

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine.

補助事業担当者 (日本語) 感染病理部 部長 長谷川秀樹
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pathology, Director, Hideki Hasegawa

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)

長谷川秀樹 (担当：経鼻インフルエンザワクチンの有効性の評価)

[和文]

新規合成二本鎖 RNA を粘膜アジュバントした経鼻インフルエンザワクチンの防御効果を霊長類において検討し、抗体応答、ウイルス価、肺の病理像の評価を実施した。さらに、ワクチン製剤の粘度を増加させる粘稠剤カルボキシビニルポリマー(CVP)の添加は、鼻腔領域内でのワクチン抗原の滞留性を向上させることで、上気道粘膜上の分泌型 IgA 抗体応答と相関すると考えられる血清中の IgA 抗体応答を誘導する可能性について霊長類を用いた実験にて明らかにした。

[英文]

In this study, we demonstrated that intranasal administration of uPIC combined with an inactivated influenza virus HA subunit vaccine (H1N1pdm09) induced protective immunity against H1N1pdm virus challenge in monkey model. Furthermore, we analyzed the effect of mucoadhesive excipient, carboxy-vinyl polymer (CVP), on the intranasal whole inactivated influenza vaccine in terms of vaccine antigen dynamics and antibody responses to determine the mechanisms of immune responses elicited by this vaccine.

有木（高木）宏美（担当：自然免疫の IgA 抗体産生の誘導機構）

〔和文〕

インフルエンザワクチンと代表的な粘膜アジュバントである polyI:C の同時経鼻投与時の IgA 産生誘導機構を解析することで、経鼻投与に適したアジュバントの基礎的知見を得ることを目的としている。polyI:C は鼻腔関連リンパ組織(NALT)において TLR3 依存的に CD103+樹状細胞の活性化、及び IgA 産生機構に関わる分子群の発現を誘導することが明らかとなった。

〔英文〕

The objective is to obtain basic knowledge of adjuvant suitable for intranasal administration by analyzing the mechanism of induction of IgA production by concurrent intranasal administration of influenza vaccine and polyI:C, which is a typical adjuvant. We revealed that polyI: C induces CD103+ dendritic cell activation and expression of molecules involved in IgA production mechanism in TLR3-dependent manner in nasal-associated lymphoid tissues (NALT).

磯部 正治（担当：経鼻インフルエンザワクチン接種後の抗体遺伝子多様性の解析）

〔和文〕

経鼻ワクチン実用化に向けての基礎的データを取得するため、ワクチン皮下接種または経鼻接種を行った被検者より分離された単一形質細胞のそれぞれにおいて、どのアイソタイプを持つ抗体が発現しているかを調べるための高効率な解析法を開発した。

〔英文〕

To obtain basic data towards practical use of a nasal vaccine we have developed a method for high-throughput analysis of isotype for antibody expressed in each single plasma cell isolated from subjects who were vaccinated subcutaneously or nasally inoculated.

一戸 猛志（担当：Inflammasome の活性化によるインフルエンザウイルス特異的免疫応答の制御機構の解析）

〔和文〕

本研究では、インフルエンザウイルスの感染を模倣した新しいワクチンを開発することを目的とした。インフルエンザワクチンと poly(I:C)を感染履歴のないナイーブマウスへ5日間連続で経鼻免疫することにより、ウイルス特異的な鼻腔粘膜上の IgA 応答を誘導できた。またワクチン株とは異なる変異ウイルスに対しても感染防御効果が認められた。

〔英文〕

We demonstrated that intranasal vaccination with formalin-inactivated influenza virus vaccine and poly(I:C) for five consecutive days elicits high levels of virus-specific nasal IgA and serum IgG responses in naïve animals. Intranasal vaccination with influenza virus vaccine and poly(I:C) protected mice against homologous and heterologous influenza virus challenge.

