

7. 感染病理部

部長 長谷川 秀樹

概要

1. 人事等

感染病理部の職員数は現在 15 名で、内訳は部長 1 名、室長 4 名、主任研究官 8 名、任期付研究員 2 名である。戸山 庁舎に 13 名の職員と村山 庁舎に 2 名の職員が在籍している。インフルエンザウイルス研究センター第六室、室長の浅沼 秀樹は引き続き感染病理部に併任している。また非常勤職員として、戸山 庁舎の電子顕微鏡室に片岡 紀代と小林 宏尚が、村山 庁舎の電子顕微鏡室で片岡 紀代が所全体の業務に対応した。戸山では小林 和泉が業務補助を行った。

2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究
2. 感染症の診断に関する研究
3. インフルエンザ感染症に関する研究
4. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究
5. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
6. 進行性多巣性白質脳症に関する研究
7. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究

II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究
2. ポリオーマウイルスに関する研究
3. 重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究

4. オルソポックスウイルスに関する研究

5. ピコルナウイルスに関する研究

6. HIV に関する研究

7. 狂犬病に関する研究

8. SFTS ウイルスに関する研究

III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発
2. フラビウイルスワクチンの開発
3. HTLV-1 ワクチンの開発
4. ムンプスワクチンの安全性に関する研究
5. 重症肺炎を引き起こすコロナウイルスに対するワクチンの開発

IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究
2. ウシ等由来原料の基準に関する研究
3. CWD 調査

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用
2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用
3. 見学者対応

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 村山 庁舎透過及び走査電子顕微鏡

品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

国際協力関係業務

業績

I. 誌上発表

1. 欧文発表
2. 和文発表

II. 学会発表

1. 国際学会
2. 国内学会

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究

国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索している。2018 年度人体由来検体数は 124 症例であった。検索の結果インフルエンザウイルス A 感染 8 例、JC ウイルス 5 例、SFTS ウイルス 3 例、他にマイコプラズマ、トレポネーマ、クラミジア、アメーバなど細菌や真菌によるウイルス以外の病原体における感染症例においても分子生物学的、免疫組織化学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。(佐藤由子、片野晴隆、中島典子、高橋健太、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

2. 感染症の診断に関する研究

病理切片上での *in situ* 核酸検出法の検討

組織切片上で病原体を検出する方法には病原体の蛋白抗原を検出する免疫組織化学と遺伝子核酸を検出する *in situ* hybridization (ISH) 法がある。免疫組織化学は安定した検出系となるが、あらたに特異的な抗体を作製しなければならない場合は時間を要し緊急対応は難しい。外来病原体遺伝子を次世代シーケンシング法等により同定できるようになった近年、塩基配列情報に基づいて ISH 法用のオリゴヌクレオチドプローブを作成するのは容易である。これまでに我々は、独自に開発した高感度で特異性の高い *in*

situ hybridization-AT tailing (ISH-AT) 法を中心に市販の RNA ISH Kit も利用しながら様々な RNA ウイルスゲノムならびに IL-6 mRNA 等の検出を行ってきた。(田中道子、中島典子、佐藤由子、長谷川秀樹)

3. インフルエンザ感染症に関する研究

(1) インフルエンザの行政解剖例の病理学的・分子生物学的解析

2018/2019 シーズンのインフルエンザ関連死亡例で、東京都監察医務院で、行政解剖を施行した 12 症例について、病理組織学的及び分子生物学的解析を施行した。7 例が H3N2 亜型感染例で、5 例が A/H1N1pdm09 感染例であった。2009 年から A/H1N1pdm09 例が 44 例、H3N2 例が 22 例、B 型が 5 例の計 71 例集積されたが、びまん性肺胞傷害 (DAD) 像を呈したのは A/H1N1pdm09 例で 15 例 (37%)、H3N2 例 2 例 (13%)、B 型 0 例であり、A/H1N1pdm09 感染において ARDS の併発が多いことが推測された。(中島典子、佐藤由子、林紀乃、濱松明彦 [東京都監察医務院])

(2) A/H1N1pdm09 亜型インフルエンザウイルス感染剖検肺の三次元超微細構造解析

H1N1pdm 亜型インフルエンザウイルス (以下 H1N1pdm) は *quasispecies* を形成して存在するが、この中で、レセプター親和性に関与するヘマグルチニン (HA) 蛋白のアミノ酸変異 (D222G) を有する H1N1pdm-D222G は、肺胞上皮細胞に表出する鳥型レセプターである $\alpha 2,3$ -Gal シアル酸に結合し、原発性ウイルス肺炎を起こすことが知られている。H1N1pdm-D222G ウイルス肺炎の剖検肺組織におけるウイルス粒子の形態、単球・マクロファージ、好中球の形態を、透過型電子顕微鏡 (TEM) と走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて解析した。また、新しい電子顕微鏡技術である連続切片 SEM 法を用いた 3D 構造解析をおこない、光学顕微鏡による解析では見いだせなかった重症インフルエンザウイルス肺炎の病態の解明につながる新しい知見を得た。(片岡紀代、中島典子、佐藤由子、石田欣二 [岩手医科大学])

(3) インフルエンザウイルス感染に関与する宿主因子の病理学的解析

インフルエンザウイルスの感染には、多くの宿主細胞のタンパク質(宿主因子)が関与している。そのような宿主因子はウイルス感染を制御する要となっている可能性があり、その実態を明らかにすることは、ウイルス感染症の新たな予防、治療法の開発に不可欠である。そのような宿主因子のインフルエンザウイルス感染への関与を検討するためには、培養細胞だけでなく、動物モデルを用いた解析が必要不可欠である。A型インフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入はウイルスの表層にあるHAタンパク質と宿主細胞の表面にあるシアル酸との結合からはじまる。しかしながら、その鍵となるシアル酸により修飾された受容体タンパク質はいまだ同定されていなかった。本研究では、シアル酸により修飾された電位依存性Ca²⁺チャネルCav1.2がインフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入において鍵となる受容体タンパク質である可能性をマウス動物モデルを用いて*in vivo*で検証した。その結果、インフルエンザウイルスが感染する細胞である鼻腔、気管、気管支の上皮細胞と肺胞上皮細胞、肺胞マクロファージにCa²⁺チャネルの発現が認められた。このことより、Cav1.2は*in vivo*においてもA型インフルエンザウイルスの受容体として機能していることが考えられた。(鈴木忠樹、佐藤由子、長谷川秀樹、藤岡容一朗[北海道大学大学院医学研究院]、大場雄介[北海道大学大学院医学研究院])

4. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

(1) ベトナム、バクマイ病院に入院した呼吸器感染症患者の病原体検索

Direct RT-LAMP法をベトナムのバクマイ病院に導入し、集中治療室(ICU)、呼吸器科、感染症科に入院したおよそ300人の急性呼吸器感染症患者を対象として、入院時の鼻咽頭ぬぐい液、喀痰、気管支吸引液中の季節性ならびに鳥インフルエンザウイルスを含む呼吸器感染ウイルスのゲノムの検出を試みた。同時に同じ検体から核酸を抽出・精製し、市販のマルチプレックス Real-time PCR法を用いて33種類の呼吸器感染病原体を検出し、Direct RT-LAMP法の結果と比較検討した。インフルエンザウイルスの型・亜型の検出においては、陽性一致率は80-96%で

