

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02735

研究課題名（和文）ウイルス粒子の個性に注目した細胞取り込み機構と応答スペクトルの解析

研究課題名（英文）Virus entry mechanisms and response spectrum focusing on the individuality of virus particles.

研究代表者

藤岡 容一郎（Fujioka, Yoichiro）

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70597492

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：外来物質、特にウイルス粒子や超微粒子に対する細胞応答を蛍光イメージングを用いて解析した。これら外来物質に曝露された細胞では細胞内カルシウム濃度が上昇することが分かった。また、粒子のサイズによってそのメカニズムが異なることも明らかになった。また、超微粒子を模倣するために人工エアロゾルを作成し細胞応答を解析したところ、活性化する細胞内シグナル伝達経路を同定することができた。本研究により外来物質の粒子の特徴によりどのように細胞が応答するか明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イオンダイナミクスとウイルス粒子の特性について新たな知見が得られたことにより、新規創薬標的となりうる因子が発見された。また、これまで粒子の特性と細胞応答について検証したような研究はあまりなかったが、本研究成果により粒子のサイズと性質が細胞応答を変化させることを明らかにすることができた。今後、ウイルス粒子の形状や表面修飾に注目した研究への展開が見込まれ、ウイルス学、細胞生物学への波及効果が期待される。また、人工エアロゾルに曝露された細胞の応答も明らかになり、環境汚染問題にも新たな切り口で研究が展開することが見込まれる。

研究成果の概要（英文）：Cellular responses to xenobiotics, especially viral particles and ultrafine particles, were analyzed using fluorescence imaging. It was found that the intracellular calcium concentration increased in cells exposed to these xenobiotics. It was also found that the mechanism differed depending on the size of the particles. In addition, artificial aerosols were created to mimic the ultrafine particles, and cellular responses were analyzed to identify the activated intracellular signaling pathways. This research has revealed how cells respond to the particle properties of exogenous substances.

研究分野：細胞生物学

キーワード：外来物質 エンドサイトーシス イメージング ウイルス

1. 研究開始当初の背景

環境中に潜むウイルスや化学物質等の粒子に起因する健康被害が社会問題になっている。SARS-CoV-2 パンデミックが社会に混乱をもたらしたことは記憶に新しい。また、季節性インフルエンザに至っては世界で死者数が数十万人にのぼることもあり、ワクチンや既存治療薬等の現状の対策だけでは抑え込めていない。また、今世紀のナノテクノロジー分野の発展により環境中に排出された超微粒子 (Ultrafine particle, UFP) 等による健康被害にも注目が集まっている。これら健康被害に対する予防法や治療法の開発のためには、生体に悪影響を及ぼすナノ粒子の特徴づけに加え、体内動態や細胞応答の理解が喫緊の課題であるが、その多くは未解明である。例えば、SARS-CoV-2 はエンドサイトーシスと膜融合で宿主細胞に取り込まれるとされる一方で、細胞種によって阻害薬による感染抑制効果が異なるとの報告もある。また、UFP の生体内への影響はこれまで主に動物実験で評価されており、分子や細胞レベルでの研究は比較的進んでいない。特に、細胞の取り込み機構の大部分が未解明である。例えば、UFP 曝露によりマクロファージのファゴサイトーシスが促進されるとの報告がある一方で (Park, et al. Osteoarthritis Cartilage 2013)、抑制されるとの報告もある (Renwick, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2001)。

我々はこれまで、インフルエンザウイルスと宿主細胞間のインターフェースに特に注目して、ウイルスが細胞へ取り込まれる分子メカニズムおよびそれを制御する細胞内シグナル伝達ネットワークの大部分を解き明かしてきた。すなわち、ウイルス粒子を細胞に曝露すると、ウイルス粒子と電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channel) の結合を介して細胞内カルシウム濃度が上昇し低分子量 G タンパク質 RhoA と Ras を中心としたシグナル伝達ネットワークが発動することや、その下流でエンドサイトーシスによるウイルス粒子の取り込みが亢進することを示した。また、電位依存性カルシウムチャネルの機能阻害薬であるカルシウムチャネルブロッカーが *in vitro* の系だけでなく、ヒト気道組織を模倣した *ex vivo* やマウス *in vivo* の系においても既存の治療薬を凌駕した感染抑制効果を示した。すなわち、インフルエンザウイルス感染においてカルシウムダイナミクスは感染の鍵であることが示されたとともに、電位依存性カルシウムチャネルが新概念に基づく抗ウイルス薬開発に向けた有望な治療標的であることも見出された。

