

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 エイズ対策実用化研究事業
(英語) Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名： (日本語) エイズ治療を目指したHIV免疫の研究
(英語) A study of HIV Immunology targeting AIDS treatment

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 エイズ学研究センター 教授 滝口雅文

所属 役職 氏名： (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Professor Masafumi Takiguchi

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)

(1) 研究開発代表者からの総括研究報告

エイズ治療を目指した基盤的研究をおこない、1) HIV-1 をコントロールする CTL の解析、2) 免疫逃避が薬剤抵抗性に与える影響に関する研究、3) HIV-1 を広範囲に中和する抗体の解析、4) 新たな潜伏感染細胞 Fibrocyte の解析、5) 潜伏感染細胞の活性化の機構とその排除に関する研究を行った。

研究開発代表者滝口教授は、潜伏 HIV-1 を認識し、また免疫逃避した HIV を排除する方法を開発する目的で、すでに明らかにした日本人 HIV-1 感染者で HIV-1 の増殖抑制に関与している CTL の内、10 種類のエピトープを認識する CTL クローン (HLA-B*52:01 拘束性 CTL : 3 種類、HLA-B*67:01 拘束性 CTL : 2 種類、HLA-A*02:06 拘束性 CTL : 2 種類、HLA-B*40:06; 2 種類、HLA-B*40:02; 1 種類) を作製し、日本人の患者にみられる変異エピトープをどの程度認識するかを調べた。その結果、7つのエピトープを認識する CTL クローンは、流行している約95%以上のウイルスのエピトープと変異エピトープシーケンスを認識できることが、また3つのエピトープを認識する CTL クローンは、流行している約90%のウイルスのエピトープと変異エピトープのシーケンスを認識すること明らかにした。さらにこれらのエピトープに拘束する HLA を持った約 100 名の患者を解析し、これらのエピトープに対する T 細胞の反応を調べたところ、95%以上でこれらのエピトープ、変異エピトープに対する反応が見られた。これらの事から、この 10 種類の CTL は、エイズの根治治療に使用できると考えられた。

西島博士は、HIV-1 感染予防薬の候補の一つとなっているリルピビリンの耐性変異である逆転写酵素 (RT) の 138 番目のコドン変異は、HLA-B*18 陽性感染者において免疫逃避変異であるが、世界に跨る 16 のコホートから 7772 人の RT138 番目のアミノ酸と HLA のデータを収集し解析した。

HLA-B*18 陽性の感染者で 138 番のアミノ酸にリルピビリン耐性変異が有意に高頻度で観察され、また 138 番のリルピビリン耐性変異と HLA-B*18 の頻度は、16 のコホートの中で正の相関が認められた。すなわち、免疫逃避変異が抗 HIV 薬による HIV-1 感染予防の妨げになることを明らかにした。

鈴教授は、2 年間以上の ART 療法により HIV-1 ウイルス量が検出限界以下になった慢性感染者の末梢血中の fibrocytes を分離・解析し、90% 近くの症例で fibrocytes に HIV-1 プロウイルスを検出し、fibrocytes が潜伏感染細胞である可能性を示した。さらに HIV-1 感染初代培養 fibrocytes を用いて、HIV-1 遺伝子を再活性化するサイトカイン・化合物のスクリーニングにおいて化合物 JQ-1 に最も強い効果があることを示し、今後の潜伏感染 fibrocytes が感染性ウイルスを産生する能力を明らかにする解析に有用であることを示した。

松岡教授は、蛍光 HIV 潜伏感染モデル細胞を用いて、再活性化刺激による感染性ウイルス産生の誘導ならびに標的細胞への感染拡大において、有効な抗 HIV 薬の同定を行った。逆転写酵素阻害剤 AZT や TDF では、セルフリー感染と比較して細胞間感染において低い抗 HIV 感染阻害活性が、一方でプロテアーゼ阻害剤である DRV や SQV、NFV は、セルフリー感染と細胞間感染が同程度の効率で阻害されることを示し、これらのプロテアーゼ阻害剤が、潜伏感染細胞におけるウイルス粒子の成熟に作用する優れた活性を示すことを明らかにした。

桑田助教は、ADCC 活性を有する抗体を測定する系を確立するため、CD16 を発現する NK 細胞株と、HIV-1 BaL 株に感染した Luciferase 産生標的細胞を使用して、種々の条件検討を行った。EBV でトランスフォームして得られた B 細胞株から産生された抗体と比較して、293A 細胞で産生された組み換え抗体の ADCC 活性が著しく低く、CHO 細胞で産生した組み換え抗体は B 細胞株由来抗体に近い ADCC 活性を示したことから、293A 細胞で産生された抗体では ADCC 活性の低下が起こることを明らかにした。

山本博士は、潜伏ウイルスの活性化と有効な免疫誘導をするアジュバンドの解析を行った。12 種類の主に核酸系アジュバンドを中心に、ヒトならびにカニクイザル由来 PBMC を *in vitro* で刺激しサイトカイン産生能を検討した。TLR7/8 特異的リガンド R848、TLR9 特異的リガンド(K3、K3SPG や D35-dA40)、STING リガンド(3' 3' cGAMP や c-di-AMP)を単独ないし複合的に用いることで type I IFNをはじめ、各種サイトカインが強力に誘導されることを確認した。特に CpG オリゴ DNA に関して、過剰量(2mg/kg)の CpG オリゴ DNA を皮下注、ならびに静注にてカニクイザルへ投与し、毒性ならびに免疫学的毒性兆候は共に認められず、静脈内でも安全に投与できることを確認した。

In this research grant targeting cure treatment in HIV-1 infected individuals, we planned the following studies; (1) CTLs controlling HIV-1, (2) Effect of CTL escape mutations on anti-HIV drug, (3) Anti-HIV-1 antibody, (4) Role of fibrocytes in HIV-1 infection, (5) Mechanism of latent infection and elimination of latent virus infected cells.

Prof. Takiguchi group previously identified HIV-1-specific CTLs controlling HIV-1 in HIV-1-infected Japanese individuals. They established CTL clones specific for 10 HIV-1 epitopes restricted by 5 HLA alleles and investigated that these CTL clones recognize mutant peptides for these epitopes found in epidemic viruses in order to develop immunotherapy for cure treatment in HIV-1 infection. CTL clones specific for 7 epitopes recognized wild-type and mutant epitope peptides found in >95% individuals whereas those specific for 3 epitopes recognized wild-type and mutant epitope peptides found in >90% ones. Next, we investigated the T cell responses to these

epitopes and mutant ones in approximately 100 HIV-1-infected individuals having these HLA alleles. The results demonstrated that specific responses were found in 95% individuals, suggesting that these CTLs will be useful for immunotherapy for cure treatment.

Dr. Nishijima and his colleagues analyzed the relation between the amino acid at the 138th codon of reverse transcriptase and HLA in 7,772 treatment-naive HIV-1-infected cases derived from 16 cohorts, because rilpivirine resistance-related mutations occur at the 138th codon and rilpivirine is now considered as a candidate drug of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for high-risk uninfected individuals. They revealed that rilpivirine resistance mutations at the 138th codon was more frequently identified in HLA-B*18-positive patients than in HLA-B*18-negative patients and that the ratio of rilpivirine resistance mutations and HLA-B*18 frequency was positively associated with statistical significance. These data suggest that immune-selected natural polymorphisms could compromise the protective effects of PrEP.

Prof. Matsuoka identified anti-HIV-1 drugs that can suppress viral production and propagation after activation using latent HIV-1 infected cell lines that express fluorescence by active replication. Reverse transcriptase inhibitors, AZT and TDF, showed weaker anti-HIV activities to cell-to-cell transmission compared with cell-free transmission. On the other hand, protease inhibitors, SQV and NFV, exhibited similar anti-HIV activities to both cell-to-cell and cell-free transmission. Thus, it has been disclosed that protease inhibitors possess superior suppressive activities on latently infected cells.

Professor Suzu isolated and analyzed peripheral blood fibrocytes obtained from chronically HIV-1-infected patients on ART treatment for > 2 years whose plasma viral load was below the detection limit. As a result, he detected proviral DNA in fibrocytes among nearly 90% of patients analyzed, which suggests that fibrocytes are latently infected cells *in vivo*. Moreover, during the course of screening of cytokines and small chemicals, he found that a chemical JQ-1 most effectively reactivated HIV-1 gene expression in primary- and HIV-1-infected cultured fibrocytes, which enables to clarify whether the latently infected fibrocytes in patients retain the potential to produce infectious viruses in the next analysis.

To establish the system to measure ADCC activities of antibodies, Dr. Kuwata examined the method of ADCC using the NK cell line expressing CD16 and the target cells infected with HIV-1 BaL strain. ADCC activity of the recombinant antibody from 293A cells was significantly lower than the antibody produced from EBV-transformed B cell line, though the recombinant antibody produced from CHO cells showed the same level of ADCC activity as the antibody from B cells. This indicates that production of antibody in 293A cells decrease ADCC activity.

Dr. Yamamoto have tested twelve different types of immunostimulatory compounds for inducing strong innate immune responses and reactivation of HIV latent reservoirs. By using human and monkey PBMCs, he found that TLR7/8, TLR9 and STING ligands could be great candidates for inducing type I IFNs and Th1 cytokines *in vitro*. Based on these data, he selected the TLR9 agonist, CpG ODN, and administered it in cynomolgus monkeys by either s.c. or i.v. injection. As a result, the CpG ODN induced robust type-I IFN mediated innate immune responses but not aggressive systemic inflammation *in vivo*.

(2) 研究開発分担者

分担研究 (日本語) HIV-1 をコントロールする CTL の解析

開発課題名: (英語) Analysis of CTLs controlling HIV-1

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 エイズ学研究センター 教授 滝口雅文

所属 役職 氏名: (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Professor Masafumi Takiguchi

すでに明らかにした日本人 HIV-1 感染者で HIV-1 の増殖抑制に関与している CTL の内、10 種類のエピトープを認識する CTL クローンを作製し、日本人の患者にみられる変異エピトープをどの程度認識するかを調べた。その結果、7つのエピトープを認識する CTL クローンは、流行している約95%以上のウイルスのエピトープと変異エピトープシーケンスを認識できることが、また3つのエピトープを認識する CTL クローンは、流行している約90%のウイルスのエピトープと変異エピトープのシーケンスを認識すること明らかにした。さらにこれらのエピトープに拘束する HLA を持った約100名の患者を解析し、これらのエピトープに対する T 細胞の反応を調べたところ、95%以上でこれらのエピトープ、変異エピトープに対する反応が見られた。

分担研究 (日本語) CTL 逃避変異が薬剤感受性に与える影響の解析

開発課題名: (英語) Study of the effect of CTL escape mutations on drug sensitivity

研究開発分担者 (日本語) 国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医師 西島 健

所属 役職 氏名: (英語) AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Staff Physician, Takeshi Nishijima

長期作用型のリルピビルンは、HIV-1 感染予防薬の候補の一つとなっているが、リルピビルンの耐性変異である逆転写酵素の138番目のコドンの変異は、HLA-B*18 陽性感染者において免疫逃避変異として生じる変異である。世界に跨がる16のコホートから7772人の逆転写酵素の138番目のアミノ酸と HLA のデータを収集し解析したところ、世界中で HLA-B*18 陽性の感染者で138番のアミノ酸にリルピビルン耐性変異が有意に高頻度で観察され、138番のリルピビルン耐性変異と HLA-B*18 の頻度は、16のコホートの中で正の相関が認められることを明らかにした。すなわち、体内で生じる免疫逃避変異が、抗 HIV 薬による HIV-1 感染予防の妨げになることを示した。

分担研究 (日本語) 新規 HIV-1 潜伏感染細胞 fibrocyte の解析とその排除法の開発

開発課題名: (英語) Analysis of a novel HIV-1 latently-infected cells fibrocytes and development of method of its eradication

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学 エイズ学研究センター 教授 鈴 伸也

所属 役職 氏名: (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Professor Shinya Suzu

2年間以上の ART 療法により HIV-1 ウイルス量が検出限界以下になった慢性感染者の末梢血中の fibrocytes を分離・解析を行った所、90%近くの症例で fibrocytes に HIV-1 プロウイルスを検出できた、fibrocytes が感染者体内から排除すべき、重要な潜伏感染細胞である可能性を示した。さらに HIV-1 感染初代培養 fibrocytes を用いて、HIV-1 遺伝子を再活性化するサイトカイン・化合物のスクリーニングにおいて化合物 JQ-1 に最も強い効果を認めた事から、感染者由来の潜伏感染 fibrocytes が感染性ウイルスを産生する能力を明らかにする解析に有用な薬剤であることを示した。

分担研究 (日本語) HIV-1 潜伏感染細胞からの感染拡大の阻止法確立
開発課題名: (英語) Inhibition of viral expansion from HIV-1 latently infected reservoir cells
研究開発分担者 (日本語) 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授 松岡 雅雄
所属 役職 氏名: (英語) Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University Professor Masao Matsuoka

蛍光 HIV 潜伏感染モデル細胞を用いて、再活性化刺激による感染性ウイルス産生の誘導ならびに標的細胞への感染拡大において、有効な抗 HIV 薬の同定を行った。逆転写酵素阻害剤 AZT や TDF では、セルフリー感染と比較して細胞間感染において低い抗 HIV 感染阻害活性が認められた。一方で、プロテアーゼ阻害剤である DRV や SQV、NFV により、セルフリー感染と細胞間感染が同程度の効率で阻害された。これらの結果から、プロテアーゼ阻害剤が、潜伏感染細胞におけるウイルス粒子の成熟に作用するため、他のクラスの抗 HIV 薬よりも優れた活性を示すことを明らかにした。

分担研究 (日本語) 熊本大学 エイズ学研究センター 助教 桑田 岳夫
開発課題名: (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Assistant Professor Takeo Kuwata

研究開発分担者 (日本語) 臨床検体由来 HIV を広範囲に中和する抗体に関する研究
所属 役職 氏名: (英語) Study of antibodies that broadly neutralize HIV strains from clinical samples

CD16 を発現する NK 細胞株と、HIV-1 BaL 株に感染した Luciferase 産生標的細胞を使用して ADCC 活性を測定する系を確立するため、種々の条件検討を行った。EBV でトランスフォームして得られた B 細胞株から産生された抗体と比較して、293A 細胞で産生された組み換え抗体の ADCC 活性が著しく低かった。CHO 細胞で産生した組み換え抗体は B 細胞株由来抗体に近い ADCC 活性を示したことから、293A 細胞で産生された抗体に特異的に ADCC 活性の低下が起こると考えられた。

分担研究 (日本語) 潜伏感染 HIV の免疫排除に関する研究
開発課題名: (英語) Establishment of a new strategy for eradication of HIV-1 latently

infected

cells by HIV-specific immune responses

研究開発分担者 (日本語) 医薬基盤・健康・栄養研究所 アジュバント開発プロジェクト サブプロジェクトリーダー 山本 拓也

所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition Deputy Project Leader Takuya Yamamoto

これまでに入手可能であった 12 種類の主に核酸系アジュバントを中心に、ヒトならびにカニクイザル由来 PBMC を *in vitro* で刺激し、サイトカイン産生能を検討した。TLR7/8 特異的リガンドである R848、数種類の TLR9 特異的リガンド(K3、K3SPG や D35-dA40)、数種類の STING リガンド(3' 3' cGAMP や c-di-AMP)を単独ないし複合的に用いることで typeI IFN をはじめ、各種サイトカインが強力に誘導されることを確認した。その中でも特に CpG オリゴ DNA に関して、過剰量(2mg/kg)の CpG オリゴ DNA を皮下注、ならびに静注にてカニクイザルへ投与し、安全性試験を行った。その結果、一般的な毒性ならびに免疫学的毒性兆候は共に認められず、CpG オリゴ DNA は静脈内でも安全に投与できることが確認された。

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 7 件)

1. Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M, Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype-restricted CTLs causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses,. J. Virol . 2017, 91:e02082-16.
2. Sun X, Shi Y, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schönbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF., Oka S, and Takiguchi M, Effects of a single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. Cell Reports. 2016, 15:2279-2291.
3. Hayashida, T., Hachiya, A., Ode, H., Nishijima, T., Tsuchiya, K., Sugiura, W., Takiguchi, M., Oka, S., and Gatanaga, H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. J. Antimicrob. Chemother. 2016, 71:2760-2766.
4. Alam M, Kuwata T, Shimura K, Yokoyama M, Ramirez Valdez KP, Tanaka K, Maruta Y, Oishi S, Fujii N, Sato H, Matsuoka M, Matsushita S. Enhanced antibody-mediated neutralization of HIV-1 variants that are resistant to fusion inhibitors. Retrovirology. 2016, 13: 70.
5. Mitsuki YY*, Yamamoto T*, Mizukoshi F, Momota M, Terahara K, Yoshimura K, Harada S, Tsunetsugu-Yokota Y. (*contributed equally to this work) A novel dual luciferase assay for the simultaneous monitoring of HIV infection and cell viability. J Virol Methods. 2016, 231:25-33.
6. Kobiyama K, Temizoz B, Kanuma T, Ozasa K, Momota M, Yamamoto T, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with β -glucan. Eur J Immunol. 2016, 46(5):1142-51.
7. Lissina A*, Ambrozak DR, Boswell KL, Yang W, Boritz E, Wakabayashi Y, Iglesias MC, Hashimoto M, Takiguchi M, Haddad E, Douek DC, Zhu J, Koup RA, Yamamoto T*, Appay V. (*co-corresponding authors) Selective Loss of Early Differentiated, Highly Functional PD1high CD4 T Cells with HIV Progression. Immunol Cell Biol. 2016, 94(6):583-92,

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会

1. Impaired Effect of HLA-A*24:02-Associated Mutation on HLA-B*35:01-Associated HIV-1 Control, ポスター、Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Katherine L James, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Sarah L Rowland-Jones, Shinichi Oka, Hiroyuki Gatanaga, and Masafumi Takiguchi, HIVR4P 2016/10/17-21 (Chicago, USA)
2. Post-attachment Neutralization of a Wide Range of HIV-1 Strains by Anti-CD4i Single Chain Variable Fragment (scFv) 、ポスター、Tanaka K, Kuwata T, Maruta Y, Ramirez Valdez K P, Alam M, Kawanami Y, Matsushita S, HIVR4P, Chicago, USA, October 17-21, 2016、国外
3. HIV proviral DNA quantification in a cohort of Japanese patients on long-term ART、ポスター、Stanoeva K, König A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y, Matsushita S, Towards an HIV Cure Symposium, Durban, South Africa, July 16-17, 2016、国外

