

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 13 名で、内訳は、部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 8 名、研究員 1 名である。戸山庁舎に 11 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、片岡紀代が村山庁舎の電子顕微鏡室に原嶋綾子と竹内佳子と会田萌子が所全体の業務に対応した。戸山では奥田薫、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. 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
6. 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. SARS-CoV のワクチンに関する研究
5. 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. ヒトプリオン病確定診断に関する研究

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

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. H-7650 形透過電子顕微鏡の運用
2. 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

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。2013年度、人体由来検体数は124症例であった。検索の結果、サイトメガロウイルス12例、帯状疱疹ウイルス4例、メルケルウイルス感染症4例、他重症熱性血小板減少症候群ウイルスや風疹ウイルス感染症、ヒストプラズマ感染症、トレポネーマ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)

2. 感染症の診断に関する研究

(1) 日本人からの Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus (TSPyV) のクローニング

ひとりの日本人心筋炎患者の病理組織から、次世代シーケンサーを用いて、TSPyVの遺伝子断片を見出した。このサンプルからTSPyV全遺伝子をクローニングした。既報告の2株と99.5%の相同性があり、既報告の配列と同様に、LT, ST, VP1-3をコードしていた。代表的なクローンでは24カ所に既報告とは異なる配列(変異)が認められた。本クローンは日本人からとられた初めてのTSPyVのクローンである。(福本 瞳、都築慎也 [国立国際医療研究センター]、佐藤典子 [同]、峰 宗太郎 [研究生]、望月 眞 [杏林大学]、川名誠司 [日本医大]、長谷川秀樹、黒田 誠 [病原体ゲノム解析研究センター]、片野晴隆)

(2) 病理切片上での in situ 核酸検出法の検討

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おり、プローブ1個が検出する感度はISH-AT法の方が高いが、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。H7N1鳥インフルエンザウイルスに感染した家禽の脳にIL-6 mRNAをb-DNA-ISH法で検出した。(中島典子、佐藤由子、長谷川秀樹、栗林沙耶 [北海道大学])

3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究

EBV関連疾患におけるウイルスmiRNAの発現プロファイル

EBVが関連するエイズ関連リンパ腫、膿胸後リンパ腫、ホジキンリンパ腫、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患、老人性EBV関連B細胞性リンパ増殖症におけるEBV miRNAの発現プロファイルを次世代シーケンサーおよび定量的PCRを用いて解析した。EBV miRNAの発現を元にクラスター分類を行ったところ、エイズ関連リンパ腫と膿胸後リンパ腫は、他のリンパ腫とは異なるクラスターを作った。miR-BHRF1が免疫不全関連リンパ腫で高発現しており、これは宿主の免疫状態がウイルスのmiRNAの発現に関与する可能性を示す。(片野晴隆、比島恒和 [都立駒込病院]、坂本康太、上原妙子 [協力研究員]、佐藤由子、長谷川秀樹、関塚 剛 [病原体ゲノム解析研究センター]、黒田 誠 [同])

4. インフルエンザ感染症に関する研究

(1) 鳥インフルエンザウイルス (H7N9) 感染症の病理学的解析

2013年4月に中国から報告されたH7N9亜型鳥インフルエンザウイルス(以下H7N9)のヒト感染例では、ほとんどが重症の急性呼吸促迫症候群(ARDS)を併発して死亡しているが、ヒト剖検例の報告はなく、ヒト体内での感染動態は不明である。我々はヒトから分離されたH7N9ウイルス感染動物モデルの病理学的解析を東京大学等と共同で行い、その特徴を明らかにした。ヒトから分離されたH7N9ウイルスはカニクイザルの上気道と下気道の両方で感染増殖すること、マウス、フェレットでは、鳥から分離されたH7N9ウイルスよりも強い炎症を引き起こし、サル、フェレットでは気管上皮細胞や気管支腺上皮細胞において、より多くのウイルス抗原が検出

された。(中島典子、佐藤由子、鈴木忠樹、高橋健太、渡辺登喜子 [東京大学]、河岡義裕 [東京大学]、長谷川秀樹)

(2) 1918 スペイン風邪インフルエンザウイルスに類似した鳥インフルエンザウイルスに関する病理学的解析

1918年にパンデミックとなったヒトインフルエンザウイルスに類似した鳥インフルエンザウイルスを自然界の中から選出し、1918類似インフルエンザウイルスとし、可能性のあるアミノ酸変異を加え、将来パンデミックとなる可能性のあるウイルスが東京大学等で作製された。我々はこれらを感染させたフェレットの気管と肺組織の病理学的解析を行った。その結果、1918ウイルスと比較して感染早期から肺に強い病理変化をおこすことがわかった。(中島典子、佐藤由子、鈴木忠樹、高橋健太、渡辺登喜子 [東京大学]、河岡義裕 [東京大学]、長谷川秀樹)

5. 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、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、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

原因不明重症肺炎の死後生検肺組織を解析した。1 例は 4 ヶ月男児で、サイトメガロウイルス (CMV) 肺炎にアスペルギルス肺炎を併発していた。この症例ではホルマリン固定パラフィン包埋肺切片からアデノウイルスとパラインフルエンザウイルスのゲノムも検出された。2 例目は 1 歳男児で発症 27 日目に死亡しており間質性肺炎を呈していた。CMV など呼吸器系ウイルスのゲノムは陰性であったが、グロコット染色陽性、免疫組織化学でアスペルギルス陽性であった。(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)

6. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

(1) SFTS の病態解明を目指した病理学的解析法の確立

新しい感染症である SFTS の病態形成機序を理解するためには、ヒト症例の病理学的解析が必要不可欠であるが、これまで日本国内のみならず世界各国からも全く SFTS の病理学解析の報告はなく SFTS の病理像については未だ不明である。本研究では日本国内で確認された SFTS 剖検例の病理組織検体を用いて SFTS の病理学的解析法の確立を目的とした。ウイルス感染症の病理学的検索方法としては、①光学顕微鏡による観察、②免疫組織化学、③ ISH (In situ hybridization) 法、④電子顕微鏡、⑤遺伝子検査などが挙げられるが、これらのうち、国立感染症研究所感染病理部では SFTS 剖検症例の病理診断のルーチン検査として①光学顕微鏡による観察、②免疫組織化学、⑤遺伝子検査の3つの検査系を組み合わせることをし、それらの検査系を確立した。(鈴木忠樹、佐藤由子、片野晴隆、福本 瞳 [協力研究員]、中島典子、長谷川秀樹)

(2) 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群剖検例の病理解析

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は SFTS ウイルス (SFTSV) による新しいダニ媒介性感染症である。今回、我々は日本国内で初めて確認された SFTS の剖検例の病理解析を行った。本症例において、多数の SFTSV 抗原陽性細胞が見られた右腋窩リンパ節には広範な壊死を伴うリンパ節炎が見られ、SFTSV 感染との関連が強く示唆される。脾臓や骨髄には著明な血球貪食像が見られたが SFTSV 抗原陽性細胞はほとんど見られず、ヒト体内における主なウイルスの増殖部位はリンパ節であると考えられた。しかしながら、SFTS の病理像はまだ明らかでなく、病理像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た。(鈴木忠樹、亀井敏昭 [山口県立総合医療センター]、高橋 徹 [山口県立総合医療センター]、片野晴隆、中島典子、福士秀悦 [ウイルス 1 部]、下島昌幸 [ウイルス 1 部]、前田 健 [山口大学]、水谷哲也 [東京農工大学]、森川 茂 [獣医科学部]、西條政幸 [ウイルス 1 部]、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

