

8. 免疫部

部長 阿戸 学

概要

免疫部は感染症、すなわち、病原体—宿主関係を宿主応答の視点から感染症の制圧研究を推進している。

「Translational medical research (橋渡し医学研究)を推進することにより、研究室で得られた研究成果を医療や社会に還元し、健康増進や感染症によるヒトの健康被害の減少」を究極の目標として、部員一同、邁進している。また、国立感染症研究所において、免疫部は感染免疫の学問領域から所内横断的協力体制に、加えて、人材育成や国際化に対応するため、研修や国際協力にも参加している。

免疫部では、ウイルス、細菌など、多種多様な病原体感染症に関する研究や免疫機能に関する研究を実施した。また、品質管理に関する業務、国際協力関係業務、研修業務や共同利用機器管理にも寄与した。

免疫部で実施された研究・業務の概要は以下のとおりである。

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究
2. 麻疹に関する研究
3. インフルエンザに関する研究
4. C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究
5. A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究
6. ワクチンに関する基礎的研究

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究
2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究
3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

III. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究
2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究
3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

品質管理に関する業務

国際協力関係業務

研修業務

共同利用機器管理

人事異動として、平成 25 (2013) 年 4 月 1 日に免疫部長として阿戸 学 (前職: 免疫部第二室長) が任用された。平成 26 年 3 月 31 日に免疫部第一室長 横田 恭子が定年退職し、第三室長 大島 正道、第三室研究員 池尻 藍が退職した。

業績

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究

(1) ヒト化マウスを用いた in vivo における HIV 感染機構の解析

HIV-1 初期感染における CCR5 指向性 (R5 型) HIV-1 の CXCR 指向性 (X4 型) に対する優位な増殖性は以前より知られているが、その機構は不明である。ヒト化マウスに R5 型および X4 型を同時に感染させてそれぞれのウイルスの経時的変動を解析した結果、R5 型の血中ウイルス量は高いレベルで維持されたのに対し、X4 型の血中ウイルスの出現は一過性であり、ヒト化マウスモデルにおいても HIV-1 初期感染における R5 型優位性が確認できた。現在は、本モデルにおいて細胞レベルでの解析を進めている。

[寺原和孝、石毛真行 (熊本大学エイズ学研究センター)、池野翔太 (早稲田大学大学院、研究生)、岡田誠治 (熊本大学エイズ学研究センター)、横田恭子]

(2) HIV 潜伏感染 in vitro 解析系モデルの開発

強力な抗レトロウイルス剤の開発により、先進国では HIV 感染者におけるウイルス増殖を抑制することが可能となった現在、いかに HIV の潜伏感染・持続感染を制御し、完全な治癒をめざすか、という課題に焦点が絞られている。しかしながら、HIV の潜伏の機構とその維持については不明な点が多い。そこで、ヒト CD4 陽性 T 細胞がサイトカインのみで緩慢に増殖維持される (homeostatic proliferation (HSP)) 培養系を確立した。静止期 CD4 陽性 T 細胞に我々の開発した蛍光発現 HIV-1 あるいは GFP と Nef が LTR 制御下に発現するレンチウイルスベクターを感染させて HSP 培養すると、CD4 陽性 T 細胞は全て CD11a^{high} となり、ゆっくりと増殖する。この HSP 培養開始後 10 日前後に増殖していない細胞集団にも GFP 陽性の感染細胞を認め、更に、増殖していない GFP 陰性の細胞集団にも HIV-1 のゲノムが挿入 (integration) されて低レベルの GFP mRNA を発現する細胞が存在していた。従って、この HSP 培養系は、生体内での HIV-1 の潜伏化とその維持を模倣する in vitro 解析系モデルとして有用である。

[横田恭子、和田倭 (早稲田大学大学院、研究生)、小林 (石原) 美栄 (臨時職員)、寺原和孝、竹山春子 (早稲田大学先進理工学部生命医科学科)]

(3) 単一細胞解析技術を用いた HIV 感染進行の解析

単一細胞のレベルで PCR 増幅を行う装置の開発

や改良を行う共同研究が現在進行中である。これまでに、研究代表者の竹山教授グループは DNA の 1 分子計測システムとしてマイクロドロプレットを用いたデジタル PCR 法を開発した。これは、マイクロ流体デバイスを利用して PCR 溶液をピコリットル容量の液滴に分配し、個々のドロプレット内で PCR を行い、DNA 分子を可視化・カウントするものである。精度評価のため、HIV-1 をモデルとしたプラスミド DNA およびレンチウイルス感染細胞を利用した。プラスミド DNA レベルでは、当初の目的として掲げた 10 コピー以下の低コピー DNA 分子の定量が可能であり、理論値と実測値が一致することを確認できた。感染細胞を利用した評価では、ウイルス接種後 24 時間までの初期逆転写産物であるプロウイルス量の経時的変化を評価することができた。また、界面活性剤を含まない細胞溶解液では核内で形成される 2-LTR DNA は検出されないことが示唆され、現在の系で細胞内のプロウイルスのみを定量可能であると判断された。

[和田倭(早稲田大学大学院、研究生) 寺原和孝、モリテツシ(早稲田大学理工学術院・国際教育センター、助教・協力研究員)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)、横田恭子]

2. 麻疹に関する研究

(1) 麻疹ウイルスワクチン株が誘導する免疫応答のヒト化マウスを用いた解析

これまでに GFP 発現麻疹ウイルスワクチン株(AIK-C)をヒト化マウス(NOJ)に静脈投与し、基礎的な条件検討を行った後、CD4 陽性 T 細胞の数を保持できる Gag 発現麻疹ウイルス接種量を決定した。この時末梢血細胞中のウイルス RNA を測定する QPCR 法を確立し、ヒト化マウスにおける麻疹感染を少量の血液を用いてモニター可能であることを明らかにして論文発表した。更に、麻疹ウイルス接種後のヒト T 細胞応答を解析するため、同じドナー由来の単球由来樹状細胞を用いる刺激培養系を確立した。しかしながら、我々の NOJ では myeloid 系細胞の分化発達が乏しいため、ヒトサイトカイン発現プラスミドを静注する *in vivo transfection* 法によりマウス体内のヒト抗原提示細胞を増やす条件を検討している。

[池野翔太(早稲田大学大学院、研究生)、寺原和孝、駒瀬勝啓(ウイルス3部)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)、森川裕子(北里大学生命科学研)、横田恭子]

