

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460578

研究課題名(和文)スクリーニングで同定した抗ヘルペスウイルス化合物を用いたウイルス増殖機序の解析

研究課題名(英文)Analyses of effects of novel anti-herpesvirus compounds identified in screening on viral replication and gene expression

研究代表者

井上 直樹 (Inoue, Naoki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90183186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、これまでにサイトメガロウイルス(CMV)や水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の感染を迅速に検出できるレポーター細胞株を用いて化合物ライブラリーから各ウイルスに有効な化合物を数種類ずつ同定した。本研究では同定化合物の作用機序を解析し、1)抗VZV化合物45B5がORF54がコードするポータル蛋白を標的とし、カプシドからウイルスDNAを核内に注入する過程を阻害すること、2)両ウイルスに効果のある133G4がウイルス前初期蛋白による転写活性化を、おそらく宿主因子を介して阻害すること、3)抗CMV化合物35C10は、CMVの細胞内侵入から前初期蛋白発現の間の過程を阻害すること、などを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Previously we identified a few anti-cytomegalovirus (CMV) and anti-varicella zoster virus (VZV) compounds, respectively, by screening of a 9600 chemical compound library with reporter cell lines that can detect each virus quickly. In this study, we analyzed effects of the identified compounds on viral DNA replication and gene expression as well as on viral growth properties, and found the followings: 1) anti-VZV compound 45B5 targets the portal protein encoded by ORF54 and probably inhibits the process of viral DNA injection into the nuclei. 2) anti-VZV and -CMV compound 133G4 inhibits the transactivation functions of immediate-early proteins encoded by VZV, CMV, and herpes simplex virus, probably through a host factor. 3) 35C10 inhibits a process between the penetration of virus into cells and the expression of immediate-early protein.

研究分野：ウイルス学

キーワード：サイトメガロウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス 抗ウイルス薬 薬剤耐性

1.研究開始当初の背景

(1) 現在用いられている、ないしは承認されている抗ヘルペスウイルス薬は、サイトメガロウイルス (CMV) の前初期蛋白 IE2 に対するアンチセンス RNA であるフォミビルセンを除き、DNA 複製を阻害する核酸アナログである。これらの核酸アナログ薬は有効であるが、耐性株の出現、副作用、投与方法などの点で使用上の制約があり、作用機序の異なる新規薬剤の開発が求められている。水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) に対しては、アシクロビル (ACV) が有効ではあるが、単純ヘルペスウイルス (HSV) に対する効果に比べて弱く、即効性も低い。このため、年間 1000 人に 1 人以上発症する帯状疱疹の治療において、帯状疱疹後神経痛防止には十分な効果があがっていない。一方で、世界の ACV 消費の 1/4 以上が日本であるという単一薬剤に依存した状況は、長期的観点から見ると、耐性株の頻度を押し上げることに繋がる。また、CMV に有効なガンシクロビルは骨髄抑制の副作用のため適用に制約がある。

(2) 感染性のヘルペスウイルスの力価を決定する標準的方法としては、プラーク数の計測など生物学的方法が依然として用いられている。そのため、増殖の遅い CMV 及び VZV では、時間と労力がかかりすぎ、迅速な対応が求められる耐性株検出やマスキングが伴う新規薬剤の検索は困難である。このため、薬剤開発は、核酸アナログの修飾体を中心に進められている。近年、新規標的蛋白として、DNA ポリメラーゼ以外に複製に必須なヘリカーゼ・プライメース、カプシド形成に関与するプロテアーゼ、カプシドにユニット単位にゲノム DNA を切断してパッケージングするターミナーゼ、効率的複製や粒子成熟に必須なキナーゼ UL97 が同定されてきた。しかし、第 2 相臨床試験を終了し第 3 相に進む CMV ターミナーゼを標的とする AIC246 以外には、有力な新規抗 CMV や抗 VZV 候補化合物がないのが現状である。