あることが確認され、簡便性も併せて海外医療現場のスタッフから高い評価を得た。バクマイ病院に入院した呼吸器感染症患者の病原体が明らかになり、現地の疫学情報が得られた。患者臨床情報と合わせた統計学的解析により、H1N1pdm09亜型インフルエンザウイルス(以下H1N1pdm09)感染例は、H3N2亜型、B型、またインフルエンザウイルス以外のウイルス感染例と比較して、ICU入室を必要とする重症例が多く、生命予後と有意に関連することが分かった。(中島典子、相内章、鈴木忠樹、影山努、高山郁代、齊藤慎二[インフルエンザウイルス研究センター]、Vu VTT[バクマイ病院、ベトナム])

(2) ベトナム国立小児病院における鳥インフルエンザの死因である急性呼吸速迫症候群(ARDS)の病態の解析

ベトナム国立小児病院小児集中治療室(PICU)に入院した呼吸器ウイルス感染が確認された肺炎を伴う小児重症ARDS患者において、ARDS診断時に、気管吸引液中の病原体検索と血液中の21種類のバイオマーカー値を測定した。現時点でIFN- γ 、IP-10(IFN- γ induced protein)、インターロイキン(IL)-10値が非生存者で生存者に比べ有意に高いことがわかった。さらにIP-10と酸素化の指標であるPaO₂/FIO₂比を組み合わせることによって、ARDS発症早期に、患者転帰を予測できる可能性が示唆されている。(中島典子、相内章、鈴木樹、中川聡[成育医療センター]、高山郁代[インフルエンザウイルス研究センター]、Thung TTB、Phan PH[ベトナム国立小児病院])

5. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

(1) 重症熱性血小板減少症候群剖検症例(SFTS)の病理学的解析

重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS)はフレボウイルス属に分類されるSFTSウイルスによるダニ媒介性感染症である。これまでのヒトSFTS症例の剖検解析により、異型リンパ球の増殖浸潤が目立つ壊死性リンパ節炎・脾炎と著しい血球貪食像がSFTSの病理学的特徴であり、ウイルスは主にリンパ組織に存在する異型リンパ球で増殖していることが明らかになってきている。本研究ではSFTSVの感染標的となる

異型リンパ球に焦点を当て、患者検体の病理学的解析と遺伝子発現解析により、ヒト体内における SFTS ウイルス感染感受性細胞の特徴を明らかにすることを目的とした。SFTS の病理検査の目的で国立感染症研究所感染病理部に提供された剖検組織の残余検体を用いた。SFTS 致死症例においては、抗原陽性細胞はリンパ節、脾臓などのリンパ系臓器だけでなく非リンパ系臓器の肝臓、腎臓など全身の多くの臓器に分布していたが、非リンパ系臓器においても抗原陽性細胞は異型リンパ球であった。この異型リンパ球は、病理組織の蛍光二重染色により CD79a(+)、CD20(+)、CD38(+)、MUM1(+)であり、SFTS ウイルス標的細胞は B 細胞系の中でも形質芽細胞に類似した特徴を有している細胞と考えられた。今後、SFTS ウイルスに感受性を持つ B 細胞の特徴を詳細に解析することにより、SFTS 発症機構の理解が進むことが期待される。(鈴木忠樹、佐藤由子、佐野芳、片野晴隆、中島典子、永田典代、和田雄治、森川茂[獣医科学部]、西條政幸[ウイルス第一部]、長谷川秀樹)

6. 進行性多巣性白質脳症に関する研究

進行性多巣性白質脳症の病理組織検体の解析

進行性多巣性白質脳症(PML)の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が有用である。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検査を行い、平成 3 年から平成 30 年 12 月末までに 68 例の PML を検査した。平成 30 年は 13 例の検索依頼があり、7 例で PML とされた。平成 30 年の 7 例の PML 確定時の年齢は平均 62.3 歳で、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 1 例に認められた。なお、脳の組織学的検索にて PML とされた症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。(高橋健太、鈴木忠樹、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹)

7. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究

先天性ジカウイルス感染症のような感染症による先天性異常は妊娠中に起こった急性感染から数ヶ月後に顕在化してくるという性質上、感染と疾病との因果関係や発症機構を明らかにすることは容易ではない。一方、胎盤組織を使った病理組織解析においては、分娩時に母親の血液などを使った病原体検査で陽性所見を得られない場合においても、組織中に残存する病原体遺伝子が検出されることは稀ではなく、正確な病原体診断に寄与することが報告されている。2016 年以降、アメリカ大陸での大流行は終息しつつあるが、2015 年からの流行を改めて振り返るとブラジル東北部における先天性ジカ症候群の報告が他の地域に比べ突出して多いことが明らかになってきている。しかしながら、この発生率の高さがジカウイルス感染のアウトブレイクの規模の大きさのみに依存しているのか、他の未知の要因があるのかは未だに明らかになっていない。そこで、我々は先天性ジカ症候群流行地において、病理組織解析手法を用いてジカウイルスを含む先天性感染症の発生状況を調べる疫学調査を開始した。これまでに妊娠中に感染症の既往があるなど先天性感染症の可能性が疑われる妊婦を対象として、100 名以上の患者をエンロールし、分娩時に得られる胎盤組織を収集した。現地では、検体の保管や輸送などのリソースが限られていることから、研究に使用した試料は常温で長期間保管可能なホルマリン固定組織検体のみとした。収集したホルマリン固定組織をパラフィンブロックに包埋し、切片から核酸を抽出し、網羅的な病原体検査を実施した。その結果、検索した症例の約 1 割から何らかの病原体が検出された。今後、組織形態学的な検索を実施し、これらの病原体と胎盤組織変化との関係性について明らかにする予定である。(飛梅実、鈴木忠樹、佐藤由子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹)

II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究

(1) Epstein-Barr virus 感染細胞におけるエクソソームの研究

Epstein-Barr virus (EBV)は、成人するまでに 95%の人が感染する身近なヘルペスウイルスであるが、リンパ腫などの

悪性腫瘍の原因となることが知られる。われわれは EBV 感染細胞が放出するエクソソームに含まれるマイクロ RNA を次世代シーケンサーで解析した。その結果、特定のヒト、およびウイルス由来のマイクロ RNA がエクソソームに高度に濃縮されること、エクソソームへの濃縮にマイクロ RNA 内の特定の配列モチーフが関与していることを明らかにした。(南保明日香[北大]、片野晴隆、片岡紀代、保科しほ、関塚 剛史、黒田誠[病原体ゲノム解析研究センター]、大場雄介[北海道大学])

(2) KSHV の cell-to-cell 感染と cell-free ウイルス感染の比較研究

KSHV 潜伏感染 B 細胞と接着細胞の共培養による cell-to-cell 感染と KSHV cell-free ウイルスによる接着細胞への感染についていくつかの物質による感染阻害効果の比較を行なった。cell-free ウイルスが標的細胞表面への接着に重要なヘパラン硫酸との結合を阻害するヘパリンについて、cell-to-cell 感染は影響を受けにくい。またウイルス粒子のレセプターである EphA2 の抗体に対しても、cell-free ウイルス感染とは異なる感染阻害効果が見られた。これらの結果は、cell-free ウイルス感染のメカニズムとは異なる cell-to-cell 感染様式が存在することを示唆している。(菅野隆行、片野晴隆、長谷川秀樹)

