

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 (インキュベートタイプ)  
(英語) Leading Advanced Projects for medical innovation

研究開発課題名 : (日本語) インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発  
(英語) Research and discovery of innovative ways to treat and prevent influenza virus infection

研究開発担当者 (日本語) 東京大学医科学研究所 感染免疫部門 ウイルス感染分野 教授 河岡義裕  
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshihiro Kawaoka, Professor, Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo,

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) システム生物学を駆使した次世代アジュバントと新規抗ウイルス薬の開発支援

開発課題名 : (英語) Using Systems biology to develop new antiviral agents and next-generation adjuvants

研究開発分担者 (日本語) 特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構 会長 北野宏明  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroaki Kitano, President, The Systems Biology Institute

## II. 成果の概要（総括研究報）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### A. 宿主因子を標的とした薬剤やブロード反応性抗体によるインフルエンザ制圧

#### 1. 計算科学的、生物学的実験からのアプローチ

**i) in silico 解析:** 宿主タンパク質を標的とした化合物の網羅的探索を行うため、ドッキングシミュレーションと宿主タンパク質間相互ネットワーク(PPI) の統合解析パイプラインを構築した。

**ii) 各種候補化合物の評価:** 宿主因子の活性阻害剤を用いて標的妥当性を評価した。宿主因子 A と B の各阻害剤に感染マウス肺中のウイルス増殖抑制は認められなかったものの、抗インフルエンザ作用が認められた。阻害剤を拡大し評価継続中である。

**iii) ノックアウト(KO)動物、細胞による標的因子妥当性の検証:** 標的因子としての妥当性を個体レベルで検討するために、CRISPR/Cas9 システムを用いて約 50 遺伝子の KO マウス作製を試み、すでに一部の遺伝子は KO マウスやヘテロマウスの感染実験での検討を始めている。さらに 104 個の遺伝子の KO マウスの作製を追加した。

**iv) 宿主応答解析による新たな標的因子の同定:** 感染細胞のトランスクリプトーム解析により見出された宿主因子ヒストンアセチル転移酵素の阻害剤及び宿主因子 C の阻害剤に感染マウスにおける抗ウイルス活性が認められた。

#### 2. 医薬用治療抗体関連

**i) 多様なウイルスに有効な抗体の研究開発**ならびに **ii) 抗体産生細胞の樹立:** H5N1 ワクチン接種者から 3 種類以上の HA 亜型を認識する 8 種類のモノクローナル抗体を得た。これらの抗体の中で、クローン S9-1-10/5-1 のみが H1N1、H3N2、H5N1、H7N9 インフルエンザウイルスによるマウスへの致死感染に対し防御効果を示した。この抗体クローンは HA の stem 領域を認識し、感染細胞からの子孫ウイルス粒子の放出を阻害することがわかった。

#### 3. 生体画像解析を用いた新しい動物評価系の樹立と応用

IVIS や mCT を用いて CRISPR-Cas9 システムを用いて作出した KO マウスの解析を開始した。また、樹状細胞や好中球特異的なレポーターマウスを用いて 2 光子顕微鏡を用いた生体マウスの肺の観察技術の開発を行っている。マーモセットによるインフルエンザウイルスの病原性解析では、mCT を用いた肺組織障害の解析を行った。

#### 4. 企業などへのアプローチ活動

東大 TLO と協業して国内外の産学マッチングの会に出展し、企業と接触している。

### B. ワクチンを利用したインフルエンザ制圧

#### 1. 次世代免疫賦活剤の開発

##### i) 免疫賦活剤の探索とその効果の検証、付加価値

食品添加物からの探索を終了し、3 化合物の感染マウスを用いた感染防御効果の検討に入った。同時に高齢者でも有効な免疫賦活剤を目指して高齢マウスを用いた検討に着手しているが、高い抗体誘導能と致死感染に対する防御効果を示す化合物を現在までに 2 種見出した。

#### 2. ウイルス高生産システムの構築

##### i) 高生産培養細胞の作出

ワクチンウイルス生産に繁用されるイヌ培養細胞を用いて特定の遺伝子を KO することでウイルス生産性が増大する細胞株取得を行っている。現在まで 2 倍以上の生産性向上 6 遺伝子を見出している。また、同じ目的でヒトウイルス受容体高発現細胞作製に着手している。