(3) 新たな抗ウイルス化合物の解析は、有用な化合物を同定するという実用的な側面に加え、同定された化合物を用いて、ウイルス増殖の特定のステップに関与する蛋白を解析することができる。例えば、抗 CMV 化合物として見いだされた benzimidazole 誘導体 BDCRB の耐性変異の解析から、T4 フェージのターミナーゼに相同性のある UL89 のみならず、ATPase 活性を有する UL56 が、パッケージングに重

要であることが明らかになった。

(4) 我々は、ウイルス前初期蛋白により活性化される初期遺伝子プロモーターを利用し、酵素反応による化学発光を指標として容易にウイルス力価を測定できるレポーター細胞株を CMV 及び VZV についてそれぞれ樹立し (Wang 他 2006; Fukui 他 2008)、これらの細胞株を用いて 9600 種類の化合物ライブラリーから両ウイルスの感染を阻害する化合物の検索を行い、これまでに CMV 及び VZV に効果がある化合物を数種類ずつ同定した。その中で、抗 CMV 化合物 1-(3,5-dichloro-4-pyridyl)piperidine-4-carboxamide (DPPC) は、細胞へのウイルス侵入から前初期蛋白の発現までのステップの何処かを阻害すること、マウス個体でも効果があることを報告した (Yamada 他 2010)。また、抗 VZV 化合物 2-[(2,6-dichlorophenyl)methylthio]-3H-pyrazolo[1,5-c]1,3,5 triazin-4-one (コード名 35B2) は、主要カプシド蛋白 MCP を標的とし、カプシドの形成を阻害することを報告した (Inoue 他 2012)。

2.研究の目的

ウイルス増殖が遅く high-throughput スクリーニングができないために遅れていた CMV や VZV に対する抗ウイルス薬開発を可能にするため、我々は、迅速に力価が測定できるレポーター細胞株を樹立した。これらの細胞株を用いてランダム化合物ライブラリーから両ウイルスに有効な化合物を数種類ずつ同定した。本研究では、同定した化合物をもとに新規薬剤開発を行う実用的な側面に加え、化合物の作用機序の解析を通してウイルス増殖の各過程に関与するウイルス及び宿主因子を明らかにする。

3.研究の方法

(1) 抗 VZV 効果から同定した 10 種類の化合物について、同じアルファヘルペス亜科に属する HSV 及びウマヘルペスウイルス (EHV) について、その効果をプラーク減少法にて検討し 50% 有効濃度 (EC50) を決定した。また、HSV については、リアルタイム PCR 法で産生されたウイルスを定量した。

(2) 抗 CMV 効果もしくは抗 VZV 効果から同定した 10 種類の未解析化合物について、薬剤の標的ステップを明らかにするために以下の検討を行った。

① 感染後に薬剤を添加するタイミングを変える”Time of addition”実験により薬剤の標的を推定し

た。

②薬剤の標的を推定するために、前初期・初期・後期にそれぞれ発現するウイルス遺伝子の発現を、リアルタイム RT-PCR 法による mRNA 量の測定や蛍光抗体法及びウェスタンブローディング法による蛋白検出により行なった。

③感染細胞の核を調製し、DNA を精製後、リアルタイム PCR 法を行うことでウイルス DNA の複製を検討した。

(3) スクリーニングで同定された抗 CMV 化合物及び抗 VZV 化合物のうち選択性のよい化合物について、耐性株の分離を試みた。親株と分離された耐性 VZV 株について、感染 3-4 日後に形成されるフォーカスを IE62 蛋白に対する抗体を用いて免疫染色し EC50 を決定した。

(4) EC50 が大きい耐性ウイルス 1 株を大量培養し精製後ゲノム DNA を調製した。得られた DNA を用いて、全ゲノム配列を決定し、親株との違いから、耐性変異を同定した。変異が複数のため、各変異遺伝子の配列を複数株について決定し、耐性株に変異が共通して見られる遺伝子から耐性の責任遺伝子を推定した。

