

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究
(英 語) Translational research and development of innovative vaccines against emerging and re-emerging infections

補助事業担当者 (日本語) 免疫部・部・ 阿戸 学

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Immunology・Director・Manabu Ato

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

ノロウイルスワクチンの開発に向けて、ヒトに感染しうるノロウイルスの遺伝子型を網羅した種々の VLP をベースとした第一世代のノロウイルスワクチンシーズの開発に成功し、企業へのライセンスを進めた。引き続き、第二世代ノロウイルスワクチンの開発に必要なヒトノロウイルス、マウスノロウイルス (MNV) のリバースジェネティックスシステムを構築した。ノロウイルスは培養できず、感染様式や防御因子が不明のため、生体内での感染免疫の解明が有効なワクチンの開発に必要である。そこで、動物モデルとして、培養可能な MNV に着目し、MNV レセプター CD300lf, CD300ld を発見し、MNV レセプター導入ヒト培養細胞の作出に成功して特許を申請した。さらに、MNV レセプター結合部位を見いだし、レセプター結合を抑制する中和モノクローナル抗体を作出し、これらのツールを用いて、ヒトノロウイルスと類似な MNV に関する防御機構を解明し、次世代ノロウイルスワクチンの開発につなげる。

新規インフルエンザワクチンの開発について、防御抗原に対する液性免疫応答のモニタリング系を開発し、インフルエンザワクチンに対するヒト免疫応答を再構築したヒト化マウスモデルと組み合わせることで、臨床試験を行うことなしにワクチンに対するヒト免疫原性の評価系を構築した。この評価系を用い、免疫原性を改善した変異型 H7 インフルエンザワクチンを開発し、論文発表と知財化を行うことに成功した。山本：季節性万能インフルエンザワクチンの開発のため、インフルエンザウイルス抗原の保存性の高い領域を組み込んだワクチン抗原および VLP の試作に成功した。動物を用いた検討から、保存性の高い領域を抗原として用いると、高交差反応性抗体の応答を誘導できることが示唆された。また、実用化に向けて様々なプラットフォームによるワクチン抗原作製について検討した。また、新規ワ

クチン剤型開発の試みとして、合成インフルエンザウイルス HA タンパク質を金ナノ粒子に結合させることによりナノ粒子インフルエンザワクチンを作製し、その免疫原性を確認した。さらに、合成二本鎖 RNA を金ナノ粒子に被覆したナノ粒子化アジュバントを作製し、粘膜アジュバント活性を確認した。

デングウイルスの VLP ワクチン開発として、哺乳類培養細胞 Expi293F 細胞を用いてデングウイルス 1, 2, 3, 4 型の VLP を作製した。マウスを用いた免疫原性試験により、VLP ワクチン接種によりデングウイルス中和抗体が誘導されることを確認した。さらに妊娠マウスに VLP ワクチン接種することにより新生児マウス体内に抗デングウイルス抗体が誘導されることを確認した。ワクチン開発のウラットフォームとして哺乳類培養細胞 CHO 細胞によるデングウイルス VLP 安定発現系を作製し、大量発現系を構築した。

不活化 RSV ワクチン接種後に RSV に感染すると、気道アレルギー応答が起こり、ワクチン開発の妨げとなっている。この問題の克服のため、不活化 RSV ワクチン接種後 RSV 感染による、RSV アレルギー反応モデルマウスを確立した。その結果、RSV の G タンパクが Th2 応答を強力に誘導する Gas6/Axl シグナルを増強させ、ワクチン接種に伴うアレルギー反応を誘導することが判明した。G タンパクを除いたワクチン剤型にすることで、安全性を高める分子的基盤を解明することに成功した。

ワクチン株を効果的に増加させる細胞を確立するため、Cas9 蛋白質とガイド RNA の複合体をエレクトロポレーションによりヒト iPS 細胞に導入しゲノム編集を行う系を確立した。変異導入効率は高く選択マーカーを使わずに、自然免疫シグナル伝達に関与する MAVS、TMEM173(STING)、TBK1 をノックアウトしたヒト iPS 細胞クローニングを得た。また予想されるオフターゲット変異は検出されなかつた。これらのクローニングを分化させた細胞を用いて、ワクチン開発に有用な新たなウイルス増殖系が開発できると考えられる。

英文

Toward development of norovirus (NoV) vaccine, we developed vaccine seeds of the first generation NoV vaccine, VLP NoV vaccines which cover all human-transmittable NoV genotypes. These VLP vaccines are being handled by a patent license contract. Subsequently, we undertake the second generation NoV vaccines, accompanied with establishment of recombinant human NoV and mouse NoV(MNV) by reverse genetic technique. Because human NoV could not be propagated in vitro and therefore their machineries to invade host cells is unclear, the mechanisms of establishing protective immunity against NoV is essential to develop an effective NoV vaccine. Hence, we focus on a mouse model with culturable MNV, and identified NMV receptors CD300lf, CD300ld and established MNV receptor-gene transfectants. Furthermore, we identify MHV receptor -binding site of MHV, and create neutralizing monoclonal antibodies, blocking virus binding to MHV receptors. Using these tools, we are to uncover protective immune mechanisms against MHV.

