

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390118

研究課題名(和文)EBウイルス増殖の分子基盤

研究課題名(英文)Molecular basis for Epstein-Barr virus replication

研究代表者

鶴見 達也(Tsurumi, Tatsuya)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍ウイルス学部・部長

研究者番号：90172072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：EBV再活性化の分子機構：潜伏状態ではBZLF1 プロモーター周辺はH3K9me2/3、H3K27me3、H4K20me3などの抑制性のヒストン修飾が顕著であり、再活性化を誘導するとヒストンアセチル化、H3K4me3などの活性化の修飾が亢進した。さらにJDP2が、BZLF1プロモーターに結合し、再活性化を抑制した。EBV溶解感染では、核の局在した部位(RC)が複製の場となる。RCの内部にBMRF1コアがあり、ウイルスゲノムは、合成後コアの内部に移行する。DNAパッケージに参与する蛋白質はさらにその内部に局在していた。ウイルスの早期転写はコアの周囲で起こり、後期転写はコアの中でおきていた。

研究成果の概要(英文)：Epstein-Barr virus possesses two alternative life cycles, latent and lytic. In the latent phase, reactivation of BZLF1 promoter is inhibited. We determined that histons around the promoter region were negatively methylated and positive histon markers were increased after induction of lytic replication. JDP2 transcription factor contributed to the establishment of the latent infection. In the lytic phase, viral replication occurs in replication compartments(RC). BMRF-1 core exists within RC. Viral DNA packaging proteins were found in the core and viral immediate-early and early transcription occurs outside the core, while late transcription was inside. Thus, each event was compartmentalized by the BMRF-1 core.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：EBウイルス 複製 転写 増殖

1. 研究開始当初の背景

EBVが属するヘルペスウイルス属は細胞核でゲノムの複製転写を行なうDNAウイルスであるが、潜伏感染とウイルス産生感染の二種類の感染様式を生体内でとることを特徴としている。培養細胞レベルで潜伏感染とウイルス産生感染の両方を解析できる実験系はEBVが特に優れており、HSVやHCMVには無い実験系を提供している。潜伏感染状態から再活性化が起こると、細胞核の局在した部位(Replication Compartment; RC)でウイルスゲノムの複製・転写が起こる。この再活性化はBZLF1の発現調節と密接に結びついている。我々はTORC2を新規の転写因子として同定し (Murata et al. *J. Biol. Chem.* 2009), BZLF1のSUMO化が自身の転写を抑制すること (Murata et al. *J. Biol. Chem.* 2010) を明らかにした。しかし、さらに新規のBZLF1の転写を促進あるいは抑制する因子が存在することが予想される。またそのプロモーター領域や複製開始領域oriLytのヒストン修飾が活性化によってどのように変化するのも報告されていない。再活性化の分子機構について詳細に解析を進める。

一方で、我々はDoxycycline添加で効率よくウイルス産生感染へ移行する細胞系(Tet-BZLF1/B95-8)を樹立した(Kudoh et al. *J. Virol.* 2003)。この細胞系を用いて、ウイルスゲノム複製機構やウイルス産生感染に伴う宿主応答について解析し、宿主細胞は新たに合成されたウイルスDNAを異常DNAとして感知し、ATM依存的DNA損傷応答経路を活性化させることを我々は世界に先駆けて報告した(Shirata et al. *J. Biol. Chem.* 2005, Kudoh et al. *J. Biol. Chem.* 2005)。しかしウイルス産生感染ではCDK活性の高いS期様細胞環境が最早期、早期遺伝子発現に必須であること (Kudoh et al. *J. Virol.* 2004), その為ウイルスはDNA損傷シグナル伝達をp53の下流に伝わらないようにp53をユビキチン化し分解することでシグナル伝達をブロックすること (Sato et al. *PLoS Pathogens* 2009, Sato et al. *Virology* 2009)、さらにp27^{kip1}をウイルスキナーゼがリン酸化することによりユビキチン化し分解へと導くこと (Iwahori et al. *J. Biol. Chem.* 2009)を明らかにした。この時、染色体DNA合成停止が起きるが、ウイルス蛋白質キナーゼがMCM複合体をリン酸化し、その結果MCM複合体が有するDNAヘリカーゼ活性を阻害し、染色体複製停止を起こすことも明らかにした (Kudoh et al. *J. Virol.* 2006)。ウイルスゲノム合成は核のRCで起きるが、そこには7種のウイルス複製蛋白質群が集合し、時間経過と共にウイルスゲノムが合成され、RCは拡大していくことを示した(Daikoku et al. *J. Virol.* 2005)。RCには宿主ミスマッチ修復に関与す

