

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06430

研究課題名（和文）内在性RNAウイルスの網羅的検索と機能解析

研究課題名（英文）Comprehensive analysis on detection and function of endogenous RNA viruses

研究代表者

朝長 啓造（Tomonaga, Keizo）

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

研究者番号：10301920

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 125,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、哺乳動物ゲノムにおける内在性RNAウイルス配列の存在に関して網羅的な検索を行うと同時に、その機能について解明を行った。まず、内在性RNAウイルスの配列的特徴を機械学習法により判断させることで、未知の内在性RNAウイルス配列を予測するプログラムを構築した。これにより、ヒトゲノムにおいて未知なる内在性RNAウイルス様配列の同定に成功した。また、ヒトおよびコウモリゲノムに存在する内在性ボルナウイルス様配列の機能解明を行い、これらが進化過程においてRNA結合タンパク質などの機能的因子として宿主細胞に利用されていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行により、哺乳動物ゲノムにはいまだ同定されていないウイルスに由来する遺伝子配列が存在する可能性が示された。また、哺乳動物ゲノムに内在化しているRNAウイルス由来配列が機能を持つことが明らかになり、私たちは進化過程で感染したウイルスを自らのゲノムに取り込むことで共存・進化してきた可能性が示された。これらの結果は、生命進化におけるウイルス感染の意義についても再構築を迫るものとなった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted a comprehensive detection for the existence of endogenous RNA virus sequences in mammalian genomes and elucidated their functions. First, we constructed a program that predicts unknown endogenous RNA virus sequences by using a machine learning method to determine the sequence characteristics of endogenous RNA viruses. We succeeded in identifying unknown endogenous RNA virus-like sequences in the human genome. We also elucidated the functions of endogenous bornavirus-like sequences in the human and bat genomes and revealed that these sequences have been co-opted by host cells as functional proteins, such as RNA-binding protein, during the evolutionary process.

研究分野：ウイルス学

キーワード：内在性ウイルス ボルナウイルス 共進化 外適応 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たち生物の遺伝情報であるゲノム DNA には、ウイルスに由来する遺伝配列が数多く存在している。特に、宿主ゲノムへの挿入を介して複製するレトロウイルス由来の配列は、ヒトならびにマウスでは少なくともゲノム全体の 8~10% を占めることが明らかとなっている。ヒトゲノムでは、蛋白質として翻訳される遺伝子領域は多くとも 2% 程度であることを考えると、レトロウイルス関連配列の多さは際立っている。すなわち、私たちは繰り返されたレトロウイルスの感染により、ゲノムの多様性を獲得してきたと言える。言い換えると、レトロウイルス感染はゲノム進化の大きな推進力である。

近年の研究により、ゲノムに組み込まれたレトロウイルス(内在性レトロウイルス)由来遺伝子が、宿主細胞で機能遺伝子として利用されていることが明らかとなってきた。哺乳動物では、胎盤形成に内在性レトロウイルス由来遺伝子を利用していることが知られている。また、外来性レトロウイルスの感染防御に関与する内在性レトロウイルスの存在も多くの動物で明らかとなっている。さらに最近では、宿主遺伝子の発現調節や発癌の制御、そして胚性幹細胞の多能性維持にも内在性レトロウイルスが関与している例が報告されている。このようなレトロウイルスの外適応(ある外来性遺伝子が、進化過程で別の新しい機能をもつようになること)は、宿主とウイルスの共進化を明らかにする大きな手掛かりとなっている。

一方で、2010 年、研究代表者らの研究グループは、ヒトをはじめとする多くの哺乳動物のゲノムに、レトロウイルスとは異なる RNA ウイルス、ボルナウイルス、に由来する配列を発見し、内在性ボルナウイルス様配列と名づけた。これを契機に、多くの脊椎動物ゲノムで様々なウイルス由来の遺伝配列が次々と発見され、それまでの常識が根底から覆された。すなわち、私たちのゲノムには、これまで考えられてきた以上にウイルスに由来する遺伝配列が数多く蓄積していることが明らかとなり、生物進化におけるウイルス感染の意義を再構築していく必要性がでてきたのである。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、動物における内在性 RNA ウイルスの網羅的検索と機能解明を行ない、生物進化におけるウイルス感染の真の意義を明らかにすることにある。研究領域内での役割は、ウイルスと宿主の「共進化」の解明にある。研究期間内に、動物ゲノムにおける未知のウイルス由来配列を新しいアルゴリズムを含む解析ツールの開発により明らかにする。また、動物由来内在性 RNA ウイルスの宿主細胞での発現と機能解明を行う。ヒトをはじめ様々な動物ゲノムの内在性 RNA ウイルスの「感染記憶」としての存在意義を明らかにすることで、ネオウイルス学創生に貢献することが目標である。