(1) 抗血管新生薬による KSHV の RTA 蛋白誘導機構について

抗血管新生薬フマギリンによる KSHV 感染 B 細胞の再活性化スイッチ蛋白 RTA 誘導メカニズムについて、血管内皮細胞における薬剤作用機序と比較した。血管内皮細胞においては p53 パスウェイ活性化を介した p21 蛋白発現誘導により G1 アレストを起こすとされる。KSHV 感染 B 細胞で G1 アレストを誘導する他の薬剤について検討したところ、トリコスタチン A では RTA 誘導されたがラパマイシンは抑制した。宿主細胞の G1 アレストと RTA 誘導に直接の関係はないと考えられた。(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

JC ウイルスのピロポリン機能発現分子機構の解明

JC ウイルスのピロポリンである Agno に結合する宿主タンパク質として、リソソームへの輸送を担うアダプター蛋白質である Adaptor protein complex 3 の δ サブユニット (AP3D) を同定し、Agno が哺乳類細胞でピロポリンの機能を発現するためには Agno と AP3D との結合が必要不可欠であることを見出した。Agno と AP3D の結合は、AP3 の機能を抑制し、それにより Agno のリソソームへの輸送と分解が抑制され、結果として Agno が細胞膜表面へ輸送されピロポリンとしての機能が発現するという、Agno と AP3 の二者の間に相互抑制の関係性が存在することを明らかにした。(鈴木忠樹、大場靖子 [北海道大学]、牧野吉倫 [東京大学]、岡田由紀 [京都大学]、寸田裕嗣 [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) MERS コロナウイルスのストックウイルスの作製と電子顕微鏡を用いた超微細構造の解析

エラスムス医学研究所より分与いただいた MERS-CoV を、VeroE6 細胞に接種し、研究に必要なワー

キングウイルスを準備した。また、透過型電子顕微鏡および走査電子顕微鏡を用いてウイルス粒子および感染細胞の超微細構造解析を行った。その結果、超微細形態学的に SARS-CoV との明らかな相違点は無かった。(永田典代、岩田奈織子、鈴木忠樹、竹内佳子 [非常勤職員]、会田萌子 [非常勤職員]、片岡紀代 [期間業務職員]、長谷川秀樹、松山州徳 [ウイルス第三部]、竹田誠 [ウイルス第三部])

(2) マウスの MERS-CoV 感受性について

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、マウスの MERS-CoV に対する感受性を検討した。生後 24 時間以内の新生仔 ddY マウスに腹腔内、また生後 3 日目の個体にウイルスを経鼻接種した。また 5 週齢および半年齢の BALB/c マウスも同様にウイルスを経鼻接種した。ウイルス接種後のこれらのマウスは、明らかな臨床症状と体重変化を示さず、病理組織学的に著変はなく、ウイルス学的・血清学的にも感染を示唆する所見は得られなかった。今回の結果より、マウスは MERS-CoV に対する感受性を欠如していることが判明し、MERS-CoV の感染動物モデルには適さないと判断した。(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)

(3) ラットの MERS-CoV 感受性について

MERS-CoV 感染動物モデル確立のため、ラットの MERS-CoV に対する感受性を検討した。生後 24 時間以内の新生仔 Lewis ラットに腹腔内、また生後 3 日目の個体にウイルスを経鼻接種した。また 5 週齢および半年齢の F344 ラットも同様にウイルスを経鼻接種した。ウイルス接種後の新生仔動物は、病理組織学的、ウイルス学的・血清学的に感染を示唆する所見は得られなかった。一方、5 週齢および半年齢の F344 ラットでは半年齢ラットで、感染後 14 日の血清中に非常に低値の中和抗体が検出された。しかし、ウイルス増殖を示す結果は得られな

かった。今回の結果より、ラットはマウスと同様に MERS-CoV に対する感受性を欠如あるいは非常に低いことが判明し、MERS-CoV の感染動物モデルには適さないと判断した。(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

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。ホルマリン固定パラフィン包埋で作製されたハンターウイルスとプーマウイルス感染動物組織標本を用いて検索した結果、このうちの 3 つの抗体で組織上の両種のウイルス抗原の検出が可能なが判明した。(永田典代、苅和宏明 [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

劇症型サル痘の発症機序を明らかにする目的で、これまでに実施したサル痘ウイルス実験的感染カニクイザルのうち、劇症化した 2 個体の臨床症状、末梢血液像、サイトカイン動態、病理像の相互関係を明らかにした。その結果、好中球減少とリンパ球減少を主体とする強い免疫不全状態が、病態に大きく関与することが明らかになった。(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) エンテロウイルスの病理学的診断法に関する研究

脳炎・髄膜炎の原因となる主なエンテロウイルスの病理学的診断法を確立する目的で、参照標本と抗体の作製を行い、その有用性を検討した。対象としたウイルスは、コクサッキーウイルス A (CVA) 群、CVB 群、エンテロ

ウイルス 71 (EV71)、ポリオウイルス (PV) 等とした。これらのウイルスを実験動物に接種し、適宜、材料を採取し、ホルマリン固定後パラフィン包埋切片を作製した。抗ウイルス抗体は EV71-1095, PV-1, CVB3-VP1, EV-2C を用いてウイルスに対する特異性と交差反応性を評価した。(小谷 治 [研究生]、永田典代、鈴木忠樹、岩田奈織子、佐藤由子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹、小池智 [協力研究員]、清水博之 [ウイルス第二部]、細見卓司 [高知県衛生研究所]、山下照夫 [愛知県衛生研究所])

(2) Saffold ウイルスの病原性に関する動物モデルを用いた研究

カルジオウイルスに属する Saffold ウイルスの病原性を明らかにする目的で、ddY 新生仔マウスと BALB/c マウスおよびカニクイザルを用いて、2 つの患者由来分離株 (JPN08-404 株、無菌性髄膜炎患者の髄液由来および Gunma/176/2008 株、上気道炎患者の咽頭拭い液由来) の病原性についてウイルス学的、病理学的解析を進めている。(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])

(3) 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。コクサッキーウイルス B2 のプロトタイプ株を新生仔マウスに脳内接種すると、2 週目以降にすべての個体で水頭症を発症することを見出した。組織学的には大脳皮質壊死を伴う脳室の拡張が認められ、これは CVB1, CVB2 感染によりヒトで発症する嚢胞性脳室周囲白質軟化症と類似すると考えられた。現在、臨床分離株を用いた同様の検討を進めている。(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

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。我々は先頃この蛋白がトランスフェリンレセプターのライソゾーム分解に関わることを報告した。この機能解析の過程で、MARCH8 発現レンチベクターの感染効率が極めて低いことを見出したことから、我々は MARCH8 が HIV-1 感染を阻害する可能性を検証した。MARCH8 をウイルス産生細胞で発現させた場合、産生されたウイルス粒子の感染性を低下させること、またその効果が MARCH8 の発現量に依存することが明らかとなった。更に HepG2 細胞における MARCH8 のノックダウンにより、その細胞から産生された HIV-1 の感染性が著明に上昇することを見出した。これらの結果から、MARCH8 は HIV-1 の感染を阻害する新規抗ウイルス宿主因子であることが明らかとなった。(小山貴芳 [協力研究員]、多田卓哉 [協力研究員]、藤田英明 [長崎国際大]、徳永研三)

(2) SAMHD1 非依存的な HIV-1 複製阻害に関する IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子の探索