五味 康行（担当：経鼻投与型季節性インフルエンザワクチンの製剤化に関する研究）

〔和文〕

今年は品質と有効性の2つをテーマとして研究を行った。品質をテーマにした研究では、UV照射の条件検討を行った。また、設定した条件で小スケールの製造を行うことで、品質を確認した。有効性をテーマにした研究では、マウスモデルを用いて交叉防御効果について評価したところ、ワクチン株との抗原性に関わらず一定の防御効果を確認した。

〔英文〕

In this fiscal year, we evaluated the quality and the efficacy of mucosal immunity inducible influenza vaccine. In the quality study, we verified the quality of pilot-scale products which have undergone UV-irradiation process. In the efficacy study, we confirmed that intranasal influenza vaccine induced cross-protective mucosal immunity in mice.

後藤 希代子 (担当 : ワクチン接種後の抗体解析法に関する研究)

〔和文〕

経鼻ワクチン接種後の粘膜組織中の IgA 抗体の定量的解析法を確立する事を目的として、これまで開発した質量分析計による新規な IgA 抗体分析法を更に改良した。抗 IgA 抗体を使用する定法では困難な IgA1, IgA2 の存在比について、本法により直接的な定量比較が高感度且つ高精度に可能となり、ヒト鼻粘膜組織由来検体での評価が可能である事も実証した。

〔英文〕

In order to quantitate mucosal IgA after intranasal vaccination, we have developed a novel sensitive method using liquid chromatography–mass spectrometry. Furthermore we have improved our method to permit direct and highly accurate estimation of ratios of IgA1 and IgA2 subclasses in human mucosal tissues, which cannot be achieved by conventional immunochemical assay.

浅沼 秀樹 (担当 : NIV の安全性の評価および過去の流行をモデルとした NIV の有効性の評価)

〔和文〕

新規 ODN アジュバントである CpG-G9.1 をインフルエンザウイルス様粒子 (VLP) とともにマウスに経鼻的に投与することで、気道粘膜に高い分泌型 IgA の誘導に成功し、それと相関して高い防御効果が認められた。この効果はスプリットワクチンよりも有意であり、また CpG-G9.1 が有用な粘膜アジュバントであることを示唆している。

〔英文〕

Mice given nasal influenza HA-VLP plus G9.1 showed complete protection and showed higher levels of HA-specific SIgA Ab responses in the upper respiratory tract and when compared with those mice given nasal HA-VLP alone, X179A plus G9.1 or X179A alone. These results showed that nasal vaccination with HA-VLP plus G9.1 is an effective strategy to induce HA-specific protective SIgA Ab responses in the URT against influenza virus infection.

山本 典生 (担当 : 経鼻インフルエンザワクチン用ウイルス様粒子の創製法樹立)

〔和文〕

ワクチン用ウイルス様粒子(VLP)の創製法樹立を目的として、発現系と配列について検討を行った。イヌ腎細胞、サル腎上皮細胞、ヒト胎児腎細胞の細胞培養系では、ヒト胎児腎細胞での発現量が最も多く、また配列については3種類のプラスミドを要する方法よりも、単独プラスミド系の方が高い発現レベルであった。これらから、細胞培養法で VLP を作製する際の考慮ポイントが明らかとなった。

〔英文〕

To establish the method to produce virus-like particles (VLPs) for nasal influenza vaccine, we examined several culture systems and plasmid systems. The expression level of viral antigen

was higher in the human embryonic kidney cell line than the others. In addition, the system using only one plasmid produced more viral antigen than the system using three plasmids. Our study clarified points to be considered in producing VLP in mammalian cell culture systems.

氏家 誠 (担当：経鼻インフルエンザワクチン用ウイルス様粒子の創製法樹立)

〔和文〕

過去の流行をモデルとした経鼻ワクチンの有効性評価を行うため、新型ウイルスの出現した2009-10シーズンの臨床分離株の抗原解析及び遺伝子解析を行い、当該シーズンに流行した代表的な株と同様の抗原性を持つウイルス株の選定を行った。

〔英文〕

We selected three H1N1pdm viruses propagated from eggs or culture cells which are genetically and antigenically correspond to the representative clinical isolates in 2009-10 influenza seasons when antigenic drift occurs. These viruses are useful tools for the vaccine evaluation of the nasal influenza vaccines (NIV) or NIV virus-like particles derived from past influenza season.