3. 研究の方法

本研究は、以下の 2 つの課題に取り組む。それぞれの研究方法について簡潔に記載する。

(1) 動物ゲノムにおける RNA ウイルス由来配列の網羅的同定

ウイルスゲノム配列に依存しない内在性ウイルス様配列(EVE)検出手法として、まず多くの RNA ウイルス由来 EVE はゲノム挿入位置にポリ A 配列と Target site duplication (TSD)を持つことを利用し、ヒトゲノムからポリ A と TSD を検出し、検出された配列に関して種間ゲノム比較を行うことで、何らかの配列の挿入だと考えられるゲノム領域を同定した。次に、k-mer (k 個の連続塩基の並び)を特徴量とした機械学習手法により EVE の特徴を有する配列を抽出した。さらに、これらの候補から BLASTx による既知のウイルスタンパク質との相同性ならびにホモログ検索と系統解析を用いて既知のウイルスとは検出可能な相同性がない EVE を同定した。

(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において既に確認されている内在性ボルナウイルス様配列(EBLN)の培養細胞における発現解析を行った。細胞や組織で発現が確認された EBLN は、その機能を明らかにするために、抗体作成やノックダウンの手法を用いるとともに、プラスミドへのクローニングにより組換え体を作成し、培養細胞において分子生物学的手法を用いて機能解明を進めた。

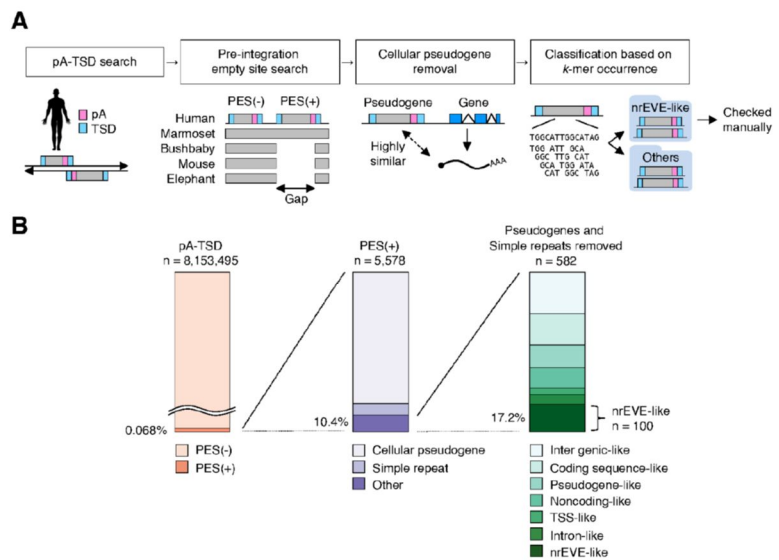
4. 研究成果

(1) 動物ゲノムにおける RNA ウイルス由来配列の網羅的同定

従来の相同性検索では検出できない EVE を動物ゲノムから発見するために、まず、EVE がヒトゲノム中の「非ウイルス」配列とは異なるヌクレオチド配列組成を持っているのではないかという仮説を立てた。そこで、EVE の k-mer の出現率に着目し、教師付き機械学習法の一つであるサポートベクターマシン (SVM) で、EVE とヒトの配列を区別できるかどうかを評価した。SVM の学習には、脊椎動物のゲノムから哺乳類の EVE として報告されている内在性ボルナウイルスとフィロウイルス由来の要素の配列を用いた。学習データセットには、ヒトゲノムの 6 つの異なるグループを採用した。その結果、EVE の k-mer 組成は他のヒトの配列とは異なり、3 以上の k-mer を用いた時に十分区別できることが分かった。