近年、インターフェロン (IFN) 誘導性遺伝子 (ISG) が次々と報告されており、その中には SAMHD1 等の主要抗ウイルス宿主因子も含まれている。本研究では、健康人における IFN- α 刺激後の ISG の発現変動を調べ、初代培養細胞における HIV-1 感染抑制効果について検討した。健康人単球由来の樹状細胞及びマクロファージにおける ISG の発現レベルを解析した結果、APOBEC3A を初めとする幾つかの既知の ISG において IFN- α 処理により 50-1,000 倍の発現上昇が認められるのに対し、SAMHD1 の発現上昇は 2 倍程度であった。実際、IFN- α 処理をした樹状細胞やマクロファージでは Vpx の有無に依らず HIV-1 感染が成立しなかったことから SAMHD1 以外の宿主蛋白が HIV-1 感染を強力に抑制する可能性が示唆された。(張 延昭 [研究生・東京医科歯科大]、小山貴芳 [協力研究員]、多田卓哉 [協力研究員]、山岡昇司 [東京医科歯科大]、徳永研三)

(3) LINE-1 転移抑制における APOBEC3G 二量体化の重要性

Alu や LINE-1 等のレトロトランスポソンの転移は発癌の原因となりうるが、細胞にはその抑制機構が存在し、抗ウイルス宿主因子 APOBEC3 (A3) ファミリーが転移抑制に関与することを、我々を含む複数のグループが報告している。本研究で LINE-1 転移解析を行った結果、LINE-1 転移抑制に重要な APOBEC3G (A3G) のアミノ酸は、昨年までに見出した Alu 転移抑制に必要なそれと全く同じであり、構造モデリングで予測された A3G の二量体化に重要な 24-28 番目のアミノ酸であることが分かった。したがって、LINE-1 転移抑制には Alu 転移抑制の場合と同様に A3G の二量体化が重要であることが明らかになり、A3G による LINE-1 及び Alu 転移抑制には共通の分子機構が関与している可能性が示唆された。(小山貴芳 [協力研究員]、Juan F. Arias [協力研究員]、横山 勝 [病原体ゲノム解析研究センター]、佐藤裕徳 [病原体ゲノム解析研究センター]、徳永研三)

(4) HIV-1 CRF01_AE 株が gp120 CD4 結合部位を認識する単クローン抗体に対して中和抵抗性を示す分子機構

組換え型中和ヒト単クローン抗体 b12 は HIV-1 Env gp120 の CD4 結合部位と重複するエピトープを認識して、サブタイプ B、C 及び D 由来分離株の感染を広範囲に中和するが、東南アジアに蔓延する AE 株の多くは b12 に抵抗性を示す。我々は b12 抵抗性の分子機構を解析した結果、V2 領域の 185 番目のアミノ酸がアスパラギン酸 (D185) の場合は b12 感受性、グリシンでは抵抗性であることが分かった。データベース解析の結果、サブタイプ B 株の多くは D185 を有するが、AE 株では多様性が認められた。したがって AE 株の b12 抵抗性は V2 領域の 185 番目のアミノ酸に規定されることが示唆された。更に b12 抗体結合性を解析した結果、AE-Env の b12 抵抗性は b12 が結合できないことに起因することが明らかになった。(亀岡正典 [神戸大・保健学]、Piraporn Utachee [タイ NIH]、徳永研三、生田和良 [阪大微研]、武田直和 [阪

大微研])

8. 狂犬病に関する研究

ヒトへ狂犬病を伝播する感染動物の多くはイヌであるが、イヌ体内での狂犬病ウイルスの局在に関する報告は少ない。街上毒野外感染イヌ頭部をベトナム国 NIHE 研究所・Dr. Kieu Anh 博士より分与頂いた。抗狂犬病ウイルス抗体を用いた免疫組織化学的手法により、イヌ頭頸部におけるウイルス抗原分布を検討した。ヒト、マウスでは大唾液腺にウイルス抗原は認められなかったが、イヌでは顎下腺に多量に見つかった。耳下腺、舌下腺では認められなかった。顎下腺は漿液と粘液の混合腺であるが、イヌでは主に粘液腺に抗原を認めた。(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

風疹ウイルスに対するポリクローナル抗体作製

昨年度に引き続き、ニュージーランドホワイト種のウサギにワクチン株を抗原として追加免疫をし、ポリクローナル抗体の作製を試みた。血清中の抗体産生をウエスタンブロットおよび免疫組織化学法により確認したが、非特異反応が強く、ウイルス抗原を検出する抗体を作出できなかった。(岩田奈織子、永田典代)

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

国立感染症倫理委員会承認のもと健康成人ボランティアを募り、2012/13 シーズンの経鼻インフルエンザワクチン臨床試験を実施した。健康人ボランティアを 3 群に分け、現行インフルエンザ HA ワクチン皮下接種あるいは経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチン接種を実施し、誘導される抗体応答を比較した。ワクチン接種群は、第 1 群；現行 3 価インフルエンザ HA ワクチン皮下接種 1 回、第 2 群；CVP 添加 3 価全粒子不活化インフルエンザワクチン経鼻接種 2 回ならびに第 3 群；3 価全粒子不活化インフルエンザワクチン経鼻接種 2 回である。今回は、A (H3N2) ウイルスに対する血清 HI 抗体価の測定

を実施した。野外株 A/Victoria/361/11 に対するワクチン接種後の HI 抗体価は、接種前と比較して第 1 群が 1.86 倍、第 2 群が 1.89 倍ならびに第 3 群が 1.53 倍となった。ワクチン接種後に HI 抗体価 1:40 以上を示す被験者の割合（抗体保有率）は各群 70%を下回った。ワクチン製造株である A/Victoria/361/11 (IVR-165) に対する抗体変化率は、野外株とほぼ同程度の上昇倍率を示し、抗体保有率も 70%以上となることが明らかになった。A (H3N2) ウイルスに対しては、CVP 添加経鼻不活化全粒子ワクチン 2 回接種は、現行 HA ワクチン 1 回接種と比較して非劣性であることが示された。(相内 章[併任]、鈴木忠樹、川口 晶 [協力研究員]、田村慎一 [客員研究員]、池田千将 [研究生]、長谷川秀樹)

(2) 経鼻インフルエンザワクチンにより鼻腔粘膜上に誘導される多量体 IgA 抗体のウイルス感染防御における役割

経鼻インフルエンザワクチンは、感染の場である気道粘膜上に分泌型 IgA を誘導する。粘膜面に存在する分泌型 IgA は、J 鎖を介して多量体化した IgA に secretory component (SC) が結合したものである。本研究では、ヒトにおいて経鼻インフルエンザワクチン接種後に鼻腔粘膜上に誘導される多量体 IgA のウイルス感染防御における役割を明らかにすることを目的とする。成人ボランティア数名にインフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチンを計 5 回経鼻接種し、最終接種から 1 週間後鼻腔洗浄液を回収した。鼻腔洗浄液には IgM、IgA、IgG 抗体が含まれているが、このうちウイルス中和には IgA と IgG が寄与していた。精製 IgA の解析により、鼻腔洗浄液中の IgA は単量体、二量体、三量体、四量体、四量体以上の多量体から成ることが明らかになった。これらの抗体は、いずれもウイルス中和能を有していたが、多量体 IgA は IgG、単量体 IgA、二量体 IgA よりも高い中和能を有していた。以上の結果から、ヒトの鼻粘膜上に存在する多量体 IgA 抗体はインフルエンザウイルスに対する感染防御に寄与していると考えられる(鈴木忠樹、川口 晶[協力研究員]、相内 章 [併任]、田村慎一 [客員研究員]、長谷川秀樹)

