

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 4 名、主任研究官 7 名、研究員 1 名である。戸山庁舎に 11 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. インフルエンザ感染症に関する研究
4. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究
5. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
6. 進行性多巣性白質脳症に関する研究

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. 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
5. ピコルナウイルスに関する研究
6. HIV に関する研究
7. 狂犬病に関する研究
8. フラビウイルスに関する研究

III. ワクチンに関する研究

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

IV. プリオンに関する研究

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

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

国際協力関係業務

業績

I. 誌上発表

1. 欧文発表
2. 和文発表

II. 学会発表

1. 国際学会
2. 国内学会

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

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

国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索している。2015年度人体由来検体数は84症例であった。検索の結果JCウイルス感染症6例、種々のヘルペスウイルス感染症9例、重症熱性血小板減少症2例、アデノウイルス感染症1例など他にトレポネーマや赤痢アメーバ、ヒストプラズマなどウイルス以外の病原体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)

2. 感染症の診断に関する研究

- (1) 病理検体から細菌と真菌を網羅的に検出する real-time PCR 法の開発

病原体が不明の病理検体において細菌と真菌を同時に検出する real-time PCR 法 (multi-microbial real-time PCR 法) を開発した。68種類の細菌と9種類の真菌を網羅的に検出可能であり、ホルマリン固定パラフィン切片 (FFPE) サンプル、凍結サンプルを検討し、結核菌、リステリア菌、クリプトコッカス、アスペルギルスなどを検出した。本方法は病原体不明の病理検体において細菌、真菌を検出するのに有用な方法と考える。(福

本 瞳[協力研究員]、佐藤 由子、長谷川 秀樹、佐伯 秀久[日本医科大学皮膚科]、片野 晴隆)

- (2) 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)

3. 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促迫症候群 (ARDS) の発症機序に関する病理学的解析

2009年パンデミック時と2011年パンデミック終息後の A/H1N1pdm09-急性呼吸速迫症候群 (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。インフルエンザに併発する ARDS ではウイルス感染による上皮障害が主である場合と炎症性メディエーターなどの作用による内皮障害が主となる場合があることが示唆された。(中島 典子、佐藤 由子、林 健太郎[協力研究員]、長谷川 秀樹)

4. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

- (1) ベトナムにおける原発性肝癌の要因に関する研究

ベトナムにおける肝臓の成因について解析を加えた。対象となったのは、総数 196 例のベトナム人肝臓患者である。外科的に切除された新鮮肝臓組織を材料にして、肝炎ウイルス感染の有無を PCR 法による高感度検出法で検索した。肝臓患者の年齢分布は、22 歳から 80 歳（平均 53 歳）、性差は男性 4.8 : 女性 1 の比率であった。196 例中 HBV DNA が 148 例（76%）、HCV RNA が 31 例（16%）で肝臓組織中に検出された。HEV RNA は全例で陰性であった。これに対し、コントロールとして調べた無症候性キャリア群（非肝臓患者群）24 例（16 歳から 79 歳：平均 49 歳）では、性差が 1 : 1 であった。重要なのは、肝臓群で血中の HBsAg/HBV DNA が陰性であっても、肝内 HBV DNA 陽性を示した occult B の症例が 18/48 例（37.5%）で存在した事実である。この occult B は、男性 15 例、女性 3 例に認められた。また、occult B 群の 11 例で、血中 anti-HBc 陽性（ELISA 法）を示し、その多くで高い OD 値を示した。これに対して血中 anti-HCV/HCV RNA 陰性の 165 例では、全例で肝内 HCV RNA 陰性であった。この occult B を加えると、ベトナム人の肝臓発生要因としての HBV の関与は、196 例中 163 例（82%）にも及んだ。以上の成績から、HBV と HCV の関与が否定された成因不明の肝臓（非 B 非 C 型肝臓）が 196 例中 11 例（5.6%）で存在した。病理組織学的には、11 例全例で肝硬変を伴っていると共に、非癌部では門脈域におけるリンパ球を主体とする慢性活動性炎症反応が出現していた。この病理所見から、何らかのウイルスの関与が示唆された。（阿部 賢治[再任用職員]、Phat Tan Ho[チョーライ病院消化器科：ベトナム]、Van Hung Pham[ナムコアバイオテックラボ：ベトナム]）

(2) ヒト胎児における先天性風疹症候群の病理学的特徴と白内障の成因に関する考察

先天性風疹症候群の胎児 3 例の剖検を行い、その病理学的特徴を検討した。剖検時の肉眼所見では、3 例共に先天性白内障が観察された。病理組織学的には、最も顕著な病変は肝臓に観察された。免疫組織化学および遺伝子診断法にて、風疹ウイルスがほぼ全身臓器

と流血中の造血幹細胞に検出された。注目すべきは、ウイルス抗原が眼球の毛様体細胞に検出されたことである。毛様体は房水を産生し、水晶体に酸素や栄養素を提供すると共に、老廃物を運搬する重要な生理的機能を有す。この生理的機能がウイルス感染により阻害されることが、結果として白内障を誘発する可能性が強く示唆された。先天性風疹症候群に罹患した胎児の病理学的特徴を、免疫組織化学的及び遺伝子診断法で明らかにした最初の報告である。（阿部 賢治[再任用職員]、佐藤 由子、Thong Van Nguyen[Hung Vuong 病院病理部：ベトナム]、Van Hung Pham[ナムコアバイオテックラボ：ベトナム]）

(3) ベトナムで集団発生した麻疹の分子疫学的特徴

東南アジア地域で流行する麻疹ウイルスの遺伝的特徴を明らかにすることは、本邦における麻疹予防対策を講じる上で重要である。そこで、2014 年にベトナム南部のホーチミン市で集団発生した麻疹のウイルス学的特徴を分子疫学的に解析した。麻疹に罹患したと思われる小児 122 例の咽頭ぬぐい液を用いて、PCR 法にて麻疹ウイルス RNA を検出した。その結果、全例でウイルス RNA が陽性を示した。シーケンスを行った 118 例のウイルス株は、分子系統樹解析にて、全例ゲノタイプ D8 に属することが示された。しかし、今回分離された D8 ベトナム株は、全て既知の D8 株とは異なる集簇を形成し、ベトナム独自のウイルス株が流行していることが示された。N 遺伝子の N-450 領域における塩基配列解析から、3 ヶ所のアミノ酸の置換（R442, S451, G452）が観察されたのが、特徴的であった。（阿部 賢治[再任用職員]、Diem P.H.Nguyet, Khanh N.H.Mai, Khanh H.Truong[ホーチミン第一小児病院：ベトナム]、Van Hung Pham[ナムコアバイオテックラボ：ベトナム]）