2. ポリオーマウイルスに関する研究

Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus の large T 抗原の機能の解明

Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus TSPyV は免疫不全者の毛包異形成(Trichodysplasia spinulosa)に関連するが、その病原性については不明な点が多い。本研究において、TSPyV がコードする Large T 抗原(LT)が核内に発現することをあきらかにし、核移行シグナルを同定した。免疫沈降法により、TSPyV の LT は Rb1 と結合するが、P53 とはほとんど結合しなかった。哺乳類細胞で形質転換能が認められ、発癌に関与する可能性が示唆された。(奈古利恵、福本瞳、長谷川秀樹、佐伯秀久[日本医大皮膚科]、片野晴隆)

3. 重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究

中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)感染マウスモデルを用いた MERS-CoV スパイクタンパク質に対するマウスモノクローナル抗体の感染防御効果に関する研究

MERS-CoV 感染マウスモデル(hDPP4 Tg マウス)を用いて、MERS-CoV のスパイクタンパク質に対するマウスモノクローナル抗体の感染防御効果について調べた。hDPP4 Tg マウスに MERS-CoV 感染後、6 時間または 1 日後に MERS-CoV S タンパク質マウスモノクローナル抗体(45E11)を 1 匹あたり 300 μ g、1 回腹腔内投与し、7 日間臨床症状を観察した。その結果、45E11 を接種したマウスでは、感染 6 時間後または 1 日後に接種した群両方で、体重減少がアイソタイプコントロール接種群よりも軽度だった。今後、その防御効果についてさらに解析を進める。(岩田奈織子、岡村匡史、福士秀悦[ウイルス第一部]、長谷川秀樹、永田典代)

4. オルソポックスウイルスに関する研究

痘瘡ワクチンの副反応に関する病理学的研究の一環として、オルソポックスウイルス感染症の重症化の宿主側要因を検討している。サル痘ウイルスのマウス感染モデルを利用し、抗 Ly6G 抗体投与による好中球枯渇マウスの感染後の単球の活性化について病理学的に明らかにした。その結果、血中の単球系ケモカイン・サイトカインの上昇と肝のクッパ-細胞の活性化を示す組織所見は一致した。これらのマーカーは、ポックスウイルス感染後の宿主応答を調べる上で新たな指標となりえる。(永田典代、佐藤由子、岩田奈織子、鈴木忠樹、長谷川秀樹、福士秀悦、吉河智城、西條政幸[ウイルス第一部]、森川茂[獣医科学部])

5. ピコルナウイルスに関する研究

(1) Saffold ウイルスの病原性に関する動物モデルを用いた研究

サフォードウイルス VP1 ポリクローナル抗体を作製し、これまでに準備した in house の抗ピコルナウイルス抗体と併せて特異性、交差反応性について整理した。その結果、作出した抗体は、臨床分離株の抗原を検出し、また、高い特異性を示した。一方、上気道炎患者由来株が新生仔マウ

スの脊髄に脱髄様病変を形成することに着眼し、ddY 系統と BALB/c 系統マウスでの病変形成を比較したところ、BALB/c マウスでは病変形成に乏しいことが明らかとなった。よって、脱髄病変形成における宿主側因子の関与が示唆された。(萩原圭、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、小谷治[病原体ゲノム解析研究センター]、清水 博之[ウイルス第二部])

(2) コクサッキーウイルス B2 の病原性に関する動物モデルを用いた研究

2008-09 年および 2013 年流行株でウイルス表面のアミノ酸配列に相違点があり、マウスモデルでの毒力発揮に差があることを明らかにした。さらに、レセプターとコレセプターに関連するアミノ酸置換と表現型の変化の関連性を *in vitro* 解析により評価したが、コレセプターの関与は判然としなかった。一方、2013 年流行株のウイルス血症モデルを利用し、コクサッキーウイルス臨床分離株の成マウスに対する膵・心筋親和性を評価した。ヒトに心筋炎を引き起こしたコクサッキーウイルス B 群 2 型分離株は、免疫不全状態の NOD/SCID に対して膵炎と心筋炎を引き起こし、持続感染することが判明した。(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、清 博之[ウイルス第二部])

(3) エンテロウイルス D68 の神経病原性に関する動物モデルを用いた研究

EV-D68 の国内分離株を細胞に継代し、新生仔マウスに神経病原性を発揮する株を選択した。選択した株を利用し、細胞およびマウスの中枢神経系で増殖したウイルスの遺伝子配列を解析しアミノ酸置換を伴う変異部分を次世代シーケンズ法で明らかにした。さらに、成マウスを用いて感染実験を行い、これらの株の神経病原性を比較した。(宮崎誠、齋藤博之、柴田ちひろ[秋田県健康環境センター]、荒尾雄二郎[岡山大学]、岩田奈織子、長谷川秀樹、永田典代、Doan YH、清水博之[ウイルス第二部])

6. HIV に関する研究

(1) CRISPR を介した内在性 BST-2/tetherin 発現の活性化による野生型 HIV-1 の産生抑制

今回、我々は CRISPR テクノロジーを用いて、幅広い抗ウイルススペクトラムを有する宿主因子 BST-2/tetherin(以下 BST-2)のピンポイント活性化を試みた。BST-2 のプロモーター領域を標的とするシングルガイド RNA とスクレアーゼ活性欠損型 Cas9、さらに転写因子複合体を細胞内に導入したところ、内在性 BST-2 の発現が mRNA とタンパク質の両レベルで上昇することを確認できた。その細胞に野生型 (BST-2 に対するウイルスアンタゴニスト Vpu を有する)HIV-1 を感染させた結果、コントロールに比べてウイルス産生/複製効率が有意に低下した。実際、電顕により野生型ウイルス粒子が細胞表面に繫留されている像が観察された。本研究結果は、宿主とウイルスの戦いの勝敗が、抗ウイルス宿主因子とウイルスアンタゴニストとの間の生理学的ストイキオメトリーによって決まる事を強く示唆するものである。(張 延昭、大園誠也、飛梅実、岸上哲士[山梨大学]、藤田英明[長崎国際大学]、徳永研三)

(2) 宿主因子 ZAP の CRISPR システムを用いた内在性発現増強による HIV-1 産生抑制

様々な RNA ウイルスの複製を抑制することが報告されている Zinc-finger antiviral protein(ZAP)が、上記の CRISPR システムを用いた内在性発現の増強によって、野生型 HIV-1 産生に影響するか否かを検討した。プロモーターアッセイによって有効なシングルガイド RNA を同定した後、それを用いて内在性 ZAP を高発現させた HeLa 細胞においてウイルス産生が 60%程度低下した。さらに内在性 ZAP を高発現させた CD4 陽性 T 細胞 H9 において野生型 HIV-1 の複製レベルが約 3 分の 1 まで低下することが明らかとなった。以上の結果から CRISPR システムにより活性化された内在性 ZAP の発現は野生型 HIV-1 産生を抑制することが明らかになった。本研究結果より様々な RNA ウイルス感染の治療戦略に資する知見が得られると考えられる。(大園誠也、藤田英明[長崎国際大学]、岸上哲士[山梨大学]、徳永研三)