2. フラビウイルスワクチンの開発

(1) デングウイルス様粒子発現ベクターの開発

フラビウイルスのうち、輸入症例が急激に増加しているデングウイルス (DENV) を中心にウイルス様粒子 (VLP) ワクチン開発研究を継続した。前年度の予試験的成果を基に、発現・分泌されるキメラ DENV 抗原の性状を E/E, prM/E, prM/prM サンドイッチ ELISA 及び蔗糖密度勾配遠心法も加え解析した。その結果、1) DENV のウイルス蛋白は相互に連携して沈降速度の異なる 2 種の複合 VLP 抗原を形成でき、2) この相互作用で形成されるキメラ VLP 複合抗原は沈降速度が遅く、3) DENV の主要中和ドメインを異種 VLP ベクターで発現すると沈降速度の遅いキメラ複合抗原が形成される、こと等を新たに見出した。(鈴木忠樹、小島朝人 [客員研究員]、山口善之 [実習生]、長谷川秀樹)

(2) 金ナノ粒子を用いたウエストナイルウイルスワクチンによる免疫誘導能の解析

これまで様々なウイルスにおいて、抗原タンパク質自己集合型 VLP やリポソームに抗原タンパク質を埋め込んだ粒子などが実用化されているが、これらの粒子は粒子の大きさや形状のコントロールが非常に難しい。最近、免疫応答が抗原粒子の大きさにより変化することが報告されているが、粒子形状が免疫応答に与える影響についての報告はない。そこで、大きさや形状を自由に变化させる事ができる金ナノ粒子などをコアとして、ウエストナイルウイルスのエンベロープタンパク質で覆った金ナノ粒子ワクチンを用いて、フラビウイルスワクチンとして最適な抗原粒子の大きさ・形状を探索した。その結果、免疫応答が抗原粒子形態に依存している事を見出し、フラビウイルスワクチンとして最適な抗原粒子形状を見出した。(新倉謙一 [北海道大学]、松永達也 [北海道大学]、鈴木忠樹、小林進太郎 [北海道大学]、山口宏樹 [北海道大学]、大場靖子 [北海道大学]、川口 晶 [協力研究員]、長谷川秀樹、梶野喜一 [北海道大学]、二宮孝文 [北海道大学]、澤 洋文 [北海道大学]、居城邦治 [北海道大学])

(3) デングウイルス感染動物実験系とその病理学的評価系の確立

昨年度に引き続き、VeroE6 細胞に継代した 4 つの血清型の臨床分離株を成マウスに接種し、その病原性を血液学的・組織学的に検討した。デングウイルス 2 型、3 型はマウスに対し一過性の血小板減少とヘマトクリット値の減少、体重の増加を引き起こしたが、いずれの個体も顕著な臨床症状や組織病変は示さなかった。(永田典代、小島朝人 [客員研究員]、鈴木忠樹、小谷 治 [研究生]、岩田奈織子、長谷川秀樹、高崎智彦 [ウイルス第一部])

3. 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。そこで、本研究では、HTLV-1 感染症予防ワクチン開発のために最も有力な感染防御抗原候補である Env タンパク質合成系を検討した。まず、コムギ無細胞タンパク質合成系を用いて全長 Env タンパク質を合成したところ、この全長 Env タンパク質は抗体誘導能を有していたが、抗原性が低く、実用的なワクチン開発のために何らかの抗原の改良が必要と考えられた。コムギ無細胞タンパク質合成系では、糖鎖が付加されないため、実際のウイルス粒子に存在する Env タンパク質に比べて抗原性が著しく低下した可能性がある。そこで、この糖鎖付加の問題を解決するために、哺乳類培養細胞タンパク質合成系を用いて可溶性 Env タンパク質の作製を試みたところ、単量体型 Env タンパク質は発現しなかったが、三量体化させることにより可溶性三量体型 Env タンパク質の合成に成功した。

(鈴木忠樹、齊藤慎二 [研究生]、相内 章 [併任]、長谷川秀樹)

4. SARS-CoV のワクチンに関する研究

(1) UV 不活化 SARS-CoV (UV-V) の副反応機序の研究

UV-V 免疫を 2 回行ったマウスで、最終免疫から 10 日後にウイルス攻撃をすると、肺局所に好酸球浸潤が引き起こされることがこれまでの研究で明らかとなっている。

今回、最終免疫から長期間経過したマウスでウイルス感染後の肺に同様な好酸球浸潤が見られるか確認した。最終免疫から 4 週後の BALB/c にウイルスチャレンジし、3 日後に肺の病理を調べた。その結果、UV-V 免疫マウスは中和抗体により感染を防御したが、肺には好酸球浸潤が見られた。最終免疫から長期間経過しても、UV-V 免疫マウスはウイルス感染によって肺局所に好酸球浸潤を引き起こす事が分かった。(岩田奈織子、永田典代、佐藤由子、横田恭子 [免疫部]、森川 茂 [獣医科学部]、長谷川秀樹)

5. 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、主に動物モデルの病理学的解析を行う。今年度は、動物モデルとして使用している霊長類と齧歯類の神経細胞を分類するため、ホルマリン固定パラフィン包埋切片における神経細胞マーカーの有用性について免疫組織化学法を用いて検討し、カニクイザルとマーモセットの神経細胞、神経幹細胞、各種のグリア細胞と上皮細胞を分類可能な抗体を選出した。(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

肉骨粉に由来すると考えられている定型 BSE に加え、その生化学的特徴の異なる非定型 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 をカニクイザルに接種し、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。(飛梅 実、佐藤由子)

2. ヒトプリオン病の確定診断に関する研究

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるプ

リオン病の診断は、脳組織中よりの異常型プリオンの検出により確定されるが、生検は患者への負担が大きい。CJD ではプリオン感染に伴い神経細胞中に存在する14-3-3 蛋白質が髄液中に特異的に放出されることが報告されている。我々はウエスタンブロット法を用いた定量的髄液中14-3-3 蛋白質濃度測定法を開発し、各病院からの検査依頼に応じている。また、免疫組織化学的手法並びに生化学的手法を用いてプリオン病確定診断支援も行っている。免疫組織化学的手法によるプリオンの検出では従来のオクタリピート配列付近に対する抗体の有用性に加え、N 末に対する抗体がプリオン検出に有用であることを明らかにした。(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 25 年度も順調に運用された。

年明けより非点を取りきれず、きれいな画像を得られない状況が出てきたが、部品がそろい次第手当をしようことになった(年度明け早々に行える予定)。

本年度中に処理した検体数は 294 検体で、その内訳は感染研内部 210 検体、共同研究 70 検体、外部のみ 14 検体であった。また、見学者の対応は 10 回、89 名であった。公務員が 23 名、学生ら 41 名、一般 25 名(一般公開の見学者)であった。(齋藤典子 [期間業務職員])

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

8 月に H-7000 から HT7700 に装置を入れ替えた。HT7700 は蛍光板での観察を無くし、モニター上での視野探しとなり、電子線照射に弱い試料でもダメージを少なくすることが可能となった。依頼数 18 件、樹脂包埋検体数 25 検体(286 ブロック)、ネガティブ染色数 23 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. H-7650 形透過電子顕微鏡の運用

依頼数 19 件、樹脂包埋検体数 7 検体(70 ブロック)、ネガティブ染色数 70 検体であった。依頼者は、細菌第一部・動物管理室・ウイルス第二部・感染病理部であった。

(片岡紀代 [期間業務職員])

