

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07136

研究課題名(和文) エボラウイルス粒子におけるリン脂質局在制御の分子基盤に関する研究

研究課題名(英文) Characterization of molecular mechanism of distribution of phospholipid in Ebola virus particles

研究代表者

南保 明日香 (NANBO, Asuka)

長崎大学・感染症共同研究拠点・教授

研究者番号：60359487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：エボラウイルスは、世界規模での公衆衛生において、最も懸念される新興感染症の1つであるにも関わらず、現時点において、治療法が極めて限定されている。抗ウイルス薬の開発において、ウイルス粒子放出は重要な標的の1つであるがその分子機構には不明な点が多い。本研究では、エボラウイルスがコードする主要マトリックスタンパク質VP40が誘導するウイルス粒子形成に伴い、形質膜を標的とするRab11依存的な小胞輸送と、これに引き続く開口分泌が促進するという新しい知見を見出した。以上、この現象を通じて持続的に形質膜に膜成分を供給することで、効率良いウイルス粒子形成に寄与するというVP40の新規機能が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エボラウイルス病は、高い致死率を伴う重篤な疾病であるにも関わらず、治療法が極めて限られている。既存のエボラウイルス感染阻害薬は、主にウイルス侵入とゲノム複製を標的にしたものであり、ウイルス粒子形成を標的とした薬剤は未開発である。従って、本研究を、ウイルス粒子形成を標的とした新規阻害薬の探索へと展開することで、将来的なエボラウイルスの制圧に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Ebola virus produces virus particles with long filamentous morphology from the plasma membrane. VP40 serves as a viral major matrix protein, which associates with inner layer of the plasma membrane and leads to the virion formation and budding. In normal cells, the integrity of the plasma membrane is tightly regulated by homeostatic balance between exocytosis and endocytosis. The viral particle producing cells maintain the normal cell size nevertheless the filamentous particles constitutively bud from the cell surface acquiring their lipid bilayer, suggesting the unknown mechanism for maintenance of plasma membrane homeostasis. Here, by applying various microscopic approaches, we identified the novel functions of VP40 in upregulation of the plasma membrane-directed vesicle trafficking followed by subsequent exocytosis and in blockage of clathrin-mediated endocytosis, leading to the compensation of lipid bilayers in addition to the trafficking of VP40 itself to the plasma membrane.

研究分野：ウイルス学

キーワード：エボラウイルス ウイルス粒子形成 リン脂質 エキソサイトーシス エンドサイトーシス 生体膜輸送

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

フィロウイルス科に属するネガティブ 1 本鎖 RNA ウィルスであるエボラウイルスは、世界規模での公衆衛生において、最も懸念される新興感染症の 1 つであるエボラウイルス病の原因病原体である。2014 年に西アフリカで勃発した集団感染は、感染者数・死亡者数共に史上最悪の規模に達し、2018 年にコンゴ民主共和国で再燃した集団感染も、これに次ぐ規模へと至った。現在大きな問題となっている新型コロナウイルスのパンデミックでも明らかなように、現代社会の高度に発達した交通網によって、今後、我が国においてもエボラウイルスの二次感染が勃発する可能性が懸念される。このように、エボラウイルス病は、高い致死率を伴う重篤な疾病であるにも関わらず、現時点において、予防・治療法が極めて限定されている。加えて、大規模なアウトブレイクの再来ならびに変異ウイルス出現の可能性から、多様な新規薬剤の開発が喫緊の課題となっている。

抗ウイルス薬の開発において、ウイルス粒子の放出プロセスは重要な標的の 1 つである。しかしながら、増殖を伴うエボラウイルスの取扱いは高度安全実験施設(BSL-4)に限定されることから、ウイルス粒子形成機構にはまだ不明な点が多い。エボラウイルスがコードする主要マトリックスタンパク質 VP40 は、感染細胞の形質膜内膜に集積し、多量体を形成することで、ひも状のエボラウイルス様粒子(virus-like particle: VLP)を形成する(図 1、引用文献 1)。ウイルス粒子の出芽に伴い、形質膜の脂質二重層をエンベロープとして獲得する。しかしながら、VP40 の形質膜への輸送、および粒子形成に関わる分子機構の詳細は不明であった。

