

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24780293

研究課題名(和文)フラビウイルス脳炎の病態におけるウイルス抵抗性遺伝子OASの役割

研究課題名(英文)Role of 2'-5'-oligoadenylate synthetases in the pathogenicity of flavivirus encephalitis

研究代表者

好井 健太郎 (YOSHII, KENTARO)

北海道大学・(連合)獣医学研究科・准教授

研究者番号：50421988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：フラビウイルスには人獣共通感染症の原因ウイルスが多く属しており、その中にはヒトや家畜に重篤な脳炎を引き起こす病原体もある。本研究では、フラビウイルス特異的抵抗性遺伝子であるOas1bを正常に発現するコンジェニックマウスを使用することで、脳炎のより詳細な病態解析が可能であることを示した。さらに、ダニ媒介性フラビウイルスの高病原性化には、哺乳動物への適応により生じる3'非翻訳領域の変異が重要であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Flaviviruses include many clinically important zoonotic pathogens, and some of them cause severe encephalitis in humans and domestic animals. In study, we showed that congenic mice expressing intact Oas1b can be applied for detailed analysis of pathogenicity of flavivirus encephalitis. Furthermore, we revealed that mutations which arose during adaptation in mammals increased the virulence of tick-borne flaviviruses.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 応用獣医学

キーワード：フラビウイルス 脳炎 OAS 人獣共通感染症

## 1. 研究開始当初の背景

フラビウイルスには人獣共通感染症の原因ウイルスが多く属している。中でも日本脳炎ウイルス(JEV)、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)、ウエストナイルウイルス(WNV)は日本での流行の危険性が高く、ヒトや家畜に重篤な脳炎を引き起こす病原体であるため、早急に流行防止対策をたてることが獣医公衆衛生上の重要な課題である。しかし脳炎の病態発現機序は十分には解析されておらず、特異的な治療法も開発されていない。

オリゴアデニル酸合成酵素(OAS)はインターフェロン誘発性遺伝子の一つで、ウイルス由来の2本鎖RNA(dsRNA)により活性化され、RNA分解カスケードによりウイルスを排除する。近年OAS遺伝子ファミリーの*Oas1b*がフラビウイルスに対して特異的に働く感染抵抗性遺伝子であることが同定された。フラビウイルスの病態解析に使用される実験用マウスには、この*Oas1b*に変異があるため防御機構が働かない。そのため、自然界でのフラビウイルス感染時の病態を十分には反映できない点や、生体内でOASがフラビウイルス感染をどのように防御するか解析ができないという点が病態解析上の問題となっていた。

そこで我々は完全な*Oas*遺伝子座を持つコンジュニックマウスを作製してきた。作製したコンジュニックマウスは通常の実験用マウスと比較して、フラビウイルスの感染に対し特異的に抵抗性を示し、自然界での病態の相違をより詳細に反映している可能性が示唆されており、本研究では、このコンジュニックマウスの系を使用して、フラビウイルス株の病原性の再評価を行い、フラビウイルス感染による脳炎発症の病態発現機構の解析へと応用した。

## 2. 研究の目的

(1) 完全な*Oas*遺伝子座を持つコンジュニックマウスを用いることで、*Oas1b*に変異がありフラビウイルス特異的な感染防御機構が働かない通常の実験用マウスでは評価の難しかった、自然界でのフラビウイルス感染時の病態を反映した知見を収集する。

(2) 上記により明らかになった病態に関する知見について、その要因となる病態発現機序に関わるウイルス側因子や宿主応答などについて明らかにする。

## 3. 研究の方法

野生マウス由来*Oas1b*遺伝子導入コンジュニックマウス(B6.MSM-Oas)にダニ媒介性脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウエストナイルウイルス等のフラビウイルスを皮下接種・及び脳内接種し、臨床症状や死亡率、体内の臓器におけるウイルス増殖、*Oas*関連遺伝子の発現量、病理学的変化などを、B6マウスの成績と比較解析した。