7. 狂犬病に関する研究

狂犬病研究の多くは固定毒と呼ばれる実験室継代株を用いて行われる。我々は本邦で報告されたヒト輸入狂犬病

症例から分離した街上毒(kyoto 株)と固定毒である CVS, hep-Frely, ERA 株を用いた比較検討を行っている。感染細胞でのウイルス抗原の分布ならびにウイルス流出放出部位は、固定毒である CVS, hep-Frely, ERA 株では糖鎖タンパクである G 抗原は細胞膜上に存在したが、街上毒である Kyoto 株では細胞質に局在した。狂犬病の特徴は宿主体内へウイルスが侵入し発症するまでの潜伏期間中に狂犬病ウイルスに対する宿主免疫が誘導されないことにあり、街上毒と固定毒のウイルス抗原に分布の相違が影響を与えている可能性がある。(飛梅実、佐藤由子、片岡紀代)

8. SFTS ウイルスに関する研究

これまでの病理学的解析によりヒト致死症例における SFTSV の主要標的細胞は形質芽細胞様の特徴を有する B 細胞であることを明らかになってきた。しかしながら、培養細胞株において SFTSV に感受性のある細胞は Vero 細胞や Huh7 などの接着細胞と報告されており、B 細胞系の培養細胞株における SFTSV 感受性細胞については報告がない。そこで、様々な分化段階の 9 種類のヒト B 細胞系培養細胞株を用いて SFTSV 感染感受性を評価した。その結果、形質芽球形リンパ腫由来の細胞株である PBL-1 細胞が最も SFTSV 感受性が高いことが明らかになった。PBL-1 細胞を用いた SFTSV 感染実験系はヒト体内でのウイルス感染動態を模倣する良いモデルとなることが考えられた。今後、PBL-1 細胞における SFTSV 感染機構を詳細に解析することにより SFTS 発症機構が明らかになることが期待される。(鈴木忠樹、佐野芳、和田雄治、長谷川秀樹)

III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発

(1) 経鼻インフルエンザワクチンで誘導された広域中和抗体の多量体化による活性増強

経鼻インフルエンザワクチン接種によりヒト体内で誘導される抗体をモノクローナル抗体レベルで解析するために経鼻インフルエンザワクチン接種者の末梢血から形質芽細胞を単離した。単離した形質芽細胞の抗体遺伝子を解析したところ、インフルエンザウイルスに対する広域中和抗体で

よく見られる遺伝子座由来の抗体が含まれていることを見出した。そこで、既報の広域中和抗体と同じ遺伝子座由来の抗体遺伝子をクローニングし、IgG もしくは IgA の骨格を有するリコンビナント抗体を作製した。その結果、F11 クローンというインフルエンザウイルスに対する中和活性を有する抗体クローンを得ることに成功した。F11 クローンの HA 上のエピトープの推定を、F11 クローンのエスケープミュータントの遺伝子解析および分子動力学(MD)計算により行った。その結果、F11 クローンはインフルエンザ広域中和抗体の標的部位であるインフルエンザウイルスの抗原性タンパク質であるヘマグルチニンのステム領域に結合することになった。IgG 型の F11 クローンは中和活性はあるものの HI 活性は無かったが、IgA 型の F11 クローンは中和活性と HI 活性を有していることが明らかになった。さらに IgA 型 F11 クローンを多量体化させるとヘマグルチニンへの結合活性、HI 活性、NI 活性等の抗ウイルス活性が増強することが明らかになった。また、以上の結果から、経鼻インフルエンザワクチンでヒト体内に誘導される抗体の一部は、IgA 型となることで IgG 型では無かった新たな抗ウイルス活性機構を獲得しており、さらに多量体化することにより抗体機能を増強させ、経鼻インフルエンザワクチンの有効性発現機序の一端を担っている可能性が考えられた。(佐野芳、齊藤慎二[インフルエンザウイルス研究センター]、小谷治[病原体ゲノム解析研究センター]、鈴木忠樹、横山勝、佐藤裕徳[病原体ゲノム解析研究センター]、上野智規、多賀祐喜[株式会社ニッピ]、van Riet E、相内章、大原有樹、田畑耕史郎、藤井信、高橋宜聖[免疫部]、後藤希代子[株式会社ニッピ]、長谷川秀樹)

(2) 経鼻インフルエンザワクチンにおける細菌由来の外膜小胞(Outer membrane vesicle, OMV)の粘膜アジュバント活性の評価

プロバイオティクスとして海外で使用実績がある E. coli Nissle1917 株由来 OMV(EcN OMV)の、経鼻インフルエンザワクチンにおける粘膜アジュバント活性の可能性を既に見出している。プロバイオティクスとして利用される EcN 株を用いる利点を検討するため、EcN OMV と遺伝子組換え実験等で汎用されている大腸菌実験室株である BW25113

由来の OMV(BW OMV)の炎症性サイトカインの誘導能に関して、マウス骨髄細胞から誘導した樹状細胞を用いて比較・検討した。この結果、EcN OMV 刺激はBW OMV 刺激と比較して、TNF- α ならびにIL-1 β の産生が有意に低いことが明らかになった。このことから、他のOMVと比較した場合、EcN OMV は炎症応答を抑えた粘膜アジュバントになりうる可能性が示唆された。(齋藤訓平、相内章、平山悟、中尾龍馬[細菌一部]、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

(3) 経鼻インフルエンザワクチンにおける二重鎖 RNA 型粘膜アジュバント uPIC100 とワクチン抗原の組合せの検証

粘膜ワクチンである経鼻不活化インフルエンザワクチンは現行の皮下接種ワクチンに比べ高い感染予防効果を有することが期待されている次世代のインフルエンザワクチンである。しかしながら、抗原タンパク質のみの接種では十分な免疫応答を誘導することが出来ず、免疫原性を上昇させるような抗原の改良や粘膜アジュバントの添加が粘膜ワクチン抗原には必要とされている。本研究では安全性の高い非均等構造型二重鎖 RNA、uPIC100 の経鼻不活化インフルエンザワクチン粘膜アジュバントとしての有用性を様々なワクチン抗原を用いて検討した。その結果、uPIC100 は現行のスプリット HA ワクチンを抗原として用いた経鼻不活化ワクチンの粘膜アジュバントとして有効であることをマウス動物実験により明らかにした。更に、昆虫細胞で作製した組換え HA 抗原などの異なるワクチン抗原との組み合わせにおいても uPIC100 はアジュバント活性を有していた。以上の結果より、高い安全性が期待できる二重鎖 RNA 型粘膜アジュバントの uPIC100 は様々な経鼻不活化インフルエンザワクチンの粘膜アジュバントとして有用であると考えられた。(田畑耕史郎、佐野芳、相内章、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

2. フラビウイルスワクチンの開発

VLP(Virus like particle)を用いた次世代デングウイルスワクチンの開発

近年、デングウイルス(DENV)ワクチンとして 4 価遺伝子組み換え弱毒生ワクチンが南米で実用化されたが、安全性への懸念から接種可能年齢は 9 歳～45 歳に限定されて

