

8. 免疫部

部長 高橋 宜聖

概要

免疫部は感染症を宿主応答の視点から捉え、感染症の制圧に資する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術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、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、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. 新型コロナウイルスに関する免疫研究
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. 肝炎ウイルスに関する免疫研究
5. フラビウイルスに関する免疫研究

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する免疫研究
2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する免疫研究

III. 免疫機能に関する研究

1. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に関する免疫病態学的研究
2. ヒト化マウスを用いた免疫研究

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケクモ毒素中和モノクローナル抗体の研究

品質管理に関する業務

- I. 国家検定
- II. 抜き取り検査
- III. 標準品交付

IV. 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

令和2年4月1日付で高野智弘研究員が着任した。令和2年10月1日付で五十川正記第一室長が着任した。

業績

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. 新型コロナウイルスに関する免疫研究

(1) COVID-19における自然免疫に関する研究

COVID-19の病態は無症状から致死まで多岐に渡り、一定頻度で酸素吸入等を必要とする重症者が発生するため、これが医療体制逼迫の一因となる。また、欧米の一部の国に比べ、本邦では陽性者数・死亡者数が相対的に低く抑えられており、何らかの遺伝的・免疫学的要因の可能性が示唆されているものの、詳細は不明である。本研究では、COVID-19患者の重症化や予後に相関する免疫因子の探索研究を行った。自然免疫による過剰な炎症反応(サイトカインストーム)が重症化に関連する可能性を考え、様々な重症度(軽症、中等症、重症)の国内COVID-19患者の末梢血に含まれる自然免疫細胞の動態解析を行った。その結果、過剰な炎症反応を抑制する機能のあるmyeloid-derived suppressor cells (MDSC)の一部が、重症度に相関して細胞頻度が変化することを見出した。また、重症患者の中から回復する方とそうでない方で比較した場合、MDSCの一部の細胞頻度が予後に相関して変動することを見出した。加えて、欧米のCOVID-19患者で行われた解析では、MDSCの動態が本研究結果と異なることも指摘されている。以上の結果から、COVID-19の重症化や予後、ならびに欧米と日本でのCOVID-19に対する免疫応答の違いと相関する免疫細胞として、MDSCを見出すこと

免疫部

に成功した。

[高野智弘、松村隆之、安達悠、寺原和孝、森山彩野、小野寺大志、立川愛(エイズ研究センター)、俣野哲朗(エイズ研究センター)、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖]

(2) SARS-CoV-2 感染回復者血漿抗体の中和活性評価

SARS-CoV-2 ウイルスを用いて回復者血漿に含まれる中和抗体価を *In vitro* で測定したところ、感染回復者では中和抗体価が上昇し、また中和抗体価は受容体結合部位結合 IgG 抗体価と相関していた。

[森山彩野、竹下勝(慶應義塾大学)、小山田孝嘉(富士フイルム株式会社)、櫛曜(富士フイルム株式会社)、藤垣英嗣(藤田医科大学)、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖]

(3) SARS-CoV-2 感染回復者血漿パネルの準備

SARS-CoV-2 ウイルスは変異株が多数報告されており、その一部は回復者やワクチン接種者が獲得する中和抗体から逃避することが報告されている。新たに分離される変異株の抗原性を評価するために SARS-CoV-2 感染回復者検体を多数収集し Wuhan 株により値付けを行い、血漿パネルを作製した。

[森山彩野、松村隆之、五十川正記、安達悠、高野智弘、小野寺大志、寺原和孝、高橋宜聖]

(4) 新型コロナウイルスに対する治療用抗体の樹立

2019 年末から世界的パンデミックを引きこしている SARS-CoV-2 に対して、現在世界中で様々な治療薬のスクリーニングが行われているが、本研究では抗体治療薬として完全ヒト抗体産生マウスを用い、SARS-CoV-2 だけでなく SARS-CoV 等、Clade1 コロナウイルスに幅広く強い中和活性を示す pan コロナ治療用抗体の樹立を行った。また構造解析により幅広い中和活性を示す構造学的根拠を明らかにした。

[小野寺大志、喜多俊介(北大)、安達悠、森山彩野、孫琳、登内奎介、志和希(感染病理部)、岩田奈緒子(感染病理部)、永田典代(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部)、関塚剛(病原体ゲノムセンター)、黒田誠(病原体ゲノ