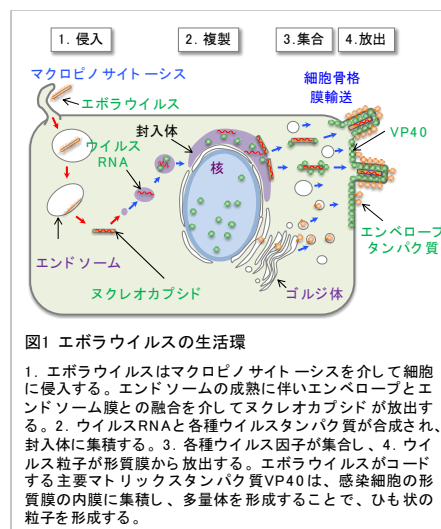


図1 エボラウイルスの生活環

1. エボラウイルスはマクロピノサイトーシスを介して細胞に侵入する。エンドソームの成熟に伴いエンベロープとエンドソーム膜との融合を介してヌクレオカプシドが放出され、封入体へ集積する。2. ウィルスRNAと各種ウィルスタンパク質が合成され、封入体へ集積する。3. 各種ウィルス因子が集合し、4. ウィルス粒子が形質膜から放出する。エボラウイルスがコードする主要マトリックスタンパク質VP40は、感染細胞の形質膜の内膜に集積し、多量体を形成することで、ひも状の粒子を形成する。

2. 研究の目的

研究代表者らを含む複数の研究グループから、リン脂質の 1 つであるホスファチジルセリン (PS) に対する受容体が、エボラウイルスの侵入に関与することが報告された(引用文献 2, 3)。以上の知見から、エンベロープ外膜に集積する PS 依存的なエボラウイルス侵入機構の存在が示唆された。エボラウイルスは形質膜からひも状の形態を持つウイルス粒子を出芽する際、エンベロープを獲得する。PS は正常細胞の形質膜において主に内膜に局在することから、ウイルス感染細胞において、何らかのメカニズムにより PS がウイルスエンベロープ外膜に集積すると考えられていた(図 1)。これに対して、研究代表者は、エボラウイルスエンベロープ外膜への PS 集積に関与する宿主由来スクランブラーゼ Xkr8 を同定した(引用文献 4)。GP は、小胞体、ゴルジ体において各種修飾を受けた後、小胞を介して形質膜へ輸送される(引用文献 5)。研究代表者は、Xkr8 が GP と共に形質膜へと小胞輸送された後にウイルス粒子に取り込まれ、PS 集積に貢献するという新規機構を証明した(引用文献 4)。本研究では、当初、以上の学術的背景ならびに先行研究から得られた研究成果を基盤として、エボラウイルスの粒子形成過程におけるエンベロープへの PS 集積機構を分子レベルで解明することを目的として検証を進めた。その過程において、VP40 発現に伴い、細胞内生体膜動態に変動が生じるという新しい知見を見出したことから、その生理的意義ならびにこの過程に関与する分子機構について検討を進めた。

3. 研究の方法

(1) VP40 が形質膜への小胞輸送に与える影響

アフリカミドリザル腎臓由来上皮細胞 Vero-E6 細胞に VP40 を単独発現させ、免疫染色により各種細胞内小器官の局在に与える影響を検討した。また、small GTPase の 1 つである Rab11 のドミナントネガティブ体(Rab11-S25N)を発現し、VP40 の局在に与える影響について免疫染色法を用いて検証した。さらに、siRNA を用いて、small GTPase の 1 つである Rab11 発現をノックダウンした細胞を用いて、一過性に発現させた VP40 の局在と、VLP 形成に与える影響を、免疫染色法および、western blot 法、走査型電子顕微鏡を用いて検討した。

(2) VP40 が Rab11 依存的な小胞輸送を介する開口分泌に与える影響

Vero-E6 細胞に mCherry 融合 VP40(mCherry-VP40) と、中性環境下で蛍光を発する pH 感受性 GFP 誘導体(pHluorin)融合 VAMP3(pHluorin-VAMP3)を共発現し、pHluorin の蛍光強度の変化を生細

胞イメージングにより解析した。また、siRNAにより Rab11 発現をノックダウンした細胞に、mCherry-VP40 と pHluorin-VAMP3 を共発現し、pHluorin の蛍光強度に与える影響を検証した。