いる。一方、デング出血熱やデングショック症候群などの重症 DENV 感染症は、高齢者や妊婦、乳幼児でそのリスクが高いと指摘されており、高齢者や妊婦、乳幼児も接種可能な安全な不活化ワクチンの開発が望まれている。そこで、我々はウイルスの膜タンパク質のみで構成された VLP (Virus Like Particle)を抗原とする DENV ワクチンの開発を目指している。VLP の産生はウイルス増殖に依存せず、増殖能が低いウイルスにおいても大量の抗原製造が可能である。本研究では、タンパク質発現量が高くバイオ医薬品の製造系として実績の多い哺乳類細胞による VLP の発現・精製系を確立し、得られた VLP の免疫原性を評価することを目的とした。CHO 細胞を用いて製造した DENV1VLP 接種により誘導された抗体の感染防御能を検証するために、精製 DENV1 VLP をマウスに 2 週間おきに 2 回皮下接種し、その 2 週間後に抗インターフェロン α R1 抗体をマウス腹腔に接種、翌日 DENV1 を腹腔内に接種し感染させ感染 3 日後に血中ウイルス量を評価した。その結果、DENV1 VLP 非接種群の血漿中からは DENV1 RNA が検出された一方、DENV1 VLP 接種群では DENV1 RNA は検出限界値以下であった。以上より、CHO 細胞を用いて製造された DENV1 VLP 接種により誘導された抗体は DENV1 に対するウイルス中和能および感染防御能を示すことが明らかとなった。今後は、DENV1 型だけでなく、他の型に対する VLP の作成・精製法を確立し、4 つの型全てに対して十分な血清中和抗体および感染防御能を誘導できる 4 価ワクチンの開発を目指す。(藤井信、鈴木忠樹、佐高明子、小島朝人、佐野芳、相内章、長谷川秀樹)

3. HTLV-1 ワクチンの開発

バキュロウイルス発現系により作製された組換え Env タンパク質を抗原として HTLV-1 ワクチンの開発

HTLV-1 感染症のコントロールのために、HTLV-1 感染予防ワクチンの開発が求められている。Env タンパク質を抗原とした不活化ワクチン開発を目指し、実用的なワクチン抗原製造系として実績のある昆虫細胞タンパク質合成系を用いることで、既に組換え Env タンパク質の作製に成功している。この組換え Env タンパク質の免疫原性に関して、マウスを用いて検討した。BALB/c マウスの皮下に組換え Env

タンパク質を3週間隔で2回接種し、最終免疫から2週後に採血を行い、血清中のIgG抗体応答を評価した。組換え Env タンパク質の接種量依存的に抗体応答は増強し、アジュバントとして水酸化アルミニウムを添加することでさらに強い応答を得ることができた。誘導された抗体はかつ体外診断薬において陽性反応をしめし、またHTLV-1感染細胞株 MT-2 上に発現するウイルス由来 Env タンパク質に反応性を示したことから、組換え Env タンパク質は有効なワクチン抗原になる可能性が示唆された。さらに、組換え Env タンパク質の免疫による感染防御効果を検討すべく、マウスを用いた感染モデル系の最適化を開始した。(齋藤訓平、相内章、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

4. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

マーモセットモデル系を用いたムンプスワクチンの安全性評価に必要な病理学的評価法の確立をおこなっている。今年度は、マーモセット感染モデルにおけるムンプス難聴関連病変の探索を行った。強毒株を脊髄内接種あるいは経鼻接種したマーモセットの内耳組織を病理学的に検索したところ、いくつかの個体に軽度な炎症所見を認めたが、明らかなウイルス感染像を確認できず、ウイルス感染との関連性は不明であった。(永田典代、岩田奈織子、鈴木忠樹、高橋健太、長谷川秀樹、木所稔[ウイルス第三部])

5. 重症肺炎を引き起こすコロナウイルスに対するワクチンの開発

重症肺炎を引き起こす重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)に対する感染防御を目的として、新規ワクチンの開発を行っている。免疫原の SARS-CoV のスパイク(S)タンパク質を1, 0.5, 0.1, 0.05 μ gとし、それぞれ2週間隔で2回免疫し、最終免疫から2週間後に攻撃実験を行った。その結果、抗原濃度0.05 μ gでも体重減少は見られなかったが、SARS 発症は一部のマウスで防御でき、少ない抗原量でも防御効果があることが分かった。しかし、感染10日目の肺病理を観察すると免疫抗原の濃度が低くなるにつれて、血管周囲の好酸球浸潤が顕著となることが分かった。この現象は防御不完全な抗体により引き起こされていると推測された。この副反応について、今後解析を行う。(岩

田奈織子、関向華子、福士秀悦[ウイルス第一部]、鈴木忠樹、新倉謙一[北海道大学]、長谷川秀樹、永田典代)

IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究

定型 BSE 罹患牛の発生頻度は世界的に収束傾向にある。しかしながら、その生化学的特徴が定型 BSE とは異なる非定型 BSE が報告されている。本邦においても2頭の L-type に分類される非定型 BSE 罹患牛が摘発されている。定型および L-type 非定型 BSE をカンクイサルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、L-type BSE 由来プリオン接種サルでは、プリオン病を発症し、その病理像はヒトの sCJD と同様の組織像を示した。この特徴はサルでの3代継代後においても保存されていた。また、非定型 BSE に分類される H-type についてサルへの接種実験を行っている。(飛梅実、佐藤由子)

2. ウシ等由来原料の基準に関する研究

生物由来原料を用いる医薬品等については、最終製品の安全性を確保するため、薬事法に基づき、当該生物由来原料に対して細菌やウイルス安全性に係る基準(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号生物由来原料基準)を定めている。これにより現在使用が原則禁止とされているが代替不可能な医薬品のプリオン安全性を評価するため、in vitro プリオン検出方法の改良、高感度化を目指し、Bank Vole 由来正常プリオンたんぱく質を用いた系を構築した。(飛梅実、佐藤由子、萩原健一、中村 優子[細胞科学部])

3. CWD 調査

プリオン病の自然発生が知られている動物種として、ヒトや羊などに加えシカが知られている。シカにおけるプリオン病は慢性消耗性疾患(Chronic wasting disease: CWD)として知られており、水平ならびに垂直感染を誘導することが示唆されている。本邦での報告は無いが、北米ならびに韓国での摘発例が知られている。国内にはエゾジカや日本シカ等の固有種ならびに外来種であるキョンが生息しており、狩猟、ジビエ対象となっている。キョンを対象とした調査を行った結果、CWD の発症個体ならびに中枢神経組織中

にプリオンを有する個体は確認できなかった。(飛梅実、佐藤由子)

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

平成 30 年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 270 検体で、その内訳は感染研内部 206 検体(戸山庁舎:169 検体、村山庁舎:15 検体、ハンセン研:22 検体)、共同研究 64 検体であった。また、8 月には SU6600 のリース期間満了に伴い、電界放出形走査電子顕微鏡: Regulus8220 へのリプレースを行い、順調に運用している。(小林宏尚)

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

本年度中の依頼数は 66 件で、樹脂包埋検体数 39 検体、ネガティブ染色数 166 検体であった。(片岡紀代)

3. 見学者対応

平成 30 年度の電顕室見学者の対応は 15 回、202 名であった。公務員が 17 名、学生 132 名、一般 29 名、外国人 24 名であった。(片岡紀代、小林宏尚)

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の透過型電子顕微鏡利用は 28 件(ネガティブ染色数 83)、走査電子顕微鏡は 2 件(検体数 5)であった。また、本年度も Robert Koch 研究所主催の電子顕微鏡学的ウイルス診断の外部評価(External Quality Assurance Scheme in EM Virus Diagnosis EQA-EMV)に参加し、これを検査実施者の教育訓練の一環とした。依頼者は感染病理部の他、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、動物管理室であった。(片岡紀代、小林宏尚、岩田奈織子、永田典代、長谷川秀樹)

