

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293111

研究課題名(和文) 宿主におけるエンテロウイルス71カプシド適応変異と受容体特異性・病原性の変化

研究課題名(英文) Changes in receptor specificity and pathogenesis associated with mutations of capsid amino acids of enterovirus 71 in host adaptation

研究代表者

清水 博之 (SHIMIZU, HIROYUKI)

国立感染症研究所・その他部局等・その他

研究者番号：90270644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究プロジェクトでは、エンテロウイルス71(EV71)カプシドアミノ酸変異とウイルス表現型・病原性発現の関連について解析した。EV71カプシド5回転軸に位置するVP1-145等特定のアミノ酸は、PSGL-1結合性・抗原性等、様々なウイルス表現型に関与していた。カニクイザルモデルにより、我々は、VP1-145Eバリエントが感染個体内で強力に選択され、PSGL-1非依存的にウイルス血症や中枢神経病原性の発現に関与することを明らかにした。これらの結果は、細胞特異的ウイルス増殖、個体内適応、および病原性にVP1-145におけるアミノ酸多型が関与することを示唆している。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we investigated the involvement of the capsid amino acid mutation of enterovirus 71 (EV 71) in the viral phenotype and pathogenicity. Specific capsid amino acid residues including VP1-145 around the 5-fold vertex of the EV71 capsid were responsible for various viral phenotypes such as PSGL-1-binding specificity and neutralization antigenicity. In a cynomolgus monkey model, we demonstrated potent in vivo selection of EV71 variants with VP1-145E in host adaptation and the resultant VP1-145E variants were mainly associated with the development of viremia and neuropathogenesis presumably in a PSGL-1 independent manner. Therefore, the results suggest the in vivo involvement of amino acid polymorphisms at VP1-145 in cell-specific viral replication, in vivo fitness, and pathogenesis in EV71-infected individuals.

研究分野：ウイルス学

キーワード：エンテロウイルス エンテロウイルス71 受容体 PSGL-1 手足口病 レセプター 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

エンテロウイルス 71(EV71)は、コクサッキーウイルス A16(CVA16)等とともに手足口病の主要な原因ウイルスである。手足口病は、予後の良い、ありふれた小児の発疹性疾患であるが、EV71 による手足口病流行時には死亡例を含む重篤な中枢神経合併症の頻度が高くなる。1990年代後半以降、マレーシア、台湾、中国、ベトナム、カンボジア等の東アジア地域において、大規模な手足口病流行に伴う小児の致死性 EV71 脳炎が多発し、大きな社会問題となっている。日本では、数年おきに EV71 による手足口病流行が認められるが、重症例・死亡例の多発をともなう EV71 流行は発生していない。EV71 感染における重症中枢神経合併症の発症機構は明らかにされておらず、EV71 感染症の重篤化に関与するウイルス側および宿主側因子は特定されていない。

申請者らは、EV71 感染初期過程および中枢神経疾患発症の分子的基盤を解明するため、宿主細胞表面の EV71 結合分子のクローニングを行い、P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) が EV71 の特異的受容体として機能することを明らかにした。PSGL-1 は、白血球表面に発現しており、セレクチンとの結合により初期炎症反応で重要な役割を果たす。EV71 は PSGL-1 のアミノ末端領域に結合し、PSGL-1 アミノ末端のチロシン硫酸化が EV71 との結合に重要である。EV71 臨床分離株には、PSGL-1 に結合し PSGL-1 依存性に T 細胞に感染する PSGL-1 結合株と PSGL-1 と結合しない PSGL-1 非結合株が存在する。一方、小池らは、RD 細胞に由来するゲノム DNA から PSGL-1 とは異なる EV71 受容体として、human scavenger receptor class B, member 2 (SCARB2) を同定した。SCARB2 は、RD 細胞等における機能的受容体であり、複数の宿主受容体を介する EV71 感染機構の存在が明らかになった。

