

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：14202
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19K08928
 研究課題名(和文) 抗インターフェロン能欠失型ウイルスを利用した新しいタイプのウイルスワクチン

研究課題名(英文) Study of the parainfluenza virus interferon antagonism as a basis for attenuated recombinant virus vaccines

研究代表者
 後藤 敏 (Gotoh, Bin)
 滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00211920
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：パラインフルエンザウイルス1型と3型を含むレスピロウイルスC蛋白質のI型IFN応答阻害機構を解析した。レスピロウイルスのC蛋白質は、IFNレセプター結合キナーゼJAK1、TYK2の活性化を抑制することでIFN応答を阻害することを明らかにした。Cの共通の標的分子として、STAT1、JAK1、IFNAR2が候補にあがったが、これら以外の未知の分子が関わっているようである。Cに欠損変異を与えてシグナル伝達分子との結合能を喪失させても、たったひとつの点突然変異によって結合能が回復しうることがわかり、抗IFN能欠失型組換えウイルスをワクチンに利用する場合には、毒性復帰の観点から慎重に扱われるべきである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3型パラインフルエンザウイルス(PIV3)は、ときに重症細気管支炎・肺炎を乳幼児に引き起こす。また、1型PIV(PIV1)はクループの原因となり、気管切開や挿管が必要となるほど重症化することがある。これらの感染症に特異的な治療法はなく、有効なワクチンの開発が望まれる。PIV1やPIV3は、宿主が産生するインターフェロン(IFN)の抗ウイルス作用から回避する機構を備えている。本研究では1型3型に共通する回避機構を明らかにした。また、抗IFN能を喪失した組換えウイルスワクチンを作成する場合、毒性復帰しやすい可能性があり、その点で十分な注意が必要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the mechanism by which the C proteins of respiroviruses, including parainfluenza viruses type 1 and type 3, inhibit type I interferon (IFN)-mediated anti-viral responses. The respirovirus C proteins were found to suppress activation of the IFN receptor-associated kinases, JAK1 and TYK2, and thereby inhibit IFN responses. The C proteins seem to target unknown molecules except for STAT1, JAK1, and IFNAR2. The C deletion mutant, which lacks the binding capacity for IFNAR2, regained its binding capacity by a single point mutation. Therefore attenuated recombinant virus vaccine lacking the IFN antagonism might easily revert to virulence.

研究分野：ウイルス学

キーワード：パラインフルエンザウイルス1型 パラインフルエンザウイルス3型 Cタンパク質 インターフェロン JAK1 TYK2 IFNAR2 レスピロウイルス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

3型ヒトパラインフルエンザウイルス(hPIV3)は、ときにRSウイルスのような重症細気管支炎・肺炎を乳幼児に引き起こす。また、同一グループの1型ヒトパラインフルエンザウイルス(hPIV1)はクループの原因となり、気管切開や挿管が必要となるほど重症化することがある。これらの感染症に特異的な治療法はなく、有効なワクチンの開発が望まれる。

PIV1やPIV3は、宿主が産生するインターフェロン(IFN)の抗ウイルス作用から回避する機構を備えている。この役割を担う蛋白質はウイルスアクセサリー蛋白質Cで、IFN応答経路(図1)を遮断し抗ウイルス蛋白質の誘導を阻止する。実際、C蛋白質を発現しない組換えウイルスを作成するとウイルスは弱毒化する。しかしながら、弱毒ワクチンとしては実用化されていない。その理由のひとつは、IFN非産生培養細胞を使っても親株に比べて極端に増殖が悪く十分な力価のウイルスが得られない(親株の1万分の1)ためである。この極端な増殖低下は、C蛋白質が転写複製、ウイルスアセンブリ等にも関わる多機能蛋白質であるためだと考えられる。抗IFN能のみを喪失しその他の機能が相対的に保持されたC蛋白質を発現する組換えウイルスを作成できれば、十分な力価のウイルスが得られ、免疫応答は誘導するが生体内では増殖しにくい理想的な弱毒生ワクチンになる可能性がある。そしてこのようなワクチン開発には、CによるIFN応答阻害メカニズムを分子レベルで解明することが不可欠である。