2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の総依頼件数は 16 件であり、透過電子顕微鏡利用は 16 件(樹脂包埋検体 8、ネガティブ染色数 257)、走査電子顕微鏡は 1 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、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、インフルエンザウイルス研究センター、感染症疫学センター、バイオセーフティ管理室、血液安全性研究部であった。(片岡紀代 [期間業務職員]、竹内佳子 [非常勤職員]、会田萌子 [非常勤職員]、鈴木忠樹、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。(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 研修「Laboratory diagnosis techniques for the control of vaccine preventable diseases, including poliomyelitis and measles ポリオ及び麻疹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」。ワクチン品質評価における動物実験の内容を紹介した。(平成 26 年 1 月 31 日)

(2) 岩田奈織子、永田典代 : Global Health Security Action Group Laboratory-Network の活動の一環である、Rapid Diagnostic EM in Suspected Bioterrorist Attacks and Infectious Diseases の第4回ワークショップ (平成25年10月24日~25日、ロベルトコッホ研究所主催に参加し電子顕微鏡を用いた病原体の迅速検出法に関する実習により、技術訓練と意見交換を行った。

(3) 高橋健太、永田典代 : マラヤ大学医学部病理部門を訪問し、「アジアにおける感染症病理診断リファレンス・コンサルテーションネットワークの形成」(研究代表者長谷川秀樹)の一環として、ウイルス性脳炎を中心とした感染症患者の病理像と感染動物モデルの確立に関して情報交換し、議論した。(平成25年12月2日~7日)

(4) 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。

(5) 中島典子 : ベトナムハノイ小児病院、熱帯感染症研究所附属病院における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。

(6) 飛梅 実 : 日台シンポジウム (於 : 感染症研究所) 講演。Pathology of Rabies; Human, Dog and Mouse

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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 May;88 (10):5608-16. Epub 2014 Mar 5.

2) 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 Jan 10.

3) Senchi K, Matsunaga S, Hasegawa H, Kimura H, Ryo A. Development of oligomannose-coated liposome-based nasal vaccine against human parainfluenzavirus type 3. Front Microbiol. 2013 Nov 26;4:346.

4) Miyazaki M, Nishihara H, Hasegawa H, Tashiro M, Wang L, Kimura T, Tanino M, Tsuda M, Tanaka S. NS1-binding protein abrogates the elevation of cell viability by the influenza A virus NS1 protein in association with CRKL. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Nov 29;441 (4):953-7.

5) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Hasegawa H, Hall WW, Sawa H. Viroporin activity of the JC polyomavirus is regulated by interactions with the adaptor protein complex 3. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Nov 12;110 (46):18668-73.

6) Ainai A, Tamura S, Suzuki T, van Riet E, Ito R, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults. Hum Vaccin Immunother. 2013 Sep;9 (9):1962-70.

7) Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamoto M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H,

- Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature*. 2013 Sep 26;501 (7468):551-5.
- 8) Okada S, Hasegawa S, Hasegawa H, Ainai A, Atsuta R, Ikemoto K, Sasaki K, Toda S, Shirabe K, Takahara M, Harada S, Morishima T, Ichiyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in a mouse model of bronchial asthma and H1N1 2009 infection. *Cytokine*. 2013 Aug;63 (2):194-200.
- 9) Kuribayashi S, Sakoda Y, Kawasaki T, Tanaka T, Yamamoto N, Okamatsu M, Isoda N, Tsuda Y, Sunden Y, Umemura T, Nakajima N, Hasegawa H, Kida H. Excessive cytokine response to rapid proliferation of highly pathogenic avian influenza viruses leads to fatal systemic capillary leakage in chickens. *PLoS One*. 2013 Jul 9;8 (7):e68375.
- 10) Dan K, Akiyoshi H, Munakata K, Hasegawa H, Watanabe K. A Kampo (traditional Japanese herbal) medicine, Hochuekkito, pretreatment in mice prevented influenza virus replication accompanied with GM-CSF expression and increase in several defensin mRNA levels. *Pharmacology*. 2013;91 (5-6):314-21.
- 11) Niikura K, Matsunaga T, Suzuki T, Kobayashi S, Yamaguchi H, Orba Y, Kawaguchi A, Hasegawa H, Kajino K, Ninomiya T, Ijiri K, Sawa H. Gold nanoparticles as a vaccine platform: influence of size and shape on immunological responses in vitro and in vivo. *ACS Nano*. 2013 May 28;7 (5):3926-38.
- 12) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol*. 2013 Jun;87 (12):7170-5.
- 13) Kobayashi T, Fukushima K, Sannan T, Saito N, Takiguchi Y, Sato Y, Hasegawa H, Ishikawa K. Evaluation of the effectiveness and safety of chitosan derivatives as adjuvants for intranasal vaccines. *Viral Immunol*. 2013 Apr;26 (2):133-42.
- 14) Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *J Med Virol* 2013; 85: 1046-52.
- 15) Ishikawa C, Tanaka J, Katano H, Senba M, Mori N. Hippuristanol reduces the viability of primary effusion lymphoma cells both in vitro and in vivo. *Marine drugs* 2013; 11: 3410-24.
- 16) Hashimoto K, Yamada S, Katano H, Fukuchi S, Sato Y, Kato M, Yamaguchi T, Moriishi K, Inoue N. Effects of immunization of pregnant guinea pigs with guinea pig cytomegalovirus glycoprotein B on viral spread in the placenta. *Vaccine* 2013; 31: 3199-205.
- 17) Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, Okada S. Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced Vgamma9Vdelta2 T cells against primary effusion lymphoma. *Cancer Lett* 2013; 331: 174-82.
- 18) Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Katano H. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus DNA in sera of HIV-1-positive patients. *Virology journal* 2013; 10: 84.
- 19) Koyama T, Sun B, Tokunaga K, Tatsumi M, Ishizaka Y. DNA damage aids HIV-1 infection of macrophages by overcoming integrase inhibition. *Retrovirology* 10:21, 2013.
- 20) Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Hashimoto M, Tokunaga K, Suzu S. Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect*. 15:280-90, 2013.
- 21) Fujita H, Iwabu Y, Tokunaga K (co-corresponding author), Tanaka Y. Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 mediates the ubiquitination and lysosomal