## **ii) 高増殖性ウイルスの作出**

高増殖性の A 型、B 型ウイルスの作出に成功した。

## **3. ブロードワクチンの研究・開発**

**i) 多様なウイルスに共通な抗原の探索:** 主要な抗原決定部位が糖鎖で覆われた HA 抗原 (高度糖鎖付加型 HA 抗原) を作出した。この抗原は head 領域に結合する抗体には認識されず、stem 領域に結合する抗体には認識されることが分かった。

## **4. 季節性ウイルスの抗原変異の予測技術の開発**

自然界で起こる季節性インフルエンザウイルスの抗原変異を予測する新規技術を開発した。

## **5. ワクチン投与後の宿主応答解析**

季節性ワクチンにより誘導される抗体レパートア解析に着手した。また、季節性ワクチン接種ボランティアから得られた血漿中の抗体価の測定し、同検体の Omics 解析を開始した。

## **6. 企業などへのアプローチ活動**

高生産システムの複数のワクチンメーカーへの紹介活動を開始した。

## **A. Control of influenza with drugs that target host factors and with broadly reacting antibodies**

### **1. Approaches using computational and experimental sciences**

**i) in silico analysis:** Established an integrated analysis pipeline of docking simulation over a host protein network enabling comprehensive searches for compounds targeted to host proteins.

**ii) evaluation of candidate compounds:** Feasibility of host factors as anti-influenza targets has been verified using their inhibitors. Although the inhibitors of host factors A and B did not suppress the proliferation of viruses in infected-mouse lungs, they showed anti-influenza effects in mice. Further evaluation of other compounds is ongoing.

**iii) validation of target host factors using knockout animals or cells:** To investigate the validity of host genes as target factors, we have been generating knock-out mice for approximately 50 genes by using the CRISPR/Cas9 system. We have already performed some infection studies with some of the KO mice. In addition, we have started to generate KO mice for 104 genes.

**iv) host factor identification using host response analysis:** Histone acetyltransferase and other host factors were found to be target factors by transcriptome analysis of infected cells. Some of their inhibitors show antiviral effect in infected mice.

### **2. Therapeutic antibodies and related subjects**

**i) Development of monoclonal antibodies possessing reactivity to a wide range of strains** and **ii) Establishment of antibody-producing cell lines:** Eight monoclonal antibodies (mAbs), which recognized at least 3 HA subtypes, were isolated from volunteers immunized with influenza H5N1 vaccines. Among these 8 mAbs, clone S9-1-10/5-1 protected mice from lethal infection with influenza H1N1pdm09, H3N2, H5N1, and H7N9 viruses. This antibody recognized the stem region of HA and inhibited virus particle release from infected cells.

### **3. Establishment and application of new experimental system for animal evaluation using live imaging analyses:**

We employed IVIS and microCT to analyze the KO mice that were generated by using the CRISPR/Cas9 system. We also developed an in vivo imaging system with 2-photon laser microscopy to analyze mouse lung tissues using dendritic cell and neutrophil-reporter-mice. We analyzed lung tissue damage in influenza virus-infected marmosets by using mCT.

#### **4. License-out activities**

Contact with commercial companies has been initiated through academia-industry alliance activities in cooperation with TODAI TLO.

#### **B. Control of influenza through vaccines**

##### **1. Research and development of next-generation adjuvants**

###### **i) Discovery and evaluation of adjuvants and identification of their attractive characteristics**

Screening from food additives has come to an end and evaluation of the 3 compounds found has started using virus-infected mice. In addition, evaluation using aged mice has been initiated to identify effective adjuvants for elderly people; 2 attractive compounds that induce high antibodies titers and show protection from lethal infection have been identified so far.

###### **2. Construction of high-producing system of vaccine viruses**

###### **i) Establishment of cell lines with high virus-producing capability**

Preparation of cell lines possessing high virus-producing capability by knocking out host factors is ongoing using a canine cell line that is frequently used for vaccine production. So far, 6 genes have been found whose knockdown leads to a more than 2-fold increase in production capability. In addition, we have started to prepare cell lines expressing high numbers of receptors to human viruses.

