゴラ 2018, 2018.
- (市民講座) 澤洋文. 人獣共通感染症克服に向けたアプローチ. 第57回 知の拠点セミナー, 2016年12月17日, 京都大学東京オフィス (東京都)
- (中高生向け授業) 渡辺登喜子. 東大医科研中高生見学会における講義 2016年7月~2019年12月まで、合計24回
- (高校生向けオンライン Science School) 鈴木信弘. 「ウイルスと生きる：SARS-CoV-2」、「君の科学が芽生える日」2020年10月24日、11月21日

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え、ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明することを目指す。A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究項目について、計画研究の内容や連携状況を以下に示す(図2)。

【A01 共進化ユニット】(計画研究班：朝長、澤、松浦；公募研究班は図2を参照)

本ユニットでは、ウイルスと宿主の共進化に関わる分子基盤の解明を目指して、宿主動物に内在化しているウイルス由来配列を対象に、哺乳動物ゲノム(朝長)や節足動物ゲノム(澤)の網羅的検索とその多様性の解析を進めている。朝長は、公募班の中川、堀江、岩見、牧野、野田らと連携して、内在性ボルナウイルスの系統樹解析、内在性ボルナウイルスの機能解析と進化解析等を行い、宿主とウイルスの共進化の過程の一端を明らかにした(Sci Rep 2016; J Virol 2020; 2021; Virus Genes 2021; PNAS 2021a, 2021b)。澤は、計画班の松浦、渡辺および公募班の中川らと連携して、国内外の節足動物媒介性ウイルスおよび内在性ウイルスのスクリーニングを行い、節足動物の保有するウイルスゲノムの系統樹解析の結果を報告している(JBC 2020; JGV 2021)。公募班の佐藤は、公募班の中川、岩見らと連携して、レンチウイルスと哺乳類の内因性免疫因子の共進化・進化的軍拡競争のメカニズムの一端を明らかにした(J Gen Virol 2018; J Gen Virol 2018; Retrovirology 2018; PLoS Pathog 2017; Cell Host Microbe 2018)。

【A02 共生ユニット】(計画研究班：川口、渡辺；公募研究班：公募研究班は図2を参照)

本ユニットでは、ウイルスと宿主生物との共生メカニズムの解明や、ウイルス共生による宿主の生命活動の変化を明らかにするために、多様な宿主とウイルスを対象として、研究を行っている。川口は、ヒトに感染するウイルスとして、単純ヘルペスウイルス(HSV)を中心に研究を進めている。川口は、朝長との連携によって、ヘルペスウイルスの新規アライメントプログラムを開発し、新規 HSV 遺伝子を同定し、さらにこの遺伝子産物が、宿主との共生維持機構に関与することを明らかにした(Nat Commun 2020)。渡辺は、計画班の澤、および、公募班の中川、堀江らと連携して、野生動物からの試料採取、およびパイローム解析を行い、新規ツルアデノウイルスを同定した(Virus Genes 2019)。公募班の小林は、計画班の松浦との共同研究により、コウモリに感染するネルソンベイレオウイルス(NBV)などのレオウイルスの複製メカニズムの解析を行い、その成果を報告した(Virology 2018; PLoS Pathogen 2019)。

【A03 多様性ユニット】(計画研究班：高橋、鈴木、長崎；公募研究班：公募研究班は図2を参照)

本ユニットでは、多様なウイルスの新規増殖メカニズムの解析、および、宿主生物や生態系における役割を解明するために、植物(高橋)・菌類(鈴木)・藻類(長崎)に感染するウイルスを中心として、多様なウイルス-宿主間の感染・共存機構の解析研究を行っている。高橋は、計画班の鈴木と連携して、菌類のウイルス感染防御に関わるダイサーの解析を進めた(Fungal Genet Bio 2021)。鈴木は、公募班の兵頭、本田とともに、植物ウイルスや菌類ウイルスに関する共同研究を行っており、研究成果を論文発表している(PNAS 2017; Nat Commun 2020)。長崎は、公募班の吉田、望月と連携して、吉田が開発した一本鎖 DNA ウイルスを標的とする解析技法を用いて、東北沖表層堆積物サンプルから一本鎖 DNA を回収し、定量的メタゲノム解析を行った(Front Microbiol 2018)。