品質管理に関する業務

1. 検定検査

なし

2. 行政検査

伝達性海綿状脳症(TSE)スクリーニング検査に関する外部精度管理試験の実施

TSE スクリーニング検査を実施している国内の検査機関に対して、厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課からの依頼により、健常マウスおよびスクレーパー感染マウスの脳乳剤を標準検体とした精度管理試験を実施した。また、精度管理について監視安全課に報告した。(飛梅実、佐藤由子、長谷川秀樹、萩原健一、中村優子、花田賢太郎[細胞化学部])

国際協力関係業務

1. 永田典代

JICA 国際研修「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」において、動物を用いたワクチンの品質管理の内容を紹介した。(平成 31 年 1 月 24 日、於:村山庁舎)

2. 中島 典子

ベトナム国立小児病院、バクマイ病院においてインフルエンザ診断および病理学的解析に関する連携研究・技術指導を行った。

エジプトのスエズ運河大学(イスマイリア)、スエズ大学(スエズ)において、インフルエンザウイルス型・亜型迅速診断に関する連携研究・技術指導を行った。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y. Mouse L1MR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. *Sci Rep.* 8(1):17406. 2018.
- 2) Tazaki T, Tabata K, Ainai A, Ohara Y, Kobayashi S, Ninomiya T, Orba Y, Mitomo H, Nakano T, Hasegawa H, Ijiro K, Sawa H, Suzuki T, Niikura K. Shape-dependent adjuvanticity of

- nanoparticle-conjugated RNA adjuvants for intranasal inactivated influenza vaccines. *RSC Adv.* 8:16527-16536. 2018.
- 3) Sano K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. Intranasal inactivated influenza vaccines for the prevention of seasonal influenza epidemics. *Expert Rev Vaccines.* 17(8):687-696. 2018.
 - 4) Terauchi Y, Sano K, Ainai A, Saito S, Taga Y, Ogawa-Goto K, Tamura SI, Odagiri T, Tashiro M, Fujieda M, Suzuki T, Hasegawa H. IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine administration. *Hum Vaccin Immunother.* 14(6):1351-1361. 2018.
 - 5) Hasegawa H, Sano K, Ainai A, Suzuki T. Application of HTLV-1 tax transgenic mice for therapeutic intervention. *Adv Biol Regul.* 68:10-12. 2018.
 - 6) Catton M, Gray G, Griffin D, Hasegawa H, Kent SJ, Mackenzie J, McSweeney E, Mercer N, Wang L. 2017 international meeting of the Global Virus Network. *Antiviral Res.* 153:60-69. 2018.
 - 7) Kaneko M, Shikata H, Matsukage S, Maruta M, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimajima M, Saijo M. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system. *J Infect Chemother.* 24(4):292-297. 2018.
 - 8) Watanabe T, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Nakajima N, Takahashi K, Jose da Silva Lopes T, Ito M, Fukuyama S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Experimental infection of *Cynomolgus* Macaques with highly pathogenic H5N1 influenza virus through the aerosol route. *Sci Rep.* 8(1):4801. 2018.
 - 9) Kiso M, Lopes TJS, Yamayoshi S, Ito M, Yamashita M, Nakajima N, Hasegawa H, Neumann G, Kawaoka Y. Combination Therapy With Neuraminidase and Polymerase Inhibitors in Nude Mice Infected With Influenza Virus. *J Infect Dis.* 217(6):887-896. 2018.
 - 10) Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Ichiko Y, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Hasegawa H, Kawaoka Y. Syrian Hamster as an Animal Model for the Study of Human Influenza Virus Infection. *J Virol.* 92(4). pii: e01693-17. 2018.
 - 11) Yamazaki T, Nagashima M, Ninomiya D, Ainai A, Fujimoto A, Ichimonji I, Takagi H, Morita N, Murotani K, Hasegawa H, Chiba J, Akashi-Takamura S. Neutralizing Antibodies Induced by Gene-Based Hydrodynamic Injection Have a Therapeutic Effect in Lethal Influenza Infection. *Front Immunol.* 9:47. 2018.
 - 12) Hatta M, Zhong G, Gao Y, Nakajima N, Fan S, Chiba S, Deering KM, Ito M, Imai M, Kiso M, Nakatsu S, Lopes TJ, Thompson AJ, McBride R, Suarez DL, Macken CA, Sugita S, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Toohey-Kurth KL, Kawaoka Y. Characterization of a Feline Influenza A(H7N2) Virus. *Emerg Infect Dis.* 24(1):75-86. 2018.
 - 13) Dan K, Takanashi K, Akiyoshi H, Munakata K, Hasegawa H, Ogawa K, Watanabe K. Mechanism of Action of the Anti-Influenza Virus Active Kampo (Traditional Japanese Herbal) Medicine, Hochuekkito. *Pharmacology.* 101(3-4):148-155. 2018.
 - 14) Fujioka Y, Nishide S, Ose T, Suzuki T, Kato I, Fukuhara H, Fujioka M, Horiuchi K, Satoh AO, Nepal P, Kashiwagi S, Wang J, Horiguchi M, Sato Y, Paudel S, Nanbo A, Miyazaki T, Hasegawa H, Maenaka K, Ohba Y. A Sialylated Voltage-Dependent Ca²⁺ Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells. *Cell Host Microbe.* 23(6):809-818.e5. 2018.
 - 15) Takaki H, Kure S, Oshiumi H, Sakoda Y, Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H, Matsumoto M, Seya T. Toll-like receptor 3 in nasal CD103⁺ dendritic cells is involved in immunoglobulin A production. *Mucosal Immunol.* 11(1):82-96. 2018.