- degradation of the transferrin receptor. *J. Cell Sci.* 126:2798-809, 2013.
- 22) Tada T, Kadoki M, Liu Y, Tokunaga K (co-corresponding author), Iwakura Y. Transgenic expression of the human LEDGF/p75 gene relieves the species barrier against HIV-1 infection in mouse cells. *Front. Microbiol.* 4: 377, 2013.
- 23) Koyama T, Arias JF, Iwabu Y., Yokoyama, M., Fujita, H., Sato, H., and Tokunaga, K (corresponding author). APOBEC3G oligomerization is associated with the inhibition of both Alu and LINE-1 retrotransposition. *PLoS ONE.* 8: e84228, 2013.
- 24) Fujii K, Nagata N, Sato Y, Ong KC, Wong KT, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S. Transgenic mouse model for the study of enterovirus 71 neuropathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013. 110:14753-14758.
- 25) Hayasaka D, Shirai K, Aoki K, Nagata N, Simantini DS, Kitaura K, Takamatsu Y, Gould E, Suzuki R, Morita K. TNF- α acts as an immunoregulator in the mouse brain by reducing the incidence of severe disease following Japanese encephalitis virus infection. *PLoS One.* 2013:e71643.
- 26) Yoshii K, Yamazaki S, Mottate K, Nagata N, Seto T, Sanada T, Sakai M, Kariwa H, Takashima I. Genetic and biological characterization of tick-borne encephalitis virus isolated from wild rodents in southern Hokkaido, Japan in 2008. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013. 13:406-414.
- 27) Yoneda M, Georges-Courbot MC, Ikeda F, Ishii M, Nagata N, Jacquot F, Raoul H, Sato H, Kai C. Recombinant measles virus vaccine expressing the Nipah virus glycoprotein protects against lethal Nipah virus challenge. *PLoS One.* 2013.8:e58414.
- 28) Yoshii K, Moritoh K, Nagata N, Yokozawa K, Sakai M, Sasaki N, Kariwa H, Agui T, Takashima I. Susceptibility to flavivirus-specific antiviral response of Oas1b affects the neurovirulence of the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus. *Arch Virol.* 2013.158:1039-1046.
- 29) Kotani O, Shirato K, Nagata N, Ikeda H, Takahashi K, Taguchi F. Neuropathogenesis of a mouse-adapted porcine epidemic diarrhea virus infection in suckling mice. *J Gen Virol.* 2013. 94:831-836.
- 30) 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 Mar;209 (6):816-27. *Contributed equally to this work
- 31) 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 Jan;195:250-7.
- 32) Kobayashi S, Suzuki T, Igarashi M, Orba Y, Ohtake N, Nagakawa K, Niikura K, Kimura T, Kasamatsu H, Sawa H. Cysteine Residues in the Major Capsid Protein, Vp1, of the JC Virus Are Important for Protein Stability and Oligomer Formation. *PLoS ONE.* 2013 Oct 9;8 (10):e76668.
- 33) Niikura K, Matsunaga T, Suzuki T, Kobayashi S, Yamaguchi H, Orba Y, Kawaguchi A, Hasegawa H, Kajino K, Ninomiya T, Ijiro K, Sawa H. Gold Nanoparticles as a Vaccine Platform: Influence of Size and Shape on Immunological Responses in Vitro and in Vivo. *ACS Nano.* ACS Nano. 2013 May 28;7

- (5):3926-38.
- 34) Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M. Intracellular transport of the measles virus ribonucleoprotein complex is mediated by Rab11A-positive recycling endosomes and drives virus release from the apical membrane of polarized epithelial cells. *J Virol*. 2013 Apr;87 (8):4683-93.
- 35) Wang H, Yuan Z, Barnes E, Yuan M, Li C, Fu Y, Xia X, Li G, Newton P, Vongsouvath M, Klenerman P, Pybus OG, Murphy D, Abe K, Lu L. Eight novel hepatitis C virus genomes reveal the changing taxonomic structure of genotype 6. *J Gen Virol* 2013;94:76-80.
- 36) Pham VH, Nguyen TV, Nguyen TTT, Dang LD, Hoang NH, Nguyen TV, Abe K. Rubella epidemic in Vietnam: characteristic of rubella virus genes from pregnant women and their fetuses/newborns with congenital rubella syndrome. *J Clin Virol* 2013;57:152-6.
- 37) Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T.: Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Mod Pathol*. 2013, 26 (3):357-69.
2. 和文発表
- 1) 石井 健、河岡義裕、長谷川秀樹：より効果的なインフルエンザワクチンを目指して。インフルエンザ (1345-8345) 14 巻 2 号 pp73-78, 2013.04
- 2) 鈴木忠樹、長谷川秀樹、佐多徹太郎：【感染症症候群 (第 2 版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて -[上]】 ウイルス感染症 RNA ウイルス感染症 マールブルグウイルス感染症 (マールブルグ病/マールブルグ出血熱) 日本臨床 (0047-1852) 別冊感染症症候群 (上) pp451-454, 2013.07
- 3) 鈴木忠樹、長谷川秀樹、佐多徹太郎：【感染症症候群 (第 2 版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて -[上]】 ウイルス感染症 RNA ウイルス感染症 エボラウイルス感染症 (エボラ出血熱) 日本臨床 (0047-1852) 別冊感染症症候群 (上) pp446-450, 2013.07
- 4) 長谷川秀樹、田村慎一：【インフルエンザに立ち向かう】 インフルエンザワクチンの現状と展望. *Mebio* (0910-0474) 30 巻 12 号 pp68-73, 2013.12
- 5) 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. *カレントセラピー* 32 (1) : 56-60, 2014.1
- 6) 片野晴隆：水痘帯状疱疹ウイルス疾患の病理. 病原微生物検出情報 (IASR) 2013, 34; 302-303.
- 7) 福本 瞳、片野晴隆：メルケル細胞ポリオーマウイルスと発癌. 日本臨床 増刊号 皮膚悪性腫瘍 2013, 71: 691-694.
- 8) 片野晴隆：【感染症と癌、病理からのメッセージ】 KSHV とヒト腫瘍. *病理と臨床* 2013, 31: 151-158.
- 9) 永田典代、佐多徹太郎：電子顕微鏡を利用した病原体の検出. *モダンメディア* 2013, 59 (2) : 34-40.
- 10) 佐多徹太郎、鈴木忠樹：[忘れてはいけない熱帯感染症・輸入感染症感染症] ①エボラ出血熱. *感染症* 43 (5) :188-199, 2013.
- 11) 鈴木忠樹、長谷川秀樹：HTLV-1 と白血病・リンパ腫、*病理と臨床* 31 (2) :146 -150 2013 (総説、査読なし)
- 12) 中島典子：インフルエンザ感染症の病理. *小児内科* 2013, 45 巻:1935-1941
- 13) 中島典子：インフルエンザにおける ARDS の病理像. *インフルエンザ* 2013,14:41-46.
- II. 学 会 発 表
1. 国際学会
- 1) Hasegawa H, Ainai A, Suzuki T, van Riet E, Tamura S, Ikeda K, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T. Antibody responses in serum and nasal mucus induced by the intranasal vaccination with a whole-virion inactivated vaccine of A (H5N1) virus in healthy naïve human adults. *Keystone Symposium Pathogenesis of Respiratory Viruses*, Keystone, USA, January 2014.
- 2) Ikeda K, Ito R, Ainai A, Suzuki T, Tamura SI, Arao Y, Tashiro M, Asanuma H, Hasegawa H. Antibody

- responses induced by intranasal vaccination of a whole inactivated influenza virus in mice previously infected or vaccinated. Keystone Symposium Pathogenesis of Respiratory Viruses, Keystone, USA, January 2014.
- 3) Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, Tamura S, Ito R, Tashiro M, Hasegawa H. Impact of the quaternary structure of human Secretory-IgA on neutralization potency to Influenza A virus in upper respiratory tract. Keystone Symposium Pathogenesis of Respiratory Viruses, Keystone, USA, January 2014.
- 4) Koyama T, Tada T, Fujita H, and Tokunaga K. Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 protein inhibits HIV-1 infection. Frontiers of Retrovirology Conference 2013, Cambridge, UK, September 2013.
- 5) Koyama T, Arias J.F, Iwabu Y, Yokoyama M, Fujita H, Sato H, and Tokunaga K. APOBEC3G oligomerization is associated with the inhibition of Alu and LINE-1 retrotransposition. Keystone Symposia “Mobile Genetic Elements and Genome Evolution”, Santa Fe, USA, March 2014.
- 6) 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. Europic 2014, Belgium, March 2014.
- 7) 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. Europic 2014, Belgium, March 2014.
- 8) Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, Tamura S, Ito R, Tashiro M, Hasegawa H. Role of the quaternary structure of human Secretory-IgA in nasal mucus on neutralization activity to Influenza A Virus. Options for the Control of Influenza VIII, Cape Town, South Africa, September 2013.
- 9) Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, Tamura S, Ito R, Tashiro M, Hasegawa H: Impact of the quaternary structure of human Secretory-IgA on viral neutralization activity in upper respiratory tract. 7th Vaccine & ISV Congress, Barcelona, Spain, October 2013.
- 10) Ainai A, van Riet E, Tamura S, Suzuki T, Kawaguchi A, Ito R, Ikeda K, Senchi K, Asanuma H, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Hasegawa H. Antibody responses in serum and nasal mucus induced by the intranasal vaccination with a whole-virion inactivated vaccine of A (H5N1) virus in healthy human adults. 7th Vaccine & ISV, Oct 2013, Barcelona, Spain. October 2013.
- 11) Kawachi S, Nakajima N, Okamoto T, Nunoi H, San LT, Thuy NT, Liem NT, Suzuki K. The severe cases of influenza infection in Vietnamese children-from the cases of PICU in NHP-Hanoi. Option for the Control of Influenza VIII, South Africa, September 2013.
- 12) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Kawachi S, Suzuki K, Liem NT, Sata T, Hasegawa H. Pathological study of ARDS complicated by influenza virus infection. Option for the Control of Influenza VIII, South Africa, September 2013.
2. 国内学会
- 1) 岡田清吾、長谷川俊史、長谷川秀樹、相内 章、池本健三、佐々木功典、戸田昌一、調 恒明、市山高志：インフルエンザ A/H1N1 2009 感染による気管支喘息モデルマウスの気管支肺胞洗浄液解析。第 116 回日本小児科学会学術集会（広島）2013.4
- 2) 長谷川秀樹：ワクチン研究の最前線 次世代ワクチンとしての経鼻インフルエンザワクチンの開発。日本薬剤学会第 28 年会（名古屋）2013.5
- 3) 宮崎将也、王 磊、長谷川秀樹、津田真寿美、西原 広史、田中伸哉：ヒト細胞内蛋白質 NS1BP の機能解析。第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 4) 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹：新しい迅速 in situ ゲノム検出法の感染病理への応用。第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 5) 片野晴隆、坂本康太、吉岡妙子、関塚 剛、福本 瞳、

- 佐藤由子、長谷川秀樹、黒田 誠：カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（KSHV/HHV-8）関連疾患におけるウイルス miRNA の発見. 第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 6) 永田典代、岩田奈織子、鈴木忠樹、佐藤由子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹：脳炎・髄膜炎関連ウイルスの病理学的検索のための参照標本の作製と抗体の検討. 第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 7) 片野晴隆、佐藤由子、中島典子、福本 瞳、鈴木忠樹、黒田 誠、長谷川秀樹：病理検体からの不明病原体検出法の最先端. 第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 8) 鈴木忠樹、澤 洋文、大場靖子、片野晴隆、佐藤由子、長谷川秀樹、長嶋和郎：進行性多巣性白質脳症（PML）の病態解明への分子アプローチ. 第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 9) 長谷川秀樹、中島典子：炎症・免疫機構の新基軸と疾病の病理 重症インフルエンザ病態解明へのアプローチ 剖検例からの検討. 第 102 回日本病理学会総会（札幌）2013.6
- 10) 長谷川秀樹：良く効くインフルエンザワクチンを目指して. 第 54 回日本臨床ウイルス学会（倉敷）2013.6
- 11) 小谷 治、Naeem Asif、鈴木忠樹、岩田奈織子、中島典子、片野晴隆、細見卓司、塚越博之、長谷川秀樹、田口文広、清水博之、永田典代：新生仔マウスを用いた Saffold virus（SAFV）患者由来株の病原性の比較解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会（岐阜）2013.8
- 12) 水上拓郎、滝澤和也、栗林和華子、平松竜司、倉光 球、山崎淳平、William Hall、長谷川秀樹、山口一成、浜口 功：成人 T 細胞白血病マウスモデルを用いた癌幹細胞ニッチ形成における破骨細胞の機能解析と破骨細胞を標的とした治療法の開発. 第 156 回日本獣医学会学術集会（岐阜）2013.8
- 13) 石川晴美、高橋恵子、齋藤磨理、江橋桃子、塩原恵慈、南 正之、大石 實、亀井 聡、砂川恵伸、武井 正美、中道一生、高橋健太、鈴木忠樹、片野晴隆、長谷川秀樹：抗 AQP4 抗体陽性を示したヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症（PML）の 1 例. 第 18 回日本神経感染症学会総会（宮崎）2013.9
- 14) 長谷川秀樹：脳炎・脳症の病理. 第 18 回日本神経感染症学会総会（宮崎）2013.9
- 15) 長谷川俊史、岡田清吾、脇口宏之、市山高志、長谷川秀樹、相内 章、調 恒明、戸田昌一、熱田 了：喘息モデルマウスを用いたインフルエンザ感染による気管支喘息発作重症化の病態解析. 新型と季節性インフルエンザの比較. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会（札幌）2013.10.
- 16) 脇口宏之、岡田清吾、長谷川秀樹、相内 章、戸田 昌一、調 恒明、長谷川俊史：気管支喘息（病態）・免疫不全 喘息モデルマウスを用いた新型インフルエンザ感染における気管支肺胞洗浄液中ケモカインの検討. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会（札幌）2013.10
- 17) 長谷川秀樹、相内 章、田村慎一、鈴木忠樹、浅沼秀樹、小田切孝人、田代真人、倉田 毅：高病原性鳥インフルエンザウイルス A（H5N1）全粒子不活化ワクチンを用いた経鼻インフルエンザワクチンの効果. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会（津）2013.11
- 18) 鈴木忠樹、川口 晶、相内 章、田村慎一、小田切孝人、田代真人、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンにより鼻腔粘膜上に誘導される多量体 IgA 抗体のウイルス感染防御における役割. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会（津）2013.11
- 19) 相内 章、田村慎一、鈴木忠樹、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、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る抗体応答に年齢、性別あるいは副反応が与える影響. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会（津）2013.11
- 20) 長谷川秀樹、亀井敏昭、高橋 徹、鈴木忠樹、片野晴隆、中島典子、福士秀悦、下島昌幸、前田 健、水谷哲也、森川 茂、西條政幸：日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の 1 剖検例. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 21) 西條政幸、高橋 徹、前田 健、水谷哲也、大松 勉、

- 吉河智城、谷英樹、福士秀悦、下島昌幸、福間藍子、緒方もも子、鈴木忠樹、中島典子、片野晴隆、永田典代、長谷川秀樹、山岸拓也、倉根一郎、森川 茂：後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された11名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 22) 片野晴隆、比島恒和、坂本康太、上原妙子、佐藤由子、長谷川秀樹、関塚 剛、黒田 誠：EBV関連リンパ増殖性疾患におけるウイルス miRNA の発現プロファイル. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 23) 渡辺登喜子、今井博貴、村上 晋、中島典子、富田有里子、山西誠也、浦木隆太、西藤岳彦、内田裕子、長谷川秀樹、田代真人、河岡義裕：中国でヒトから分離された H7N9 鳥インフルエンザウイルスのフェレットにおける飛沫伝播性. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 24) 小谷 治、Naeem Asif、鈴木忠樹、岩田奈織子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹、田口文広、清水博之、永田典代：新生仔マウスを用いた Staffold virus 小脳継代株の作出とその病原性の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 25) 岩田奈織子、宇田晶彦、佐藤由子、鈴木忠樹、横田（恒次）恭子、森川 茂、長谷川秀樹、永田典代：UV 不活化 SARS-CoV 免疫 BALB/c マウスの SARS-CoV 感染肺における好酸球浸潤に対する Toll-like receptor 刺激の影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 26) 飛梅 実、佐藤由子、長谷川秀樹、濱本紀子、井上 智、野口 章：街中毒狂犬病ウイルスの宿主動物内局在の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 27) 高橋 徹、前田 健、亀井敏昭、水谷哲也、下島昌幸、福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、森川 茂、長谷川秀樹、中島典子、鈴木忠樹、永田典代、片野晴隆、山岸拓也、大石和徳、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の日本における初症例. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 28) 菅野隆行、上原妙子、福本 瞳、長谷川秀樹、片野晴隆：抗血管新生薬による KSHV 再活性化. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 29) 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61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 30) 松永智子、長谷川秀樹、菱澤方勝、高折晃史、梁 明秀：無細胞合成 HTLV-1 全長タンパク質を用いた血清中微量抗 HTLV-1 抗体検出法の開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 31) 潮田和佳、小谷 治、岩田奈織子、鈴木忠樹、中島典子、長谷川秀樹、清水博之、永田典代：コクサッキーウイルス B2 実験室株脳内接種後のマウスにおける水頭症の発症機序. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 32) 永田典代、小島朝人、鈴木忠樹、岩田奈織子、小谷 治、高崎智彦、長谷川秀樹：デングウイルス VeroE6 継代株のマウスに対する病原性. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 33) 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎、長谷川秀樹：重症インフルエンザウイルス肺炎におけるサイトカイン・ケモカインの発現. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 34) 泉地恭輔、相内 章、鈴木忠樹、浅沼秀樹、梁 明秀、長谷川秀樹：母子免疫によるインフルエンザウイルス感染防御効果の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 35) 池田千将、伊藤 良、相内 章、鈴木忠樹、田村慎一、荒尾雄二郎、田代真人、浅沼秀樹、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンで誘導される抗体応答に基礎免疫が与える影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013.11
- 36) 相内 章、浅沼秀樹、鈴木忠樹、原田勇一、田村慎一、田代真人、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンにおけるワクチンの組み合わせが抗体応答に与える影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）

2013.11

- 37) 川口 晶、鈴木忠樹、相内 章、佐藤由子、永田典代、田代真人、長谷川秀樹 : Nc/Nga マウスを用いた喘息発作によるインフルエンザ感染症重症化モデルの炸裂. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 38) 片野晴隆、坂本康太、吉岡妙子、関塚 剛、福本 瞳、佐藤由子、長谷川秀樹、黒田 誠 : カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV/HHV-8) 関連疾患におけるウイルス miRNA の発現. 第 102 回日本病理学会総会 (札幌) 2013.4
- 39) 片野晴隆、比島恒和、坂本康太、上原妙子、佐藤由子、長谷川秀樹、関塚 剛、黒田 誠 : EBV 関連疾患におけるウイルス miRNA の発現プロファイル. 第 10 回 EB ウイルス研究会 (京都) 2013.7
- 40) 中島典子、片野晴隆 : 定量的 PCR によるウイルスの網羅的検出法と病理検体への応用. シンポジウム 3 病原体の新しい診断法. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会 (宮崎) 2013.10
- 41) 片野晴隆、味澤 篤、田沼順子、萩原将太郎、岡 慎一、矢嶋敬史郎、小泉祐介、上平朝子、鯉渕智彦、岩本愛吉、横幕能行、小島勇貴、永井宏和、岡田誠治 : 日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理組織分類. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会 (熊本) 2013.11
- 42) Fujita H, Iwabu Y, Tokunaga K, Tanaka Y. MARCH8 mediates the ubiquitination and lysosomal degradation of the transferrin receptor. The 35th Naito Conference: "The Ubiquitin-Proteasome System: From Basic Mechanisms to Pathophysiological Roles", Sapporo, Japan, July 2013
- 43) 小山貴芳、多田卓哉、藤田英明、徳永研三 : 新規宿主因子 MARCH8 は HIV-1 感染を抑制する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 44) 張 延昭、小山貴芳、多田卓哉、山岡昇司、徳永研三 : SAMHD1 非依存的な HIV-1 複製阻害に関与する IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子の探索. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 45) Juan F Arias、小山貴芳、岩部幸枝、横山勝、佐藤裕徳、徳永研三 : APOBEC3G の二量体化は LINE-1 転移抑制に重要である. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 46) 亀岡正典、Piraporn Utachee、Panasda Isarangkura-nayuthaya、徳永研三、生田和良、武田直和 : HIV-1 CRF01_AE 株が gp120 CD4 結合部位を認識する単クローン抗体に対して中和抵抗性を示す分子機構. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 47) 徳永研三 : HIV-1 感染を抑制する抗ウイルス宿主因子の分子制御機構. H25 年度日本薬学会九州支部特別講演会 (長崎) 2013.11
- 48) 大久保麻佳、檜崎彩香、萩森政頼、山口泰史、藤井佑樹、藤原俊幸、徳永研三、藤田英明 : 亜鉛輸送体 ZIP14 の細胞内輸送および機能発現制御に関する基礎的解析. 第 30 回日本薬学会九州支部大会 (長崎) 2013.12
- 49) 小山貴芳、多田卓哉、藤田英明、徳永研三 : 膜貫通蛋白 MARCH8 による HIV-1 感染阻害. 第 36 回日本分子生物学会 (神戸) 2013.12
- 50) 天野富美夫、北村香南子、藤村功、齋藤典子 : サルモネラ (*Salmonella Weltevreden*; SW) の接着・付着に及ぼすキチンの影響. 第 27 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会 (東京) 2013.7
- 51) 藤井 健、永田典代、小池 智 : hSCARB2-Tg マウスを用いた EV71 標的組織決定機構の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 52) 片岡周子、西村順裕、鈴木忠樹、小谷 治、岩田奈織子、永田典代、網 康至、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解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 53) 小谷 治、Naeem Asif、鈴木忠樹、岩田奈織子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹、田口文広、清水博之、永田典代 : 新生仔マウスを用いた Saffold virus 小脳継代株の作出とその病原性の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 54) 川口 晶、鈴木忠樹、相内 章、佐藤由子、永田典代、田代真人、長谷川秀樹 : Nc/Nga マウスを用いた喘息発作によるインフルエンザ感染症重症化モデルの作

- 製. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11 2,704,556)、シンガポール (201003139-1)、ベトナム (1-2010-01414)、インド (3333/CHENP/ 2010)、中国 (200880115257.4)
- 55) 相内 章、浅沼秀樹、鈴木忠樹、原田勇一、田村慎一、田代真人、長谷川秀樹: 経鼻インフルエンザワクチンにおけるワクチンの組み合わせが抗体応答に与える影響. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸) 2013.11
- 56) 大場詩子、古賀友紀、住江愛子、保科隆之、阿部賢治、原 寿郎: Pre-S2 遺伝子部分欠損を伴ったゲノタイプ H の HBV 感染により肝細胞癌を発症した 12 歳女児例. 第 30 回日本小児肝臓研究会 (大宮) 2013.7
- 57) 中島典子: ヒトにおける高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 感染症の病理. 第 155 回日本獣医学会学術集会 (東京) 2013.3
- 58) 中島典子: 病理標本からわかること-新しい *in situ* RNA 検出法. 第 124 回小児血液腫瘍懇話会 (東京) 2013.5

III. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

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

欧州 (EPC) 特許: Patent No. (2221368), “WEST NILE VIRUS VACCINE, AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF”, Date (2014.3.26)

香港標準特許: Patent No. (2221368), “WEST NILE VIRUS VACCINE, AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF”, Date (2014.3.26)

2. 国外特許出願 (継続中)

“WEST NILE VIRUS VACCINE, AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF”,米国 (12/741,479)、カナダ (No.