るPCNA, RF-C, MutS, MutL等がリクルートされ、ミスマッチ修復装置がウイルスゲノム合成の忠実度に関与すること(Daikoku et al. *J. Biol. Chem.* 2005)、さらにリン酸化RPA, Rad51, Rad52など相同組換え装置も集積し、複製とカップルしてウイルスゲノム合成に関与すること (Kudoh et al. *J. Virol.* 2009)を明らかにしてきた。

以上の我々が積み重ねてきた EBV 増殖に関する学問体系を背景に、さらに EBV 感染増殖の仕組みについてその全体像を明らかにしようとしてみた。

2. 研究の目的

(1) EBV 潜伏感染からの再活性化の分子機構: EBV 再活性化のトリガーである BZLF1 蛋白質の発現は転写の段階で制御されている。これまでの予備的実験ですでに、BZLF1 プロモーターを強力に活性化する転写コアクチベーター、および、逆に抑制するコリプレッサーを2万種類の発現ベクターライブラリーから新規に同定した。これら転写コファクターによる BZLF1 プロモーター制御の分子メカニズムを詳細に解析して生理的意義をさぐる。また BZLF1 プロモーター周辺と oriLyt 領域のヒストン蛋白質のメチル化、アセチル化の状態を活性化前後で比較し、再活性化によるエピジェネティックな変化を明らかにする。

(2) ウイルス複製工場(RC)の構造解析: RCの構造を3D Surface Reconstruction法で解析する。各ウイルス複製蛋白質抗体およびウイルス複製に関与する宿主複製、組換え、修復蛋白質群抗体を用い、共焦点レーザー顕微鏡を使ってRC内の相互の位置関係を明らかにする。合成されるウイルスゲノムがRC内で合成直後、さらに成熟過程のウイルスゲノムがどこに存在するのかを時間経過とDNAラベルを用いて観察する。また組換え現象、ミスマッチ修復はどこで起き、貯蔵される場所、カプシドへパッケージングされる場所についてお互いの位置関係を解析する。

(3) ウイルスゲノム複製分子機構の解明と宿主細胞機能の利用: EBV ゲノム複製における核機能の関与を明らかにする為、宿主核因子の発現を siRNA ライブラリーにより抑制しあるいは発現ベクターライブラリー導入により過剰発現させ、ウイルスゲノム合成に影響を与える新たな宿主核因子を探索同定する。DNA複製、修復、組換えに関与する各因子、複製の足場となると予想される核マトリックスやPMLbodyを構成する各因子、核内アクチンファミリーを構成する各因子、細胞周期チェックポイントに関与する各因子、DNA損傷応答に関与する各因子について実施する。また阻害機序のわかっている各種阻害剤ライブラリーを用い、ウイルス複製を阻害する薬剤

を見いだす。次に同定された候補因子についてウイルスゲノム合成のどのステップに関与しているのかを解析し、ウイルスゲノム複製に関与する宿主因子を同定し、その機能解析を行う。

(4) ウイルス蛋白質キナーゼ (EBVPK) による細胞周期制御: EBV 産生感染が開始すると宿主細胞の染色体複製はブロックされ、細胞周期の進行は停止する。EBV はウイルス独自の蛋白質キナーゼをコードしているが、細胞周期制御に重要な役割を担う蛋白質キナーゼである CDK1 や CDK2 が標的とする部位もリン酸化することが知られている。このことから EBVPK は細胞周期制御機構にも働きかけ細胞周期停止を引き起こす可能性がある。実際我々は染色体ライセンシング因子である MCM 複合体をリン酸化しそれに付随する DNA ヘリカーゼ活性を抑制することを明らかにし、染色体複製を停止させる一因であることを示した。本研究では EBV 蛋白質キナーゼの標的蛋白質を細胞周期制御因子群及び染色体複製に関与する蛋白質群の中から同定し、EBV 蛋白質キナーゼの発現が、細胞周期の CDK の活性制御にどのように影響するのか、また染色体複製開始、複製伸長、染色体凝集、分配にどのように作用するのかを解析する。