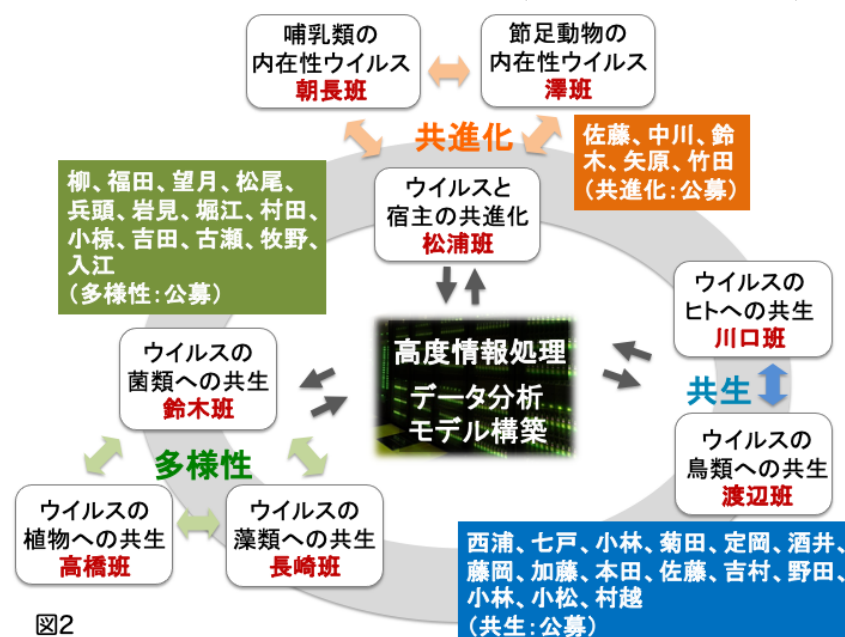


図2

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

本領域において、「ウイルス生態システム制御学＝ネオウイルス学」という全く新しい概念に基づく学術領域を創出するという目標を達成するためには、各研究班の研究を滞りなく遂行するとともに、研究者間の密接な連携を促進して、領域全体の研究を加速度的に発展させることが重要となる。総括班は、強力なリーダーシップを持って領域研究全体を統括し、研究推進を図った。以下に、総括班の活動状況と併せて、研究費の使用状況について述べる。

### 【設備等の活用状況】

総括班経費を用いて、次世代型スーパーコンピュータシステム・SHIROKANE（演算性能 550 TFLOPS、ストレージ容量 30PB）を利用したビックデータの高速処理体制を整備し、高度情報処理支援を行なった。総括班（担当：川野）のサポートのもと、41名の領域班員が SHIROKANE を利用した。また利用者同士が Slack などでの情報共有を行なったことにより、滞りなく SHIROKANE を活用することができた。スパコンを利用した解析研究は、領域内のドライ研究者-ウェット研究者間の連携を促進しており、論文・学会発表といった成果に表れている。

本領域では、内在性ウイルス様遺伝子配列の探索、バイローム解析による新規ウイルスの探索、ウイルスの共生による宿主の微生物叢解析など、次世代シーケンサーを用いた解析を行なった。総括班では、ゲノム解読支援を行なった。総括班は、澤班および高橋班の有する次世代シーケンサーを用いて、ゲノム情報の高速解読を提供する枠組みを支援した（高橋は、本領域の研究経費によって、MiSeq を購入し、領域研究に活用した）。これらの仕組みを利用して、川口（共生：計画）は、新規 HSV 遺伝子を同定し、さらにこの遺伝子産物が、宿主との共生維持機構に関与することを明らかにした(Nat Commun 2020)。新規 HSV 遺伝子が発見されたのは、実に 13 年ぶりのことであり、非常にインパクトのある研究成果と言える。

本領域では、ウイルスの多様性を解明するために、様々なウイルスの形態学的解析を行なった。総括班（担当：河岡）が電子顕微鏡を用いた解析研究を支援した。村田（多様性：公募）及び野田（多様性：公募）は、クライオ電顕および走査電子誘導率顕微鏡を用いた特殊な解析技術を有しており、領域内において広く共同研究を行い、様々なウイルスの構造解析を行い、領域研究の推進を図った。

### 【研究費の効果的使用】

領域研究を円滑かつ効率的に発展させるために、総括班は、研究活動支援、領域会議や学会等の開催、若手研究者の支援、広報活動による国民への情報発信などの活動に、総括班経費を充当した。