前山 順一 (担当：経鼻アジュバントの有効性と安全性に関する研究)

〔和文〕

新規アジュバント CpG-ODN G9.1 の有効性と安全性を評価するために、まず G9.1 の安定性、抗原タンパク質との相互作用および *in vivo* での毒性を検討した。G9.1 の活性は、血清タンパク質存在下での安定化および抗原タンパク質存在下での増強する可能性が認められた。タンパク質との相互作用の検討が必要であると考えられた。一方、マウスを用いた *i.p.* および *i.v.* での毒性は、25mg/kg まで認められなかった。

〔英文〕

To evaluate the efficacy and safety of the novel adjuvant CpG-ODN G 9.1, first, stability of G9.1, interaction with antigen protein and toxicity *in vivo* were examined. The activity of G9.1 was found to be stabilized in the presence of serum protein and to potentiate it in the presence of antigen protein. The interaction between G9.1 and proteins should be examined. The lethal toxicity of G9.1 administered *i.p.* and *i.v.* to mice was not observed up to 25 mg / kg.

関根 伸一 (担当：NIV の血清学的有効性評価法の構築および過去の流行をモデルとした NIV の有効性の評価)

〔和文〕

マウスの血中 SC-IgA 測定法を確立した。また同測定法を用いてマウスの唾液、鼻洗浄液に含まれる SC-IgA を評価することが可能となった。ラマン法を用いた非免疫マウス SC-IgA 測定法においては、抗原特異的 SC-IgA 特有のシグナルを得ることが出来た。このことはラマン法を用いた測定法が、NIV の血清学的有効性評価法に応用しうることを示している。

〔英文〕

We developed a measurement technique for SC-IgA in mice serum. It was also possible to evaluate SC-IgA contained in saliva and nasal wash of mice using the same technique. In the non-immunized mice SC-IgA measurement using the Raman method, we obtained a particular signal to antigen-specific SC-IgA. This result indicated the measurement method using the Raman method can be applied to the serological efficacy evaluation method of NIV.

黒野 祐一（担当：ヒト気道の分泌型 IgA 測定法の樹立）

〔和文〕

VLP を用いた経鼻インフルエンザワクチンの有効性を評価するための新しい分泌型 IgA(SIgA) の測定法を検討した。これまでに用いられていた濃縮鼻汁中の SIgA の測定法と新たな方法を比較した。その結果、舌下にサリソフトを留置することで、十分量の SIgA が採取できることが確認できた。

〔英文〕

To evaluate the effectiveness of the VLP nasal influenza vaccine, new Secretory IgA (SIgA) titer assays were examined. The new SIgA titer assays were compared with the assay of SIgA titer in concentrated nasal washes used conventionally. Consequently, it was confirmed that enough quantity of SIgA in Saliva were collected by using of Salisoft which was placed sublingually.

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 6 件、国際誌 5 件）

1. Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Shibata M, Takahashi K, Sato Y, Kiso M, Yamayoshi S, Ito M, Enya S, Otake M, Kangawa A, da Silva Lopes TJ, Ito H, Hasegawa H, Kawaoka Y. Microminipigs as an animal model for influenza A virus infection. *J Virol*. 2017 Jan 3;91(2). pii: e01716-16.
2. 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. Protective neutralizing influenza antibody response in the absence of T follicular helper cells. *Nat Immunol*. 2016 Dec;17(12):1447-1458.
3. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M. TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29430.
4. Hayashi K, Yoshida H, Sato Y, Tobiume M, Suzuki Y, Ariyoshi K, Hasegawa H, Nakajima N. Histopathologic findings of lung with A/H1N1pdm09 infection-associated ARDS in the post-pandemic season. *Jpn J Infect Dis*. 2017 Mar 24;70(2):197-200.
5. Tamura S, Aina 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):165-179.
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, 2016.8
7. 田村 慎一, 長谷川 秀樹 粘膜ワクチンの研究の歴史 実験医学 34(13):2116-2121, 2016.8
8. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチン 臨床化学 45(2):184-185, 2016.4
9. 長谷川 秀樹 【感染症ワクチンの現状と将来】 経鼻インフルエンザワクチンの開発 化学療法の領域 32(6):1190-1195, 2016.5
10. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチンと分泌型 IgA 抗体 臨床とウイルス 臨床とウ

イルス 44(4): 169-173, 2016.

11. 長谷川 秀樹 インフルエンザワクチン開発の現況と展望 呼吸器内科 29(5):384-388, 2016.5

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチンと多量体分泌型 IgA 抗体の効果 第 64 回日本化学療法学会総会 神戸 2016.6.9-11
2. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチンと分泌型 IgA 抗体 第 57 回日本臨床ウイルス学会 郡山 2016.6.18-19
3. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチンと分泌型 IgA 抗体 第 30 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 山形 2016.6.23-25
4. 長谷川 秀樹 重症インフルエンザの病理 第 38 回日本呼吸療法医学会学術集会 名古屋 2016.7.16-17
5. 岩附 研子, 中島 典子, 長谷川 秀樹, 河岡 義裕 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 第 159 回日本獣医学会学術集会 藤沢 2016.9.6-8
6. 長谷川 秀樹 経鼻インフルエンザワクチンと分泌型 IgA 抗体 第 20 回日本ワクチン学会学術集会 東京 2016.10.22-23
7. Hideki Hasegawa Mucosal vaccine and application of secretory IgA antibody for Influenza virus infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25
8. Tomomi Ichimiya, Masatoshi Okamatsu, Yoshihiro Sakoda, Hideki Hasegawa, Hiroshi Kida, Shoko Nishihara, Sayaka Takase-Yoden Do human H1 influenza viruses recognize sulfated glycan motif as a receptor 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25
9. Shinji, Saito, Kaori Sano, Tadaki Suzuki, Elly Van Riet, Akira Ainai, Yuki Ohara, Koshiro Tabata, Makoto Fujii, Yoshimasa Takahashi, Haruko Takeyama, Hideki Hasegawa Characterization of the recombinant polymeric secretory IgA (ps-IgA) antibody against influenza virus. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25
10. 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 neutralization antibody responses by intranasal vaccination against influenza. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25
11. Noriko Nakajima, Akihiko Hamamatsu, Kino Hayashi, Yuko Sato, Toshio Kumasaka, Minoru Tobiume, Hideki Hasegawa Severe lung injury associated with A/H1N1 pdm09 infection in the post-pandemic season. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター 室長 浅沼秀樹
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious disease, Influenza Virus Research Center, Chief, Hideki Asanuma

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 感染病理部 長谷川秀樹 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)
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. CpG-ODN G9.1 の新規粘膜アジュバントとしての経鼻インフルエンザワクチンへの応用、口頭、浅沼秀樹、藤橋浩太郎、立石恒一郎、佐藤佳代子、山本典生、長谷川秀樹、前山順一、伊保澄子、山本三郎、小田切孝人、第20回日本ワクチン学会、2016/10/22-23、国内
2. 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、立石恒一郎、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、2016/10/22-23、国内

3. ヒト由来マクロファージ様細胞の活性化能に基づくインフルエンザワクチンの免疫原性定量法の構築、口頭、佐藤佳代子、浅沼秀樹、小田切孝人、田代真人、板村繁之、第 20 回日本ワクチン学会、2016/10/22-23、国内
4. Effectiveness of A Novel Nasal Influenza Vaccine Consist of HA VLP and CpG-ODN G9.1、口頭およびポスター、Hideki Asanuma, Koichiro Tateishi, Hideki Hasegawa, Norio Yamamoto, Junichi Maeyama, Sumiko Iho, Saburo Yamamoto, Kohtaro Fujihashi、日本免疫学会総会・学術集会、2016/12/5-7
5. Nasal pFL And CpG ODN Enhances Pre-existing Influenza Virus-Specific Secretory IgA Ab Responses In Aged Mice、口頭およびポスター、Masaki Kawabata, Junichiro Ohori, Akitoshi Tsuruhara, Gen Sugita, Hideki Asanuma, Yuichi Kurono, Kohtaro Fujihashi、日本免疫学会総会・学術集会、2016/12/5-7
6. Influenza vaccines induce NF- κ B and ISG activations through different signaling pathways、ポスター、Kayoko Sato, Hideki Asanuma、日本免疫学会総会・学術集会、2016/12/5-7
7. Isolation and characterization of ferret microfibril-associated glycoprotein 4、ポスター、Koichiro Tateishi, Hideki Asanuma, Misao Matsushita、日本免疫学会総会・学術集会、2016/12/5-7
8. 経鼻インフルエンザワクチンに用いる新規 CpG アジュバント (G9.1) の有用性、ポスター、浅沼秀樹、立石恒一郎、長谷川秀樹、佐藤佳代子、前山順一、伊保澄子、山本三郎、藤橋浩太郎、山本典生、小田切孝人、次世代アジュバント研究会、2017/1/23-24
9. ヒト由来マクロファージ様細胞の活性化能に基づくインフルエンザワクチンの免疫原性定量法の構築、ポスター、佐藤佳代子、浅沼秀樹、小田切孝人、田代真人、板村繁之、次世代アジュバント研究会、2017/1/23-24

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

「経鼻インフルエンザワクチンの現状と将来展望」、浅沼秀樹、鹿児島大学耳鼻咽喉科同門会・日耳鼻鹿児島県地方部会同が記述講演会 耳鼻咽喉科領域講習、2017/1/14、国内

(4) 特許出願

なし

(様式10)

【16fk0108112j0201】

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官 前山順一
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious disease, Department of Safety Research on Blood and Biological Products, Senior researcher, Maeyama Jun-ichi

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 感染病理部 長谷川秀樹 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）

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. CpG-ODN G9.1 の新規粘膜アジュバントとしての経鼻インフルエンザワクチンへの応用、口頭、浅沼秀樹、藤橋浩太郎、立石恒一郎、佐藤佳代子、山本典生、長谷川秀樹、前山順一、伊保澄子、山本三郎、小田切孝人、第 20 回日本ワクチン学会、2016/10/22-23、国内
2. 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、立石恒一郎、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、2016/10/22-23、国内
3. Effectiveness of A Novel Nasal Influenza Vaccine Consist of HA VLP and CpG-ODN G9. 1、口頭およびポスター、浅沼秀樹、立石恒一郎、長谷川秀樹、山本典生、前山順一、伊保澄子、山本三郎、藤橋浩太郎、日本免疫学会総会・学術集会、2016/12/5-7

(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

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza
Vaccine.

研究開発担当者 (日本語) 医学研究院 助教 有木 (高木) 宏美
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Assistant professor, Ariki

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) 自然免疫の IgA 抗体産生の誘導機構
開発課題名： (英語) The induction mechanisms of IgA antibody production by innate immunity

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・感染病理部・長谷川秀樹 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 1 件、国際誌 3 件）

1. Takaki H, Sato H, Kurata R, Hikono H, Hiono T, Kida H, Matsumoto M, Saito T, Seya T.
Cytokine responses to eye spray adjuvants for enhancing vaccine-induced immunity in chickens. *Microbiology and Immunology*, 2016, 60, 511-515
2. Leong CR, Funami K, Oshiumi H, Mengao D, Takaki H, Matsumoto M, Aly H.H, Watashi K, Chayama K, Seya T.
Interferon-stimulated gene of 20 kDa protein (ISG20) degrades RNA of Hepatitis B virus to impede the replication of HBV in vitro and in vivo. *Oncotarget*, 2016, 7, 68179-68193
3. Yoshida S, Shime H, Funami K, Takaki H, Matsumoto M, Kasahara M, Seya T.
The Anti-Oxidant Ergothioneine Augments the Immunomodulatory Function of TLR Agonists by Direct Action on Macrophages. *PLoS One*, 2017, 12, e0169360
4. 高木宏美、瀬谷司. パターン認識受容体と病原体感知機序. *日本臨床*、2016, 74, 1934-1936