(4) 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 16 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、肺胞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10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。麻疹後アデノウイルス肺炎併発例では肺組織中の炎症性サイトカインケモカインの発現が高く、IL-6mRNAがin situ hybridizationで検出された。麻疹肺炎は麻疹の致死合併症の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死的原因と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）

5. 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症例の病理学的解析

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剖検例について病理解析を行った結果、SFTS 症例の壊死性リンパ節炎のリンパ節内のウイルス感染細胞の主体は CD38(+）、CD20(+）の B 細胞であることを明らかにした。さらに健常人から得られた PBMC を用いたウイルス感染実験により、健常人の PBMC 中の細胞において SFTS ウイルスの主要標的は B 細胞であることを明らかにした。また、SFTS 症例について、その病理像の特徴とともに安全な剖検を実施するために必要と考えられる感染予防策についてまとめた。（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）

6. 進行性多巣性白質脳症に関する研究

進行性多巣性白質脳症の病理組織検体の解析

進行性多巣性白質脳症 (PML) の確定診断 (definite PML) のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が必要である。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行い、平成 3 年から平成 27 年 12 月現在までに 45 例の PML の診断を確定した。PML 確定症例の年齢は平均 55.4 歳で、基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液悪性腫瘍がそれぞれ 29% の症例に認められ、続いて自己免疫疾患が 16% に見られた。なお、脳の組織学的検索にて PML と診断確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。（高橋 健太、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹）

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

抗血管新生薬フマギリンによる KSHV ゲノム複製

抗血管新生薬フマギリンは KSHV 感染原発性体腔液性リンパ腫細胞株において再活性化スイッチ蛋白 RTA を誘導し、ウイルスゲノム複製を誘導する。1 細胞あたりのウイルスゲノムコピー数は TPA が 2 倍程度なのに対して 1.3~1.5 倍程度増加した。また全ウイルスゲノム遺伝子を検出するリアルタイム PCR アレイで検討した結果、TPA より誘導比率は低いものの潜伏感染遺伝子を除く全てのウイルス遺伝子が誘導された。（菅野 隆行、上原 妙子[協力研究員]、大澤 麻登里[協力研究員]、峰 宗太郎[研究生]、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に関する研究

(1) 日本における Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus の血清抗体保有率の検討

2010 年に発見されたヒトポリオーマウイルス Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus (TSV) の日本人における血清抗体保有率を調査した。抗 TSV 抗体を検出する ELISA を開発し、日本人健常者 1000 人を調査したところ、629 人(62.9%)が TSV 抗体陽性であった。TSV 抗体陽性率は 4 歳以下で 17.1%、20 歳以上の成人では 78.7%であり、年齢とともに上昇した。TSV は日本人においても広く蔓延しており、小児期に初感染していることが示唆された。(福本 瞳、李 天成 [ウイルス第二部]、長谷川 秀樹、脇田 隆字 [ウイルス第二部]、佐伯 秀久 [日本医科大学皮膚科]、鈴木 哲朗 [浜松医大]、片野 晴隆)

(2) 進行性多巣性白質脳症の組織検体における免疫組織化学とウイルス核酸定量の検討

感染病理部にて病理組織学的に検索、診断確定された PML 症例の生検および剖検材料 43 検体を使用し、JCV の T 抗原、VP1、VP2/3、Agnoprotein について免疫組織化学を施行し、検体毎に陽性細胞数のスコアリングを行った。またこれらの検体より抽出した核酸を使用し、リアルタイム PCR 法にて JC ウイルスゲノムを定量した。免疫組織化学によるスコアリングとリアルタイム PCR によるウイルスコピー数に正の相関を認め、PML の組織検索における免疫組織化学による陽性細胞数のスコアリングは病勢の評価に有用であると考えられた。(高橋 健太、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹)

3. 重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究
MERS-CoV に対するマウスモデル作製とそのマウスの 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、MERS-CoV のレセプターであるヒト Dipeptidyl peptidase 4 を導入した遺伝子改変マウスを作製した。そして、このマウスに MERS-CoV

を接種し、遺伝子改変マウスの MERS-CoV に対する感受性を検討した。その結果、若齢のマウスでは重症肺炎は見られなかったが、下気道でウイルスが感染増殖し、軽度の急性肺炎を起こす事が分かった。(岩田 奈織子、岡村 匡史 [協力研究員]、関向 華子 [研究生]、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、永田 典代)

4. 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

オルソボ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して、サル痘ウイルスのマウス感染実験系の基礎検討を行っている。BALB/c マウスに 2 種類のサル痘ウイルスを皮下接種したところ、感染成立を示唆する所見が得られたので、この感染系を利用し、抗 Ly6G 抗体投与による好中球枯渇マウスに対する感染実験を行った。その結果、一部の個体で感染の増悪が見られた。引き続き検討を行っている。(永田 典代、佐藤 由子、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、福士 秀悦 [ウイルス第一部]、西條 政幸 [ウイルス第一部]、森川 茂 [獣医学部])

5. ピコルナウイルスに関する研究

(1) Saffold ウイルスの病原性に関する動物モデルを用いた研究

Saffold virus の病原性を明らかにすることを目的として、各種実験動物における感染性と病原性を解析している。ヒト由来の二つの臨床分離株は、新生仔マウスと若齢マウスのグリア細胞に感染し、増殖するため、弱い神経病原性を発揮することが明らかとなった。また、このうち上気道炎患者由来株は、免疫不全マウスにおいて経鼻感染後にウイルス血症を発症し、脾、心に強い親和性を示した。さらに、臨床分離株は静脈内接種後にカンクイザルに対して感染性を有し、このうち上気道炎患者由来株は、中枢神経組織に侵入し一過性の中枢神経症状の発現に関与したと考えられた。(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、小谷 治 [協力研究員] [病原体ゲノム解析研究センター]、清水 博之 [ウイ

ルス第二部]、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。最近の臨床分離株の病原性について新生仔マウスを用いて検討したところ、2008 年に島根県で胃腸炎患者から分離された株は、コクサッキーウイルス A 群の表現型を有しており、VP1 領域の塩基配列解析の結果、日本で近年流行している株と異なるクラスターに属することが示唆された。(永田 典代、岩田 奈織子、長谷川 秀樹、清水 博之[ウイルス第二部]、中村 朋史[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])

