

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05773

研究課題名(和文) ウイルスのPLAMP生成機構とPLAMPを介した病原性制御機構の解明

研究課題名(英文) Study of mechanisms of viral PLAMP production and PLAMP-mediated regulation of pathogenicity

研究代表者

橋口 隆生 (Hashiguchi, Takao)

京都大学・医生物学研究所・教授

研究者番号：50632098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,500,000円

研究成果の概要(和文)：パラミクソウイルス及びコロナウイルスを用いてウイルス感染(膜融合による細胞侵入と膜分裂による出芽)に伴うPLAMP(Pathogen "Life cycle"-Associated Molecular Pattern)を介した病原性制御機構を解明するため、構造生物学的な手法とウイルス学的な手法を組み合わせ解析を行った。その結果、IFN誘導性の分子や宿主由来のリガンド様分子、糖鎖などが細胞侵入に影響を与えている様子が観測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パラミクソウイルス科は、麻疹(はしか)を起こす麻疹ウイルスや流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の原因であるムンプスウイルスを、コロナウイルス科は重症肺炎などを起こす新型コロナウイルスといった临床上重要な病原体を含む。従って、これらのウイルスにおけるPLAMPを通じた病原性の理解とその感染制御に関する研究を行うことは、ウイルスへの学問的な理解だけに留まらず、予防・治療法への活用を含めた感染対策として医療や福祉にも貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the pathogenic regulatory mechanisms mediated by PLAMP (Pathogen "Life cycle"-Associated Molecular Pattern) during viral infection (cell entry by membrane fusion and budding by membrane fission) using paramyxoviruses and coronaviruses, a combination strategy of structural biology and virological methods were used. As the results, we observed that IFN-inducible molecules, host-derived ligand-like molecules, and carbohydrate chains affect cell entry.

研究分野：ウイルス学

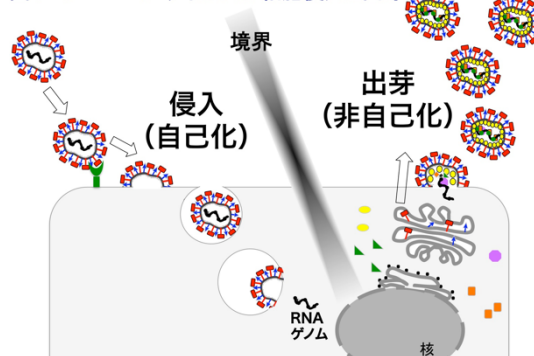
キーワード：膜融合 構造 エントリー PLAMP

1. 研究開始当初の背景

2019 年末に発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) はパンデミックを起こし、甚大な社会的・経済的影響を与えた。また、熱帯・亜熱帯地域の発展途上国を中心に、マラリア (寄生虫) や結核 (細菌) が蔓延し、毎年 100 万人規模が犠牲となっている。これらの人類に極めて多大な影響を及ぼす病原性微生物の多くは、宿主である我々の体内の細胞の中に感染して生活環が回っており、増殖の過程で宿主細胞を破壊し、体内の重要な器官や臓器を傷つけ、そして、個体は恒常性を維持できず、宿主は死に至る。

そのような病原体感染に対して、我々宿主には感染細胞で積極的に病原性微生物の増殖を止め、そして殺傷するセルオートノマス免疫系が備わっており、その原理は「自己」と「非自己」の厳密な識別にある。細胞由来の脂質二重膜に覆われたエンベロープウイルスの場合は、ウイルスエンベロープと標的細胞の細胞膜を融合させることで細胞侵入を開始し (自己化)、細胞内増殖後、細胞膜を被ることでウイルス粒子となり出芽する (非自己化) (図 1)。

図1エンベロープウイルスの細胞侵入と出芽



エンベロープウイルスは、異なる細胞上マイクロドメイン・細胞・組織・個体由来の膜を被って出芽し、次の標的細胞へと侵入するため、ウイルス感染 (膜融合による細胞侵入と膜分裂による出芽) に伴って、宿主由来膜成分や因子の持ち込み・持ち出しが起きる。こうしたミクロの変化は、本来宿主由来であるはずの脂質や糖鎖、代謝物質、蛋白質等を通じてセルオートノマス免疫系を変動させると考えられる。