さらに、病原性に差が認められたウイルス株について、リバースジェネティクス法を用いてウイルス株間の遺伝子配列を組み換えたキメラウイルスを作製した。作製したキメラウイルスをマウスに接種し、病原性を解析することで、ウイルス株間の病原性の相違に関わるウイルス遺伝子の責任部位を同定した。

## 4. 研究成果

(1) B6.MSM-Oasに各種フラビウイルスを皮下接種した所、通常のB6マウスでは示されていた病原性と比較して明らかに減弱していた。これにより、正常な*Oas1b*を発現しているマウスでは、フラビウイルス特異的な抵抗性を示すことが明らかになったため、B6マウスでは解析できなかったフラビウイルスの自然界分離株間での病原性の相違を検討できるか、種々のフラビウイルス株を使用して解析を行った。

TBEVの北海道の犬より分離されたOshima 5-10株をB6.MSM-Oasマウスに脳内接種した場合、皮下接種時に観察されたように、B6マウスと比較して病原性の低下が示された。それに対し、極東ロシアでTBEVに感染し、脳炎を発症した患者より分離されたSofjin-HO株をB6.MSM-Oasに脳内接種した場合、B6マウス接種時と比較して、病原性の低下は認められなかった。これにより、Sofjin-HO株は*Oas1b*を介したフラビウイルス特異的な防御機構に対する抵抗性を示す可能性が示されたため、さらに解析を進めた。

B6.MSM-OasマウスにおいてOshima株は感染後*Oas1b*が発現するとともにウイルス量が減少していたが、Sofjin株感染時では*Oas1b*は同様に発現していたがウイルス量は全く減少していなかった。

以上の結果から、*Oas1b*によるフラビウイルス抵抗性には株間で相違があることが明らかになり、これが実際の人における感染時の病態とも関連していることが示唆された。

(2) TBEV の Sofjin 株及び Oshima 株間では 98%以上のアミノ酸配列の相同性があり、ゲノム遺伝子配列の相同性も高い。両株の病原性の違いに関わるウイルス因子(遺伝子・アミノ酸配列)を同定することは、フラビウイルス性脳炎の病態発現機序を明らかにするうえで重要な基盤となることが期待される。

そこで、研究代表者が構築したフラビウイルスのリバースジェネティクス系を利用して、Sofjin 株及び Oshima 株間で遺伝子配列を組み換えたキメラウイルスを作製し、病原性の違いに関わるウイルス因子の同定を試みた。

ウイルス粒子の吸着・侵入に関わるエンベロップ膜蛋白を組み換えた所、病原性に対する影響は認められなかった。そのため、ウイルス粒子が細胞に侵入後、細胞内で産生され、機能を果たすと考えられるその他の領域について網羅するように、部分的に組み換えたキメラウイルスを作製し、病原性の解析を試みた。

その結果、ウイルスゲノム中の複数の領域が累加的に病原性の上昇に関わっていることが示されたが、その中でも NS3 蛋白の N 末端領域、及びウイルスゲノム RNA の 3'末端非翻訳領域(3'-UTR)が最も強く病原性に影響を与えていることが示された。

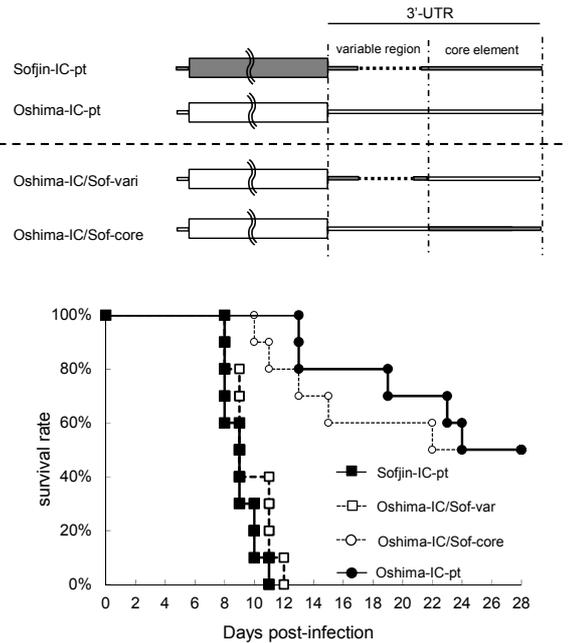
Oshima 株の NS3 の N 末端領域を Sofjin 株のものと組み換えたウイルスを B6 マウスに接種した所、親株では 50%であった死亡率が 100%まで上昇し、平均生存日数も 18.4 ± 5.3 日から 12.9 ± 4.7 日まで短くなった。NS3 の N 末端領域はセリンプロテアーゼをコードしており、過去の研究により報告のあったプロテアーゼ上の重要なモチーフ配列にアミノ酸の相違が認められた。このアミノ酸配列の相違がウイルスのプロテアーゼに影響を与え、細胞内でのウイルス複製効率が変化して病原性が上昇したものと考察される。