6. HIV に関する研究

(1)新規宿主因子 MARCH8 による HIV-1 エンベロープのダウンレギュレーション

RING-CH フィンガー型 E3 ユビキチンリガーゼである MARCH8 が HIV-1 エンベロープまたは VSV-G のウイルス粒子への取り込みを抑制する抗ウイルス宿主因子であることを昨年までに明らかにしたが、本年度の研究においてまず、MARCH8 の RING-CH ドメインが抗ウイルス活性に重要であることを見出した。更に MARCH8 が HIV-1 エンベロープおよび VSV-G との相互作用を介して細胞表面から減少させることにより、ウイルス粒子への取り込みを抑制すること、MARCH8 自体がウイルス粒子中に取り込まれること、また MARCH8 が HIV-1 エンベロープを細胞内コンパートメントに滞留させ、VSV-G をリソソーム分解することを明らかにした。(多田 卓哉[協力研究員]、張 延昭[研究生・東京医科歯科大]、小山 貴芳[協力研究員]、飛梅 実、横田 恭子[免疫部]、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)MARCH8 の抗 HIV-1 活性における細胞質領域の重要性

前述の宿主膜タンパク質 MARCH8 の C 末端側細胞質領域にクラスリン依存的エンドサイトーシスに関わる YxxΦモチーフが HIV-1 感染抑制および Env のダウンレギュレーションに関与するか否かについて変異体解析により検討した。その結果、YxxΦモチーフ変異体において HIV-1 感染抑制能が消失し、ウイルスエントリー抑制能も失われていた。更にウイルス産生細胞における細胞表面 HIV-1 Env は、野生型 MARCH8 の共発現によってダウンレギュレートされるのに対し、YxxΦ変異体では変化しなかった。このことからこのモチーフが抗ウイルス活性における責任領域のひとつであることが明らかになった。(張 延昭[研究生・東京医科歯科大]、多田 卓哉[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)

7. 狂犬病に関する研究

狂犬病研究の多くは固定毒と呼ばれる実験室継代株を用いて行われる。臨床分離株である kyoto 株と固定毒である cvs,HEP-Furely,SED 株の感染細胞でのウイルス抗原の分布ならびにウイルス流出放出部位について検討した。間接蛍光抗体法では、固定毒である CVS・hep-Frely,SED 株では糖鎖タンパクである G 抗原は細胞膜上に存在したが、街上毒である Kyoto 株では細胞質に局在した。電子顕微鏡での観察では、固定毒感染細胞の細胞膜から豊富なウイルス粒子放出が観察されるのに対して、街上毒では樹状突起のみからの放出であった。街上毒感染では発症まで免疫が誘導されないことが示されており、特定部位からのウイルス放出はこれに関与している可能性が示唆された。(飛梅 実、佐藤 由子、片岡 紀代)

8. フラビウイルスに関する研究

ウエストナイルウイルスのウイルス粒子放出に関わる宿主因子の同定

フラビウイルス粒子の放出はウイルス増殖の最終段階であり、宿主の持つ分泌経路を利用していることが

知られているが、その詳細な分子機構については明らかになっていなかった。そこで、ウエストナイルウイルスのウイルス粒子が、どのような分泌経路を経て細胞外へ放出されるかを明らかにするために細胞内小胞輸送の重要な制御分子である Rab ファミリータンパク質に注目し、ER から細胞膜までの anterograde な小胞輸送に重要であることが報告されている約 30 種類の Rab タンパク質を選択し、Rab タンパク質の抑制によるウイルス粒子放出への影響を検討した。その結果、Rab8 がウエストナイルウイルスのウイルス粒子放出を制御しており、リサイクリングエンドソームが粒子放出に関与していることが明らかになった。(小林 進太郎[北海道大学]、鈴木 忠樹、川口 晶[協力研究員]、大場 靖子[北海道大学]、澤 洋文[北海道大学])

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

これまで実施した経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンの臨床研究では、経鼻ワクチン接種直前に抗体価測定用の鼻腔洗浄液を回収していたため、その洗浄操作が抗体応答の誘導に必須か否かの判断が難しかった。そこで、2013/14 シーズンの経鼻インフルエンザワクチン臨床研究(ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会承認済み)では、被験者を鼻腔洗浄液回収のタイミングをワクチン接種直前あるいは前日に行う二群に分け、誘導される抗体応答を比較した。ワクチン接種は、ウイルス株毎に接種あたり 45 µg HA を含む 3 価不活化全粒子ワクチンを CVP 存在下で、3 週間隔で 2 回接種した。本年度は、血清の HI ならびに中和抗体価の比較を行った。両群において、接種に伴い抗体応答は上昇するが、誘導される抗体価に優位な差が認められなかった。以上から、抗体応答の誘導に直前の鼻腔洗浄は必ずしも必須ではないことが示唆された。今後、鼻腔洗浄液の抗体価を比較する。(相内 章、鈴木 忠樹、寺内 芳彦[協力研究員]、齊藤 慎二[研究生]、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) 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチン接種による安全性の比較検討

ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会承認のもと、2014/15 シーズンの経鼻インフルエンザワクチン臨床研究を実施し、経鼻ワクチン接種群で認められる耳鼻咽喉領域あるいは全身性の有害事象を現行ワクチン接種群と比較検討した。耳鼻咽喉領域の有害事象として、経鼻ワクチン接種群では耳鼻咽喉痛、くしゃみ、咳嗽、鼻汁を約 1/4 程度に認めた。このうち鼻汁については接種 3 日後まで認められ、現行ワクチン接種群と比較して有意に高く、経鼻ワクチン接種に関連する有害事象として考えられた。全身性の有害事象の発現率は、両群において有意な差を認めなかった。以上より、経鼻ワクチン接種の安全性は、現行の皮下注射ワクチンに劣らず、局所反応として接種後数日間の鼻汁を認める程度で忍容性は良好と考えられた。(寺内 芳彦[協力研究員]、相内 章、鈴木 忠樹、齊藤 慎二[研究生]、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]

(3) 経鼻インフルエンザワクチンにより誘導されたヒト粘膜抗体の特性解析

経鼻不活化インフルエンザワクチンのヒトにおける有効性発現機序を理解するためにワクチン接種によりヒトの気道粘膜上に誘導される抗体の四次構造と機能を解析し、ヒトの呼吸器粘膜には二量体に加え、三量体、四量体、四量体よりも大きな多量体を形成する分泌型 IgA 抗体が存在することと、それらの大きな分泌型 IgA 抗体は二量体よりも高いウイルス中和活性を有しているほか、抗原性の離れたウイルスに対しても中和活性を持っていることを明らかにした。さらに、高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)により抗体分子を 1 分子レベルで解析することにより、アスタリスクもしくは四葉のクローバーのような形状をした三量体、四量体の分泌型 IgA 抗体が抗体外周部に存在する多数の抗原結合部位でウイルス抗原を効率良く捕らえていること