ムセンター)、福士秀悦(ウイルス一部)、押村光雄(鳥取大)、黒崎知博(阪大)、橋口隆生(京大)、前仲勝実(北大)、高橋宜聖]

(5) 新型コロナウイルスに対する診断用抗体の樹立

SARS-CoV-2 の迅速診断キットに当研究部で SARS-CoV の N protein に対して作製されたモノクローナル抗体の中から SARS-CoV-2 の N protein に対して交差反応を示すモノクローナル抗体が緊急的に用いられているが、本研究では SARS-CoV-2 に対してより高感度かつ特異的な診断を可能とするため、SARS-CoV-2 の N protein に対するモノクローナル抗体の樹立を行った。

[小野寺大志、安達悠、高橋宜聖]

(6) 新型コロナウイルスに対する液性免疫記憶に関する研究

SARS-CoV-2 感染回復者において再感染を防御する上で感染後に形成されるウイルス特異的な記憶 B 細胞は中和抗体の供給の点から多大な貢献が期待される。

そのため、記憶 B 細胞の機能(中和活性)と抗原特異性、また発現遺伝子の相関関係を明らかにし、ウイルス中和に相関する免疫記憶パラメーターを明らかにすることは回復者やワクチン接種者の予後を見極める上で非常に重要である。本研究では LIBRA-seq(linking B cell receptor to antigen specificity through sequencing)と

多次元フローサイトメトリー、及びシングルセルトランスクリプトーム解析を組み合わせることにより回復者の記憶 B 細胞の中和活性と相関するパラメーターを明らかにした。

[小野寺大志、安達悠、佐藤隆(東京品川病院)、森山彩野、孫琳、登内奎介、黒崎知博(阪大)、新海正晴(東京品川病院)、山下和男(KOTAI バイオ)、高橋宜聖]

(7) 新型コロナウイルスに対する細胞性免疫に関する研究

SARS-CoV-2 ウイルスに特異的な T 細胞は、COVID-19 感染からの回復に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、COVID-19 回復期のメモリー T 細胞応答について検討した。まず、SARS-CoV-2 由来のスパイクタンパク

(S)およびヌクレオカプシドタンパク(N)に特異的なヘルパーT細胞の頻度とSの受容体結合ドメイン(抗RBD)に対する血漿中の抗体応答の相関を経時的に検討した。次にS特異的CD4⁺T細胞のサブセット分画(Th1, Th2, Th17, Tfhなど)がどのように変化するか解析した。回復期初期(発症後2.5ヶ月まで)では、S特異的CD4⁺T細胞の頻度がN特異的CD4⁺T細胞よりも高かったが、発症後10ヶ月以上経つと大きな違いは認めなかった。S特異的CD4⁺T細胞の頻度は、回復期初期で抗RBD力価と有意に相関していたが、その相関は発症後5か月以降では消失した。CD4⁺T細胞サブセットの中で、Th17サブセットの頻度は、Th1, Th2、およびTfhサブセットの頻度よりも高かったが、抗RBD力価との相関は他のサブセットに比べて最も弱かった。これらの結果は、SARS-CoV-2特異的CD4⁺T細胞応答の持久性と多様性を示唆しており、今後のワクチン開発において重要な知見と考えられる。

[寺原和孝、五十川正記、安達悠、登内奎介、佐藤隆(東京品川病院)、森山彩野、高野智弘、西山紋恵、孫琳、小野寺大志、松村隆之、新海正晴(東京品川病院)、高橋宜聖]

2. インフルエンザウイルスに関する免疫研究

(1) A型インフルエンザウイルスへの交差防御抗体を誘導可能な新しいワクチン剤形に関する研究

ユニバーサルワクチン剤形の開発には、誘導標的となるヒト交差防御抗体の同定が必要である。これまでの研究においてA型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン抗原に広域に結合するヒト交差防御抗体レパトアを見出している。そこで、この抗体レパトアをヒト記憶B細胞より大規模モノクローナル化し、交差結合性を調べた。その結果、それらの中には全A型ヘマグルチニン抗原に結合する抗体クローンが存在することを明らかとした。同定した交差防御抗体クローンは、新規ユニバーサルワクチン剤形の有望な標的抗体となることが期待される。現在、この交差防御抗体クローンを選択的に誘導可能なワクチン剤形の開発を進めている。

[安達悠、登内奎介(研究生)、竹山春子(早稲田大学)、高橋宜聖]