また、3'-UTR について、ウイルス株間で配列が多様で宿主への適応と関連性があると考えられている可変領域(Variable region)と、ウイルス株間で高度に保存されておりウイルスゲノムの複製に重要な働きをしていると考えられている保存領域(Core element)のどちらが Sofjin 株と Oshima 株間での病原性の相違に関与しているか解析を行った。

Oshima 株の 3'-UTR の Variable region 及び Core element をそれぞれ Sofjin 株のものと組換えたキメラウイルスを作製し、B6 マウスにおける病原性の解析を行った。Core

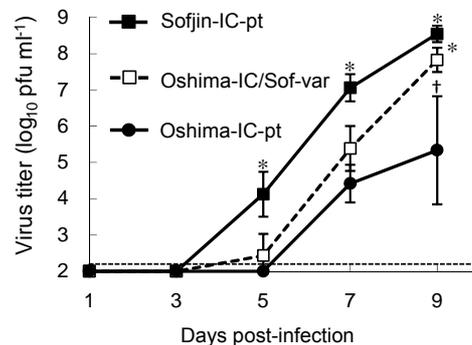
element を組み換えたウイルスは親株と比較しても病原性に変化は認められなかったのに対し、Variable region を組み換えたウイルス(Oshima-IC/sofjin3' UTR\_vari)に関しては、Oshima 親株では 50%であった死亡率が 100%まで上昇し、平均生存日数も 18.4 ± 5.3 日から 10.4 ± 1.6 日と、Sofjin 株での 9.0 ± 1.5 日と同様の日数まで短くなった(図 1)。

図 1. 使用したキメラウイルスの模式図(上)とマウスへの病原性(下)



さらに詳細に解析するために、ウイルス接種マウスでのウイルスの体内動態及び病理組織変化を解析した所、脳への侵入初期は Oshima-IC/sofjin3' UTR\_vari は Oshima 親株と同様であったが、その後の増殖性は Oshima 親株より高く、死亡直前には Sofjin 株と同様の力価まで上昇した(図 2)。病理解析においても、ウイルス感染極期において、Oshima-IC/sofjin3' UTR\_vari 感染マウス脳においては Sofjin 株感染マウスと同程度のウイルス感染陽性細胞と炎症反応が認められ、

図 2. ウイルスの脳における増殖性



Sofjin 株の 3'-UTR 中の Variable region は脳に侵入後の増殖性に大きく影響を与えていることが示唆された。

Sofjin 株の 3'-UTR 中の Variable region には 200 塩基程の欠損が存在している。この欠損は自然界の感染環から分離されるウイルスには検出されず、哺乳動物細胞への適応により生じるものと考えられる。従ってこのような適応により生じた欠損が、ウイルスの哺乳動物における増殖性に影響を与え、病原性を上昇させているものと考察される。

今後はこの variable region がウイルスの RNA 構造や機能にどのような影響を与え、病原性を制御しているかに関して詳細に解析することによって、病態発現機序の解明のための有益な知見が得られるものと期待される。