Toward development of novel influenza vaccines, we have established a monitoring system of protective humoral immunity. A humanized mouse model reconstituted with human immune cells enables us to evaluate human secondary humoral immunity against vaccine candidates without performing clinical trials. Using this system, we developed an immunogenicity-improved H7 vaccine and apply for a patent. In order to develop an universal seasonal influenza vaccine, we successfully established VLP vaccines and vaccines including a conserved virus antigen structure. An animal model shows that the conserved antigen could induce cross-protective antibodies. Furthermore, we test various vaccine platforms for their practical use. As for developing a novel vaccine formulation, we develop a novel form of influenza vaccine, which consists of a recombinant influenza

hemagglutinin is combined with gold nano-particles. Furthermore, we created a nano-particle adjuvant of gold particle adjusted with synthesized double strand RNA. Both nanoparticle vaccine and adjuvant enhance immune response in a mouse model.

Toward development of Dengue virus vaccine, we prepared all genotypes of VLP using Expi293 cells. These VLP vaccines could induce neutralizing antibodies against Dengue virus using a mouse model. Furthermore, immunization of these VLP vaccines to pregnant mice results in induction of anti-Dengue virus antibodies in newborn mice. We further established a system for massively producing Dengue VLP using CHO cells.

RSV infection after receiving Inactivated RSV vaccination could induce severe respiratory allergy, and this phenomenon impede development of RSV vaccines. To overcome this problem, we established a mouse model of allergic response for re-infection of RSV after RSV vaccination. We found that G protein of RSV induce Gas6/Axl signaling which strongly enhance Th2 immune responses, resulting in allergic respiratory response to RSV. We provide an evidence of molecular level showing that removing G protein from RSV vaccine could improve safety of RSV vaccine.

In order to establish cell lines which enable to proliferate live attenuated virus, we establish a genome editing system of iPS cells by introducing a complex of Cas9 and guide RNA. This system bears high efficacy to introduce mutation and we do not need to any selection marker to obtain iPS cells deleting MAVS, TMEM173(STING), and TBK1 genes, which related to natural immunity signaling. Off-target mutation is not recognized. These iPS cells could differentiate into virus target cells and is possible to develop seed cells for propagating live attenuated vaccines.

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 5 件)

1. Kono N, Sun L, Toh H, Shimizu T, Xue H, Numata O, Ato M, Ohnishi K, Itamura S. Deciphering antigen-responding antibody repertoires by using next-generation sequencing and confirming them through antibody-gene synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. In press.
2. Takahashi Y, Onodera T, Adachi Y, Ato M. Adaptive B-cell responses to influenza virus infection in the lung. *Viral Immunol*. In press. Review.
3. Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Moise L, Martin W, Yamamoto N, Terahara K, Hagiwara H, Odagiri T, Tashiro M, Lertmemongkolchai G, Takeyama H, De Groot A, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids for low immunogenicity of H7N9 vaccines *Sci Rep*. 2017 Apr 28;7(1):1283. doi: 10.1038/s41598-017-01372-5.
4. Nithichanon A, Gourlay L, Bancroft G, Ato M, Takahashi Y, Lertmemongkolchai G. Boosting of post-exposure human T and B cell recall responses *in vivo* by *Burkholderia pseudomallei* related proteins. *Immunology* 2017 May;151(1):98-109. doi: 10.1111/imm.12709.
5. Onodera T, Hosono A, Odagiri T, Tashiro M, Kaminogawa S, Okuno Y, Kurosaki T, Ato M, Kobayashi K, Takahashi Y. Whole-virion influenza vaccine recalls an early burst of high-affinity memory B cell response through Toll-like receptor signaling. *J Immunol*. 2016 May 15;196(10):4172-84. doi: 10.4049/jimmunol.1600046.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Broadly cross-reactive human memory B cells against norovirus express dual B cell antigen receptors.
口頭 Taishi Onodera, Manabu Ato, Yoshimasa Takahashi 第45回日本免疫学会総会 2016/12/7, 国内.
2. Different accessibility of strain-specific versus cross-reactive BCRs to virus particles regulates site-specific germinal center selection. 口頭 Yu Adachi, Manabu Ato, Yoshimasa Takahashi 第45回日本免疫学会総会 2016/12/7, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

PCT/US2016/027935

(様式 10)

【16fk0108317j0103】

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に
関する研究
(英 語) Development and implementation of a revolutionary vaccine of
Emerging and Re-emerging Infectious Diseases.