###### **ii) Preparation of high-yield viruses**

High-yield viruses of both A and B strains were successfully prepared.

##### **3. Research on broadly reacting antibodies**

**i) Search for antigens conserved among a wide variety of strains:** Hyper-glycosylated recombinant HA proteins were prepared to mask immunodominant epitopes in HA. These recombinant HA proteins were recognized by stem-binding antibodies, but not by head-binding antibodies.

##### **4. Novel strategy to predict the antigenic evolution of seasonal influenza viruses**

A novel strategy for predicting the antigenic evolution of seasonal influenza viruses in nature was developed.

##### **5. Analyses of host responses post-vaccination**

We started an analysis of the antibody repertoire induced by seasonal influenza vaccines. In addition, we measured antibody titers in the plasma of seasonal influenza vaccinees, and started Omics analyses of the same samples.

#### **6. License-out activities**

Introduction of the high-producing system of vaccines to vaccine makers has been initiated.

### **III. 成果の外部への発表**

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 9件）

1. systemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis. Hsin K.-Y, Matsuoka Y, Asai Y, Kamiyoshi K, Watanabe T, Kawaoka Y, Kitano K. Nucleic Acids Res. 2016, 44, W507-13.
2. The host protein CLUH participates in the subnuclear transport of influenza virus ribonucleoprotein complexes. Ando T, Yamayoshi S, Tomita Y, Watanabe S, Watanabe T, Kawaoka Y. Nat Microbiol. 2016, 1, 16062.

3. Selection of antigenically advanced variants of seasonal influenza viruses. Li C, Hatta M, Burke DF, Ping J, Zhang Y, Ozawa M, Taft AS, Das SC, Hanson AP, Song J, Imai M, Wilker PR, Watanabe T, Watanabe S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Russell CA, James SL, Skepner E, Maher EA, Neumann G, Klimov A, Kelso A, McCauley J, Wang D, Shu Y, Odagiri T, Tashiro M, Xu X, Wentworth DE, Katz JM, Cox NJ, Smith DJ, Kawaoka Y. Nat Microbiol. 2016, 1, 16058.
4. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T. Antiviral Res. 2016, 132, 170-7.
5. Complete and incomplete genome packaging of influenza A and B viruses. Nakatsu S, Sagara H, Sakai-Tagawa Y, Sugaya N, Noda T, Kawaoka Y. mBio. 2016, 7, e01248-16.
6. Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells, Miyauchi K, Sugimoto-Ishige A, Harada Y, Adachi Y, Usami Y, Kaji T, Inoue K, Hasegawa H, Watanabe T, Hijikata A, Fukuyama S, Maemura T, Okada-Hatakeyama M, Ohara O, Kawaoka Y, Takahashi Y, Takemori T, Kubo M. Nat Immunol, 2016, 17, 1447-58.
7. Risk assessment of recent Egyptian H5N1 influenza viruses. Arafa AS, Yamada S, Imai M, Watanabe T, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Imamura T, Nakajima N, Takahashi K, Zhao D, Oishi K, Yasuhara A, Macken CA, Zhong G, Hanson AP, Fan S, Ping J, Hatta M, Lopes TJ, Suzuki Y, El-Husseiny M, Selim A, Hagag N, Soliman M, Neumann G, Hasegawa H, Kawaoka Y. Sci Rep. 2016, 6, 38388.
8. Glycosylation of the hemagglutinin protein of H5N1 influenza virus increases its virulence in mice by exacerbating the host immune response. Zhao D, Liang L, Wang S, Nakao T, Li Y, Liu L, Guan Y, Fukuyama S, Bu Z, Kawaoka Y, Chen H. J Virol. 2017, 91, e02215-16.
9. A broadly reactive human anti-hemagglutinin stem monoclonal antibody that inhibits influenza A virus particle release, Yamayoshi S, Uraki R, Ito M, Kiso M, Nakatsu S, Yasuhara A, Oishi K, Sasaki T, Ikuta K, Kawaoka Y. 2017. EBioMedicine 17, 182-191.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Influenza or Ebola-which is the greater threat? 招待講演, Kawaoka Y. German Society of Virology, 2016/4/7, 国外.
2. Approaches to the development of effective influenza vaccines. 招待講演 Watanabe T and Kawaoka Y. The 18<sup>th</sup> Shanghai International Forum on Biotechnology & Pharmaceutical Industry. 2016/6/22, 国外.
3. Flu-vision: total imaging systems for analyzing influenza virus infection. 招待講演, Kawaoka Y. Options IX for the control of influenza, 2016/8/24-28, 国外.
4. Identification and functional analysis of lung-derived exosomal microRNA upon influenza virus-infected mice. ポスター, Maemura T, Fukuyama S, Lopes TJS, Sugita Y, Noda T, Kawaoka Y. Options IX for the control of influenza, 2016/8/24-28, 国外.
5. A broadly reactive human anti-HA monoclonal antibody that inhibits influenza A virus particle release. ポスター, Yamayoshi S, Uraki R, Ito M, Kiso M, Nakatsu S, Oishi K, Yasuhara A, Sasaki T, Ikuta K, Kawaoka Y. The Options IX for the Control of Influenza, 2016/8/24-28, 国外.