3. インフルエンザに関する研究

(1) H5N1 高病原性鳥インフルエンザ高感度検出系の確立とその評価

東洋紡(株)との共同研究において、化学発光による迅速 H5HA 抗原検出キットを作製し、簡便な H5N1 高病原性鳥インフルエンザ診断キットを開発した(特許申請中)。これまでにベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)の Mai ウイルス部長とホーチミン市のパスツール研究所インフルエンザセンター Long

博士の協力を得て、H5N1 感染者検体を用いたテストの結果、臨床検体(咽頭ぬぐい液等)において高感度にインフルエンザを検出し、H5 亜型診断も可能であることが明らかとなった。そこで、今年度は神戸大学インドネシア拠点の熱帯病研究所に検出装置 POCube と H5/A キットを導入し、重症呼吸器障害患者やトリと殺業者の検体を用い、PCR と併用して H5N1 高病原性鳥インフルエンザ感染診断キットとしての有用性の評価を実施するプロジェクトを開始した。

[横田恭子、小林(石原)美栄(臨時職員)、大西和夫、西村研吾(東洋紡敦賀研究所) 高山郁代、影山努、板村繁之、田代真人(インフルエンザセンター)、清水一史(アイルランガ大学・熱帯病研究所・インドネシア-神戸大学拠点)]

(2) 抗 H5N1 単クローン抗体のエピトープ解析

免疫部で作製した単クローン抗体、特に H5/A キットに用いた OM-b 抗体のエピトープを解析するため、4 種類のクレードの HA 抗原を発現ベクターにクローニングした。更に、H5 と HA の受容体結合部位のキメラを作製し、これら HA 分子発現細胞を用いたフローサイトメーター解析によって抗体のエピトープを類推した。同時に、これら単クローン抗体による中和逃避ウイルスの遺伝子を解析麻疹抗原認識に重要なアミノ酸配列を明らかにした。コンピューター解析の結果、OM-b 抗体は広くアジアに蔓延する様々なクレードの H5N1 インフルエンザウイルスを認識できることが示唆された。

[小林(石原)美栄(臨時職員)、横田恭子、大西和夫、西村研吾(東洋紡敦賀研究所)、高橋仁、影山努、板村繁之(インフルエンザセンター)、阿戸学]

(3) インフルエンザウイルス血球凝集素抗原(HA)の立体構造予測に基づく型特異的および型共通エピトープの解析と亜系判別診断法の確立

我々は、A 型インフルエンザの亜型を類別することができる診断キットの開発を目指し H1、H3、H5 の各亜型を正確に迅速かつ簡便に同時判別するキットの作製を進めている。インフルエンザ血球凝集素抗原(HA)分子の型特異的ならびに型共通エピトープについて、エピトープ立体構造シミュレーションを通して探索し、その性状解析を行って型特異的および型共通抗原を認識するモノクローナル抗体の作製を進めている。トリ由来 H5 だけでなく、ブタ由来 H1 やその他季節性 H1・H3 を鑑別できる免疫学的診断法を開発する。臨床的実用性の高いインフルエンザ亜型診断キットが開発できれば、我が国での輸入感染症に対する防疫や発展途上国での様々な感染症対策にも役立てることができ、医療面での国際協力にも大きく貢献することになる。[大西和夫、影山努(インフルエンザウイルス研究センター)、西村研吾(東洋紡株式会社)、藤博幸(産業技術総合研究所)、横田恭子]

(4) 免疫原性を改善した H7N9 ワクチンの開発

H7N9 ウイルスによるパンデミックの発生が危惧さ

れているが、H7N9 ウイルスの抗体惹起能は低く、従来型のワクチンでは、十分な防御免疫を賦与できない可能性が高い。そこで、バイオインフォマティクスの手法により、免疫原性の改善効果が期待できる変異型 H7 ヘマグルチニンタンパクを複数作製し、ヒト化マウスを用いて防御免疫誘導能の比較を行った。[高橋宜聖、安達悠（臨時研究補助員）、山本典夫（インフルエンザウイルス研究センター）、田代真人（インフルエンザウイルス研究センター）、Anne De Groot（EpiVax）、阿戸学]

(5) 様々な亜型のインフルエンザウイルスに交差結合するヒトモノクローナル抗体の解析

複数の A 型インフルエンザの亜型を中和可能な交差結合性抗体は、交差防御能に優れた新規ワクチンの標的として注目されている。これまで我々は、A/H1N1pdm ワクチン接種者の末梢血 B 細胞から、様々な亜型のヘマグルチニンに交差するヒトモノクローナル抗体 4 種類を作製することに成功している。交差結合性が、ウイルス抗原刺激により獲得されたか否か検証するため、この中の 1 種類の抗体に関して、抗原刺激を受ける前の生殖系列型の抗体遺伝子配列に戻したところ、この状態で交差結合性が既に獲得されていることが確認された。このことから、複数の亜型に交差結合するヒト抗体レパトアの少なくとも一部は、ウイルス抗原非依存的に形成される可能性が示唆された。[高橋宜聖、萩原温久（萩原医院）、信澤枝里（インフルエンザウイルス研究センター）、阿戸学]

(6) インフルエンザウイルスへの交差防御に寄与する記憶 B 細胞に関する研究

インフルエンザウイルス経鼻感染後の肺において、交差防御能に優れた特殊な記憶 B 細胞が長期に渡り維持されることをこれまでに見いだした。この交差結合性の記憶 B 細胞は、交差防御能に優れた新規ワクチンの標的になることが期待されるため、マウスモデルを用いてその産生経路の解明を試みた。今回、胚中心を選択的に欠損したマウスを用いることにより、この交差結合性 B 細胞が、気道胚中心において、免疫後期に産生されていることを明らかにした。[安達悠（臨時研究補助員）、山田悠輝（玉川大学、実習生）、井上毅（大阪大学）、黒崎知博（大阪大学）、阿戸学、高橋宜聖]

(7) インフルエンザワクチン接種により形成される長期生存型抗体産生細胞の維持機構に関わる細胞因子の解明。

インフルエンザワクチン等によって形成された長期抗体産生細胞は数ヵ月～数十年に渡り骨髄で維持され、特異抗体を長期間に渡り供給している。この長期に渡る維持がどのようなメカニズムにより制御されているか解析を行い、長期生存型抗体産生細胞が同じ抗原特異性をもつ記憶 B 細胞から補充されること、また抗 CD4 抗体により CD4+T 細胞を長期に渡り除去することにより抗体産生細胞の補充が促進されたこ