PSGL-1 受容体との結合性を規定する EV71 カプシド領域は、EV71 分離株間で多様性を有し、とくにカプシド蛋白質 VP1 の 145 番目のアミノ酸 (VP1-145) はウイルス分子進化上、正の淘汰を受ける。我々および他のグループのこれまでの研究により、VP1-145 等カプシド可変領域は、①PSGL-1 受容体特異性、②マウス感染モデルにおける病原性、③中和抗原性エピトープ、④培養細胞における適応変異・増殖効率等、様々なウイルス表現型に関与することが明らかとなっている。さらに、VP1-145 はヒトにおける病原性を規定する可能性のあるアミノ酸部位として注目されている。本研究では、EV71 カプシドアミノ酸変異と、受容体特異性・ウイルス抗原性・病原性発現等の関連性に着目した研究を行う。

2. 研究の目的

EV71 は、手足口病の主要な原因ウイルスであるとともに、重篤な中枢神経合併症の流行に関与することから、公衆衛生上の大きな問題となっている。申請者らは、ヒト白血球から EV71 特異的受容体 PSGL-1 を同定した (Nishimura Y, Shimizu H, *et al.* [Nature Medicine, 2009])。その後の一連の研究により、PSGL-1 受容体特異性等、様々なウイルス表現型が、EV71 カプシド可変領域の特定のアミノ酸により規定されることが明らかとなった。本研究では、EV71 カプシド可変領域におけるアミノ酸変異と、受容体特異性・ウイルス抗原性・病原性発現等の関連性に関する研究を行う。カプシド可変領域の変異により多様な表現型を発現する EV71 バリエーションの個体内および個体間でのウイルス適応戦略の解析により、EV71 分子進化と受容体特異性の関連性、生体内での宿主反応に対応した EV71 適応変異、さらには、EV71 による病原性発現機構の解明が期待できる。

3. 研究の方法

(1) PSGL-1 結合を規定する EV71 カプシドアミノ酸の同定

EV71 臨床分離株を用い、PSGL-1 受容体発現細胞への結合性および PSGL-1 依存性ウイルス増殖の有無により、PSGL-1 結合株・非結合株を同定した。PSGL-1 結合・非結合株のカプシドアミノ酸相同性解析により、PSGL-1 結合性を規定するアミノ酸部位を推定した。特定のアミノ酸変異を有する一連の感染性クローン由来 EV71 株を作製し PSGL-1 結合能を規定するカプシドアミノ酸を同定した。既知の EV71 粒子構造をもとにした立体構造シミュレーションにより PSGL-1 結合性を規定するアミノ酸部位近傍のウイルス粒子構造を解析し、PSGL-1 結合株への関与が示唆されたアミノ酸部位に変異を導入した EV71 株を作製し PSGL-1 結合能を解析した。

(2) EV71 カプシドアミノ酸変異とウイルス表現型の解析

PSGL-1 結合性を規定する EV71 カプシドアミノ酸として VP1-145 を同定し、EV71 臨床分離株における VP1-145 の多様性を解析した。EV71 型特異的中和活性を有するモノクローナル抗体を用いて、EV71 中和エピトープの解析を行った。また、EV71-PSGL-1 相互作用を阻害することにより抗 EV71 活性を示す低分子化合物 NF449、類縁化合物および NF449 耐性 EV71 株等を用いて、PSGL-1 受容体と EV71 カプシド相互作用の解析を行った。

(3) カニクイザル感染モデルを用いた EV71 神経病原性発現機構の解析

EV71 感染および病原性発現における PSGL-1 受容体の役割を明らかにするため、ヒトに近い受容体特性が期待できるカニクイザル感染モデルを用いて、PSGL-1 結合性の異なる EV71 株を用いた感染実験を行なった。感染性クローン由来 PSGL-1 結合 EV71 株 (02363-EG 株)、あるいは非結合株 (02363-KE 株) を、それぞれ、静注によりカニクイザルに感染させ、中枢神経症状の発現、異なる組織におけるウイルス増殖、ウイルス抗原・病変の局在、免疫炎症反応等を解析した。また、感染個体内における EV71 カプシドアミノ酸変異および quasi-species の解析を行った。