(5) 耐性に関与する遺伝子産物を解析するために、GST 融合蛋白を産生・精製後、ウサギを免疫し特異抗体を作製した。特異抗体を用いて当該蛋白の発現や細胞内局在に与える化合物添加の影響を検討した。

(6) 薬剤添加により前初期蛋白の発現が見られるが初期蛋白の発現が見られなくなった場合には、以下の検討を行った。

①前初期蛋白 IE2 や IE62 を一過性発現させ、各種の初期遺伝子プロモーターの活性化をレポーターアッセイにより測定することで、転写活性化阻害が標的であるかを検討した。

②転写活性化因子の結合部位の有無と化合物による阻害の相関を検討した。

③ IE2 や IE62 の転写活性化ドメインや TBP, USF, Mediator サブユニットなどの宿主転写因子を GAL4 融合蛋白として発現させ、GAL4 結合配列と組み合わせで転写活性化を検討し、ウイルス特異的な遺伝子発現に関与すると思われる転写因子が化合物により、阻害されるかを検討した。

④宿主蛋白とウイルス前初期蛋白に N 端側もしくは

C 端側に分割した Kusabira Green 蛋白を融合蛋白として発現させ、分割した融合蛋白が近接した場合に発生する蛍光発現をもとに宿主因子との相互作用を検討した。

4.研究成果

(1) 抗 VZV 及び抗 CMV 化合物の活性

①抗 VZV 化合物 7 種類の中で、3 化合物(133G4, 31G43,170G4)が VZV と同程度に、3 化合物が弱く、抗 HSV 活性を示した(図 1)。また、1 種類が強く抗 EHV 活性を示した。

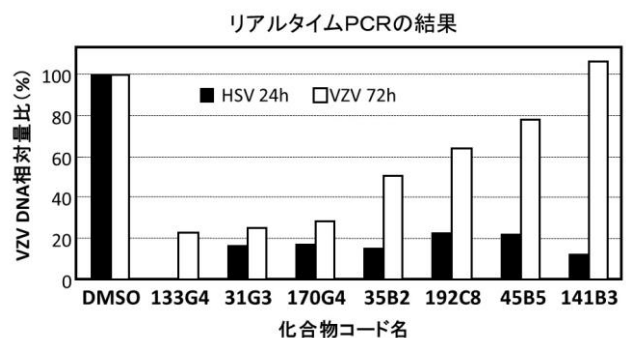


図 1 抗 VZV 化合物の抗 HSV 活性

②抗 VZV 化合物 45B5 及び 141B3 に対する耐性株の候補の作出に成功したが、抗 CMV 化合物 DPPC 及び 35C10 の耐性株は得られなかった。

(2) 141B3 化合物

VZV にのみ効果があった 141B3 の類似化合物をいくつか用意し、チオフェン基側鎖をベンゼン基にした化合物のみが、EC50 が 2-3 倍程度悪くなるものの抗 VZV 活性を有することを示した。ベンゼン基のパラ位をフルオロ化もしくはニトロ化した場合、活性が失われた。

(3) 45B5耐性株の作出と作用点の同定

①5-chlorobenzo[b]thiophen誘導体45B5は、ACV耐性 VZV株や主要カプシド蛋白を標的とする35B2に対する耐性株に対しても効果があり、Okaワクチン株を用いた場合のEC50は、ヒト2倍体細胞で16.9μM、モルモット線維芽細胞 (GPL)で19.0μMであり、CC50が100μM以上であることから選択係数は少なくとも5以上であった。また、45B5耐性株10クローンを分離し、そのうち4株についてEC50を求めたところ、73.4-101.7μMであり3.9-5.3倍程度の上昇が認められた。