3. 研究の方法

(1) EBV 潜伏感染からの再活性化の分子機構:

潜伏感染からの再活性化に必須な BZLF1 蛋白質の発現調節に関与する転写因子を同定し、BZLF1 プロモーター制御の分子機構を詳細に解析して生理的意義を探る。2 万以上の発現ベクターライブラリーと BZLF1 レポーター遺伝子アッセイによるスクリーニングからいくつかの候補遺伝子を同定している。今年度は特に候補の中で負に制御する転写因子 JDP2 について解析を進める。レポーターアッセイ、免疫沈降、ChIP などの手法により、その作用部位、作用機序、発現のキネチクスなどの特徴を明らかにする。プロモーター上の作用部位がわかれば、その部位に変異を導入した変異ウイルスを用意し、ウイルスの生活環 (潜伏感染状態及びウイルス産生状態) にどのような影響を与えるのか、ウイルス感染レベルの役割の解析を進める。転写コファクターに対するノックダウン実験も予定している。

(2) ウイルス複製工場 (RC) の構造解析:

ウイルス複製の現場にはウイルスゲノム産物だけでなく、ウイルス複製蛋白質、合成されたウイルスゲノム複製中間体をプロセッシングする蛋白質、ウイルスカプシド内へウイルスゲノムを注入する蛋白質等ウイル

ス因子と宿主側の修復や組換え、また転写に関わる因子が集合すると考えられる。そこで EBV 複製領域がどのような配置で構築されるのかを、免疫染色法を用いた細胞核内 3D 画像の構築により相互の位置関係、細胞核内の構造との相互関係を明らかにする。さらにウイルス DNA 合成の進行を明らかにするため 2 種類の UTP アナログ、IdU (Iododeoxyuridine) と CldU (Chlorodeoxyuridine) を使って合成領域と貯蔵領域の染め分けを行う。IdU 抗体をラット由来のものに CldU 抗体をマウス由来のものに、また EBV 複製因子の抗体を直接ラベルもしくはウサギのものを使用することで、核内での DNA 合成の進行と EBV 複製因子、その他の因子の集合の様子を観察する。同時に Pulse-Chase 実験も行う。核内構造との関連では、チュプリンなど核内骨格と EBV 複製領域との立体構造を解析する。

(3) ウイルスゲノム複製分子機構の解明と宿主細胞機能の利用:

作用機序の明らかな約 350 種類の薬剤からなる阻害剤ライブラリーを用いて EBV 増殖に影響する阻害剤をスクリーニングし、いくつか候補を見つけている。その中の一つである HSP90 阻害剤はウイルスゲノム複製を著しく低下させることがわかった (unpublished result)。今年度は HSP90 が EBV 複製に直接あるいは間接的にどのステップに関与しているのかが明らかにする。これまでの解析から HSP90 阻害剤存在化でもウイルス蛋白質の発現はほとんど抑制されないがウイルスゲノム複製は強く阻害される。EBV ゲノム複製では、様々な因子が相互作用して複製の場を形成することが知られている。Hsp90 がこの形成に機能しているかどうかを EBV 誘導と Hsp90 阻害剤処理を施した細胞を用いて、免疫蛍光染色法で観察する。現在、HSP90 は RC に局在していることを観察しており、各ウイルス蛋白質との共局在について検討している。また、同時にウイルスタンパク質の局在変化が見られるかどうかについても観察する。さらに実際に Hsp90 と相互作用する EBV の因子を同定するため、抗 Hsp90 抗体による免疫沈降を行う。Hsp90 のターゲット因子を明確にし、ウイルスゲノム合成のどのステップに関与しているのかが明らかにする。

さらに新規のウイルスゲノム複製に関与する宿主因子を同定するため、宿主核因子の発現を siRNA ライブラリーにより抑制しあるいは発現ベクターライブラリー導入により過剰発現させ、ウイルスゲノム合成に影響を与える新たな宿主核因子を探索同定する。DNA 複製、修復、組換えに関与する各因子、複製の足場となると予想される核マトリックスや

PMLbody を構成する各因子、核内アクチンファミリーを構成する各因子、細胞周期チェックポイントに關与する各因子、DNA 損傷応答に關与する各因子について siRNA を用意したのでウイルス産生感染を誘導しウイルス DNA 合成を阻害する宿主因子をスクリーニング系を立ち上げ、候補蛋白質を見つける。