4. 研究成果

(1) PSGL-1 結合を規定する EV71 カプシドアミノ酸の同定

EV71 臨床分離株を用い、PSGL-1 受容体発現 Jurkat 細胞におけるウイルス増殖能、および抗 PSGL-1 抗体による EV71 増殖阻害の有無により、PSGL-1 結合株・非結合株を同定した。VP1-98 および VP1-145 に変異を有する一連の感染性クローン由来 EV71 変異株を作製し、PSGL-1 結合性および Jurkat 細胞における PSGL-1 依存性ウイルス増殖を比較した。その結果、EV71 の PSGL-1 結合性は、カプシドアミノ酸 VP1-145 により規定されることが明らかとなった。VP1-145G または VP1-145Q の EV71 株は PSGL-1 に結合したが、VP1-145E 株は、PSGL-1 に結合しなかった。VP1-145 はウイルス粒子上の VP1-244K と隣接しており、VP1-145 のアミノ酸の種類がスイッチとなり、VP1-244 リシン側鎖の向きを変え、結果として、PSGL-1 の N 末端に存在する硫酸化チロシンと EV71 の結合性を制御することが示唆された。

(2) EV71 カプシドアミノ酸変異とウイルス表現型の解析

EV71 臨床分離株における VP1-145 アミノ酸を解析したところ、VP1-145 は高度の多様性を有する可変部位であり、VP1-145E の頻度が最も高く、VP1-145G および VP1-145Q も比較的多く認められた。型特異的中和活性を有するモノクローナル抗体 MA28-7 は、VP1-145G を有する PSGL-1 結合株に対して中和活性を示した。EV71 と MA28-7 の相互作用を、クライオ電顕により解析したところ、MA28-7 は、EV71 粒子の 5 回転軸近傍に結合することが明らかとなった。VP1-145 は、近傍の陽性の電荷をもつアミノ酸 (VP1-98、VP1-242、VP1-244) とともに、PSGL-1 結合だけでなく、中和エピトープとしても機能す

ることが示唆された。抗 EV71 活性を有する低分子化合物 NF449 は、EV71 と PSGL-1、あるいは EV71 とヘパラン硫酸の結合を阻害した。PSGL-1 とヘパラン硫酸の陰性の電荷をもつ領域と、EV71 カプシドの 5 回転軸近傍にある陽性の電荷をもつ領域が、相互作用すると考えられた (図 1)。また、NF449 類似化合物である NF110 と NM16 が、NF449 と同様に EV71 の RD 細胞への結合を阻害することを明らかにした。

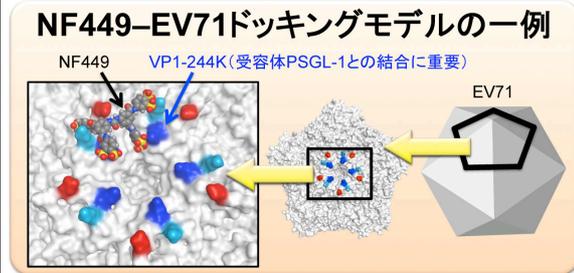


図 1 EV71 と NF449 の結合モデル

(3) カニクイザル感染モデルを用いた EV71 神経病原性発現機構の解析

カニクイザル感染モデルにおいて、感染性クローン由来 PSGL-1 非結合 EV71 株 (02363-KE) は、PSGL-1 結合株 (02363-EG) と比較して、感染個体内で効率よく増殖し、無菌性髄膜炎等の中枢神経症状をより強く誘導する傾向が認められた。KE 株を接種したサル臨床検体からは感染早期にウイルスが高頻度に検出されたが、EG 株を接種したサル検体からは感染後期に検出された。剖検採材からのウイルス検出では、KE 株接種群のリンパ節から高頻度にウイルスが検出され、EG 株接種群からは中枢神経組織において高頻度にウイルスが検出された。多くの組織および臨床検体において、KE 株接種群から検出されたウイルスは VP1-98K が VP1-98E に変異していた。EG 接種群では、検出ウイルスのほとんどが VP1-145G から VP1-145E に変異し、表現型が PSGL-1 非結合型に変化していることが示唆された。EG 株感染群 4 頭中、2 頭の末梢血単核細胞において、VP1-145G が変異していない EV71 が検出された (図 2)。