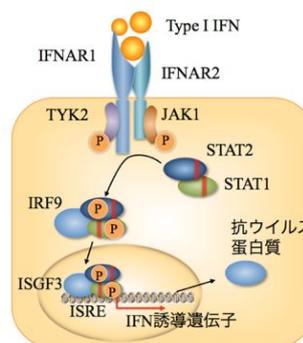


図1 Type I IFN応答経路
Type I IFNがレセプターに結合するとIFN応答経路を通してIFN誘導遺伝子が活性化され、抗ウイルスタンパク質が誘導される。

2. 研究の目的

私達は、1999年にマウスPIV1(mPIV1)C蛋白質に抗IFN活性があることを報告した(同時期にGarcinらも報告)。この発見は、パラミクソウイルスにおけるその後の抗IFN研究の出発点に位置づけられる。mPIV1CがIFN応答経路を阻害することで抗IFN能を発揮していること(FEBS Lett 459, 205-210, 1999)、mPIV1CはSTAT1に結合し(Genes Cells, 6, 545-557, 2001)、STAT2のチロシンリン酸化を抑制することで阻害するというモデルを提唱した(J Virol 74, 2477-2480, 2000; J Virol 77, 3360-3370, 2003)。しかし、その翌年、STAT1に結合できない変異C蛋白質でもIFN応答阻害能をもつことが加藤らにより報告された(J Virol 78, 7443-7454, 2004)。真の標的分子がSTAT1以外に存在することが示唆されたが、それ以降、hPIV1やhPIV3のC蛋白質の阻害機構を含め、研究は全く進展していない。

そこで本研究では、mPIV1C、hPIV1C、hPIV3Cの真の標的分子を探索し、IFN応答経路阻害機構を分子レベルで解明することを目的とした。また、本研究によって得られた結果から、IFN応答阻害能のみを欠失したC蛋白質を発現する組換えmPIV1ワクチンの展望について考察する。

3. 研究の方法

1) 発現プラスミドの作成

mPIV1C、hPIV1C、hPIV3C、ウシ(b)PIV3C、各Cの欠損あるいは点突然変異体、IFN応答経路のシグナル伝達分子を発現するプラスミドを作成した。各遺伝子のopen reading frameを発現プラスミドpCA7のサイトメガロウイルスエンハンサーニワトリ アクチンハイブリッドプロモータ下流に配置した。FLAG、V5、GST タグを付加した発現プラスミドも作成した。

2) レポーターアッセイ

IFN-stimulated response element(ISRE)プロモータ下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を配置したpISRE-TA-Lucとチミジンキナーゼ(TK)プロモータ下流にウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を配置したpRL-TK(内部コントロール)をHEK293T細胞あるいはU3A細胞にトランスフェクションした。その後、IFN- α 処理し、細胞抽出液のホタルルシフェラーゼ発現量、ウミシイタケルシフェラーゼ発現量を測定し、後者に対する前者の比でIFN応答を評価した。

3) 免疫沈降法

蛋白質同士の結合は、FLAG、V5、GST タグを付加した蛋白質発現プラスミドをHEK293T細胞あるいはU3A細胞にトランスフェクション後、細胞抽出液を各タグの抗体で免疫沈降し、そこに含まれる蛋白質をイムノプロット法により解析した。

4) イムノプロット法

SDS-PAGE(10-15%)によってタンパク質を分離後、メンブレン(Immobilon-P)に転写し、1次抗体、2次抗体処理により各蛋白質を検出した。

4. 研究成果

1) STAT1 以外に mPIV1C の標的分子が存在する

2 個から 3 個の荷電アミノ酸をアラニンに置換した mPIV1C 変異体(Cm)の他、mPIV1 野生株が弱毒化した際に生じた変異をもつ C_{F170S} を発現するプラスミドを作成した(図2)。レポーターアッセイによって、変異体の IFN 応答阻害能を調べると、Cm5、Cm8、C_{F170S} は阻害能を喪失していた(図3A)。免疫沈降法により各 C 変異体の STAT1 結合能を調べると、Cm5、Cm6、Cm7、Cm8 では STAT1 結合能がほぼ喪失していた(図3B)。Cm6、Cm7 では STAT1 結合能がほぼ喪失しているにもかかわらず、IFN 応答阻害能が保持されていることから、STAT1 以外に mPIV1C の標的分子が存在することが判明した。

