

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究

(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長 石井 孝司

所属 役職 氏名：(英語) Koji Ishii, Section Chief, Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では、すでにヒトにとって重要な疾患の原因であることが判明しているか、何らかのヒト疾患との関連性が強く示唆されているにも関わらず、培養細胞系が存在しないか、あるいは培養細胞系での増殖効率が非常に悪いため研究の進展が大きく制約されているウイルス(ヒトノロウイルス(NoV)、サポウイルス(SaV)、ロタウイルス(RoV)、ヒトポリオーマウイルス(PyV、例えば MCV、KIV、WUV など)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、E 型肝炎ウイルス(HEV)など)による疾患について、バキュロウイルス系や哺乳類細胞系などを用いた virus-like particles (VLP)の作製と診断系への応用、感染感受性細胞の検索などを行うことにより、これらのウイルスの感染増殖、病態発現機構の解析、これらのウイルスが原因となる疾患の診断、予防を目的とした。

1) 抗原抗体診断系、実験モデルの開発とウイルス生活環の解析

ラクダ由来HEVに関して感染性クローンの構築に成功した。また、本ウイルスはサルに感染性があることを確認した。ヒトロタウイルスに関して、すでにリバーズジェネティクス系の確立に成功している近縁のレオウイルス由来蛋白を発現させることにより、プラスミドを導入することでウイルスを合成できる完全リバーズジェネティクス系の確立に成功した。HPVのコードするE6/E7が宿主蛋白に作用し細胞を不死化させ悪性形質を獲得しているメカニズムを解析した。多価化糖鎖クラスター技術を用いて、ウイルスを効率よく濃縮する技術を開発し、PyVの濃縮に応用できることを確認した。この系を用いて日本での抗体保有率、疾患との関連について調査を開始した。ヒト小腸、大腸から樹立し、

長期培養可能となったヒト腸管上皮オルガノイドについて、培養に用いるマトリゲルを酵素処理により除去し、トリプシン処理によって上皮細胞を単細胞化することにより、ウイルス感染が効率化することが確認された。本オルガノイドを用いることにより、ヒトNoVを増殖させることに成功した。また、NoVの中で唯一細胞増殖できるマウスNoVのORF3を欠損した変異ウイルスに外来性のORF3を供給することでウイルス複製に成功し、マウスNoVのベクター化にも成功した。

2) 宿主免疫応答の解析と予防・治療法開発

次世代シーケンサーを用いて、タイで検出された下痢症ウイルスの全ゲノム解析およびバンコク近郊の河川水に存在するNoVの全ゲノム解析を行い、タイにおけるNoVの流行様式の詳細な解析を行った。従来のダイレクトシーケンシング法では単独の遺伝子型しか検出されなかった例で、直前に流行していた亜株や遺伝子型がマイナーな配列として検出され、様々な感染経路で混合感染が頻繁に生じている可能性が示唆された。このような包括的な研究を進めることにより、NoVの変異機構、病態との関連、今後出現する新変異株の予測に貢献できると考えられる。

HPVに関して、HPV16のE1蛋白質レベルに影響を与える因子のスクリーニングを行い、発現を上昇させる蛋白RNF146を見出した。また、次世代シーケンサーを用いてHPVのインテグレーション部位を同定する系を確立し探索を開始した。また、ヒトWee1キナーゼがHPV16の複製タンパク質E1に結合して、その分解を阻害することを見出した。このように、HPVゲノム複製に必須なウイルス蛋白質(E1、E6、E7)の制御により、HPVゲノム複製を抑制することができることを示し、新たな抗HPV薬の開発に繋がる成果を得た。また、新規抗HPV薬開発のための基盤研究として、HPV16E6の安定化因子である脱ユビキチン化酵素USP15に対する阻害剤の開発を目指した。USP15阻害活性を詳細に検討したところ、NSC663284が最も効率良く阻害した。USP15のcatalytic domainであるUCH domainに結合する環状Nメチルペプチドの作製をRaPID systemにより行い、4種類の環状メチルペプチドを得た。

The targets of our groups' studies are pathogens that were proved or strongly suggested to be responsible for serious human diseases but culture systems of these pathogens were not yet established or very limited. The main targets of pathogens are human norovirus (NoV), sapovirus (SaV), rotavirus (RoV), polyoma virus (PyV), papilloma virus and hepatitis E virus. This study aims to develop diagnosis, treatment and prevention for pathogen-derived diseases using virus-like particles produced by insect cell/baculovirus expression system or mammalian cells.

1) Establishment of diagnosis, development of animal model and analysis of viral life cycles

We constructed infectious clone of camel hepatitis E virus and confirmed that this virus is infectious for rhesus monkeys. By introducing cell-to-cell fusion protein of reovirus and vaccinia virus capping enzyme, we established an entirely plasmid-based reverse genetic system of RoV. This technology will provide opportunities for studying RoV biology and foster development of RoV vaccines and therapeutics. Using multivalent carbohydrate chain clusters we could efficiently concentrate PyV such as MCV and BKV. We started to utilize this system for surveillance of the prevalence of PyV in Japan. We established the organoid of human small intestinal epithelial cells and applied for culture system of NoV. We confirmed that using this organoid human NoV could be efficiently amplified. This system is very useful for the study of NoV biology. We also constructed mouse NoV vector system that consisted of ORF3-deficient clone and expression plasmid of ORF3.

