

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 12 名で、内訳は部長 1 名、室長 4 名、主任研究官 6 名、研究員 1 名である。戸山庁舎に 10 名の職員と再任用職員 1 名、村山庁舎に 2 名の職員が在籍している。阿部 賢治は平成 26 年度より再任用職員として部の業務等に貢献した。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 秀樹と主任研究官の相内 章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齋藤 典子と片岡 紀代が、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。戸山では奥田 薫と小林 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. ヘルペスウイルス感染症に関する研究
4. インフルエンザ感染症に関する研究
5. エイズの合併症に関する調査
6. 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
7. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

II. ウイルス感染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(JC 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. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法に関する研究
5. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究
6. ピコルナウイルスに関する研究
7. HIV に関する研究
8. 狂犬病に関する研究
9. 風疹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

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

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

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

(2) 不明脳炎症例の臨床検体からの原因ウイルスの網羅的検索

国際協力関係業務

臨床的あるいは病理学的検索にて原因病原体が明らかでなく、不明脳炎として感染病理部に解析依頼のあった剖検脳及び生検脳 22 例の臨床検体より核酸を抽出し、感染病理部で独自に開発した multivirus real-time PCR にて 163 種類の既知のウイルスについて網羅的解析を行った。5 例において原因ウイルスと考えられる病原体が検出され、内訳は単純ヘルペスウイルス 4 例、日本脳炎ウイルス 1 例であった。通常検索で診断困難な不明脳炎症例において、multivirus real-time PCR による網羅的ウイルスの検索は、原因ウイルスの同定に高い有用性をもつと考えられた。(高橋 健太、福本 瞳[協力研究員]、鈴木忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹)

業績

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。2014 年度、人体由来検体数は 171 症例であった。検索の結果、先天性サイトメガロウイルス 1 例、JC ウイルス 6 例、メルケルウイルス感染症 5 例、重症熱性血小板減少症候群ウイルス 9 例やヘルペスウイルス 1 型感染症、他アスペルギルスやペニシリウム・マルネフィイなど真菌によ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、長谷川 秀樹)

3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究

DRESS 症候群患者でのヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の感染細胞の同定

薬剤過敏症のひとつである DRESS 症候群では HHV-6 が再活性化することが知られているが、われわれは DRESS 症候群の剖検例のリンパ節内に HHV-6 感染細胞を同定し、蛍光免疫二重染色などにより、HHV-6 感染細胞が制御性 T 細胞であることを明らかにした。HHV-6 の制御性 T 細胞への感染が DRESS 症候群の病態に深く関与することが示唆された。(峰 宗太郎、鈴木 高祐[聖路加国際病院]、佐藤 由子、福本 瞳、片岡 紀代、井上 直樹[岐阜薬大]、大林 千穂[奈良県医大]、長谷川 秀樹、佐多 徹太郎[富山衛研]、深山 正久[東大病理]、片野 晴隆)

2. 感染症の診断に関する研究

(1) 病理切片上での in situ 核酸検出法の検討

我々が開発した迅速・簡便化 in situ hybridization AT tailing (ISH-AT) 法と市販の分岐 DNA プローブを用いた方法 (bDNA-ISH 法) では、どちらも 40 塩基長のオリゴヌクレオチドプローブを用いているが、プローブ 1 個が検出する感度は ISH-AT 法の方が高い。標的核酸の塩基長が長く、細胞中のコピー数が少ない場合は bDNA-ISH 法が有効である場合があった。市販されている bDNA-ISH 法である QuantiGene ViewRNA ISH 法 (ベリタス社) と RNAscope 法 (コスモバイオ) では、後者の方が S/N 比が優れていた。(中島 典子、佐藤 由子、長谷川 秀樹)

4. インフルエンザ感染症に関する研究

インフルエンザウイルス感染に併発する急性呼吸器症候群 (ARDS) の発症機序に関する病理学的解析
パンデミック時とパンデミック終息後の A/H1N1pdm09-ARDS の剖検例を病理学的に解析し、比較検討した。その結果、パンデミック終息後の ARDS では肺胞上皮細胞にウイルス抗原はほとんど

検出されず、ウイルス性肺炎による ARDS ではなく、全身性の敗血症 (Sepsis) や DIC が誘因となった ARDS であると推測された。インフルエンザの重症化因子としてウイルス性肺炎による ARDS 以外に、全身性の炎症反応が要因である ARDS も合わせて考える必要があることがわかった。(中島 典子、佐藤由子、長谷川 秀樹)

5. エイズの合併症に関する調査

(1) エイズに合併する悪性リンパ腫の組織分類に関する調査

日本のエイズ関連リンパ腫症例を WHO 分類第 4 版により病理組織学的に再分類した。207 例を検討した結果、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (50%)、バーキットリンパ腫 (28%) につづき、形質芽細胞性リンパ腫、primary effusion lymphoma、ホジキンリンパ腫などが見られた。近年ではバーキットリンパ腫が増加していた。(片野 晴隆、大田 泰徳 [東大医科研]、比島 恒和 [駒込病院]、望月 眞 [国立国際医療研究センター、杏林大学]、児玉 良典 [大阪医療センター]、森谷 鈴子 [名古屋医療センター]、岡田 誠治 [熊本大学] らとの共同研究)

(2) エイズ剖検例における日和見感染と悪性腫瘍に関する調査

東京、大阪の主要なエイズ拠点病院 4 病院で 1985 年から 2012 年までに剖検された 225 例を対象に日和見感染症および腫瘍の頻度、発症部位などを調査した。頻度の高い感染症はサイトメガロウイルス感染症 (63%)、ニューモシテリス肺炎 (29%) で、非ホジキンリンパ腫はエイズ剖検例の 3 割、カポジ肉腫も 15% 程度に認められた。肝癌や肺癌など、エイズ指標疾患に含まれない癌が ART 導入者で増加していた。(片野 晴隆、比島 恒和 [駒込病院]、望月 眞 [国立国際医療研究センター、杏林大学]、児玉 良典 [大阪医療センター]、安岡 彰 [大村市民病院] らとの共同研究)

6. 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) カンボジアにおける HCV ゲノタイプ分布の解析
カンボジアにおける HCV の疫学とウイルスゲノタイプの分布に関しては、不明な点が多い。プノンペン地区を中心に、HCV 感染が確認された 172 例を対象に、ゲノタイプ分布を検討した。HCV NS5B 領域の塩基配列を決定し、ゲノタイプを同定した。結果は 1a (2.3%)、1b (39.5%)、2a (2.9%)、6a (2.9%)、6c (1.7%)、6e (30.8%)、6f (12.8%)、6p (2.3%)、6q (1.2%)、6r (0.6%)、6s (0.6%) であった。この成績から、カンボジアでの主要な HCV ゲノタイプは 1b、6e であり、またゲノタイプ 6 型バリエーションが全体の 53% を占めていることが明らかとなった。この所見は、隣国ベトナムの南部地域 (ホーチミン) における分布パターンと類似していた。東南アジアに特異的に流行するゲノタイプ 6 型に属す HCV のルーツを探るため、全長シーケンスを含む詳細な解析を、現在検討中である。(阿部 賢治 [再任用職員]、Van Hung Pham [ホーチミン医科薬科大学医学部分子バイオメディスン：ベトナム])

(2) ベトナムで集団発生した風疹の分子疫学的特徴

2011~2012 年にかけて、ベトナム南部地域で集団発生した風疹の分子疫学的特徴を解析した。臨床的に風疹疑いの患者 130 例 (妊婦 110 例、新生児・胎児 20 例) を対象とした。PCR 法にて風疹ウイルス RNA が妊婦の羊水中には 110 例中 103 例 (93.6%)、新生児・胎児の咽喉ぬぐい液には 20 例中 20 例で陽性を示した。更に、新生児・胎児の胎盤からも全例でウイルス RNA が検出された。新生児・胎児では全例で白内障が観察された。PCR 陽性を示した 24 例を対象に、E1 遺伝子の塩基配列を決定し、分子系統樹解析からゲノタイプを同定した結果、全例でゲノタイプ 2B に属した。興味あることに、今回分離されたゲノタイプ 2B ベトナム株は他の 2B 株から離れた位置に独立したクラスターを形成したことから、ベトナム国内では独自の土着風疹ウイルスが長い間流行を繰