#### 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 20 件)

1. Yoshii K, Sunden Y, Yokozawa K, Igarashi M, Kariwa H, Holbrook MR, Takashima I (2014) A Critical Determinant of Neurological Disease Associated with Highly Pathogenic Tick-borne Flavivirus in Mice. *Journal of virology* [in press] (査読有)
2. Hirano M, Yoshii K, Sakai M, Hasebe R, Ichii O, Kariwa H (2014) Tick-borne flaviviruses alter membrane structure and replicate in dendrites of primary mouse neuronal cultures. *J Gen Virol* 95:849-861(査読有)
3. Sakai M, Yoshii K, Sunden Y, Yokozawa K, Hirano M, Kariwa H (2014) Variable region of the 3' UTR is a critical virulence factor in the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus in a mouse model. *J Gen Virol* 95:823-835 (査読有)
4. Chidumayo NN, Yoshii K, Saasa N, Sakai M, Kariwa H (2014) Development of a tick-borne encephalitis serodiagnostic ELISA using recombinant Fc-antigen fusion proteins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 78:373-378(査読有)
5. Chidumayo NN, Yoshii K, Kariwa H (2014) Evaluation of the European tick-borne encephalitis vaccine against Omsk hemorrhagic fever virus. *Microbiol Immunol* 58:112-118 (査読有)
6. 苅和 宏明, 好井 健太郎, 高島 郁夫 (2013) 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】感染性疾患 急性ウイルス感染症[脳炎、脊髄炎、髄膜炎、神経根炎、末梢神経炎など] フラビウイルスダニ媒介性脳炎ウイルス. 日本臨床 別冊:618-621 (査読無)
7. Kariwa H, Murata R, Totani M, Yoshii K, Takashima I (2013) Increased Pathogenicity of West Nile Virus (WNV) by Glycosylation of Envelope Protein and Seroprevalence of WNV in Wild Birds in Far Eastern Russia. *Int J Environ Res Public Health* 10:7144-7164 (査読無)
8. Yoshii K, Yanagihara N, Ishizuka M, Sakai M, Kariwa H (2013) N-linked glycan in tick-borne encephalitis virus envelope protein affects viral secretion in mammalian cells, but not in tick cells. *J Gen Virol* 94: 2249-2258 (査読有)
9. Kentaro Y, Yamazaki S, Mottate K, Nagata N, Seto T, Sanada T, Sakai M, Kariwa H, Takashima I (2013) Genetic and biological characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from wild rodents in southern Hokkaido, Japan in 2008. *Vector Borne Zoonotic Dis* 13:406-414 (査読有)
10. Yoshii K, Moritoh K, Nagata N, Yokozawa K, Sakai M, Sasaki N, Kariwa H, Agui T, Takashima I (2013) Susceptibility to flavivirus-specific antiviral response of Oas1b affects the neurovirulence of the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus. *Arch Virol* 158:1039-1046 (査読有)
11. 苅和 宏明, 尾崎 由佳, 真田 崇宏, 池中 良徳, 石塚 真由美, 坪田 敏夫, 好井 健太郎, 吉松 組子, 有川 二郎, 高島 郁夫 (2013) 【人と動物の共通感染症最前線 10】日本のげっ歯類におけるハンタウイルス感染の血清疫学調査とエゾヤチネズミが保有する Hokkaido ウイルスの分離. *獣医畜産新報* 66:262-264 (査読無)
12. Sanada T, Seto T, Ozaki Y, Saasa N, Yoshimatsu K, Arikawa J, Yoshii K, Kariwa H (2012) Isolation of Hokkaido virus, genus Hantavirus, using a newly established cell line derived from the kidney of the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus bedfordiae*). *J Gen Virol* 93, 2237-2246. (査読有)
13. Sanada T, Kariwa H, Saasa N, Yoshikawa K, Seto T, Morozov VG, Tkachenko EA, Ivanov LI, Yoshimatsu K, Arikawa J, Yoshii K, Takashima I (2012) Development of a diagnostic method applicable to various serotypes of hantavirus infection in rodents. *J Vet Med Sci* 74, 1237-1242. (査読有)
14. 好井 健太郎, 山崎翔子, 持館景太, 苅和 宏明, 高島郁夫 (2012) 「2008 年北海道におけるダニ媒介性脳炎ウイルスの分離と性状解析。」 *獣医畜産新報* 65:377-378(査読無)
15. Saasa N, Yoshii K, Kariwa H (他 13 名. 11 番