以上のように、実験株を用いてウイルス侵入機構を検証してきたが、真にウイルス粒子の取り込み機構を理解するためには、臨床検体から分離されたウイルスを使用する必要がある。何故なら、実験室株と臨床株でウイルス粒子のサイズや形状が異なるからである。臨床検体から分離したインフルエンザウイルスは比較的サイズの大きな棒状粒子と小さな球状粒子が混在するのに対し、実験的に継代を重ねると小さな球状粒子のみとなる。したがって、これらのサイズや形状の違いが生体に与える影響を理解することが重要であるが、現行技術ではウイルス粒子をサイズや形状で分画するのは困難である。そこで、サイズや形状を厳密に制御でき、エンドサイトーシスで取り込まれる蛍光ナノシリカビーズを用いて、細胞応答を検証した。直径の異なる球状の蛍光ナノシリカビーズをアフリカミドリザル由来 Cos-1 細胞に曝露したところ、いずれのビーズも細胞に吸着した直後に細胞内カルシウム濃度が上昇した。興味深いことにビーズの直径が異なるとカルシウムブロッカーに対するカルシウム応答が変化したことから、ビーズの大小によって細胞内カルシウム濃度上昇がカルシウムチャネルを介するか否かが変化する可能性が示唆された。すなわち、取り込まれる粒子のサイズの大小で細胞応答が異なることが予想される。すでにサイズの大きなウイルス粒子は、小さなものとは細胞侵入経路が異なることも報告されていることから (Rossman, et al. J Virol 2012)、粒子サイズが細胞取り込みに与える影響を解析することは細胞応答を理解する上で大変重要であると考えられる。

また、実際の生体での感染を想定すると、感染初期過程では少数のウイルス粒子が生体内に取り込まれ、ごく一部の細胞が感染し、少数の感染細胞で増殖した子孫ウイルスが周囲の細胞に伝播することで爆発的に感染細胞数が増加する。さらに、多数の子孫ウイルスが出芽し、ほぼ全ての細胞が感染する。最終的にウイルス粒子数が激増し、免疫によってウイルスをせん滅できなければ発症する。これまでのウイルス学研究では比較的ウイルス数が多い実験条件下で細胞応答が検証されていたので、本研究では感染初期過程を想定し、少ないウイルスが曝露された際の細胞応答を検証する。

2. 研究の目的

本研究では、ウイルスや UFP など様々な粒子に対する細胞応答を検証する。特に、細胞内カルシウムダイナミクスに注目し、解析を行う。様々なウイルスや粒子表面の物性が異なる粒子が細胞に曝露した際の細胞応答を明らかにする。

3. 研究の方法

カルシウムセンサーを恒常的に発現する上皮系培養細胞株を樹立する。その細胞にウイルスや UFP を曝露し、蛍光顕微鏡下でライブセルイメージングする。細胞膜の形態変化をはじめ、細胞内カルシウムダイナミクスなど細胞応答を評価する。ウイルスは、インフルエンザウイルスや

SARS-CoV-2 を対象とする。インフルエンザウイルスは感染性ウイルスを用いて検証するが、SARS-CoV-2 に関しては、感染性ウイルスを取り扱い可能な施設にライブセルイメージング用のシステムが存在しないため、シュードウイルスを用いて検証する。

UFP に関しては、蛍光ナノシリカビーズを用いる。特に粒子表面の物性の違いを理解するために、カルボキシル基修飾、アミド基修飾、および未修飾のビーズを用いて検証する。また、大気中の UFP を模倣するために、北海道大学大学院地球環境科学研究院の廣川博士との共同研究により人工エアロゾルを作製する。反応条件によって粒子の半径を制御可能なため、直径 100 nm 程度の粒子を得る。その後、樹立したカルシウムセンサー恒常発現株に曝露し、その細胞応答をライブセルイメージングにより解析する。以上から、様々な性質の粒子を用いて上皮細胞や免疫系細胞における影響を広く検証する。