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所ウイルス第二部第一室 室長 片山和彦
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases.
Section Chief. Kazuhiko Katayama

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)
(英 語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英 語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立感染症研究所・免疫部・部長・阿戸学 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 件）

1. Sato J, Miki M, Kubota H, Hitomi J, Tokuda H, Takai-Todaka R and Katayama K. Effects of disinfectants against norovirus virus-like particles predict norovirus inactivation. *Microbiol Immunol* 60, 609-616, 2016.
2. Matsushima Y, Shimizu T, Ishikawa M, Komane A, Okabe N, Ryo A, Kimura H, Katayama K, and Shimizu H. Complete Genome Sequence of a Recombinant GII.P16-GII.4 Norovirus Detected in Kawasaki City, Japan, 2016. *Genome Announcements*, vol. 4 (5) e01099-16, 2016.
3. Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Doan Y. H, Murakami K, Yokoyama M, Murata M, Nakanishi A, and Katayama K. Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld enable murine norovirus to internalize into host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 11;113(41):E6248-E6255., 2016.
4. Kobayashi M, Matsushima Y, Motoya T, Sakon N, Shigemoto N, Okamoto-Nakagawa R, Nishimura K, Yamashita Y, Kuroda M, Saruki N, Ryo A, Saraya T, Morita Y, Shirabe K, Ishikawa M, Takahashi T, Shinomiya H, Okabe N, Nawasawa K, Suzuki Y, Katayama K, Kimura H. Molecular evolution of the capsid gene in human norovirus genogroup II. *Sci Rep*. 2016 Jul 7;6:29400. doi: 10.1038/srep29400.
5. Suzuki Y, Doan H. Y., Kimura H, Shinomiya H, Shirabe K, Katayama K. Predicting genotype compositions in norovirus seasons in Japan. *Microbiol and Immunol*. 60, 418-426, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本食品衛生学会第 111 回学術講演会 シンポジウム“ノロウイルスを極める” ノロウイルスの基礎知識 片山和彦 平成 28 年 5 月 20 日 船堀タワーホール（東京都）
2. 日本醤油センター研究発表会 技術講演 ノロウイルス研究の最前線 片山和彦 平成 28 年 6 月 10 日 東京農業大学（東京都）
3. Katayama K. Identification of the functional receptor for murine norovirus. Japan-Taiwan joint meeting 5-7 Sep, 2016.
4. Fujimoto A, Haga K, Sugimoto S, Sato T, Doan HY, Miki M, Takai-Todaka R, and Katayama K. Cultivation of human norovirus using human duodenal enteroids. 日本ウイルス学会 平成 28 年 10 月 23-25 日
5. Haga K, Fujimoto A, Doan HY, Takai-Todaka R, Miki M, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A and Katayama K. Identification of the functional receptor for murine norovirus. 日本ウイルス学会 平成 28 年 10 月 23-25 日
6. Fujimoto A, Haga K, Sugimoto S, Sato T, Doan H. Y, Miki M, Takai-Todaka R, and Katayama K. Cultivation of human norovirus using human duodenal enteroids. The 6th international Calicivirus Conference, 9-13 Oct 2016.
7. Haga K, Fujimoto A, Doan H. Y, Takai-Todaka R, Miki M, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A and Katayama K. Identification of the functional receptor for murine norovirus. The 6th international Calicivirus Conference, 9-13 Oct 2016.
8. Katayama K. Norovirus Special Work Shop. The 5th International Society for Food and Environmental Virology, 13-16 Sep 2016.
9. 片山和彦 ノロウイルス研究の最前線 日本獣医師学会 招待講演 平成 29 年 2 月 24-26 日
10. Katayama K. Identification of the functional receptor for murine norovirus. Japan Tohoku

Univ. and NIH joint symposium 招待講演 15-17 Feb. 2017.