り返していることが推察された。また、日本国内で 2011 年に分離された一部の風疹ウイルス株がベトナム株と同一のクラスターに属したことから、ベトナム由来のウイルスが国内に入ってきていることが推察された。(阿部 賢治[再任用職員]、Thong Van Nguyen[フン・ブン病院病理部:ベトナム]、Van Hung Pham[ホーチミン医科薬科大学医学部分子バイオメディスン:ベトナム])

(3)ベトナムハノイ国立小児病院 PICU 死亡例の病理解析

麻疹に併発した重症肺炎で死亡した 19 例の死後バイオプシー、ないしネクロプシーにより採取した肺組織を解析した。11 例で FFPE 肺組織中のウイルスゲノムの網羅的検索を行ったが、麻疹ウイルス(2 例)のほか、アデノウイルス(7 例)とサイトメガロウイルス(2 例)が検出された。組織病変は硝子膜の形成、間質の浮腫・水腫、肺腔内及び間質への細胞浸潤、線維化像、出血・壊死像などがみられた。麻疹ウイルスの封入体が 1 例にアデノウイルスの封入体は 12 例にみられ、免疫組織化学でアデノウイルス抗原が陽性であった。グラム染色陽性の細菌および好中球の浸潤像がみられた例もあった。塩基配列解析によりアデノウイルスは 7 型であった。麻疹肺炎は麻疹の致命的合併症の 1 つであるが、肺炎の原因は麻疹ウイルス単独あるいは複数のウイルス・細菌感染であることが知られている。病日の長かった例では細胞性免疫の低下がみられ、重症肺炎の原因となるアデノウイルス 7 型が重感染したため致命的になったことが明らかにされた。(中島 典子、Hoang Ngoc Thach[ハノイ国立小児病院:ベトナム]、佐藤 由子、長谷川 秀樹)

7. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

重症熱性血小板減少症候群剖検例の病理学的解析

新しい感染症である SFTS の有効な予防・治療法を確立するためには、その病態形成機構を正しく理解する必要がある。そのためには、ヒト症例の病理

学的解析が必要不可欠である。国立感染症研究所感染病理部で、これまでに 15 例の剖検例について病理解析を行った結果、①大型リンパ球の浸潤が目立つ壊死性リンパ節炎、②節外臓器への大型リンパ球浸潤、③著しい血球貪食が 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大型リンパ球で増殖していると考えられた。SFTS が発見されてから 2 年以上が経過するが、未だに SFTS 症例の病理解析の報告は日本からの数例に留まり、SFTS の病理と病態との関連について明らかにするためには更なる症例の検索が必要と考えられる。(鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、中島 典子、永田 典代、長谷川 秀樹)

II. ウイルス感染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

フマギリンによる KSHV 再活性化スイッチ蛋白誘導

抗血管新生薬フマギリンは血管内皮細胞の p53 シグナル活性化→p21 蛋白誘導→G1 期停止の機構により血管新生を阻害する。フマギリンによる KSHV 再活性化スイッチ蛋白 RTA の発現誘導が同様のメカニズムによるのか検討するため、p53 応答配列を持つルシフェラーゼレポーターベクターを用いてルシフェラーゼアッセイを行った。KSHV 感染細胞株 TY-1, BCBL-1 いずれにおいても p53 活性化は認められなかった。RTA 誘導は血管新生阻害と異なる機序によると考えられる。(菅野 隆行、上原 妙子[協力研究員]、福本 瞳[協力研究員]、片野 晴隆、長谷川 秀樹)

2. ポリオーマウイルス(JC ウイルス)に関する研究

ヴァイロポリンに対する内因性ウイルス感染制御因子探索と抑制機構の解明

進行性多巣性白質症はポリオーマウイルスである JC ウイルスが免疫不全を契機に中枢神経系のオリゴデンドロサイトに感染し、同細胞を障害する事により脱髄病減が形成され発病すると考えられている。これまでの研究により、我々は JC ウイルスのコードす

る Agno という小さなタンパク質がヴァイロポリンとして機能する事を見出した。さらに Agno のヴァイロポリン機能は宿主因子との直接結合により制御されていることを発見した。Agno のヴァイロポリン機能は細胞膜の透過性を変化させることによりウイルス増殖の最終ステップである細胞破壊と子孫ウイルス放出に深く関与しており、Agno による何らかの細胞障害機構があるはずであるが、Agno 単独発現では明らかな細胞変性は認められず、宿主内にはヴァイロポリンによる細胞障害を抑制する機構が内在されており、ウイルス感染による細胞障害には他のウイルス因子が協調的に作用すると考えられている。そこで、JC ウイルスによる細胞障害に関与するウイルス因子を同定するために PML の脳組織病変を用いてウイルスタンパク質の発現とウイルス増殖との関係を解析した。その結果、Agno と VP2/3 の共発現が病態進行に関与している可能性が示唆された。(鈴木 忠樹、高橋 健太、大場 靖子[北海道大学]、長谷川 秀樹、澤 洋文[北海道大学])

3. 重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究

(1) ヒト CD26 発現マウス培養細胞における MERS-CoV 感染性の検討

ヒト CD26 を発現させた NIH3T3 細胞に MERS-CoV を感染させると、感染 1 日目からウイルスの増殖が確認された。感染量は VeroE6 細胞に MERS-CoV を感染させた場合より低かったが、ヒト CD26 が発現していない NIH3T3 細胞では、ウイルス増殖が全く見られなかったため、レセプターが発現していれば、マウス細胞で MERS-CoV は感染、増殖が可能であると確認された。(岩田 奈織子、鈴木 忠樹、竹田 誠[ウイルス第三部]、長谷川 秀樹、永田 典代)

(2) ヒト CD26 とマウス CD26 cDNA キメラ体を発現させたマウス培養細胞での MERS-CoV 感染の検討

作製したキメラ体を NIH3T3 細胞に発現させ、MERS-CoV を感染させた。aa273-340 をヒト型に置換したキメラ体はヒト CD26 を発現させた場合と同等の感染性および増殖性を獲得した。aa279-340 の領域でヒトとマウスのアミノ酸配列を比較した場合、相関性が低い aa273-290 または aa326-340 部位をそれぞれヒト型に置換したキメラ体の感染性は、aa273-290 置換型では、ほとんど感染性を示さなかったが、aa326-340 置換型はヒト CD26 を発現させた場合と同等のウイルス価を得た。この結果から、aa326-340 の配列をヒト CD26 cDNA に置換することにより、MERS-CoV に対して感染性を獲得できると考えられた。(岩田 奈織子、鈴木 忠樹、竹田 誠[ウイルス第三部]、長谷川 秀樹、永田 典代)

(3) MERS-CoV に対する動物モデル作製

中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)の病原性と病態の解明、治療法の検討を最終目的として感染動物モデルの開発を試み、MERS-CoV のレセプターであるヒト Dipeptidyl peptidase 4 (hDPP4) を導入した遺伝子改変マウスの作製に着手した。(岩田 奈織子、岡村 匡史[協力研究員]、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、永田 典代)

(4) ラットの MERS-CoV 感受性について

5 週齢および半年齢の F344 ラットに MERS-CoV を 2 週間おきに 2 回経鼻接種し、感染後の中和抗体価産生について調べた。ウイルス 1 回接種後 12 日では、5 週齢も半年齢のラットも中和抗体の上昇が見られなかった。しかし、2 回感染後 14 日で、半年齢のラットの血清で中和抗体が存在した。半年齢ラットはワクチンの抗体誘導効果を調べるのに、有用な動物である可能性が示唆された。(岩田 奈織子、福士 秀悦 [ウイルス第一部]、福間 藍子 [ウイルス第一部]、鈴木 忠樹、佐藤 由子、竹田 誠[ウイルス第三部]、田代 真人[インフルエンザウイルス研究センター]、長谷川 秀樹、永田 典代)

4. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感 染症の疫学、診断・予防法に関する研究

昨年度に引き続き、Saasa らが作出したハンタウ
イルスのヌクレオカプシドタンパクに対する 6 種類
のモノクローナル抗体 (Saasa et al., 2012) と 1 つの市販
抗体の免疫組織化学法における有用性を検討した。
鑑別診断に必要な、同科の SFTS ウイルス、重症肺
炎を引き起こす SARS コロナウイルスとの交差反応
性を検索した。その結果、いずれの抗体も二つのウ
イルスに対して交差反応性はなく、特異的にパラ
フィン包埋組織上のハンタウイルス抗原の検出が可
能なことが判明した。(永田 典代、荻和 宏明[北海
道大学大学院])

5. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチン の安全性評価における病理学的研究

オルソポックスウイルス感染症の重症化の宿主側
要因を明らかにすることを目的とする。今年度はサル
痘ウイルスのマウス感染実験系の基礎検討を開始
した。その結果、サルに対して強い病原性を発揮し
た二つのサル痘ウイルス分離株は、BALB/c に対して
殆ど病原性を発揮しなかった。(永田 典代、佐藤 由
子、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、佐多 徹太郎、長谷川
秀樹、西條 政幸[ウイルス第一部]、森川 茂[獣医科
学部])

6. 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

Saffold virus の病原性を明らかにすることを目的
として、無菌性髄膜炎由来あるいは上気道炎由来の
分離株をカニクイザルに静脈内接種し、その病態・
病理像を検討した。その結果、いずれの分離株接種
群においても中和抗体価の上昇を示し、上気道炎由
来株接種群では、接種後の血液、咽頭・直腸拭い液
でウイルスゲノムが陽性となり、一過性の後肢の握
力低下を示した。これらの個体の接種 10 日目の病理
解析では、一部の個体で軽度の髄膜炎所見が観察さ

れ、弱い神経病原性を有すると考えられた。引き続
き解析を行っている。(小谷 治[研究生]、山田 祥平
[実習生]、永田 典代、鈴木 忠樹、岩田 奈織子、佐
藤 由子、長谷川 秀樹、清水 博之[ウイルス第二部]、
細見 卓司[高知県衛生研究所]、塚越 博之[群馬県衛
生研究所])

(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

出生後早期のコクサッキーウイルス B 群感染症の
発症病理には不明な点が多い。臨床分離株 11 株の新
生仔マウスにおける神経病原性を検討したところ、
これらの分離株は、プロトタイプ株の Ohio-1 株と同
様に水頭症様外観を引き起こすが、Ohio-1 株に比べ
て強い神経病原性と骨格筋への親和性を発揮した。
それは、由来する患者の臨床症状に全く相関しなかつ
た。(潮田 和佳[実習生]、小谷 治[研究生]、岩田
奈織子、永田 典代、長谷川 秀樹、清水 博之[ウイ
ルス第二部]、吾郷 昌信 [長崎県環境保健研究セン
ター]、飯塚 節子[島根県保健環境科学研究所])

7. HIV に関する研究

(1) 新規抗ウイルス宿主因子 MARCH8 による HIV-1 感染抑制機構の解明

MARCH ファミリー蛋白のひとつ MARCH8 は種々
の宿主膜蛋白をダウンレギュレートする機能を有す
る。昨年度、我々はこの蛋白が抗 HIV-1 活性を有す
るを見出した。今回、我々は、MARCH8 が HIV-1
複製前期しかもウイルスエントリーの段階を強力に
ブロックすること、それは MARCH8 とエンベロープ
蛋白との相互作用を介したウイルス粒子への取り込
み抑制に依ることが明らかになった。更に MARCH8
を高発現しているマクロファージにおいて
MARCH8 をノックダウンした結果、そこから産生さ
れたウイルスの感染性の著しい上昇が認められた。
このことからマクロファージにおける内因性発現レ
ベルの MARCH8 はウイルスの感染性を低下させる
のに十分な量であることが分かった。本研究成果は、

MARCH8 が APOBEC3G、TRIM5 α 、BST-2/tetherin、SAMHD1 及び MX2 に続く第 6 番目の主要抗ウイルス宿主因子であることを示すものである。(多田 卓哉[流動研究員]、張 延昭[研究生・東京医科歯科大]、小山 貴芳[協力研究員]、山岡 昇司[東京医科歯科大]、藤田 英明[長崎国際大]、徳永 研三)

(2) HIV-1 複製前期の抑制に関わる IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子群の解析

I 型インターフェロン (IFN) 処理によりマクロファージにおいて HIV-1 複製前期のウイルス感染が強く抑えられる。我々は主要抗ウイルス宿主因子と、既知の 15 種類の IFN 誘導性遺伝子のうち、IFN- α 刺激後に著しい発現上昇が認められた 6 遺伝子を候補遺伝子として同定した。各候補遺伝子の安定発現及びノックダウン細胞株を作製して感染実験を行った結果、安定発現細胞株では、いずれの候補蛋白においてもある程度の感染抑制が認められた。ノックダウン細胞株では、特に IFITM ファミリーのサイレンシングで顕著な抑制解除が観察された。この結果から、IFN 誘導による感染抑制は、単独の宿主因子ではなく 3 種類の IFITM 蛋白を中心とした複数の抗ウイルス宿主因子による相加または相乗効果である可能性が考えられた。(張 延昭[研究生・東京医科歯科大]、多田 卓哉[流動研究員]、山岡 昇司[東京医科歯科大]、徳永 研三)

8. 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。2006 年に本邦で報告された輸入狂犬病症例から分離された野生株(街上毒)を用いて *in vivo* および *in vitro* の感染実験系を構築した。*In vitro* における街上毒狂犬病ウイルス抗原の局在は固定毒とは大きく異なっていることが明らかとなった。また、マウスを用いた *in vivo* 感染実験において、脳内接種では固定毒株に比べ病態進行が緩徐であった。末梢感染では、固定毒では発症に至る個体が少ないのに比べ、街上毒ではすべてが発症した。固定毒と

街上毒ではウイルスの生活環に大きな違いが存在することが示唆された。(飛梅 実、佐藤 由子、Kieu Anh[ベトナム・NIHE 研究所])

9. 風疹ウイルスに関する研究

先天性風疹ウイルス感染症の病理学的解析

先天性風疹症候群の疑いで胎児が稽留流産した母の胎盤について風疹ウイルスの検索をした。ウイルス RNA が臍帯と絨毛で検出され、免疫組織化学で絨毛の切片上に風疹ウイルス抗原が検出された。陽性細胞は蛍光二重免疫組織化学により CD68 陽性細胞で、Hofbauer 細胞であることが示唆された。(中島 典子、佐藤 由子)

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) 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの開発

ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会承認のもと、健康成人ボランティアを募り、2012/13 シーズンのインフルエンザワクチンにおいて、現行の皮下ワクチン接種(1 回)、現行ワクチン同様ウイルス株毎に接種あたり 15 μ g HA を含む 3 価不活化全粒子ワクチンを用いた経鼻ワクチン接種(CVP 有無、3 週間隔で 2 回)により誘導される血清ならびに鼻腔洗浄中の抗体応答を比較した。ワクチン接種後における血清の HI 抗体および中和抗体応答の幾何平均値の上昇倍率は、CVP 添加経鼻ワクチン 2 回接種群と現行ワクチン 1 回接種群で同等であった。また、鼻腔洗浄液の中和抗体応答は、経鼻ワクチン接種群のみで認められ、CVP 添加群で高い傾向にあった。経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの 2 回接種は、現行ワクチン 1 回接種と同等の血清抗体応答に加えて、上気道粘膜上への中和抗体応答を誘導することが示された。(相内 章[併任]、鈴木 忠樹、池田 千将[研究生]、川口 晶[協力研究員]、泉地 恭輔[研究生]、浅沼 秀樹[併任]、田村 慎一[客員研究員]、小

田切 孝人*、田代 真人*、長谷川 秀樹、* ; インフルエンザウイルス研究センター)

(2) 合成二本鎖 RNA uPIC をアジュバントとする経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発