**研究活動支援：**次世代型スパコン・SHIROKANE を利用したビックデータの高速処理体制を整備した。また各計画研究班においてトレーニングコースを設置し、特殊な実験方法などの技術講習会を行った。領域内研究の連携や推進に大きく貢献したと評価できる。

**領域会議や学会等の開催：**本研究期間中に、領域会議 8 回、及び総括班会議を 11 回実施した。令和 3 年 1 月の総括班会議及び領域班会議では、新型コロナウイルスのため、Zoom Webinar を用いたリモート会議を開催した。また Webex 会議システムを利用して、月に一度の定例会を開催した。これらの会議では、活発な議論が展開され、共同研究や技術提供が活性化されるとともに、領域内の研究者間の有機的な連携が強化された。外部評価委員ならびに学術審査官にもご意見を伺いつつ、本領域の方向性等を頻繁に検討し反映させることによって、本領域の推進を図ることができた。

また本領域は、多くの研究集会を主催・共催しており、平成 28 年 9 月にネオウイルス学領域キックオフシンポジウム（一般公開：東京）、平成 29 年 9 月に第 16 回あわじしま感染症・免疫フォーラムを主催した。また第 8 回グローバルウイルスネットワーク会議（H28 年 10 月）、The 6<sup>th</sup> China-Japan



Bilateral Symposium on All Influenza Viruses (H29年3月)を共催し、国際的な研究者コミュニティに「ネオウイルス学」を認知させた。平成29年10月の第65回日本ウイルス学会学術集会(大阪)、平成30年には、第17回あわじしま感染症・免疫フォーラム、および第66回日本ウイルス学会学術集会、令和元年には、第18回あわじしま感染症・免疫フォーラム、第67回日本ウイルス学会学術集会、The 15th International Congress on Thermophiles、Asian Mycological Congress 2019を共催することにより、新たな共同研究を促し、より広い地域における研究拠点の展開を進めた。海外から卓越した研究者を講師として招聘することによって、情報交換を促進し、また新たな共同研究を開始した班もあった。

**若手研究者の支援：**最先端研究を行う先進諸国への若手研究者の中長期的派遣の支援として、米国でのNanopore Community Meeting 2016での最先端技術研修(1名)、第36回アメリカウイルス学会年会(ASV2017)への参加と研究打ち合わせ(2名)、オランダ王国・ワーゲニンゲン大学における共同研究実施(1名)において、総計4名の若手研究者を海外に派遣して、国際的な交流を促し、また専門的な知識を深めさせた。平成30年度には、アフリカのシエラレオネに、サンプル収集のため、計画研究班の若手研究者を2名派遣した。令和元年度には、南米のボリビア共和国に生息する節足動物の採集とウイルス調査を目的として、計画研究班の若手研究者を2名派遣して、サンプルの収集を実施させた。本活動には、計画研究班からさらに2名の研究者も参加して、蚊、ダニを採集した。また、本活動によるガブリエル・レネ・モレノ国立自治大学のJuan Antonio Pereira博士との共同研究に基づいて、計画研究班の若手研究者の研究室に所属する大学院生が、文部科学省の官民協働海外留学創出プロジェクト「トビタテ！留学JAPAN」を活用し、ガブリエル・レネ・モレノ国立自治大学に短期留学を実施し、現地での共同研究を推進した。

**広報活動：**平成28年9月に領域ホームページを開設した(<http://neo-virology.org>)。本領域の研究活動を国民に広く発信するため、ホームページ/フェイスブックページ/ツイッターにおいて、領域活動に関する記事を公開した。フェイスブックページとツイッターフォロワー数は数百名に上る。また、領域の研究内容の概説を掲載したニュースレターを6回発行した。さらに一般向けに集英社より「ネオウイルス学」を刊行した。