②EC50が最も高かった45B5耐性株H3について、全 ORF の塩基配列を決定したところ、13箇所の塩基配列変異が同定され、そのうち6変異がアミノ酸変異を

伴うもので、それぞれORF16, ORF23, ORF36, ORF48, ORF50及びORF54にマップされた。そこで、残りの株について、それらのORFの塩基配列を解析したところ、ポータル蛋白をコードするORF54に共通して変異が同定された。そこで、ORF54及びORF54と蛋白相互作用するscaffold蛋白ORF33を、一過性で単独もしくは共発現させ、45B5の両蛋白の局在に対する影響を検討したが、ORF54は単独で細胞質、共発現で核内の局在性であることに影響を認めなかった。45B5によりウイルスのDNA複製が阻害されること、前初期蛋白の発現が低下すること、作用点がポータル蛋白であることから、ウイルスカプシドから核へのDNA注入過程の阻害が、作用機序のひとつと考えられた。

(4) 133G4及びそれに類似する2化合物

①HSV, VZV, CMVの増殖を阻害したが、細胞毒性が比較的強かった。

②前初期蛋白で転写活性化因子であるCMV IE2及びVZV IE62による初期及び後期遺伝子の発現誘導を広範に阻害した。

③VZV IE62の161アミノ酸残基の活性化ドメインとGAL4の融合蛋白により、GAL4結合配列以外に特定の転写活性化因子結合配列を持たずGAL4結合配列のみのプロモーターで転写活性化が見られ、133G4はTATA配列特異的にこれを阻害した。TATA結合蛋白TBPのDNA結合ドメインとGAL4融合蛋白は、GAL4単独に比して、IE2やIE62によるGAL4結合配列を持つプロモーターの活性化の程度が上昇したが、依然として133G4による阻害を受けた。このことは、USF1とGAL4融合蛋白を用いた場合にも同様であった。従って、TBPを含む複合体形成に対して133G4は効果を発揮するのではないと考えられた。

④ポリメラーゼII複合体形成に関与するMediator蛋白群のうち、VZVやHSVの前初期蛋白及びそれらの蛋白と相互作用することが知られているMed25について、Kusabira Greenを用いた相互作用解析を行ったところ、133G4が結合を阻害しないことが明らかになった。

これらの結果から、133G4は、これまでに知られていない作用機序を有するものと予想された。

(5) 35C10及びそれに類似する化合物

①35C10及び類似化合物の一部は、ヒトCMVのみならずマウスCMVの増殖も阻害した。

②細胞へのウイルス吸着には影響を与えないこと、

前初期蛋白の発現を阻害したこと、から、細胞への侵入からカプシドの細胞質移動、核内へのDNA注入、前初期蛋白の発現のいずれかのステップを阻害すると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Yamada S, Katano H, Sato Y, Fukuchi S, Hashimoto K, Inoue N. An *ex vivo* culture model for placental cytomegalovirus infection using slices of guinea pig placental tissue. 2016, *Placenta* 37:85-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.10.016
- ② Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, Iwatani S, Koda T, Deguchi M, Tanimura K, Yamashita D, Nibu KI, Funakoshi T, Ohashi M, Inoue N, Iijima K, Yamada H. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. 2016, *Brain & Dev* 38: 209-16. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.08.003
- ③ Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Nakamura H, Yamada H, Oka A, Inoue N. A Thr72Ala polymorphism in the NKG2D gene is associated with early symptomatic congenital cytomegalovirus disease. 2015, *Infection* 43:353-9. DOI: 10.1007/s15010-015-0774-x
- ④ Kobayashi Y, Morioka I, Koda T, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Ogi M, Chikahira M, Tanimura K, Ebina Y, Funakoshi T, Ohashi M, Iijima K, Inoue N, Kawano S, Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. 2015, *J Perinatal Med* 43:239-43. DOI: 10.1515/jpm-2014-0071
- ⑤ 井上直樹、安井瑠香、馬島龍一、山田晃平: 新しい抗ヘルペスウイルス薬 2015, *臨床とウイルス* 43:285-95.
- ⑥ 井上直樹 研究者の役割としての検査法・薬剤・ワクチンなどの開発 2015, *小児保健研究* 74:822-4.
- ⑦ Liao H, Lee J-H, Kondo R, Katata M, Imadome K, Miyado K, Inoue N, Fujiwara S, Nakamura H. The highly conserved HCMV *UL136* ORF encodes multiple protein isoforms localizing in the Golgi apparatus. *Virus Res* 179:241-6, 2014. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.11.002
- ⑧ Kakuta R, Okata U, Funakoshi T, Fujio Y, Inoue N,