- 16) Takeda M, Watanabe S, Katano H, Noguchi K, Sato Y, Kojima S, Miura T, Majima R, Yamada S, Inoue N. Roles of GP33, a guinea pig cytomegalovirus-encoded G protein-coupled receptor homolog, in cellular signaling, viral growth and inflammation in vitro and in vivo. *PLoS Pathog.* 14:e1007487. 2018.
- 17) Nanbo A, Katano H, Kataoka M, Hoshina S, Sekizuka T, Kuroda M, Ohba Y. Infection of Epstein(-)Barr Virus in Type III Latency Modulates Biogenesis of Exosomes and the Expression Profile of Exosomal miRNAs in the Burkitt Lymphoma Mutu Cell Lines. *Cancers (Basel)*. 10:E237. 2018.
- 18) Murase Y, Maeda N, Katano H, Tsuzuki T. Fulminant adenovirus hepatitis with adenovirus-associated esophagitis complicating malignant lymphoma. *Pathol Int.* 68:259-261. 2018.
- 19) Katano H. Pathological Features of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. *Adv Exp Med Biol.* 1045:357-376. 2018.
- 20) Katano H. Expression and Function of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Non-coding RNAs. *Curr Clin Microbiol Rep.* 5:211-218. 2018.
- 21) Fujii K, Sudaka Y, Takashino A, Kobayashi K, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Mizuta K, Matsuzaki Y, Koike S. VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 is a key residue for its receptor attachment and resistance to neutralizing antibody during cynomolgus monkey infection. *J. Virol.* 92:e00682-18. 2018.
- 22) 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.
- 23) Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Kiso M, Takahashi K, Ito M, Inoue T, Horiuchi M, Okahara N, Sasaki E, Hasegawa H, Kawaoka Y. The Marmoset as an Animal Model of Influenza: Infection With A(H1N1)pdm09 and Highly Pathogenic A(H5N1) Viruses via the Conventional or Tracheal Spray Route. *Front Microbiol.* 9:844. 2018.
- 24) Ngo DT, Phan PH, Kawachi S, Nakajima N, Hirata N, Ainai A, Phung TTB, Tran DM, Le HT. Tuberculous pneumonia-induced severe ARDS complicated with DIC in a female child: a case of successful treatment. *BMC Infect Dis.* 18:294. 2018.
2. 和文発表
- 1) 長谷川秀樹. 経鼻不活化および生ワクチンの有効性評価. *インフルエンザ*. 19(1):51-55. 2018.
- 2) 長谷川秀樹. 不活化経鼻インフルエンザワクチンと粘膜に誘導されるIgA抗体. *外来小児科*. 21(3):409-413. 2018.
- 3) 長谷川秀樹. 新しいインフルエンザワクチン開発. *医学のあゆみ*. 264(5):438-443. 2018.
- 4) 鈴木忠樹, 飛梅実, 長谷川秀樹. 新興・再興ウイルス感染症の流行状況と対策 先天性ジカ症候群の病理解析. *臨床とウイルス*. 46(4):251-257. 2018.
- 5) 鈴木忠樹, 長谷川秀樹. 【感染性疾患の病理】新興・再興感染症 先天性ジカウイルス感染症. *病理と臨床*. 36(臨増):296-300. 2018.
- 6) 鈴木忠樹, 長谷川秀樹. 【感染性疾患の病理】新興・再興感染症 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の病理. *病理と臨床*. 36(臨増):291-295. 2018.
- 7) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 【感染性疾患の病理】中枢神経領域 進行性多巣性白質脳症. *病理と臨床*. 36(臨増):116-119. 2018.
- 8) 片野晴隆. 【感染性疾患の病理】皮膚科領域 HHV-8が関与する皮膚の腫瘍および腫瘍様病態. *病理と臨床*. 36:185-188. 2018.
- 9) 大西真, 片野晴隆. 【感染性疾患の病理】新興・再興感染症 性感染症 梅毒を疑うべき事例および病理学的診断法. *病理と臨床*. 36:301-305. 2018.

10) 五十嵐由美、荻田あづさ、井坂有里、松田秀則、伊澤有香、百瀬葉子、安齋眞一、福本瞳、佐伯秀久、片野晴隆。【ウイルス感染症】ヒト乳頭腫ウイルス 73 型が陽性であった爪部色素性 Bowen 病の 1 例。皮膚科の臨床。60:471-474. 2018.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Doan YH, Shimizu H, Hasegawa H. Pathogenicity of recent Coxsackievirus B2 isolates in adult mice. EUROPIC 2018, 20th International conference on picornaviruses. (Netherlands) 2018.6.
- 2) Miyazaki M, Saito H, Shibata C, Doan YH, Arao Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N. Development of a flaccid paralysis mouse model after infection with Enterovirus D68. EUROPIC 2018, 20th International conference on picornaviruses. (Netherlands) 2018.6.
- 3) Kotani O, Yokoyama M, Fujii K, Kobayashi K, Nagata N, Shimizu H, Koike S, Sato H. Cis-allosteric regulation of the interaction surfaces of Enterovirus A71 capsid protein by the VP1 single amino acid residue at position 145. EUROPIC 2018, 20th International conference on picornaviruses. (Netherlands) 2018.6.
- 4) Tran XD, Ta TA, Phan PH, Nguyen TD, Tran DM, Le HT, Suzuki T, Nakajima N, Nakagawa S. High leukocyte counts and younger age are not the predictors of mortality in children with pertussis who required mechanical ventila. The 9TH World Congress on Pediatric Intensive and Critical Care. (Singapore) 2018.6.
- 5) Bui T, Phan PH, Aina A, Takayama I, Suzuki T, Phung TTB, Do HT, Ta TA, Le HT, Nakajima N, Nakagawa S. Biomarkwes may predict the clinical courses in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome. 9th Congress of World Federation of

Pediatric Intensive and Critical Care Societies. (Singapore) 2018.6.

- 6) Asanuma H, Aina A, Ujike M, Fujisaki S, Shirakura M, Watanabe S, Nagata N, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M. Increased pathogenicity in mice of a mouse-adapted influenza H7N9 virus was associated with delayed host innate immune responses. 6th International Influenza Meeting. (Germany) 2018.9.
- 7) Suzuki T, Arashiro T, Sano K, Sato Y, Wada Y, Katano H, Nakajima N, Morikawa S, Hasegawa H. Atypical lymphocytes in lymphoid and non-lymphoid organs were the major targets of SFTSV infection in humans. Keystone symposia-S2 Framing the Response to Emerging Virus Infections. (Hong Kong) 2018.10.
- 8) Fujii M, Suzuki T, Sataka A, Yamaguchi Y, Sano K, Kojima A, Aina A, Sato T, Hasegawa H. A CHO cell derived Dengue virus-like particle vaccine induces protective immunity to DENV infection in mice. Keystone symposia-S2 Framing the Response to Emerging Virus Infections. (Hong Kong) 2018.10.
- 9) Tabata K, Ohara Y, Aina A, Harada Y, Nakano T, Suzuki T, Hasegawa H. Protective Immune Responses were Elicited by Intranasal Inactivated Influenza Vaccines Combined with a Mucosal Adjuvant Candidate, Unevenly Structured Poly(I:C). Keystone symposia-S2 Framing the Response to Emerging Virus Infections. (Hong Kong) 2018.10.
- 10) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Takeda M, Hasegawa H, Nagata N. The severity of Middle East respiratory syndrome in human dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)-bearing transgenic mice. Keystone symposia n molecular and cellular Biology, Framing the response to emerging virus infections (S2). (Hong Kong) 2018. 10.
- 11) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Matsuyama S, Takeda M, Hasegawa H, Nagata N. Tmprss2 plays a role in replication and pathogenesis of SARS-CoV and MERS-CoV in mice. Keystone symposia n molecular and cellular Biology, Framing the response to emerging