2) Analysis of host immune response and development of prevention and treatment of pathogen-derived diseases

To determine the distribution of NoV genotypes in natural river water in Thailand, we conducted a genome

analysis using a next-generation sequencer. Several samples contained multiple NoV GII genotypes: GII.4, GII.6, and GII.17. Our data showed that GII.17 had already emerged in August 2013 as a minor population, and it became a major genotype in December 2014. Our findings indicate that the virus was likely to have been circulating in the community before it appeared in the river water. We have established a mammalian two-hybrid system to monitor the cellular levels of HPV16 E1 protein. Using this system we performed screening of cellular ubiquitin E3 ligases that affect the E1 levels, and found that RNF146 up-regulated the E1 levels. In addition, we have started to construct a new experimental system to detect and determine HPV integration sites in the human genome using HPV-specific capture oligonucleotides and next generation sequencing techniques. To conduct basic research for development of novel anti-HPV drugs, we attempted to develop an inhibitor for deubiquitylating enzyme USP15 that removes ubiquitylation of USP15 and works for stabilization of HPV16E6 protein. We screened for anti-USP15 inhibitors and found that NSC663284 was most potent among the compounds tested in this study. Next, we screened for macrocyclic N-methyl peptides which can bind the UCH domain of USP15 using RAPID system and obtained 4 macrocyclic N-methyl-peptides.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 7 件)

1. Ruchusatsawat K., Wongpiyabovorn J., Kawidam C., Thiemsing L., Sangkitporn S., Yoshizaki S., Tatsumi M., Takeda N. and Ishii K. An Outbreak of Acute Hepatitis Caused by Genotype IB Hepatitis A Viruses Contaminating the Water Supply in Thailand. *Intervirology* 59: 197-203 (2017) DOI: 10.1159/000455856
2. Li T.C., Yoshizaki S., Kataoka M., Ami Y., Suzaki Y., Doan Y.H., Haga K., Ishii K., Takeda N. and Wakita T. Genetic and physicochemical analyses of a novel ferret hepatitis E virus, and clinical signs of infection after birth. *Infection, Genetics and Evolution* 25; 153-159 (2017) DOI: 10.1016/j.meegid.2017.03.026.
3. Yokokawa H., Higashino A., Suzuki S., Moriyama M., Nakamura N., Suzuki T., Suzuki R., Ishii K., Kobiyama K., Ishii K.J., Wakita T., Akari H. and Kato T. Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. *Gut in press* (2016) pii: gutjnl-2016-312208. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312208.
4. Dahanayaka N., Kiyohara T., Agampodi S., Samaraweera P., Kulasooriya G., Ranasinghe J., Semage S., Yoshizaki S., Wakita T. and Ishii K. Clinical features and transmission pattern of hepatitis A: an experience from a hepatitis A outbreak caused by two co-circulating genotypes in Sri Lanka. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95: 908-914 (2016)
5. Miyoshi M., Kakinuma S., Tanabe Y., Ishii K., Li T.C., Wakita T., Tsuura Y., Watanabe H., Asahina Y., Watanabe M. and Ikeda T. A Case of Chronic Hepatitis E Infection in a Persistently Immunosuppressed Patient Unable to be Eliminated after Ribavirin Therapy. *Internal Medicine*, 55: 2811-2817 (2016)
6. Li T.C., Yang T., Yoshizaki S., Ami Y., Suzaki Y., Ishii K., Kishida N., Shirakura M., Asanuma H., Takeda N. and Wakita T. Ferret Hepatitis E Virus Infection Induces Acute Hepatitis and Persistent Infection in Ferrets. *Veterinary Microbiology*, 183: 30-36 (2016) DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.014
7. Motoya T., Nagata N., Komori H., Doi I., Kurosawa M., Keta T., Sasaki N and Ishii K. The high prevalence of hepatitis E virus infection in wild boars in Ibaraki Prefecture, Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77: 1705-1709 (2016) DOI:10.1292/jvms.15-0173
8. 石井孝司 E型肝炎の増加と今後の対策 検査と技術 44: 1138-1141 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ishii K. Epidemiological and genetic analyses of recent hepatitis A virus infection in Japan. The 10th China-Japan-Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention. Beijing, China, December 19-20, 2016
2. Ishii K. Epidemiology and molecular genetic analysis of hepatitis A in Japan. 中日合作交流成果汇报会, Guangzhou, China, December 6, 2016
3. Shiota T., Li T.C., Yoshizaki S., Nishimura Y., Shimizu H., Shimojima M., Saijo M., Wakita T. and Ishii K. Molecular characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, Japan, October 23-25, 2016
4. Imagawa T., Li T.C., Shiota T., Yoshizaki S., Ishii K. and Wakita T. Heat inactivation of Hepatitis E virus. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, Japan, October 23-25, 2016
5. 石井孝司 : A 型肝炎と E 型肝炎の動向と対策、平成 28 年度新潟県臨床検査技師会研修会、平成 28 年 12 月、新潟
6. 石井孝司 : 日本における A 型肝炎、E 型肝炎の最近の話題、平成 28 年度静岡県獣医師会公衆衛生部会、平成 28 年 10 月、静岡
7. 宗片圭祐、安井文彦、伊藤 靖、石井孝司、喜田 宏、小笠原一誠、小原道法 : ワクチニアウイルス DIs 株を母体としたインフルエンザ HA 組換えワクチンのカニクイザルでの発症防御効果の検討、第 20 回日本ワクチン学会、平成 28 年 10 月、東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興再興感染症に対する革新的医薬品開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興再興感染症に対する革新的医薬品開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語)