4. 研究成果

(1) EB ウイルス潜伏感染の維持と再活性化の制御機構

EB ウイルスは多くの健常成人の B リンパ球などに潜伏感染しており、刺激により再活性化し、溶解感染に至る。このようなウイルス感染様式の変化は、ウイルスの複製のみならず、EB ウイルス陽性癌の細胞増殖性とも密接に關係しているため、この生活環の制御メカニズムを理解することは重要である。

EB ウイルスの再活性化には前初期遺伝子のひとつである BZLF1 が必要かつ十分であることが知られている。BZLF1 はウイルスのコードする b-Zip 型転写因子であり、ウイルスの初期遺伝子の転写を活性化することでウイルスの再活性化を強力に促進する。

今回我々は、この BZLF1 遺伝子の転写に着目し、EB ウイルス再活性化を制御しうるエピジェネティックなヒストン修飾を解析した。潜伏状態において BZLF1 プロモーター周辺はヒストン H3K9me2/3、H3K27me3、H4K20me3 などの抑制性の修飾が顕著であり、再活性化を誘導するとヒストンアセチル化、H3K4me3 などの活性化の指標である修飾が亢進した。この中で、今回特に、潜伏感染維持における H3K27me3、H4K20me3 の重要性を報告した。

さらに、宿主細胞にコードされている b-Zip 型転写抑制因子 c-Jun dimerization protein 2 (JDP2) が、BZLF1 プロモーターに結合し、BZLF1 の転写を抑制することでウイルスの再活性化を抑制し、潜伏感染の維持に貢獻していることを見いだした。JDP2 を過剰発現すると EB ウイルス再活性化は抑制され、逆に siRNA により JDP2 をノックダウンすると再活性化が促進された。レポーターアッセイ、クロマチン免疫沈降法、EMSA アッセイ、点変異導入組み換え EB ウイルスの実験により、JDP2 は BZLF1 プロモーター上の ZII と呼ばれるシスエレメントに結合することを明らかにした。また JDP2 は、ヒストン脱アセチル化酵素のひとつである HDAC3 をプロモーター上にリクルートすることで BZLF1 の発現を抑制していることを確認した。以上から JDP2 が EB ウイルス潜伏感染の維持に重要な働きをしていることが明らかになった。

(2) EB ウイルスカプシド形成・DNA

packaging の場の構造解析

EBVは、潜伏感染と溶解感染という2つのライフサイクルを持っている。EBV陽性がんの大部分は潜伏感染状態にあるが、一部は溶解感染状態にあり、そこから分泌されるサイトカインによりEBV潜伏感染細胞の増殖を促進している。そのため、EBV感染制御のためには、溶解感染を理解することが必須といえる。これまでの研究で、EBV溶解感染の際には、replication compartment (RC) と呼ばれる核内の局在した部位にウイルス由来の複製タンパクや宿主タンパクがリクルートされ、複製の場となっていることがわかっている。さらに我々はこれまでの研究によって、1) RCの内部に二本鎖DNA結合能を持つウイルスタンパクである BMRF1 で構成される構造物 (BMRF1-core と名付けた) があること 2) BMRF1-core の外部に局在するウイルスゲノムは、経時的に BMRF1-core の内部に移行することを明らかにしてきた。今回我々は EBV のカプシドの形成の場を明らかにする目的で、EBV のカプシド形成に關わるタンパク (カプシド構造タンパクおよび DNA packaging タンパク) と BMRF1-core の位置關係を免疫蛍光染色と 3 次元再構築を組み合わせた観察法で観察した。その結果、DNA packaging タンパクは BMRF1-core の内部で貯蔵されているウイルス DNA の内部に局在していることが明らかとなった。一方、カプシド構造タンパクは BMRF1-core の外側および内側に局在していた。以上の研究結果から、我々は EBV カプシド形成に關して、以下に示す新しいモデルを提案した。1) EBV のプロカプシドの組み立ては BMRF1-core の局在とは無關係に起こる。2) 組み立てられた EBV プロカプシドは BMRF1-core の内部のウイルス DNA 貯蔵の場に輸送される。3) ウイルス DNA の貯蔵の場でプロカプシド内にウイルス DNA がパッケージングされ、成熟したカプシド粒子ができる。さらにウイルスの転写は感染の時間経過に従って最早期、早期、後期に分類されている。早期転写は BMRF1 コアの周囲で起こり、後期転写はコアの中でおきることを見いだした。