11. Soetjipto, Takako Utsumi, Maria Inge Lusida, Rury Mega Wahyuni, Zayyin Dinana, Juniaستuti, Laura Navika Yamani, Subijanto Marto Sudarmo, Alpha Fardah Athiyyah, Andi Darma, Chieko Matsui, Lin Deng, Yen Hai Doan, Kazuhiko Katayama, and Ikuo Shoji. A preliminary survey of norovirus infections among children in Surabaya, Indonesia. International seminar Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era (GSEID). August 8-9, 2016, Surabaya, Indonesia.
12. Zayyin Dinana, Takako Utsumi, Rury Mega Wahyuni, Laura Navika Yamani, Chieko Matsui, Lin Deng, Maria Inge Lusida, Soetjipto, Yen Hai Doan, Kazuhiko Katayama, and Ikuo Shoji. Occurrence of norovirus infection in an asymptomatic population in Indonesia. International seminar Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era (GSEID). August 8-9, 2016, Surabaya, Indonesia
13. 片山和彦 感染症疫学サーベイランスについて学ぼう 第75回日本公衆衛生学会総会ランチョンセミナー 第75回日本公衆衛生学会総会 平成28年10月26日
14. 片山和彦 下痢症ウイルス総論 短期研修ウイルス研修 国立感染症研究所 平成28年11月10日
15. 片山和彦 ノロウイルス都市伝説のウソ、ホント～最新の研究成果で明らかになったノロウイルスの真の姿を知って、効果的な感染予防に役立てよう～ 長野県食品衛生協会セミナー 平成28年12月8日
16. Doan HY, Dennis FE, Chawla-Sarka M, Ohta N⁴, Ahma GE² and Katayama K. **Molecular evolution of acute gastroenteritis viruses in India, Indonesia and Ghana**
J-GRID Ghana-Japan symposium Mar 13-14
17. Katayama K, Doan HY, Dennis FE, Chawla-Sarka M, Ohta N⁴, Ahma GE. **The difference of rotavirus profile between Japan and other countries: implications for the effectiveness of rotavirus vaccine** AMED シンポジウム 平成29年3月16日
18. 片山和彦 北里大学感染症制御科学府大学院特別講義 “知っているようで知らないノロウイルス・最新の知見とワクチン開発” 平成28年11月11日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究

(英 語) Translational research and development of innovative vaccines against emerging and re-emerging infections

補助事業担当者 (日本語) 阿戸 学

所属 役職 氏名 : (英 語) Manabu Ato

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語) 免疫原性を改善した H7N9 ワクチンの開発

(英 語) Development of H7N9 vaccine with improved immunogenicity

補助事業分担者 (日本語) 高橋 宜聖

所属 役職 氏名 : (英 語) Yoshimasa Takahashi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 国立感染症研究所・免疫部・阿戸 学 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 3 件、国際誌 2 件)

- 1) WADA Y, NITHICHANON A, NOBUSAWA E, MOUISE L, MARTIN WD, TERAHARA T, HAGIWARA H, TAKEYAMA H, DE GROOT AS, ATO M, TAKAHASHI Y. A humanized mouse model identifies key amino acids in H7 hemagglutinin that lower the immunogenicity of H7N9 influenza vaccines. *Scientific Rep.* in press
- 2) 高橋宜聖 インフルエンザウイルスの免疫回避術と B 細胞免疫の適応戦略 感染炎症免疫 2016, 46, 2-9.
- 3) 高橋宜聖 感染免疫における胚中心依存的な B 細胞記憶応答 臨床免疫・アレルギー科 2016, 66, 283-288.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Different accessibility of strain-specific versus cross-reactive BCRs to virus particles regulates site-specific germinal center selection. 口頭 Yu Adachi, Manabu Ato, Yoshimasa Takahashi 第 45 回日本免疫学会総会 2016/12/7, 国内.
2. Follicular helper NKT cells induce protective effect of a protein-based pneumococcal vaccine through stimulation of IgG production by B cells. 口頭 Makiko Nakahara, Shogo Takatsuka, Keigo Ueno, Taishi Onodera, Yoshimasa Takahashi, Kazuyoshi Kawakami, Masato Kubo, Yuki Kinjo 第 45 回日本免疫学会総会 2016/12/7, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

PCT/US2016/027935

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究
(英 語) Translational research and development of innovative vaccines
against emerging and re-emerging infections

補助事業担当者 (日本語) 感染病理部 室長 鈴木忠樹

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Pathology, Chief, Tadaki Suzuki

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)
(英 語)

補助事業分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英 語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立感染症研究所・免疫部・阿戸学 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3件、国際誌6件）