これまでに自然免疫系が宿主にはなく病原体に特有の分子のパターン (Pathogen-associated molecular pattern = PAMP) を認識する機構については多くの知見が集積してきた。一方で、病原体のライフサイクルによって生じる宿主由来分子パターン (Pathogen “Life cycle”-Associated Molecular Pattern = PLAMP) を認識する機構というものも広く細胞特性として備わっていることが近年明らかになりつつあり、本研究領域代表者の山本博士らも寄生虫感染細胞における「セルオートノマスな自己・非自己」認識機構を報告している (Lee et al. Life Sci Alliance. 2020 年)。

2. 研究の目的

上記の背景に基づき、本研究では、ウイルス感染 (膜融合による細胞侵入と膜分裂による出芽) に伴う宿主側のミクロな変化を宿主自身が如何にして感知するのか、すなわち、ウイルス感染によって生じる宿主由来分子パターン (Pathogen “Life cycle”-Associated Molecular Pattern: PLAMP) を介した病原性制御機構の解明を目的として研究を実施した。

研究対象として呼吸器感染症を引き起こす RNA ウイルスであるパラミクソウイルス、及び、コロナウイルスを用いた。パラミクソウイルス科には、麻疹 (はしか) を起こす麻疹ウイルスや流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) の原因であるムンプスウイルスが含まれている。麻疹ウイルスは空気感染で急速に感染拡大する。2019 年は世界的に麻疹の流行拡大が社会問題となり、2019 年の死者数は約 20 万人と推定された。国内でも輸入感染を起点として散発的な感染が毎年確認される状況にある。また、ムンプスウイルスは本邦で年間数十万人から百万人を超える感染者が

推計され、腺組織や神経系に指向性があり、耳下腺炎、睾丸炎、卵巣炎、髄膜炎、脳炎、難聴などを引き起こす重要なヒトの病原体である。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を引き起こす SARS-CoV-2 は 2019 年末に発生し、変異を繰り返したことでパンデミックの軌道に影響を与える感染力が強く抗体逃避能が高い変異株が複数出現し、その度に世界的な感染流行の波を形成した。約 3 年間のパンデミック期間中の感染者は 6.7 億人以上、死者は 680 万人以上と報告されている。

3. 研究の方法

1) 細胞侵入を制御する因子同定と解析

ウイルス感染に伴って感染細胞で変動する PLAMP 因子の探索とウイルス膜融合（自己化）制御機構を解析した。糖鎖を受容体とするムンプスウイルスについては糖鎖アレイを用いて網羅的な機能性糖鎖構造の探索を行った。麻疹ウイルスについては蛋白質アレイを用いて網羅的因子探索を行った。コロナウイルスについては細胞侵入に必須の役割を果たす TMPRSS2 関連の因子探索とその解析を行った。

2) 構造生物学的手法による細胞侵入機構の解析

X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡構造解析の構造生物学的手法を用いてパラミクソウイルス、及び、コロナウイルスの細胞侵入機構を解析し、PLAMP 関連分子との相互作用を明らかにする実験を行った。必要な精製蛋白質は HEK293 細胞で発現させた。上清中の蛋白質をアフィニティークロマトグラフィーおよびゲルろ過クロマトグラフィーにより 2 段階精製した。X 線構造解析では蒸気拡散法により結晶化し、SPRING-8 および高エネルギー加速器研究機構 Photon Factory でデータ測定を行った。得られた X 線回折データを用いて XDS, Coot, Phenix 等により構造決定した。クライオ電子顕微鏡構造解析ではゲルろ過クロマトグラフィーのピークフラクションを測定試料として利用した。精製した蛋白質単体、及び、複合体試料を作製した。この 2 試料を急速凍結し、クライオ電子顕微鏡にて観察・測定した。cryoSPARC v4.1.2.と RELION 4.1 を用いて測定画像から単粒子解析を行い、標的蛋白質の cryoEM マップを作成した。既知構造を基に標的蛋白質の立体構造を決定した。

3) 蛋白質科学・構造生物学的手法による細胞侵入阻害機構の解析

精製蛋白質を用いて細胞侵入阻害機構を解析するために、研究項目 2 と同じ手順で精製蛋白質を作製した。抗原蛋白質を免疫することで抗体を作製、または精製抗原蛋白質をプローブ化することで抗原特異的 B 細胞を単離して、ウイルス中和アッセイを行うことで中和抗体を得て、構造解析に用いた。また、ムンプスウイルスでは構造情報を元に糖鎖受容体の誘導体をデザイン・作製し、細胞侵入阻害能を *in vitro* で評価した。