とから、長期に渡る抗体産生細胞の維持機構に記憶 B 細胞、また CD4+T 細胞が関与している事を明らかにした。これらのメカニズムの解明によりワクチンの持続効果の改善に貢献することが期待できる。[小野寺大志、黒崎知博（大阪大学）、高橋宜聖、阿戸学]

(8) ウイルス感染に対する宿主抵抗因子に関する研究

インフルエンザウイルス感染に際し肺胞上皮由来人細胞株 A549 は感受性であり感染ウイルスを排除できずに死滅する。しかし、その中に多重感染にも関わらず死滅しない細胞集団を得て株化した。インフルエンザウイルス感染抵抗性株 A549-3S はその表現形や増殖において A549 細胞株と違いは見られない。ウイルス吸着から核移行までの間に抵抗性が発揮されることが明らかとなった。その抵抗性メカニズムを解明し宿主側を標的にした耐性ウイルスの生じにくい治療法の開発へと繋がることを目指している。[戸高玲子（ウイルス第二部非常勤職員）、大島正道、清水一史（日本大学医学部ゲノムセンター、客員研究員）]

(9) インフルエンザウイルス感染における樹状細胞での HIF-1 α の役割

転写因子である HIF-1 α は、炎症による低酸素状態やウイルス感染により誘導され、サイトカイン産生を制御する。しかし、インフルエンザウイルス感染における HIF-1 α の役割は明らかになっていない。そこで HIF-1 α を欠損した樹状細胞にウイルスを感染させると炎症性サイトカインである IL-6 の産生が MAPK 依存的に上昇したことから、HIF-1 α を標的とした新規治療方法の開発へ繋げることを目標としている。[池尻藍、大島正道、小安重夫・永井重徳・藤猪英樹（慶應義塾大学）]

4. C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究

(1) HCV 持続感染における RNA 干渉機構の解析

我々が発見した DNA, RNA 結合タンパク質である Translin(TSN)およびその類似タンパク質である TRAX は、TSN/TRAX 複合体を形成して miRNA (siRNA) の取り込み・相補的 RNA の切断に関わる RISC (RNA-induced silencing complex)の構成タンパク質となることが明らかにされ注目されている。本研究では、RNA ウイルスである HCV 持続感染において、TSN/TRAX の関与する RNA 干渉(RNAi)の役割に着目して検討を行うことを計画した。まず、siRNA を用いて Huh7.5.1 細胞における TSN 分子のノックダウンを行ったところ、TSN だけでなく TRAX まで蛋白質レベルで発現が減少していた。これは TRAX が TSN 非存在下で速やかに分解されることを意味している。そこで、この TRAX の分解のメカニズムを詳細に解析し、以下の事実を明らかにした。(1)TRAX は TSN と複合体を形成しており、単独ではプロテアソーム分解系によりタンパク質レベルで分解を受ける。(2) TRAX の欠失変異体を作製し TRAX の分解に重要な部位の探索を行った結果、C 末側にプロテアソーム分解

系の認識に重要な部位が存在することが判明した。(3) プロテアソーム分解系は一般に基質のリジン残基のポリユビキチン化を介して進行する。そこで、C末にあるリジン残基をアラニンに置換したTRAX分子を用いて、プロテアソーム分解系に対する感受性を調べたところ、予想に反してTRAX変異体はプロテアソーム依存的に分解を受けていた。この結果は、TRAX分子がユビキチン非依存的に分解されていることを示している。ユビキチン非依存的なプロテアソーム分解系は最近注目されており、TRAXは当該分解系の性状を解析するツールとしても有望であると考えられた。今後、TRAX分子に着目してHCV増殖との関連をさらに検討していきたい。

[深澤征義(細胞化学部)、石田礼子(協力研究員)、J.L. Strominger(Harvard University) 葛西正孝]

(2) HCV感染に見られるshort RNAに関する研究

C型肝炎患者血液中及び肝組織内にHCVウイルスshort RNAが存在しその量比がウイルスの感染性、活動性と逆相関することを明らかにした。このshort RNA産生維持機構の解析を通してウイルス複製のメカニズムを解析し、現在確立されている特殊な細胞培養系ではなく一般的なウイルスgenotypeにおける効率よいウイルス細胞培養系を確立する。C型肝炎治療におけるインターフェロン(IFN)の治療効果判定にshort RNAが有用か調べた。short RNAの量比はウイルスの感染性、活動性と逆相関しIFN治療効果判定の有用な基準となることが明らかとなった。さらにshort RNAの産生メカニズムについて検討している。short RNAによるウイルス由来のペプチドの存在が蛍光抗体法等により示唆されており、ウイルス持続感染と癌化に関わる可能性も考えて検討している。[清水洋子(神戸大学大学院医学研究科、客員研究員)、大島正道、戸高玲子(ウイルス第二部非常勤職員)、土方美奈子(国立国際医療研究センター研究所)、吉倉 廣(CODEX)]

(3) C型肝炎感染患者から分離した二種類のモノクローナル抗体の解析

C型肝炎感染患者血清から採取したリンパ球をEpstein-Barrウイルス法により不死化し二種類のモノクローナル抗体(#37,#55)を得た。エピトープマッピングではそれぞれ429から652,508から607であった。#37は中和活性を示さなかったが、#55は全てのgenotypeに対して中和活性を示したため#55は抗体治療に発展する可能性が示唆された。[清水洋子(神戸大学大学院医学研究科、客員研究員)、土方美奈子(国立国際医療研究センター研究所)、大島正道、吉倉廣(CODEX)、Alter HJ・Purcell RH(アメリカ国立衛生研究所(NIH))、堀田 博(神戸大学)]

5. A型肝炎ウイルス(HAV)抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究

(1) 急性A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)感染による疾患で、2~7週間の潜伏期間ののち一過性の急性肝炎症状を起こす。その発生状況は衛生環境に左右

されることから、急性A型肝炎の感染予防対策は社会的に重要な問題として認識されている。急性A型肝炎の臨床診断ならびに疫学調査のための体外診断薬として、現行では血清中の抗HAV抗体を検出するキットが複数市販されている。これらのキットは数年ごとに感度・特異性の向上が図られて新しいバージョンに置き換わっており、これらの改良の技術的基礎を把握することが市販されるキットの品質を担保する上で必要不可欠である。さらに、次世代キットとして血清中のHAV抗原を検出するキットの上市が予測されているがこの技術的基盤についても詳細に検討しておくことが重要である。特に近年の国内流行株に対する検出能を再評価するための技術基盤を整備し、今後上市が予測されるHAV抗原検出新世代キットなどの評価技術を確認して再評価を進めることにより、市販される急性A型肝炎体外診断薬の品質を科学的根拠に基づいて担保することができる。[孫琳(筑波大学大学院生命環境科学)、薛漢兵(筑波大学大学院生命環境科学)、山口沙由里、大西和夫]