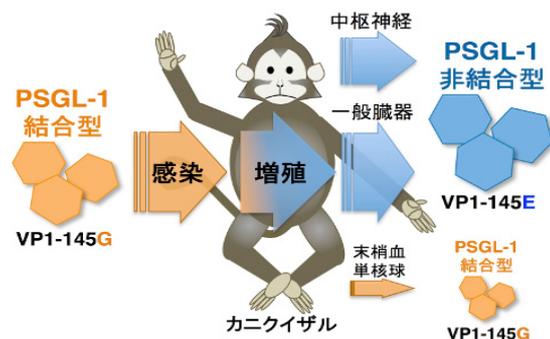
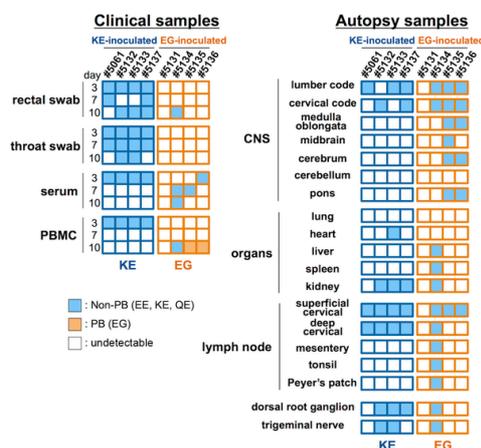


図 2 カニクイザルモデルにおける EV71 適応変異

EV71 感染カニクイザルの血清中の 28 種類のサイトカイン量を測定したところ、EG 株接種群および KE 株接種群どちらのサルにおいても、感染 3 日目から IL-1 β が上昇した。その他のサイトカインは、KE 株接種群において優位に上昇していたが、EG 株接種群では、ほとんど変化がみられなかった。

これらの結果より、PSGL-1 結合株 (02363-EG) では、感染後すみやかに PSGL-1 結合を規定する VP1-145 に変異を生じることが明らかとなった(図 3)。VP1-145 に強い選択圧を受け、変異適応した VP1-145E (PSGL-1 非結合性) バリエントが効率よく増殖し、中枢神経組織に移行した。いっぽう、PSGL-1 結合株接種群のサルの末梢血単核細胞から VP1-145G (PSGL-1 結合性) バリエントが検出されたことから、細胞特異的 PSGL-1 依存的増殖の可能性が示唆された(図 3)。感染個体内における VP1-145 変異による多様性獲得が、EV71 の組織特異性、ウイルス適応性、および病原性に関与することを明らかにした。



Kataoka C, Suzuki T, Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, et al. (2015) The Role of VP1 Amino Acid Residue 145 of Enterovirus 71 in Viral Fitness and Pathogenesis in a Cynomolgus Monkey Model. *PLoS Pathogens* 11(7): e1005033. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005033>

<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005033>

図 3 カニクイザルモデルにおける EV71 変異株の検出

(4) 本研究の成果と今後の研究課題

PSGL-1 受容体との結合性を規定する EV71 カプシド領域は、分離株間で多様性を有し、とくに VP1-145 はウイルス分子進化上、正の淘汰を受けるアミノ酸部位とされている。VP1-145 は、ヒトにおける病原性を規定する可能性のあるアミノ酸部位としても注目されている。我々は、カニクイザル感染実験により、PSGL-1 結合性を含む多様なウイルス学的性状および神経病原性に関与する VP1-145 等特定の EV71 カプシドアミノ酸が感染個体内で速やかに変異し、quasi-species を生じることが明らかになった。今後、VP1-145 に変異を有する EV71 バリエントの in vivo における分子進化と受容体特異性の関連、生体内での宿主反応に対応した EV71