4. 研究成果

(1) VP40 が形質膜への小胞輸送に与える影響

従来、形質膜への VP40 の集積と VLP 形成に、小胞体でのタンパク質選別輸送に関わる COPII 小胞が関与する可能性が示されていたが(引用文献 6)、分子機構の詳細は不明であった。従来、多様なウイルスのヌクレオカプシド輸送に、宿主細胞のリサイクリング輸送およびゴルジ体でのタンパク質選別輸送に関わる分泌小胞に関与する Rab11 依存的な小胞輸送が関与することが知られている(引用文献 7)。エボラウイルスの粒子形成におけるこの役割については未知であったことから、第一に VP40 を発現した細胞での Rab11 の局在について検討した。VP40 は単独発現すると、細胞質、核における均一な局在に加えて、形質膜への集積と繊維状の構造物を形成することが知られている(図 2)。その結果、通常核周縁部に局在する Rab11 が VP40 発現によって細胞質に拡散し、その一部は形質膜に認められた(図 2)。また、Rab11 のドミナントネガティブ体(Rab11-S25N)の強制発現(図 3)、ならびに siRNA 処理による Rab11 の 2 種のアイソタイプ Rab11a, b 発現抑制(図 4)により、VP40 の形質膜への集積が顕著に抑制することが明らかになった(図 3)。さらに Rab11 発現をノックダウンした細胞において、VLP 産生と形質膜でのひも状の構造体形成が抑制することが明らかとなった(図 5)。以上の結果から、エボラウイルス粒子形成プロセスに Rab11 依存的な小胞輸送経路が関与するという新しい知見が明らかになった(引用文献 8)。

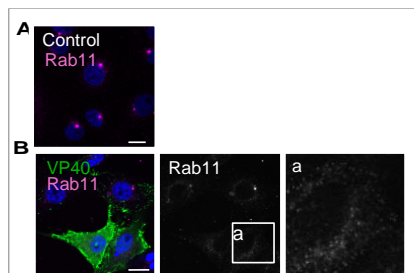


図2 エボラウイルスVP40がリサイクリング小胞の局在に与える影響

リサイクリング小胞の構成因子である Rab11 の局在を免疫染色法によって解析した。(A) 通常、リサイクリング小胞(マゼンタ)は核周縁部に集積した。(B) 単独発現した VP40 は細胞周縁部に集積し、ひも状の構造体を形成した(緑)。リサイクリング小胞は VP40 発現下で細胞質に拡散した(a: 白枠の拡大図)。Scale bars: 10 μ m

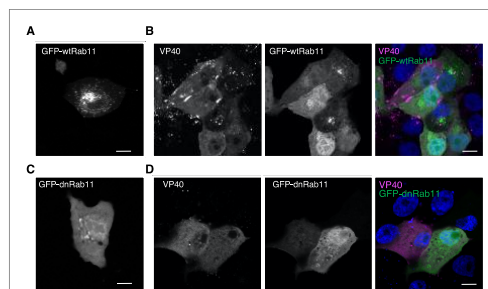


図3 ドミナントネガティブRab11がVP40の局在に与える影響を免疫染色法によって解析した。GFP融合野生型Rab11発現細胞(B 緑)ではVP40(マゼンタ)は形質膜に集積した一方で、GFP-dnRab11発現細胞(D, 緑)ではその集積が認められなかった。Scale bars: 10 μ m

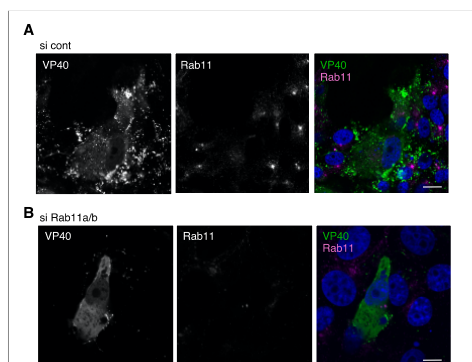


図4 Rab11ノックダウンがVP40の局在に与える影響
siRNAを用いたRab11発現(マゼンタ)抑制がVP40の局在に与える影響を免疫染色法によって解析した。Control siRNAを処理した細胞(A)ではVP40(緑)は形質膜に集積した一方で、Rab11をノックダウンした細胞(B)ではその集積が認められなかった。Scale bars: 10 μ m