6. ワクチンに関する基礎的研究

(1) サルエイズワクチンモデルにおけるT細胞機能の解析

新たなエイズ予防ワクチンとして、センダイウイルスベクターを用いたCTL誘導型ワクチンが注目を浴びている。このワクチン接種アカゲサル(SIV)感染前後におけるウイルス抗原特異的CD4陽性T細胞反応について、末梢血由来単核球を用いて解析した。その結果、SIV接種により大部分のSIV特異的CD4陽性T細胞が減少する一方で、CD107a陽性のSIV特異的CD4陽性T細胞は増加傾向を示した。以上の結果から、SIV特異的CD4陽性T細胞の亜集団間でSIVに対して異なる感受性を示す事が予想された。

[寺原和孝、横田恭子、俣野哲朗(エイズ研究センター)]

(2) エイズ予防ワクチンの腸管粘膜免疫誘導に関する解析

腸管粘膜におけるウイルス感染・増殖を如何に抑制できるかが新規予防エイズワクチン開発に求められる課題であり、予防エイズワクチンとして開発が進行中のセンダイウイルスをベクターとしたワクチンについて、腸管粘膜における免疫誘導能を評価することを目的としている。これまで、エイズ期のSIV感染アカゲサルの空腸および回腸剖検(それぞれ15cm長)を用い、小腸粘膜固有層由来T細胞の分取法の確立に向け検討を重ねてきた。空腸および回腸から調製した細胞集団中にはそれぞれ $2.3 \times 10^5 \sim 1.9 \times 10^6$ cells、 $1.3 \times 10^6 \sim 6.4 \times 10^6$ cellsの範囲でT細胞が含まれていた。また、T細胞におけるCD4/CD8サブセットの構成を解析した結果、空腸・回腸ともにCD4サブセットの割合は非常に低く(1%程度)、エイズ期の病態を反映していた。さらに、CD45を標的とした磁気分離法による小腸白血球の精製についても検討し、その有効性が示された。以上のことか

ら、サル小腸粘膜固有層から白血球を分取する方法が確立され、細胞レベルでの詳細な解析に有用であると考えられた。

[寺原和孝、俣野哲朗（エイズ研究センター）]

(3) ワクチン免疫に应答する抗体レパートリーの網羅的解析に関する基礎研究

インフルエンザ・ワクチン免疫に誘起される抗体応答を網羅的に解析する新規手法について次世代シーケンサ技術を応用しさらに独自の統計的解析方法を開発することに成功した。これにより、ワクチン免疫により誘導される抗体分子の全ての抗原認識特異性（抗体レパートリー）とその存在量を網羅的かつ定量的に解析する事が可能になった。抗体応答動態を解析する上での解像力の向上と統計処理プロトコルを新規に確立した。このシステムを用いてモデル抗原に対する抗体応答を解析した結果、抗体応答の遺伝的支配による制御と個体特異的変動に関する新知見を多く見出した。本方法を用いて、ワクチンやワクチン製造株の特性に応じた性能を評価する品質管理試験を確立すれば、ワクチンが一定の品質で供給され国民の健康や医療費の抑制などに貢献できる。[大西和夫、河野直子・板村繁之（インフルエンザウイルス研究センター）]

(4) インフルエンザワクチン安全性試験としての白血球減少試験の免疫学的検証

インフルエンザワクチン検定の白血球減少試験における白血球減少活性の免疫学的意義を解析するため、ワクチン投与後のマウス白血球動態とその機序を解析した。その結果、全粒子ワクチン内に安定した状態で存在するウイルス RNA が、白血球の RNA センサーである Toll-like Receptor-7 と、そのシグナルのアダプター分子である Myd-88 を介したシグナルによって IFN α の産生を誘導し、大量に産生された IFN α が、ワクチン投与後の白血球減少を引き起こす因子であることが明らかとなった。

さらに、この白血球減少の機序は、走化因子による白血球の体内移動ではなく、アポトーシスの誘導による白血球の細胞死によって起こることが示唆された。以上のことから、不活化全粒子インフルエンザワクチンの投与は、末梢血白血球の細胞死をもたらす、その後の免疫応答に影響を及ぼす可能性が示された。[阿戸 学、高橋宜聖、藤猪英樹（慶応大学医学部、協力研究員）、板村繁之・田代真人（インフルエンザウイルス研究センター）、堀内善信・荒川宜親（細菌第二部）、橋本修一（樹カイオム）、加地友弘・竹森利忠（理化学研究所）]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究

(1) 抗酸菌の sliding 能欠損株における細胞への取り込みの減少

抗酸菌は菌体表面に厚い脂質の層を持ち、増殖に伴って表面を広がる sliding 能を示す。作成した sliding 能欠損変異株では、細胞における菌の取り込みが減少

することが分かった。変異株の一つでは非結核性抗酸菌に特異的な糖脂質の GPL が欠落していた。既に GPL は sliding 能に貢献することが示唆されており、これと同様もしくは類似の機構が細胞へアプローチする際にも働いていると推察される。[岡部真裕子、大原直也（岡山大学大学院医歯薬総合研究科、客員研究員）、藤原永年・中 崇（大阪市立大学大学院医学研究科）、阿戸 学、小林和夫（あそか病院、客員研究員）]

(2) 潜在性結核菌感染症

多くの活動性成人結核は潜在性結核菌感染に起因する。潜在性結核菌感染者は全世界人口の約 30% であり、結核対策に重要である。潜在性結核菌感染における休眠菌の制御系を分子生物学的に解析した。Prodrug であるイソニアジド (INH) は抗酸菌保有 catalase (*katG*) により抗菌活性が誘導される。休眠抗酸菌は高分子合成を阻害する抗酸菌 DNA 結合分子 (MDP1) を高発現し、MDP1 は *katG* 遺伝子を負に制御することにより、catalase 発現を抑制し、イソニアジド耐性を獲得することが判明した。[仁木 誠・仁木満美子・尾関百合子・松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科）、立石善隆（国立病院機構刀根山病院）、切替照雄（国立国際医療研究センター研究所）、小林和夫（あそか病院、客員研究員）]