(2) 複数のインフルエンザ亜型ウイルスを防御する新規抗体の特定

交差性B細胞の活性化を誘導しやすいヘマグルチニン抗原構造を持つワクチン剤形により、A型インフルエンザウイルス抗原に広く結合する防御抗体レパトアをこれまでに見出している。この抗体レパトアはウイルス中和能を示さないため、抗体Fc領域を介した感染防御を発揮している可能性が示唆された。そこでin vivo感染防御効果における抗体Fc領域の寄与を検証するためにFc変異型抗体を作製した結果、通常型抗体で見られた感染防御効果の消失を確認した。この抗体レパトアは、既知の交差抗体とは異なる抗原領域に結合する可能性が示唆されたことから、新規の交差防御抗体レパトアであることが期待される。

[登内奎介(研究生)、安達悠、森山彩野、竹山春子(早稲田大学)、高橋宜聖]

3. ノロウイルスに関する免疫研究

(1) ノロウイルス次世代ワクチンの開発に向けた交差抗体に関する研究

ヒトノロウイルスはGI, GII, GIVの遺伝子グループから成り、それらは更に数十に上る遺伝子型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遺伝子型をカバーする次世代ノロウイルスワクチンの開発が望まれている。本研究では次世代ノロウイルスワクチンのターゲットとなり得る、より広範なノロウイルス反応性を有する交差抗体の機能解析を行った。ノロウイルス感染特異的に誘導される広範なヒトノロウイルス交差反応性抗体の中には感染を増悪させる抗体依存性感染増強活性を有する抗体が含まれることを明らかにした。

[橋香奈、小野寺大志、高橋宜聖]

4. 肝炎ウイルスに関する免疫研究

(1) A型・E型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体の作製

経口感染由来の急性肝炎を起こす病原体としてA型・E型肝炎ウイルスが知られているが、本研究ではこれらウイルスに特異的なヒト型モノクローナル抗体を作製し、新たな治療法や診断法への応用に繋げることを目的としている。これまで、ワクチン接種者や抗体陽性健常者の末梢血から

分離した B 細胞を元に抗体遺伝子をクローニングし、組換えヒト IgG を作製した。抗原に対する結合性を ELISA で検証し、A 型・E 型肝炎ウイルス(HAV・HEV)それぞれに結合する 10 種類以上の抗体を樹立するに至っている。そして、これら HAV 特異的モノクローナル抗体の中に *in vitro* で非常に強い中和活性を示す抗体が存在することが判明した。現在、HAV 感染マウスモデルを用いた *in vivo* の中和活性について解析を進めている。一方、HEV 特異的モノクローナル抗体のウイルス中和活性については現在解析中である。

[寺原和孝、安達悠、小野寺大志、松村隆之、村松正道(ウイルス第二部)、浜口功(血液・安全性研究部)、高橋宜聖]

(2) B 型肝炎ウイルスに関する免疫研究

B 型肝炎ウイルス感染は肝不全や肝がんにつながる恐れがあり予防・治療法の開発が求められる。現在使用されている HBs 抗原ワクチンでは十分な抗体価が誘導されない場合があり、新たなワクチン抗原の開発が望まれる。本研究では昨年度に引き続き既往感染者末梢血由来の B 型肝炎ウイルス抗原認識メモリー B 細胞の検出技術の開発を行うとともに、産生される抗体の感染中和活性を検討した。B 型肝炎ウイルス感染中和活性を持つ抗体クローンを複数個単離し、それらの抗体遺伝子配列を同定することに成功した。これらの抗体のエピトープ解析を進めることで新たなワクチン抗原の発見につながる可能性が期待される。[森山彩野、孫琳、小野寺大志、加藤孝宣(ウイルス第二部)、鈴木亮介(ウイルス第二部)、由雄祥代(国立国際医療研究センター)、考藤達哉(国立国際医療研究センター)、高橋宜聖]

(3) B 型肝炎ウイルスに対する T 細胞応答の研究

B 型慢性肝炎に対して現在使用されている治療法は、病態の進展は抑制するが、ウイルス排除はほとんど期待できない。ウイルス排除に最も重要な役割を果たす細胞が HBV 特異的 CD8⁺T 細胞であるとされているが、これらは B 型慢性肝炎患者においては機能抑制の状態にある。本研究では、これら機能抑制状態にある T 細胞が、どのような遺