4. 研究成果

1) 細胞侵入を制御する因子同定と解析

ムンプスウイルスは 3'-シアリルラクトサミン等の $\alpha 2,3$ シアリル三糖をコア受容体構造として利用し、標的細胞に侵入する。また、sLex や GM2 のようなコア構造に修飾を加えた糖鎖にも柔軟に結合することができる。これらの糖鎖受容体の生体内分布とムンプスウイルスによる糖鎖受容体認識機構および PLAMP 因子である LAMP3 による細胞侵入促進機構等に関して情報を統合してまとめた (Kubota M et al. *Viruses*. 2021)。麻疹ウイルスについては精製ウイルス糖蛋白質と宿主因子蛋白質アレイを用いて、細胞侵入に関わる宿主因子の網羅的因子解析を実施

した。SARS-CoV-2 については、感染阻害能を示す宿主因子 HAI-2 を精製蛋白質として作製し、その細胞侵入阻害能を解析した。その結果、HAI-2 は細胞侵入に必須の役割を果たす TMPRSS2 の活性を阻害し、可能性の精製蛋白質としても阻害能を示すことが明らかとなった (Tomita et al. *J Virol* 2021)。

2) 構造生物学的手法による細胞侵入機構の解析

SARS-CoV-2 感染の PLAMP である ACE2 受容体を介した細胞侵入機構を理解するために、X 線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡構造解析の構造生物学的手法を用いた SARS-CoV-2 変異株の ACE2 受容体認識機構の変化と抗体逃避能の変化の解析を行った。まず、2022 年夏に日本が世界で最大の感染者数を出した BA.5 の Spike 蛋白質 RBD と ACE2 受容体の複合体構造決定を行った (図 2 左上) (Kimura I et al. *Cell* 2022)。結合実験の結果、BA.5 は F486V により ACE2 受容体が形成する疎水性パッチから構造的に少し離れたため、結合能の低下に影響することがわかった。しかし、その結合能低下を L452R が補い、結果的に BA.5 は親株の BA.2 と比べて ACE2 受容体結合能を同程度に保っていた。また、F486V 構造領域は交差反応性の中和抗体の主要エピトープの一つになっているため、このアミノ酸置換により抗体逃避能を高めていることがわかった。次に、2022 年末にイギリスやインドなど複数の国で感染拡大した変異株である BA.2.75 Spike 蛋白質単独、及び、ACE2 受容体との複合体構造決定を行った (図 2 右上) (Saito A et al. *Cell Host Microbe*. 2022)。BA.2.75 は、親株である BA2 と比べて、受容体結合力を大きく高めていた。個別の変異の影響を確認すると、意外なことに、ACE2 受容体との結合面からかなり離れた、folding 安定化に寄与してそうな N460K が重要であることがわかった。そこで、この領域を構造生物学的に詳細に解析したところ、K460 の近傍には、ACE2 受容体の N90 上の N 結合型糖鎖が伸びている可能性が考えられた。実際、ACE2 の N90 糖鎖はウイルス感染に阻害的に機能することが報告されており、我々の結合実験でも、BA.2.75 の親株の BA.2 では、糖鎖を欠損させると RBD と ACE2 の親和性が改善することがわかった。しかし、BA.2.75 では糖鎖を欠損させると RBD と ACE2 の親和性が低下する、全く逆の結果となった。すなわち、BA.2.75 は、それまでの変異株で阻害要因だった ACE2 受容体上の糖鎖を、受容体結合に利用出来るように進化したことがわかった。また、N460K は抗体逃避にも貢献していた。さらに、2023 年に入り欧米での流行が顕著になった BQ.1.1 の Spike 蛋白質 RBD と ACE2 受容体の複合体構造決定を行った (図 2 左下) (Ito J et al. *Nat. Commun.* 2023)。BQ.1.1 は、親株である BA5 と比べて ACE2 受容体結合力を高めていた。この結合力増加には BA.2.75 でも出てきた N460K が貢献しており、今回、高分解能で構造決定できたことにより、ACE2 受容体の N90 から伸びる糖鎖が K460 を含む 3 つのアミノ酸残基と相互作用ネットワークを形成していることが構造的に確認できた。非常に興味深い点として、BQ.1.1 と結合している ACE2 受容体は、closed 型の構造をしていた。これまでに報告されている SARS-CoV-2 Spike 蛋白質と ACE2 受容体の複合体構造はほとんどが ACE2 が open 型の構造を取っており、ACE2 が closed 型をとっているのは酵素活性阻害剤との複合体構造と ACE2 が Spike 蛋白質に対して高親和性になるように改変された変異体のみであった。BQ.1.1 RBD と結合した Closed 型 ACE2 には宿主由来の未同定のリガンド様分子が結合しており、この分子は PLAMP として BQ.1.1 の ACE2 受容体認識に貢献している可能性が示唆された。2023 年に入りアジアでの流行が顕著になった XBB.1 の Spike 蛋白質と ACE2 受容体の複合体構造決定も行った (図 2 右下) (Tamura T. et al. *Nat. Commun.* 2023)。これまでの変異株は ACE2 受容体との結合力を維持もしくは高める方向に進化していたが、今回例外的に、XBB.1 は親株である BA.2.75 と比べて、ACE2 受容体結合能が低下していた。個別の変異の影響を確認すると、F486S で受容体結合能が低下し、それを R346T や L368I が補っていた。486 番目のアミノ酸置換は、抗体逃避能に大きく貢献しており、他にも複数の変異の影響で、BA.2.75 より大きく

抗体逃避能が高まっていた。すなわち、XBB.1 は ACE2 受容体との親和性を犠牲にしても抗体逃避能を高める方向に進化したことが明らかとなった。非常に興味深い点として、XBB.1 と結合している ACE2 受容体は酵素活性部位が自身の N 結合型糖鎖で構造的に塞がれていた。今回ほど明らかに活性部位に糖鎖が入り込んでいる報告はなく、糖鎖は PLAMP として XBB.1 の ACE2 受容体認識に影響している可能性が示唆された。

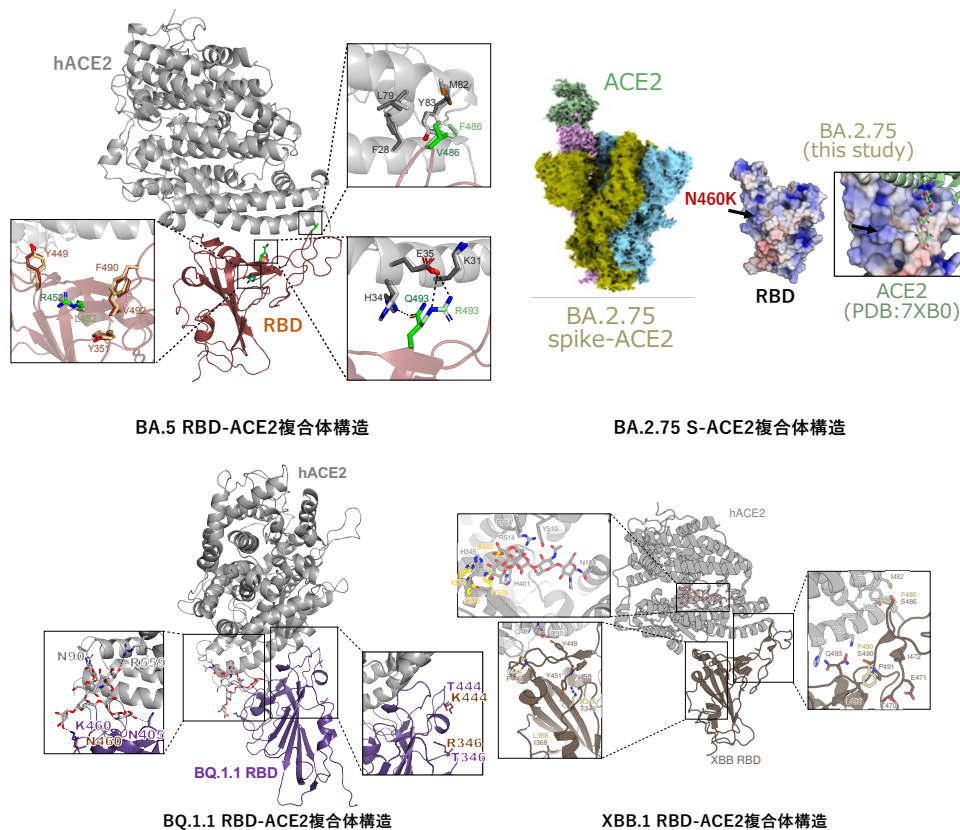


図2. SARS-CoV-2変異株 Spike蛋白質とACE2受容体の複合体構造

3) 蛋白質科学・構造生物学的手法による細胞侵入阻害機構の解析

SARS-CoV-2 の精製抗原蛋白質を利用することで、交差反応性の高い中和抗体を単離/作製し、その中和メカニズムを構造解析により決定した。SARS-CoV と SARS-CoV2 の両方に中和能を示す NT-193 は ACE2 受容体による RBD 結合を mimic する形の結合様式を締めすることで交差反応性を発揮していた (Onodera T et al Immunity. 2021)。また、幅広い変異株に中和能を示す広域中和抗体の機能解析 (Kaku Y et al. Cell rep. 2021) や複数の中和メカニズムも構造解析により解明した (Ozawa T et al. Mabs. 2022, Shitaoka K. et al. Commun Biol 2023)。

ムンプスウイルス HN 蛋白質と糖鎖受容体の複合体構造情報に基づき、細胞侵入阻害法を示す糖鎖受容体を模した化合物のデザイン・作製により、2種類の感染阻害化合物を開発することに成功した。1つ目は、我々が同定したムンプスウイルス糖鎖受容体の構造に基づき、ウイルスのノイラミニダーゼ活性により切断されない誘導體 (糖鎖受容体のコア3糖構造部分の糖をつなぐ酸素原子を硫黄原子に置換) をデザイン・作製し、その感染阻害活性を確認した (Forgione RE et al. Front Chem. 2021)。2つ目は、我々が同定したムンプスウイルス糖鎖受容体の構造に基づき、糖鎖受容体のコア3糖構造部分をポリマーに多価化することで、その感染阻害活性を確認した (単体の阻害活性の約10倍) (Matsuoka K et al . Bioorg Med Chem Lett. 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kimura Izumi, Yamasoba Daichi, Tamura Tomokazu, Nao Naganori, Suzuki Tateki, Oda Yoshitaka, Mitoma Shuya, Ito Jumpei, Nasser Hesham, Zahradnik Jiri, (27名), Hashiguchi Takao, Ikeda Terumasa, Saito Akatsuki, Fukuhara Takasuke, Tanaka Shinya, Matsuno Keita, Sato Kei	4. 巻 185
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants, including BA.4 and BA.5	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 3992 ~ 4007.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2022.09.018	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 該当する