適応変異、さらには、EV71 による(神経)病原性発現機構の解明が期待される。

そのため、我々は、基盤研究(B)継続課題「エンテロウイルス 71 カプシド変異によるウイルス学的多様性と中枢神経疾患発症機構」(H28 年度~)により、EV71 ゲノム分子進化の過程で生じるカプシドアミノ酸変異により規定されるウイルス学的多様性と中枢神経病原性発現の関連性についての検討を継続している。感染動物組織等から、培養細胞によるウイルス分離を経ずに EV71 カプシド遺伝子を増幅し、次世代シーケンズ解析により個体内変異および quasi-species の出現を網羅的かつ定量的に解析するための条件を検討した。また、EV71 感染マウスモデルの改良を図るため、ヒト受容体特異性を反映した機能の異なる複数の EV71 受容体を発現したノックインマウスの作製を進めている。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 21 件)

1. Kotani O, Suzuki T, Yokoyama M, Iwata-Yoshikawa N, Nakajima N, Sato H, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H, Nagata N. Intracerebral inoculation of mouse-passaged Saffold virus type 3 affects cerebellar development in neonatal mice. *J Virol*, 査読有, (in press)
2. Kotani O, Naem A, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Nakajima N, Hosomi T, Tsukagoshi H, Kozawa K, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H, Nagata N. Neuropathogenicity of Two Saffold Virus Type 3 Isolates in Mouse Models. *PLoS One*, 査読有, 11, e0148184, 2016, DOI: 10.1371/journal.pone.0148184
3. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine*, 査読有, 34, 1975-1985, 2016, DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.015
4. Zhang Y, Yan D, Zhu S, Nishimura Y, Ye X, Wang D, Jorba J, Zhu H, An H, Shimizu H, Kew O, Xu W. An insight into recombination with Enterovirus species C and nucleotide G-480 reversion from the viewpoint of neurovirulence of vaccine-derived polioviruses. *Sci Rep*, 査読有, 5, 17291, 2015, DOI: 10.1038/srep17291
5. Nishimura Y, McLaughlin NP, Pan J, Goldstein S, Hafenstein S, Shimizu H, Winkler JD, Bergelson JM. The Suramin Derivative NF449 Interacts with the 5-fold Vertex of the Enterovirus A71 Capsid to Prevent Virus Attachment to PSGL-1 and Heparan Sulfate. *PLoS Pathog*, 査読有, 11: e1005184, 2015, DOI: 10.1371/journal.ppat.1005184
6. Kataoka C, Suzuki T, Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ami Y, Wakita T, Nishimura Y, Shimizu H. The Role of VP1 Amino Acid Residue 145 of Enterovirus 71 in Viral Fitness and Pathogenesis in a Cynomolgus Monkey Model. *PLoS Pathog*, 査読有, 11: e1005033, 2015, DOI: 10.1371/journal.ppat.1005033

7. Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Sato Y, Nakajima N, Koike S, Iwasaki T, Sata T, Yamashita T, Minagawa H, Taguchi F, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N. Establishment of a panel of in-house polyclonal antibodies for the diagnosis of enterovirus infections. **Neuropathology**, 査読有、35, 107-121, 2015, DOI: 10.1111/neup.12171
 8. Naeem A, Hosomi T, Nishimura Y, Alam MM, Oka T, Zaidi SS, Shimizu H. Genetic diversity of circulating Saffold viruses in Pakistan and Afghanistan. **J Gen Virol**, 査読有、95: 1945-1957, 2014, DOI: 10.1099/vir.0.066498-0
 9. Shimizu H, Nakashima K. Surveillance of hand, foot, and mouth disease for a vaccine. **Lancet Infect Dis**, 査読有、14, 262-3, 2014, DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70330-X
 10. Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T. A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jpn J Infect Dis**, 査読有、66, 564-566, 2013, DOI: 10.7883/yoken.66.564
 11. Lee H, Cifuentes JO, Ashley RE, Conway JF, Makhov AM, Tano Y, Shimizu H, Nishimura Y, Hafenstein S. A Strain-Specific Epitope of Enterovirus 71 Identified by Cryo-Electron Microscopy of the Complex with Fab from Neutralizing Antibody. **J Virol**, 査読有、87,11363-11370, 2013, DOI: 10.1128/JVI.01926-13
 12. Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 Binding to PSGL-1 on Leukocytes: VP1-145 Acts as a Molecular Switch to Control Receptor Interaction. **PLoS Pathog**, 査読有、9, e1003511, 2013, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003511
 13. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Enomoto M, Okabe N, Kanou K, Konagaya M, Oishi K, Fujimoto T. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan. **Jpn J Infect Dis**, 査読有、66, 260-261, 2013, DOI: 10.7883/yoken.66.260
 14. Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H. Oxysterol-binding protein (OSBP) family I is the target of minor enviroxime-like compounds. **J Virol**, 査読有、87, 4252-4260, 2013, DOI: 10.1128/JVI.03546-12
 15. Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. **J Virol**, 査読有、87, 701-705, 2013, DOI: 10.1128/JVI.01453-12
 16. 清水博之: エンテロウイルス 71 ワクチン開発の現状. 小児科, 査読無し, 57 : 929-936, 2016
 17. 清水博之: エンテロウイルスワクチン開発の現状. 外来小児科, 査読無し, 18, 196-201, 2015
 18. 清水博之: 急増した手足口病. 感染・炎症・免疫, 査読無し, 44, 94-96, 2014
 19. 清水博之: 東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状. 感染症, 査読無し, 43, 50-51, 54-59 2014
 20. 清水博之. 手足口病の大規模流行と原因ウイルス. 日本医事新報, 査読無し, 4673, 56-57, 2013
 21. 清水博之. 東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状. 感染症, 査読無し, 43, 50-51, 54-59, 2013
- 〔学会発表〕 (計 18 件)
1. Fujii K, Sudaka Y, Ayumi Imura, Takashino A, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Koike K. The VP1 amino acid residue 145 of EV71 is a virulence determinant in SCARB2-dependent infection. **Europic 2016**, 4-8 September, 2016, les Diablerets, Switzerland
 2. Nishimura Y, McLaughlin N, Pan J, Goldstein S, Hafenstein S, Shimizu H, Winkler JD, Bergelson JM. The Suramin derivative NF449 interacts with the 5-fold vertex of the EV71 capsid to prevent virus attachment to PSGL-1 and heparan sulfate. **10th Asia-Pacific Congress of Medical Virology 2015**, 15-18 October, 2015, Taipei, Taiwan
 3. Shimizu H. The host cellular receptors for enterovirus 71. **The 2nd Symposium on Research and Quality Control of Vaccines**, 3 March, 2015, NIID, Tokyo
 4. Shimizu H. Molecular basis of virus-host interaction and pathogenesis of enterovirus 71 infection. **Monto Ho Memorial Lectures on Enterovirus 71**, 2014 **International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction**, 2 November, 2014, Tainan, Taiwan
 5. Shimizu H. The molecular basis of the interaction between EV71 and PSGL-1 from structural and functional standpoints. **TLL Seminar, Temasek Life Science Laboratory**, 25 September, 2014, Singapore
 6. Shimizu H. Structural and functional basis of the interaction between enterovirus 71 and a cellular receptor, PSGL-1. **Protein Island Matsuyama International Symposium**, 17 September, 2014, Ehime Univ., Matsuyama
 7. Kataoka C, Nishimura Y, Suzuki T, Kotani O, Iwata N, Nagata A, Ami Y, Shimizu H.