未知の RNA ウイルスに由来する EVE を検出するために、SVM によって構築された方法をヒトゲノムに適用した。SVM は、かなりの精度で EVE を識別することができるが精度を上げるために、次の 3 つのステップを用いて、nrEVE 候補として配列を抽出した。1) ポリ A トラクト (pA) と標的部重複 (TSD) (pA-TSD) の検索、2) 統合前空部位 (PES) の検出、3) 細胞性偽遺伝子の除去である (下図)。まず、ヒトゲノム上の pA-TSD を検索したところ、800 万個以上の pA-TSD が検出された。次に、pA-TSD 検索で検出された配列が、挿入によって獲得されたものかどうかを評価した。他の種で挿入のない (PES) オルソログのゲノム遺伝子座が存在することは、進化的に挿入された証拠である。解析の結果、少なくとも 1 つの PES が存在する 5,578 個の pA-TSD を抽出することができた。また、この 5,578 個の pA-TSD のうち 43% が既知の偽遺伝子と重なっており、レトロトランスポゾンによって生成された挿入物が濃縮されていることが示された。そこで、偽遺伝子を除去するために、偽遺伝子データベースと BLASTn を用いて解析した結果、5,578 個の pA-TSD のうち 80% 以上が細胞性偽遺伝子である可能性が高いことが判明した。次に、残りの配列 (582 配列) を SVM 分類器で分類し、EVE の特徴を持つかどうかを予測したところ、EVE に典型的な k-mer 出現を持つ 100 個の EVE 様配列が得られた。

100 個の EVE 様配列の中で 2 つ配列は、これまでに検出されていない内在性ボルナウイルス様配列 (EBLN) であった。一方、それ以外の配列は、既存の他のウイルスと対になって類似した配列は検出されなかった。残った候補配列を手作業で判断したところ、感染体の挿入配列と考えられる配列が確認され、PVI (predicted viral insertion) と名付けた。PVI の挿入年代の解析や多様な動物種での相同性配列の解析を行い、未知のウイルスであるかどうかの詳細な検討を行い、PVI がこれまで見つからないウイルス様の感染性配列であった可能性が高いと結論づけた (Kojima S., PNAS 2021)。



(2) 宿主ゲノムにおける内在性 RNA ウイルスの機能解明

コウモリゲノムに由来する miEBLN-1 の機能解明

内在性ボルナウイルス様 N (EBLN) は、多様な脊椎動物に存在するボルナウイルスのヌクレオプロテイン (N) 遺伝子に由来している。我々は、*Miniopterus* 属のコウモリの EBLN (miEBLN-1) が、負の選択が長い ORF を保持していることを発見した。さらに、miEBLN-1 タンパク質が、MOV10 などの宿主の RNA 結合タンパク質 (RBP) と相互作用することが明らかにした。MOV10 は、長鎖核内要素 1 (LINE-1) のレトロトランスポジションの制限に参与する多機能な RBP で、ストレス顆粒 (SG) に局在することが知られている。そこでさらに、MOV10 が RBP として関与しているこれらの細胞機能に、miEBLN-1 が寄与している可能性を検討した。その結果、miEBLN-1 が細胞内の RNA と結合していることが確認された。また、miEBLN-1 タンパク質が LINE-1 のレトロトランスポジションを阻害することを明らかにした。

最後に、ストレス下では、miEBLN-1 タンパク質が SG に局在することが確認された。これらの結果から、miEBLN-1 は、コウモリ細胞における MOV-10 関連機能に寄与する多機能 RBP を

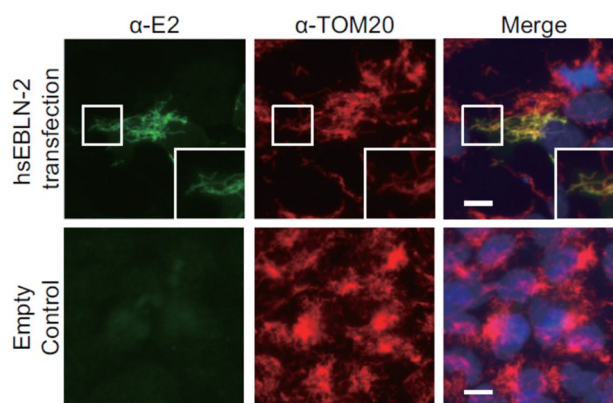
コードしていることが示唆された。ボルナウイルス N タンパク質は、ウイルス RNA と結合してヌクレオカプシドを形成する。このことから、*Miniopterus* 属のコウモリは、N 遺伝子を獲得し、その RNA 結合性を適応遺伝子として利用していた可能性が考えられた (Mukai Y et al., 投稿準備中)。