も明らかにした。本研究成果は、二量体以上の多量体の分泌型 IgA 抗体の四次構造と生理的機能の関係性を明らかにするという免疫学の分野における重要な成果であるだけでなく、ヒトにおいて経鼻ワクチン有効性発現機序とウイルス感染に対する生体免疫機構についても重要な知見をもたらした。理想的な経鼻ワクチンの設計において多くの示唆を与えるものである。(鈴木忠樹、川口 晶[協力研究員]、相内 章、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)

(4)分泌型 IgA 抗体多量体の作製法の開発

分泌型多量体 IgA 抗体の生物学的な意義をより詳細に解析するためには、モノクローナル抗体を用いた解析が必須となる。組換えヒトモノクローナル多量体 IgA 抗体の試験管内での作製法を検討した。抗体を形成する H 鎖と L 鎖、多量体化に必要とされる J 鎖、ならびに分泌型 IgA 抗体に付与される SC (Secretory Component) を Expi293F 細胞へ共導入することにより組換えモノクローナル IgA 抗体の多量体を作製する系を構築した。ヒト鼻腔洗浄液中の分泌型 IgA 抗体同様に、作製した組換え IgA 抗体は、多量体化により中和活性が増強することが明らかになった。構築した分泌型 IgA 抗体多量体の作製法により、IgA 抗体の多量体形成や交叉防御に寄与するメカニズムの研究が可能になると考えられる。(齊藤 慎二[研究生]、鈴木 忠樹、Elly van Riet[協力研究員]、佐野 芳[実習生]、相内 章、大原 有樹[研究生]、高橋 宜聖[免疫部]、田村 慎一[客員研究員]、竹山 春子*、長谷川 秀樹、*;早稲田大学)

(5)インフルエンザ経鼻ワクチンの体内動態評価

インフルエンザウイルスの感染防御には、上気道粘膜上への分泌型 IgA 抗体誘導が特に重要であることが、マウスを用いたモデル実験等で明らかにされている。この分泌型 IgA 抗体を誘導するためには、インフルエンザワクチンを鼻腔領域内に噴霧する経鼻ワクチンが有効である。しかしながら、不活化抗原を鼻粘膜に投与するワクチンは、インフルエンザワクチンに限らず

未だにヒトでは実用化されておらず、その安全性については十分な評価がされていない。そこで本研究では、18F 標識した不活化抗原と PET を用いて経鼻不活化インフルエンザワクチンの体内動態を明らかにし、その安全性を評価した。その結果、マウス及びサルを用いた試験により経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンは、経鼻投与後に脳内に移行することはなく、数時間で体内に吸収され代謝されていると考えられた。(齊藤 慎二[研究生]、相内 章、鈴木 忠樹、原田 典弘*、塚田 秀夫*、幸 義和**、清野 宏**、長谷川 秀樹、*;浜松ホトニクス株式会社、**;東京大学医科学研究所)

(6)金ナノ粒子を用いた経鼻不活化インフルエンザワクチン用の新規粘膜アジュバント開発

金ナノ粒子はそれ自身に対する抗体産生が無い場合、ワクチン抗原のキャリアとなりうる可能性があり、サイズ・形状依存的な免疫応答が近年報告されている。金ナノ粒子が単なるキャリアだけでなく、アジュバントとして有効である可能性がある。しかし、ナノ粒子を用いるだけでは十分な免疫応答が得られず、さらなる改良が必要である。そこで、金ナノ粒子上に鎖長の短く安全性の高い Poly (I:C) をコーティングした金ナノ粒子の粘膜アジュバント活性の検討を行った。その結果、鎖長が短く毒性の低い Poly (I:C) と金ナノ粒子は、それ単体ではアジュバント活性は見られなかったが、Poly (I:C) を被覆した金ナノ粒子にはアジュバント活性が認められた。核酸のナノ粒子化によるアジュバント効果の制御は、全く新しい観点でのアジュバント開発につながる可能性が考えられ、様々なワクチンに応用できることが期待される。(大原 有樹[研究生]、鈴木 忠樹、相内 章、新倉 謙一*、田崎 太悠*、齊藤 慎二[研究生]、長谷川 秀樹、*;北海道大学)

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

DENV の膜タンパク質を有するウイルス様粒子 (Virus-Like Particle/VLP) をワクチン抗原とすることを

目標とし、DENV-VLP 作製法の確立とその性状を野生型ウイルス粒子と比較解析した。一過性発現系で作製した DENV-VLP 及び DENV をショ糖密度勾配遠心により分画したところ、それぞれ二相性のピークを形成し DENV の軽い分画は DENV-VLP の重い分画と一致した。ブランクアッセイの結果、DENV の重い分画は感染性があり、軽い分画は感染性がなかった。DENV-VLP は、DENV の非感染性の分画と同一の比重を持つピーク分画に存在することが分かり、DENV のサブウイルス粒子と同等の粒子であると考えられた。さらに、DENV-VLP と DENV を電子顕微鏡観察し粒径ならびに構造を検討した結果、それぞれ同様に球状の構造を呈する事を確認した。この VLP をマウスに接種したところ、野生型デングウイルスに対する抗体反応を認めた。(山口 喜之[研究生]、小島 朝人[客員研究員]、相内 章、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 タンパク質全長の発現により、不溶画分に非常に高い発現が得られることが明らかになった。そこで、Env タンパク質の発現量が最も多くなる培養条件と可溶化する条件の検討を行った。陽イオン界面活性剤、陰イオン界面活性剤、両性界面活性剤ならびに非イオン界面活性剤に関して、単独あるいは混合使用ならびにそれぞれの濃度等の検討を行うことで、Env タンパク質の発現量を最も多くする培養時間と可溶化効率の最も高い抽出条件を決定した。さらに、この不溶画分からの抽出液に関する Native-PAGE ならびにサイズ排除クロマトグラフィーを用いた解析から、設定した抽出条件で可溶化された Env タンパク質は、

三量体構造を保持している可能性が示唆された。(鈴木 忠樹、齊藤 慎二[研究生]、相内 章、長谷川 秀樹)

4. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

マーモセットモデル系を用いたムンプスワクチンの安全性評価に必要な病理学的評価法の確立をおこなっている。弱毒生ワクチン免疫後および非免疫群のマーモセットに対し、ムンプスウイルス野外株を攻撃接種した。その後のマーモセットの病態、病理を解析し、ワクチンの有効性、安全性を評価するための病理学的評価系を構築した。また新生仔ラットを用いて次世代ワクチン候補株の安全性評価の基礎検討を行った。(永田 典代、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、小谷 治[協力研究員] [病原体ゲノム解析研究センター]、高橋 健太、長谷川 秀樹、木所 稔[ウイルス第三部])