- 目) (2012) Ecology of hantaviruses in Mexico: Genetic identification of rodent host species and spillover infection. *Virus Res* 168:88-96 (査読有)
16. Saasa N, **Yoshii K**, **Kariwa H** (他 11 名, 10 番目) (2012) The N-terminus of the Montano virus nucleocapsid protein possesses broadly cross-reactive conformation-dependent epitopes conserved in rodent-borne hantaviruses. *Virology* 428:48-57 (査読有)
17. **Yoshii K**, Igarashi M, Ichii O, Yokozawa K, Ito K, **Kariwa H**, Takashima I (2012) The Conserved Region in the PrM Protein Is a Critical Determinant in the Assembly of Flavivirus Particles. *J Gen Virol* 93:27-38 (査読有)
18. **Kariwa H**, **Yoshii K**, Takashima I (他 11 名, 13 番目) (2012) Isolation and characterization of hantaviruses in far East Russia and etiology of hemorrhagic Fever with renal syndrome in the region. *Am J Trop Med Hyg* 86:545-553 (査読有)
19. **Kariwa H**, **Yoshii K**, Takashima I (他 15 名, 15 番目) (2012) Genetic diversity of hantaviruses in Mexico: Identification of three novel hantaviruses from Neotominae rodents. *Virus Res* 163: 486-494 (査読有)
20. Seto T, **Yoshii K**, **Kariwa H** (他 8 名, 9 番目) (2012) Infection of Hantaan virus strain AA57 leading to pulmonary disease in laboratory mice. *Virus Res* 163: 284-290 (査読有)
- [学会発表] (計 35 件)
1. 平野港, **好井健太郎**, 境瑞紀, 長谷部理絵, 苅和宏明. 初代培養マウス脳細胞を用いた脳炎フラビウイルスの増殖機構の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 兵庫県神戸市. (2013, 11.11).
2. **好井健太郎**, 寸田祐嗣, 五十嵐学, 横澤香菜, 境瑞紀, 苅和宏明, Holbrook, M. R., 高島郁夫. ダニ媒介性フラビウイルスによる中枢神経系病態に関わるウイルス因子の同定. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 兵庫県神戸市. (2013, 11.11).
3. 境瑞紀, **好井健太郎**, 横澤香菜, 苅和宏明. 極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの強毒化に関わるウイルス側因子の特定. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 兵庫県神戸市. (2013, 11.11).
4. 牧雅大, 真田崇弘, 瀬戸隆弘, 永田典代, **好井健太郎**, 苅和宏明. Hantaan ウイルス AA57 株感染マウスにおける病態発現機序の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 兵庫県神戸市. (2013, 11.10).