ヒトゲノムにコードされる hsEBLN-3 の機能解析

ヒトゲノム上の EBLN である hsEBLN-3 が長鎖非コード RNA (lncRNA) としてコビキタスに発現していることを明らかにした。そこで、hsEBLN-3 の機能解析を行った。まず、hsEBLN-3 由来 lncRNA (E3RNA) の発現が外来性ボルナウイルスであるボルナ病ウイルス (BoDV) の感染に与える影響について検討を行った。E3RNA の発現制御による解析の結果、E3RNA が BoDV の感染を抑制していることが示された。次に、E3RNA の作用機序を明らかにするために、E3RNA ノックダウンによる宿主遺伝子の発現変動を網羅的に解析した。その結果、E3RNA 欠損細胞では、ポリ A が付加された異常なヒストン mRNA が蓄積することが明らかとなった。そこで、ヒストン mRNA の 3' 末端プロセッシングに必須である宿主因子 SLBP の発現抑制を行ったところ、異常なヒストン mRNA の蓄積に伴い、BoDV 感染が促進された。このことから、E3RNA がヒストン mRNA の正常なヒストン mRNA のプロセッシングを制御することで BoDV の感染を抑制していることが示唆された。E3RNA の作用機序をさらに詳細に検討するため、E3RNA のプルダウンを行い、結合タンパク質を質量分析により解析した。その結果、複数の RNA 結合タンパク質が E3RNA 特異的に検出された。現在は、E3RNA に結合し BoDV 感染を抑制するタンパク質の同定と詳細な分子機序の解明を試みている (Kojima S et al., 投稿準備中)。