6. Toward the identification of host proteins involved in the shutoff activity of influenza A virus PA-X. ポスター, Oishi K, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Options IX for the control of influenza, 2016/8/24-28, 国外.
7. Involvement of CLUH in the subnuclear transport of influenza progeny ribonucleoprotein complexes. 口頭, Ando T, Yamayoshi S, Watanabe S, Watanabe T, Kawaoka Y. Options IX for the control of influenza, 2016/8/24-28, 国外.
8. Characterization of the antigenic properties of influenza A(H1N1)pdm09 virus. ポスター, Yasuhara A, Yamayoshi S, Ito M, Uraki R, Nakatsu S, Oishi K, Soni P, Takenaga T, Kawakami C, Takashita E, Sasaki T, Ikuta K, Yamada S, Kawaoka Y, Options IX for the control of influenza, 2016/8/24-28, 国外.
9. Visualizing Immune Responses to Influenza Virus in Mouse Lung by Using Two-photon Microscopy. 口頭・ポスター, Ueki H, Zhao D, J. Wang IH, Fukuyama S, Kawaoka Y. The 6th NIF Winter School on Advanced Immunology, 2017/1/22-26, 国外.
10. Influenza vaccines. 招待講演, Kawaoka Y. 10<sup>th</sup> Vaccine Congress, 2016/9/7, 国外.
11. インフルエンザ研究の最前線. 招待講演, 河岡義裕, 第 119 回日本小児科学会, 2016/5/13, 国内.
12. Identification and functional analysis of lung-derived exosomal microRNA upon influenza virus-infected mice. 口頭・ポスター, Maemura T, Fukuyama S, Lopes TJS, Sugita Y, Noda T, Kawaoka Y. 第 5 回感染症若手フォーラム, 2016/9/5, 国内.
13. Understanding the genome packaging mechanism of influenza viruses. 口頭・ポスター, Nakatsu S, Sagara H, Sakai-Tagawa Y, Sugaya N, Noda T, Kawaoka Y. 第 5 回感染症若手フォーラム, 2016/9/5, 国内.
14. 薬剤耐性 H7N9 インフルエンザウイルスの性状解析. 口頭, 木曾真紀, 山吉誠也, 岩附研子, 浦木隆太, 伊藤睦美, 川上英良, 富田有里子, 福山聡, 渡辺登喜子, 伊藤靖. 小笠原一誠, 河岡義裕. 日本獣医学会, 2016/9/6-8, 国内.
15. 近年のヒト分離 H3N2 インフルエンザウイルスに対するハムスターの感受性. 口頭, 岩附研子, 中島典子, 長谷川秀樹, 河岡義裕. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/9/6-8, 国内.
16. サルモデルにおけるインフルエンザウイルスのエアロゾル感染系の確立. 口頭, 渡辺登喜子, 岩附研子, 木曾真紀, 伊藤睦美, 河岡義裕. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/9/6-8, 国内.
17. インフルエンザワクチンならびにエボラワクチン. 特別講演. 河岡義裕, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会. 2016/10/22, 国内
18. A broadly reactive human anti-HA monoclonal antibody that inhibits influenza A virus particle release. 口頭, Yamayoshi S, Uraki R, Ito M, Kiso M, Nakatsu S, Oishi K, Yasuhara A, Sasaki T, Ikuta K, Kawaoka Y. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内.
19. Acetylation of NP of influenza virus affects viral transcription activities. 口頭, Hatakeyama D, Shoji M, Yamayoshi S, Yho R, Ohmi N, Takenaka S, Arakaki Y, Masuda A, Komatsu T, Saitoh A, Nakano M, Noda T, Kawaoka T, Kuzuhara T. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内.
20. Identification of lung-derived exosomal microRNAs that regulate the innate immune response to influenza virus infection. 口頭, Maemura T, Fukuyama S, Lopes TJS, Sugita Y, Noda T, Kawaoka Y. 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23-25, 国内.
21. Development of in vivo imaging systems for the study of influenza A virus infection. 講演, Fukuyama S, Ueki H, Nakao T, Mitake H, Zhao D, Katsura H, Ando T, Imai M, Noda T, Kawaoka Y. 日本ウイルス学会, 2016/10/23-25, 国内.
22. Characterization of the antigenic properties of influenza A(H1N1)pdm09 virus. 口頭発表, Yasuhara A, Yamayoshi S, Ito M, Uraki R, Nakatsu S, Oishi K, Soni P, Takenaga T, Kawakami C, Takashita E, Sasaki T, Ikuta K, Yamada S,