#### 【領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究】

領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究は、総括班、国際活動支援班、川口班、渡辺班、高橋班である。総括班は、領域班会議の実施、および研究成果取りまとめのため、12ヶ月延長をする。国際活動支援班は、令和2年度に開催予定だった国際シンポジウムを、令和3年度に開催し、研究成果取りまとめのため、12ヶ月の延長となった。川口班は、令和2年9月頃、新型コロナウイルス感染症により、代替不能な研究協力者の協力が困難となったため、研究成果のとりまとめ時期を含めHSV潜伏感染による免疫応答の解析およびHSVの潜伏感染維持機構の解析が7ヶ月延長となった。渡辺班は、実地調査、ウイルスメタゲノム解析、ウイルス実験、研究協力者との議論、研究の取りまとめを行うため、12ヶ月間延長した。高橋班は、新型コロナウイルス感染症により、予定計画通りに研究を進めることができなかつたため、研究成果のとりまとめ時期を含めて、期間を延長することとなった。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

### 【本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果】

本領域研究では、自然界における未だ知られざるウイルスの役割を詳細に解明するという目的達成のため、計画研究班は、ウイルス学だけではなく、細胞生物学・動物生態学・植物生理学・分子生物学・システム生物学・分子遺伝学・環境生態学・情報工学等の学問分野をリードする研究者を集め構成した。さらに公募研究班による補完により、それぞれの専門の学問分野を融合させつつ、領域研究を推進することによって、「ウイルス生態システム制御学」という新しい概念に基づいた学術領域「ネオウイルス学」を創成するに至ったと考える。

「共進化」ユニットでは、内在性ウイルス配列の網羅的検索と機能解析や、宿主とウイルスの共進化のメカニズム解析を行なった。大きな成果として、内因性ウイルス配列が、抗ウイルス活性を発揮すること、進化過程で宿主の機能因子として外適応していることが示された。宿主との共進化におけるウイルス内在化の役割を明らかにしたものであり、ウイルス学界に大きなインパクトを与えた。

「共生」ユニットでは、ウイルスと宿主との共生メカニズムの解析研究を進めた。ウイルスの潜伏感染により、宿主の生活習慣病に関わるストレスが緩和されるという感染享受を示す知見を得た。また不顕性感染を起こしている個体での免疫応答の詳細を明らかにした。これらの研究成果はネオウイルス学の創成に大いに貢献するものである。

「多様性」ユニットでは、多様なウイルスと宿主の相互作用の解析研究等を行なっている。これまでに、植物の内在性ウイルスが宿主の生命活動に関与することや、ウイルスと宿主菌との平和的共存にはRNAサイレンシングが関与することなどが示唆されている。また異種のウイルスの外被タンパクを利用して成熟するウイルスや、菌類に感染し増殖する植物ウイルスが見つかり、これまでのウイルス学の概念を覆すような成果を上げている。さらに、海洋に存在するウイルスが生物炭素ポンプを制御しているという説（生物炭素ポンプの「ウイルス制御説」）を強く裏付ける研究成果を得ており、地球生態系におけるウイルスの知られざる役割の一端の解明につながっている。

以上、本領域研究によって、自然界における未だ知られざるウイルスの役割の一部が解明されつつあり、その研究成果は国際学術誌にて報告されている。領域全体としての発表論文（国際学術誌、査読あり）を見ると、2016年度に28報、2017年度に103報、2018年度に104報、2019年度に143報、2020年度に194報と、その数は年を追うごとに大幅に伸びており、「ネオウイルス学」領域が順調に進捗し、期待以上の成果を挙げたことを示している。また本領域のコンセプト及び研究内容を広く発信するべく、総説2報（Virus Res 2019; Clin Transl Immunology 2020）を発表するとともに、一般向けに集英社より「ネオウイルス学」を刊行した。

### 【応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択した理由、またどの程度達成できたか】

一般的にウイルスは、生物に感染して病気を引き起こす「病原微生物」として認識されることが多く、従来のウイルス学は、ウイルスの増殖や宿主に感染して病気を起こす機構を解明する学問であった。しかし最近の研究から、自然界には我々の予想を遥かに超える数のウイルスが存在しており、多くのウイルスが宿主において病気を起こすことなく共存していることが分かってきた。また、これまで宿主にとってデメリットであると信じられてきたウイルスの不顕性感染が、細菌感染や癌の発症に対して予防効果を示すという最近の研究結果は、ウイルス学における既成概念を大きく覆した。しかしながら、生態系におけるこれらのウイルスの役割は、ほとんど分かっていない。そこで、本研究領域では、『ウイルスを地球生態系の重要構成要素の一つとして捉え、エコ・スフィアにおいてウイルスが果たす未知なる役割を解明すること』を目指す。以上のことから、本提案は従来にない全く新しい概念に基づく学術領域を生み出す研究であると考え、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」に該当すると判断した。本領域研究期間で得られた成果は、計572件の論文（国際学術誌、査読あり）として報告しており、当初の計画以上の成果を上げることができたと思われる。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