また、結核高蔓延国であるケニア共和国において、潜在性結核菌感染率の把握と感染リスクの特定を目的とし、インド洋沿岸の Kwale 地区の学校 6 校について、いずれも 4 年生を対象として調査を行った。採血を行ない、末梢血単核球を分離、抗原で刺激し 24 時間後に培養上清を回収して、サイトカイン産生をイムノクロマトグラフィーおよびサンドイッチ ELISA 法により調べた。結核菌抗原に対するサイトカインの産生量から結核感染を推定したところ、陽性が 2% 程度であることが分かった。[岡部真裕子、小林和夫（あそか病院、客員研究員）、阿戸 学、尾関百合子・井上 学・松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科）]

(3) *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染症の迅速血清診断

MAC 感染症は「臨床所見（画像、経過）および微生物学的検査」を総合的に考慮し診断される。このため、確定診断に長期間（1 ヶ月以上）を要することが多い。多施設臨床試験結果から、MAC 特異抗原（糖脂質ペプチド）を用いたヒト血清抗体検出による診断の感度：84%、特異度：100%であることが判明し、迅速・簡便血清診断（所要時間：約 3 時間）として有用である。体外診断用医薬品として製造販売承認後、薬価収載され、2012 年 9 月から一般臨床検査機関 (BML) における受託検査対象項目となった（キャピリア MAC 抗体 ELISA）。加えて、米国および台湾におけるキャピリア MAC 抗体 ELISA の臨床性能評価試験を行った。米国での診断の感度：77%、特異度：94%、台湾での診断の感度：61%、特異度：91%であり国、人種を越えて本診断法が有用であることが示された。[阿戸 学、小林和夫（あそか病院、客員研究員）、北田清悟・前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）]

2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

(1) 劇症型溶連菌感染症における新規未熟骨髄系細胞の役割

劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関わる宿主防御因子については不明な点が多い。ヒト劇症型感染例および劇症型感染マウスの血中サイトカイン量を測定した結果、種々のサイトカインの中でも特にインターフェロン γ (IFN- γ) 量が増大していることが判明した。IFN- γ 中和抗体投与マウスや IFN- γ 欠損マウスを劇症型感染させると、コントロールマウスと比べ急速に死亡したことから、劇症型感染における IFN- γ は宿主防御因子の一つであると考えられた。細胞表面抗原の詳細なフローサイトメトリー解析から、感染初期の IFN- γ は T 細胞や NK 細胞由来ではなく、リング状の核を有する細胞から産生されることを見出した。この細胞は慢性感染症や癌などで誘導される骨髄由来抑制細胞(Myeloid-derived suppressor cells; MDSCs)とは異なり T 細胞免疫を抑制しないことや、GM-CSF 依存的に分葉核細胞に分化することから、新規の未熟骨髄系細胞 (Immature myeloid cells; IMCs) であると考えられた。さらに、IMCs を養子細胞移植したマウスは劇症型感染に抵抗性を持つことが示され、劇症型溶血性レンサ球菌感染症において IMCs が宿主防御的に機能していることが明らかとなった。しかしながら、IFN- γ 投与マウスでは菌クリアランスは改善されるものの生存率の改善は認められず、IMCs が産生する IFN- γ 以外の宿主防御因子の存在が示唆された。[松村隆之、池辺忠義・大西真 (細菌第一部)、阿戸学]

3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

(1) 類鼻疽における糖尿病患者由来好中球の NETs 防御機能異常

類鼻疽は類鼻疽菌 *Burkholderia pseudomallei* の感染によって起こる重篤で治療困難な感染症である。第一線防御細胞である好中球は、*B. pseudomallei* を貪食して殺菌するだけでなく、炎症性サイトカインを産生して感染防御を担っている。類鼻疽発症危険因子である糖尿病のコントロール不良で、glibenclamide を投与されている患者から採取された好中球は、健常人好中球に比べ、類鼻疽菌による炎症性サイトカインの産生が低下していることが判明した。さらに、これらの炎症性サイトカイン産生の低下は、健常人好中球を glibenclamide で処理することによっても同様に認められた。その機序として、glibenclamide が細菌感染によるインフラマソーム活性化を阻害していることが示唆された。[阿戸学、Chidchamai Kewcharoenwong (研究生)・Darawan Rinchai (協力研究員)・Ganjana Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学医療学部、タイ王国)]

III. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究

(1) 抗体産生 B 細胞の骨髄における初期分化分子機構について、代替鎖・プレ B 細胞受容体を中心に研究を行っている (J Immunol, 188:6010-7 2012, Nat

Immunol, 4(9):849-56 2003, Eur J Immunol, 35:957-63 2005)。骨髄において発生する抗原認識多様性がどのようにプレ B 細胞受容体により品質管理されて末梢に移動するか、また、末梢で確立した VDJ レパトア構成が各種抗原の免疫でどのように動態変化し、応答するかの全体像について次世代シーケンサを用いた解析を行っている。各種ワクチンを抗原として免疫した後起こる各 Vh ファミリーの拡張・衰退パターンの比較、体細胞突然変異とクラススイッチの動態などの全体像を俯瞰する基礎研究を行なって、ワクチン戦略などへの寄与を念頭に、ヒトへの応用を目指す。この研究は、抗体の抗原認識多様性を飛躍的に高める技術の基礎となり、感染症に対するワクチン開発の理論的枠組みの形成に寄与する。

[大西和夫、野口保 (産業技術総合研究所)、藤本浩文 (放射能管理室)、藤博幸 (産業技術総合研究所)、傳舟一 (筑波大学大学院生命環境科学)、Lill Martensson (バブラム研究所、英国)、Fritz Melchers (マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)]

2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究

(1) 抗原免疫により誘導される免疫記憶の形成過程を知ることは、ワクチン効果の最適化につながる。抗原に応答した抗体産生 B 細胞がどのようなメカニズムで長期生存が可能になり、抗体レベルの免疫記憶が形成保持されるかについては未だに解明されていない。我々が初めてクローニングした BILL カドヘリン (Eur. J. Immunol., 35:957-963 (2005)) は、免疫担当 B 細胞に特異的に発現する分子で、この遺伝子を欠損させたマウスでは免疫記憶機能に異常がある。BILL-cadherin がどのように免疫記憶保持に関与するかを分子レベルで明らかにすることにより、免疫記憶形成に秀でた新しいワクチン技術の開発を試みる [傳舟一 (筑波大学大学院生命環境科学)、清水健之 (高知大学医学部)、沼田治 (筑波大学大学院生命環境科学)、Fritz Melchers (マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)、大西和夫]

3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

(1) RP58 は我々によって発見された転写抑制蛋白 RP58 をコードする遺伝子である。また、RP58KO マウスを用いて、RP58 が bHLH 型転写因子の Inhibitor である Id1-Id4 の発現を抑制することで神経前駆細胞の分裂能を抑えていることを明らかにした。(Cell Reports 2013, EMBO 2012, Dev Cell 2009, Dev Biol 2009, EMBO 2001, J Biol Chem 1998) しかし、RP58KO マウスが致死であるため、免疫機能との関連は長らく不明であった。そこで、RP58KO(RP58^{-/-}) 及び RP58(RP58^{+/-})マウスの Fetal Liver を RAG-1KO マウスに移植する競合的骨髄再構築法を用いて、RP58 が免疫担当細胞の再構成に及ぼす影響を解析した。その結果、移植後 17 週を経て B220 陽性細胞が初めて出現したが、CD3 陽性細胞は依然検出されなかった。以上の結果は、RP58 が T 細胞の発生に不可欠であることを

示唆しているが、さらにこの結果を確認するために Conditional KO マウスを用いた詳細な実験を準備中である。

[山崎 聡、中内啓光（東京大学医学研究所）、岡戸晴生（東京都医学総合研究所）、石田礼子（協力研究員）、葛西正孝]

品質管理に関する業務

体外診断薬委員会業務

承認前検査担当項目として、承認申請のあった A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体測定用キットについて感度、特異性及び再現性試験を標準血清パネルを用いて行う。また、この検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を行う。すなわち、国内で発生する HAV 集団感染などに際して IgM 型 HAV 抗体陽性血清を収集し、抗体価を測定評価して血清パネルを拡充する。これまでに日本赤十字社の協力を得て、IgG 型 HAV 抗体陽性血清多数について公的標準パネルの整備を行った。急性 A 型肝炎の発生報告数は年々減少傾向にあり、HAV 抗体陽性血清の確保が困難になってきている。今後さらに HAV 抗体陽性血清をインフォームドコンセントの上で提供を受け、その品質を管理して HAV 抗体国内血清パネルの整備を続ける。また体外診断薬委員会に提出された各種体外診断薬の承認前検査申請について審査を行う。

[大西和夫、山口沙由里、阿戸学]

国際協力関係業務

I. 台湾 CDC-抗酸菌センターおよび国立台湾大学医学院附設医院内科と肺 MAC 感染症の血清診断について、双方のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会で承認後、キャピリア MAC 抗体 ELISA の臨床性能評価試験を行い、診断の感度：61%、特異度：91%であり、台湾においても本診断法が有用であることが示された。[小林和夫、阿戸学、周 如文（台湾行政院衛生署疾病管制局）、王 振源（国立台湾大学医学院附設医院内科）、北田清悟・前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）]

II. Khon Kaen 大学（タイ王国）と細菌感染症（特に、類鼻疽）の免疫応答について共同研究を推進し、4 月に Khon Kaen 大学の博士課程（後期）大学院生 1 名を研究生として受け入れ、実験手技と共同研究の指導にあたった。また、7 月にポスドク 1 名を協力研究員として受け入れ、共同研究を行った。11 月に Khon Kaen 大学医療学部と免疫部、細菌第一部、細菌第二部の MOU の更新を行い、さらなる研究協力の推進に取り組んでいる[阿戸学]

研修業務

I. 医師卒後臨床研修

医師卒後研修として「結核など抗酸菌感染症」に関し、10月21日、講義した[阿戸学]

II. 大学など教育機関における講義や研修

大阪市立大学医学部（5月1日）、慶応大学医学部（5月29日）、早稲田大学化学・生物総合管理再教育講座（知の市場：感染症総合管理 1b、9月24日）、東京大

学大学院農学研究科（11月15日）、岡山大学大学院歯薬総合研究科（12月18日）などで招請講義した。[阿戸学]

筑波大学生命環境学群（5月13日、20日）で講義を行った。

筑波大学大学院生命科学研究所（11月6日）で講義を行った。

[大西 和夫]

共同利用機器管理

所内・所外の利用者による機器の利用を円滑にするため、機器の使用に関する予約と使用記録を管理・保存した。さらに、機器の定期的な保守、点検を行い、特に9月の使用機器更新後に多数発生した故障等のトラブルには早急に対処した。とくに新規使用者や、特殊な操作法を希望する使用者に関しては、個別に技術指導を行った。平成 25 年度の使用実績は、926 回、2119 時間であった。[泉山枝里子（非常勤職員）、高橋宜聖、阿戸学]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Ato, M., Takahashi, Y., Fujii, H., Hashimoto, S., Kaji, T., Itamura, S., Horiuchi, Y., Arakawa, Y., Tashiro, M., Takemori, T. 2013. Influenza A whole virion vaccine induces a rapid reduction of peripheral blood leukocytes via interferon- α -dependent apoptosis. *Vaccine*. 31(17):2184-90.
- 2) Shu, C.C., Ato, M., Wang, J.T., Jou, R., Wang, J.Y., Kobayashi, K., Lai, H.C., Yu, C.J., Lee, L.N., Luh, K.T. 2013. Sero-diagnosis of Mycobacterium avium complex lung disease using serum immunoglobulin A antibody against glycopeptidolipid antigen in Taiwan. *PLoS One*. 8(11):e80473.
- 3) Kewcharoenwong, C., Rinchai, D., Utispan, K., Suwannasaen, D., Bancroft, G.J., Ato, M., Lertmemongkolchai, G. 2013. Glibenclamide reduces pro-inflammatory cytokine production by neutrophils of diabetes patients in response to bacterial infection. *Sci Rep*. 3:3363.
- 4) Ikeno, S., Suzuki, M., Muhsen, M., Ishige, M., Kobayashi-Ishihara, M., Ohno, S., Takeda, M., Nakayama, T., Morikawa, Y., Terahara, K., Okada, S., Takeyama, H., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2013. Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front. Microbiol.* 4:1-8.
- 5) Tsunetsugu-Yokota, Y and Muhsen, M. 2013. Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. *Front. Microbiol.* 4:1-10.
- 6) Yamashita, Y., Hoshino, Y., Oka, M., Matsumoto, S., Ariga, H., Nagai, H., Makino, M., Ariyoshi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2013. Multicolor flow cytometric analyses of CD4+ T cell responses to