伝子発現パターンを示しているのかを、B 型持続感染マウスモデルを用いて検討した。その結果、機能抑制状態にある HBV 特異的 CD8⁺T 細胞では、I 型インターフェロン(IFN-I)シグナルが抑制されていること、また OX40 の発現が上昇していることを明らかにした。肝臓内で IFN-I シグナルを強力に誘導することで、HBV 特異的 CD8⁺T 細胞の機能性を誘導できた。さらに、HBV 特異的 CD8⁺T 細胞の OX40 シグナルを刺激することでも、機能性の誘導が認められた。B 慢性肝炎における HBV 特異的 CD8⁺T 細胞の機能抑制メカニズムをさらに解析することで、治療ワクチンの開発につながると期待される。

[河島圭(名古屋市立大学)、五十川正記、大西雅也(名古屋市立大学)、Ian Baudi(名古屋市立大学)、斉藤 聡(横浜市立大学)、中島淳(横浜市立大学)、藤田尚志(京都大学)、田中靖人(熊本大学)]

5. フラビウイルスに関する免疫研究

(1) ジカウイルスに関する免疫研究

ジカウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスは、東南アジア地域で共に流行している。そのため、ジカワクチンの開発に向けて、とくに他のフラビウイルスとの液性免疫の交差性に起因した抗体依存性感染増強のリスクを軽減したワクチンの開発研究が必要とされている。本研究では、ジカウイルスと他のフラビウイルスに交差するヒト抗体を網羅的に解析し、交差結合抗体パネルを作成した。そして、中和活性等の有無により複数のグループ分けを行い、今後のワクチン戦略を考える上で参考となる液性免疫に関する情報を収集した。

[Arnone Nithichanon(Khon Kaen 大学、タイ王国)、高野智弘、松村隆之、小野寺大志、林昌宏(ウイルス一部)、鈴木亮介(ウイルス二部)、Ganjana Lertmemongkolchai(Khon Kaen 大学、タイ王国)、高橋宜聖]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する免疫研究

(1) 非結核性抗酸菌感染患者におけるインターフェロン γ 自己抗体に関する研究

インターフェロン γ (IFN- γ) に対する自己抗体を保有し、

IFN- γ シグナルを阻害することによって、難治性の播種性非結核性抗酸菌感染症等を発症することが近年問題となっている。特にタイ北東部に於いては患者が多数発生し、播種性 *Mycobacterium abscessus* 感染症の遷延化、再燃が問題となっている。2016年にLinらにより抗IFN- γ 自己抗体の結合するエピトープがIFN- γ 分子のC末端であり、そのペプチド配列がアスペルギルス Noc2 タンパクと交差することが報告されたが、当該文献からもエピトープは複数あることが示唆されており、その詳細については不明である。現在我々は、タイ王国における患者検体・情報を解析して、新規エピトープの同定、交差抗原の同定、患者居住区域における原因抗原との接触状況調査による抗IFN- γ 自己抗体産生過程の解明を試みている。また、患者血漿とリコンビナントIFN- γ タンパク質を反応させた後に、IFN- γ のELISAを行うといった阻害ELISA法により、高感度かつ高特異度的に非結核性抗酸菌感染症の診断が行え、さらに非結核性抗酸菌感染症が活動性あるいは非活動性なのか判別可能なことを見出した。[Arnong Nithichanon (Khon Kaen 大学、タイ王国)、松村隆之、阿戸学 (感染制御部)、Ganjana Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学、タイ王国)、高橋宜聖]

2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する免疫研究

(1) 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に対する新規治療法開発に関する研究

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性の全身感染となる。また、劇症型感染を起こしたA群レンサ球菌の約6割には主要な毒素ストレプトリジンO等の産生抑制を解除する遺伝子変異が認められている。これまでガス壊疽菌群の一種、ウェルシュ菌のパーフリンゴリジンOに結合してその溶血活性を中和するモノクローナル抗体 (HS1, HS2, HS3) の中で、1) HS1 がA群レンサ球菌の主要な毒素ストレプトリジンOを中和すること、2) HS1 がヒト好中球への劇症型A群レンサ球菌感染モデルにおいて細胞死阻害効果を示すこと、3) HS1 が劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルにおいて予防および治療効果を発揮することを明らかにした。これらの結果はHS1投与が劇症型A群レンサ球菌感染症に対する補助的治療法として有用である可能性を示唆している。また、抗体療法と組み

合わせる新しい治療法の可能性を探るための基礎研究を行った。これまで劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルにおいて好中球減少を代償すると考えられたインターフェロン γ 産生未熟骨髄系細胞 (γ IMCs) による宿主防御機構の詳細は不明であったが、 γ IMCsによる宿主防御免疫の誘導にはToll様受容体 (TLR)2およびC型レクチン受容体Mincleによる菌体成分のシークエンシャル・センシングが重要であることを見出してきた。現在、本サブセットおよび他の免疫細胞による宿主防御機構における新たなサイトカインの関与について解析を進め、抗体療法とサイトカインの制御とを組み合わせることによる、さらに有効な治療法開発の可能性を模索している。

[高野智弘、松村隆之、西山紋恵 (協力研究員)、相内章 (感染病理部)、千葉丈 (感染病理部)、池辺忠義 (細菌第一部)、大西真 (細菌第一部)、吉澤定子 (東邦大学)、山崎晶 (大阪大学)、阿戸学 (感染制御部)、高橋宜聖]

III. 免疫機能に関する研究

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に関する免疫病態学的研究

HIV感染症においてCD4陽性T細胞の減少は最大の病因であるが、このCD4陽性T細胞の減少は感染後期 (エイズ発症期) で顕著であるものの、感染初期においても全身レベルで一過性の減少がみられる。しかしながら、感染初期に誘導される細胞死の特徴については不明な点が多い。そこで本研究では、HIV-1感染初期に誘導されるCD4陽性T細胞の細胞死の実態について、ヒト化マウスモデルで解析を行った。その結果、脾臓では増殖性感染が顕在化する前から細胞死が誘導されることを認めた。この死細胞集団ではcaspase-3/7陰性の非アポトーシス細胞が大半を占め、その中にはcaspase-1陽性パイロトーシス細胞やpMLKL陽性ネクロトーシス細胞も含まれていた。一方、アポトーシスの誘導促進は認められなかった。このような細胞死誘導と病態形成との関連について現在解析を進めている。

[寺原和孝、岩渕龍太郎 (研究生)、横田恭子 (客員研究員)]

2. ヒト化マウスを用いた免疫研究

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。本研究ではヒト化マウスのリンパ組織で分化した多様なヒト樹状細胞亜集団の同定とその性状・機能解析を進めている。これまで、ヒト化マウスのリンパ組織にはヒトと同等の性状を示す古典的樹状細胞 (cDC; conventional dendritic cell) が存在することを明らかにしてきたが、近年ヒトで同定された新たな樹状細胞亜集団である DC3 の存在については定かではない。DC3 は 2 型 cDC(cDC2) のマーカーである CD1c および CLEC10A を発現しているが、CD14 や S100A8 等の炎症関連分子も同時に発現していることが特徴である。そこで、ヒト化マウスの CD14+CD1c+細胞について解析を行った結果、表現型・遺伝子発現様式は cDC2 や単球とは異なり DC3 のそれらと類似した。また、CD14+CD1c+細胞は T 細胞のプライミング能を有する炎症性細胞集団であることも明らかとなり、DC3 と同義的な細胞集団であると考えられた。今後は、この亜集団と生体内の炎症反応の関連を明らかにすることで、この亜集団を標的とした新たな炎症制御の手法の開発に繋がることを期待される。
[岩渕龍太郎(研究生)、寺原和孝、竹山春子(早稲田大学)、横田恭子(客員研究員)、高橋宜聖]

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケクモ毒素中和モノクローナル抗体の研究

オーストラリア由来のセアカゴケグモは、1995 (平成 7) 年 9 月に大阪府で多数発見されて以来、現在では日本国内ほぼ全ての都道府県で観察されており、大きな社会問題となっている。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、ウマ抗毒素の保管・投与が行われているのが実情である。また、ウマ抗毒素の使用はアナフィラキシーの危険が常につきまとうため、別の治療法が望まれている。セアカゴケグモ毒素の主成分は α -ラトロトキシンという神経毒であり、これを中和できれば十分な治療効果が上げられると考えられるため、現在、ウマ抗毒素よりも安全性と有効性の高い治療用の α -ラトロトキシン特異的ヒトモノクローナル抗体の作製を進めている。[高野智弘、松村隆之、西山紋恵(協力研究員)、阿戸学(感染制御部)、高橋宜聖]

品質管理に関する業務

I. 国家検定

エンドトキシン試験:190 ロット

[寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛(非常勤職員)、高橋宜聖]

乾燥まむしウマ抗毒素:1 ロット

[高野智弘、松村隆之、高橋宜聖]

II. 抜き取り検査

エンドトキシン試験:6 ロット

[寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛(非常勤職員)、高橋宜聖]

III. 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)、標準まむし抗毒素(抗致死、抗出血)、まむし試験毒素(致死)
[高野智弘、松村隆之、高橋宜聖]

IV. 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おり、令和 2 年度は 1 件の申請品に対応した。この検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を進めている。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った。

[寺原和孝、五十川正記、高橋宜聖]

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。一方 IgM 型 HAV 検体については、国立病院機構の肝炎研究班に属する医療機関と、国内の肝炎患診療連携拠点病院に検体の譲渡を依頼し、令和 2 年度終了時点で合計 36 検体を収集するに至っている。

[寺原和孝、是永匡紹(国立国際医療研究センター)、八橋弘(国立病院機構長崎医療センター)、高橋宜聖]

国際協力関係業務

I. SARS-CoV-2 抗体 WHO 国際標準品制定のため、多国間共同研究に参加し、標準品候補の中和抗体価の値付けに貢献した。

[森山彩野、福士秀悦(ウイルス第一部)、前田健(獣医科学部)、高橋宜聖]

研修業務

I. 大学など教育機関における講義や研修

早稲田大学先進理工学部(10月5日、10月26日、12月7日)で免疫学講義を行った。[高橋宜聖]

名古屋市立大学医学部(1月12日、1月14日)でウイルス学講義を行った。[五十川正記]

早稲田大学先進理工学部(11月2日)で免疫学講義を行った。[松村隆之]

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。令和2年度の使用実績は、845回、2186.6時間であった。

[泉山枝里子(非常勤職員)、小野寺大志、高橋宜聖]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1). [Takano T](#), [Matsumura T](#), [Adachi Y](#), [Terahara K](#), [Moriyama S](#), [Onodera T](#), [Nishiyama A](#), Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, [Takahashi Y](#). Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan. *Int. Immunol.* 2021 Mar 31;33(4):241-247. doi: 10.1093/intimm/dxab005.
- 2). [Iwabuchi R](#), Ide K, [Terahara K](#), Wagatsuma R, [Iwaki R](#), Matsunaga H, [Tsunetsugu-Yokota Y](#), Takeyama H, [Takahashi Y](#). Development of an inflammatory CD14+ dendritic cell subset in humanized mice. *Front. Immunol.* 2021 Mar 15;12:643040. doi: 10.3389/fimmu.2021.643040.
- 3). Kawashima K, [Isogawa M](#), Onishi M, Baudi I, Saito S, Nakajima A, Fujita T, Tanaka Y. Restoration of type I interferon signaling in intrahepatically primed CD8+ T cells promotes functional differentiation. *JCI Insight.* 2021 Feb 8;6(3):e145761. doi: 10.1172/jci.insight.145761.
- 4). Zhou Y, [Takano T](#), Wang Y, Li X, Wang R, Wakatsuki Y, Nakajima-Adachi H, Tanokura M, Miyakawa T, Hachimura S. Intestinal regulatory T cell induction by β -elemene alleviates the formation of fat tissue-related inflammation. *iScience.* 2020 Nov 30;24(1):101883. doi: 10.1016/j.isci.2020.101883. eCollection 2021 Jan 22.
- 5). Takeshita M, Nishina N, [Moriyama S](#), [Takahashi Y](#), Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Masaki K, Ishii M, Saya H, Kondo Y, Kaneko Y, Suzuki K, Fukunaga K, Takeuchi T. Incomplete humoral response including neutralizing antibodies in asymptomatic to mild COVID-19 patients in Japan. *Virology.* 2021 Mar;555:35-43. doi: 10.1016/j.virol.2020.12.020. Epub 2021 Jan 6.
- 6). Yato K, [Onodera T](#), Matsuda M, [Moriyama S](#), Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, [Takahashi Y](#), Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. *J. Virol.* 2020 Dec 9;95(5):e01680-20. doi: 10.1128/JVI.01680-20.
- 7). [Terahara K](#), [Iwabuchi R](#), [Iwaki R](#), [Takahashi Y](#), [Tsunetsugu-Yokota Y](#). Substantial Induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model. *Microbes Infect.* 2020 Oct 10, 104767, 2021. doi: 10.1016/j.micinf.2020.10.003.
- 8). [Matsumura T](#), Nishiyama A, Aiko M, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, [Takahashi Y](#). An anti-perfringolysin O monoclonal antibody cross-reactive with streptolysin O protects against streptococcal toxic shock syndrome. *BMC Res. Notes.* 2020 Sep 5;13(1):419. doi: 10.1186/s13104-020-05264-2.
- 9). [Matsumura T](#), [Takahashi Y](#). The role of myeloid cells in prevention and control of group A streptococcal infections. *Biosafety and Health.* 2020 Sep; 2(3):130-

134. doi: 10.1016/j.bsheal.2020.05.006.
- 10). Tonouchi K, Adachi Y, Moriyama S, Sano K, Tabata K, Ide K, Takeyama H, Suzuki T, Takahashi Y. Stereotyped B-cell response that counteracts antigenic variation of influenza viruses. *Int. Immunol.* 2020 Sep 8;32(9):613-621. doi: 10.1093/intimm/dxaa038.
 - 11). Sugimoto-Ishige A, Harada M, Tanaka M, Tommy Terooatea, Adachi Y, Takahashi Y, Tanaka T, Peter D Burrows, Hikida M, Takemori T. Bim establishes the B cell repertoire from early to late in the immune response. *Int. Immunol.* 2020 September 5. doi: 10.1093/intimm/dxaa060
 - 12). Takano T, Kotaki R, Park J, Yoshida T, Wakatsuki Y, Tanokura M, Miyakawa T, Takahashi K, Nakajima-Adachi H, Hachimura S. Age-dependent decrease in the induction of regulatory T cells is associated with decreased expression of RALDH2 in mesenteric lymph node dendritic cells. *Front. Immunol.* 2020 Aug 11;11:1555. doi: 10.3389/fimmu.2020.01555. eCollection 2020.
 - 13). Kabata H, Flamar AL, Mhlaköiv T, Moriyama S, Rodewald HR, Ziegler SF, Artis D. Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal. Immunol.* 2020 Jul;13(4):626-636. doi: 10.1038/s41385-020-0266-x.
 - 14). Nithichanon A, Chetchotisakd P, Matsumura T, Takahashi Y, Ato M, Sakagami T, Lertmemongkolchai G. Diagnosis of NTM active infection in lymphadenopathy patients with anti-interferon-gamma auto-antibody using inhibitory ELISA vs. indirect ELISA. *Sci. Rep.* 2020 Jun 2;10(1):8968. doi: 10.1038/s41598-020-65933-x.
 - 15). Han K, Song H, Choi CW, Park S, Kang YS, Jung K, Lee BH, Takahashi Y, Matsumura T, Yamamoto A, Kim YJ, Jee S, Kim J. Standardization of the first Korean national reference standard for snake (*Gloydius brevicaudus*) antivenom. *Toxicol. Res.* 2020 Apr 14; 36(4):407-413. doi: 10.1007/s43188-020-00047-0.
 - 16). Li X, Miyakawa T, Takano T, Nakajima-Adachi H, Tanokura M, Hachimura S. Induction of oral tolerance by pepsin-digested gliadin retaining T cell reactivity in a mouse model of wheat allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020;181(6):446-455. doi: 10.1159/000506945. Epub 2020 Apr 16.
 - 17). Moriyama S, Adachi Y, Tonouchi K, Takahashi Y. Memory B Cells in Local and Systemic Sites. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1254:55-62. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_5.
 - 18). Flamar AL, Klose CSN, Moeller JB, Mhlaköiv T, Bessman NJ, Zhang W, Moriyama S, Stokic-Trtica V, Rankin LC, Putzel GG, Rodewald HR, He Z, Chen L, Lira SA, Karsenty G, Artis D. Interleukin-33 Induces the Enzyme Tryptophan Hydroxylase 1 to Promote Inflammatory Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):606-619.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.02.009.
 - 19). Kuraoka M, Adach Y, Takahashi Y. Hide and seek: interplay between influenza viruses and B cells. *Int. Immunol.* 2020 April 18. doi: 10.1093/intimm/dxaa028
 - 20). Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*. 2021 Mar 18. doi: 10.1111/tan.14256. Online ahead of print. PMID: 33734601
 - 21). Uemura K, Sasaki M, Sanaki T, Toba S, Takahashi Y, Orba Y, Hall WW, Maenaka K, Sawa H, Sato A. MRC5 cells engineered to express ACE2 serve as a model system for the discovery of antivirals targeting SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2021 Mar 8;11(1):5376. doi: 10.1038/s41598-021-84882-7. PMID: 33686154
 - 22). Son Y, Cheon I, Wu Y, Li C, Wang Z, Chen Y, Takahashi Y, Dent AL, Kaplan MH, Fu Y, Taylor JJ, Cui W, Sun J. Tissue-resident CD4+ T helper cells assist the development of protective respiratory B and CD8+ T cell memory responses. *Sci. Immunol.* 2021 Jan 8;6(55):eabb6852. doi: 10.1126/sciimmunol.abb6852.
 - 23). 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. An influenza HA stalk

reactive polymeric IgA antibody induced by intranasal inactivated influenza vaccine exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0245244. doi: 10.1371/journal.pone.0245244.

- 24). Ohmi Y, Nishikaze T, Kitaura Y, Ito Y, Yamamoto S, Sugiyama F, Takahashi Y, Takeda A, Kawahara T, Furukawa K, Furukawa K. Majority of alpha2,6-sialylated glycans in adult mouse brain exist in O-glycans: SALSA-MS analysis for knockout mice of alpha2,6-sialyltransferase genes. *Glycobiology* 2020 Nov 25; cwaal05. doi: 10.1093/glycob/cwaa105. Online ahead of print.
- 25). Shibata T, Makino A, Ogata R, Nakamura S, Ito T, Nagata K, Terauchi Y, Oishi T, Fujieda M, Takahashi Y, Ato M. Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas6/Axl-mediated macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2020 Jun 1;130(6):3021-3037. doi: 10.1172/JCI125505. PMID: 32364537

2. 和文発表

- 1). 五十川正記. HBV に対する宿主免疫応答. *ファルマシア*. Vol. 56 No. 12. 2020. doi: 10.14894/faruawpsj.56.12_1089, 最前線 (2020年12月発行)

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1). Takahashi Y. SARS-CoV-2 immunity and therapeutics. Virtual Workshop on COVID-19 (U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program and the Philippines Department of Science and Technology.) 2021年2月25日(オンライン)
- 2). Ishii H, Terahara K, Nomura T, Tokusumi T, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Matano T. 2021. Anti-Env antibody-independent protection of repeated intrarectal low-dose SIVmac239 challenges in rhesus macaques by vaccination inducing Gag/Vif-specific CD8+ but not CD4+ T cells. 4th HIV Research for Prevention Conference. (オンライン1月)
- 3). Isogawa M. Type 1 IFN signaling suppresses the unfolded protein response and induces ER stress-associated cell death. U.S.-Japan Cooperative Medical

Sciences Program (USJCMSP) Hepatitis Panel Mini-symposium on Animal Models for Hepatitis Virus Infections (オンライン11月)

- 4). Baudi I, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka Y. Suppression of intrahepatic hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevents interferon mediated liver injury, Poster, The Liver Meeting Digital Experience, American Association for the Study of Liver Diseases (アメリカ11月)

2. 国内学会

- 1). 高橋宜聖 第49回日本免疫学会学術集会(オンライン) Review Talk and Panel Discussion: Current Status and Mystery of COVID-19 (オンライン12月)
- 2). 高橋宜聖 免疫研究を基軸にしたワクチン研究 日本食品免疫学会オンラインシンポジウム 2020年11月18日
- 3). Matsumura T, Nishiyama A, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, Takahashi Y. An anti-PFO monoclonal antibody cross-reactive with SLO protects against STSS. 第94回日本細菌学会総会 (オンライン3月)
- 4). 五十川正記, 河島圭吾, 田中靖人. HBV 特異的 CD8+T 細胞の OX40 シグナル刺激による持続的な HBs 抗原抑制, 第28回日本消化器関連学会週間 (神戸11月)
- 5). 阿戸学, 松村隆之. 感染制御における抗体医薬の現状と未来. 第90回日本感染症学会西日本地方学術集会、第63回日本感染症学会中日本地方学術集会、第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同開催 (福岡11月)
- 6). 松村隆之、吉澤定子、池辺忠義、山崎晶、阿戸学. 劇症型 A 群レンサ球菌感染制御におけるシーケンシャル・センシング機構の役割. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (東京8月)
- 7). 吉澤定子、松村隆之、池辺忠義、館田一博、阿戸学. 宿主サイトカイン応答からの考察. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (東京8月)
- 8). 阿戸学、松村隆之、池辺忠義. 劇症化病態の解明に向けて. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (東京8月)

知的財産権の出願・登録状況