ヒトゲノムにコードされる hsEBLN-2 の機能解析

ヒトゲノムにコードされ、BoDV の N タンパク質とほぼ同じ長さタンパク質を作ることができる hsEBLN-2 の機能の解明を試みた。まず、hsEBLN-2 の発現特異性組織を調べるため、各種ヒト臓器組織由来 Total RNA を用いて qRT-PCR により mRNA 量を相対定量ところ、hsEBLN-2 はヒト組織に各臓器に広く発現していることが明らかとなった。次に、大腸菌発現系により組換え hsEBLN-2 蛋白タンパク質を作成し、ウサギ由来ポリクローナル抗 hsEBLN-2 抗体を作成した。培養細胞での強制発現系により hsEBLN-2 の細胞内局在の解析を行った結果、hsEBLN-2 はミトコンドリア局在を示すことが判明した (図)。また、hsEBLN-2 の N 末端配列を付加した GFP もミトコンドリアに局在することが明らかとなり、hsEBLN-2 の N 末端にミトコンドリア局在シグナルがあることが予測された。そこで、次に Tandem Affinity Purification: タンデムアフィニティー精製法と MS 解析を用いて、hsEBLN-2 と相互作用を示す宿主タンパク質の探索を行った。その結果、hsEBLN-2 由来のタンパク質である E2 が、HAX-1 などのアポトーシスに関連するミトコンドリア因子と相互作用することが示された。また、hsEBLN-2 由来の RNA をノックダウンすると、PARP およびカスパーゼ-3 の切断レベルが上昇し、細胞の生存率が著しく低下することを実証した。一方、E2 を過剰に発現させると、ストレス条件下で細胞の生存率が高まり、HAX-1 の細胞内安定性も向上した。この結果から、hsEBLN-2 は宿主遺伝子として利用されており、その産物はミトコンドリアタンパク質と相互作用することで細胞生存率に関与していることが示された (Fujino et al., J Virol. 2021)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujino Kan, Horie Masayuki, Kojima Shohei, Shimizu Sae, Nabekura Aya, Kobayashi Hiroko, Makino Akiko, Honda Tomoyuki, Tomonaga Keizo	4. 巻 96
2. 論文標題 A human endogenous bornavirus-like nucleoprotein encodes a mitochondrial protein associated with cell viability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 02030-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02030-20	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 Kawasaki Junna, Kojima Shohei, Mukai Yahiro, Tomonaga Keizo, Horie Masayuki	4. 巻 118
2. 論文標題 100-My history of bornavirus infections hidden in vertebrate genomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2026235118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2026235118	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 Iwamoto Masashi, Shibata Yukino, Kawasaki Junna, Kojima Shohei, Li Yung-Tsung, Iwami Shingo, Muramatsu Masamichi, Wu Hui-Lin, Wada Kazuhiro, Tomonaga Keizo, Watashi Koichi, Horie Masayuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of novel avian and mammalian deltaviruses provides new insights into deltavirus evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Evolution	6. 最初と最後の頁 veab003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ve/veab003	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 Kojima Shohei, Yoshikawa Kohei, Ito Jumpei, Nakagawa So, Parrish Nicholas F., Horie Masayuki, Kawano Shuichi, Tomonaga Keizo	4. 巻 118
2. 論文標題 Virus-like insertions with sequence signatures similar to those of endogenous nonretroviral RNA viruses in the human genome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2010758118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010758118	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 Sakai Madoka, Fujita Yoko, Komorizono Ryo, Kanda Takehiro, Komatsu Yumiko, Noda Takeshi, Tomonaga Keizo, Makino Akiko	4. 巻 95
2. 論文標題 Optimal Expression of the Envelope Glycoprotein of Orthobornaviruses Determines the Production of Mature Virus Particles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e02221-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.02221-20	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 Komorizono Ryo, Sassa Yukiko, Horie Masayuki, Makino Akiko, Tomonaga Keizo	4. 巻 12
2. 論文標題 Evolutionary Selection of the Nuclear Localization Signal in the Viral Nucleoprotein Leads to Host Adaptation of the Genus Orthobornavirus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1291 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12111291	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 Kim Kwang Su, Yamamoto Yusuke, Nakaoka Shinji, Tomonaga Keizo, Iwami Shingo, Honda Tomoyuki	4. 巻 94