- VP1-145 of enterovirus 71 is one of the determinants for pathogenicity in a cynomolgus monkey model. *Europic* 2014, 9-14 March 2014, Blankenberge, Belgium
8. Shimizu H. Current status of hand, foot, and mouth disease outbreaks and EV71 infection in Japan and Asian countries, The 7th China-Korea-Japan Forum on Communicable Disease Control and Prevention, 25 Nov, 2013, Beijing, China
 9. Kotani O, Yokoyama M, Nishimura Y, Nagata N, Shimizu H, Sato H, Prediction of enterovirus A71 functional region for the viral encapsidation. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016年10月23日～25日, 札幌
 10. Fujii K, Sudaka Y, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Koike K. The VP1 amino acid residue 145 of EV71 is a virulence determinant in a cynomolgus monkey model. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016年10月23日～25日, 札幌
 11. Nishimura Y, McLaughlin N, Pan J, Goldstein S, Hafenstein S, Shimizu H, Winkler JD, Bergelson JM. The suramin derivative NF449 interacts with the 5-fold vertex of the EV71 capsid to prevent virus attachment to PSGL-1 and heparan sulfate. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日、福岡
 12. 片岡周子, Tran Thi Nguyen Hoa、中村朋史、Nguyen Thi Hien Thanh、清水博之: 2011年と2012年の北部ベトナムにおける手足口病の流行状況第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日、福岡
 13. 片岡周子、西村順裕、鈴木忠樹、小谷治、岩田奈織子、永田典代、網康至、清水博之。エンテロウイルス71のカニクイザルにおける病原性の解析。第62回日本ウイルス学会学術集会。2014年11月10～12日、横浜
 14. 藤本嗣人、花岡希、藤巻明日香、萩美貴、清水博之: 兵庫県で脳炎を引き起こしたエンテロウイルス71(EV71)の分子疫学。第55回日本臨床ウイルス学会。2014年6月14日～15日、札幌
 15. 西村順裕、Hyunwook Lee、Susan Hafenstein、片岡周子、脇田隆字、Jeffrey M. Bergelson、清水博之: エンテロウイルス71と受容体PSGL-1との結合: VP1-145は受容体特異性を制御する分子スイッチである。第61回日本ウイルス学会学術集会。2013年11月10～12日、神戸
 16. 飯塚節子、清水博之: RD-A細胞を用いた Human enterovirus A の分離。第61回日本ウイルス学会学術集会。2013年11月10～12日、神戸
 17. 片岡周子、西村順裕、鈴木忠樹、小谷治、岩田奈織子、永田典代、網康至、清水博之: エンテロウイルス71のカニクイザルにおける

病原性の解析。第61回日本ウイルス学会学術集会。2013年11月10日～12日、神戸

18. 清水博之: アジアにおける手足口病とエンテロウイルス感染症流行の現状。第87回日本感染症学会学術講演会・第61回日本化学療法学会総会合同学会、シンポジウム「世界的視野でみる感染症疫学とその対策」。2013年6月5日、横浜

〔その他〕

ホームページ等

国立感染症研究所、研究情報「カニクイザル感染モデルにおいてエンテロウイルス71のVP1蛋白質の145番目のアミノ酸はウイルスの適応性と病原性に関わる」2015年11月
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/6085-virology-2015-5.html>)

国立感染症研究所、研究情報「スラミン誘導体NF449はエンテロウイルスA71キャプシドの5回転軸頂点に相互作用しPSGL-1とヘパラン硫酸へのウイルス結合を阻害する」2015年10月
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/5990-virology-2015-3.html>)

国立感染症研究所、研究情報「白血球上のPSGL-1とエンテロウイルス71の結合: VP1-145が受容体相互作用を制御する分子スイッチである」2013年7月
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/basic-science/460-virology/3767-vir-2013-4.html>)

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水 博之 (SHIMIZU HIROYUKI)
国立感染症研究所・ウイルス第二部第二室・室長
研究者番号: 90270644

(2)研究分担者

無し

(3)連携研究者

西村 順裕 (NISHIMURA YORIHICO)
国立感染症研究所・ウイルス第二部第二室・主任研究官
研究者番号: 00392316

片岡 周子 (KATAOKA CHIKAKO)
北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・特任助教
研究者番号: 16668393