不活化抗原を用いた経鼻ワクチンは免疫誘導能が低いことから、粘膜アジュバントの添加が必要となる。これまでの研究により合成二本鎖 RNA にアジュバント活性があることがわかっているが、品質管理と副作用の問題からヒトでの使用は困難であると考えられている。最近、この副作用の問題を解決するために Poly IC の塩基長を制御した非均等構造を有する合成 2 本鎖 RNA uPIC の開発が報告されている。uPIC は鎖長を短くすることにより毒性を低減させ、さらに保管条件による鎖長変化も起こしにくく品質安定性が高いなど、医薬品製剤として適した特徴を有している。本研究では、経鼻不活化インフルエンザワクチンにおける uPIC の粘膜アジュバント活性を検討した。その結果、uPIC をアジュバントとして用いることで鼻腔領域のウイルス感染を防御することが可能であることが明らかとなった。(大原 有樹 [研究生]、鈴木 忠樹、齊藤 慎二 [研究生]、寺内 芳彦 [協力研究員]、相内 章 [併任]、中野 哲郎 [協和発酵バイオ株式会社]、長谷川 秀樹)

(3) 経鼻インフルエンザワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特性解析

経鼻インフルエンザワクチンの有効性と優位性を科学的に証明するため、ヒトにおいて経鼻インフルエンザワクチンにより誘導された抗体産生細胞(形質細胞)からモノクローナル抗体を作製し、誘導される抗体の詳細な性状解析を目的とした。その結果、経鼻ワクチンにより誘導される抗体のアイソタイプは血中の形質細胞においても、IgA が最も多い傾向であった。作製したヒトモノクローナル抗体のいくつかは HA 結合活性ならびに中和活性を有していた。特に、IGHV1-69 遺伝子座由来の可変領域を有するモノクローナル抗体の一部には、A (H5N1) 及び

A (H1N1) pdm09 の両株に対する中和活性が認められた。以上から、経鼻ワクチンにおいても注射型ワクチンと同様に遺伝子座 IGHV1-69 を有する抗体産生細胞が誘導され、同細胞から産生される抗体は中和活性が高いことが示唆された。(齊藤 慎二 [研究生]、Elly van Riet [協力研究員]、相内 章 [併任]、鈴木 忠樹、高橋 宜聖 [免疫部]、小田切 孝人*、田代 真人*、長谷川 秀樹、* ; インフルエンザウイルス研究センター)

(4) 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの臨床開発に向けた研究

季節性インフルエンザに対する不活化全粒子経鼻ワクチンの臨床応用を目指している。当シーズは、国内で承認済みの注射型インフルエンザワクチンと比較して接種の簡便性と粘膜免疫誘導効果の点で優れており、米国・欧州で認可済みの生インフルエンザウイルス経鼻ワクチンと比較してインフルエンザ症状発症が無いことを含む安全性の点で優れていると考えられる。ワクチンによる簡便性、安全性、感染防御能および交叉防御能に優れた当シーズの予防ワクチンとしての実用化は、季節性インフルエンザウイルスの流行抑制に大きく貢献すると期待される。そこで、安全性確認を目的とする臨床試験第 I 相の実施を目指し、既承認の不活化全粒子抗原と粘膜付着性添加物 CVP を混合した不活化全粒子インフルエンザワクチンの前臨床試験、接種デバイス開発、製剤規格試験の検討および PMDA との薬事戦略相談を行った。(長谷川 秀樹、相内 章 [併任]、鈴木 忠樹、今井 浩三*、長村 文孝*、柄澤 麻紀子*、俣野 哲朗*、* ; 東京大学)

(5) 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの臨床開発に向けた臨床開発計画案と治験実施計画書案の作成

既に認可済みのワクチン製剤を従来の注射による皮下接種から経鼻投与へ投与経路を変更した経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンには、高い有効

性が期待できる。本剤を実用化するためには治験にてヒトにおける有効性を示す必要があるが、投与経路変更に伴うワクチン効果発現機序の違いから、現行ワクチンの評価法とは異なる有効性評価方法が要求されている。既に我々は、独自に開発した粘膜液性免疫評価系によるヒトにおける有効性評価の可能性を示している。ただ、本評価系を用いた治験実施例は存在せず、国内外のいずれの企業においても本評価系を用いた治験に関する経験やノウハウは存在しない。そこで、本剤の臨床開発を促進するために、粘膜液性免疫評価系による有効性評価を組み込んだ本剤の臨床開発計画案と第 I 相の治験実施計画書案を作成した。(長谷川 秀樹、相内 章[併任]、鈴木 忠樹、川口 晶[協力研究員]、寺内 芳彦[協力研究員]、朝日 倫子*、木村 真二*、近藤 健二**、西脇 大宣**、俣野 哲朗**、*；クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社、**；東京大学)

2. フラビウイルスワクチンの開発

デングウイルス (DENV) のエンベロープ膜タンパク質を持つウイルス様粒子の作製と性状解析

デングウイルス (DENV) 感染症は熱帯地方で流行し、昨年には 69 年ぶりに国内感染例が確認された。予防対策として期待されるワクチンの開発が進められているが、現在認可されたものはない。我々はこれまでに他のフラビウイルス属ウイルスで技術開発に成功している Virus Like Particle (VLP) 抗原生産技術を DENV に応用し、DENV の VLP 産生系を確立するとともに性状解析を行い、野生型 DENV 及び既に確立されているウエストナイルウイルス (WNV) の VLP と比較した。その結果、Expi293F 細胞を用いて作製した DENV-VLP は Vero E6 細胞を用いた DENV よりも約 10 倍の抗原を発現し、DENV-VLP の一部は蔗糖中の沈降速度が DENV の sub viral particle と同等であったため、この二つは同じものである可能性が高く、DENV-VLP はワクチン抗原の候補となりうると考えられた。(山口 喜之[研究生]、小島 朝人[客員研究員]、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹)

3. HTLV-1 ワクチンの開発

HTLV-1 感染予防ワクチンのための組換え Env タンパク質発現系の構築

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。そこで、本研究では、最も有力な感染防御抗原候補である 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て Env タンパク質合成系の構築を試みた。Env タンパク質の細胞外ドメインに三量体化シグナルを付加し感染性ウイルスのエンベロープと同様の構造、抗原性を持つ Env キメラタンパク質をバキュロウイルス発現ベクターシステムにより発現させた。特異抗体によるスクリーニングで Env キメラタンパク質を発現するクローンを得た。当初計画では、培養上清への分泌を期待したが、発現培養条件の検討の結果、細胞画分の不溶画分に多く回収された。播種後 48 時間の培養上清には、非常に弱いバンドであるが、目的タンパク質を検出したことより、目的タンパク質の一部は培養上清に分泌されていたと考えられた。今後、大量培養を行い、培養上清から目的タンパク質の精製を試みるが、発現効率自体の改善のために中和エピソードが集まる SU 以外を削っていくなど抗原設計の変更を考慮する必要があると考えられた。(鈴木 忠樹、齊藤 慎二[研究生]、相内 章[併任]、長谷川 秀樹)

4. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

ムンプスウイルスの神経病原性を解明する目的で、ムンプスウイルス野生株を経鼻接種し 5 週間経過したマーモセット 3 頭の病理組織学的解析を行った。その結果、すべての個体の中枢神経系に種々の程度で髄膜炎あるいは脈絡叢炎の所見が認められ、そのうち 1 頭は、慢性膵炎像とウイルス感染を伴う精巣炎所見を示した。これらの所見は、ムンプスウイルス感染症で認められる合併症と類似しており、感染

モデル動物としての有用性が期待される。(永田 典代、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、小谷 治[研究生]、高橋 健太、木所 稔[ウイルス第三部])

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 をカニクイサルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、定型 BSE 接種サルの病理像は、ヒトでの vCJD と同様の組織像を示し、サルがヒト vCJD モデルとなることが示唆された。また、L-type BSE 由来プリオン接種サルでは、ヒトの sCJD と同様の組織像を示し、感染性プリオン病を示唆する特徴的な所見を認めなかった。輸血ならびに経口摂取によるリスクを調べるため、サルへの投与実験を継続している。(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。特に、細胞培養技術等を活用して製造される医薬品等については、培地等にウシ血清をはじめとする反芻動物由来原料が用いられていることから、伝達性海綿状脳症(TSE)の発生リスクに応じて、原料として使用可能な部位、原産国を定めて規制している。今般、国際獣疫事務局(OIE)において、日本、米国等が新たに牛海綿状脳症(BSE)の「無視できるリスク国」に指定されたことを踏まえ、海外規制状況、国内規制に対する国内研究者の意見等について調査を行うとともに、医薬品等に用いる原料規制のあり方を提言した。また、生物由来原料基準の一部を改正する件については、

平成 26 年 7 月パブリックコメント募集、平成 26 年 11 月 27 日、薬事法等の一部を改正する法律(平成 25 年法律第 84 号) 公布となっている。(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 26 年度も順調に運用された。

昨年度より発生していたトラブルに対応し、鏡筒を持ち上げ、内部をクリーニング。その後きれいな画像を得られるようになった。

基本ソフトが XP であったため、今後のメンテナンスを考えて、10 月に Windows 7 にアップグレードした。

本年度中に処理した検体数は 354 検体で、その内訳は感染研内部 204 検体、共同研究 120 検体、外部のみ 30 検体であった。また、見学者の対応は 7 回、69 名であった。公務員が 12 名、学生ら 21 名、一般 29 名(一般公開の見学者)、外国人 7 名であった。9 月 10 日にはデング熱の関係で、急遽塩崎厚生労働大臣が視察に訪れ、メディア等総勢 29 名が電顕室に入場した(メディア関係者はカウントしていない)。(齋藤 典子[期間業務職員])

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

CCD カメラ切り替えのトラブルがあったが、現像等の作業が無くなった分、順調に進んだ。

本年度中の依頼数は 54 件で、樹脂包埋検体数 85 検体、ネガティブ染色数 95 検体であった。(片岡 紀代[期間業務職員])

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 6 件(樹脂包埋検体 7、ネガティブ染色数 162)、走査電子顕微鏡は 0 件であった。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、ウイルス第二部、バイオセーフティ管理室、病原体ゲノム解析研究センターであった。(片岡 紀代[期間業務職員]、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。統計解析した試験結果を監視安全課へ報告した。ウシー頭の行政検査を実施した。(飛梅 実、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」 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 27 年 1 月 22 日。於：村山 庁舎)

2. 永田 典代：JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」 動物実験を用いたワクチンの品質管理。(平成 27 年 2 月 5 日。於：村山 庁舎)

3. 阿部 賢治：ベトナム、タイ、ミャンマー、中国の大学および医療機関における病理、血清、ウイルス、遺伝子診断に関する研究・技術指導、現地セミナーを実施した。

4. 中島 典子：ベトナムハノイ国立小児病院、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研究・技術指導を行った。カンボジアプノンペンのパスツール研究所、カルメット病院を訪問し、鳥インフルエンザヒト感染症の病理について発表し、インフルエンザウイルス感染症の状況について情報交換し、今後の国際連携研究の可能性について議論した。

5. 高橋 健太、林 健太郎[協力研究員]：米国疾病管理予防センター感染症病理部門を訪問し、国際厚生事業団の新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究推進事業、外国への日本人研究者派遣事業「アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究」(研究代表者：倉根 一郎)の一環として、新型インフルエンザやエボラウイルス感染症を含む新興・再興感染症症例の検鏡を行うとともに、病理診断・解析業務に参加した。(平成 27 年 1 月 10 日~2 月 1 日、2 月 28 日~3 月 31 日)

6. 片野 晴隆：日本台湾シンポジウム(於：台湾 CDC) 講演。Identification of pathogens in pathological samples with next generation sequencer. (2014 年 9 月 11-12 日)

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) El Hajj H, Khalil B, Ghandour B, Nasr R, Shahine S, Ghantous A, Abdel-Samad R, Sinjab A, Hasegawa H, Jabbour M, Hall WW, Zaatari G, Dbaibo G, Pisano C, Bazarbachi A, Darwiche N: Preclinical efficacy of the synthetic retinoid ST1926 for treating adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2014. 124(13):2072-2080.

- 2) Hasegawa S, Wakiguchi H, Okada S, Gui Kang Y, Fujii N, Hasegawa M, Hasegawa H, Ainai A, Atsuta R, Shirabe K, Toda S, Wakabayashi-Takahara M, Morishima T, Ichiyama T: Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine*. 2014. 69(2):206-210.
- 3) Meguro S, Tomita M, Katsuki T, Kato K, Oh H, Ainai A, Ito R, Kawai T, Itoh H, Hasegawa H: Plasma Antimicrobial Peptide LL-37 Level Is Inversely Associated with HDL Cholesterol Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2014. 2014:703696.
- 4) Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N: Guinea pig cytomegalovirus GP129/131/133, homologues of human cytomegalovirus UL128/130/131A, are necessary for infection of monocytes and macrophages. *J Gen Virol*. 2014. 95(Pt 6):1376-1382.
- 5) Yamada M, Katano H, Yotsumoto M, Hashimoto H, Muramatsu T, Shiotsuka M, Fukutake K, Kuroda M: Unique expression pattern of viral proteins in human herpesvirus 8-positive plasmablastic lymphoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. 7(9):6415-6418.
- 6) Tsuzuki S, Fukumoto H, Mine S, Sato N, Mochizuki M, Hasegawa H, Sekizuka T, Kuroda M, Matsushita T, Katano H: Detection of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus in a fatal case of myocarditis in a seven-month-old girl. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. 7(8):5308-5312.
- 7) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H: Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med*. 2014. 3(1):143-153.
- 8) Mine S, Suzuki K, Sato Y, Fukumoto H, Kataoka M, Inoue N, Ohbayashi C, Hasegawa H, Sata T, Fukayama M, Katano H: Evidence for human herpesvirus-6B infection of regulatory T-cells in acute systemic lymphadenitis in an immunocompetent adult with the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A case report. *J Clin Virol*. 2014. 61(3):448-452.
- 9) Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A: The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis*. 2014. 14:229.
- 10) Kariya R, Taura M, Suzu S, Kai H, Katano H, Okada S: HIV protease inhibitor Lopinavir induces apoptosis of primary effusion lymphoma cells via suppression of NF-kappaB pathway. *Cancer Lett*. 2014. 342(1):52-59.
- 11) Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, Okada S: Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer*. 2014. 50(10):1836-1846.
- 12) Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S: Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe

- combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014. 59(4):545-548.
- 13) Koma T, Yoshimatsu K, Nagata N, Sato Y, Shimizu K, Yasuda SP, Amada T, Nishio S, Hasegawa H, Arikawa J: Neutrophil depletion suppresses pulmonary vascular hyperpermeability and occurrence of pulmonary edema caused by hantavirus infection in C.B-17 SCID mice. *J Virol*. 2014. 88(13):7178-7188.
- 14) Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato Y, Morikawa S, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H, Nagata N: Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine. *J Virol*. 2014. 88(15):8597-8614.
- 15) Nagata N, Saijo M, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Ogata M, Kurane I, Morikawa S, Sata T, Hasegawa H: Pathogenesis of fulminant monkeypox with bacterial sepsis after experimental infection with West African monkeypox virus in a cynomolgus monkey. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. 7(7):4359-4370
- 16) Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M: The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J Virol*. 2014. 88(10):5608-5616.
- 17) Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ, Kawaoka Y: Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential. *Cell Host Microbe*. 2014. 15(6):692-705.
- 18) Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, Nakayama H, Suminoe A, Inada H, Inagaki J, Yanai F, Okamoto Y, Shinkoda Y, Shimomura M, Itonaga N, Hotta N, Hidaka Y, Ohara O, Yanagimachi M, Nakajima N, Okamura J, Kawano Y: Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol*. 2014. 100(1):70-78.
- 19) Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, Higashi M, Yokoyama S, Tabuchi T, Futatsuki T, Nakamura K, Hasegawa H, Saijo M, Kakihana Y, Arima N, Yonezawa S: Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: A pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int*. 2014. 64(11):569-575.
- 20) van Riet E, Ainai A, Suzuki T, Kersten G, Hasegawa H: Combatting infectious diseases; nanotechnology as a platform for rational vaccine design. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014. 74:28-34.
- 21) Takahashi T*, Maeda K*, Suzuki T*, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M: The first identification and retrospective study of Severe

- Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis.* 2014. 209(6):816-827. *Contributed equally to this work
- 22) Makino Y, Suzuki T, Hasebe R, Kimura T, Maeda A, Takahashi H, Sawa H: Establishment of tracking system for West Nile virus entry and evidence of microtubule involvement in particle transport. *J Virol Methods.* 2014. 195:250-257.
- 23) Utachee P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Ikuta K, Takeda N, Kameoka M: Impact of amino acid substitutions in the V2 and C2 regions of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE envelope glycoprotein gp120 on viral neutralization susceptibility to broadly neutralizing antibodies specific for the CD4 binding site. *Retrovirology.* 2014. 11:32.
- 24) Freitas N, Abe K, Cunha C, Menne S, Gudima SO: Support of the infectivity of hepatitis delta virus particles by the envelope proteins of different genotypes of hepatitis B virus. *J Virol.* 2014. 88(11):6255-67.
- 25) Tran H, Yu ML, Dai CY, Lin IL, Yeh ML, Chuang WL, Abe K: Novel quasi-subgenotype D2 of hepatitis B virus identified in Taiwanese aborigines. *Virus Genes.* 2014. 49(1):30-37.
- 26) Li C, Yuan M, Lu L, Lu T, Xia W, Pham VH, Vo AXD, Nguyen MH, Abe K: The genetic diversity and evolutionary history of hepatitis C virus in Vietnam. *Virology.* 2014. 468-470:197-206.
- 27) Li C, Pham VH, Abe K, Lu L: Nine additional complete genome sequences of HCV genotype 6 from Vietnam including new subtypes 6xb and 6xc. *Virology.* 2014. 468-470:172-177.
- 2) 長谷川 秀樹: インフルエンザ粘膜ワクチンの開発と実用化 *化学療法の領域* 30(12):90-95. 2014.
- 3) 長谷川 秀樹、田村 慎一: インフルエンザワクチン *臨床と微生物* 41(6):719-723. 2014.
- 4) 高岩 直子、太田 育代、吉田 近思、米野 琢哉、高橋 健太、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹、中道 一生、西條 政幸: CLL の経過中に発症した進行性多巣性白質脳症 *臨床血液* 55(7):826. 2014.
- 5) 中島 典子、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹: ウイルス性肺炎 *病理と臨床* 32(10):1146-1153. 2014.
- 6) 片野 晴隆: HHV8 関連多中心性 Castleman 病に発生する大細胞型 B 細胞性リンパ腫 *リンパ腫アトラス 改訂改題第4版* 森 茂郎 監修 大島 孝一、竹内 賢吾、田丸 淳一、中村 栄男、中村 直哉、吉野 正 編集 文光堂 東京 2014.
- 7) 藤井 弓子、爲政 大幾、遠藤 由紀子、片野 晴隆、岡本 祐之: 生検後に自然消退した Merkel 細胞癌の 1 例 *皮膚科の臨床* 56(3):463-466. 2014.
- 8) 高橋 健太、鈴木 忠樹、中島 典子、飛梅 実、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹: 脳炎・脳症の病理 *Neuroinfection* 19(1):32-39. 2014.
- 9) 片野 晴隆、今村 顕史、加藤 博史、小澤 健太郎、永田 尚義、照屋 勝治、四本 美保子、岡田 誠治、上平 朝子、矢嶋 敬史郎: 「AIDS に合併するカポジ肉腫等の HHV-8 関連疾患における診断と治療の手引き」第 2 版 厚労科研エイズ対策研究事業 エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究班 2014.
- 10) 鈴木 忠樹、片野 晴隆、佐藤 由子、長谷川 秀樹: 感染症[ウイルス] *病理と臨床* 32(臨時増刊号):320-326. 2014.
2. 和文発表
- 1) 長谷川 秀樹: 次世代ワクチンとしての経鼻インフルエンザワクチン *呼吸器内科* 26(1):68-72. 2014.

- 11) 今村 顕史、加藤 博史、照屋 勝治、上平 朝子、矢嶋 敬史郎、四本 美保子、岡田 誠治、片野 晴隆：エイズに合併するカポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患に対する治療の手引き 日本エイズ学会誌 16(1):42-51. 2014.
- 12) 峰 宗太郎、片野 晴隆：Primary effusion lymphoma 原発性滲出性リンパ腫 腫瘍病理鑑別診断アトラス 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍 深山 正久、野口 雅之、松野 吉宏 編集 文光堂 東京 2014.
- 13) 片野 晴隆、大田 泰徳：AIDS 関連リンパ腫の病理 HIV 感染症と AIDS の治療 5(2):74-77. 2014.
- 14) 中島 典子：オリゴヌクレオチドプローブを用いた新しい in situ ハイブリダイゼーション法 呼吸 33(2):152-159. 2014.
- 15) 中島 典子：H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトの臨床、病理およびウイルス学的知見 化学療法の領域 30(12):2188-2196. 2014.
- 16) 鈴木 忠樹、相内 章、長谷川 秀樹：経鼻不活化インフルエンザワクチンの実用化に向けた課題と挑戦 月刊バイオインダストリー 31(6):11-17. 2014.
- 17) 多田 卓哉、徳永 研三：抗ウイルス宿主因子 BST-2/tetherin とそれに拮抗するウイルス蛋白の分子間対決 Molecular Confrontation between the Host Restriction Factor BST-2/Tetherin and Its Viral Antagonists. 日本エイズ学会誌 The Journal of AIDS Research. 16(3):126-136. 2014.
- 2) Hideki Hasegawa: Mucosal Influenza Vaccines. The 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) (台湾) 2015.1.
- 3) Katano H, Hishima T, Sakamoto K, Uehara T, Sekizuka T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M: Profiling microRNA in Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorders with deep sequencing and real-time RT-PCR. 39th International Herpesvirus Workshop (神戸) 2014.7.
- 4) Kotani O, Asif N, Suzuki T, Iwata N, Nakajima N, Katano H, Hosomi T, Tsukagoshi H, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H, Nagata N: Comparative analyses of the pathogenicity of two isolates of Saffold virus in neonatal mouse. European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (ベルギー) 2014. 3.
- 5) Sakai K, Ami Y, ahara M, Nakajima N, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M: The host protease TMPRSS2 play a major role for influenza virus replication in vivo. International Union of Microbiological Societies (IUMS 2014)-XIVth International congress of Bacteriology and Applied Microbiology, XIVth International Congress of Mycology, XVIth International Congress of Virology (カナダ) 2014.7.
- 6) Nakajima N, Sato Y, Kotani O, Suzuki T, Kamei T, Takahashi T, Sata T, Hasegawa H: Modified *In situ* Hybridization AT-tailing to Visualize the Gene Expression in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Tissues. 2015 USCAP Annual Meeting (アメリカ) 2015.3.
- 7) Hayashi K, Nakajima N, Sato Y, Katano H, Nagata N, Suzuki T, Tobiume M, Yoshida H, Suzuki Y, Kumasaka T, Sata T, Ariyoshi K, Hasegawa H: Correlations among Histopathological Characteristics, Viral distribution, and Cytokine/Chemokine Expression level within an

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Hideki Hasegawa: Induction of Neutralizing Antibodies by Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and Characteristic of Induced Secretory-IgA Antibodies in Human. Third isirv Antiviral Group Conference (東京) 2014.6.

- Individual with A/H1N1pdm09 induced ARDS
2015 USCAP Annual Meeting (アメリカ) 2015.3.
- 8) Tada T, Zhang Y, Koyama T, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K (Oral presenter): Novel restriction factor MARCH8 blocks HIV-1 replication. XX International AIDS Conference (オーストラリア) 2014. 7. (Late breaker abstract による口頭発表)
 - 9) Nagata N, Kotani O, Iwata N, Suzuki T, Sato Y, Koike S, Iwasaki T, Taguchi F, Hasegawa H, Shimizu H: A comparison of human enterovirus detection in experimentally infected neonatal mice using immunohistochemistry. European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (ベルギー) 2014. 3.
 - 10) Kataoka C, Nishimura Y, Suzuki T, Kotani O, Iwata N, Nagata N, Ami Y, Shimizu H: VP1-145 of enterovirus 71 is one of the determinants for pathogenicity in a cynomolgus monkey model. European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (ベルギー) 2014. 3.
2. 国内学会
- 1) 長谷川 秀樹、亀井 敏昭、高橋 徹、鈴木 忠樹、片野 晴隆、中島 典子、森川 茂、西條 政幸、倉田 毅: 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の病理解析 第103回日本病理学会総会 (広島) 2014.4.
 - 2) 長谷川 秀樹: マダニ媒介感染症の病理と病態 (SFTSを中心に) 第113回日本皮膚科学会総会 (京都) 2014.5.
 - 3) Hideki Hasegawa: Pathology of influenza virus infection and the role of secretory-IgA antibodies in influenza virus infection. 第62回日本ウイルス学会学術集会 (横浜) 2014.11.
 - 4) 森山 美優、竹山 春子、長谷川 秀樹、一戸 猛志: インフルエンザウイルス NS1 タンパク質による NLRP3 inflammasome の抑制効果 第62回日本ウイルス学会学術集会 (横浜) 2014.11.
 - 5) 福間 藍子、福士 秀悦、吉河 智城、谷 英樹、谷口 怜、鈴木 忠樹、佐藤 由子、長谷川 秀樹、下島 昌幸、西條 政幸: SFTS ウイルスの核蛋白質に対するモノクローナル抗体の作製と抗原検出 ELISA への応用 第62回日本ウイルス学会学術集会 (横浜) 2014.11.
 - 6) 森山 美優、竹山 春子、長谷川 秀樹、一戸 猛志: インフルエンザウイルス特異的 CTL 誘導のための経鼻ワクチン投与法の検討 第18回日本ワクチン学会学術集会 (福岡) 2014.12.
 - 7) 堀田 真智子、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、武田 千佳、藤澤 真義、能登原 憲司: 重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) の一剖検例 第103回日本病理学会総会 (広島) 2014.4.
 - 8) 平木 翼、後藤 優子、北菌 育美、東 美智代、吉満 誠、二木 貴弘、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、谷本 昭英、米澤 傑: 侵襲性真菌感染症を合併した2例の SFTS 剖検例を経験して 第103回日本病理学会総会 (広島) 2014.4.
 - 9) 峰 宗太郎、福本 瞳、菅野 隆行、佐藤 由子、鈴木 忠樹、比島 恒和、片野 晴隆: Plasmablastic lymphoma の細胞株の樹立 第11回 EB ウイルス研究会 (東京) 2014.6.
 - 10) 福本 瞳、高橋 健太、佐藤 由子、峰 宗太郎、保科 しほ、中島 典子、佐伯 秀久、長谷川 秀樹、黒田 誠、片野 晴隆: 網羅的ウイルス検出法 multivirus real-time PCR の改良と臨床検体への応用 第62回日本ウイルス学会学術集会 (横浜) 2014.11.
 - 11) 峰 宗太郎、鈴木 高祐、佐藤 由子、福本 瞳、片岡 紀代、井上 直樹、大林 千穂、長谷川 秀樹、佐多 徹太郎、深山 正久、片野 晴隆: HHV-6B の制御性 T 細胞への感染が証明された DRESS 症候群の一剖検例 第62回日本ウイルス学会学術集会 (横浜) 2014.11.

- 12) 片野 晴隆、比島 恒和、望月 眞、児玉 良典、小柳津 直樹、大田 泰徳、峰 宗太郎、猪狩 亨、味澤 篤、照屋 勝治、田沼 順子、菊池 嘉、岡 慎一、上平 朝子、白阪 琢磨、鯉淵 智彦、岩本 愛吉、長谷川 秀樹、岡田 誠治、安岡 彰：HIV 感染者の剖検例における日和見感染症と腫瘍の頻度。第 28 回 日本エイズ学会学術集会・総会（大阪） 2014.12.
- 13) 福本 瞳、都築 慎也、佐藤 典子、峰 宗太郎、望月 眞、川名 誠司、長谷川 秀樹、黒田 誠、片野 晴隆：日本人からの Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus のクローニング 第 113 回 日本皮膚科学会総会（京都） 2014.5.
- 14) 峰 宗太郎、河合 繁夫、平井 理泉、猪狩 亨、片野 晴隆：血球貪食症候群により死亡した chronic active Epstein-Barr virus infection(CAEBV)の一部検例 第 103 回 日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 15) 大田 泰徳、比島 恒和、望月 眞、児玉 良典、森谷 鈴子、小柳津 直樹、峰 宗太郎、塩沢 由美子、長谷川 秀樹、片野 晴隆：日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理組織分類 第 103 回 日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 16) 片野 晴隆、比島 恒和、望月 眞、児玉 良典、小柳津 直樹、大田 泰徳、峰 宗太郎、猪狩 亨、長谷川 秀樹：HIV 感染者の剖検例における日和見感染症と腫瘍の実態 第 103 回 日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 17) 永田 典代、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、高橋 健太、佐多 徹太郎、長谷川 秀樹、網 康至、久保田 耐、加藤 篤、田代 眞人、竹田 誠、木所 稔：動物モデルを用いたムンプスウイルスの神経病原性に関する病理学的検討 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 18) 岩田 奈織子、福士 秀悦、福間 藍子、鈴木 忠樹、竹田 誠、田代 眞人、長谷川 秀樹、永田 典代：中東呼吸器症候群コロナウイルスに対するマウスおよびラットの感受性について 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 19) 片岡 周子、西村 順裕、小谷 治、鈴木 忠樹、岩田 奈織子、網 康至、永田 典代、清水 博之：エンテロウイルス 71 のカニクイザルにおける病原性の免疫学的解析 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 20) 小池 智、藤井 健、Mahlakoiv T、Stacheli P、永田 典代：Role of type III Interferon in intranasal infection of poliovirus in PVR transgenic mice. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 21) 吾郷 昌信、北川 由美香、松本 文昭、吉川 亮、陣内 久美子、森内 浩幸、永田 典代、清水 博之、森田 公一：新生児重症感染を惹起したコクサッキーウイルス B2 型の性状解析 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 22) 小谷 治、藤井 健、鈴木 忠樹、岩田 奈織子、網 康至、須崎 百合子、長谷川 秀樹、田口 文広、清水 博之、永田 典代：カニクイザルを用いた Saffold virus の神経病原性の病理学的解析 第 62 回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 23) 中島 典子、渡辺 登喜子、佐藤 由子、高橋 健太、鈴木 忠樹、田代 眞人、河岡 義裕、長谷川 秀樹：ヒトから分離された H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス感染動物モデルの病理学的解析 第 103 回日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 24) 秋田 英貴、鄭 子文、中島 典子、星本 和種、笹島 ゆう子、瀧本 雅文：風疹感染胎盤の一例 第 103 回日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 25) 仲里 巖、喜舎場 由香、新垣 和也、加藤 誠也、中島 典子、片野 晴隆、長谷川 秀樹：新生児心筋炎の 3 剖検例 第 103 回日本病理学会 総会（広島） 2014.4.
- 26) 竹田 誠、中島 典子、水田 克巳：宿主プロテア

- ーゼ TMPRSS2 は、急性呼吸器感染症ウイルスの生体内活性化酵素である 第55回日本臨床ウイルス学会（札幌） 2014.6.
- 27) 竹田 誠 中島 典子 河岡 義裕:TMPRSS2 は、インフルエンザの病原性発現に必須の宿主プロテアーゼである 第88回日本感染症学会学術講演会（福岡） 2014.6.
- 28) Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Nakajima N, Sekizuka T, Komase K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M : The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity 第13回あわじしま感染症・免疫フォーラム（奈良） 2014.9.
- 29) 北沢 実乃莉、酒井 宏治、田原 舞乃、安部 昌子、中島 勝紘、網 康至、中島 典子、安楽 正輝、駒瀬 勝啓、長谷川 秀樹、竹原 一明、田代 真人、加藤 篤、竹田 誠：宿主プロテアーゼ TMPRSS2 はセンダイウイルスの病原性決定因子のひとつである 第157回日本獣医学会学術集会（札幌） 2014.9.
- 30) 酒井 宏治、網 康至、田原 舞乃、久保田 耐、安楽 正輝、中島 典子、関塚 剛史、駒瀬 勝啓、長谷川 秀樹、黒田 誠、河岡 義裕、田代 真人、竹田 誠：宿主プロテアーゼ TMPRSS2 は、インフルエンザウイルスの生体内活性化酵素である 第157回日本獣医学会学術集会（札幌） 2014.9.
- 31) 酒井 宏治、網 康至、田原 舞乃、久保田 耐、安楽 正輝、中島 典子、高下 恵美、関塚 剛史、駒瀬 勝啓、信澤 枝里、小田切 孝人、前仲 勝実、黒田 誠、長谷川 秀樹、河岡 義裕、田代 真人、竹田 誠：II型膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPRSS2 は、HA 開裂部位に mono-basic なアミノ酸配列をもつ A 型インフルエンザウイルスに対する肺内必須活性化酵素である 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 32) 渡辺 登喜子、Zhong G、Russell C、中島 典子、八田 正人、Handson A、高橋 健太、渡辺 真治、今井 正樹、長谷川 秀樹、河岡 義裕：スペイン風邪ウイルスに類似の鳥インフルエンザウイルスのパンデミックポテンシャル 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 33) 朴 ウンシル、佐藤 由子、中島 典子、古屋 哲也、水谷 哲也、今岡 浩一、森川 茂：日本国内ネコにおける新規モルビリウイルス (feline morbillivirus, FMV) の疫学調査 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 34) 鈴木 忠樹、川口 晶、相内 章、佐藤 由子、永田 典代、田代 真人、長谷川 秀樹：喘息発作によるインフルエンザ重症化動物モデルの作製 第103回日本病理学会総会（広島） 2014.4.
- 35) Suzuki T, Hasegawa H : Pathology and pathogenesis of emerging and re-emerging viral infections. 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 36) 鈴木 忠樹：JC ウイルスのチャネルタンパク質ピロポリンに関する研究 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 37) 山口 喜之、小島 朝人、長谷川 秀樹、鈴木 忠樹：デングウイルス (DENV) のエンベロープタンパク質を持つウイルス様粒子の作製と性状解析 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 38) 齊藤 慎二、van Riet Elly、相内 章、鈴木 忠樹、池田千将、伊藤 良、泉地 恭輔、高橋 宜聖、浅沼 秀樹、小田切 孝人、田代 真人、田村 慎一、竹山 春子、長谷川 秀樹：高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスの経鼻不活化全粒子ワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特性解析 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.
- 39) 大原 有樹、鈴木 忠樹、中野 哲郎、齊藤 慎二、相内 章、秋本 和憲、長谷川 秀樹：低毒性型合成二重鎖 RNA uPIC を用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜） 2014.11.

- 40) 長谷川 秀樹、相内 章、鈴木 忠樹、川口 晶、田村 慎一、小田切 孝人、田代 真人：経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンと現行皮下接種ワクチンの抗体応答の比較 第18回日本ワクチン学会学術集会（福岡）2014.12.
- 41) 齊藤 慎二、van Riet Elly、相内 章、鈴木 忠樹、大原 有樹、池田 千将、伊藤 良、泉地 恭輔、高橋 宜聖、浅沼 秀樹、小田切 孝人、田代 真人、田村 慎一、竹山 春子、長谷川 秀樹：経鼻インフルエンザワクチンにより誘導されたヒトモノクローナル抗体の特性解析 第18回日本ワクチン学会学術集会(福岡) 2014.12.
- 42) 相内 章、鈴木 忠樹、齊藤 慎二、田村 慎一、幸 義和、小田切 孝人、田代 真人、清野 宏、長谷川 秀樹：経鼻インフルエンザワクチンの動態と抗体応答 第18回日本ワクチン学会学術集会（福岡）2014.12.
- 43) 鈴木 忠樹、大原 有樹、中野 哲郎、齊藤 慎二、寺内 芳彦、相内 章、長谷川 秀樹：合成二本鎖RNA uPIC をアジュバントとする経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発 第18回日本ワクチン学会学術集会（福岡）2014.12.
- 44) 徳永 研三：HIV-1 の複製を阻害する抗ウイルス宿主因子の分子制御機構 京都大学ウイルス研究所セミナー・ウイルス研究の潮流シリーズ講義4（京都）2014.7.
- 45) 多田 卓哉、張 延昭、小山 貴芳、山岡 昇司、藤田 英明、徳永 研三：新規抗ウイルス宿主因子 MARCH8 による HIV-1 感染抑制機構の解明 第 62 回日本ウイルス学会総会（横浜）2014.11.
- 46) 張 延昭、多田 卓哉、山岡 昇司、徳永 研三：HIV-1 複製前期の抑制に関わる IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子群の解析 第62回日本ウイルス学会総会（横浜）2014.11.
- 47) 高畑 辰郎、徳永 研三、長谷川 温彦、神奈木 真理、増田 貴夫：HIV-1 インテグラーゼの非酵素的機能の解析 第 62 回日本ウイルス学会総会（横浜）2014.11.
- 48) 和田 倭、小林(石原) 美栄、寺原 和孝、池野 翔太、徳永 研三、川名(立川) 愛、山岸 誠、竹山 春子、横田(恒次) 恭子：恒常的に培養維持された CD4 陽性 T 細胞への HIV-1 の感染とその転写制御機構の解明 第62回日本ウイルス学会総会（横浜）2014.11.
- 49) 高畑 辰郎、徳永 研三、長谷川 温彦、神奈木 真理、増田 貴夫：HIV-1 インテグラーゼの逆転写過程以前における機能の解析 第28回日本エイズ学会（大阪）2014.12.
- 50) 多田 卓哉、張 延昭、小山 貴芳、山岡 昇司、藤田 英明、徳永 研三：新規宿主因子 MARCH8 は HIV-1 のエントリーを阻害する 第28回日本エイズ学会ワークショップ（大阪）2014.12.
- 51) 徳永 研三：APOBEC3 蛋白の抗レトロトランスポゾン活性における分子制御機構 2014 年度国立遺伝学研究所研究集会「転移因子と宿主の相互作用による生命進化」（三島）2015.2.
- 52) 高橋 健太、福本 瞳、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹：不明脳炎症例の臨床検体からの原因ウイルスの網羅的検索 第62回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2014.11.
- 53) 高橋 健太、福本 瞳、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹：不明脳炎症例の病理組織検体からの原因ウイルスの網羅的検索 第19回日本神経感染症学会（金沢）2014.9.
- 54) 高橋 健太、福本 瞳、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹：不明脳炎症例の臨床検体における原因ウイルスの網羅的検索 第18回日本神経ウイルス研究会（浜松）2014.6.
- 55) 高橋 健太、福本 瞳、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹：不明脳炎における原因ウイルスの網羅的検索 第55回日本神経病理学会総会学術研究会（東京）2014.6.
- 56) 齋藤 典子：電子顕微鏡で観るミクロの世界 第63回ウォーター研究会セミナー（東京）2015.3.

Ⅲ. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特許第 5272129 号「インフルエンザウイルスの不活化抗原に対するアジュバンド、及び分泌型 IgA 抗体誘導剤」登録日：平成 25 年 5 月 24 日
- 2) 特許第 5448836 号「ウエストナイルウイルスワクチンおよびその製造方法」登録日：平成 26 年 1 月 10 日
- 3) 欧州 (EPC) 特許：Patent No. (2221368)、香港標準特許：Patent No. (2221368)、シンガポール特許：Patent No. (188127)、 “WEST NILE VIRUS VACCINE, AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF”.

2. 国内特許出願

- 1) 「ロッド型ナノ粒子及び核酸からなる組成物」特願 2014-252111、2014 年 12 月 12 日
- 2) 「多量体抗体の作製法」特願 2014-148328、2014 年 7 月 18 日
- 3) 「抗インフルエンザウイルス抗体またはその抗原結合フラグメント」特願 2014-148329、2014 年 7 月 18 日