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所ウイルス第二部第一室 室長 片山和彦
所属 役職 氏名：(英語) Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases. Section Chief. Kazuhiko Katayama

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者:国立感染症研究所ウイルス第二部第五室室長 石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Sato J, Miki M, Kubota H, Hitomi J, Tokuda H, Takai-Todaka R and Katayama K. Effects of disinfectants against norovirus virus-like particles predict norovirus inactivation. Microbiol Immunol 60, 609-616, 2016.
2. Matsushima Y, Shimizu T, Ishikawa M, Komane A, Okabe N, Ryo A, Kimura H, Katayama K, and Shimizu H. Complete Genome Sequence of a Recombinant GII.P16-GII.4 Norovirus Detected in Kawasaki City, Japan, 2016. Genome Announcements, vol. 4 (5) e01099-16, 2016.

3. Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Doan Y. H, Murakami K, Yokoyama M, Murata M, Nakanishi A, and Katayama K. Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld enable murine norovirus to internalize into host cells. Proc Natl Acad Sci U S A. Oct 11;113(41):E6248-E6255., 2016.
4. Kobayashi M, Matsushima Y, Motoya T, Sakon N, Shigemoto N, Okamoto-Nakagawa R, Nishimura K, Yamashita Y, Kuroda M, Saruki N, Ryo A, Saraya T, Morita Y, Shirabe K, Ishikawa M, Takahashi T, Shinomiya H, Okabe N, Nawasawa K, Suzuki Y, Katayama K, Kimura H. Molecular evolution of the capsid gene in human norovirus genogroup II. Sci Rep. 2016 Jul 7;6:29400. doi: 10.1038/srep29400.
5. Noguchi A, Ito H, Miura S, Fujii Y, Katayama K, Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi T. Regional variations in the incidence of rotavirus hospitalizations between children living in defined regions of Akita and Kyoto prefectures, Japan. DOI: 10.7883/yoken. Jpn J Infect Dis. 2016 Jun 30. [Epub ahead of print]
6. Suzuki Y, Doan H. Y., Kimura H, Shinomiya H, Shirabe K, Katayama K. Predicting genotype compositions in norovirus seasons in Japan. Microbiol and Immunol. 60, 418-426, 2016.
7. Doan HY, Haga K, Fujimoto A, Fujii Y, Takai-Todaka R, Oka T, Kimura H, Yoshizumi S, Shigemoto N, Okamoto-Nakagawa R, Shirabe K, Shinomiya H, Sakon-Tanaka N, and Katayama K. Genetic analysis of human rotavirus C: the appearance of Indian-Bangladeshi strain in Far East Asian countries. Infect Genet Evol. 2016 Apr 9;41:160-173. doi: 10.1016/j.meegid.2016.03.027. [Epub ahead of print] Impact factor 3.015

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本食品衛生学会第 111 回学術講演会 シンポジウム “ノロウイルスを極める” ノロウイルスの基礎知識 片山和彦 平成 28 年 5 月 20 日 船堀タワーホール (東京都)
2. 日本醤油センター研究発表会 技術講演 ノロウイルス研究の最前線 片山和彦 平成 28 年 6 月 10 日 東京農業大学 (東京都)
3. Katayama K. **Identification of the functional receptor for murine norovirus.** Japan-Taiwan joint meeting 5-7 Sep, 2016.
4. **Fujimoto A, Haga K, Sugimoto S, Sato T, Doan HY, Miki M, Takai-Todaka R, and Katayama K.** Cultivation of human norovirus using human duodenal enteroids. 日本ウイルス学会 平成 28 年 10 月 23-25 日
5. **Haga K, Fujimoto A, Doan HY, Takai-Todaka R, Miki M, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A and Katayama K.** Identification of the functional receptor for murine norovirus. 日本ウイルス学会 平成 28 年 10 月 23-25 日
6. **Fujimoto A, Haga K, Sugimoto S, Sato T, Doan H.Y, Miki M, Takai-Todaka R, and Katayama K.** Cultivation of human norovirus using human duodenal enteroids. The 6th international Calicivirus Conference, 9-13 Oct 2016.
7. **Haga K, Fujimoto A, Doan H.Y, Takai-Todaka R, Miki M, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A and Katayama K.** Identification of the functional receptor for murine norovirus. The 6th international Calicivirus Conference, 9-13 Oct 2016.