5. 重症肺炎を引き起こすコロナウイルスに対するワクチンの開発

重症肺炎を引き起こす重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と MERS-CoV に対する感染防御を目的として、両ウイルスに対するワクチン開発を試みた。抗原はそれぞれのウイルスのスパイクタンパクを用い、アジュバントには自然免疫誘導能が高い金ナノ粒子を使用した。抗体誘導能を確認するため、マウスに免疫を行った結果、3 から 4 回免疫後に SARS-CoV に対する中和抗体の上昇が見られたが、非常に低い値であった。MERS-CoV に対する中和抗体については、検査法がまだ確立できていないため、検討できなかった。SARS-CoV に対する中和抗体が低い原因として、抗原の精製度が低いことが考えられ、現在、タンパク精製度の改良を行っている。(岩田 奈織子、関向 華子 [研究生]、福士 秀悦[ウイルス第一部]、鈴木 忠樹、新倉 謙一[北海道大学]、長谷川 秀樹、永田 典代)

IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究

定型 BSE 罹患牛の発生頻度は世界的に収束傾向にある。しかしながら、その生化学的特徴が定型 BSE と

は異なる非定型 BSE が報告されている。本邦においても 2 頭の L-type に分類される非定型 BSE 罹患牛が摘発されている。定型および L-type 非定型 BSE をカンクイサルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、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。この特徴的な病理組織像は三代目まで保存された。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、従来の c-BSE にみられる特徴的な所見は無く、孤発性 CJD に類似した。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。本研究では、従来の PMCA 法を改良し、薬剤原料から効率的に検出できる条件検討を行っている。(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 27 年度も順調に運用された。

本年度中に処理した検体数は 338 検体で、その内訳は感染研内部 296 検体、共同研究 10 検体、外部のみ 32 検体であった。今年度はイオン液体による試料調製を試み、どうにか観察の条件が固まりつつある。

また、見学者の対応は 15 回、141 名であった。公務員が 15 名、学生ら 76 名、一般 29 名(一般公開の見学者)、外国人 21 名であった。8 月 29 日にはリベリアの

大統領が視察に訪れている。(齋藤 典子[期間業務職員])

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

電子顕微鏡に接続しているパソコンにトラブルがあったが、マザーボード交換と Log を取ることにより解消された。

本年度中の依頼数は 63 件で、樹脂包埋検体数 87 検体、ネガティブ染色数 106 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 13 件(樹脂包埋検体 2、ネガティブ染色数 298)、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、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、獣医科学部、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。(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」および「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」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 28 年 1 月 28 日。於：村山庁舎)
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、GHSAG Wet-Lab Workshop on Diagnostic Electron Microscopy of Pathogens, Winnipeg 2015 に参加し、バイオテロに使用される可能性のある病原体等の電子顕微鏡を用いた迅速検出法の実習と情報交換を行った。(平成 27 年 9 月 24、25 日 National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada 主催)
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いて、感染症に関する研究・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連携研究・技術指導を行った。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Kumano S, Sugiyama M, Yamada M, Nishimura K, Hasegawa H, Morokuma H, Inoue H, Hashimoto Y: Probe Heating Method for the Analysis of Solid Samples Using a Portable Mass Spectrometer. Mass Spectrom (Tokyo). 4(1):A0038. 2015
- 2) Ikeda K, Ainai A, Hasegawa H: Protective antibody responses against A(H1N1)pdm09 primed by infection and recalled by intranasal vaccination.

Vaccine. 33(45):6066-6069. 2015

- 3) Ainai A, Hasegawa H, Obuchi M, Odagiri T, Ujike M, Shirakura M, Nobusawa E, Tashiro M, Asanuma H: Host Adaptation and the Alteration of Viral Properties of the First Influenza A/H1N1pdm09 Virus Isolated in Japan. PLoS One. 10(6):e0130208. 2015
- 4) Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, Tamura S, Ito R, Multihartina P, Setiawaty V, Pangesti KN, Odagiri T, Tashiro M, Hasegawa H: Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 112(25):7809-14. 2015
- 5) Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M: A mutant H3N2 influenza virus uses an alternative activation mechanism in Tmprss2 knockout mice by loss of an oligosaccharide in the hemagglutinin stalk region. J Virol. 89(9):5154-5158. 2015
- 6) Hasegawa H, van Reit E, Kida H: Mucosal immunization and adjuvants. Curr Top Microbiol Immunol. 386:371-80. 2015
- 7) Yamamoto S, Takahashi S, Tanaka R, Okayama A, Araki A, Katano H, Tanaka-Taya K, Azuma H: Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash. Brain Dev. 37(8):829-832. 2015
- 8) Yamagishi M, Katano H, Hishima T, Shimoyama T, Ota Y, Nakano K, Ishida T, Okada S, Watanabe T: Coordinated loss of microRNA group causes defenseless signaling in malignant lymphoma. Sci Rep. 5: 17868. 2015
- 9) Mizuno Y, Kato G, Shu E, Ohnishi H, Fukao T, Ohara O, Fukumoto H, Katano H, Seishima M: Merkel cell polyomavirus-positive Merkel cell carcinoma in a patient with epidermodysplasia verruciformis. Acta Derm Venereol. 95(1): 98-99. 2015

- 10) Li TC, Iwasaki K, Katano H, Kataoka M, Nagata N, Kobayashi K, Mizutani T, Takeda N, Wakita T, Suzuki T: Characterization of self-assembled virus-like particles of Merkel cell polyomavirus. *PLoS One*. 10(2):e0115646. 2015
- 11) Kanno T, Uehara T, Osawa M, Fukumoto H, Mine S, Ueda K, Hasegawa H, Katano H: Fumagillin, a potent angiogenesis inhibitor, induces Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in primary effusion lymphoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 463(4): 1267-1272. 2015
- 12) Itoh K, Yagita K, Nozaki T, Katano H, Hasegawa H, Matsuo K, Hosokawa Y, Tando S, Fushiki S: An autopsy case of *Balamuthia mandrillaris* amoebic encephalitis, a rare emerging infectious disease, with a brief review of the cases reported in Japan. *Neuropathology*. 35(1): 64-69. 2015
- 13) Goto H, Kudo E, Kariya R, Taura M, Katano H, Okada S: Targeting VEGF and interleukin-6 for controlling malignant effusion of primary effusion lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 141(3): 465-474. 2015
- 14) Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Saeki H, Katano H: Development of a new real-time PCR system for simultaneous detection of bacteria and fungi in pathological samples. *Int J Clin Exp Pathol*. 8(11): 15479-15488. 2015
- 15) Fukumoto H, Li TC, Kataoka M, Hasegawa H, Wakita T, Saeki H, Suzuki T, Katano H: Seroprevalence of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus in Japan. *J Clin Virol*. 65: 76-82. 2015
- 16) Ansai S, Noro S, Ogita A, Fukumoto H, Katano H, Kawana S: Case of Merkel cell carcinoma with squamous cell carcinoma possibly arising in chronic radiodermatitis of the hand. *J Dermatol*. 42(2):207-209. 2015
- 17) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Hayasaka D, Sato Y, Kojima A, Kariwa H, Takashima I, Takasaki T, Kurane I, Sata T, Hasegawa H: The pathogenesis of 3 neurotropic flaviviruses in a mouse model depends on the route of neuroinvasion after viremia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 74(3):250-260. 2015
- 18) Okamoto M, Miyazawa T, Morikawa S, Ono E, Nakamura S, Sato E, Yoshida T, Yoshikawa R, Sakai K, Mizutani T, Nagata N, Takano J, Okabayashi S, Hamano M, Fujimoto K, Nakaya T, Iida T, Horii T, Miyabe-Nishiwaki T, Watanabe A, Kaneko A, Saito A, Matsui A, Hayakawa T, Suzuki J, Akari H, Matsuzawa T, Hirai H: Emergence of infectious malignant thrombocytopenia in Japanese macaques (*Macaca fuscata*) by SRV-4 after transmission to a novel host. *Sci Rep*. 5:8850. 2015
- 19) Sakai K, Hagiwara K, Omatsu T, Hamasaki C, Kuwata R, Shimoda H, Suzuki K, Endoh D, Nagata N, Nagai M, Katayama Y, Oba M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Mizutani T, Maeda K: Isolation and characterization of a novel Rhabdovirus from a wild boar (*Sus scrofa*) in Japan. *Vet Microbiol*. 179(3-4):197-203. 2015
- 20) Kataoka C, Suzuki T, Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ami Y, Wakita T, Nishimura Y, Shimizu H: The Role of VP1 Amino Acid Residue 145 of Enterovirus 71 in Viral Fitness and Pathogenesis in a *Cynomolgus* Monkey Model. *PLoS Pathog*. 11(7):e1005033. 2015
- 21) Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Sato Y, Nakajima N, Koike S, Iwasaki T, Sata T, Yamashita T, Minagawa H, Taguchi F, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N: Establishment of a panel of in-house polyclonal antibodies for the diagnosis of enterovirus infections. *Neuropathology*. 35(2):107-121. 2015
- 22) Zhou D, Wang Y, Tokunaga K, Huang F, Sun B, Yang R: The HIV-1 accessory protein Vpr induces the degradation of the anti-HIV-1 agent APOBEC3G through a VprBP-mediated proteasomal pathway. *Virus Res*. 195:25-34. 2015
- 23) Kikuchi T, Iwabu Y, Tada T, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Hosoya N, Nomura S, Brumme, ZL, Jessen H, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, Iwamoto A,

- Tokunaga K(co-corresponding author), Miura T: Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers. *J. Virol.* 89(9):4992-5001. 2015
- 24) Tada T, Zhang Y, Koyama T, Tobiune M, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K (corresponding author): MARCH8 inhibits HIV-1 infection by reducing virion incorporation of envelope glycoproteins. *Nat. Med.* 21:1502-1507. 2015.
- 25) Ohba U, Koga Y, Hoshina T, Suminoe A, Abe K, Hayashida M, Taguchi T, Hara T: An adolescent female having hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus genotype H with a deletion mutation in the pre-S2 region. *J Inf Chemother.* 21(4):302-304. 2015
2. 和文発表
- 1) 長谷川 俊史、脇口 宏之、松重 武志、市山 高志、大賀 正一、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対する免疫応答の検討. *アレルギー*. 64(3/4): 601-601. 2015
- 2) 長谷川 秀樹: インフルエンザ皮下接種ワクチンと経鼻ワクチン併用の効果. *日本医事新報*. (4755): 62-63. 2015
- 3) 長谷川 秀樹: Middle East respiratory syndrome (MERS) / severe acute respiratory syndrome (SARS) の病理. *病理と臨床*. 33(8): 877-880. 2015
- 4) 高橋 健太、鈴木 忠樹、片野 晴隆、佐藤 由子、長谷川 秀樹: 新興・再興感染症診断の国際比較. *病理と臨床*. 33(8):827-831. 2015
- 5) 鈴木 忠樹、長谷川 秀樹: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の病理. *病理と臨床*. 33(8):839-846. 2015
- 6) 長谷川 秀樹: インフルエンザ経鼻ワクチンについて. *インフルエンザ*. 16(2):119-123. 2015
- 7) 鈴木 忠樹、長谷川 秀樹: マダニ媒介性ウイルス感染症「重症熱性血小板減少症候群」の診断と発病機構. *Derma*. 232: 27-34. 2015
- 8) 峰 宗太郎、片野 晴隆: リンパ腫学-最新の研究動向 リンパ腫の疫学と危険因子 リンパ腫の危険因子 ウイルス HHV-8 関連 PEL、多中心性キャッセルマン病(MCD)の病因メカニズム. *日本臨床* 73 巻増刊 8 リンパ腫学. Page60-64. 2015
- 9) 片野 晴隆、峰 宗太郎: エイズ関連リンパ腫 EBウイルス. 改訂第3版 高田 賢蔵監修、柳井 秀雄、清水 則夫、吉山 裕規 編集 診断と治療社. Page100-104. 2015
- 10) 中島 典子: 季節性および鳥インフルエンザウイルス感染症の病理. *病理と臨床*. 33:1146-1153. 2015
- 11) 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. *ウイルス*. 65(1):135-144. 2015
- 12) 鈴木 忠樹: 分泌型 IgA 分子の多量体構造と機能. *感染・炎症・免疫*. 45(3):204-212. 2015
- 13) 徳永 研三: 抗ウイルス宿主膜貫通タンパク質 MARCH8 の同定. *ウイルス*. 65: 173-178. 2015
- II. 学会発表
1. 国際学会
- 1) Hasegawa H: Development of mucosal vaccine for influenza. 2015 TEPIK International Influenza Symposium. (Seoul, Korea) 2015.4
- 2) Hasegawa H: Development of inactivated intranasal Influenza vaccine. 7th Annual Global Virus Network Meeting. (Beijing, China) 2015.5
- 3) Suzuki T, Arashiro T, Katano H, Sato Y, Nakajima N, Nagata N, Morikawa S, Saijo M, Hasegawa H: Pathology and pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome. 7th Annual Global Virus Network Meeting. (Beijing, China) 2015.5
- 4) Ainai A, van Riet E, Suzuki T, Kawaguchi A, Ito R, Ikeda K, Senchi K, Asanuma H, Tamura S, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Hasegawa H: Neutralizing antibody responses induced by intranasal vaccination with an inactivated whole virion of influenza

