

平成 30 年 4 月 12 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07952

研究課題名(和文) Wntシグナルと小胞体ストレス応答を標的としたKSHV分子海賊機構の解明

研究課題名(英文) Molecular piracy by Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus: dysregulation of wnt signaling and the unfolded protein response

研究代表者

藤室 雅弘 (Fujimuro, Masahiro)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20360927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)は感染者の免疫不全時にカポジ肉腫やB細胞性リンパ腫(PEL)を引き起こす。KSHVがコードするLANAは、Wntシグナルの負の制御因子GSK3 β のリン酸化能を抑制することで、Snailの安定化を誘導することを見出した。また、KSHVは感染細胞内のIRE1やPERKの発現を減少させ小胞体ストレス応答(UPR)を抑制することで感染細胞内の細胞死を阻害すると考えられる。また、抗PEL化合物の探索も実施し、Diallyl trisulfide、化合物XとY、メチルセレン酸と亜セレン酸ナトリウムがPEL細胞にアポトーシスを誘導することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) is an oncogenic DNA virus and classified in the gamma-herpesvirus subfamily. Kaposi's sarcoma and AIDS-related primary effusion lymphoma (PEL) is caused by KSHV infection. We have demonstrated that LANA protein suppresses the phosphorylation ability of GSK-3 β and stabilizes the protein-X by binding to the GSK-3 β . In addition, KSHV encoded vCyclin and LANA suppressed the unfolded protein response (UPR) such as IRE1 and PERK transcription, suggesting that KSHV achieves anti-apoptosis through the suppression of pro-apoptotic UPR. Furthermore, we found that diallyl trisulfide, methylselenenic acid, and sodium selenite are the novel and effective drugs against PEL.

研究分野：細胞生物学

キーワード：ウイルス 小胞体ストレス Wntシグナル リンパ腫 アポトーシス ヘルペスウイルス

1. 研究開始当初の背景

-ヘルペスウイルス亜科に属すカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)は健常者に感染すると深刻な疾患を起こさずそのまま宿主に潜伏感染し、エピゾームとして核内で維持される。しかし、感染者の免疫不全時に KSHV はカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma: KS) や原発性体腔液性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma: PEL) を引き起こす。KSHV の潜伏感染者の割合はアフリカでは 90% 以上で、中東、北米では 10% 程度、日本では 5-2% 程度と報告されている。KSHV 関連疾患に関して、KS に対してはドキシルが有効な治療薬として用いられている。一方、PEL に関しては CHOP 療法やリツキシマブが用いられているが、これらは有効な治療法とは言い難い。ヒトに感染するヘルペスウイルスは現在 8 種類同定され、全てのヘルペスは感染者の免疫不全により日和見感染症を誘発する。臨床で用いられているアシクロビルやガンシクロビルは -ヘルペスウイルス亜科 (KSHV と EB ウイルス) 以外のヘルペスウイルスに対して、高い選択性を示す。しかし、有効な治療薬が開発されていない KSHV 感染症は、特に深刻な問題であり、有効な抗 KSHV 薬の開発が期待されている。

潜伏感染時、KSHV ゲノムは潜伏感染関連核抗原 (LANA)、ウイルス性抗アポトーシス因子 (vFlip)、microRNA 等の潜伏感染関連遺伝子産物を発現し、エピゾーマル DNA として核内で維持される。KSHV が潜伏感染時に発現する LANA はウイルス DNA の複製・維持と、感染細胞のがん化に関与する。我々は、LANA は宿主細胞内の NF- κ B や Wnt シグナル伝達を脱制御することで、細胞増殖亢進やアポトーシス阻害を誘導することを明らかにしてきた。一方で、ごく少数 (1% 以下) の潜伏感染した KSHV は、溶解感染へと移行し、ウイルス構造蛋白質や DNA を複製して孫ウイルス産生を行なう。ウイルスの自己複製において、KSHV は感染細胞がん化によるウイルス DNA 複製と、溶解感染により孫ウイルス産生という二つの増殖機構を持つと言える。

我々は、KSHV が発現する LANA による宿主 Wnt シグナル活性化によるがん化機構を明らかにしてきた。LANA は -カテニンのリン酸化酵素である GSK3 を核内で拘束し、-カテニンのリン酸化とそれに続くポリユビキチン化とプロテアソームによる分解を阻害する。その結果、安定化した -カテニンは核移行し TCF と 2 量体を形成して、CyclinD や Myc の転写を活性化する。GSK3

は主に細胞質に局在し、細胞周期の S 期に核移行し、S 期終了後に細胞質に再局在する。しかし、LANA は核移行した GSK3 と核内で結合・拘束することで、GSK3 を抑制する。がん遺伝子産物 ELL や EMT (上皮間葉転換) を誘導する転写抑制因子 Snail は

GSK3 によりリン酸化を受けることで、ポリユビキチン化されプロテアソームにより分解されると考えられていることから GSK3 の基質だと考えられている。さらに我々は、核内蛋白質の Snail は LANA により安定化することを見出したが、Snail の不安定化や LANA による安定化のメカニズムは不明であった。

一方、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞では、蛋白質合成が過剰に亢進するので小胞体 (ER) ストレス応答 (UPR) を活性化して、細胞の恒常性維持を保つ。しかし、ER ストレスが過剰である場合、UPR は細胞にアポトーシスを誘導する。KSHV はその生活環の状況に応じて、UPR を抑制することを我々は見出したが、その詳細は不明であった。

2. 研究の目的

KSHV は核内で潜伏期関連核抗原 (LANA) を発現する。LANA はウイルス DNA の維持・複製を行なうと共に、Wnt シグナルを活性化し細胞増殖を亢進させる。このように KSHV が発現するウイルス蛋白質は、宿主細胞のシグナル伝達、翻訳後修飾、小胞体ストレス応答を利用または破綻させることで、感染細胞のがん化や感染維持を行なう。我々は、このようなウイルスによる細胞機能の乗っ取り行為を「分子海賊行為」と名付け、そのメカニズムについて明らかにしてきた。本研究では、「Snail と小胞体ストレス応答 (UPR)」を標的とした KSHV の分子海賊を解析することにより、KSHV の細胞がん化や感染維持機構の解明を目指す。また、得られた研究成果を活用して KSHV 関連疾患を標的とした治療薬 (PEL を標的とした抗腫瘍化合物) の探索と抗 KSHV 化合物の探索・開発を行うことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) プラスミド DNA

研究に用いたプラスミド DNA に挿入する任意の cDNA は BCBL1 細胞から抽出したゲノム DNA を鋳型に、KOD FX neo を用いて PCR 法にて増幅した。増幅した PCR 産物は各種制限酵素サイトを利用して、N 末端側に Flag-, T7-, or S-tag peptide が付加された形でタンパク質が発現するように、pCIneo にクローニングした。作製したプラスミドはシーケンス解析を行い、変異がないことを確認した。また、一部のプラスミドは Addgene 社から購入した。

(2) 培養細胞への遺伝子導入

接着細胞の場合、リン酸カルシウム法を用いてプラスミド DNA を細胞に遺伝子導入した。24-well plate の場合、1 well あたり、合わせて 40 μ L になるよう DNA 3 μ g と 2.5 M CaCl₂ 水溶液 4 μ L と滅菌水をよく混合した。これに等量の 2 \times BBS buffer を加え、よく混合した後、室温で 10 分間インキュベートすることで、DNA 混合液を調製した。培養ディッシュ

ユ上で、20-30%コンフルエントに達した細胞に上記の DNA 混合液を加え、CO₂ インキュベーター (35 °C、3.5% CO₂) 内で一晩培養した。次に、細胞を PBS で 2 回洗浄し、新しい培地に交換した後、さらに培養 (37 °C、5% CO₂) を続け、DNA 混合液を細胞に添加してから計 48 時間後に細胞を回収した。

(3) タンパク質の安定性試験

研究対象となる DNA を含むプラスミドを遺伝子導入した HeLa 細胞に SDS-PAGE sample buffer を加え、95 °C、5 分間加熱した。その後、各サンプル中の研究対象となるタンパク質を各抗体 (または各種タグ抗体) を用いたウェスタンブロットにより解析した。

(4) 免疫沈降法による相互作用解析

細胞を冷却した PBS で洗浄した後、IP buffer [10 mM NEM (N-ethylmaleimide)、100 μM PMSF (phenylmethylsulfonyl fluoride)、および 1 mM DTT を含む] で細胞を懸濁し、超音波破碎した。得られた細胞破碎液から 15000 rpm、4 °C、10 分間遠心することで不溶性画分を除去し、上清を回収した。1 サンプルあたり、ビーズボリューム 10 μL の Protein A/G PLUS-Agarose を IP buffer で洗浄した後、抗体 1 μg を加え抗体をビーズに結合させた。なお、S-protein agarose beads、T7-Tag Antibody agarose、および Anti-FLAG M2 affinity gel を用いて免疫沈降する際は、上述の操作は省略した。細胞破碎液から得た上清と調製したビーズを混合し、4 °C で 2 時間震盪した後、1 mL の IP buffer で 5 回洗浄することで、目的タンパク質を精製した。この精製サンプルを SDS-PAGE、ウェスタンブロット法を用いて解析した。

(5) プロモーター・ルシフェラーゼ・レポーター解析

プロモーター・ルシフェラーゼレポータープラスミド DNA と、内部標準として pSV-β-Gal プラスミド DNA (Promega 社から購入) を用いて、実験を行った。24 well-plate 上でリン酸カルシウム法により、各レポータープラスミド DNA を遺伝子導入した細胞を passive lysis buffer を加え、室温で 30 分間反応させることで、細胞抽出液を調製した。この細胞抽出液に対して、基質溶液である luciferase assay reagent II を加え混合した後、ホタル・ルシフェラーゼの発光を 5 秒間の積算値として測定した。次に、細胞数と遺伝子導入効率の差異により生じるサンプル間の誤差を補正するため、ONPG を基質に用いた β-ガラクトシダーゼの酵素活性を測定した。各サンプルのホタル・ルシフェラーゼの発光強度値を吸光測定値で割ることで、補正したレポーター活性値を算出した。

(6) Real-time RT-PCR 法による遺伝子発現解析

細胞からの RNA 抽出は phenol 含有 RNA 抽出試薬 RNAiso Plus を、逆転写反応による cDNA 合成には ReverTra Ace qPCR RT Kit を使用した。PBS で 1 回洗浄した細胞を RNAiso plus と chloroform に溶解し、得られた RNA ペレットを滅菌水に溶解した。20 ng の RNA を鋳型に ReverTra Ace qPCR RT Kit を用いて、37 °C、30 分間の逆転写反応を行った。合成した cDNA 溶液を鋳型に、各遺伝子特異的プライマーセットを用いて、サンプル中の遺伝子発現量を real-time PCR 法により解析した。Real-time PCR による定量は、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix を用いて行い、PCR 反応条件は 95 °C、1 分間変性させた後、95 °C、15 秒間の熱変性と 60 °C で 60 秒間の伸長を 40 サイクル行った。1 サンプルあたりの PCR 反応液組成は以下の通りである。なお、GAPDH を内部標準として用い、各遺伝子の発現量を比較定量法にて算出した。

(7) PEL を標的とした抗腫瘍化合物と抗 KSHV 化合物の探索 :

PEL に対して細胞増殖抑制活性を持つ化合物や KSHV に対してウイルス増殖抑制活性を持つ化合物の探索と作用機序解析を行った。なお、実験に使用する PEL 細胞株と KSHV 非感染 B 細胞株は下記の通り。

BC3 : KSHV (+) /EBV(-)
BCBL1 : KSHV (+) /EBV(-)
HBL6 : KSHV (+) /EBV(+)
BC2 : KSHV (+) /EBV(+)
Raji : KSHV (-) /EBV(+)
DG75 : KSHV (-) /EBV(-)
Ramos : KSHV (-) /EBV(-)

細胞増殖アッセイには、各種化合物存在下 24 時間培養を行う。培養後、生存細胞数を測定するため、CCK-8 を添加し呈色反応後に 450 nm における吸光度を測定する。

(8) KSHV の増殖抑制活性を有する化合物 (抗 KSHV 化合物) の探索

各化合物が KSHV のウイルス増殖抑制活性を有するか否か、リアルタイム PCR を用いたウイルス定量法により解析した。KSHV 感染 PEL 細胞株 (BCBL1 細胞) を 20 ng/ml の TPA 処理し、溶解感染へと移行させ、培地中に放出される孫ウイルス DNA 量をリアルタイム PCR により解析した。4 × 10⁵ cells/well の濃度で調製した BC3 細胞に 20 ng/ml の TPA 処理および候補薬物を同時に添加し、培養液の上清 300 μl を回収した。培養液上清を 5 units の DNase で 37 °C、40 分間処理し、死滅した細胞由来のウイルス DNA を除去した。次に、98 °C で 7 分間処理し DNase を失活させた。QIAamp® DNA Blood Mini Kit を用いて、上清から KSHV ウイルス DNA を溶出した。その後、KSHV の ORF50 増幅用のプライマーを用いてリアルタイム PCR を行い、Melting Curve より、KSHV ウイルス量を算出した。

(9) 蛍光抗体免疫染色

PBS にて再懸濁した細胞懸濁液をスライドガラス上に滴下し、室温で乾燥させた後、-20℃ に冷した methanol に 1 時間浸漬することで、細胞を固定した。次に、スライドガラスを PBS で洗浄し、PBS で希釈した 3% FBS 溶液を細胞接着面に滴下し、ブロッキングを行った。ブロッキング後、PBS で 3 回洗浄後、PBS で 200 倍に希釈した一次抗体液をスライドガラス上の細胞接着部に滴下し、室温で 1 時間反応させた。PBS-T で 1 回、PBS で 3 回スライドガラスを洗浄した後、PBS で 500 倍希釈した二次抗体と 5000 倍希釈した hoechst を含む溶液を細胞接着面に滴下し、室温で 1 時間、遮光して反応させた。PBS-T で 1 回、PBS で 3 回スライドガラスを洗浄した。その後、細胞接着部に fluoromount-G 20 μ L を滴下し、カバーガラスにて細胞接着部を封入し、オリンパス社製の蛍光顕微鏡 (IX71) を使用して、観察した。

(10) PEL 移植マウスの作製

本実験のプロトコルおよび実施は、京都薬科大学動物実験委員会により承認され、京都薬科大学「動物実験に関する指針」に従って、実行した。5 週齢のメス CB17 SCID マウス (CLEA Japan から購入) に、25G 注射針を装着した 1 mL シリンジを用いて 5×10^7 個の BCBL1 細胞を腹腔内に移植した。移植一週間後から、corn oil で希釈した各化合物を 5 mg/kg body weight となるように、21 日間、腹腔内に隔日投与した。なお、コントロールマウス群は、溶媒である corn oil 20 μ L を同様に投与した。また、薬物投与前にマウス体重を測定した。

(11) 有意差検定について

有意差検定は、最初に F 検定を行い、分散の検定を行った後、t 検定を行った。p 値が 0.05 未満の場合に、「有意差あり」と評価した。

4. 研究成果

(1) Snail を標的とした KSHV の分子海賊の解析 (KSHV による Snail の安定化機構)

EMT (上皮間葉転換) を誘導する転写抑制因子 Snail は GSK3 β によりリン酸化を受けることで、ポリユビキチン化されプロテアソームにより分解される。一方で、LANA は核内で GSK3 β を拘束、阻害し、GSK3 β による β -カテニンのリン酸化を阻害することで β -カテニンを安定化し Wnt シグナルを活性化することを報告してきた。本研究により、Snail は GSK3 β の共発現により不安定化したが、LANA 存在下では Snail は安定化した。LANA 存在下で Snail は安定化していたが、C 末端欠損 LANA では Snail を安定化することが出来なかった。LANA は自身の C 末端で GSK3 β と結語し、GSK3 β を抑制するため、LANA と GSK3 β の結合が Snail の安定化には必須であることが明らかとなった。しかし、

Snail は E-cadherin の転写を抑制し、LANA は Snail 依存的な E-cadherin の転写抑制を抑制するという論理的な説明が難しい知見も得られている。これは、LANA 自身が E-cadherin の転写を活性化しているのではないかと推察される。

一方で、我々は LANA による ELL 安定化についての新知見も得た。すなわち、LANA は GSK3 β 依存的な ELL 不安定化から ELL 安定化へと誘導する。さらに、LANA は ELL の SUMO 化修飾を亢進し、その SUMO 化部位についても明らかにした。

(2) 小胞体ストレス応答 (UPR) を標的とした KSHV の分子海賊

KSHV が潜伏感染する PEL 細胞において、IRE1 α と PERK の mRNA の発現が抑制されていることが明らかとなった。また、IRE1 α の発現抑制には、ウイルスタンパク質 LANA と vCyclin が寄与することが明らかとなった。さらに、ER ストレスの誘発を介して UPR を活性化する化合物が、潜伏感染期の PEL 細胞の増殖を抑制し、PEL 細胞にアポトーシスを誘導することを明らかにした。これらの結果から、潜伏感染期の PEL 細胞において、KSHV は IRE1 α と PERK の発現抑制を介して UPR が誘導する翻訳抑制とアポトーシスを回避し、潜伏感染の維持を行うことが考察された。一方、溶解感染期の PEL 細胞において、潜伏感染期に抑制されていた IRE1 α と PERK の発現が増加、すなわち UPR が活性化することが明らかとなった。さらに、溶解感染期の PEL 細胞において、ER ストレスが KSHV のウイルス産生を活性化することを明らかにした。これらの結果から、溶解感染期の PEL 細胞において、KSHV が活性化した UPR を利用してウイルス産生を行うことが考察された。

(3) KSHV 関連疾患治療薬 (PEL を標的とした抗腫瘍化合物と抗 KSHV 化合物) の探索

ニンニクの新芽由来のフィトケミカルであるジエチルトリスルフィド (Diallyl trisulfide; DAT) はウイルス非感染 B 細胞株には影響を及ぼさず、PEL 細胞特異的な細胞増殖抑制効果を有していることを見出した。PEL 細胞内では NF- κ B シグナルが恒常的に活性化している。DAT は NF- κ B シグナルの抑制因子である I κ B を顕著に安定化し、NF- κ B の転写因子 p65 の核移行と NF- κ B シグナルを阻害した。さらに、DAT による I κ B の安定化は、DAT 処理が I κ B の分解に関わる TRAF6 を不安定化するという DAT の新規薬理活性が明らかとなった。また、DAT が溶解感染期の PEL 細胞におけるウイルス粒子産生を阻害することを明らかにした。

K+イオノフォアである化合物 X は、PEL 内の β -カテニン量と CyclinD 量を減少させ、PEL 細胞にアポトーシスを誘導した。つまり、化合物 X は PEL で恒常的に活性化している

Wnt シグナルを阻害し、細胞死を惹起することを見出した。

Na⁺イオノフォアである化合物 Y は PEL 細胞内のミトコンドリア膜障害および JNK シグナルを活性化し、Bax や Bak の発現を誘導することによって、ミトコンドリアからのシトクロム c の遊離と caspase-9 の活性化を惹起し、PEL 細胞をアポトーシスに誘導することが示唆された。

メチルセレン酸 (methylseleninic acid; MSA) と亜セレン酸ナトリウム (sodium selenite; SS) は、PEL 細胞株に対し増殖抑制効果を有していることを見出した。さらに、MSA と SS 処理は PEL 細胞に GRP78 や CHOP の発現だけでなく、アポトーシス誘導因子 PUMA と BIM の発現と UPR 特異的カスパーゼである caspase-4 の活性化をも誘導した。このことから、MSA と SS は PEL 細胞に過度な小胞体ストレスを負荷し、その結果、PEL 細胞内のプロ・アポトーティックな UPR が活性化したことが明らかとなった。

これらの結果から、DAT、X、Y、MSA、SS が KSHV 非感染 B 細胞性リンパ腫には影響を与えず、KSHV 感染特異的に PEL にアポトーシスを誘導したことからこれらの化合物が PEL 治療の新規シード化合物になる可能性が示された。また、DAT は KSHV の複製・産生抑制効果 (抗 KSHV 活性) を有していることから KSHV に対する抗ウイルス薬のシード化合物と成りうることを示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

1. Campbell M*, Watanabe T*, Nakano K*, Davis RR, Lyu Y, Tepper CG, Durbin-Johnson B, Fujimuro M, Izumiya Y. KSHV episomes reveal dynamic chromatin loop formation with domain specific gene regulation. *Nature Communications* 9, 49. 2018 (* equal contribution)

2. Baba Y, Shigemi Z, Hara N, Moriguchi M, Ikeda M, Watanabe T, Fujimuro M. Arctigenin induces apoptosis in primary effusion lymphoma cells under glucose deprivation. *Int J Oncol.* 52, 505-517. 2018

3. Nishimura M, Watanabe T, Yagi S, Yamanaka T, Fujimuro M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF34 is essential for late gene expression and virus production. *Sci. Rep.* 7, 329, 2017

4. Shigemi Z, Manabe K, Hara N, Baba Y, Hosokawa K, Kagawa H, Watanabe T, Fujimuro M. Methylseleninic acid and sodium selenite induce severe ER stress

and subsequent apoptosis through UPR activation in PEL cells. *Chem. Biol.Interact.* 266, 28-37, 2017

5. Nakata S, Watanabe T, Nakagawa K, Takeda H, Ito A, Fujimuro M. The dynamics of histone H2A ubiquitination in HeLa cells exposed to rapamycin, ethanol, hydroxyurea, ER stress, heat shock and DNA damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 472, 46-52. 2016