- Kawaoka Y, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内.
23. Toward the identification of host proteins involved in the shutoff activity of influenza A virus PA-X. 口演, Oishi K, Yamayoshi S, Kawaoka Y, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内.
  24. Visualizing Immune Responses to Influenza Virus in Mouse Lung by Using Two-photon Microscopy. ポスター・口頭, Ueki H, Fukuyama S, and Kawaoka Y. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5-7, 国内.
  25. 招待講演, 河岡義裕, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/7, 国内.
  26. インフルエンザウイルスゲノム vRNP の核内移行制御機構の解明. ポスター, 安東友美, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  27. A role for host protein TRIM28 in influenza A virus replication. ポスター, Feng H, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  28. RCN1 ノックアウトマウスにおける抗インフルエンザ効果の検証. ポスター, 三竹博道, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  29. Identification of host factors involved in the genome packaging of influenza A virus by using quantitative microscopy. ポスター, Wang IH, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  30. 7 分節 A 型インフルエンザウイルスのゲノムパッケージング機構. ポスター, 中津寿実保, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  31. Epitope analysis of influenza B viral HA protein using human monoclonal antibodies. ポスター, Soni P, Yasuhara A, Takenaga T, Ito M, Sasaki T, Ikuta K, Yamayoshi S, Kawaoka Y, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  32. A 型インフルエンザウイルス蛋白質 PA-X の蛋白質発現抑制活性に重要な宿主遺伝子の同定. ポスター, 大石康平, 山吉誠也, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  33. インドネシアにおける高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスの解析. ポスター, 今村剛朗, 山田晋弥, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  34. A(H1N1)pdm09 インフルエンザウイルスの抗原性解析. ポスター. 安原敦洋, 山吉誠也, 伊藤睦美, 浦木隆太, 中津寿実保, 大石康平, Soni P, 武長徹, 川上千春, 高下恵美, 佐々木正大, 生田和良, 山田晋弥, 河岡義裕. 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  35. H3N2 季節性インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの性状変化について. ポスター, 高田光輔, 今井正樹, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  36. ヒト型レセプターを認識するのに必要なアミノ酸変異が鳥インフルエンザウイルス HA 蛋白質の安定性に及ぼす影響. ポスター, 牛島倫太郎, 今井正樹, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  37. A 型インフルエンザウイルスのヒト肺上皮細胞における増殖に関与する GDP Dissociation Inhibitor 2 の解析. ポスター, 加藤紗理, 今井正樹, 渡邊登喜子, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  38. 近年の H3N2 ヒト分離株を用いたマウス馴化 H3N2 インフルエンザウイルス作製の試み. ポスター, 椎葉洋之, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  39. Functional Analysis of Host Factors Involved in Influenza A Virus Replication in Human Lung Epithelial Cells. Li-Chen Kuo, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
  40. インフルエンザウイルス性肺炎病巣における炎症性細胞の役割. 口頭, 仲尾朋美, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.