(3) Hsp90 阻害剤による EB ウイルス産生感染阻害の分子機構

Hsp90 阻害剤は、分子シャペロンである Hsp90 の標的タンパク質の安定化や機能を阻害する化合物である。これまでに単純ヘルペスウイルスやインフルエンザウイルスなどで、Hsp90 阻害剤はウイルス複製を阻害することが報告されている。本研究では、EB ウイルス産生感染における Hsp90 阻害剤の効果とその分子機構に關して検討を行った。

まず、Hsp90 阻害剤は EB ウイルスの DNA 合成をほぼ完全に阻害することを明らかとした。

そこで、Hsp90 阻害剤の作用点を解明するため、EB ウイルスの DNA ポリメラーゼ複合体に着目した。我々は、EB ウイルスの DNA ポリメラーゼである BALF5 はその付随因子である BMRF1 と結合することで核移行することを見出し、BALF5 の BMRF1 依存的な核移行が Hsp90 阻害剤によって阻害されることを明らかにした。その作用機序として、Hsp90 は BALF5 と相互作用することを確認し、Hsp90 阻害剤は Hsp90-BALF5 間の相互作用を破壊することにより、BALF5-BMRF1 複合体形成を阻害することを明らかとした (Kawashima et al., *J. Virol.*, 2013)。

5. 主な発表論文等 (研究代表者に下線)

[雑誌論文](計 17 件)すべて査読有り

1. Sugimoto A, Kanda T, Yamashita Y, Murata T, Saito S, Kawashima D, Isomura H, Nishiyama Y, Tsurumi T. Spatiotemporally Different DNA Repair Systems participate during Epstein-Barr Virus Genome Maturation. *J Virol.* 85: 6127-6135. 2011
2. Isomura H, Stinski MS, Murata T, Yamashita Y, Kanda T, Toyokuni S, Tsurumi T. Human cytomegalovirus gene products essential for late viral gene expression assemble into pre-replication complexes before viral DNA replication. *J Virol.* 85: 6629-6644. 2011
3. Murata T, Noda C, Saito S, Kawashima D, Sugimoto A, Isomura H, Kanda T, Yokoyama K, Tsurumi T. Involvement of Jun Dimerization Protein 2 (JDP2) in the Maintenance of Epstein-Barr Virus Latency. *J Biol Chem.* 286: 22007-22016. 2011
4. Noda C, Murata T, Kanda T, Yoshiyama H, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, Tsurumi T. Identification and characterization of CCAAT enhancer-binding protein (C/EBP) as a transcriptional activator for Epstein-Barr virus oncogene latent membrane protein 1. *J Biol Chem.* 286:42524-42533. 2011
5. Kanda T, Shibata S, Saito S, Murata T, Isomura H, Yoshiyama H, Takada K, Tsurumi T. Unexpected instability of family of repeats (FR), the critical cis-acting sequence required for EBV latent infection, in EBV-BAC systems. *PLoS One.* 6: e27758. 2011
6. Murata T, Kondo Y, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, Kanda T, Tsurumi T. Epigenetic Histone Modification of Epstein-Barr Virus BZLF1 Promoter during Latency and Reactivation in Raji Cells. *J Virol.* 86: 4752-4761. 2012
7. Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T. Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biochem.* 151: 611-620. 2012
8. Kanda T, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Tsurumi T. HLA-restricted presentation of WT1 tumor antigen in B-lymphoblastoid cell lines established using a maxi-EBV system. *Cancer Gene Ther.* 19: 566-571. 2012
9. Narita Y, Murata T, Ryo A, Kawashima D, Sugimoto A, Kanda T, Kimura H, Tsurumi T. Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication. *J Virol.* 87: 2120-2127. 2013
10. Sato Y, Tsurumi T. Genome guardian p53 and viral infections. *Rev Med Virol.* 23: 213-220. 2013
11. Saito S, Murata T, Kanda T, Isomura H, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Tsurumi T. Epstein-Barr virus deubiquitinase downregulates TRAF6-mediated NF- κ B signaling during productive replication. *J Virol.* 87: 4060-4070. 2013
12. Kawashima D, Kanda T, Murata T, Saito S, Sugimoto A, Narita Y, Tsurumi T. Nuclear Transport of Epstein-Barr Virus DNA Polymerase is dependent on the BMRF1 Polymerase Processivity Factor and Molecular Chaperone Hsp90. *J Virol.* 87: 6482-6491. 2013
13. Sugimoto A, Sato Y, Kanda T, Murata T, Narita Y, Kawashima D, Kimura H, Tsurumi T. Different Distributions of Epstein-Barr Virus Early and Late Gene Transcripts within Viral Replication Compartments. *J Virol.* 87: 6693-6699. 2013
14. Murata T, Tsurumi T. Epigenetic