- A (H5N1) virus in healthy human adults. *Modern Vaccines Adjuvants & Delivery Systems*. (Leiden, The Netherlands) 2015.5
- 5) Suzuki T, Aina A, Senchi K, Matsunaga S, Ryo A, Hasegawa H: Maternal intranasal immunization with HTLV-1 Env induces Env-specific antibody responses in breast milk. *HTLV 2015 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*. (Trois Ilets, Martinique) 2015.6
- 6) Abe K, Invited lecture: Rubella outbreak among children in Vietnam: Molecular characterization of virus and its pathogenesis in human fetuses. *2nd Conference on International Asian Pediatric Infectious Diseases*. (Tokyo, Japan) 2015.6
- 7) Hasegawa H, Suzuki T, Katano H, Nakajima N, Saijo M, Morikawa S: Pathological analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *ASV2015:34th Annual Meeting of the American Society for Virology*. (London, Ontario, Canada) 2015.7
- 8) Hasegawa H: Development of intranasal inactivated influenza vaccine and immune system induced by the vaccine. *9th Vaccine & ISV Congress*. (Seoul, Korea) 2015.10
- 9) Ohara Y, Suzuki T, Nakano T, Saito S, Aina A, Akimoto K, Hasegawa H: Inactivated influenza vaccine combined with low toxicity dsRNAs induces mucosal and systemic immunity after intranasal immunization in mice. *9th Vaccine & ISV Congress*. (Seoul, Korea) 2015.10
- 10) Saito S, Aina A, Suzuki T, Harada N, Tamura S, Yuki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takeyama H, Tsukada H, Kiyono H, Hasegawa H: Impact of a nasal mucoadhesive excipient, carboxy-vinyl polymer, on enhancement of immune responses induced by intranasal administration of an inactivated influenza vaccine. *9th Vaccine & ISV Congress*. (Seoul, Korea) 2015.10
- 11) Aina A, Ikeda K, Ito R, Suzuki T, Tamura S, Odagiri T, Tashiro M, Asanuma H, Hasegawa H: Strong induction of nasal IgA antibodies after intranasal vaccination among mice primed by preceding infection. *9th Vaccine & ISV Congress*. (Seoul, Korea) 2015.10
- 12) Tokunaga K: Novel antiviral factor MARCH8 restricts HIV-1 infection by reducing virion incorporation of envelope glycoproteins. *Virus/Immunity Unit Seminar at Pasteur Institute*. (Paris, France) 2015. 10
- 13) Nakajima N, Thach HN, Tuan TA, Nam DH, Kumasaka T, Sato Y, Kawachi S, Hasegawa H, Dien TM, Hai Le T: Pathological and molecular biological study of measles-associated pneumonia during measles outbreak in Vietnam, in 2014. *Pediatric Scientific Conference National Hospital of Pediatrics 2015*. (Hanoi, Vietnam) 2015.11
- 14) Kawachi S, Nakajima N, Takasaki J, Phuc PH, Thuy NT, Dien TM, Hai Le T: Severe ARDS cases due to influenza infection in Vietnamese children-The efficacy of IVIG treatment on severe ARDS with influenza. *Pediatric Scientific Conference National Hospital of Pediatrics 2015*. (Hanoi, Vietnam) 2015.11
- 15) Hasegawa H: Impact of the quaternary structure of human secretory-IgA on neutralization potency to influenza A virus in upper respiratory tract. *The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 50th Anniversary and 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim*. (North Bethesda, Maryland, USA) 2016.1
- 16) Tada T, Zhang Y, Koyama T, Tobiume M, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K (presenter): MARCH8 restricts HIV-1 infection by reducing envelope incorporation into virions. *23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2016)*. (Boston, Massachusetts, USA) 2016. 2
- 17) Hasegawa H, Saito S, Aina A, Suzuki T: Production

- and characterization of human polymeric monoclonal secretary IgA antibodies for influenza virus protection. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology Antibodies as Drugs. (Whistler, British Columbia, Canada) 2016.3
- 18) Hasegawa H: Impact of Pathological Analysis of Human Severe Influenza Cases. TEPIK International Influenza Symposium. (Seoul, Korea) 2016.3
2. 国内学会
- 1) 中島 典子、佐藤 由子、熊坂 利夫、藤本 嗣人、花岡 希、片野 晴隆、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹: 麻疹に併発した肺炎で死亡した 19 例の肺組織の分子病理学的解析. 第 104 回日本病理学会総会. (名古屋) 2015.4
- 2) 石原 明、上原 なつみ、矢野 隆郎、鈴木 忠樹、片野 晴隆、長谷川 秀樹、佐藤 由子: SFTS の一剖検例 (An autopsy case of severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS)). 第 104 回日本病理学会総会. (名古屋) 2015.4
- 3) 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における原因ウイルスの網羅的検索. 第 104 回日本病理学会総会. (名古屋) 2015.4
- 4) 福本 瞳、李 天成、長谷川 秀樹、脇田 隆字、佐伯 秀久、鈴木 哲朗、片野 晴隆: 日本における Trichodysplasia-spinulosa associated polyomavirus の血清抗体保有率. 第 114 回日本皮膚科学会総会. (横浜) 2015.5
- 5) 鈴木 忠樹、齊藤 慎二、相内 章、Elly van Riet、大原 有樹、高橋 宜聖、長谷川 秀樹: 四量体 IgA 型抗体変換によるモノクローナル抗体高機能化に関する技術開発. 第 29 回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. (東京) 2015.5.
- 6) 峰 宗太郎、福本 瞳、菅野 隆行、佐藤 由子、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、比島 恒和、片野 晴隆: EBV 陽性 plasmablastic lymphoma 細胞株の樹立. 第 29 回ヘルペスウイルス研究会. (長崎) 2015.6
- 7) 峰 宗太郎、福本 瞳、菅野 隆行、佐藤 由子、鈴木 忠樹、長谷川 秀樹、比島 恒和、片野 晴隆: EBV 陽性 plasmablastic lymphoma 細胞株の樹立. 第 12 回 EB ウイルス研究会. (出雲) 2015.6
- 8) 長谷川 秀樹: HTLV-1 ワクチン研究の現状. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. (東京) 2015.8
- 9) 岩附 研子、中島 典子、柴田 昌利、高橋 健太、佐藤 由子、木曾 真紀、山吉 誠也、伊藤 睦美、塩谷 聡子、大竹 正剛、寒川 彰久、伊東 祐孝、長谷川 秀樹、河岡 義裕: マイクロミニピッグのインフルエンザ感染モデル動物としての有用性. 第 158 回日本獣医学会学術集会. (青森) 2015.9
- 10) 高橋 健太、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆、長谷川 秀樹: 進行性多巣性白質脳症の組織検体における免疫組織化学とウイルス核酸定量による病勢の検討. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会. (長野) 2015.10
- 11) 北崎 佑樹、池ヶ谷 諭史、北井 隆平、高橋 健太: 脳生検にて確定診断に至った HIV 陽性の進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会. (長野) 2015.10
- 12) 三浦 義治、中道 一生、岸田 修二、西條 政幸、高橋 健太、鈴木 忠樹、三條 伸夫、阿江 竜介、澤 洋文、奴久妻 聡一、原 由紀子、雪竹 基弘、濱口 毅、水澤 英洋、山田 正仁: 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者サーベイランスの現状と課題—厚労科研 PML 研究班 PML サーベイランス報告. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会. (長野) 2015.10
- 13) 木所 稔、加藤 大志、村野 けい子、青木 なつ子、永田 典代、須崎 百合子、安楽 正輝、竹田 誠、長谷川 秀樹、網 康至: コモンマーモセットにおけるムンプスウイルス経鼻感染によるムンプス様感染病態の再現. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 14) 相内 章、鈴木 忠樹、池田 千将、寺内 芳彦、齊藤 慎二、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接種