41. インフルエンザウイルス感染マウスの肺由来エクソソーム内 microRNA の機能解析. 口頭, 前村忠, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
42. 抗インフルエンザ薬創薬の標的となる宿主因子の同定 口頭 山下誠, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
43. 全ての A 型インフルエンザウイルスの HA 蛋白質を認識するヒトモノクローナル抗体クローン1の増殖阻害機構の解析. 口頭, 山吉誠也, 浦木隆太, 伊藤睦美, 木曾真紀, 中津寿実保, 大石康平, 安原敦洋, 佐々木正大, 生田和良, 河岡義裕. 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
44. A 型インフルエンザウイルスの増殖に関与する宿主遺伝子の探索, ポスター, 三枚橋秀平, 山吉誠也, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
45. ヒト肺上皮細胞におけるインフルエンザウイルスの増殖に関わる宿主因子の探索. ポスター, 古澤夢梨, 山田晋弥, 河岡義裕, 6<sup>th</sup> Negative Strand Virus-Japan Symposium, 2017/1/16-18, 国内.
46. Flu-vision total imaging systems for analyzing influenza virus infection. The 6th China-Japan Bilateral Symposium on ALL Influenza virus, 河岡義裕, 2017/3/14, 国外.
47. A broadly reactive human anti-hemagglutinin stem monoclonal antibody that inhibits influenza A virus particle release. 招待講演, Yamayoshi S, Uraki R, Ito M, Kiso M, Nakatsu S, Yasuhara A, Oishi K, Sasaki T, Ikuta K, Kawaoka Y. The 6<sup>th</sup> China-Japan Bilateral Symposium on All Influenza virus, 2017/3/15, 国外.
48. インフルエンザウイルスの宿主への適応戦略. 口頭, 今井正樹, 渡邊登喜子, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 東京大学医学部・医学部附属病院 健康と医学の博物館企画展「第 10 回見えざるウイルスの世界」における展示協力, 河岡義裕, 2016/04/21-10/30, 国内.  
(<http://mhm.m.u-tokyo.ac.jp/exhibition010.html>)
2. プレスリリース「インフルエンザウイルスゲノムの核内動態に関わる宿主タンパク質を同定」, 河岡義裕, 2016/5/11, 国内.  
(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/files/160517.pdf>)
3. プレスリリース「季節性インフルエンザウイルスの抗原変異を予測する新規技術を開発～より有効なワクチン製造が可能に～」, 河岡義裕, 2016/5/18, 国内.  
(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/files/1605242.pdf>)
4. 文部科学省平成 28 年度版科学技術白書「インフルエンザワクチンの大量製造を可能とする基盤技術を開発」の資料作成支援, 河岡義裕, 2016/5, 国内.  
([http://www.mext.go.jp/component/b\\_menu/other/\\_icsFiles/afieldfile/2016/05/19/1371168\\_014.pdf](http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2016/05/19/1371168_014.pdf))
5. 「ミュージアムキッズ！全国フェア in 仙台」において日本科学未来館が当研究室で作製に協力した日本未来ばなし「インフルエンザと谷風」を出展. 河岡義裕, 2016/6/25-26, 国内.  
(<http://www.miraikan.jst.go.jp/info/1605201919981.html>)
6. 「ウイルス感染症の制圧:インフルエンザとエボラ」, 河岡義裕, 感染症対策協議会, 2016/7/22, 国内.
7. 「EuroScience Open Forum」で科学技術振興機構が日本未来ばなし「インフルエンザと谷風」を上映. 河岡義裕, 2016/7/24-27, 国外(英国).  
(<https://www.jst.go.jp/report/2016/160901.html>)