領域の推進・発展には、次世代の研究者の育成が必須である。本領域では若手研究者を育成するため、以下のような取り組みを行った。

### 1) 若手研究者の領域内研究への積極的な取り込み

公募研究として、若手研究者による独創性の高い研究提案を数多く受け入れた（第1期では21名のうち40歳以下が14名であり、第2期では23名のうち40歳以下が14名であった）。領域代表や計画研究代表者らによる研究指導や若手研究者との領域内の共同研究の促進等の活動を通じて、人材育成を図った。

また大学院生、博士研究員、助教等の若手研究者を、分担研究者、連携研究者、協力研究者として領域の研究プロジェクトに参画させると共に、領域班会議や学会等への積極的な参加を促した。領域班会議では、研究成果の発表や他の班の様々な研究者との交流を通じて、自分の担当している研究が、領域班でどのように評価され、今後どのような展開が必要かなどを真剣に考えることができるため、若手研究者にとっては貴重な機会であると考えられる。また領域班会議では、大学院生やポスドクたち若手研究者が「ウイルス学維新：10年後を目標とした新しい研究提案」など斬新的な企画を行なった。さらに若手研究者が中心となって、「ウイルス学若手ネットワーク」を設立し、2020年12月18-19日にオンラインで「ウイルス学若手研究集会」を開催した。また第11回領域班会議の研究成果報告会においては、10名程度の若手研究者が全ての演題の座長を務め、活発な議論を展開した。これらの試みは、班員間の連携を深めるだけでなく、若手研究者の育成にもつながり、ネオウイルス学の今後の研究展開に大いに役立つことが期待される。

### 2) 若手研究者の海外派遣支援

平成28年11月末から12月に、米国のニューヨークで開催された、Oxford Nanopore Technologies(ONT)社が主催する、持ち運びが可能である次世代シーケンサーNanoporeについての講習会「Nanopore Community Meeting 2016」および、Nanopore Communityメンバー向けに開かれた技術講習Workshopに、北海道大学の中尾博士を参加させ、最新の技術を修得させた。平成29年11月1日から29日間にわたり、東北大学大学院農学研究科の高橋班の宮下助教を、糸状菌の分野で、世界をリードする研究者であるオランダ王国・ワーゲニンゲン大学のThomma教授の研究室に派遣し、Verticillium属菌のRNA-seqデータの解析を実施させた。本活動により、今後の継続的な共同研究関係が構築できた。またアフリカ・シエラレオネ、南米のボリビアやブラジルへ、若手研究員数名を派遣し、野生動物や節足動物からの試料採取、および現地の研究者との共同研究の足掛かりを構築させた。

### 3) 領域内の若手研究者のキャリアアップ

領域内での異分野交流促進・人材育成のため、高橋班の研究室にて博士号を修得した佐藤有希代博士が、平成30年4月より鈴木班の博士研究員に、澤班の研究室で博士号を修得した鳥居志保博士が、松浦班の博士研究員に、さらに川口班の研究室にて博士号を修得した播磨勇人博士が、平成29年4月より、澤班が参画するザンビア拠点の研究員となった。さらに、公募班の佐藤佳博士（元京都大学・講師）が東大医科研感染症国際センター（センター長：河岡）の准教授に、七戸新太郎博士（元帯広畜産大学・特任助教）が長崎大学感染症共同研究拠点助教に、矢原耕史博士（国立感染症研究所）が主任研究官から室長に、澤班の研究分担者である松野啓太博士（北海道大学獣医学研究院・特任講師）が同大学人獣共通感染症リサーチセンターの講師に、澤班の研究協力者である草木迫浩大博士（学振PD）が北里大学獣医学部の助教に、佐藤班の大学院生だった伊東潤平博士が博士研究員を経て佐藤研究室において特任助教に昇任した。また村田班の研究協力者である宋致弘博士が生理学研究所・生命創成探究センターの特任助教に、Ray Burton-Smith博士が同センターのフェローに昇任した。さらに公募班の岩見班の研究室に所属する若手研究者3名がそれぞれ助教、特任助教、特任講師に昇任している。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 【上田一郎：北海道科学技術総合振興センター・シニアフェロー】

従来のウイルス学は、ウイルス感染症を制圧するために、動植物に感染して病気を起こすウイルスの増殖メカニズムや病原性発揮機構の解析が行われてきた。これに対して、『ネオウイルス学』領域においては、感染しても症状を表さないウイルスも含めて、自然界（生態系）においてウイルスがどのような役割を担い、さらに宿主とどう相互作用しているかを研究の柱に据えたユニークな領域となった。本領域では、共進化、共生、多様性をキーワードに、宿主とウイルスとの関係性を紐解く研究を進めて、着実な成果をあげ、人、動物、植物、藻類、菌類などを対象として、広く生物学すなわち病理学、生理学、生態学、遺伝学に新しい研究の切り口を示すことが出来た。

本領域では、動物ウイルスだけではなく、植物や菌類に感染するウイルスや水圏ウイルスを専門とする研究者を計画研究班に配置しており、生態系におけるウイルスの役割を調べるためには非常にバランスのとれた研究体制となっている。植物ウイルスの研究では、今までのウイルスの概念を覆すような成果も上げている。即ち、異種のウイルスの外被タンパクを利用して成熟するウイルスや、菌類に感染し増殖する植物ウイルスが見つかった。

計画研究でカバーしきれない部分については、特にデータサイエンスや構造解析を専門とする若手研究者を数多く公募班員として配置することによって、領域研究を補完している。特にウイルスゲノムのビッグデータを活用した研究を、領域長のリーダーシップのもとで、共同研究を通じて推進したことは大きな成果である。

若手の公募班員が計画研究班の指導を受けながら研究を進めたり、計画研究班の研究を異分野の公募班員がサポートしたり、公募班員同士の共同研究が新たに始まったりと、領域内における共同研究も活発に行われており、それらの研究成果が学会発表や論文発表として現れている。また研究者の海外派遣支援なども積極的に支援しており、例えば、高橋班と鈴木班からは数名の若手研究者が海外に派遣され、菌類ウイルス学分野において海外との共同研究を進めている。以上のように、本領域における領域内連携や人材育成に関する取り組みは、高く評価することができ、彼らが将来の関連研究領域を推進する中心的な人材となることを確信する。

### 【永田俊：東京大学大気海洋研究所・教授】

『ネオウイルス学』領域では、病気を起こす病原ウイルスのみを対象としたウイルス学とは異なり、生物に感染しても症状を発することのないウイルスにも焦点を当てて、研究を行なっている。本領域を推進することで、従来のウイルス学では知り得なかった「生態系構成因子としてのウイルスの役割・機能」、ひいては「ウイルスの存在意義」の解明が期待できる。本領域には、ウイルス学分野だけでなく、細胞生物学、分子生物学、植物生理学、分子遺伝学、システム生物学等の分野に造詣の深い研究者が計画研究班および公募研究班を構成しており、異分野融合研究の推進を図った。また領域内でトレーニングコースを開催し、特殊な実験技術などの講習会を行なった。特に、長崎班が開催する「FLDS法を用いたdsRNA探索技術」のトレーニングコースの需要は高く、多くの若手研究者が参加し、技術習得に加えて、他の班の研究者との交流を深める場としても優れており、このコースからいくつかの共同研究が開始され、多くの研究成果を生み出した。このように、トレーニングコースを通じて、領域内の連携や人材育成に努めている点は高く評価できる。また年に2回行なってきた領域班会議は、領域代表者である河岡、計画研究班、そして若手研究者を中心とした交流により、研究ネットワークが大きく広がる場として優れていた。本領域は、元気が良く優秀な若手研究者が多く育成されており、彼らが旧来の学問分野や学会のしがらみを越えて、実質的な新しい共同研究を生み出している点は、この領域の大きな成果の一つとして評価できると考える。

自然界でのエネルギー流や物質循環と生物の相互作用を包括する生態系という枠組みにおいて、ウイルスの持つ役割というのは国際的にも関心度が高い。それにも関わらず、そのような研究のコミュニティーが、医学系・農学系のウイルス学とインタラクトしながら研究を進めるといえるのは、世界的にみても例のないことだと思われる。本領域の研究推進によって、欧米の真似事や追従でない、我が国発のユ