- 直前の鼻腔洗浄が誘導される抗体応答に与える影響. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 15) 寺内 芳彦、齊藤 慎二、大原 有樹、山口 喜之、八幡 美穂、相内 章、鈴木 忠樹、藤枝 幹也、長谷川 秀樹: 経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチンと皮下注射型インフルエンザ HA ワクチンのヒトにおける安全性の比較検討. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 16) 山口 喜之、小島 朝人、片岡 紀代、相内 章、北村 大介、長谷川 秀樹、鈴木 忠樹: デングウイルスワクチン候補としてのウイルス様粒子の作製と性状解析. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 17) 北山 裕貴、田井 麻未、針谷 円、高橋 泰章、Haredy Ahmad、小川 博暢、谷本 武史、五味 康行、生田 和良、石川 豊数、鈴木 忠樹、相内 章、長谷川 秀樹、田村 慎一、山西 弘一: マウスモデルを用いた経鼻投与型 4 価季節性インフルエンザワクチンの感染防御効果に関する検討. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 18) 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 誘導メカニズムの解析. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 19) 大原 有樹、鈴木 忠樹、中野 哲郎、齊藤 慎二、林 健太郎、寺内 芳彦、矢野 遥香、相内 章、秋本 和憲、長谷川 秀樹: 経鼻不活化インフルエンザワクチンにおける合成二重鎖 RNAuPIC のアジュバント活性の検討. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会. (犬山) 2015.11
- 20) Hasegawa H, Ainai A, Tamura S, Tashiro M, Suzuki T: Impact of the quaternary structure of human Secretory-IgA on neutralization potency to Influenza A virus in upper respiratory tract. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 21) Takeda M, Sakai K, Ami Y, Kitazawa M, Nakajima K, Sangsriratanakul N, Anraku M, Nakajima N, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Tashiro M: A natural host model revealed the essential role of the host protease TMPRSS2 for respiratory paramyxovirus pathogenicity. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 22) Moriyama M, Chen IY, Takeyama H, Hasegawa H, Ichinohe T: Regulation of inflammasomes by the nonstructural proteins of RNA viruses. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 23) Ainai A, Saito S, Suzuki T, Harada N, Tamura S, Yuki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takeyama H, Tsukada H, Kiyono H, Hasegawa H: Impact of a nasal mucoadhesive excipient on enhancement of immune responses induced by intranasal vaccination against influenza. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 24) Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Kitazawa M, Nakajima K, Nakajima N, Anraku M, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M: The stalk oligosaccharide of influenza A virus hemagglutinin protein modulates protease specificity for virus activation and pathogenicity. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 25) Nagata N, Ushioda W, Nakamura T, Iizuka S, Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Shimizu H, Hasegawa H: Utility of a neonatal mouse model for studying coxsackievirus B2. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 26) Nakajima N, Thach HN, Sato Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Suzuki T, Katano H, Hai le T, Hasegawa H: Human Adenovirus Serotype 7-associated pneumonia in fatal cases of measles. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 27) Yamada S, Kotani O, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N: The pathogenesis of a Saffold virus isolate from upper respiratory inflammation in a mouse model. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11

- 28) Kotani O, Yokoyama M, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Shimizu H, Sato H, Nagata N: A molecular mechanism of adaptive evolution of Saffold virus type 3 in cerebellum of mouse. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 29) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Fukushi S, Sekimukai H, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N: Human Dipeptidyl Peptidase 4 Transgenic Mice as an Infectious Animal Model for MERS-CoV. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 30) Saito S, Suzuki T, Ainai A, van Riet E, Ohara Y, Takahashi Y, Tamura S, Takeyama H, Hasegawa H: Efficient generation of human polymeric S-IgA monoclonal antibodies. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. (福岡) 2015.11
- 31) Tada T, Zhang Y, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K (speaker): MARCH8 downregulates HIV-1 envelope glycoproteins from the cell surface through a physical interaction. (ワークショップ) 第 63 回日本ウイルス学会総会. (福岡) 2015. 11
- 32) 張 延昭、多田 卓哉、山岡 昇司、藤田 英明、徳永 研三: MARCH8 の細胞質領域の YxxΦ モチーフは HIV-1 エンベロープのダウンレギュレーションに重要である. 第 63 回日本ウイルス学会総会. (福岡) 2015. 11
- 33) Tokunaga K: Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 restricts HIV-1 infection through downregulation of viral envelope glycoproteins from the cell surface (seminar in English). 第 701 回九州大学生医研セミナー. (福岡) 2015. 11
- 34) 高畑 辰郎、徳永 研三、長谷川 温彦、神奈木 真理、増田 貴夫: HIV-1 インテグラーゼの変異が及ぼす酵素活性以外への影響と機序の解析. 第 29 回日本エイズ学会. (東京) 2015. 11
- 35) Tada T, Zhang Y, Koyama T, Tobiume M, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K (speaker): Novel antiviral factor MARCH8 restricts HIV-1 infectivity by reducing virion incorporation of envelope glycoprotein. 第 38 回日本分子生物学会. (神戸) 2015. 12
- 36) 徳永 研三: 抗ウイルス宿主因子 MARCH8 の同定とその分子制御機構の解明. H27 年度日本薬学会九州支部特別講演会. (長崎) 2016. 3
- 37) 長谷川 秀樹: Pathology of Viral Myocarditis. 第 80 回日本循環器学会学術集会. (仙台) 2016.3