8. ラブラボ 2016, 河岡義裕, 2016/8/2-3, 国内.  
(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/events/others/lovelabo2016.pdf>)
9. 神戸高校生研究室見学の受入れ. 河岡義裕, 2016/8/23, 国内.
10. 極めて平易に説明した「リバーシジェネティクス法によるインフルエンザウイルスの人工合成」と題する動画を作成し当教室のホームページにアップ. 河岡義裕, 2016/8, 国内.  
(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/virology/index.html>)
11. 当研究室で樹立した H3N2 インフルエンザウイルスがよく増殖する細胞株 AX-4 が全国の地方衛生研究所へ国立感染症研究所を通じた配布. 河岡義裕, 2017/3, 国内.
12. プレスリリース「培養細胞で高い増殖能を持つ B 型インフルエンザウイルスの作出に成功 ～より迅速に、効率よく季節性ワクチンを製造することが可能に～」, 河岡義裕, 2016/12/18, 国内.  
(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/files/160517.pdf>)
13. NHK スペシャル MEGA CRISIS 巨大危機～脅威と闘う者たち～ 第 3 集「ウイルス“大感染時代”～忍び寄るパンデミック～」河岡義裕, 2017/1/14, 国内.  
(<https://www6.nhk.or.jp/special/detail/index.html?aid=20170114>)
14. 「シエラレオネでのエボラウイルスの流行」, 河岡義裕, 市民公開講座, 2017/3/12, 国内.

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 (インキュベートタイプ)  
(英語) Leading Advanced Projects for medical innovation

研究開発課題名： (日本語) インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発  
(英語) Research and discovery of innovative ways to treat and prevent influenza virus infection

研究開発担当者 (日本語) 東京大学医科学研究所 感染免疫部門 ウイルス感染分野 教授 河岡義裕  
所属 役職 氏名： (英語) Yoshihiro Kawaoka, Professor, Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) システム生物学を駆使した次世代アジュバントと新規抗ウイルス薬の開発支援

開発課題名： (英語) Using Systems biology to develop new antiviral agents and next-generation adjuvants

研究開発分担者 (日本語) 特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構、会長、北野宏明  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroaki Kitano, President, The Systems Biology Institute

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学医科学研究所・河岡義裕 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 1 件）

1. Kun-Yi Hsin; Yukiko Matsuoka; Yoshiyuki Asai; Kyota Kamiyoshi; Tokiko Watanabe; Yoshihiro Kawaoka and Hiroaki Kitano. systemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis. Nucleic Acids Research. 2016, doi: 10.1093/nar/gkw335.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Nishi A., Ohbuchi K., Kushida H., Matsumoto T., Lee K., Kuroki H., Nabeshima S., Shimobori C., Komokata N., Kanno H., Tsuchiya N., Zushi M., Masahiro H., Yamamoto M., Kase Y., Matsuoka Y., Kitano H.,  
Deconstructing a traditional Japanese medicine “Kampo”: multicomponent and multimodal effect of maoto, a remedy for flu-like symptoms, Proceedings in 17<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology. 2016.
2. システム医科学におけるオープンイノベーションを促進するガルダ・プラットフォーム, 北野宏明, 口頭（招待講演）, 第327回CBI学会講演会 システムバイオロジーの最新動向, May 24, 2016, 国内.
3. Garuda Platform for Open Innovations in Systems Medicine, 北野宏明, 口頭（招待講演）, 第43回東京大学医科学研究所創立記念シンポジウム 「マルチオミックス解析から医療へ」, June 4, 2016, 国内.
4. システムバイオロジーの展開と Human Immunology への可能性. 北野宏明, 口頭（招待講演） 第44回日本臨床免疫学会総会, Sep. 8, 2016, 国内.
5. Garuda Platform - Connecting Analytic for Open Innovation, Matsuoka, Y.; Yachie, A.; Tsorman, N.; Gupta, V.; Hase, T.; Ghosh, S.; Kitano, H.. ポスター発表, CBI学会2016年大会, タワーホール船堀, Oct. 25-27, 2016, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし