

8. 免疫部

部長 阿戸 学(12月まで)
高橋 宜聖(1月より)

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、生物毒素および抗毒素治療に関する研究、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)に関する免疫研究
2. インフルエンザウイルスに関する免疫研究
3. ノロウイルスに関する免疫研究
4. Respiratory syncytial virus(RSV)に関する免疫研究
5. 他のウイルスに関する研究

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免疫研究
3. 類鼻疽の宿主防御に関する免疫研究

III. 免疫機能に関する研究

1. 新規網羅的配列解析手法を用いた抗体レパトア総体の明示と逆遺伝学的抗体分子発現
2. ヒト化マウスの解析

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケクモ抗毒素の力価試験の開発

品質管理に関する業務

- I. 国家検定
- II. 抜き取り検査
- III. 承認前試験
- IV. 標準品交付
- V. 体外診断薬委員会業務

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 29 年 5 月 1 日から 12 月 31 日の間、阿戸学が免疫部長と感染制御部長の併任となり、平成 30 年 1 月 1 日付で免疫部長の併任が解除された。平成 30

年 1 月 1 日付で、高橋宜聖が免疫部第四室長から免疫部長に昇任した。安達悠研究員が平成 29 年 5 月 31 日付で退職し、平成 29 年 6 月 1 日付で主任研究官に採用された。

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)に関する免疫研究

(1) iPS 化 HIV 特異的 CTL による HIV 制御効果のヒト化マウスモデルを用いた検証

我々の開発した DsRed 発現 HIV 感染ヒト化マウスモデルを用い、立川室長が京都大学 iPS 細胞研究所の金子新教授との共同研究で作製した iPS 化 HIV 特異的 CTL の in vivo における HIV 制御効果の検証を試みた。マウスに移入した iPS 化 CTL は移入後 1 週間以内で消失し、その HIV 制御効果を血中ウイルス量や CD4 陽性 T 細胞数の減少を指標に実証することはできなかった。しかしながら、ヒト化マウス体内に存在する HIV 感染 CD4 陽性 T 細胞は一過性に減少することが示唆され、HIV 感染と iPS 化 CTL 移入のタイミングが重要であると考えられた。

[横田恭子(客員研究員)、寺原和孝、岩渕龍太郎(研究生)、三木祥治(流動研究員)、立川愛(エイズ研究センター)]

(2) HIV 由来アンチセンス鎖 RNA の潜伏感染における機能解析

近年、HIV プロウイルスのセンス鎖に加え、アンチセンス鎖からも RNA(asRNA) が転写され、センス鎖 RNA(sRNA) の転写を抑制していることがわかってきた。これまでに我々は、異なる蛍光タンパク質をセンス鎖・アンチセンス鎖に搭載したモデル HIV を利用し、一部の潜伏感染細胞群が asRNA を発現していること、さらに本細胞群が再活性化刺激に対してほとんど応答しないことを明らかにした。本年度は野生株 HIV に潜伏感染した細胞でも実際に asRNA が発現していることを明らかにした。また、asRNA が sRNA の発現を抑制することをノックダウン実験により明らかにした。これらのことから、asRNA が潜伏感染維持に貢献していることが分かった。

[小林(石原)美栄、寺原和孝、阿戸 学、横田恭子(客員研究員)]

2. インフルエンザウイルスに関する免疫研究

(1) 免疫原性を改善した H7N9 ワクチンの開発

鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス(以下、H7N9 ウイルス)感染症は、2013 年 3 月にヒト感染例が初めて報告されて以来、累積報告症例数は 1500 例以上に及び、そのうち

39%が死亡例である(2017年9月27日時点)。中でも、2016/2017年シーズンの第5波は過去の流行期よりもピークが大きく、また家禽に対して高病原性を示すH7N9ウイルスが初めてヒトから分離された点に注目が集まった。この予防を目的として季節性ワクチンと同じ剤形でH7N9ワクチンが開発されたものの、臨床試験では抗体惹起能が低く、免疫原性の改善が必要とされている。免疫原性改善のため、バイオインフォマティクスの手法を導入し、抗体誘導に適すると思われるH7アミノ酸一次配列をデザインした。この配列をもとに、変異型H7ヘマグルチニンタンパクを作製したところ、ヒト化マウスにおいて免疫原性の改善効果が確認され、より高濃度の抗ヘマグルチニン抗体が惹起された。さらに、マウスを用いた解析から、季節性ウイルスに対する既存の免疫がH7N9ワクチンの免疫原性に影響を与える可能性が示唆された。

[和田倭(研究生)、Arnone Nithichanon、信澤枝里(インフルエンザウイルス研究センター)、竹山春子(早稲田大学)、Anne De Groot(EpiVax)、阿戸学、高橋宜聖]

(2) インフルエンザウイルスへの交差防御抗体を誘導する新しい抗原剤形に関する研究

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B細胞が胚中心において産生されることをこれまでに見いだしている。ハイスループットなシングルセル培養系を用いて、肺の交差性B細胞が認識する抗原領域を特定した。この領域を露出することで、交差性B細胞を誘導しやすくなることが予想されるヘマグルチニンタンパク質に着目し、これを接種したマウスでは、より高濃度の交差抗体の誘導が確認された。さらに、惹起された交差抗体は変異型ウイルス感染に対する交差防御効果を示したことから、新しいワクチン剤形になる可能性が期待された。

[安達悠、阿戸学、高橋宜聖]

(3) インフルエンザワクチン免疫に応答する抗体レパートリーの網羅的解析

ワクチン免疫に誘導される抗体レパートリア動態変化を解析する上で、抗体の主要な抗原結合部位であるCDR3のアミノ酸配列の特性を抽出することは、ワクチンの免疫原性を評価する上で不可欠である。この点について詳細に検討し、主成分分析法によりCDR3アミノ酸配列特性を抽出する独自の手法を確立して論文発表した。この手法により、剤形の異なるワクチン、例えば全粒子ワクチンとスプリットワクチンに誘導される抗体アビディティの差異を評価することが可能になると期待される。この点について、CDR3アミノ酸配列特性の数値化条件などについて詳細な検討を進めている。本研究開発によって、ワクチンの有効性について新規検証方法を確立できれば、有効性の高いワクチン開発の指標を明示することができ、より効果の高いワクチン開発を促すことが期待される。

[大西和夫、孫琳(筑波大学生命環境科学研究科)、河野直子(インフルエンザウイルス研究センター)、板村繁之(インフルエンザウイルス研究センター)]

3. ノロウイルスに関する免疫研究

(1) ノロウイルスVLPワクチンの免疫原性・有効性に関する研究

ノロウイルス感染症は急性感染性胃腸炎の約90%を占め、ワクチンにより予防が望まれる感染症の1つである。本研究では現在開発が進められているヒトノロウイルスVLPワクチンの有効性を調べるため、ヒト免疫系を移植したヒト化マウスを用いて評価した。その結果、ノロウイルスVLPワクチンによってIgA型、IgG型の両方の液性免疫応答が誘導可能であること、更にこれらの抗体がノロウイルスに対してHBGA結合阻害活性を有することを明らかにした。これらのことから、ノロウイルスVLPワクチンにより感染予防に有効な液性免疫を付与することが可能であることが示唆された。

[小野寺大志、三木元博(ウイルス第二部)、片山和彦(北里大学)、三好龍也(堺市衛生研究所)、小林和夫(堺市衛生研究所、客員研究員)、阿戸学、高橋宜聖]

(2) ノロウイルス次世代ワクチンの開発に向けた交差防御抗体に関する研究

ヒトノロウイルスはGI、GII、GIVの遺伝子型から成り、それらは更に数十に上るジェノタイプのウイルスに分類される。次世代型ワクチンとして、これら多岐にわたるウイルスジェノタイプをカバーする交差防御ワクチンの開発が望まれている。本研究ではノロウイルスに対するヒト交差防御免疫の解析、及びノロウイルス交差防御エピトープの同定を目的としフローサイトメトリーによる交差反応性記憶B細胞の検出技術の開発を行った。またこれらの細胞から交差反応性ヒトモノクローナル抗体を作成しその性状解析を行った。その結果、健康人末梢血中においてGI.1型、GII.4型の両方に交差反応性を有する記憶B細胞がIgA型、IgG型共に存在することを明らかにした。更にマウスノロウイルスを用いた中和試験、感染防御試験においてこれらの交差反応性抗体が感染防御効果を有する事を明らかにした。これらのことから交差反応性抗体をワクチンにより誘導する戦略の妥当性が確認された。

[小野寺大志、三木元博(ウイルス第二部)、片山和彦(北里大学)、阿戸学、高橋宜聖]

4. Respiratory syncytial virus (RSV)に関する免疫研究

(1) RSVワクチン(ホルマリン固定不活化RSV)接種後のRSV自然感染に伴うアレルギー性気道炎症の発症機構の解明

現時点で有効なRSVワクチンは存在しない。なぜなら、ホルマリン固定不活化RSV(FI-RSV)接種後にRSVに自然感染すると、RSV中和抗体が誘導されないばかりか、喘息様のアレルギー性気道炎症が誘導される(FI-RSV VEDモデル)からである。そこで、FI-RSV VED誘導機構の解明を試みた。結果、FI-RSV接種後に樹状細胞から産生されるgrowth arrest specific 6(Gas6)がそのレセプターAx1に結合すると、Th2免疫応答であるアレルギー性気道炎症を誘導することを見出した。同時に、Gas6/Ax1シグナルは、RSVに対する親和性の高い抗体の誘導を阻害することを明らかにした。特にGas6/Ax1シグナルを介したTh2免疫応答は、RSVのglycoprotein(G protein)により誘導されることが示唆された。つまり、これまでにRSVワクチンが開発できなかった理由のひとつをGas6/Ax1シグナルが説明することとなった。以上の結果より、Gas6/Ax1はRSV感染に伴う免疫

応答制御機構において非常に重要な役割を担い、それを標的としたさらなる研究は RSV ワクチンの開発へとつながることが期待される。

[柴田岳彦、阿戸 学]

(2) Gas6 をバイオマーカーとした RS ウイルスワクチン剤形の評価系の構築

FI-RSV VED モデルにおけるマウスアレルギー気道炎症の程度に相関し、Gas6 は Th2 サイトカイン同様肺中で産生量が増加した。一方、血中では Th2 サイトカインは検出できなかったが、Gas6 は肺中 Th2 サイトカイン濃度やアレルギーの程度に相関し産生された。すなわち、Gas6 は新規ワクチン剤形の安全性評価においてより鋭敏なバイオマーカーになりうることを示唆された。中和抗体産生について合わせて検討することにより、ワクチン候補剤形の安全かつ有効性を評価できる。

[柴田岳彦、高橋宜聖、阿戸 学]

(3) RSV 感染に伴う二次性細菌感染の免疫学的機構の解明

RSV と細菌の重複感染は、乳児や高齢者において肺炎など重症化をしばしば引き起こす。我々は RSV 感染が誘導する免疫応答に注目し、重症化をもたらす免疫学的機構のひとつを解明した。肺炎球菌感染 1 日後の肺では、RSV との重複感染群の気道への細胞浸潤、炎症性サイトカイン産生、肺炎球菌のクリアランスが肺炎球菌単独感染と比較して抑制された。一方、肺炎球菌感染 6 日後の肺炎球菌単独感染群では炎症応答が終息したのに対して、RSV との重複感染群では強い感染がみられた。重複感染モデルにおいて Gas6 KO マウスや Axl に対する抗体または阻害剤の投与は、肺炎球菌感染後の初期炎症応答の抑制とそれに続く感染の増大、そして体重や生存率の低下を解消した。すなわち、RSV 感染により肺胞マクロファージから産生される Gas6 が Axl を介して二次性細菌感染を容易にし、病態の悪化を招いていることが示唆された。さらにこの Gas6/Axl シグナルは、M2 マクロファージを誘導することにより肺炎球菌感染に伴う IL-18 産生など感染初期の免疫応答を抑制し、結果として NK 細胞の IFN- γ 産生など肺炎球菌のクリアランスに重要な応答を阻害することにより強い感染を誘導することが明らかになった。この結果は、Gas6/Axl を標的とした新たな二次性細菌性肺炎などの予防・治療法の開発につながることを期待される。

[柴田岳彦、高橋宜聖、阿戸 学]

5. 他のウイルスに関する免疫研究

(1) サルエイズワクチンモデルにおける腸管 T 細胞反応の解析

CD4 陽性ヘルパー T 細胞は抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導・維持に必須であるものの、HIV 抗原特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞は HIV の優先的な感染標的でもある。このことから、ワクチンによる CD4 陽性 T 細胞誘導が HIV 標的増幅のリスクとなることを踏まえ、CD8 陽性 T 細胞を選択的に誘導する断片連結抗原発現ワクチンを設計した。本ワクチンをアカゲサ

ルに接種して末梢血、リンパ節、腸管における免疫誘導能を解析した結果、いずれにおいても SIV 抗原特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞誘導は低レベルであり、SIV 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞が選択的に誘導されていることが確認された。

[寺原和孝、石井 洋(エイズ研究センター)、俣野哲朗(エイズ研究センター)]

(2) 抗体遺伝子レポア解析による SFTS 発症機構の探索

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)において、原因ウイルスはリンパ組織の大型リンパ球で増殖することを明らかにしている。この細胞は形質芽細胞であることから細胞表面抗体がウイルス粒子レセプターとして機能している可能性が考えられた。そこで、この仮説を検証するために、SFTS で誘導される形質芽細胞様大型リンパ球群の抗体遺伝子レポア全体像の解析を試みている。ウイルス標的細胞表面の抗体レポア像に共通する特性を同定できれば、SFTSV 感染機構を解明する上で重要な知見になる。この目的のために、次世代シーケンサ(NGS)を用いた網羅的抗体レポア解析プロトコルの作製を行った。ヒト抗体 H 鎖遺伝子領域の V,D,J 遺伝子断片データベースを充実させ、IgBLAST 法を用いたアノテーションを行い、V(56)、D(27)、J(6)各遺伝子断片の再構成を立体格子上にプロットしてレポア全体像を把握する可視化パイプラインを確立した。今後、各ステップの条件を最適化し、データ規模を大きくして実際の抗体レポア解析を実行する。ウイルス標的細胞表面の抗体レポア共通因子を同定することにより、SFTS 病態形成における形質芽細胞の存在意義を明らかにするとともに、SFTSV 感染機構の解明を目指す。

[大西和夫、鈴木忠樹(感染病理部)、大場靖子(北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター)、佐野芳(感染病理部)、孫琳(筑波大学生命環境科学研究科)、薛漢兵(筑波大学生命環境科学研究科)]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究

(1) 非結核性抗酸菌に特異的な糖脂質 GPL の役割

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し、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。この結果から GPL は感染の際に細胞へのアプローチに貢献していることが推察される。

[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)、高橋宜聖、阿戸 学、小林和夫(堺市衛生研究所、客員研究員)]

(2) 菌体表層および菌体外構造物の観察

電子顕微鏡を用いて抗酸菌 *M. smegmatis* の観察を行ったところ、菌体表面に繊維状の構造物が発現しているのが観察された。この構造物は形態から pili と推察される。GPL 欠損株では菌体表面の GPL 層および pili 様構造物が失われており、構造物が GPL と同様に sliding

や細胞との相互作用に関与する可能性が示唆された。
[岡部真裕子、川本晃大・難波啓一(大阪大学大学院生命機能研究科)、大原直也(岡山大学大学院医歯薬総合研究科、客員研究員)、小林和夫(堺市衛生研究所、客員研究員)、高橋宜聖、阿戸 学]

2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する免疫研究

(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

A群レンサ球菌(Group A *Streptococcus*: GAS)は、通常、上気道粘膜もしくは皮膚表面で局所感染を引き起こすが、劇症型溶血性レンサ球菌感染症では急激なショックと菌血症を伴う致死的全身感染となる。劇症型感染臨床分離株において遺伝子発現パターンに変化が認められる一方、発症には宿主要因の関与が示唆されている。しかし、劇症型溶血性レンサ球菌感染症と病態に対する炎症メディエーターの関与は不明な点が多い。我々は劇症型レンサ球菌感染マウスモデルにおいて、宿主防御的に働く新規のインターフェロン γ 産生未熟骨髄系細胞(Interferon- γ -producing immature myeloid cells: γ IMCs)を発見した。さらに、野生型マウスと比較してGAS感受性が高いIL-6欠損マウスにおいても γ IMCsを同定した。野生型 γ IMCsを養子細胞移植したマウスや、IL-6欠損 γ IMCsの養子細胞移植と同時にIL-6を投与したマウスにおいては、劇症型感染に抵抗性を示した。一方、IL-6欠損 γ IMCsを養子細胞移植したマウスでは劇症型感染に抵抗性を示さなかった。また、野生型 γ IMCsと比べ、IL-6欠損 γ IMCsはGAS応答性のサイトカン産生が減少し、それはIL-6前処理により改善された。以上のことから、IL-6欠損 γ IMCsではIL-6依存的なGAS応答に関わる分子が欠如しており、宿主防御能が低下していることが示唆された。またそのことがIL-6欠損マウスにおいてGAS感受性が上昇している1つの原因であると考えられた。[松村隆之、池辺忠義(細菌第一部)、大西真(細菌第一部)、高橋宜聖、阿戸 学]

3. 類鼻疽感染症に関する免疫研究

類鼻疽は類鼻疽菌 *Burkholderia pseudomallei* の細胞内寄生によって起こる重篤で治療困難な感染症(感染症法4類感染症)である。有効なワクチンや治療法が存在しない本感染症に対し、ワクチン開発に有効な防御抗原の特定を試みた。類鼻疽に免疫のあるドナー由来細胞を移植したヒト化マウスを用い、類鼻疽菌由来のタンパク質(FliC, OmpA, N-PilO2)について、抗体誘導能を評価した。その結果、いずれのタンパク質を接種した場合でもIgG抗体が誘導された。また、誘導されたIgG抗体は、免疫細胞の抗菌活性に必要な貪食活性や活性酸素生成反応系を活性化することが判明した。以上の結果から、これらタンパク質は、類鼻疽菌に対する防御免疫を賦活化するのに適すると考えられ、新しいワクチン抗原候補となることが示された。

[Arnong Nithichanon、高橋宜聖、Ganjana Lertmemongkolchai(Khon Kaen 大学医療学部、タイ王国)、阿戸 学]

III. 免疫機能に関する研究

1. 新規網羅的配列解析手法を用いた抗体レパトア総体の明示と逆遺伝学的抗体分子発現

次世代シーケンサーを用いて個体内で発現する抗体分子群のRNA配列を網羅的に取得し、抗体のV(D)J再構成により形成される抗原認識多様性の空間、すなわち抗体レパトア空間の全体像を可視化してその動態を記述する新規解析システムを構築した。マウス個体内で形成される抗体レパトアの発生過程、抗原刺激による抗体レパトア動態力学の全視野的解析、新規抗体分子配列の遺伝子合成による逆遺伝学的発現とウェット実験による抗原結合性確認、レパトア形成におけるプレB細胞受容体の役割、などの研究を通して多くの重要な新知見を得た。新興感染症に対する抗体医薬開発や新規ワクチン開発などに応用できる。

[大西和夫、孫琳(筑波大学生命環境科学研究科)、薛漢兵(筑波大学生命環境科学研究科)、野口保(東京薬科大学)、藤本浩文(品質管理保証室)、藤博幸(関西学院大学)]

2. ヒト化マウスの解析

ヒト免疫細胞の分化を伴う、いわゆる“ヒト化マウス”はヒト造血系やヒト指向性病原体感染の*in vivo*モデルとして広く用いられている。しかしながら、骨髄系細胞の分化誘導に寄与するサイトカインの種特異性は高いため、ヒト化マウスでは樹状細胞を含む骨髄系細胞の分化・機能は未熟であるとされている。本研究では、ヒト化マウスにヒトサイトカインであるFlt3-LおよびGM-CSFを誘導させることで、樹状細胞の分化レベルを向上させることを目指した。これらサイトカインをコードするプラスミドをヒト化マウスに導入したところ、タンパクレベルでの発現を確認した。サイトカイン誘導後の脾臓および骨髄を解析した結果、Flt3-Lは骨髄系樹状細胞群の数的向上に寄与すること、GM-CSFは骨髄系樹状細胞群の成熟化に寄与することが明らかとなった。今後はT細胞の性状について解析する予定である。

[岩淵龍太郎(研究生)、寺原和孝、小林(石原)美栄、横田恭子(客員研究員)、阿戸学、竹山春子(早稲田大学)]

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケグモ抗毒素の力価試験、品質管理試験

セアカゴケグモ咬傷は、咬傷部の疼痛が主な症状であるが、その後の疼痛増強や全身に多彩な症状が認められることがある。治療は、対症療法とウマ抗毒素の投与であるが、我が国では抗毒素が薬事承認されていないため、製造元であるオーストラリア CSL 社から医師の個人輸入により、抗毒素の保管・投与が行われているのが実情である。しかし、国内への抗毒素輸入が必ずしも確実でないことから、2015年度に国内初のセアカゴケグモ抗毒素が製造された。今年度は昨年度に引き続き、その保存安定性試験を行い、2015年度に製造した国産抗毒素の力価がほぼ変化していないことを確認した。また今後も継続的に抗毒素の力価試験を行うために、セアカゴケグモ毒素の安定的な保存法について検討した。セアカゴケグモ毒素の凍結乾燥品の性状試験とLD50試験を行ったところ、 -80°C 保管品と比較して毒素の主成分である α -ラトロキシン α の量と毒素活性が2割程度低下することが判明した。そのため、セアカゴケグモ毒素は引き続き -80°C で凍結保存することとなった。[松

免疫部

村隆之、山本明彦(バイオセーフティ管理室)、沢辺京子(昆虫医科学部)、高橋宜聖、阿戸 学]

品質管理に関する業務

I. 国家検定

乾燥まむしウマ抗毒素:1ロット

[松村隆之、高橋宜聖、阿戸 学]

エンドトキシン試験:245ロット

[寺原和孝、小野寺大志、柴田岳彦、道坂瑛、高橋宜聖、阿戸 学]

II. 抜き取り検査

エンドトキシン試験:3ロット

[寺原和孝、小野寺大志、柴田岳彦、道坂瑛、高橋宜聖、阿戸 学]

III. 承認前試験

エンドトキシン試験:6ロット

[小野寺大志、柴田岳彦、道坂瑛、高橋宜聖、阿戸 学]

IV. 標準品交付

標準はぶ抗毒素(抗致死、抗出血 I 及び抗出血 II)、はぶ試験毒素(出血 I)、はぶ試験毒素(出血 II)、はぶ試験毒素(致死)

[岡部真裕子、松村隆之、高橋宜聖、阿戸 学]

V. 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行うことになっている。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。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った。

[高橋宜聖、阿戸 学]

1. A 型肝炎ウイルス(HAV)検体パネルの整備

HAV 感染予防対策の基礎となる感染診断法のうち最も多用されるのは HAV 抗体検出キットで、A 型肝炎診断補助検査全体の 95%以上を占める。この HAV 抗体検出キットは数年ごとに感度・特異性の向上したバージョンが開発されるため、新しい HAV 抗体検出キットの継続的な性能評価が必要とされている。免疫部ではその性能評価の基礎となる感染症検体パネル(IgM、IgG 型 HAV 抗体パネル)の整備を進めており、これまで IgG 型 HAV 検体パネルの整備を完了した。平成 29 年度では、IgM 型 HAV 抗体パネルの整備を進めるため、国立病院機構の肝炎研究班に属する医療機関と、国内の肝疾患診療連携拠点病院に協力を依頼し、国内急性 A 型肝炎の発生時に IgM 抗体陽性検体を収集するシステムを構築し、整備を進めている。

[高橋宜聖、是永匡紹(国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター)、八橋 弘(国立病院機構長崎医療センター)、阿戸 学]

国際協力関係業務

I. 台湾 CDC-抗酸菌部との共同研究で、台湾の HIV 陽性患者血清を用いた MAC 感染症の補助診断薬抗 MAC-GPL-IgA ELISA キットの性能評価を行い、HIV 感染による免疫不全患者においても本診断法が有用であることが示された。[阿戸 学、周 如文(台湾行政院衛生署疾病管制局)、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、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、実験手技と研究の指導にあたった。[高橋宜聖、阿戸 学]

III. まむし毒素国際標準品候補品の評価試験

韓国 National Institute of Food and Drug Safety Evaluation より、韓国まむし抗毒素標準品候補品を評価するための試験を依頼され、その受入準備を行った。[松村隆之、高橋宜聖、阿戸 学]

研修業務

I. 大学など教育機関における講義や研修

新潟大学医学部(5月18日)、慶応大学医学部(5月19日)、岡山大学大学院医歯薬総合研究科(5月24日)、大阪市立大学医学部(5月31日)、知の市場:感染症総合管理 1d、9月12日)、東京大学大学院農学研究科(12月15日)などで招請講義した。[阿戸 学]

早稲田大学先進理工学部(5月10日、5月17日、6月21日)で免疫学講義を行った。[高橋宜聖]

早稲田大学先進理工学部(5月24日、5月31日、7月5日)で講義を行った。新潟大学医学部の医学研究実習(9-11月)を担当した。[寺原和孝]

東邦大学大学院理学研究科(10月16日、23日)で講義を行った。[柴田岳彦]

岡山大学歯学部(自由研究演習(8-11月)を担当した。[松村隆之]

慶應義塾大学法学部(4月4日、14日ほか)、筑波大学生命環境学群(9月10-11日)で講義を行った。筑波大学大学院生命科学研究科(11月30日ほか)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、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 29 年度の使用実績は、950 回、2509 時間であった。

[泉山枝里子(非常勤職員)、高橋宜聖、阿戸 学]

広報委員会(広報運営委員会)において、所の広報活動全般(見学研修、Info 対応、所内行事記録、「知の市場」の連絡・会場設営、一般公開等)の企画・運営に参画した。[大西和夫]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Mouise L, Martin WD, Terahara T, Hagiwara H, Takeyama H, De Groot AS, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids in H7 hemagglutinin that lower the immunogenicity of H7N9 influenza vaccines. **Sci Rep**. 7:1283. 2017
- 2) Fujino M, Sato H, Okamura T, Uda A, Takeda S, Ahmed N, Shichino S, Shiino T, Saito Y, Watanabe S, Sugimoto C, Kuroda M, Ato M, Nagai Y, Izumo S, Matsushima K, Miyazawa M, Ansari AA, Villinger F, Mori K. Simian Immunodeficiency Virus Targeting of CXCR3+ CD4+ T Cells in Secondary Lymphoid Organs Is Associated with Robust CXCL10 Expression in Monocyte/Macrophage Subsets. **J Virol**. pii: JVI.00439-17.2017
- 3) Hifumi T, Yamamoto A, Ato M, Sawabe K, Morokuma K, Morine N, Kondo Y, Noda E, Sakai A, Takahashi J, Umezawa K. Clinical Serum Therapy—benefits, cautions, and potential applications. **Keio J Med**. 10.2302/kjm.2016-0017-IR. 2017
- 4) Yamamoto K, Iwagami M, Seki T, Kano S, Ota N, Ato M. Dual antiplasmodial activity of vitamin D3 and its analog, 22-oxacalcitriol, by direct and indirect mechanisms. **Parasitol Int**. 66:89-99. 2017
- 5) Takahashi Y and Kelsoe G. Role of germinal centers for the induction of broadly-reactive memory B cells. **Curr Opin Immunol**. 45:119-125. 2017
- 6) Nithichanon A, Gourlay L, Bancroft G, Ato M, Takahashi Y, Lertmemongkolchai G. Boosting of post-exposure human T and B cell recall responses in vivo by Burkholderia pseudomallei related proteins. **Immunology**. 151:98-109. 2017
- 7) Kono N, Sun L, Toh H, Shimizu T, Xue H, Numata O, Ato M, Ohnishi K, Itamura S. Deciphering antigen-responding antibody repertoires by using next-generation sequencing and confirming them through antibody-gene synthesis. **Biochem Biophys Res Commun**. 487:300-306. 2017
- 8) Takahashi Y, Onodera T, Adachi Y, Ato M. Adaptive B cell responses to influenza virus infection in the lung. **Viral Immunology**. 30:431-437. 2017
- 9) Enany S, Yoshida Y, Tateishi Y, Ozeki Y, Nishiyama A, Savitskaya A, Yamaguchi T, Ohara Y, Yamamoto T, Ato M, Matsumoto S. Mycobacterial DNA-binding protein 1 is critical for long term survival of Mycobacterium smegmatis and simultaneously coordinates cellular functions. **Sci Rep**. 7:6810. 2017
- 10) Takeuchi H, Saito H, Noda T, Miyamoto T, Yoshinaga T, Terahara K, Ishii H, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S. Phosphorylation of the HIV-1 capsid by MELK triggers uncoating to promote viral cDNA synthesis. **PLoS Pathogens**. 13(7):e1006441.2017
- 11) Yano H, Iwamoto T, Nishiuchi Y, Nakajima C, Starkov DA, Mokrousov I, Narvskaya O, Yoshida S, Arikawa K, Nakanishi N, Osaki K, Nakagawa I, Ato M, Suzuki Y, Maruyama F. Population structure and local adaptation of MAC lung disease agent Mycobacterium avium subsp. hominissuis. **Gen Biol Evol**. 9(9):2403-2417.2017
- 12) Shibata T, Ato M. A critical role of Gas6/Axl signal in allergic airway responses during RSV vaccine-enhanced disease. **Immunol Cell Biol**. 95(10):906-915.2017
- 13) Komori Y, Hifumi T, Yamamoto A, Sakai A, Ato M, Sawabe K, Nikai T. Comparative study of biological activities of venom from colubrid snakes *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi) and *Rhabdophis lateralis*. **Toxins (Basel)**. 9(11). pii: E373. 2017
- 14) Mori S, Horita A, Ginnaga A, Miyatsu Y, Sawabe K, Matsumura T, Ato M, Yamamoto A, Shibayama K, Arai S, Yamagishi T, Takahashi M, Taki H, Hifumi T. Venom and antivenom of the redback spider (*Latrodectus hasseltii*) in Japan. Part II. Experimental production of equine antivenom against the redback spider. **Jpn J Infect Dis**. 70(6):635-641. 2017
- 15) Fukushi S, Fukuma A, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Melaku SK, Sentsui H, Saijo M. Characterization of novel monoclonal antibodies against the MERS-coronavirus spike protein and their application in species-independent antibody detection by competitive ELISA. **J Virol Methods**. 251:22-29. 2018
- 16) Sun L, Kono N, Shimizu T, Toh H, Xue H, Numata O, Ato M, Itamura S, Ohnishi K. Distorted antibody repertoire developed in the absence of pre-B cell receptor formation. **Biochem Biophys Res Commun**. 495(1):1411-1417. 2018
- 17) Matsumura T, Mashiko R, Sato T, Itokawa K, Maekawa Y, Ogawa K, Isawa H, Yamamoto A, Mori S, Horita A, Ginnaga A, Miyatsu Y, Takahashi M, Taki H, Hifumi T, Sawabe K, Ato M. Venom and antivenom of the redback spider (*Latrodectus hasseltii*) in Japan. Part I. Venom extraction, preparation, and laboratory testing. **Jpn J Infect Dis**. 71(2):116-121. 2018
- 18) Sato K, Kodama A, Hirakawa S, Ato M. Development of a simple permeability assay method for snake venom-induced vascular damage. **Anal Sci**. 34(3):323-327. 2018

2. 和文発表

- 1) 小野寺大志、安達悠、高橋宜聖 臨床免疫・アレルギー

一科 インフルエンザウイルスに対するヒト交差防御抗体による感染防御機構 68(2):146-153. 2017

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Nomura T, Ishi H, Seki S, Yamamoto H, Terahara K, Miura T, Matano T. Induction of mutant epitope-specific CD8+ T cells is an indicator of the beginning of viral control failure in SIV controllers. 35th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. (米国、8月)
- 2) Adachi Y, Nithichannon A, Kuraoka M, Kelsoe, G, Ato M, Takahashi Y. Influenza hemagglutinin epitopes emerging at viral replication sites promote the clonal selection and plasma cell development of broadly protective B cells. Keystone Symposia, Emerging Technologies in Vaccine Discovery and Development. (カナダ、1月)
- 3) Nakayama M, Shirasaki K, Tachibana M, Yamamoto S, Takii T, Okabe M, Ato M, Ohara N, Inhibitory mechanism of JTY3476 expression by JTY3475 in BCG Tokyo US-Japan Cooperative Medical Science Program, 52nd Mycobacteria Panel Meeting. (新潟、3月)

2. 国内学会

- 1) Takahashi Y. 2017. Induction of broadly-protective B cell responses to mutating viruses. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 2) Iwabuchi R, Terahara K, Ishihara-Kobayashi M, Ato M, Tsunetsugu-Yokota Y. 2017. Human GM-CSF and Flt3-L induce reconstitution and maturation of human myeloid dendritic cells in humanized mice. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 3) 松村隆之, 阿戸学. 2017. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in immature myeloid cells involved in outcome of severe invasive group A Streptococcus infections. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 4) 今井崇史, 松村隆之, 阿戸学, 山崎晶. 2017. Glycolipids in group A Streptococcus are recognized by Mincle to trigger host immune responses. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 5) Shibata T and Ato M. 2017. The role of RSV-induced Gas6/Axl signaling in secondary bacterial infection. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 6) Xue X, Ohnishi K. 2017. Examination of "Universal Light Chain" models that can be paired with a wide spectrum of immunoglobulin heavy chains maintaining their antigen-binding specificities. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)
- 7) 佐藤佳代子, 阿戸学, 浅沼秀樹. 2017. TLR

agonists enhance avidity and ADCC activities of virus-specific antibodies upon a booster immunization of influenza vaccines. 第46回日本免疫学会総会・学術集会 (仙台、12月)