- Takahashi S, Amagai M, Ohyama M. Unusually extensive disseminated herpes zoster with multiple ulcer formation in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. 2014, *J Dermatol* 41:181-2. DOI: 10.1111/1346-8138.12377
- ⑨ Matsuo K, Morioka I, Oda M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Nagasaka M, Koda T, Yokota T, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Minematsu T, Inoue N, Sugimura K, Yamada H, Iijima K. Quantitative evaluation of ventricular dilatation using computed tomography in infants with congenital cytomegalovirus infection. 2014, *Brain & Dev* 36:10-5. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.12.009
- ⑩ Sakao-Suzuki M, Kawasaki H, Akamatsu T, Meguro S, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y, Inoue N, Kosughi I. Aberrant fetal macrophage/microglial reactions to cytomegalovirus infection. 2014, *Ann Clin Transl Neurol* 1:570-88. DOI: 10.1002/acn3.88
- ⑪ Mine S, Suzuki K, Sato Y, Fukumoto H, Kataoka M, Inoue N, Ohbayashi C, Hasegawa H, Sata T, Fukayama M, Katano H. Evidence for human herpesvirus-6B infection of regulatory T-cells in acute systemic lymphadenitis in an immuno-competent adult with the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A case report. 2014, *J Clin Virol* 61:448-52. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.025
- ⑫ Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Oguro T, Yanagida T, Takahashi N, Nomiya M, Haga N, Aikawa K, Tanabe K, Inoue N, Kojima Y, Suzutani T. The presence of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus glycoprotein B is associated with acute rejection after renal transplantation. 2014, *Microbiol Immunol* 58:72-5. DOI: 10.1111/1348-0421.12112
- ⑬ Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N. Guinea pig cytomegalovirus GP129/131/133, homologs of human cytomegalovirus UL128/130/131A, are required for viral entry into monocytes and macrophages. 2014, *J Gen Virol* 95:1376-82. DOI: 10.1099/vir.0.064527-0
- ⑭ Pereira L, Petitt M, Fong A, Tsuge M, Tabata T, Fang-Hoover J, Maidji E, Zydek M, Zhou Y, Inoue N, Logahvi S, Pepkowitz S, Ogunyemi D. Idiopathic intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus infection and associated placental pathology. 2014, *J Infect Dis* 209:1573-84. DOI: 10.1093/infdis/jiu019
- ⑮ Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N, Tairaku S, Nagamata S, Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Yamada H. The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study. 2014, *J Perinatal Med* 42:755-9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0333
- ⑯ Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated HHV-6A in a patient with X-SCID. 2014, *Clin Infect Dis* 59:545-8. DOI: 10.1093/cid/ciu323
- ⑰ Hashimoto K, Yamada S, Katano H, Fukuchi S, Sato Y, Kato M, Yamaguchi T, Moriishi K, Inoue N. Effects of immunization of pregnant guinea pigs with guinea pig cytomegalovirus glycoprotein B on viral spread in the placenta. 2013, *Vaccine* 31:3199-205. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.078
- ⑱ Nakamura H, Liao H, Minami K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Imadome K, Inoue N, Fujiwara S. Human cytomegalovirus induces apoptosis in neural stem/progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells by generating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. 2013, *Herpesviridae* 4:2. DOI:10.1186/2042-4280-4-2
- ⑲ Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in Toll-like receptor 2 are associated with congenital cytomegalovirus infection. 2013, *Int J Infect Dis* 17:e1092-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.004
- ⑳ Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, Kurane I, Lim C-K, Saijo M. Detection of human herpes viruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. 2013, *BMC Neurol* 13:200. DOI: 10.1186/1471-2377-13-200
- [学会発表] (計 17 件)
- ① 安井瑠香, 井上直樹: 水痘帯状疱疹ウイルス portal タンパクを標的とする新規抗ウイルス化合物の同定と作用機序の解析: 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.3