- Mycobacterium tuberculosis-related latent antigens. *Jp.J.Infect.Dis.*, 3:207-215.
- 7) Kaji, T., Furukawa, K., Ishige, A., Toyokura, I., Takahashi, Y., Shimoda, M., Takemori, T. 2013. Both unmutated and mutated memory B cells accumulate mutations and renew antibody repertoire optimally adopted to antigen upon re-exposure. *Int Immunol.* 25, 683-695.
 - 8) Matsumura, T., K. Kobayashi, and M. Ato. 2013. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and their related cell subpopulations. *The Research and Biology of Cancer I.* pp155-172.
 - 9) Kurebayashi, Y., Nagai, S., Ikejiri, A., Koyasu, S. 2013. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells. *Genes Cells.* 18(4):247-65.
 - 10) Ohtaka-Maruyama C, Hirai, S., Miwa, A., Heng, J.I., Shitara, H., Ishii, R., Taya, C., Kawano, H., Kasai, M., Nakajima, K., and Okado, H. 2013. RP58 regulates the multipolar-bipolar transition of newborn neurons in the developing cerebral cortex. *Cell Reports.* 21: 458-471.
 - 11) Heng, J.I., Qu, Z., Ohtaka-Maruyama, C., Okado, H., Kasai, M., Castro, D., Guillemot, F., and Tan, S.S. 2013. The Zinc Finger Transcription Factor RP58 Negatively Regulates Rnd2 for the Control of Neuronal Migration During Cerebral Cortical Development. *Cereb Cortex.* Oct 1.
 - 12) Nomaguchi, M., Miyake, A., Doi, N., Fujiwara, S., Miyazaki, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Yokoyama, M., Sato, H., Masuda, T., Adachi, A. 2014. Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 pol gene modulate viral replication ability. *J.Virol.*88:4145.
 - 13) Takemori, T., Kaji, T., Takahashi, Y., Shimoda, M. Rajewsky, K. 2014. Generation of memory B cells inside and outside germinal centers. *Eur. J. Immunol.*, Mar 10. Doi: 10.1002/eji.201343716 [Epub ahead of print]
 - 14) Kikuchi, Y., Kunitoh-Asari, A., Hayakawa, K., Imai, S., Kasuya, K., Abe, K., Adachi, Y., Fukudome, S., Takahashi, Y., Hachimura, S. 2014. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* strain AYA enhances IgA secretion and provides protection against influenza virus infection in mice. *PLoS One*, 9, e86416.
 - 15) Tsuneto M, Kajikhina E, Seiler K, Reimer A, Tornack J, Bouquet C, Simmons S, Knoll M, Wolf I, Tokoyoda K, Hauser A, Hara T, Tani-Ichi S, Ikuta K, Grün JR, Grützkau A, Engels N, Wienands J, Yanagisawa Y, Ohnishi K., Melchers F. 2014. "Environments of B cell development." *Immunol Lett.* Jan-Feb;157(1-2):60-3.
2. 和文発表
- 1) 高橋宜聖, 安達悠. 2013. 化学と生物 (学会出版センター) 抗原特異的 B 細胞の分離・培養法の新展開-迅速なモノクローナル抗体作製法への活用 659-661、第 51 巻・第 10 号.
 - 2) 阿戸学, 松村隆之, 池辺忠義. 2013. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における菌側病原因子と好中球機能障害の機序. *化学療法の領域* 29(4) 108-115.
 - 3) 松村隆之, 阿戸学. 2013. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における宿主免疫応答. *化学療法の領域* 29(7) 57-64.
 - 4) 小野寺大志. 2013. パイエル板における Th17 細胞の可塑性は T 細胞依存性 B 細胞の IgA 産生誘導に関与する. *細胞工学*, 秀潤社, p581, vol.32 No.5.
 - 5) 小野寺大志. 2013. 抗体の骨格構造における体細胞突然変異は広範囲かつ強力な HIV-1 の中和活性に必要である. *細胞工学*, 秀潤社, p699, vol.32 No.6.
 - 6) 小野寺大志. 2013. 高濃度の NaCl は病原性 Th17 細胞を誘導し自己免疫疾患を発症させる. *細胞工学*, 秀潤社, p794, vol.32 No.7.
 - 7) 小野寺大志. 2013. グループ 2 自然リンパ球による皮膚組織における免疫監視と炎症制御. *細胞工学*, 秀潤社, p881, vol.32 No.8.
 - 8) 小野寺大志. 2013. BACH2 は制御性 T 細胞による免疫恒常性を安定させるエフェクタープログラムを抑制する. *細胞工学*, 秀潤社, p985, vol.32 No.9.
 - 9) 小野寺大志. 2013. 長鎖非翻訳型 RNA は免疫応答に関与する遺伝子発現の活性化と抑制の両方を媒介する. *細胞工学*, 秀潤社, p1071, vol.32 No.10.
 - 10) 小野寺大志. 2013. メモリー CD8+T 細胞の迅速なエフェクター機能は最初期に解糖系への切り換えを要求する. *細胞工学*, 秀潤社, p1157, vol.32 No.11.
 - 11) 小野寺大志. 2013. ユビキチンリガーゼである Parkin は細胞内寄生細菌に対する抵抗性を介在する. *細胞工学*, 秀潤社, p1256, vol.32 No.12.
 - 12) 小野寺大志. 2014. Th17 細胞の分化は概日時計によって制御されている. *細胞工学*, 秀潤社, p94, vol.33 No.1.
 - 13) 小野寺大志. 2014. 細胞内因性の免疫応答はギャップ結合を介した cGAMP の輸送により周辺細胞へ伝播する. *細胞工学*, 秀潤社, p176, vol.33 No.2.
 - 14) 小野寺大志. 2014. HIV 感染においてピロトシスによる細胞死が CD4+T 細胞減少を促進する. *細胞工学*, 秀潤社, p301, vol.33 No.3.
- II. 学会発表
1. 国際学会.
 - 1) Matsumura, T., T. Ikebe, and M. Ato. 2013. Immature myeloid cells, which produce interferon-g and/or interleukin-6, play a protective role in severe invasive group A Streptococcus infections. Joint Meeting: The 78th Meeting of the Japanese Society for Interferon and Cytokine Research and The 21th International Symposium of Macrophage Molecular and Cellular Biology 2013 (東京, 5月).