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. polyI:C は TLR3-TICAM1 経路を介して NALT での抗体産生を促進する、ポスター発表、
高木宏美、松本美佐子、瀬谷司、第 64 回日本ウイルス学会、2016/10/23-10/25、国内（札幌）

(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 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) 経鼻インフルエンザワクチン接種後の抗体遺伝子多様性の解析
(英語) Repertoire analysis of antibody genes in subjects who received the intra-nasal inoculation of influenza vaccine.
- 研究開発担当者 (日本語) 大学院理工学研究部(工学) 教授 磯部 正治
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Science and Engineering for Research
Professor Masaharu Isobe
- 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・感染病理部・長谷川秀樹 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. Kurosawa N, Wakata Y, Inobe T, Kitamura H, Yoshioka M, Matsuzawa S, Kishi Y, Isobe M. Novel method for the high-throughput production of phosphorylation site-specific monoclonal antibodies. Scientific Reports 2016, 6, Article number: 25174

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. テンプレートスイッチ反応と懸垂液滴アレイ式磁気ビーズ反応法を用いた抗体 cDNA 迅速合成システムの開発, ポスター発表, 松原悠紀, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内
2. 形質細胞内発現抗体を利用した抗原特異的モノクローナル抗体新規単離法(FIXAA)の開発, ポスター発表, 塚本薫, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内
3. 取得困難な修飾部位特異的モノクローナル抗体の新規効率的作製法の開発, ポスター発表, 藤聡志, 黒澤信幸, 磯部正治, 第 68 回日本生物工学会, 2016/9/30, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

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) 感染症実用化研究事業
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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine
- 研究開発担当者 (日本語) 医科学研究所 准教授 一戸 猛志
所属 役職 氏名：(英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Associate Professor, Takeshi Ichinohe
- 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 感染病理部 長谷川 秀樹 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 1 件）

1. Moriyama M, Chino S, Ichinohe T. Consecutive inoculations of influenza virus vaccine and poly(I:C) protects mice against homologous and heterologous virus challenge. *Vaccine*. 2017, 35, 1001-1007.
2. 森山美優, 一戸猛志. 常在菌とウイルスに対する粘膜免疫. *実験医学*. 2016, Vol.34, 2136-43.
3. 一戸猛志, 森山美優. 腸内細菌とインフルエンザ. *日本内科学会雑誌*. 2016, Vol.105, 1701-5.
4. 森山美優, 一戸猛志. ウイルス感染と腸内細菌. *Current Therapy*. 2016, Vol.34, 55-59.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腸内細菌とインフルエンザ, 口頭, 一戸猛志, 第 113 回日本内科学会総会・講演会, 2016/04/16, 国内.
2. Evasion of host innate immune responses by influenza A virus. 一戸猛志, 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2016/09/06, 国内.
3. 不活化インフルエンザワクチンの 5 日連続経鼻投与によるウイルス特異的 CTL 誘導メカニズム, 口頭, 森山美優, 長谷川秀樹, 一戸猛志, 第 20 回日本ワクチン学会学術集会, 2016/10/22, 国内.
4. CTL を誘導する経鼻免疫法の開発, ポスター, 森山美優, 一戸猛志, 6th Negative Strand Virus-Japan symposium, 2017/01/17, 国内.
5. 腸内細菌とインフルエンザ, 口頭, 一戸猛志, 日本保険医学会研究講演会, 2017/03/02, 国内.
6. Innate recognition of influenza virus and vaccine development. Takeshi Ichinohe, 6th China-Japan Bilateral Symposium on All influenza virus. 2017/03/15, 国外（北京）.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. インフルエンザウイルスと粘膜免疫応答, 一戸猛志, 学術フロンティア講義「医科学研究最前線」, 2016/12/10, 国内.
2. 経鼻インフルエンザワクチンについて, 一戸猛志, 東京学芸大附属高等学校見学会, 2017/02/07, 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) 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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine

研究開発担当者 (日本語) 研究開発部門 開発部 部長 五味康行
所属 役職 氏名： (英語) Research and development division Development department
Department Manager Yasuyuki Gomi

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・感染病理部・長谷川秀樹 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 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(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 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究

(英語) Study on the Development of Mucosal Immunity Inducible Influenza Vaccine

研究開発担当者 (日本語) 株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所 部長 後藤希代子

所属 役職 氏名：(英語) Nippi Research Institute of Biomatrix, Project Leader, Kiyoko Ogawa-Goto

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) ワクチン接種後の抗体解析法に関する研究

開発課題名：(英語) Development of a Novel Quantitative Method of IgA from the Mucosal Tissues after Nasal Vaccination

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所感染病理部 長谷川秀樹 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 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表： 無

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み： 無

(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) 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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine.

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・感染病理部・長谷川秀樹 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, 立石恒一郎, 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, 立石恒一郎, 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

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine.
- 研究開発担当者 (日本語) 日本獣医生命科学大学 准教授 氏家誠
所属 役職 氏名： (英語) Nippon Veterinary and Life Science University, Associate professor,
Ujike Makoto
- 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 感染病理部 長谷川秀樹 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 2件、国際誌 件）

1. Ujike M, Huang C, Shirato K, Makino S, Taguchi F

The contribution of the cytoplasmic retrieval signal of severe acute respiratory syndrome coronavirus to intracellular accumulation of S proteins and incorporation of S protein into virus-like particles.

The Journal of general virology (2016) 97(8):1853-64

2. Islam MT, Kubota T, Ujike M, Yahara Y, Taguchi F

Phylogenetic and antigenic characterization of newly isolated porcine epidemic diarrhea viruses in Japan.

Virus research (2016) 222 113-119

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Islam MT, Kubota T, Ujike M, Yahara Y, Taguchi F Islam MT, Kubota T, Ujike M, Yahara Y, Taguchi F

Phylogenetic and antigenic characterization of newly isolated porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) in Japan

The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (Hokkaido) 2016年10月23日 国内（ポスター）

2. 伊藤咲、松永唯、河内悠華子、田口文広、氏家誠

牛トロウイルス N 蛋白質の核輸送機構に関する研究

第159回日本獣医学会学術集会（日本大学）2016年9月6日 国内（口頭）

3. 小胞体 α -グルコシダーゼ阻害薬による抗コロナウイルス機構に関する研究

氏家誠、松永唯、荒井 詩織、松山州徳、袴田航

第159回日本獣医学会学術集会（日本大学）2016年9月6日 国内（口頭）

(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

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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of Mucosal Immunity Inducible Influenza Vaccine
研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所・部長・長谷川秀樹
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases・
Director・Hideki Hasegawa
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) 経鼻インフルエンザワクチンの有効性評価法の構築
開発課題名：(英語) Establishment of Evaluation Method for Efficacy of Nasal Influenza
Vaccine
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学歯学部附属病院・講師・関根伸一
所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Dental Hospital・Associate Professor・Shinichi Sekine

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・感染病理部・長谷川秀樹 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 0 件、国際誌 0 件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (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 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) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発に向けた研究
(英語) Study on the development of mucosal immunity inducible influenza vaccine.

研究開発担当者 (日本語) 浅沼 秀樹

所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Influenza Virus Research Center, Hideki Asanuma

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) ヒト気道の分泌型 IgA 測定法の樹立

開発課題名： (英語) The establishment of the Secretory IgA assay in the human respiratory tract

研究開発分担者 (日本語) 黒野 祐一

所属 役職 氏名： (英語) Department of Otolaryngology, Head and Neck surgery Kagoshima University graduate school of medical and dental sciences. Professor Yuichi Kurono

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 浅沼 秀樹 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 0件、国際誌 0件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
無

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無

(4) 特許出願
該当なし