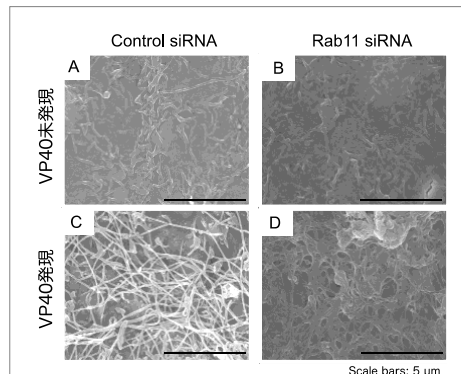


図5 Rab11発現抑制がVLP形成に与える影響

VP40発現細胞形質膜の微細構造を走査型電子顕微鏡を用いて解析した。対照ではVP40発現によってひも状のVLPが形成された(C)。一方、Rab11発現を抑制した細胞では、VLP形成が著しく抑制された(D)。Scale bars: 5 μ m

(2) VP40 が Rab11 依存的な小胞輸送を介する開口分泌に与える影響

正常細胞の形質膜の恒常性は、エンドサイトーシスと開口分泌がバランス良く制御されることで保持されている。一方、感染細胞では、巨大且つひも状のエボラウイルス粒子の放出に伴い、形質膜成分が著しく喪失することが予想されるが、ウイルス粒子産生細胞のサイズはほとんど変化がない。従って、VP40 が誘導する形質膜を標的とする小胞輸送の生理的意義として、輸送小胞が形質膜に到達した後、引き続いて生じる開口分泌を介して形質膜に膜成分を供給することで、持続的なウイルス粒子形成に貢献するという仮説を想定した(図 6)。

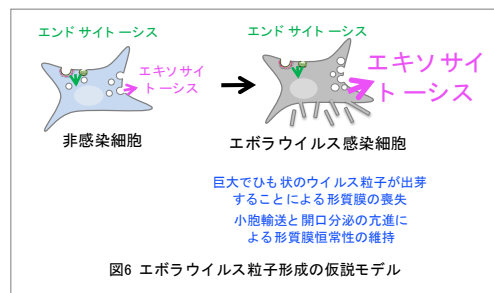


図6 エボラウイルス粒子形成の仮説モデル

従来の報告から、Rab11 陽性小胞が形質膜に到達する際に、VAMP3 依存的な開口分泌が生じることが知られている。VAMP3 は、Rab11 陽性小胞に局在する v-SNARE タンパク質の 1 種であり、形質膜上の t-SNARE と相互作用することで、小胞と形質膜が融合し、開口放出が誘導される。本研究では、VAMP3 依存的な開口分泌の誘導を定量するため、中性環境下で蛍光を発する pH 依存性 GFP 誘導体 pHluorin が小胞の内腔に局在するように VAMP3 に融合した VAMP3-pHluorin を用いて解析を進めた。VAMP3-pHluorin は弱酸性の小胞内腔では蛍光を示さないが、開口放出によって中性の細胞外に露出することで蛍光強度が増強する。この方法を用いて、生細胞イメージングにより、VP40 が VAMP3 依存的な開口分泌に与える影響を検討した。その結果、対照の mCherry 発現細胞と比較して、mCherry-VP40 の共発現によって、pHluorin の蛍光強度が増強することが示された(図 7)。さらに、抗 GFP 抗体を用いた免疫染色法により、発現した全ての VAMP3-pHluorin を検出し、蛍光強度の増強した割合とその局在を検討したところ、対照では核周縁部に微小なシグナルが認められたのみであったのに対し、mCherry-VP40 発現細胞では、VAMP3-pHluorin が形質膜へと局在し、蛍光強度を増強することが示された(図 8)。

さらにこのプロセスにおける Rab11 の役割を検証するため、siRNA 処理により Rab11 発現を抑制した細胞を用いて、上記の解析を行った。その結果、Rab11 発現をノックダウンした細胞において、VAMP3 依存的な開口分泌が著しく抑制された(図 9)。以上の結果から、VP40 は Rab11 陽性小胞輸送系と VAMP3 を介する開口分泌を促進することで、効率良いウイルス粒子産生に貢献する可能性が示された。現在、このプロセスに関わる分子基盤について、生物化学的手法を用いて検証を進めており、VP40 と相互作用する宿主因子を同定することに成功した(データ未表示、論文投稿中)。

既存のエボラウイルス感染阻害薬は、主にウイルス侵入とゲノム複製を標的にしたものであり、ウイルス粒子形成を標的とした薬剤は未開発である。従って、本研究を、ウイルス粒子形成を標的とした新規阻害薬の探索へと展開することで、将来的なエボラウイルスの制圧に貢献することが期待される。

研究代表者は、別系統のウイルスに属する Epstein-Barr ウイルスの粒子形成においても、同一の小胞輸送系が関わることを見出した。一方で、エボラウイルスに加えて、インフルエンザウイルス、センダイウイルス、ニパウイルスを始めとした様々なウイルスの粒子形成過程において小胞輸送が関与することが報告されている(引用文献 7)。従って、本研究を遂行することで、普遍的なウイルス粒子形成機構の解明の一助に加えて、多様な感染症に対する治療薬の開発に向けた展開が期待される。

<引用文献>

1. Feldmann, H., Sanchez, A. & Geisbert, T. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. *In M. Knipe and P. M. Howley (ed.), Fields virology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA* (2013).
2. Kuroda, M. *et al.* Interaction between TIM-1 and NPC1 Is Important for Cellular Entry of Ebola Virus. *J Virol* **89**, 6481-93 (2015).

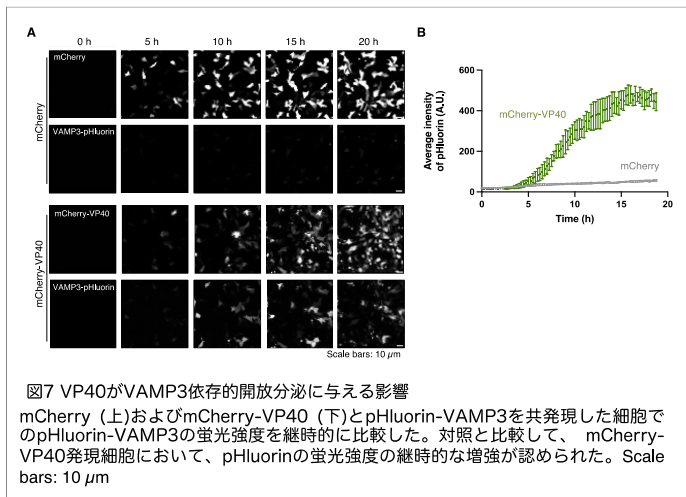


図7 VP40がVAMP3依存的開口分泌に与える影響

mCherry (上)およびmCherry-VP40 (下)とpHluorin-VAMP3を共発現した細胞でのpHluorin-VAMP3の蛍光強度を継続的に比較した。対照と比較して、mCherry-VP40発現細胞において、pHluorinの蛍光強度の継続的な増強が認められた。Scale bars: 10 μ m

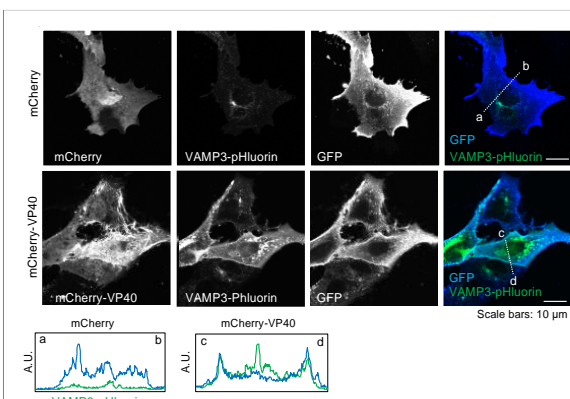


図8 VP40がVAMP3依存的開口分泌に与える影響

mCherry (上)およびmCherry-VP40 (下)とpHluorin-VAMP3を共発現した細胞を抗GFP抗体を用いて免疫染色した。対照では核周縁部に微小なシグナルが認められたのに対し、mCherry-VP40発現細胞では、VAMP3-pHluorinが形質膜へ局在し、蛍光強度が増強した。Scale bars: 10 μ m

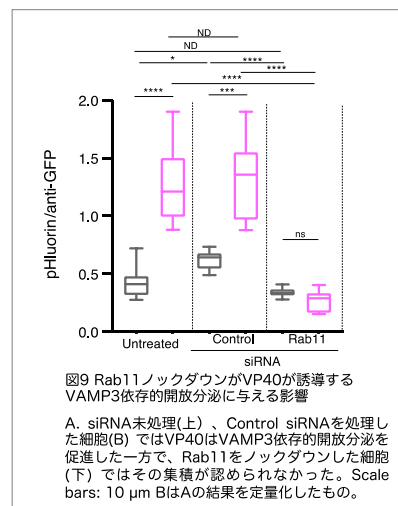


図9 Rab11ノックダウンがVP40が誘導するVAMP3依存的開口分泌に与える影響

A. siRNA未処理(上)、Control siRNAを処理した細胞(B)ではVP40はVAMP3依存的開口分泌を促進した一方で、Rab11をノックダウンした細胞(下)ではその集積が認められなかった。Scale bars: 10 μ m BはAの結果を定量化したものである。

3. Morizono, K. & Chen, I.S. Role of phosphatidylserine receptors in enveloped virus infection. *J Virol* **88**, 4275-90 (2014).
4. Nanbo, A. *et al.* Ebola virus requires a host scramblase for externalization of phosphatidylserine on the surface of viral particles. *PLoS Pathog* **14**, e1006848 (2018).
5. Nanbo, A., Watanabe, S., Halfmann, P. & Kawaoka, Y. The spatio-temporal distribution dynamics of Ebola virus proteins and RNA in infected cells. *Sci Rep* **3**, 1206 (2013).
6. Yamayoshi, S. *et al.* Ebola virus matrix protein VP40 uses the COPII transport system for its intracellular transport. *Cell Host Microbe* **3**, 168-77 (2008).
7. Vale-Costa, S. & Amorim, M.J. Recycling Endosomes and Viral Infection. *Viruses* **8**, 64 (2016).
8. Nanbo, A. & Ohba, Y. Budding of Ebola Virus Particles Requires the Rab11-Dependent Endocytic Recycling Pathway. *J Infect Dis* **218**, S388-S396 (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kheir Fayez, Zhao Mengmeng, Strong Michael J., Yu Yi, Nanbo Asuka, Flemington Erik K., Morris Gilbert F., Reiss Krzysztof, Li Li, Lin Zhen	4. 巻 11
2. 論文標題 Detection of Epstein-Barr Virus Infection in Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 759 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11060759	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 Fujioka Yoichiro, Satoh Aya O., Horiuchi Kosui, Fujioka Mari, Tsutsumi Kaori, Sasaki Junko, Nepal Prabha, Kashiwagi Sayaka, Paudel Sarad, Nishide Shinya, Nanbo Asuka, Sasaki Takehiko, Ohba Yusuke	4. 巻 44
2. 論文標題 A Peptide Derived from Phosphoinositide 3-kinase Inhibits Endocytosis and Influenza Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 61 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19001	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 Fujioka Y, Satoh AO, Horiuchi K, Fujioka M, Tsutsumi K, Sasaki J, Nepal P, Kashiwagi S, Paudel S, Nishide S, Nanbo A, Sasaki T, Ohba Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A peptide derived from phosphoinositide 3-kinase inhibits endocytosis and influenza virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Struct Funct	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19001	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 Zhao M, Nanbo A, Sun L, Lin Z	4. 巻 7
2. 論文標題 Extracellular Vesicles in Epstein-Barr Virus' Life Cycle and Pathogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	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) 10.3390/microorganisms7020048	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 Nanbo A, Kawaoka Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Externalization of Phosphatidylserine on the Surface of Ebola Virus Particles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 DNA Cell Biol	6. 最初と最後の頁 115-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/dna.2018.4485	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 Nanbo A, Ohba Y	4. 巻 218
2. 論文標題 Budding of Ebola Virus Particles Requires the Rab11-Dependent Endocytic Recycling Pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 S388-S396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nanbo A, Katano H, Kataoka M, Hoshina S, Sekizuka T, Kuroda M, Ohba Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Infection of Epstein-Barr Virus in Type III Latency Modulates Biogenesis of Exosomes and the Expression Profile of Exosomal miRNAs in the Burkitt Lymphoma Mutu cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers	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) 10.3390/cancers10070237	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 Nanbo A, Ohashi M, Yoshiyama H, Ohba Y	4. 巻 9
2. 論文標題 The Role of Transforming Growth Factor in Cell-to-Cell Contact-Mediated Epstein-Barr Virus Transmission	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Microbiol	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) 10.3389/fmicb.2018.00984	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujioka Y, Nishide S, Ose T, Suzuki T, Kato I, Fukuhara H, Fujioka M, Horiuchi K, Satoh AO, Nepal P, Kashiwagi S, Wang J, Horiguchi M, Sato Y, Paudel S, Nanbo A, Miyazaki T, Hasegawa H, Maenaka K, Ohba Y	4. 巻 23
2. 論文標題 A Sialylated Voltage-Dependent Ca ²⁺ Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 809-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2018.04.015	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 Nanbo A	4. 巻 8
2. 論文標題 Epstein-Barr Virus Exploits the Secretory Pathway to Release Virions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8050729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhao M, Nanbo A, Becnel D, Qin Z, Morris GF, Li L, Lin Z	4. 巻 94
2. 論文標題 Ubiquitin Modification of the Epstein-Barr Virus Immediate Early Transactivator Zta	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e01298-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01298-20	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 該当する

1. 著者名 Furuyama W, Nanbo A, Maruyama J, Marzi A, Takada A	4. 巻 14
2. 論文標題 A complement component C1q-mediated mechanism of antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Negl Trop Dis	6. 最初と最後の頁 e0008602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01298-20	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 Isono M, Furuyama W, Kuroda M, Kondoh T, Igarashi M, Kajihara M, Yoshida R, Manzoor R, Okuya K, Miyamoto H, Feldmann H, Marzi A, Sakaitani M, Nanbo A, Takada A	4. 巻 183
2. 論文標題 A biaryl sulfonamide derivative as a novel inhibitor of filovirus infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antiviral Res	6. 最初と最後の頁 104932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2020.104932	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 Nanbo A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Special Issue: Epstein-Barr-Virus-Associated Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9020241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lu KT, Yamamoto T, McDonald D, Li W, Tan M, Moi ML, Park EC, Yoshimatsu K, Ricciardone M, Hildesheim A, Totsuka Y, Nanbo A, Putcharoen O, Suwanpimolkul G, Jantarabekkul W, Paitoonpong L, Handley FG, Bernabe KG, Noda M, Sonoda M, Brennan P, Griffin DE, Kurane I	4. 巻 555
2. 論文標題 U.S.-Japan cooperative medical sciences program: 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 71-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2020.12.012	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 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Nanbo A
2. 発表標題 EBOV requires a host scramblase for its efficient entry
3. 学会等名 US-Japan Viral Disease panel meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nanbo A, Tsuda Y
2. 発表標題 ole of VP40-mediated microtubules dynamics in Ebola virus particles formation
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南保明日香, 片野晴隆, 片岡紀代, 保科しほ, 関塚剛史, 黒田誠, Bill Sugden, 大場雄介
2. 発表標題 Epstein-BarrウイルスIII型潜伏感染はエクソソーム産生ならびに内包されるmicroRNAの発現様式を変動する
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会(ホテル福岡ガーデンパレス、福岡市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南保明日香, 大橋誠, 吉山裕規, 大場雄介
2. 発表標題 細胞間接触を介したEpstein-Barrウイルス感染機構におけるTGF-bの役割
3. 学会等名 第15回EBV研究会(山口大学医学部、宇部市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南保明日香
2. 発表標題 エボラウイルスの細胞内侵入機構の解明
3. 学会等名 第30回北海道輸血シンポジウム(日本赤十字社北海道ブロック血液センター、札幌市)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南保明日香
2. 発表標題 Understanding of molecular mechanism of Ebola virus entry
3. 学会等名 第17回あわじしま感染症・免疫フォーラム(淡路夢舞台国際会議場、淡路島) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南保明日香, 大場雄介
2. 発表標題 Budding of Ebola Virus Particles Requires the Rab11-Dependent Endocytic Recycling Pathway
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会(京都テルサ、京都市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nanbo A, Noda T, Ohba Y
2. 発表標題 Epstein-Barr virus acquires its final envelope on intracellular compartments with Golgi markers
3. 学会等名 International Conference on EBV and KSHV (University of Wisconsin, Madison, Madison, USA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南保明日香
2. 発表標題 ウイルスの観察技術と治療法開発への応用
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	津田 祥美 (TSUDA Yoshimi) (70447051)	北海道大学・医学研究院・講師 (10101)	

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	立アレルギー・感染症研究所	University of Wisconsin, Madison	