1. Kawaguchi A, Suzuki T*, Ohara Y, Takahashi K, Sato Y, Ainai A, Nagata N, Tashiro M, Hasegawa H. Impacts of allergic airway inflammation on lung pathology in a mouse model of influenza A virus infection. PLoS One. 2017 Feb 28;12(2):e0173008.
*Corresponding author
2. Tamura S, Ainai A, Suzuki T, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal Inactivated Influenza Vaccines: a Reasonable Approach to Improve the Efficacy of Influenza Vaccine? Jpn J Infect Dis. 2016;69(3):165-79.
3. Kobayashi S, Suzuki T, Kawaguchi A, Phongphaew W, Yoshii K, Iwano T, Harada A, Kariwa H, Orba Y, Sawa H. Rab8b Regulates Transport of West Nile Virus Particles from Recycling Endosomes. J Biol Chem. 2016 Mar 18;291(12):6559-68.
4. Saito S, Ainai A, Suzuki T, Harada N, Ami Y, Yuki Y, Takeyama H, Kiyono H, Tsukada H, Hasegawa H. The effect of mucoadhesive excipient on the nasal retention time of and the antibody responses induced by an intranasal influenza vaccine. Vaccine. 2016 Feb 24;34(9):1201-7.
5. 鈴木忠樹, 相内章, 長谷川秀樹 粘膜感染症に対する注射型ワクチンの限界と粘膜ワクチン開発、バムサジャーナル 28(4):6-12, 2016
6. 鈴木忠樹, 長谷川秀樹 経鼻粘膜インフルエンザワクチンによる粘膜免疫と感染防御、実験医学 34(13): 2151-2156, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 鈴木忠樹 粘膜ワクチンで誘導される分泌型 IgA 抗体の多量体構造と機能の解析 第 20 回日本ワクチン学会学術集会（東京） 2016.10.
2. Akira Ainai, Yoshihiko Terauchi, Tadaki Suzuki, Shinji Saito, Kaori Sano, Koshiro Tabata, Makoto Fujii, Shin-ichi Tamura, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa. Influence of nasal washing upon the induction of neutralizing antibody responses by intranasal vaccination against influenza. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会（札幌） 2016.10.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究
(英 語) Translational research and development of innovative vaccines against emerging and re-emerging infections

補助事業担当者 (日本語) 病原体ゲノム解析研究センター・主任研究官・竹内 隆正
所属 役職 氏名 : (英 語) Pathogen Genomics Center, Senior Researcher, Takamasa Takeuchi

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)
(英 語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英 語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者：国立感染症研究所・免疫部・阿戸 学 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 件)

1. なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. なし

- (4) 特許出願

なし

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) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化に関する研究

(英 語) Translational research and development of innovative vaccines against emerging and re-emerging infections

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究科感染制御科学 准教授 山本 典生

所属 役職 氏名 : (英 語) Norio Yamamoto, Associate Professor, Department of Infection Control Science, Graduate School of Medicine

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)

開 発 課 題 名 : (英 語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英 語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 : 国立感染症研究所・免疫部・阿戸学 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 2 件)

1. Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T. Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit. *Biochemistry*. 2016, 55, 2646-60
2. Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Moise L, Martin WD, Yamamoto N, Terahara K, Hagiwara H, Odagiri T, Tashiro M, Lertmemongkolchai G, Takeyama H, Groot AS, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids for low immunogenicity of H7N9 vaccines. *Scientific Reports*. 2017, 7,1283

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. CpG-ODN G9.1併用経鼻インフルエンザVLPワクチンの有効性に関する検討, 口頭, 山本典生, 立石恒一朗, 長谷川秀樹, 前山順一, 伊保澄子, 山本三郎, 藤橋浩太郎, 浅沼秀樹, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会, 2016 年 10 月, 国内
2. 新規粘膜アジュバントとしての CpG-ODN G9.1 の経鼻インフルエンザワクチンへの応用, 口頭, 浅沼秀樹, 立石恒一朗, 山本典生, 佐藤佳代子, 長谷川秀樹, 前山順一, 伊保澄子, 山本三郎, 藤橋浩太郎, 小田切孝人, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会, 2016 年 10 月, 国内
3. Effectiveness of A Novel Nasal Influenza Vaccine Consist of HA VLP and CpG-ODN G9.1, 口頭, Hideki Asanuma, Koichiro Tateishi, Hideki Hasegawa, Junichi Maeyama, Sumiko Iho, Saburo Yamamoto, Kohtaro Fujihashi, Norio Yamamoto, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016 年 12 月, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願