2. 論文標題 Modeling Borna Disease Virus In Vitro Spread Reveals the Mode of Antiviral Effect Conferred by an Endogenous Bornavirus-Like Element	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01204-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01204-20	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 Komatsu Yumiko, Tanaka Chiaki, Komorizono Ryo, Tomonaga Keizo	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo biodistribution analysis of transmission competent and defective RNA virus-based episomal vector	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62630-7	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 Yanai Mako, Kojima Shohei, Sakai Madoka, Komorizono Ryo, Tomonaga Keizo, Makino Akiko	4. 巻 94
2. 論文標題 ADAR2 Is Involved in Self and Nonself Recognition of Borna Disease Virus Genomic RNA in the Nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01513-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01513-19	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 Watanabe Tokiko, Suzuki Nobuhiro, Tomonaga Keizo, Sawa Hirofumi, Matsuura Yoshiharu, Kawaguchi Yasushi, Takahashi Hideki, Nagasaki Keizo, Kawaoka Yoshihiro	4. 巻 274
2. 論文標題 Neo-virology: The raison d'etre of viruses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 197751 ~ 197751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2019.197751	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 Sakai M, Ueda S, Daito T, Asada-Utsugi M, Komatsu Y, Kinoshita A, Maki T, Kuzuya A, Takahashi R, Makino A, Tomonaga K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Degradation of amyloid peptide by neprilysin expressed from Borna disease virus vector.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 467-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12602.	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 Tomonaga Keizo, Suzuki Nobuhiro, Berkhout Ben	4. 巻 262
2. 論文標題 " Integration of viral sequences into eukaryotic host genomes: legacy of ancient infections "	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2018.12.012	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 Mukai Y, Horie M, Tomonaga K.	4. 巻 80
2. 論文標題 Systematic estimation of insertion dates of endogenous bornavirus-like elements in vesper bats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci.	6. 最初と最後の頁 1356-1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0211.	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 Kojima S, Sato R, Yanai M, Komatsu Y, Horie M, Igarashi M, Tomonaga K.	4. 巻 93
2. 論文標題 Splicing-Dependent Subcellular Targeting of Borna Disease Virus Nucleoprotein Isoforms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e01621-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01621-18.	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 Tomonaga K, Suzuki N, Berkhout B.	4. 巻 262
2. 論文標題 "Integration of viral sequences into eukaryotic host genomes: legacy of ancient infections".	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virus Res.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2018.12.012.	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 Horie M, Tomonaga K.	4. 巻 262
2. 論文標題 Paleovirology of bornaviruses: What can be learned from molecular fossils of bornaviruses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virus Res.	6. 最初と最後の頁 2-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2018.04.006.	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 Tokunaga T, Yamamoto Y, Sakai M, Tomonaga K, Honda T.	4. 巻 143
2. 論文標題 Antiviral activity of favipiravir (T-705) against mammalian and avian bornaviruses.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Antiviral Res.	6. 最初と最後の頁 237-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2017.04.018.	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 Yanai M, Sakai M, Makino A, Tomonaga K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Dual function of the nuclear export signal of the Borna disease virus nucleoprotein in nuclear export activity and binding to viral phosphoprotein.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12985-017-0793-6.	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 -