4. 研究成果

イヌ腎上皮由来 MDCK 細胞およびヒト気道上皮由来 BEAS-2B 細胞にカルシウムセンサー-R-GECO および O-GECO を恒常発現する細胞株を樹立した。従前のプロトコルの 1/100~1/1000 の力価でインフルエンザウイルスを曝露したところ、曝露後 12 時間程度から感染細胞を起点に周囲の細胞にカルシウム濃度上昇が波のように伝わる現象(カルシウム波伝播)が認められた。また、このカルシウム波伝播が生じると周囲の非感染細胞においてエンドサイトーシスが促進し、ウイルス粒子の取り込みが亢進した。また、インフルエンザウイルス構成タンパク質を細胞に強制発現させたところ、カルシウム波伝播を生じさせるタンパク質を同定することができた。実際に、このウイルス構成タンパク質発現細胞の細胞内カルシウム濃度が上昇し、この細胞を中心として周囲の細胞にカルシウム濃度が伝播した。

そこで、SARS-CoV-2 の構成タンパク質を細胞に強制発現させたところ、インフルエンザウイルスと同様にカルシウム波伝播を発生させるタンパク質が同定された。さらに、ヒトコロナウイルス感染によってカルシウム波伝播が誘導されることも認められた。

以上から、複数のウイルスがカルシウム波伝播を誘導し、感染が促進されることが示唆された。SARS-CoV-2 のシュードウイルス(水疱性口内炎ウイルスベース)を従前のプロトコルに従って作製した。しかし、産生されたシュードウイルス粒子を固定し免疫染色によって SARS-CoV-2 の S タンパク質を纏っているか否かを高速原子間力顕微鏡-蛍光顕微鏡ハイブリッドシステムで観察したところ、観察されたウイルス粒子のうち、一部の粒子のみが S タンパク質をまとっていたことが明らかとなった。すなわち、従前のプロトコルで作製したシュードウイルスは、大部分が S タンパク質をまとっていない粒子であった。シュードウイルスを産生する際に、従前のプロトコルでは S タンパク質発現プラスミドを一過性に発現させていたが、S タンパク質発現量が高い細胞には水疱性口内炎ウイルスがほとんど感染していなかった。そこで、発現量を抑えるために、S タンパク質の安定発現株を樹立し、その中でも S タンパク質発現量が比較的低いクローンをスクリーニングした。従前のプロトコルで使用されていた HEK293T 細胞では安定発現株が得られず、アフリカミドリザル腎由来 VeroE6 細胞で安定発現株が得られた。この細胞に水疱性口内炎ウイルスを感染させ、シュードウイルスを作製したところ、大部分のウイルスが S タンパク質を有していた。以上のように、既存のプロトコルを改良することで効率的にシュードウイルスを作製する手法を確立した (Fujioka, et al. Cell Struct Funct 2022; 特願 2021-125781)。この手法で作製した SARS-CoV-2 シュードウイルスを蛍光色素でラベルし、細胞への取り込みを超解像イメージングした。細胞がシュードウイルスに曝露されてから数分後にはエンドサイトーシスを介して細胞内にウイルス粒子が取り込まれた。さらに、研究は思わぬ方向に進展し、SARS-CoV-2 シュードウイルスの取り込みには、カルシウムイオン以外のイオンが関与することが明らかになった。今後、当該イオンダイナミクスの検証などを行うことで、より詳細な侵入メカニズムを解明したい。

比較的大きな粒子サイズのインフルエンザウイルスである Udorn 株の細胞への取り込みを評価した。細胞膜動態や形成されるエンドソームのサイズが、これまでに観察されていた株とは異なっていた。このことからサイズの大小によって細胞応答が変化することが示唆される。さらに、表面修飾の異なる蛍光ナノシリカビーズをカルシウムセンサー恒常発現ヒト気道上皮由来細胞株に曝露したところ、未修飾のビーズに曝露された細胞ではカルシウム濃度上昇が認められたのに対して、カルボキシル修飾ビーズではカルシウム濃度上昇が認められなかった。また、アミド修飾ビーズでは、一部のオルガネラで限局したカルシウム濃度上昇が認められた。すなわち、粒子の表面性状が異なることで細胞応答が変化した。以上から、粒子の大小や表面性状など粒子の個性によって細胞応答が異なることが示唆される。なお、マクロファージ由来細胞株も蛍光ナノシリカビーズをエンドサイトーシスで取り込み、カルシウムシグナルの阻害により取り込みが抑制されたことから、気道上皮細胞等と同様のメカニズムでビーズを取り込むと想定される。人工エアロゾル生成に関しては、研究分担者の廣川が有機物の酸化反応から粒子を生成する工程、および生成した粒子をろ紙上に捕集し、水へ分散させる工程までを完成させた。水へ分散した後の人工エアロゾルの大きさや濃度を計測したところ、ウイルス粒子と同程度のエアロゾルを合成することができた。そこで、それら粒子を曝露された細胞の応答を解析したところ、曝露の直後に細胞膜が激しく波打つ様子が確認されたことから、膜ダイナミクスに影響を与えたことが示唆された。また、低分子量 G タンパク質が活性化することを示唆するデータが得られた。以上のように、粒子のサイズ・表面修飾および形状が細胞応答に対して与える影響をウイルス粒

子、人工ナノ粒子およびエアロゾルを用いて包括的に検証することができた。また、これらの細胞への取り込みには細胞内イオンダイナミクスが重要であることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Morishima Yutaka, Kawabori Masahito, Yamazaki Kazuyoshi, Takamiya Soichiro, Yamaguchi Sho, Nakahara Yo, Senjo Hajime, Hashimoto Daigo, Masuda Sakiko, Fujioka Yoichiro, Ohba Yusuke, Mizuno Yuki, Kuge Yuji, Fujimura Miki	4. 巻 25
2. 論文標題 Intravenous Administration of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Alleviates Spinal Cord Injury by Regulating Neutrophil Extracellular Trap Formation through Exosomal miR-125a-3p	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2406 ~ 2406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25042406	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 Maeki Masatoshi, Uno Shuya, Sugiura Kaisei, Sato Yusuke, Fujioka Yoichiro, Ishida Akihiko, Ohba Yusuke, Harashima Hideyoshi, Tokeshi Manabu	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of Polymer Lipid Hybrid Nanoparticles for Large-Sized Plasmid DNA Transfection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 2110 ~ 2119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscami.3c14714	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 Li Shunyi, Toriumi Hiroki, Takahashi Daisuke, Kamasaki Tomoko, Fujioka Yoichiro, Nagatoishi Satoru, Li Jinting, Liu Yiwei, Hosokawa Takanatsu, Tsumoto Kouhei, Ohba Yusuke, Katayama Yoshiki, Murakami Daisuke, Hase Koji, Mori Takeshi	4. 巻 303
2. 論文標題 Safe and efficient oral allergy immunotherapy using one-pot-prepared mannan-coated allergen nanoparticles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 122381 ~ 122381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2023.122381	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 T, Yamasoba D, Oda Y, Ito J, Kamasaki T, Nao N, Hashimoto R, Fujioka Y, Suzuki R, Wang L, ..., Yokota I, Matsuno K, Takayama K, Tanaka S, Sato K, Fukuhara T, G2P-Japan	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparative pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron subvariants including BA.1, BA.2, and BA.5	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/s42003-023-05081-w	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 Ichimura Taro, Kakizuka Taishi, Sato Yuki, Fujioka Yoichiro, Ohba Yusuke, Horikawa Kazuki, Nagai Takeharu	4. 巻 21
2. 論文標題 Strength in numbers: Unleashing the potential of trans-scale scope AMATERAS for massive cell quantification	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 e211017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v21.s017	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 Tsuzuki Atsushi, Fujioka Yoichiro, Yoshida Aiko, Kashiwagi Sayaka, Amano Maho, Hira Tohru, Nakamura Akinobu, Miyoshi Hideaki, Atsumi Tatsuya, Ohba Yusuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Direct visualization of glucagon like peptide 1 secretion by fluorescent fusion proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1134 ~ 1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13800	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 Yoichiro, Kashiwagi Sayaka, Yoshida Aiko, Satoh Aya O., Fujioka Mari, Amano Maho, Yamauchi Yohei, Ohba Yusuke	4. 巻 47
2. 論文標題 A method for the generation of pseudovirus particles bearing SARS coronavirus spike protein in high yields	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.21047	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, Torii Shiho, Kajiwara Kentaro, Anzai Itsuki, Fujioka Yoichiro, Noda Kisho, Taguwa Shuhei, Morioka Yuhei, Suzuki Rigel, Fauzyah Yuzy, Ono Chikako, Ohba Yusuke, Okada Masato, Fukuhara Takasuke, Matsuura Yoshiharu	4. 巻 18
2. 論文標題 Secretory glycoprotein NS1 plays a crucial role in the particle formation of flaviviruses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010593	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 Hagiwara Hikaru, Watanabe Masaya, Fujioka Yoichiro, Kadosaka Takahide, Koizumi Takuya, Koya Taro, Nakao Motoki, Kamada Rui, Temma Taro, Okada Kazufumi, Moreno Jose Antonio, Kwon Ohyun, Sabe Hisakata, Ohba Yusuke, Anzai Toshihisa	4. 巻 19
2. 論文標題 Stimulation of the mitochondrial calcium uniporter mitigates chronic heart failure-associated ventricular arrhythmia in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1725 ~ 1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2022.05.034	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 Hamada Seijiro, Kano Satoshi, Murai Junko, Suzuki Takayoshi, Tsushima Nayuta, Mizumachi Takatsugu, Suzuki Masanobu, Takashima Tsuyoshi, Taniyama Daiki, Sakamoto Naoya, Fujioka Yoichiro, Ohba Yusuke, Homma Akihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Schlafen family member 11 indicates favorable prognosis of patients with head and neck cancer following platinum-based chemoradiotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 978875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.978875	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 Satoh Aya O., Fujioka Yoichiro, Kashiwagi Sayaka, Yoshida Aiko, Fujioka Mari, Sasajima Hitoshi, Nanbo Asuka, Amano Maho, Ohba Yusuke	4. 巻 42
2. 論文標題 Interaction between PI3K and the VDAC2 channel tethers Ras-PI3K-positive endosomes to mitochondria and promotes endosome maturation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112229	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25件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 藤岡容一朗、鬼塚洋之進、田村友和、柏木彩花、島田琉海、小澤史弥、福原崇介、吉田藍子、釜崎とも子、酒井信明、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 SARS-CoV-2の宿主細胞侵入機構の解析
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤史弥、藤岡容一朗、吉田藍子、柏木彩花、釜崎とも子、酒井信明、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染促進機構の解明
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤絢、藤岡容一朗、柏木彩花、吉田藍子、藤岡真理、笹島仁、南保明日香、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 PI3KとVDAC2の結合はRas-PI3K陽性エンドソームとミトコンドリアの相互作用を誘導しエンドソームの成熟を促進する
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島田琉海、藤岡容一朗、小澤史弥、釜崎とも子、柏木彩花、吉田藍子、酒井信明、植草良嗣、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 ウイルスタンパク質viroporinによる細胞内Ca ²⁺ 濃度上昇の細胞間伝播と感染促進
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤史弥、藤岡容一朗、吉田藍子、柏木彩花、釜崎とも子、酒井信明、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションを介したインフルエンザウイルス感染促進機構
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田藍子、酒井信明、植草良嗣、釜崎とも子、小澤史弥、佐藤絢、柏木彩花、藤岡容一朗、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 形態と蛍光のライブセル関連イメージングによるウイルス粒子の細胞表面での拡散から内在化に至る過程の可視化
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤岡容一朗、鬼塚洋之進、吉田藍子、柏木彩花、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 光遺伝学的手法を用いた上皮成長因子受容体シグナル制御機構の解析
3. 学会等名 第103回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田藍子、酒井信明、植草良嗣、釜崎とも子、小澤史弥、佐藤絢、柏木彩花、藤岡容一朗、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 形態と蛍光のライブセル関連イメージングによるウイルス - 細胞膜間相互作用の可視化と解析
3. 学会等名 第32回バイオイメージング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤岡容一朗、小澤史弥、市村垂生、垣塚太志、島田琉海、橋本泰行、柏木彩花、釜崎とも子、吉田藍子、酒井信明、植草良嗣、天野麻穂、永井健治、大場雄介
2. 発表標題 AMATERASを用いたインフルエンザウイルスシンギュラリティ現象の解析
3. 学会等名 第32回バイオイメージング学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柏木 彩花、藤岡 容一朗、天野 麻穂、大場 雄介
2. 発表標題 細胞外マグネシウムイオンの増加はエンドサイトーシスを抑制する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤史弥、藤岡容一朗、垣塚太志、市村垂生、島田琉海、橋本泰行、吉田藍子、柏木彩花、釜崎とも子、酒井信明、植草良嗣、天野 麻穂、永井健治、大場雄介
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションを介したインフルエンザウイルス感染促進メカニズム
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 泰行、藤岡 容一朗、小澤 史弥、島田 琉海、塩野谷 果歩、森田 武史、釜崎 とも子、柏木 彩花、吉田 藍子、植草 良嗣、酒井 信明、水谷 龍明、天野 麻穂、渡士 幸一、大場 雄介
2. 発表標題 蛍光イメージングを用いたB型肝炎ウイルス感染メカニズムの解明
3. 学会等名 令和五年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 島田琉海、藤岡容一朗、小澤史弥、橋本泰行、釜崎とも子、柏木彩花、吉田藍子、植草良嗣、酒井信明、水谷龍明、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションを介したウイルス感染促進メカニズムの解明
3. 学会等名 フォトエキサイトニクス研究拠点第6回研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 橋本泰行、藤岡容一朗、小澤史弥、島田琉海、塩野谷果歩、森田武史、釜崎とも子、柏木彩花、吉田藍子、植草良嗣、酒井信明、水谷龍明、天野麻穂、渡士幸一、大場雄介
2. 発表標題 蛍光イメージングを用いたB型肝炎ウイルス感染機構の解明
3. 学会等名 フォトエキサイトニクス研究拠点第6回研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 鬼塚洋之進、藤岡容一朗、吉田藍子、柏木彩花、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 オプトジェネティクスを用いたEGFRシグナル制御機構の解析
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤史弥、藤岡容一朗、吉田藍子、柏木彩花、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染伝播機構の解明
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 釜崎とも子、佐藤絢、藤岡容一朗、酒井信明、吉田藍子、柏木彩花、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 新規エンドソーム構造に関する形態学的解析
3. 学会等名 第102回北海道医学大会生理系分科会 / 日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoichiro Fujioka
2. 発表標題 Molecular mechanisms of influenza virus entry into host cells
3. 学会等名 Sialoglyco2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡容一朗
2. 発表標題 蛍光イメージングで紐解く、細胞の物質取り込み機構の研究
3. 学会等名 2022年度日本分光学会北海道支部シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤史弥、藤岡容一朗、吉田藍子、釜崎とも子、酒井信明、柏木彩花、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染促進メカニズムの解明
3. 学会等名 令和4年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島田琉海、藤岡容一朗、小澤史弥、釜崎とも子、柏木彩花、吉田藍子、酒井信明、天野麻穂、大場雄介
2. 発表標題 ウイルスタンパク質viroporinによる細胞内Ca ²⁺ 濃度上昇の細胞間伝播と感染促進
3. 学会等名 令和4年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoichiro Fujioka
2. 発表標題 Influenza A virus entry into host cells via calcium signaling-mediated endocytosis
3. 学会等名 1st Material Symbiosis International symposium/3rd GI-CoRE/GSD International symposium/28th Pharmascience Forum “Joint Symposium for Young Researchers” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鬼塚洋之進, 藤岡容一郎, 吉田藍子, 柏木彩花, 天野麻穂, 大場雄介
2. 発表標題 オプトジェネティクスを用いたEGFRシグナル制御機構の解析
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤史弥, 藤岡容一郎, 大場雄介
2. 発表標題 インフルエンザウイルス感染伝播機構の解明
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 A. Tsuzuki, Y. Fujioka, A. Yoshida, S. Kashiwagi, M. Amano, A. Nakamura, H. Miyoshi, T. Atsumi, T. Hira, and Y. Ohba
2. 発表標題 Live-cell imaging of GLP-1 exocytosis with total internal reflection fluorescence microscopy
3. 学会等名 International Diabetes Federation (IDF) congress 2021 VIRTUAL (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 藤岡容一朗,天野麻穂,大場雄介,野田岳志,他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 168
3. 書名 医学のあゆみVol.280 No.9特集 ウイルスを創る, ウイルスを見る	

1. 著者名 藤岡容一朗,天野麻穂,大場雄介,他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)技術情報協会	5. 総ページ数 601
3. 書名 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 シュードタイプウイルス集団及びその製造方法	発明者 大場雄介、藤岡容一朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-125781	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

細胞生理学教室HP https://cp.med.hokudai.ac.jp 北海道大学大学院医学研究院細胞生理学教室HP https://cp.med.hokudai.ac.jp

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	廣川 淳 (Hirokawa Jun) (20262115)	北海道大学・地球環境科学研究所・准教授 (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			
英国	University of Bristol			