- virus infections (S2). (Hong Kong) 2018. 10.
- 12) Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, van Riet E, Ainai A, Tabata K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Ogawa-Goto K, Hasegawa H. Extending an Anti-Viral Function of an Intranasal Vaccine-Derived Anti-Influenza Virus Hemagglutinin Stalk Antibody by IgA Polymerization. 10th International Meeting GVN. (France) 2018.11.
 - 13) Shimizu K, Tho B, Phan PH, Ainai A, Takayama I, Suzuki T, Phung TTB, Do HT, Ta TA, Le HT, Nakajima N, Nakagawa S. Combination of early PaO₂/FIO₂ ratio and interferon- γ induced protein 10 (IP-10) level may predict the clinical outcome in pediatric acute respiratory distress syndrome. Critical Care Canada Forum. (Canada) 2018.11.
 - 14) Sano K, Saito S, Ainai A, Tabata K, Suzuki T, Hasegawa H. Enhancement and Extension in Anti-viral Functions of Influenza Virus Broadly Neutralizing Antibodies by IgA Multimerization. Keystone Symposia: Molecular approaches to Vaccines and Immune Monitoring. (USA) 2019.2.
2. 国内学会
- 1) Suzuki T, Tobiume M, Hasegawa H. Pathologist Effort in Zika Response. 第 59 回日本神経学会学術大会. (札幌) 2018.5.
 - 2) 長谷川秀樹, 片野晴隆, 高橋健太, 佐藤由子, 中島典子, 鈴木忠樹. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の病理学的解析. 第 107 回日本病理学会総会. (札幌) 2018.6.
 - 3) 鈴木忠樹. 先天性ジカ症候群の病理とアウトブレイクスポンス. 第 107 回日本病理学会総会. (札幌) 2018.6.
 - 4) 鈴木忠樹. 先天性ジカ症候群の病理解析. 第 59 回日本臨床ウイルス学会. (大宮) 2018.6.
 - 5) 鈴木忠樹, 新城雄士, 佐野芳, 和田雄治, 佐藤由子, 片野晴隆, 中島典子, 森川茂, 長谷川秀樹. ヒト剖検症例の病理解析による SFTS ウイルス感染感受性細胞の同定. 第 1 回日本 SFTS 研究会学術集会. (東京) 2018.9.
 - 6) 朴ウンシル, 吉河智城, 下島昌幸, 永田典代, 岩田奈織子, 福士秀悦, 黒須剛, 渡辺俊平, 網康至, 木村昌伸, 前田健, 今岡浩一, 西條政幸, 森川茂. ネコにおける SFTS 病態解析. 第 161 回日本獣医学会. (筑波) 2018.9.
 - 7) Suzuki T, Tobiume M, Hasegawa H. Pathological and epidemiological investigation for congenital Zika virus infection. Tsukuba Global Science Week Combating Global Infectious Diseases. (筑波) 2018.9.
 - 8) 鈴木忠樹. 新興ウイルス感染症対策における病理の役割. 第 47 回多摩細胞診研究会. (東京) 2018.9.
 - 9) 長谷川秀樹. ウイルス性中枢神経感染症の病理. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会. (東京) 2018.10.
 - 10) Sano K, Saito S, Kotani O, Ainai A, van Riet E, Tabata K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Suzuki T, Hasegawa H. Analysis of escape mutant viruses of an intranasal influenza vaccine-derived broadly neutralizing antibody clone. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
 - 11) 鈴木忠樹, 新城雄士, 佐野芳, 佐藤由子, 片野晴隆, 中島典子, 和田雄治, 森川茂, 長谷川秀樹. ヒト体内における SFTS ウイルス感染感受性細胞の性状解析. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
 - 12) Saito K, Ainai A, Hirayama S, Suzuki T, Nakao R, Hasegawa H. The efficacy of outer membrane vesicle derived from E.coli Nissle 1917 as a mucosal adjuvant in intranasal inactivated influenza vaccine. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
 - 13) 奈古利恵, 福本瞳, 長谷川秀樹, 佐伯秀久, 片野晴隆. Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus の large T 抗原の機能の解明. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
 - 14) Noguchi K, Takeda M, Katano H, Sato Y, Kojima S, Watanabe S, Inoue N. Roles of GP33, a guinea pig CMV homolog of GPCRs, in viral growth and inflammation in pregnant animals. 第 66 回日本ウイル

- ス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 15) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Doan YH, Shimizu H, Hasegawa H. Murine models of persistent infection by coxsackievirus B2 isolates. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 16) Ainai A, Saito K, Suzuki T, Hasegawa H. Immunogenicity of recombinant HTLV-1 Env protein purified from a baculoviral expression system as a vaccine antigen in mice. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 17) Tobiume M, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H. Epidemiological investigation of congenital infectious diseases in placenta in Northeast Brazil. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 18) Park E, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Watanabe S, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Ami Y, Kurosu T, Imaoka K, Maeda K, Saijo M, Morikawa S. SFTS virus causes lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome in cats. 第 66 回日本ウイルス学会. (京都) 2018. 10.
- 19) 有富由紀, Menezes JC, 宇都 拓洋, 正山征洋, 藤井 佑樹, 本川智紀, 徳永研三, 藤田英明. Cell-based ELISA 法によるチロシナーゼ発現制御化合物のスクリーニング. 第 28 回日本色素細胞学会. (神戸) 2018.10.
- 20) 鈴木忠樹. インフルエンザの感染病理. 第 16 回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム—糖鎖研究の新たなレシピ. (東京) 2018.11.
- 21) 永田典代. 高病原性ウイルス感染症対策のための動物モデル開発. 第 18 回バイオセーフティ学会 総会・学術集会. (東京) 2018.11.
- 22) 佐野芳, 齊藤慎二, 小谷治, 相内章, van Riet E, 田畑耕史郎, 高橋宜聖, 横山勝, 佐藤裕徳, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹. 経鼻ワクチンにより誘導された抗インフルエンザ HA ステム抗体のウイルス感染防御機構. 第 22 回日本ワクチン学会学術集会. (神戸) 2018.12.
- 23) 田畑耕史郎, 相内章, 大原有樹, 鈴木忠樹, 原田陽介, 中野哲郎, 長谷川秀樹. 二重鎖 RNA 型粘膜アジュバント uPIC100 の経鼻不活化インフルエンザワクチン粘膜アジュバントとしての有用性の検討. 第 22 回日本ワクチン学会学術集会. (神戸) 2018.12.
- 24) 藤井信, 鈴木忠樹, 佐明子, 山口喜之, 佐野芳, 小島朝人, 相内章, 佐藤嗣道, 長谷川秀樹. CHO 細胞由来ウイルス様粒子を用いた Dengue ウイルスワクチンの有効性評価. 第 22 回日本ワクチン学会学術集会. (神戸) 2018.12.
- 25) Zhang Y, Ozono S, Yao W, Tobiume T, Yamaoka S, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. Endogenous activation of BST-2 by CRISPR reduces HIV-1 replication. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 26) Ozono S, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. CRISPR-mediated activation of endogenous ZAP expression decreases HIV-1 production. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. (京都) 2018.10.
- 27) 徳永研三. マクロファージにおけるインターフェロンの効果と抗ウイルス宿主因子の発現. 第 32 回日本エイズ学会 シンポジウム2. (大阪) 2018.12.
- 28) Suzuki T. Pathology and Pathogenesis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS). Japan-UK Workshop on Infectious Disease Research. (東京) 2019.1.
- 29) Hasegawa H. Enhancement of anti-viral effects of an intranasal inactivated Influenza vaccine-induced broadly neutralizing antibody by IgA multimerization. Symposium on Influenza and Other Infections. (東京) 2019.2.
- 30) Sano K, Suzuki T, Saito S, Ainai A, Tabata K, Hasegawa H. Improvement in Functionality of Anti-Influenza Virus Antibodies Conferred by IgA Tetramerization. Symposium on Influenza and Other Infections. (東京) 2019.2.
- 31) 鈴木忠樹. SFTS の病理とウイルス標的臓器・細胞の解明. 新興・再興感染症制御プロジェクト 3 事業 (J-PRIDE・J-GRID・新興再興事業) 合同シンポジウム「感染症研究連携のフロンティア」. (東京) 2019.3.