5. 下田宙, 早坂大輔, **好井健太郎**, 米満研三, 寺田豊, 野口慧多, 鋤田龍星, 高野愛, 前田健. 山口県のイノシシからダニ媒介性脳炎ウイルス様遺伝子の検出. 第 20 回 トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会. 兵庫県神戸市. (2013, 11.9)
6. 平野港, **好井健太郎**, 境瑞紀, 長谷部理絵, 苅和宏明. 初代培養マウス脳細胞を用いた脳炎フラビウイルスの増殖機構の解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜県岐阜市. (2013, 9.22).
7. 牧雅大, 真田崇弘, 瀬戸隆弘, 永田典代, **好井健太郎**, 苅和宏明. Hantaan ウイルス AA57 株感染マウスにおける病態発現機序の解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜県岐阜市. (2013, 9.22).
8. 境瑞紀, **好井健太郎**, 横澤香菜, 苅和宏明. 極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの強毒化に関わるウイルス側因子の特定. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜県岐阜市. (2013, 9.22).
9. **好井健太郎**, 寸田祐嗣, 五十嵐学, 横澤香菜, 境瑞紀, 苅和宏明, Holbrook, M. R., 高島郁夫. ダニ媒介性フラビウイルスによる中枢神経系病態における NS5 蛋白の影響の解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜県岐阜市. (2013, 9.22).
10. 平野港, **好井健太郎**, 境瑞紀, 長谷部理絵, 苅和宏明. 初代培養マウス脳細胞を用いた脳炎フラビウイルスの増殖機構の解析. 日本ウイルス学会北海道支部第 47 回夏季シンポジウム. 北海道奈井江町. (2013, 7.20).
11. 平野港, **好井健太郎**, 境瑞紀, 長谷部理絵, 苅和宏明. 初代培養マウス脳細胞を用いた脳炎フラビウイルスの増殖機構の解析. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 静岡県熱海市. (2013, 5.24).
12. **好井健太郎**, 寸田祐嗣, 五十嵐学, 横澤香菜, 境瑞紀, 苅和宏明, Holbrook, M. R., 高島郁夫. ダニ媒介性フラビウイルスによる中枢神経系病態に関わるウイルス因子の同定. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 静岡県熱海市. (2013, 5.24).
13. 境瑞紀, **好井健太郎**, 横澤香菜, 苅和宏明. 極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの強毒化に関わるウイルス側因子の特定. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 静岡県熱海市. (2013, 5.24).
14. 中尾桃子, 真田崇弘, 佐々木宣哉, Saasa Ngonda, **好井健太郎**, 亀山武志, 高岡晃教, 苅和宏明: エゾヤチネズミの腎臓由来細胞株 (MRK101 細胞) におけるインターフェロン応答の解析: 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪 (2012, 11.14)
15. 真田崇弘, 尾崎由佳, 瀬戸隆弘, 中尾桃子, Saasa Ngonda, 吉松組子, 有川二郎, **好井健太郎**, 苅和宏明: 新たに分離された Hokkaido ウイルスの性状解析: 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪 (2012, 11.14)
16. Saasa Ngonda, **好井健太郎**, 苅和宏明 (他 11 名, 9 番目): The N-terminus of the Montano hantavirus nucleocapsid protein possesses broadly cross-reactive conformation-dependent

- epitopes : 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪 (2012, 11.14)
17. **好井健太郎** : ダニ媒介性フラビウイルスの病態発現機序 : 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪 (2012, 11.13)
  18. 境瑞紀、**好井健太郎**、横澤香菜、**苅和宏明** : 極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの強毒化に関わるウイルス側因子の特定 : 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪 (2012, 11.13)
  19. 鶴田征太郎、**好井健太郎**、境瑞紀、**苅和宏明** : ダニ媒介性フラビウイルスのインターフェロンアンタゴニスト作用の解析 : 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪 (2012, 11.13)
  20. Chidumayo Nozyechi、**好井健太郎**、**苅和宏明** : Evaluation of antigenic cross-reactivity of tick-borne encephalitis virus and Omsk hemorrhagic fever virus : 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪 (2012, 11.13)
  21. Ngulube, C.N., **Yoshii, K.**, and **Kariwa, H.** : Evaluation of antigenic cross-reactivity of tick-borne encephalitis virus and Omsk hemorrhagic fever virus: The 4th International Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Sapporo (2012, 9.20)
  22. Sakai, M., **Yoshii, K.**, Yokozawa, K., and **Kariwa, H.** : Identification of virulence factors in far-eastern subtype of tick-borne encephalitis virus: The 4th International Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Sapporo (2012, 9.20)
  23. Saasa, N., **Yoshii, K.**, and **Kariwa, H.** (他 15 名, 11 番目) : The N-terminus of the Montano virus nucleocapsid protein possesses broadly cross-reactive conformation-dependent epitopes conserved in rodent-borne hantaviruses: The 4th International Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Sapporo (2012, 9.20)
  24. Sanada, T., Ozaki, Y., Seto, T., Nakao, M., Saasa, N., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., **Yoshii, K.**, and **Kariwa, H.** : Characterization of Hokkaido virus, genus hantavirus: The 4th International Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Sapporo (2012, 9.20)
  25. **好井健太郎**、寸田祐嗣、境瑞紀、**苅和宏明**、Holbrook Michael、高島郁夫 : ダニ媒介性フラビウイルスによる中枢神経系障害に関わるウイルス因子の同定 : 第 154 回日本獣医学会学術集会、盛岡 (2012, 9.15)
  26. 境瑞紀、**好井健太郎**、横澤香菜、**苅和宏明** : 極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの強毒化に関わるウイルス側因子の特定 : 第 154 回日本獣医学会学術集会、盛岡 (2012, 9.15)
  27. 鶴田征太郎、**好井健太郎**、境瑞紀、**苅和宏明** : ダニ媒介性フラビウイルスのインターフェロンアンタゴニスト作用の解析 : 第 154 回日本獣医学会学術集会、盛岡 (2012, 9.15)
  28. 中尾桃子、真田崇弘、佐々木宣哉、Saasa Ngonda、**好井健太郎**、亀山武志、高岡晃教、**苅和宏明** : エゾヤチネズミの腎臓由来細胞株 (MRK101 細胞) におけるインターフェロン応答の解析 : 第 154 回日本獣医学会学術集会、盛岡 (2012, 9.15)
  29. 真田崇弘、尾崎由佳、瀬戸隆弘、中尾桃子、Saasa Ngonda、吉松組子、有川二郎、**好井健太郎**、**苅和宏明** : 新たに分離された Hokkaido ウイルスの性状解析 : 第 154 回日本獣医学会学術集会、盛岡 (2012, 9.15)
  30. **Yoshii, K.**, Sunden, Y., Yokozawa, K., **Kariwa, H.**, Holbrook, M.R., and Takashima, I. : Critical Determinant of Neurologic Disease of Tick-borne Flaviviruses: 46th Joint Working Conference on Viral Diseases, The Japan-United States Cooperative Medical Science Program. Beppu (2012, 6.20)
  31. **Kariwa, H.**, **Yoshii, K.**, and Takashima, I. (他 13 名, 15 番目) : Epidemiology of Hantavirus Infection in Russia and the Establishment of Animal Model for Hantavirus Infection.: Mini-symposium on Emerging and Re-emerging Viral Diseases in Asia. Beppu (2012, 6.20)
  32. **Kariwa, H.**, **Yoshii, K.**, and Takashima, I. (他 13 名, 15 番目) : Isolation and characterization of hantaviruses from wild rodents and epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia: THE 9th JAPAN-CHINA INTERNATIONAL CONFERENCE OF VIROLOGY. Sapporo (2012, 6.13)
  33. 境瑞紀、**好井健太郎**、高野絢子、大森優紀、横澤香菜、**苅和宏明**、高島郁夫 : リバースジェネティクスを用いた極東型ダニ媒介性脳炎ウイルスの病原性決定因子の解析 : 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、阿蘇 (2012, 5.25)
  34. **好井健太郎**、山崎翔子、持館景太、**苅和宏明**、高島郁夫 : 2008 年北海道におけるダニ媒介性脳炎ウイルスの分離と性状解析 : 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、阿蘇 (2012, 5.25)
  35. 日向亮輔、川岸崇裕、加藤文博、**好井健太郎**、高島郁夫、三浦智行、小林剛、五十嵐樹彦 : ダニ媒介性脳炎ウイルス Capsid 欠損レプリコンの構築及び Single-round infectious system の開発 : 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、阿蘇 (2012, 5.25)
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者  
好井 健太郎 (YOSHI KENTARO)  
北海道大学・大学院獣医学研究科・准教授  
研究者番号 : 50421988
  - (2)連携研究者  
**苅和 宏明** (KARIWA HIROAKI)  
北海道大学・大学院獣医学研究科・教授  
研究者番号 : 70224714