- 2) Ato, M., T. Matsumura, and T. Ikebe. 2013. Interferon- γ -producing immature myeloid cells in severe Streptococcus infection. Joint Meeting: The 78th Meeting of the Japanese Society for Interferon and Cytokine Research and The 21th International Symposium of Macrophage Molecular and Cellular Biology 2013 (東京、5月)。
 - 3) Ato, M. 2013. Toward understanding of pathophysiology of severe invasive bacterial infections. -from host immune evasion to disturbance of microcirculation-. International Workshop on Biointerface and Biomedical Engineering, 2013. (岡山、8月)
 - 4) Takahashi, H., Ohnishi, K., Nishimura, K., Takayama, I., Nakauchi, M., Nagata, S., Tsunetsugu-Yokota, Y., Tashiro, M., Kageyama, T. 2013. Development of monoclonal antibodies specific for H5 HA and their application to rapid detection of influenza A/H5N1 virus. Options for the Control of Influenza VIII (Cape Town、南アフリカ共和国、9月)
 - 5) Ato, M. Roles of neutrophils and a related cell population in bacterial infections. The 50th Khon Kaen University and 36th Faculty of Associated Medical Sciences Anniversary Celebration Conference “2013 Infection & Immunity: From Basic to Translational Research” (Hua Hin、タイ王国、9月)
2. 国内学会
- 1) Takahashi, Y., Adachi, Y. 2013. Protective memory B cell responses to influenza virus infection. RCAI-JSI International Symposium on Immunology (横浜、6月)
 - 2) 西村研吾、曾家義博、服部静夫、影山努、大西和夫、高山郁代、小林美栄、高橋仁、横田恭子. 2013. 化学発光免疫測定法を用いた高感度 H5HA 検出系の開発とベトナムにおける H5N1 感染試料を用いた検出感度の検討. 第 27 回インフルエンザ研究者交流会シンポジウム (札幌、6月)
 - 3) 松村隆之、池辺忠義、大西真、渡邊治雄、小林和夫、阿戸学. 2013. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における IFN- γ 産生未熟骨髄系細胞の役割. 平成 25 年度北里大学メディカルセンター研究部門学術講演会 (埼玉、10月)。
 - 4) 高橋仁、田中仁喜、西村研吾、高山郁代、中内美名、永田志保、小林美栄、藤博幸、大西和夫、横田(恒次)恭子、田代真人、影山努. 2013. H5HA 特異的なモノクローナル抗体の作製と H5N1 インフルエンザ迅速診断法構築の検討. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸、11月)
 - 5) 小林(石原)美栄、高橋仁、西村研吾、高山郁代、大西和夫、板村繁之、影山努、横田(恒次)恭子. 2013. H5N1 インフルエンザウイルス高感度検出系開発に向けた H5 HA 特異的抗体のエピトープ解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸、11月)
 - 6) 池野翔太、鈴木基臣、寺原和孝、石毛真行、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、中山哲夫、柳雄介、竹山春子、横田恭子. 2013. ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸、11月)
 - 7) Adachi, Y., Ato, M., Takahashi, Y. 2013. The development and persistence of broadly cross-reactive germinal center and memory B cells in the lungs following influenza virus infection. 第 42 回日本免疫学会総会 (千葉、12月)
 - 8) FUNAKOSHI Shuichi, SHIMIZU Takeyuki, OHNISHI Kazuo. 2013. B Lymphocyte Cadherin, BILL-cadherin/cadherin-17, Contributes to the Survival of Memory B Cells., Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (千葉、12月)
 - 9) Miyauchi, K., Ishige, A., Kaji, T., Harada, Y., Motomura, Y., Takahashi, Y., Takemori, T., Kubo, M. 2013. Distinct roles of TFH and TH1 cells in humoral responses against influenza A virus infection. 第 42 回日本免疫学会総会 (千葉、12月)
 - 10) Onodera, T., Adachi, T., Tsubata, T., Kurosaki, T., Adachi, Y., Ato, M., Takahashi, Y. 2013. Replenishment of long-lived plasma cells is constitutively restricted by CD4+ T cells in their maintenance phase after influenza vaccination. 第 42 回日本免疫学会総会 (千葉、12月)
 - 11) Sato, K., Takahashi, Y., Ato, M., Asanuma, H. 2013. TLR agonists induce high avidity of virus-specific antibodies upon a booster conditions. 第 42 回日本免疫学会総会 (千葉、12月)
 - 12) SUN Lin, FUNAKOSHI Shuichi, OHNISHI Kazuo. 2013. Correlation between antigenicity and three-dimensional structure of hepatitis A virus epitopes., Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (千葉、12月)
 - 13) Takahashi, Y., Adachi, Y., Ato, M. 2013. Development of cross-reactive memory B cell subsets to influenza virus infection. 第 42 回日本免疫学会総会シンポジウム (千葉、12月)
 - 14) 安達貴弘、吉川宗一郎、鳥山一、小野寺大志. 2013. In vivo imaging of calcium signaling in B cells of mice expressing the genetically encoded YC3.60 calcium indicator. 第 42 回日本免疫学会学術集会 (千葉、12月)。
 - 15) 小野寺大志、田代真人、黒崎知博、阿戸学、高橋宜聖. 2014. B 細胞内因性 TLR シグナルによるインフルエンザワクチンの奏功機序. 第 7 回次世代アジュバント研究会 (大阪、1月)
 - 16) 阿戸学、高橋宜聖、藤猪秀樹、橋本修一、加地友弘、板村繁之、堀内善信、荒川善親、田代真人、竹森利忠. 2014. インフルエンザ不活化全粒子ワクチンによるインターフェロン α 依存のアポトーシスを介する末梢白血球の急速な減少. 第 7 回次世代アジュバント研究会 (大阪、1月)
 - 17) Tsuchiya, T., T. Matsumura, T. Ikebe, K. Kobayashi,

and M. Ato. 2014. Fat-1 transgenic mice are more susceptible to severe invasive group A Streptococcus infections. 第 87 回日本細菌学会総会（東京、3 月）

- 18) Matsumura, T., T. Ikebe, and M. Ato. 2014. The defensive role of immature myeloid cells in severe invasive group A Streptococcus infections. 第 87 回日本細菌学会総会(東京、3 月)
- 19) 安藤匡子、松村隆之、阿戸学、安藤秀二. 2014. マウスにおける Orientia tsutsugamushi 血清型の病原性比較. 第 87 回日本細菌学会総会(東京、3 月)
- 20) 白砂圭崇、葛西正孝、花田賢太郎、安部良、深澤征義. 2014. TRAX はユビキチン非依存的なプロテアソーム分解を受ける. 日本薬学会第 134 年会（熊本、3 月）

知的財産権の出願・登録状況

特許取得申請中

H5 亜型インフルエンザウイルスを特異的に認識するモノクローナル抗体

出願番号: 特願 2011-227748（感染研、東洋紡株式会社）