1. 著者名 Saito Akatsuki, Tamura Tomokazu, Zahradnik Jiri, Deguchi Sayaka, Tabata Koshiro, Anraku Yuki, Kimura Izumi, Ito Jumpei, Yamasoba Daichi, (30名), Shirakawa Kotaro, Sawa Hirofumi, Irie Takashi, Hashiguchi Takao, Takayama Kazuo, Matsuno Keita, Tanaka Shinya, Ikeda Terumasa, Fukuhara Takasuke, Sato Kei	4. 巻 30
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 1540 ~ 1555.e15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2022.10.003	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 Shitaoka Kiyomi, Higashiura Akifumi, Kawano Yohei, Yamamoto Akima, Mizoguchi Yoko, Hashiguchi Takao, Nishimichi Norihisa, Huang Shiyu, Ito Ayano, Ohki Shun, Kanda Miyuki, Taniguchi Tomohiro, Yoshizato Rin, Azuma Hitoshi, Kitajima Yasuo, Yokosaki Yasuyuki, Okada Satoshi, Sakaguchi Takemasa, Yasuda Tomoharu	4. 巻 6
2. 論文標題 Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04782-6	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 Ikegame Satoshi, Hashiguchi Takao, Hung Chuan-Tien, Dobrindt Kristina, Brennand Kristen J., Takeda Makoto, Lee Benhur	4. 巻 118
2. 論文標題 Fitness selection of hyperfusogenic measles virus F proteins associated with neuropathogenic phenotypes	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 e2026027118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2026027118	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 Kubota Marie, Hashiguchi Takao	4. 巻 13
2. 論文標題 Unique Tropism and Entry Mechanism of Mumps Virus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1746 ~ 1746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13091746	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 Hasegawa Tsukasa, Imamura Riyo M., Suzuki Tateki, Hashiguchi Takao, Nomura Takao, Otsuguro Satoko, Maenaka Katsumi, Sasaki Michihito, Orba Yasuko, Sawa Hirofumi, Sato Akihiko, Okabe Takayoshi, Nagano Tetsuo, Kojima Hirotsu	4. 巻 70
2. 論文標題 Application of Acoustic Ejection MS System to High-Throughput Screening for SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 199 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-01003	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 Onodera T, Kita S, Adachi Y, (29人), Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2398.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2021.08.025	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 Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, (24人), Matsushita S.	4. 巻 36
2. 論文標題 Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109385 ~ 109385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109385	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 Forgione Rosa Ester, Di Carluccio Cristina, Milanesi Francesco, Kubota Marie, Fabregat Nieto Ferran, Molinaro Antonio, Hashiguchi Takao, Francesconi Oscar, Marchetti Roberta, Silipo Alba	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of Natural and Synthetic Sialoglycans Targeting the Hemagglutinin-Neuraminidase of Mumps Virus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 711346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2021.711346	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 Tomita Yuriko, Matsuyama Shutoku, Fukuhara Hideo, Maenaka Katsumi, Kataoka Hiroaki, Hashiguchi Takao, Takeda Makoto	4. 巻 95
2. 論文標題 The Physiological TMRSS2 Inhibitor HAI-2 Alleviates SARS-CoV-2 Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00434-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00434-21	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 Tomita Yuriko, Matsuyama Shutoku, Fukuhara Hideo, Maenaka Katsumi, Kataoka Hiroaki, Hashiguchi Takao, Takeda Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 The physiological TMRSS2 inhibitor HAI-2 alleviates SARS-CoV-2 infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of 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) 10.1128/JVI.00434-21	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 MAENAKA Katsumi, FUKUHARA Hideo, HASHIGUCHI Takao, CAAVEIRO Jose M. M., NAGATOISHI Satoshi, KURODA Daisuke, TSUMOTO Kouhei	4. 巻 61
2. 論文標題 Viral Biophysics: Contributions to Drug Modalities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 082 ~ 089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.61.082	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 Ito Jumpei, Suzuki Rigel, Uriu Keiya, Itakura Yukari, Zahradnik Jiri, Kimura Kanako Terakado, Deguchi Sayaka, Wang Lei, Lytras Spyros, (22名), Saito Akatsuki, Matsuno Keita, Takayama Kazuo, Hashiguchi Takao, Tanaka Shinya, Fukuhara Takasuke, Ikeda Terumasa, Sato Kei	4. 巻 14
2. 論文標題 Convergent evolution of SARS-CoV-2 Omicron subvariants leading to the emergence of BQ.1.1 variant	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38188-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura Tomokazu, Ito Jumpei, Uriu Keiya, Zahradnik Jiri, Kida Izumi, Anraku Yuki, Nasser Hesham, Shofa Maya, Oda Yoshitaka, Lytras Spyros, (26名), Hashiguchi Takao, Ikeda Terumasa, Fukuhara Takasuke, Saito Akatsuki, Tanaka Shinya, Matsuno Keita, Takayama Kazuo, Sato Kei	4. 巻 14
2. 論文標題 Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38435-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 橋口隆生
2. 発表標題 新型コロナウイルス変異株による受容体認識・中和抗体逃避の構造基盤および創薬展開
3. 学会等名 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hashiguchi T
2. 発表標題 Molecular mechanism of neutralization of a pan-SARS-CoV-2 antibody and ACE2-receptor recognition by BA.4/5 variants
3. 学会等名 The 20th Awaji International Forum on Infection and Immunity (AIFI 20) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋口隆生
2. 発表標題 蛋白質精製技術を活用したコロナウイルス研究
3. 学会等名 第95回日本細菌学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hashiguchi T
2. 発表標題 Structural biology of human pathogenic RNA viruses
3. 学会等名 UCLA-KU seminar series（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hashiguchi T
2. 発表標題 Molecular mechanism of glycan receptor recognition by mumps virus
3. 学会等名 The 27th East Asia Joint Symposium (EAJS)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋口隆生
2. 発表標題 麻疹ウイルスによる神経感染症の分子メカニズム
3. 学会等名 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋口隆生
2. 発表標題 コロナウイルス研究のための蛋白質科学プラットフォームの構築
3. 学会等名 第41回阿蘇シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hashiguchi T
2. 発表標題 Glycan receptors for mumps virus and other paramyxoviruses
3. 学会等名 2020 Society for Glycobiology Virtual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Ikegame, Kasopefoluwa Oguntuyo, Takao Hashiguchi, Makoto Takeda, Benhur Lee
2. 発表標題 Identify and interrogating the functional constraints that contribute to the lack of antigenic drift in paramyxoviruses.
3. 学会等名 American Society for Virology (ASV) 39th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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			
米国	マウントサイナイ医科大学			
イスラエル	Weizmann Institute of Science			