1. 著者名 Honda T, Sofuku K, Kojima S, Yamamoto Y, Ohtaki N, Tomonaga K.	4. 巻 510
2. 論文標題 Linkage between the leader sequence and leader RNA production in Borna disease virus-infected cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 104-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2017.07.011.	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 Fujino K, Yamamoto Y, Daito T, Makino A, Honda T, Tomonaga K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Generation of a non-transmissible Borna disease virus vector lacking both matrix and glycoprotein genes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 446-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12505.	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 Parrish NF, Tomonaga K.	4. 巻 172
2. 論文標題 A Viral (Arc)hive for Metazoan Memory.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 8-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2017.12.029.	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 Hirai Y, Hirano Y, Matsuda A, Hiraoka Y, Honda T and Tomonaga K	4. 巻 291
2. 論文標題 Borna disease virus assembles porous cage-like viral factories in the nucleus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 25789-25798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.746396	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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Kawasaki J, Kojima S, Mukai Y, Tomonaga K, Horie M
2. 発表標題 Comprehensive analysis of viral fossil records to infer the history of RNA viral infections on a geological timescale.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋将平, 吉川剛平, 伊東潤平, 中川草, 堀江真行, 川野秀一, 朝長啓造, Nicholas F. Parrish
2. 発表標題 ヒトゲノムにおけるウイルス配列挿入の歴史: k-mer 出現頻度から読み解く.
3. 学会等名 日本進化学会第22回オンライン大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋将平, 吉川剛平, 伊東潤平, 中川草, 堀江真行, 川野秀一, 朝長啓造
2. 発表標題 機械学習を用いた内在性ウイルス様配列の新規検索手法の開発
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝長啓造
2. 発表標題 Evolutionarily Acquired Functions of Endogenous RNA Viral Elements in Mammals.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朝長啓造
2. 発表標題 希少ウイルスを研究する
3. 学会等名 ラブラボ2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuichi Kawano, Hironori Fujisawa, Toyoyuki Takada, Toshihiko Shiroishi
2. 発表標題 A one-stage estimation of principal component regression for generalized linear models
3. 学会等名 The 2nd International Conference on Econometrics and Statistics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuichi Kawano
2. 発表標題 A one-stage estimation of principal component regression for generalized linear models
3. 学会等名 The 11th International Conference of the ERCIM WG on Computational and Methodological Statistics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keizo Tomonaga
2. 発表標題 Roles of RNA transcripts from endogenous bornavirus-like elements in host evolution
3. 学会等名 Evolution (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keizo Tomonaga
2. 発表標題 Roles of non-coding RNAs from endogenous bornavirus-like elements in Borna disease virus infection
3. 学会等名 2nd International Symposium on RNA virus persistence (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keizo Tomonaga
2. 発表標題 Intranuclear persistent infection of bornavirus as an evolutionary strategy determining the survival and fitness
3. 学会等名 Virus Dynamics Workshop in Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masayuki Horie, Shohei Kojima, Bea Clarise B.Garcia, Dong-Yun Kim, Yahiro Mukai, Nicholas F. Parrish, Keizo Tomonaga.
2. 発表標題 Systematic investigation of novel lineages of endogenous bornavirus-like elements in vertebrate genomes.
3. 学会等名 17th Negative Strand RNA Virus (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Kojima, Ryo Sato, Mako Yanai, Yumiko Komatsu, Manabu Igarashi, Masayuki Horie, Keizo Tomonaga.
2. 発表標題 Alternative splicing unmask an endoplasmic reticulum targeting signal of Borna disease virus nucleoprotein
3. 学会等名 17th Negative Strand RNA Virus (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Makino, Yutaro Yamamoto, Yuya Hirai, Keizo Tomonaga.
2. 発表標題 Translational regulation of Borna disease virus.
3. 学会等名 17th Negative Strand RNA Virus (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yahiro Mukai, Masayuki Horie, Yuki Kobayashi, Shohei Kojima, Ken Maeda, Keizo Tomonaga.
2. 発表標題 Investigation of the biological role of an endogenous bornavirus-like element in miniopterid bat genomes.
3. 学会等名 17th Negative Strand RNA Virus (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小嶋 将平, 本田 知之, 朝長 啓造 .
2. 発表標題 内在性ボルナウイルス様エレメント由来非コードRNAはボルナウイルスの感染を抑制する .
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井八尋, 堀江真行, 小林由紀, 小嶋将平, 前田健, 朝長啓造
2. 発表標題 Determination of interacting host factors of an endogenous bornavirus-like element-derived protein in miniopterid bat cells.
3. 学会等名 第66回日 本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dong-Yun Kim, Yahiro Mukai, Shohei Kojima, Yumiko Komatsu, Masayuki Horie, Keizo Tomonaga .
2. 発表標題 Characterization of newly discovered endogenous bornavirus-like elements in the human genome.
3. 学会等名 第66回日 本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小嶋将平, 川野秀一, 伊藤潤平, 中川草, 堀江真行, 朝長啓造 .
2. 発表標題 内在性RNAウイルス様配列の新規 検索手法の開発と新たなウイルス様配列の同定 .
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 .
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Honda T, Liu X, Garcia BC, Parrish NF, Tomonaga K.
2. 発表標題 Loading of small RNAs derived from an endogenous bornaviruses element on the MIWI protein in GC2 Cells.
3. 学会等名 The 16th Awaji International Forum on Infection and Immunity. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向井八尋, 堀江真行, 小嶋将平, 長田奈緒, 前田 健, 朝長啓造
2. 発表標題 ユピナガコウモリゲノムに内在する内在性ボルナウイルス様エレメントの基本的な性状解析と内在化年代の推定
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mukai Y, Horie M, Kobayashi K, Kojima S, Nagata N, Maeda K and Tomonaga K.
2. 発表標題 Molecular biological and evolutionary analysis of an endogenous bornavirus-like nucleoprotein element in miniopterid bat genomes.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomonaga K
2. 発表標題 Bornavirus infection: a new model of evolution and coexistence of RNA viruses.
3. 学会等名 The National Symposium on Zoonoses Research 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomonaga K
2. 発表標題 Bornavirus: a new model of coevolution between RNA virus and host.
3. 学会等名 The 91st Annual Meeting of Japanese Society for Bacteriology. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝長啓造
2. 発表標題 哺乳動物ゲノムに内在化しているボルナウイルス由来因子の機能解析
3. 学会等名 第39回分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Keizo Tomonaga
2. 発表標題 Transcription profile and prospective function of non-retroviral RNA virus-derived elements in mammalian genomes.
3. 学会等名 International Conference of the Genetics Society of Korea 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 389. 牧野晶子, 小森園 亮, Bea Clarise Garcia, 朝長啓造.
2. 発表標題 カワリリスボルナウイルスの特性評価.
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会.
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小嶋将平, 本田知之, 朝長啓造.
2. 発表標題 ウイルス感染を抑制する内在性ボルナウイルス由来RNAエレメントの進化.
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会.
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学ウイルス・再生医科学研究所 朝長研究室 https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所RNAウイルス分野 https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所朝長研究室HP https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/ ネオウイルス学領域HP http://neo-virology.org/
--

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	川野 秀一 (Kawano Shuichi) (50611448)	電気通信大学・大学院情報理工学研究所・准教授 (12612)	

	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
連携研究者	牧野 晶子 (Makino Akiko) (30571145)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教 (14301)	

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