- ② 井上直樹: 母子感染症の検査と疫学 - 先天性サイトメガロウイルス感染を中心に 日本臨床検査自動化学会第 47 回大会, 横浜, 2015 年 10 月
- ③ 井上直樹: 研究者の役割としての検査法・薬剤・ワクチンなどの開発 第 62 回日本小児保健協会学術集会 2015 年 6 月
- ④ 峰宗太郎、鈴木高祐、佐藤由子、福本瞳、井上直樹、片岡紀代、大林千穂、長谷川秀樹、佐多徹太郎、深山正久、片野晴隆: HHV6B の制御性 T 細胞への感染が証明された DRESS 症候群の一剖検例. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- ⑤ 井上直樹: 2 つのヘルペスウイルスによる感染症に対する感染制御の違い: ワクチンの有る VZV と無い CMV. 大阪小児感染症研究会, 大阪, 2014 年 10 月
- ⑥ 岡田彩加、安井瑠香、井上直樹、大屋賢司、福士秀人: 新規作用メカニズムによる EHV-1 感染症治療薬候補化合物の探索. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月
- ⑦ Inoue N. The two wheels for infection control of VZV diseases: quality control of vaccine products and development of anti-VZV compounds. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑧ Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Nakamura H, Yamada H, Oka A, Inoue N. A single nucleotide polymorphism in the NKG2D gene is associated with clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection at birth. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑨ Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Katano H, Sato Y, Inoue N. Establishment of an *ex vivo* culturing method for guinea pig placental tissues and analysis of virus spread in the tissues. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑩ Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N., Tairaku S, Nagamata S, Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Yamada H. The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑪ Liao H, Lee J-H, Kondo R, Katata M, Imadome K, Miyado K, Inoue N., Fujiwara S, Nakamura H. The highly conserved human cytomegalovirus *UL136* ORF generates multiple Golgi-localizing protein isoforms through differential translation initiation. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑫ Kosughi I, Sakao-Suzuki M, Inoue N., Kawasaki H, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y. Aberrant macrophage/ microglial reactions in the fetal cerebrum induced by cytomegalovirus infection. The 39th International Herpesvirus Workshop, Kobe, 2014.7.
- ⑬ 山田壮一、橋本楓、福地早希、片岡紀代、片野晴隆、井上直樹: ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) UL128/130/131A のホモログであるモルモット CMVGP129/131/133 遺伝子群は細胞指向性の決定因子である. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- ⑭ 井上直樹: 基礎研究者からみた先天性 CMV 感染対策: 検査法とワクチン開発の現状と方向性 シンポジウム「母子感染」第 45 回日本小児感染症学会総会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月
- ⑮ 谷口留美、古谷野伸、錫谷達夫、五石圭司、伊藤裕司、森岡一朗、中村浩幸、山田秀人、岡明、井上直樹: 自然免疫に関わる遺伝子群の一塩基遺伝子多型(SNP)と先天性 CMV 感染・感染症発症の相関. 第 45 回日本小児感染症学会総会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月
- ⑯ Hashimoto K, Fukuchi S, Yamada S, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano J, Inoue N. Guinea pig CMV GP129/131/133, homologs of HCMV UL128/130/131A, are required for entry into macrophages but not into fibroblast and epithelial cells. The 38th International Herpesvirus Workshop, Grand Rapid, Michigan, 2013.7.
- ⑰ 井上直樹: 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染の新生児スクリーニング体制構築に向けて シンポジウム「これからのウイルス母子感染対策に向けて」第 54 回日本臨床ウイルス学会, 岡山, 2013 年 5 月

[その他]

ホームページ等 <http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/kansen/>

6.研究組織

(1)研究代表者

井上 直樹 (INOUE NAOKI)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号:90183186