modification of the Epstein-Barr virus BZLF1 promoter regulates viral reactivation from latency. *Front Genet.* 4: 53. 2013

15. Murata T, Iwata S, Alam Siddiquey M, Kanazawa T, Goshima F, Kimura H, Tsurumi T. Heat Shock Protein 90 Inhibitors Repress Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Expression and Proliferation of Epstein-Barr virus-Positive Natural Killer Cell Lymphoma. *PLoS One.* 8: e63566. 2013
16. Kanda T, Horikoshi N, Murata T, Kawashima D, Sugimoto A, Narita Y, Kurumizaka H, Tsurumi T. Interaction between Basic Residues of Epstein-Barr Virus EBNA1 Protein and Cellular Chromatin Mediates Viral Plasmid Maintenance. *J Biol Chem.* 288:24189-24199. 2013
17. Murata T, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Kanda T, Tsurumi T. Contribution of Myocyte Enhancer Factor 2 (MEF2) Family Transcription Factors to BZLF1 Expression in Epstein-Barr virus Reactivation from Latency. *J Virol.* 87:10148-10162. 2013

[学会発表](計 10 件)

1. Murata T, Tsurumi T.: Cis- and trans-elements that affect reactivation of Epstein-Barr virus from latency. International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases, 2012, (Philadelphia, USA),
2. Sugimoto A, Kimura H, Tsurumi T.: Epstein-Barr virus genome packaging factors converge at inner part of viral genome storeroom of the BMRF1 core within viral replication compartment. International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases, 2012, (Philadelphia, USA),
3. Kanda T, Murata T, Tsurumi T.: Chromosome binding of Epstein-Barr virus EBNA1 protein is mediated by arginine residues within chromosome binding domains. International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases, 2012, (Philadelphia, USA),
4. Kawashima D, Tsurumi T.: Involvement of Hsp90 in Epstein-Barr Virus Lytic Replication. The 11th International Congress of Hyperthermic Oncology (ICHO) & The 29th Japanese Congress of

- Thermal Medicine (JCTM), 2012, (Kyoto),
5. Tsurumi T, Sugimoto A.: Epstein-Barr virus Genome Packaging Factors converge in inner Genome Storerooms of BMRF1 cores within Viral Replication Compartments. The 4th EMBO meeting, 2012, (Nice, France),
6. Tsurumi T.: Epstein-Barr virus Replication Factory. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2012, (Awaji),
7. Tsurumi T.: Epstein-Barr virus Genome Packaging Factors converge in inner Genome Storerooms of BMRF1 cores within Viral Replication Compartments. SGM spring meeting, 2013, (Manchester, UK),
8. Tsurumi T, Kawashima D.: Nuclear Transport of Epstein-Barr Virus DNA Polymerase is dependent on the BMRF1 Polymerase Processivity Factor and Molecular Chaperone Hsp90. The Biology of Molecular Chaperones: From molecules, organelles and cells to misfolding diseases, 2013, (Santa Margherita di Pula, Italy),
9. Kanda T, Murata T, Tsurumi T.: Roles of BART microRNAs in EBV-infected epithelial cells. 6th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma, 2013, (Istanbul, Turkey),
10. Murata T, Noda C, Kanda T, Tsurumi T.: Induction of EBV Oncogene LMP1 by AP-2 in NPC Cells. 6th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma, 2013, (Istanbul, Turkey),

6. 研究組織

(1)研究代表者

鶴見 達也 (TSURUMI Tatsuya)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍ウイルス学部・部長

研究者番号：研究者番号：90172072

(2)研究分担者

無し

(3)連携研究者

神田 輝 (Kanda Teru)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍ウイルス学部・室長

研究者番号：50333472

村田 貴之 (Murata Takayuki)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍ウイルス学部・研究員

研究者番号：30470165