8. Katayama K. Norovirus Special Work Shop. The 5th International Society for Food and Environmental Virology, 13-16 Sep 2016.
9. 片山和彦 ノロウイルス研究の最前線 日本獣医師学会 招待講演 平成 29 年 2 月 24-26 日
10. Katayama K. **Identification of the functional receptor for murine norovirus. Japan Tohoku Univ. and NIH joint symposium 招待講演 15-17 Feb. 2017.**
11. Soetjipto, Takako Utsumi, Maria Inge Lusida, Rury Mega Wahyuni, Zayyin Dinana, Juniastuti, Laura Navika Yamani, Subijanto Marto Sudarmo, Alpha Fardah Athiyyah, Andi Darma, Chieko Matsui, Lin Deng, Yen Hai Doan, Kazuhiko Katayama, and Ikuo Shoji. A preliminary survey of norovirus infections among children in Surabaya, Indonesia. International seminar Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era (GSEID). August 8-9, 2016, Surabaya, Indonesia.
12. Zayyin Dinana, Takako Utsumi, Rury Mega Wahuni, Laura Navika Yamani, Chieko Matsui, Lin Deng, Maria Inge Lusida, Soetjipto, Yen Hai Doan, Kazuhiko Katayama, and Ikuo Shoji. Occurrence of norovirus infection an asymptomatic population in Indonesia. International seminar Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era (GSEID). August 8-9, 2016, Surabaya, Indonesia
13. 片山和彦 感染症疫学サーベイランスについて学ぼう 第 75 回日本公衆衛生学会総会ランチョンセミナー 第 75 回日本公衆衛生学会総会 平成 28 年 10 月 26 日
14. 片山和彦 下痢症ウイルス総論 短期研修ウイルス研修 国立感染症研究所 平成 28 年 11 月 10 日
15. 片山和彦 ノロウイルス都市伝説のウソ、ホント～最新の研究成果で明らかになったノロウイルスの真の姿を知って、効果的な感染予防に役立てよう～ 長野県食品衛生協会セミナー 平成 28 年 12 月 8 日
16. Doan HY, Dennis FE, Chawla-Sarka M, Ohta N⁴, Ahma GE²and Katayama K. **Molecular evolution of acute gastroenteritis viruses in India, Indonesia and Ghana**
J-GRID Ghana-Japan symposium Mar 13-14
17. Katayama K. Doan HY, Dennis FE, *Chawla-Sarka M*, Ohta N⁴, *Ahma GE* **The difference of rotavirus profile between Japan and other countries: implications for the effectiveness of rotavirus vaccine** AMED シンポジウム 平成 29 年 3 月 16 日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語)

補助事業課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発
とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established
culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

補助事業担当者 (日本語) ウイルス第二部・主任研究官・李天成
所属 役職 氏名：(英語) Department of Virology 2, Senior Researcher, Tiancheng Li

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：国立感染症研究所・ウイルス第二部・石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 13 件)

1. Tian-Cheng Li, Sayaka Yoshizaki, Xianfeng Zhou, Hiroshi Sentsui, Kazuya Shirato, Shutoku Matsuyama, Simenew Keskes Melaku, Boldbaatar Bazartseren, Naokazu Takeda, Takaji Wakita. Serological evidence of hepatitis E virus infection in dromedary camels in Ethiopia. *J Virol Methods*. 2017. *In press*.

2. Tian-Cheng Li, Sayaka Yoshizaki, Michiyo Kataoka, Yasushi Ami, Yuriko Suzaki, Yen Hai Doan, Kei Haga, Koji Ishii, Naokazu Takeda, and Takaji Wakita. Genetic and physicochemical analyses of a novel ferret hepatitis E virus, and clinical signs of infection after birth. *Infection*,

Genetic and revolution. 2017 Mar 25;51:153-159.

3. Takemura K, Adegoke O, Takahashi N, Kato T, Tian-cheng Li, Kitamoto N, Tanaka T, Suzuki T, Park EY. Versatility of a localized surface plasmon resonance-based gold nanoparticle-alloyed quantum dot nanobiosensor for immunofluorescence detection of viruses. *Biosens Bioelectron*. 2017 Mar 15;89(Pt 2):998-1005. doi: 10.1016/j.bios.2016.10.045.

4. Syed Rahin Ahmed, Kenshin Takemura, Tian-Cheng Li, Noritoshi Kitamoto, Tomoyuki Tanaka, Tetsuro Suzuki, Enoch Y. Park. Size-controlled preparation of peroxidase-like graphene-gold nanoparticle hybrids for the visible detection of norovirus-like particles. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017 87:558-565.

5. Tian-cheng Li, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Johne R, Wakita T. No evidence of rat hepatitis E virus excretion into urine of rats. *Jpn J Infect Dis*. 2017. 70: 00-00.

6. Tian-Cheng Li, Zhou X, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Nakamura T, Takeda N, Wakita T. Production of Infectious Dromedary Camel Hepatitis E Virus by a Reverse Genetic System: Potential for Zoonotic Infection. *J Hepatol*. 2016 Jul 19. pii: S0168-8278(16)30337-3. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.013.

7. Wenjing Zhang, Natsuha Sano, Michiyo Kataoka, Yasushi Ami, Yuriko Suzaki, Takaji Wakita, Hidetoshi Ikeda³ and Tian-Cheng Li. Virus-Like Particles of Porcine Bocavirus Generated by Recombinant Baculoviruses Can be Applied to Sero-epidemic Studies. *Virus Res*. 2016 Mar 6;217:85-91.

8. Ricco G, Bonino F, Lanza M, Scatena F, Alfieri CM, Messa P, Marchisio E, Mascolo G, Romanò L, Galli C, Tian-Cheng Li, Wakita T, Miyamura T, Brunetto MR. New immunoassays for total, IgA and IgM antibodies against hepatitis E virus: Prevalence in Italian blood donors and patients with chronic liver or kidney diseases. *Dig Liver Dis*. 2016 Feb 10.

9. Miyoshi M, Kakinuma S, Tanabe Y, Ishii K, Tian-Cheng Li, Wakita T, Tsuura Y, Watanabe H, Asahina Y, Watanabe M, Ikeda T. A Case of Chronic Hepatitis E Infection in a Persistently Immunosuppressed Patient Unable to be Eliminated after Ribavirin Therapy. *Internal Medicine* 2016.

10. Shima R, Tian-Cheng Li, Sendai Y, Kataoka C, Mori Y, Abe T, Takeda N, Okamoto T, Matsuura Y. Production of hepatitis E virus-like particles presenting multiple foreign epitops by co-infection of recombinant baculovirus. *Sci Rep*. 2016 Feb 24;6:21638.

11. Liu Z, Guo F, Wang F, Tian-Cheng Li, Jiang W. 2.9 A Resolution Cryo-EM 3D Reconstruction of Close-Packed Virus Particles. *Structure*. 2016 Feb 2;24 (2):319-28.

12. Tian-Cheng Li, Yang T, Sayaka Yoshizaki, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Kishida N, Shirakura M, Imai M, Asanuma H, Takeda N, Wakita T, Ferret Hepatitis E Virus Infection Induces Acute Hepatitis and Persistent Infection in Ferrets. *Vet Microbiol*. 2016. Feb 1;183:30-6.

13. Tian-Cheng Li, Sayaka Yoshizaki, Tingting Yang, Kataoka M, Tomofumi Nakamura, Yasushi Ami, Yuriko Suzuki, Naokazu Takeda, and Wakita Takaji. Production of infectious ferret hepatitis E virus in a human hepatocarcinoma cell line PLC/PRF/5. *Virus Research*. 2016. Feb 2;213:283-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 李天成、周顕鳳、吉崎佐矢香、網康至、須崎百合子、中村朋史、脇田隆字。リバスジェネテイク法による DcHEV の作製およびその人獣共通感染の可能性の検討。第 64 回日本ウイルス学会学術集会、2016 年 10 月札幌。
2. 塩田智之、李天成、吉崎佐矢香、西村順裕、清水博之、下島昌幸、西條政幸、脇田隆字、石井孝司。E 型肝炎ウイルスレセプター候補の分子特徴。第 64 回日本ウイルス学会学術集会、2016 年 10 月 札幌。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 室長 柗元 巖
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Lab head, Iwao Kukimoto

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者：国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・柗元 巖
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 1件)

1. Mori S, Takeuchi T, Ishii Y, Yugawa T, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I. Human Papillomavirus 16 E6 Up-regulates APOBEC3B via the TEAD Transcription Factor. Journal of Virology. 2017, 91, e02413-16.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6 through TEAD transcription factors. ポスター, Mori S, Kiyono T, Nishina H, Kukimoto I, 第64回日本ウイルス学会学術集会,

2016/10/24, 国内.

2. TEAD-dependent, YAP/TAZ-independent activation of human APOBEC3B promoter by HPV16 E6. ポスター, Mori S, Nishina H, Kukimoto I, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
3. HPV 発癌における APOBEC3B の役割, 口頭, 柗元 巖, 第25回昭和大学学士会シンポジウム, 2016/7/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所・ウイルス第二部主任研究官・岡 智一郎
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases
Department of Virology II, Senior Researcher, Tomoichiro Oka

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要

補助事業代表者：国立感染症研究所・ウイルス第二部・石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 2件)

1. **Oka T**, Lu Z, Phan T, Delwart EL, Saif LJ, Wang Q. Genetic Characterization and Classification of Human and Animal Sapoviruses. PLOS ONE. 2016. 11, e0156373.
2. **Oka T**, Doan YH, Haga K, Mori K, Ogawa T, Yamazaki A. Genetic characterization of rare genotype GII.5 sapovirus strain detected from food-borne suspected gastroenteritis outbreak among adults in Japan, 2010. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017. 70, 223-224.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Molecular Epidemiology of Human Sapoviruses, 口頭, **Oka, T**. The 6th International

Calicivirus Conference, 2016/10/11, 国外

2. 第6回国際カリシウイルス学会の報告, 口頭, 岡智一郎, ウイルス性下痢症研究会 第28回
学術集会, 2016/10/22, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases
- 研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長 石井 孝司
所属 役職 氏名：(英語) Koji Ishii PhD.
Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases
- 実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ウイルス検出技術・除去技術の開発
開発課題名：(英語) Development of techniques for detection and removal of viruses
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座
教授 鈴木 哲朗
所属 役職 氏名：(英語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor
Department of Virology and Parasitology,
Hamamatsu University School of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第二部 石井 孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 7 件)

1. Ahmed SR, Suzuki T, Lee J, Park EY. Detection of Influenza Virus Using Peroxidase-mimic of Gold Nanoparticles. *Biotechnol Bioeng.* 113: 2298-303. doi: 10.1002/bit.25982. (2016).
2. Ahmed SR, Kim J, Suzuki T, Lee J, Park EY. Enhanced catalytic activity of gold nanoparticle-carbon nanotube hybrids for influenza virus detection. *Biosens Bioelectron.* 85: 503-8. doi: 10.1016/j.bios.2016.05.050 (2016).

3. Ahmed SR, Takemeura K, Li TC, Kitamoto N, Tanaka T, Suzuki T, Park EY. Size-controlled preparation of peroxidase-like graphene-gold nanoparticle hybrids for the visible detection of norovirus-like particles. *Biosens Bioelectron.* 87:558-565. doi: 10.1016/j.bios.2016.08.101. (2017).
4. Takemura K, Adegoke O, Takahashi N, Kato T, Li TC, Kitamoto N, Tanaka T, Suzuki T, Park EY. Versatility of a localized surface plasmon resonance-based gold nanoparticle-alloyed quantum dot nanobiosensor for immunofluorescence detection of viruses. *Biosens Bioelectron.* pii: S0956-5663(16)31063-6. doi: 10.1016/j.bios.2016.10.045. (2017).
5. Ahmed SR, Kim J, Tran VT, Suzuki T, Neethirajan S, Lee J, Park EY. In situ self-assembly of gold nanoparticles on hydrophilic and hydrophobic substrates for influenza virus-sensing platform. *Sci Rep.* 7:44495. doi: 10.1038/srep44495. (2017).
6. Adegoke O, Morita M, Kato T, Ito M, Suzuki T, Park EY. Localized surface plasmon resonance-mediated fluorescence signals in plasmonic nanoparticle-quantum dot hybrids for ultrasensitive Zika virus RNA detection via hairpin hybridization assays. *Biosens Bioelectron.* 94:513-522. doi: 10.1016/j.bios.2017.03.046. (2017).
7. Kato J, Mori T, Suzuki T, Ito M, Li TC, Sakurai M, Yamane Y, Yamazaki R, Koda Y, Toyama T, Hasegawa N, Okamoto S. Nosocomial BK Polyomavirus Infection Causing Hemorrhagic Cystitis Among Patients With Hematological Malignancies After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant.* doi: 10.1111/ajt.14271. (in press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究

(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院 医学研究科 教授 勝二 郁夫

所属 役職 氏名：(英語) Kobe University Graduate School of Medicine
Professor Ikuo Shoji

実施期間：平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) ヒトパピローマウイルス

開発課題名：(英語) Human papillomavirus

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・ウイルス第二部・石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 1 件)

1. Kawaguchi Y, Taoka M, Takekiyo T, Uekita T, Shoji I, Hachiya N, and Ichimura T.

TRIM32-Cytoplasmic-Body formation is an ATP-consuming process stimulated by HSP70 in cells. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0169436.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 脱ユビキチン化酵素 USP15 阻害剤の探索と機能解析, ポスター, 勝二郁夫, Lin Deng, 松井千絵子, 南奈苗, 阿部隆之, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれをを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

研究開発担当者 (日本語) 大橋 誠一

所属 役職 氏名：(英語) Division of Viral Disease and Epidemiology, National Institute of Animal Health, NARO, Unit Leader, Seiichi Ohashi

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 大橋 誠一
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 0件)
該当なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし。
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。
- (4) 特許出願
該当なし。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれをを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

研究開発担当者 (日本語) 国立長寿医療研究センター ラジオアイソトープ管理室、老化制御研究部 遺伝子治療研究室 室長 中西 章

所属 役職 氏名：(英語) National Center for Geriatrics and Gerontology, Laboratory for Radiation Safety, Department of Aging Intervention, Section of Gene Therapy, Chief, Akira Nakanishi

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) NoV および新規 PyV 種のウイルスベクター系構築
開発課題名：(英語) Development of noroviral and novel polyomaviral vector system.
研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第二部第4室 石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Katayama K, Murakami K, Sharp TM, Guix S, Oka T, Takai-Todaka R, Nakanishi A, Crawford SE, Atmar RL, Estes MK. Plasmid-based human norovirus reverse genetics system produces reporter-tagged progeny virus containing infectious genomic RNA. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2014, 111, E4043-E4052.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 細胞内ノロウイルス複製モニタリングシステムの構築、口頭、戸高 玲子、村上 耕介、朴 英斌、吉田 和央、中西 章、片山 和彦、第 38 回日本分子生物学会 神戸、2015/12/20、国内

2. Functional role of Murine Noroviral VP2 during the viral life cycle., ポスター, Yoshida K, Takai-Todaka R, Katayama K, Nakanishi A., American Society for Virology Blacksburg, Virginia, USA, 2016/ 6/19, 国外
3. Genetic approach to examine the role of murine noroviral VP2 during the viral infectious cycle., ポスター, Nakanishi A, Yoshida K, Katayama K, Takai-Todaka R, Zhou Y., 6th International Calicivirus Conference Savannah, Georgia, USA, 2016/10/11, 国外
4. ノロウイルスの複製複合体に集積する核膜孔タンパク質、ポスター、中西 章、金森 久美子、片山 和彦、戸高 玲子、芳賀慧、藤本陽、加藤 晶子、吉田 和央、第 37 回日本分子生物学会 横浜、2016/ 12/2、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

研究開発担当者 (日本語) 大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課総括研究員 本村和嗣
所属 役職 氏名：(英語) Osaka Prefectural Institute of Public Health, Division of Infectious Diseases, Section of Virology, Chief Supervisor, Kazushi MOTOMURA

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ヒト集団におけるノロウイルスにおける感染伝播の解明
開発課題名：(英語) The mechanism of spread of norovirus in human population

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第二部 石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 6 件)

1. Inoue K., **Motomura K. (equal contribution to first author) (*)**, Boonchan M., Takeda N., Ruchusatsawa K., Guntapong R., Tacharoenmuang R., Sangkitporn S., Chantaroj S.: Molecular detection and characterization of noroviruses in river water near Thailand. Letters in Applied Microbiology Mar;62(3):243-9 (2016)
2. Saeng-aroon S., Loket R., Plipat T., Lumyai S., Chu P.Y., Sangkitporn S., Takeda N., Shioda T., **Motomura K. (*)**: Distribution of HIV-1 subtypes in female sex workers recently infected with HIV-1 in Thailand. AIDS and Human Retroviruses Jul;32(7):694-701 (2016)
3. **Motomura K. (*)**, Boonchan M., Noda M., Tanaka T., Takeda N., and the Norovirus Surveillance Group of Japan: Norovirus epidemics caused by new GII.2 chimera viruses in 2012-2014 in Japan. Infect Genet

Evol. Aug;42:49-52. (2016)

4. Mori K, Chu PY, **Motomura K**, Somura Y, Nagano M, Kimoto K, Akiba T, Kai A, Sadamasu K. Genomic analysis of the evolutionary lineage of Norovirus GII.4 from archival specimens during 1975-1987 in Tokyo. J Med Virol. 2017 Feb;89(2):363-367.
5. Mori K, **Motomura K**, Somura Y, Kimoto K, Akiba T, Sadamatsu K. Comparison of genetic characteristics in the evolution of Norovirus GII.4 and GII.17 J Med Virol. (accept on Feb. 17, 2017)
6. Sato H., Yokoyama M., Nakamura H., Oka T., Katayama K., Takeda N., Noda M., Tanaka T., **Motomura K**. ; Evolutionary constraints on the norovirus pandemic variant GII.4_2006b over the five-year persistence in Japan ; Frontiers in Microbiology, section Virology, (accept on Feb. 28, 2017)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Motomura K**, Distribution of Norovirus Genotypes through Genomic Analysis in Japan and Thailand. India-Thailand collaboration Seminar Kolkata, India 2016
2. **本村和嗣**, Kriangsak Ruchusatsawat, Ratigorn Guntapong, Michitra Boonchan, Ratana Tacharoenmuang, 武田直和, Somchai Sangkitporn 次世代シーケンサーを用いた、タイ王国における下水環境、および急性胃腸炎患者由来の糞便試料中のノロウイルス GII.17 の動態解析 第90回日本感染症学会総会 仙台 2016
3. Boonchan M., **Motomura K**, Chu P.Y., Ode H., Inoue K., Lin M., Sugiura W., Ruchusatsawa K., Guntapong R., Tacharoenmuang R., Chantaroj S., Takeda N., Sangkitporn S. Ultra-deep sequencing-based analysis of a new epidemic Norovirus strain, GII.17, in river water near Bangkok, Thailand 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Sapporo, JAPAN 2016
4. Boonchan M., Sripirom N., Guntapong R., Rungnobbakhun P., Mekmullica J., Ruchusatsawa K., Tacharoenmuang R., Tatsumi M., Takeda N., Sangkitporn S., **Motomura K**. The epidemical dynamics of GII noroviruses among pediatric patients in Bangkok, Thailand in 2014-2016 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Sapporo, JAPAN 2016

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし。

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系が確立されていない病原体の新たな感染複製系等の開発とそれを用いた診断・治療・予防法の開発に向けた研究
(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment, and prevention

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 室長 石井孝司
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Chief, Koji Ishii

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ロタウイルス、ピコビルナウイルスのウイルス様中空粒子を用いた侵淫度調査
開発課題名：(英語) Molecular epidemiology of rotavirus and picobirnavirus using virus-like particles

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学医学部 講師 河本聡志
所属 役職 氏名：(英語) Fujita Health University School of Medicine, Senior Assistant Professor, Satoshi Komoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：藤田保健衛生大学・医学部・河本聡志 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 3 件)

1. KOMOTO S, TACHAROENMUANG R, GUNTAPONG R, IDE T, SINCHAI P, UPACHAI S, FUKUDA S, YOSHIKAWA T, THARMAPHORNPILAS P, SANGKITPORN S, TANIGUCHI K. Identification and characterization of a human G9P[23] rotavirus strain from a child with diarrhoea in Thailand: evidence for porcine-to-human interspecies transmission. Journal of General Virology. 2017, 98, 532-38.
2. GUNTAPONG R, TACHAROENMUANG R, SINCHAI P, UPACHAI S, SUTTHIWARAKOM

K, KOMOTO S, TSUJI T, THARMAPHORNPILAS P, YOSHIKAWA T, SANGKITPORN S, TANIGUCHI K. Predominant prevalence of human rotaviruses with the G1P[8] and G8P[8] genotypes with a short RNA profile in 2013 and 2014 in Sukhothai and Pechaboon provinces, Thailand. *Journal of Medical Virology*. 2017, 89, 615-20.

3. TACHAROENMUANG R, KOMOTO S, GUNTAPONG R, IDE T, SINCHAI P, UPACHAI S, YOSHIKAWA T, THARMAPHORNPILAS P, SANGKITPORN S, TANIGUCHI K. Full genome characterization of novel DS-1-like G8P[8] rotavirus strains that have emerged in Thailand: reassortment of bovine and human rotavirus gene segments in emerging DS-1-like intergenogroup reassortant strains. *PLoS One*. 2016, 11, e0165826.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Emergence of unusual DS-1-like G8P[8] rotavirus strains in Thailand, ポスター発表, Satoshi Komoto, Tomihiko Ide, Ratana Tacharoenmuang, Ratigorn Guntapong, Saori Fukuda, Takao Tsuji, Tetsushi Yoshikawa, Piyanit Tharmaphornpilas, Somchai Sangkitpron, Koki Taniguchi, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

(英語) 研究開発代表者：国立感染症研究所 石井孝司 総括研究報告を参照

研究開発課題名：(日本語) 培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究

(英語) Development of new replication system for pathogens without established culture system and its application for diagnosis, treatment and prevention.

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 准教授 佐藤 俊朗

所属 役職 氏名：(英語) Keio University School of Medicine, Associate Professor, Toshiro Sato

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 石井孝司 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0件、国際誌 3件)

1. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman I, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, **Sato T**, Schwank G, Nieuwenhuis EES, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J, IJzermans JNM, Vries RG, van de Wetering M, Stratton MR, Clevers H, Cuppen E, van Boxtel R. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. **Nature** 2016; 238: 260-264
2. Dominguez-Brauer C, Hao Z, Elia AJ, Fortin JM, Nechanitzky R, Brauer PM, Sheng Y, Mana MD, Chio II, Haight J, Pollett A, Cairns R, Tworzynski L, Inoue S, Reardon C, Marques A, Silvester J, Cox MA, Wakeham A, Yilmaz OH, Sabatini DM, van Es JH, Clevers H, **Sato T**, Mak TW. Mule Regulates the

Intestinal Stem Cell Niche via the Wnt Pathway and Targets EphB3 for Proteasomal and Lysosomal Degradation. **Cell Stem Cell**. 2016; 19: 205-216.

3. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, **Sato T**. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016; 18: 827-838.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Easy manipulation of the genome: CRISPR technology. Translational Basic Science Novel models for GI disease. 口頭, **Toshiro Sato**. UEGW 2016. Vienna. 2016.10.17. 国外
2. Disease modeling of human colorectal cancer. 口頭, **Toshiro Sato**. EMBO | EMBL Symposium. Heidelberg. 2016.10.15 国外
3. Gut environments and human colorectal carcinogenesis. 口頭, **Toshiro Sato**, Shinya Sugimoto, Mami Matano. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. パシフィコ横浜, 2016.10.8 国内
4. Intestinal Stem Cell Niche Signaling in Homeostatic and Diseased Epithelium. 口頭, **Toshiro Sato**. The 5th International Forum of the 102nd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. 2016.4.21, 京王プラザホテル, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願