- 8) 沢辺京子, 益子玲於奈, 前川芳秀, 小川浩平, 糸川健太郎, 佐藤智美, 伊澤晴彦, 津田良夫, 小林睦生, 松村隆之, 阿戸学, 山本明彦, 一二三亨. 2017. 国産セアコゲグモ抗毒素の試験製造. 第69回日本衛生動物学会大会 (長崎、4月)
- 9) 南宮湖, 倉島篤行, 森本耕三, 星野仁彦, 長谷川直樹, 阿戸学, 御手洗聡. 2017. 本邦の肺非結核性抗酸菌症患者における菌種の地域分布について 環境微生物系学会合同大会 (仙台、8月)
- 10) Takahashi Y, Adachi Y, Onodera T, Ato M. 2017. Regulation of antibody breadth to mutating viruses through distinct germinal center selection. 第16回あわじしま感染症・免疫フォーラム (淡路島、9月)
- 11) 安藤匡子, 松村隆之, 阿戸学, 安藤秀二. 2017. つつが虫病の理解にむけて. 第160回日本獣医学会学術集会 (鹿児島、9月)
- 12) 小崎弘貴, 中山真彰, 橋理人, 西内由紀子, 阿戸学, 大原直也. 2017. 非結核性抗酸菌 (non non-tuberculous mycobacteria, NTM) の薬剤排出能に関する検討. 第70回日本細菌学会中国・四国支部総会 (岡山、10月)
- 13) Nomura T, Ishii H, Seki S, Yamamoto H, Terahara K, Miura T, Matano T. 2017. Analysis of wild-type and mutant epitope-specific CD8+ T cell responses in SIV controllers. 第65回日本ウイルス学会学術集会 (大阪、10月)
- 14) Sano K, Saito S, Suzuki T, Ainai A, Kotani O, Van Riet, E, Tabata K, Fujii M, Takahashi Y, Ogawa-Goto K, Hasegawa H. 2017. Enhancement of anti-viral potencies of an intranasal influenza vaccine-derived broadly neutralizing antibody by IgA polymerization. 第65回日本ウイルス学会学術集会 (大阪、10月)
- 15) Fukushi S, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Matsuyama S, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Sentsui H, Saijo M. 2017. Characterization of novel monoclonal antibodies against MERS coronavirus spike protein and their application in competitive ELISA for detecting serologic responses to MERS coronavirus. 第65回日本ウイルス学会学術集会 (大阪、10月)
- 16) Shibata T, Ogata R, Taniguchi A, Nakamura S, Matsumoto S, Ito T, Ato M. 2017. RSV-induced Gas6/Axl signal ultimately leads to severer bacterial pneumonia. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (金沢、10月)
- 17) 野村拓志, 石井洋, 関紗由里, 山本浩之, 寺原和孝, 三浦智行, 俣野哲朗. 2017. SIV複製制御個体における SIV 野生型/変異型エピトープ特異的 CTL 誘導動態の解析. 第31回日本エイズ学会学

術集会・総会（東京、11月）

- 18) 泉清彦、森本耕三、長谷川直樹、内村和弘、阿戸学、御手洗聡. 2017. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の疫学研究、第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会(東京、11月)
- 19) 佐野芳、齊藤慎二、鈴木忠樹、上野智規、多賀裕喜、Elly van Riet、相内章、田畑耕史郎、藤井信、高橋宜聖、後藤希代子、長谷川秀樹. 2017. モノクローナル多量体型IgA抗体作製法を用いた分泌型IgA抗体の抗インフルエンザウイルス活性の解析 第21回日本ワクチン学会学術集会(福岡、12月)
- 20) 佐藤佳代子、浅沼秀樹、阿戸学、田代真人、小田切孝人、板村繁之. 2017. TLRアゴニストは抗体のavidityの増強またはADCC抗体の産生誘導によりインフルエンザスプリットワクチンの防御効果を増強する、第21回日本ワクチン学会学術集会(福岡、12月)
- 21) 松村隆之、池辺忠義、大西真、阿戸学. 2017. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における未熟骨髄系細胞の機能解析. 第100回日本細菌学会関東支部総会（東京、9月）
- 22) 白崎かおり、中山真彰、橋理人、山本三郎、瀧井猛将、岡部真裕子、阿戸学、上岡寛、大原直也. 2018. BCG Rv3405cによるRv3406の遺伝子発現抑制機構の解析 第91回日本細菌学会総会（福岡、3月）
- 23) 竜門亜矢子、中山真彰、和田崇之、橋理人、阿戸学、中島千絵、鈴木定彦、小崎弘貴、大原直也. 2018. Investigation of genes involved in promoting the growth rate of BCG、第91回日本細菌学会総会（福岡、3月）

知的財産権の出願・登録状況