6. Shigemi Z, Baba Y, Hara N, Matsuhira J, Kagawa H, Watanabe T, Fujimuro M. Effects of ER stress on unfolded protein responses, cell survival, and viral replication in primary effusion lymphoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 469, 565-572. 2016

7. Shigemi Z, Furukawa Y, Hosokawa K, Minami S, Matsuhira J, Nakata S, Watanabe T, Kagawa H, Nakagawa K, Takeda H, Fujimuro M. Diallyl trisulfide induces apoptosis by suppressing NF-kappa B signaling through destabilization of TRAF6 in primary effusion lymphoma. *Int J Oncol.* 48, 293-304. 2016

8. Katoh I, Fukunishi N, Fujimuro M, Kasai H, Moriishi K, Hata RI, Kurata SI. Repression of Wnt/ β -catenin response elements by p63 (TP63). *Cell Cycle* 15, 699-710. 2016

[学会発表](計 11 件)

1. Kohei Hosokawa, Keisuke Ozawa, Tadashi Watanabe, Hiroki Kagawa, Masahiro Fujimuro, KSHV がコードする K5 はリソソームを介して CD81 の分解を誘導する. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会 (福岡) 2015 年 11 月

2. Miho Morifusa, Chizuka Higashi, Koji Yamada, Hiroki Kagawa, Tadashi Watanabe, Masahiro Fujimuro, IL-2 が誘導する KSHV 溶解感染機構. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会 (福岡) 2015 年 11 月

3. 馬場 悠輔、原 尚子、重見 善平、渡部 匡史、賀川 裕貴、藤室 雅弘 ゴボウ由来のアルクテゲニンがウイルス感染性リンパ腫の小胞体ストレス応答抑制を介してアポトーシスを誘導する 第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会 BMB2015 (神戸) 2015 年 12 月 2 日

4. 原 尚子、重見 善平、渡部 匡史、賀川 裕貴、藤室 雅弘 Na⁺イオノフォアである Monensin はウイルス感染 B 細胞リンパ腫にお

いてミトコンドリア障害を惹起し、アポトーシスを誘導する 第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会 BMB2015 (神戸) 2015 年 12 月 1 日

5. 橋本 彩、渡部匡史、藤室雅弘 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス遺伝子 ORF36 (ウイルス性キナーゼ) の性状解析 . 第 66 日本薬学会近畿支部総会・大会 (高槻) 2016 年 10 月 15 日

6. 山口達生、渡部匡史、藤室雅弘 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス複製におけるウイルス性キナーゼ ORF21 の機能解析 . 第 66 日本薬学会近畿支部総会・大会 (高槻) 2016 年 10 月 15 日

7. Tadashi Watanabe, Mayu Nishimura, Shouta Yagi, Aya Hashimoto, Takahiro Yamanaka, Masahiro Fujimuro, KSHV ORF34 is essential for late gene expression and virus production. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌) 2016 年 10 月 23 日 - 25 日

8. 上野友輔、細川晃平、清原美咲、山岸伸行、渡部匡史、藤室雅弘、がんウイルス感染による細胞内の P-gp の発現誘導機構の解析 . 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸) 2017 年 10 月 14 日

9. Marina Ikeda , Akihiro Ito , Tadashi Watanabe , Masahiro Fujimuro, ユビキチン活性化酵素のユビキチン化は HSV-1 感染により亢進する . 第 65 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2017 年 10 月 24 - 26 日

10. Misato Moriguchi , Dairi Shiraishi , Tadashi Watanabe , Masahiro Fujimuro, カプサイシンの PEL に対する細胞増殖抑制効果 . 第 65 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2017 年 10 月 24 - 26 日

11. 細川 晃平、渡部 匡史、藤室 雅弘、がんウイルスによる CD81 の遺伝子発現調節機構 . 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (神戸) 2017 年 12 月 6 - 9 日

〔図書〕(計 1 件)

渡部匡志 藤室雅弘 3 章 EBNA EB ウイルス 改訂第 3 版 高田賢蔵 監修 pp17-24, 診断と治療社 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :

種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
<http://labo.kyoto-phu.ac.jp/cellbiology/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者
藤室 雅弘 (FUJIMURO Masahiro)
京都薬科大学 細胞生物学分野・教授
研究者番号 : 20360927

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :

(4) 研究協力者 ()