国内学会

4. Co-evolution between HIV-1 escape mutant and HIV-1-specific T cells, 口頭, Tomohiro Akahoshi, Masao Hashimoto, Takayuki Chikata, Hayato Murakoshi, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 31 – November 2, 2016
5. Impact of a Single HLA-A*24:02-associated Escape Mutation on HLA-B*35:01-associated HIV-1 Control and T cell Adaptation, 口頭, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Katherine L James, Yoshiko Tamura, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Hiroyuki Gatanaga, Sarah L Rowland-Jones, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, 第30回日本エイズ学会学術集会・総会(鹿児島), 2016年11月24-26日
6. HIV-1 と特異的 CTL の相互適応, 赤星 智寛, 端本 昌夫, 村越 勇人, 近田 貴敬, 田村 美子, 湯永 博之, 岡 慎一, 滝口 雅文, 口頭, 第30回日本エイズ学会学術集会・総会(鹿児島), 2016年11月24-26日
7. 蛍光 HIV 潜伏感染モデル細胞を用いた活性化誘導と抗 HIV 薬活性の評価, 口頭, 志村和也, 松岡雅雄, 第30回日本エイズ学会学術集会, 2016/11/25
8. Fibroblast-like hematopoietic cells, fibrocytes as potential HIV-1 latently infected cells, 口頭, Shinya Suzu, 17th Kumamoto AIDS Seminar, 2016/11/2
9. Dynamics of HIV-1 DNA in long-term treated patients with hematological co-morbidities、口頭、Stanoeva K, König A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y, Matsushita S、第30回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016年11月24日-11月26日、国内
10. CD4+T 細胞の分化に対する HIV 感染と miR125b の影響の検討、口頭、郭悠、南留美、小松真梨子、高濱宗一郎、高濱正吉、桑田岳夫、山本政弘、松下修三、第30回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016年11月24日-11月26日、国内

11. Analysis and characterization of HIV-1 envelope glycoprotein in Japanese patients with recent diagnosis、ポスター、Thida W, Kuwata T, Alam M, Tanaka K, Maun M, Shimizu M, Kawanami Y and Matsushita S, 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, October 31–November 2, 2016、国内
12. Construction, purification and analysis of neutralization potency of anti-V3 scFv's against HIV-1 strains in vitro、ポスター、Mamun M, Maruta Y, Tanaka K, Alam M, Thida W, Kuwata T and Matsushita S, 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, October 31–November 2, 2016、国内
13. Induction of antibodies, which belonged to the same class as broadly neutralizing antibody B404, in macaques infected with SIVsmH635FC、ポスター、Kuwata T, Sano M, Matsuoka S, Shimizu M, Miura T, Seki Y, Akari H, Matano T and Matsushita S, 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, October 31–November 2, 2016、国内
14. PM1/CCR5 cells transduced with T312 Intrabody have survival advantage, if challenged with SF162 HIV-1 strain、ポスター、Alves G, Kuwata T, Tanaka Y, Matsushita S, 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, October 31–November 2, 2016、国内
15. Post-attachment neutralization of a broad range of HIV-1 strains by the small antibody fragments targeting CD4-induced (CD4i) epitope、ポスター、Tanaka K, Kuwata T, Takahama S, Alam M, Maruta Y, Ramirez Valdez K P, Shimizu M, Kawanami Y and Matsushita S, 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, October 31–November 2, 2016、国内
16. 霊長類カニクイザルを用いた核酸アジュバント in vivo 投与による有効性と安全性の検討, 口頭, 升田雄士, 夏目 やよい, 小檜山 康司, 水口 賢司, 保富 康宏, 山本 拓也, 石井 健, 日本ワクチン学会(東京), 2016/10/23, 国内
17. Assessment of nucleic acid-based adjuvant activity in non-human primate models in vivo, 口頭, Yuji Masuta, Yasuhiro Yasutomi, Takuya Yamamoto, Ken J. Ishii, 第 45 回日本免疫学会(沖縄), 2016/12/5, 国内
18. 霊長類カニクイザルを用いた核酸アジュバント in vivo 投与による有効性と安全性の検討, ポスター, 升田 雄士, 夏目 やよい, 小檜山 康司, 水口 賢司, 保富 康宏, 山本 拓也, 石井 健, 第11回次世代アジュバント研究会(大阪), 2017/1/24, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し。

(4) 特許出願
無し。