ニークな研究成果につながっていることは評価に値する。

### 【田代眞人先生（国立感染症研究所・名誉所員）】

新しい研究領域としての『ネオウイルス学』の設立は、特定の限られた宿主に対する病原体としての伝統的なウイルスの位置付けを超えるものである。従来のウイルス学は、宿主細胞や個体に対する病原体という「悪玉」ウイルスの一側面を注視し、その性状を解明して、疾患の予防、治療方法の確立と感染症の制御・制圧を目的とする研究領域であった。一方、病原性以外のウイルスとしての独自性や多様性が明らかになるに伴い、地球生命体全体におけるウイルス本来の存在意義に関する問いかけもなされるようになり、役に立つ「善玉」ウイルスの概念も提唱されてきた。

ネオウイルス学は、このような人間中心の価値観に基づく評価・判断を克服し、宿主域の違いに基づいた縦割りの従来のウイルス学の概念を修正・打破して、動物・植物・原核生物等の区別や種の壁を越えた幅広い宿主域にまたがるダイナミックな遺伝子供与体としての横のつながりを研究対象とし、地球生命体全ての発生・進化・多様性・維持・機能発現と調節等に関わるウイルスの役割・意義を究明するという、新たなウイルス学の根本概念を修正・確立するというパラダイムシフトが目的である。これにより、従来からの病原ウイルス学の飛躍的發展はもとより、全ての地球生命体を対象とした生物学全体の包括的理解という、全く新しい研究視点を確立するものと期待される。従って、5年間で問題が解決されることはありえない。焦って、近視眼的な実績をあげる落とし穴に落ちることなく、将来にわたる新たなウイルス学の確立という長期的な展望のもとに着実に研究を進めることが重要と考える。

本領域では、領域全体の研究目的とそれを実施するためのすべての研究計画を共有し、その達成のために、全体の中での各研究班の位置づけと役割分担、具体的な協力内容を明確化して、各自の研究計画に沿った研究を実施する。領域班会議や月に一度の定例会での報告を通じて、研究結果の共有、評価、計画修正という効率よい研究推進体制が確立された。全く新規の学問分野であることから試行錯誤は避けられないが、このような問題解決型の共同研究体制は、非常に大きなインパクトを持ち、他の研究分野に対しても良いモデルとして強い刺激を与えるものとして他の研究分野への応用も期待される。このような問題解決型の研究体制の確立に加えて、領域内での共同研究の推進や若手研究者の積極的な領域研究への参画によって、領域研究は活発化されている。それらの成果が、数多くの論文発表に結びついていると考えられる（国際学術誌の論文572件；査読あり）。更に、ネオウイルス学の概念を諸外国の多くの研究者にも積極的に発信し、一流研究者との共同研究や人材交流等を推進することにより、国際的にも新領域の研究分野に関する多くの刺激・影響を与えてきた先駆的な意義は大きい。また本領域は、研究成果の国民への発信として、オープンラボ、市民公開講座、小中高生に向けた講義、マスメディアを通じた情報還元など数多くのアウトリーチ活動や、研究班員による一般向けの啓発書の刊行などを行っている点についても高く評価できる。

特記すべきは、研究期間の途中で新型コロナウイルスが出現したために、本研究班員のほとんどがこの新型コロナウイルスの研究に重点を置かざるを得なくなったことである。その中で、本研究班は、新研究領域の設立基盤と目的に沿った独自の多面的かつ総括的アプローチを駆使して、既存の病原ウイルス学の壁を破る多くの新たな重要な知見を公表するとともに、新たな診断・治療・予防方法の創造に関する基盤を確立しつつあり、ネオウイルス学の概念とその意義が、旧来の病原ウイルス学の領域に対しても従来の方法論を超えた大きな貢献を果たすことが明確となった。更に地球環境には膨大な未知ウイルスの存在が示されたことから、それらに関する普遍的・総括的な理解を通して、地球上のすべての生命体の発生・進化・多様性・維持・機能発現と調節等に関わるウイルスの新たな役割と意義の解明が期待される。

以上より、本領域における研究は着実に進行しており、5年間の研究期間内に当初の研究目的が達成されたと判断される。更に予想を超えた多くの新知見と様々な新たな問題点が抽出され、今後の研究発展への展望・方針が明示されたことにより、今後の幅広い研究領域との共同研究などが進展することが期待される。