2) IFNAR2 と JAK1 は mPIV1C の標的分子候補

IFN 応答経路を構成するシグナル伝達分子と mPIV1C を HEK293T 細胞に発現させ、免疫沈降法により、mPIV1C に結合するシグナル伝達分子をスクリーニングした。その結果、mPIV1C は、STAT1 だけでなくレセプター結合 kinase である JAK1 やレセプターサブユニットである IFNAR2 にも結合することがわかった(図4)。STAT1 の発現を欠く U3A 細胞を使っても同様な結果が得られたことから、JAK1 や IFNAR2 と C との結合は STAT1 を介したのではない。

3) mPIV1C は、IFNAR2 の cytoplasmic tail、JAK1 の kinase domain に結合する

mPIV1C の阻害機構を推測するため、IFNAR2 と JAK1 の欠損変異体を複数作成し、免疫沈降法により結合ドメインを調べた。その結果、IFNAR2 の cytoplasmic tail の aa266-346 の領域、JAK1 の kinase domain(aa859-1154) に結合することがわかった。IFNAR2₂₆₆₋₅₁₅-FLAG、JAK1₈₅₉₋₁₁₅₄-FLAG、V5-C をコムギ胚芽無細胞蛋白質発現系を使って作成し、IFNAR2₂₆₆₋₅₁₅-FLAG と V5-C、あるいは JAK1₈₅₉₋₁₁₅₄-FLAG と V5-C を混合後、免疫沈降を行った。IFNAR2₂₆₆₋₅₁₅-FLAG と V5-C は共沈したが、JAK1₈₅₉₋₁₁₅₄-FLAG と V5-C とでは共沈が起こらなかった。以上の結果から、IFNAR2 と mPIV1C との相互作用は直接的なものであることが示唆されたが、C と JAK1 の結合は未知の分子が介在している可能性も残された。

免疫沈降法により各 C 変異体の JAK1 結合能と IFNAR2 結合能を調べた(図5)。IFN 応答阻害能を保持していた Cm7 が、JAK1 との結合能を失っており、JAK1 以外に mPIV1C の標的分子が存在することが示唆された。一方、IFNAR2 との結合はどの変異体でも保持されていた。この結果は、IFNAR2 が C の標的分子であることを積極的に支持するものではなかったが、否定するものでもなかった。

4) STAT1 と IFNAR2 の相互作用、JAK1 と IFNAR2 の相互作用を mPIV1C は妨害しない

IFNAR2 の cytoplasmic tail は JAK1 や STAT2 が相互作用する領域である。したがって JAK1-IFNAR2 の相互作用あるいは STAT2-IFNAR2 の相互作用を mPIV1C が妨害している可能性が浮上した。C や Cm とともに STAT2-V5 と IFNAR2-FLAG あるいは JAK1-V5 と IFNAR2-FLAG を発現させた HEK293T 細胞を免疫沈降法で解析したところ、C や C 変異体の発現は、STAT2-IFNAR2 の相互作用、JAK1-IFNAR2 の相互作用のどちらにも影響がないことがわかった。

```

1 MFPSFLKILK LRGRRQDEES RSRMLSDSSM LSCRNVQLTS 40
41 EGTEAGSTTP STLPKQDALL IEPKVRAKEK SQHRRPKIID 80
81 QVRRVESLGE QASQRQKHML ETLINKIYTG PLGEEIVQTL 120
121 YLRIWAMEET PCm4ESLKLQMR EDIRDQVLKM Cm5 Cm6KTERWLRCm7TL 160
161 Cm7RGEKTKLKDE Cm8QKRYEEVHPY LMKEKVEQVI Cm9MEBAWSLAAH 200
201 IVQE* 204
  
```

図2 mPIV1におけるC、Cm、C_{F170S}の amino 酸配列
mPIV1Cの amino 酸配列に対して、Cmにおいては太字で示された荷電アミノ酸をAに置換し、C_{F170S}においては170番目のFをSに置換した。

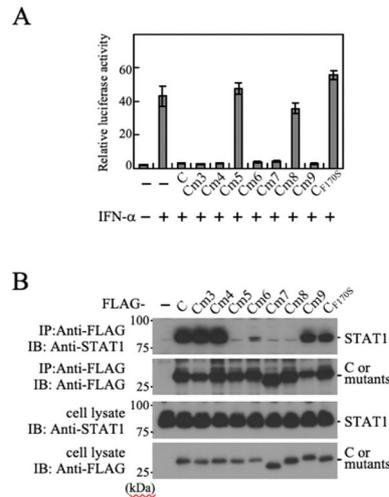


図3 mPIV1C変異体のIFN応答阻害能とSTAT1結合能
(A) CあるいはC変異体発現プラスミドをpISRE-TA-Luc、pRL-TKとともにHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、IFN-α2bを添加し、6時間後レポーターアッセイを行った。(B) FLAG-C、FLAG-CmをHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、細胞を溶解し、抗FLAG抗体で免疫沈降を行い、C、Cm、STAT1をイムノブロット法で検出した。

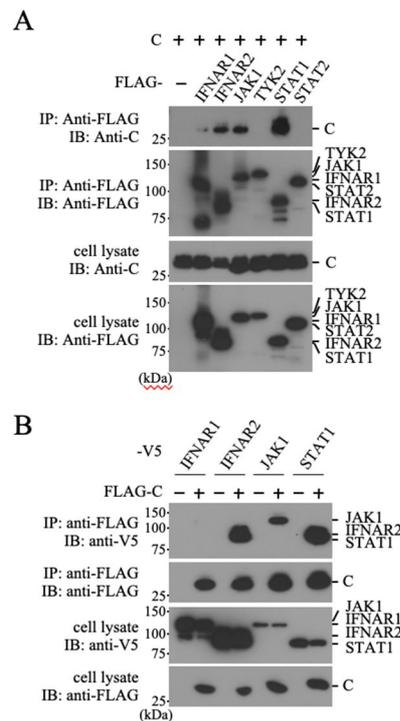


図4 mPIV1Cとシグナル伝達分子との結合
各発現プラスミドをトランスフェクションしたHEK293T細胞を24時間後に溶解し、抗FLAG抗体で免疫沈降した。各蛋白質はイムノブロット法で検出した。

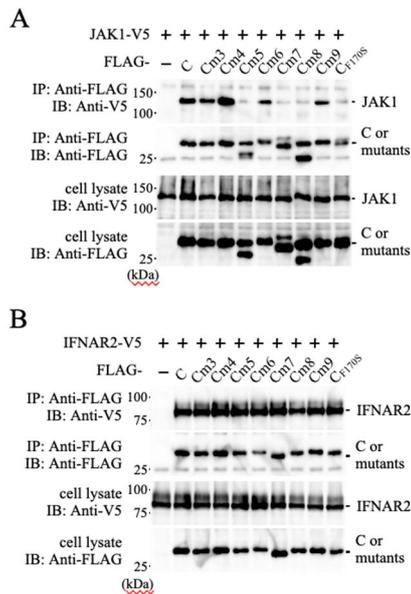


図5 mPIV1C変異体とJAK1、IFNAR2との結合
JAK1-V5 (A)、IFNAR2-V5 (B)をFLAG-C、FLAG-CmとともにHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、細胞を溶解し、抗FLAG抗体で免疫沈降を行った。各蛋白質は、イムノブロット法により検出した。

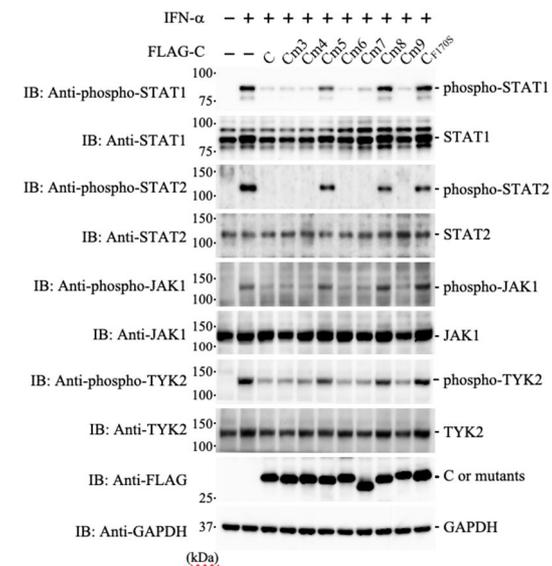


図6 STAT1、STAT2、JAK1、TYK2のリン酸化に対するC変異体の効果
各発現プラスミドとともにpuromycin抵抗性遺伝子をもつpIRESpuro3をHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、puromycinを含む培地に交換しさらに24時間培養した。puromycinを除いた後、生き残った細胞をIFN-α2bで15分間処理した。各蛋白質はイムノブロット法で検出した。

5) JAK1 と TYK2 のリン酸化を mPIV1C は抑制する

IFN 応答経路では、I 型 IFN がレセプターに結合すると JAK1、TYK2 がリン酸化され、次に STAT2 や STAT1 がリン酸化される。mPIV1C は STAT1、STAT2、またそれらの kinases である JAK1、TYK2 のリン酸化を抑制した。そこで STAT1、STAT2、JAK1、TYK2 のリン酸化に対する C 変異体の効果を調べた (図 6)。Cm5 と Cm8、C_{F170S} では STAT1、STAT2、JAK1、TYK2 リン酸化抑制効果が減弱していた。この結果は、IFN 応答阻害能とよく相関した。

6) IFNAR2 結合能と JAK1、TYK2 のリン酸化抑制能は、hPIV3C、hPIV1C、bPIV3C でも共有されている

hPIV1C、hPIV3C、bPIV3C も IFN 応答を阻害する (図 7 A)。hPIV1C、hPIV3C、bPIV3C とシグナル伝達分子との相互作用を免疫沈降法により検討した。hPIV1C、hPIV3C、bPIV3C いずれも IFNAR2 に結合した (図 7 B)。一方、mPIV1C に認められた STAT1 結合や JAK1 結合は、無視できるほど小さいものであった (図 7 C D)。また、STAT1、STAT2、JAK1、TYK2 のリン酸化抑制は、いずれの C でも認められた (図 8)。したがって、IFNAR2 に対する結合と JAK1 と TYK2 (および下流の STAT1、STAT2) のリン酸化抑制の性質は、mPIV1C、hPIV1C、hPIV3C、bPIV3C の間で共有されていた。

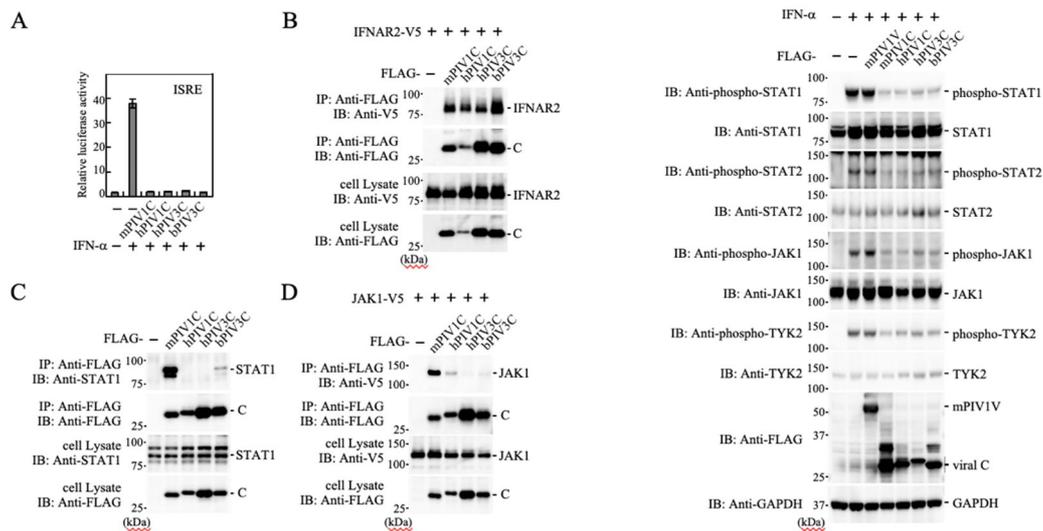


図7 I型IFN応答に対するhPIV1C、hPIV3C、bPIV3Cの効果とシグナル伝達分子との結合能
(A) 各発現プラスミドをpISRE-TA-Luc とpRL-TKとともにHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、IFN-α2bで6時間処理し、レポータアッセイを行った。
(B-D) 各発現プラスミドをHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、anti-FLAG抗体で免疫沈降を行い、各蛋白質をイムノブロット法で検出した。

図8 STAT1、STAT2、JAK1、TYK2のリン酸化に対するhPIV1C、hPIV3C、bPIV3Cの効果
各タンパク質発現プラスミドをpIRESpuro3とともにHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、puromycinを含む培地に交換しさらに24時間培養した。puromycinを除いた後、生き残った細胞をIFN-α2bで15分間処理した。各蛋白質はイムノブロット法で検出した。mPIV1V; mPIV1 P遺伝子からRNA編集によって転写されるV mRNAの翻訳産物

7) hPIV1C と hPIV3C の変異体の特性

mPIV1 の C 変異体に相当する点突然変異体を hPIV1C と hPIV3C でも作成した。hPIV1C 変異体でも Cm5 は阻害能を喪失していたが、mPIV1 とは異なり、Cm6、Cm7、Cm8、Cm9、C_{F170S} では hPIV1C の 5 割程度の阻害能だった。一方、hPIV3C の変異体では、Cm5、Cm8、C_{F164S} に加えて Cm7 でも阻害能が失われていた。hPIV3C は、mPIV1C と同じく、IFNAR2 の細胞質側 266 番目から 346 番目のアミノ酸の領域に結合しており、どの hPIV3C 変異体も IFNAR2 への結合能を保持していた。hPIV3C 変異体による JAK1、TYK2、STAT1、STAT2 のリン酸化の抑制は、各変異体の阻害活性によく相関した。以上の結果から、mPIV1 だけでなく他のレスピロウイルスでも、IFNAR2 を標的とし、レセプター直下でシグナル伝達を阻害している可能性が示唆された。

8) IFNAR2 に結合しない mPIV1C 変異体の探索

IFNAR2 が標的であることの確証を得るには、IFNAR2 結合能を喪失した C 変異体を作成する必要がある。そこで hPIV3C(aa1-199) の複数の欠損変異体の IFNAR2 結合能を調べ、IFNAR2 と結合する C の領域を決定することを試みた。hPIV3C(81-120) の領域が IFNAR2 の結合に重要であることが示唆されたが、結合領域を明確に決定するのは難しいことがわかった。一方、mPIV1C(1-204) では、N 端を欠損した D1(aa85-204) が IFNAR2 結合能を喪失していることを発見した。IFNAR2 結合能を喪失している初めての C 変異体であった。しかしながら、予想に反して、D1 では IFN 応答阻害能が保持されていた(図9)。この結果は、IFNAR2 以外に mPIV1C の標的が存在することを示唆した。

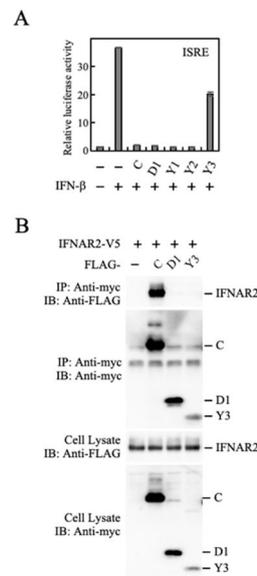


図9 mPIV1Cの欠損変異体Y1、Y2、D1、Y3のIFN応答阻害能とIFNAR2結合能
(A) 各発現プラスミドをpISRE-TA-Luc とpRL-TKとともにHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、IFN- α 2bで6時間処理し、レポーターアッセイを行った。(B) 各発現プラスミドをHEK293T細胞にトランスフェクションした。24時間後、anti-FLAG抗体で免疫沈降を行い、各蛋白質をイムノブロット法で検出した。
Y1: aa23-204、Y2: aa29-204、D1: aa85-204、Y3: aa99-204

9) mPIV1C と mPIV1D1 の点突然変異体の IFN 応答阻害能と STAT1、JAK1、IFNAR2 結合能

表1 mPIV1C変異体のIFN応答阻害能とSTAT1、JAK1、IFNAR2結合能

	C	D1	Cm5	D1m5	Cm6	D1m6	Cm7	D1m7	Cm8	D1m8	C _{F170S}	D1 _{F170S}
IFN応答阻害能	+++	+++	-	-	+++	++	+++	+	-	-	-	-
STAT1結合能	+	+	-	-	-	-	-	-	-	nt	+	+
JAK1結合能	+	-	-	+	+	+	-	-	-	nt	-	-
IFNAR2結合能	+	-	+	+	+	+	+	-	+	nt	+	+

C; aa1-204、D1: aa85-204、Cm5、Cm6、Cm7、Cm8、C_{F170S}は、図2参照。nt;決定せず
D1m5、D1m6、D1m7、D1m8、D1_{F170S}; m5、m6、m7、m8、F170S点突然変異を導入したD1変異体

mPIV1C(aa1-204) は、IFNAR2 以外に STAT1、JAK1 にも結合する。一方、欠損変異体 mPIV1D1(aa85-204) は JAK1 結合能と IFNAR2 結合能を失っているが STAT1 結合能は残している。そこで Cm に付与した点突然変異を D1 に導入し D1m 変異体シリーズを作成し、各 Cm、D1m の IFN 応答阻害能、STAT1 結合能、JAK1 結合能、IFNAR2 結合能を比較した(表1)。IFN 応答阻害能をもつ変異体すべてに共通して結合する分子はなかった。D1m7 は弱いながら IFN 応答阻害能がみられるが、STAT1、JAK1、IFNAR2 いずれにも結合しない。これは、標的として STAT1、JAK1、IFNAR2 以外の未知の分子が存在することを示している。しかしながら、IFN 応答阻害能を十分にもつ C 変異体(D1、Cm6、Cm7)は、STAT2、JAK1、IFNAR2 のいずれかに対する結合能を保持しており、標的分子としてこれら3種の分子が IFN 応答阻害能に全く関係がないとはいえない。これらの分子に加えて未知の分子のいずれもが標的分子として重要な役割を果たしている可能性も残されている。

10)まとめ

IFNAR2 に結合しない C 変異体に IFN 応答阻害能をもつものが見つかり、初期の仮説を覆す結果となった。C の標的分子は再び迷宮入りしたが、1型3型パラインフルエンザウイルス C 蛋白質は共通して JAK1、TYK2 のリン酸化を抑制しており、レセプター直下で重要な役割を果たしているのはまちがいない。本研究により、mPIV1D1(aa85-204)にたったひとつの点突然変異を導入するだけで、JAK1 結合能、IFNAR2 結合能の一方あるいは両方を回復すること(D1m5、D1m6、D1_{F170S}参照)が示された(表1)。これは、標的分子結合能を喪失した C 変異体を発現する組換えウイルスをワクチンとする場合、毒性復帰の点から十分な注意が必要であることを示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kitagawa Yoshinori, Yamaguchi Mayu, Kohno Miki, Sakai Madoka, Itoh Masae, Gotoh Bin	4. 巻 594
2. 論文標題 Respirovirus C protein inhibits activation of type I interferon receptor associated kinases to block JAK-STAT signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 864 ~ 877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.13670	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 Ishigaki Hirohito, Nakayama Misako, Kitagawa Yoshinori, Nguyen Cong Thanh, Hayashi Kaori, Shiohara Masanori, Gotoh Bin, Itoh Yasushi	4. 巻 554
2. 論文標題 Neutralizing antibody-dependent and -independent immune responses against SARS-CoV-2 in cynomolgus macaques	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virol.2020.12.013	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 Sato Yuto, Higuchi Kurara, Nishikawa Daichi, Wakimoto Hiroshi, Konami Miho, Sakamoto Kento, Kitagawa Yoshinori, Gotoh Bin, Jiang Da-Peng, Hotta Hak, Itoh Masae	4. 巻 102
2. 論文標題 M protein of subacute sclerosing panencephalitis virus, synergistically with the F protein, plays a crucial role in viral neuropathogenicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 1682
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1099/jgv.0.001682	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 Sakamoto Kento, Sato Yuto, Takahashi Ken-ichi, Wakimoto Hiroshi, Kitagawa Yoshinori, Gotoh Bin, Ayata Minoru, Itoh Masae	4. 巻 573
2. 論文標題 Upregulation of viral RNA polymerase activity promotes adaptation of SSPE virus to neuronal cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virol.2022.05.006	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yoshinori Kitagawa, Masae Itoh, Bin Gotoh,
2. 発表標題 Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b inhibits IKK γ -mediated phosphorylation of IRF7 involved in activation of the alpha interferon gene
3. 学会等名 Th 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuto Satoh, Miho Konami, Hiroshi Wakimoto, Kurara Higuchi, Da-Peng Jiang, Kento Sakamoto, Yoshinori Kitagawa, Bin Gotoh, Ken-ichi Takahashi, Hak Hotta, Masae Itoh.
2. 発表標題 Characterization of the mutations in the L protein of the Kobe-1 strain of a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus
3. 学会等名 Th 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川善紀、野中梨聖、高澤博人、伊藤正恵、後藤敏
2. 発表標題 Middle East Respiratory Syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I IFN signaling pathway through inhibition of STAT1/2 phosphorylation
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本賢人、小浪海峰、樋口遙、姜大鵬、脇本浩史、亀田森羅、佐藤友人、北川善紀、後藤敏、高橋健一、堀田博、伊藤正恵
2. 発表標題 Role of the measles virus L protein in the development of subacute sclerosing panencephalitis.
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀医科大学病理学講座微生物感染症学部門
<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmicro/>

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