

獲得させることが可能であった。なおかつその免疫は2回接種の16週間後まで持続していたことから、パンデミックの発生から終息までの期間をカバーする程度の免疫応答を経鼻接種で獲得することは可能であると考えられた。

今回、サルを被験動物とすることにより、専用に設計した器具での噴霧投与が可能となり、より人体への投与方法に近い方法を取ることが可能となった中で今回のように十分な免疫応答が確認されたことは、経鼻投与型ワクチンの実用化の可能性に有望な評価を与えるものであると期待される。

## E. 結 論

本研究において試作した、粘稠剤を併用した、経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンは有効性の高いものであることが確認された。今後も臨床応用に向けて、

- (1) 季節性インフルエンザワクチン株を含め、実用的なレベルでの有効性を得られる剤型・用量の試作ワクチンを作製する
  - (2) 試作ワクチンの安定性を調査する
  - (3) 試作経鼻インフルエンザワクチンの非GLP 試験を行い、毒性と安全性に関する情報を集積して実用性を評価する
- 等の検討を行う予定である。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 経鼻インフルエンザワクチンの新規アジュバントに関する研究

研究分担者 田代 真人 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

研究協力者 相内 章 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

**研究要旨** インフルエンザウイルスの感染阻止に働く分泌型 IgA 抗体を気道粘膜上に誘導できる経鼻投与型インフルエンザワクチンは、現行の注射型ワクチンに比べて効果が高いことが示されている。しかしながら、現行の不活化ワクチンをワクチン抗原として用いる場合には、その免疫原性が低いことから粘膜アジュバントの添加が必要である。本研究では、経鼻投与型インフルエンザワクチンにおいて、新規に合成されたアジュバントであるコンパウンド B (CompB) の効果を検討した。この結果、CompB は Poly(I:C) 1 $\mu$ g 相当のアジュバント活性を有することが明らかになった。また、CompB をアジュバントとしたワクチンの経鼻接種は、気道粘膜上に炎症制サイトカイン TNF- $\alpha$  を誘導することが明らかとなった。

### A. 研究目的

現行のインフルエンザワクチンは、皮下または筋肉内に接種される。これらのワクチンは、ワクチン株と流行ウイルス株が一致する時には7割前後の予防効果を示すが、一致しない場合は予防効果が減弱する欠点がある。また、これらのワクチンで主に誘導される血中IgG抗体は、インフルエンザの重篤化を抑制する事はできるもののインフルエンザウイルスの上気道への感染を抑制することができず、結果として予防効果が低くなると考えられている。新型インフルエンザの発生や高病原性鳥インフルエンザの蔓延など、予測困難なウイルス株の流行が懸念されており、これらの欠点を補った新しいワクチン開発が待たれている。

経鼻投与型インフルエンザワクチンは、自然感染と同様に感染の場となる上気道領域への分泌型 IgA 抗体を誘導することができる。これ

によりインフルエンザウイルスの感染そのものを防ぐことができるとともに分泌型IgA抗体の高い交叉性によりワクチン株とは異なった株に対しても有効性が認められる。ワクチンとして用いられる不活化ウイルス抗原の免疫原性は低いことが知られており、経鼻投与型インフルエンザワクチンには免疫賦活化作用を有するアジュバントの添加が必要となる。現在、実用化に向けて開発が進んでいるアジュバントの一つとして、合成二本鎖 RNA が知られている。しかしながら、経鼻ワクチンに添加するアジュバントは何が最適であるかは未だに答えが出ておらず、様々な物質のアジュバント活性を検討し、そのワクチン効果と副反応の程度を検討していく必要がある。今回、新規アジュバント候補物質として合成されたコンパウンド B (CompB) のアジュバント活性を比較した。

## B. 研究方法

### 1) マウス

6~8 週齢、雌の BALB/c マウスを一群 5 匹で利用した。動物への処置は国立感染症研究所の定める動物実験実施規定に則り、苦痛を与えないように考慮した。

### 2) ワクチン接種とウイルス感染

ワクチンとして、エーテル不活化処理を行った実験室株 A/Puerto Rico/8/34 (A/PR8) ウイルスの HA ワクチンを用いた。粘膜アジュバントとして、Toll 様レセプター (Toll-like receptor, TLR) 3 に対するアゴニストである合成二本鎖 RNA Poly(I:C)、新規に合成されたコンパウンド B (CompB) を用いた。CompB は東興薬品工業株式会社より供与頂いた。

BALB/c マウス 1 匹あたり、A/PR8 HA ワクチン 0.6  $\mu$ g (HA 含量 約 0.2  $\mu$ g) に対して Poly(I:C) を 10、1、0.1  $\mu$ g、あるいは CompB を 6  $\mu$ l を加え、PBS 添加により 12  $\mu$ l としたワクチン溶液を片鼻 6  $\mu$ l ずつ滴下しワクチンの経鼻接種を行った。またこの時、CompB 6  $\mu$ l に対して、Poly(I:C) を 1 あるいは 0.1  $\mu$ g を混合した併用群を設けた。初回のワクチン接種から 3 週間後に同様のワクチン接種を行った。2 回目のワクチン接種から、2 週後に 1,000 plaque forming unit (pfu) のウイルスを滴下し上気道感染を行った (片鼻 2  $\mu$ l ずつ、計 1,000 pfu/4  $\mu$ l)。感染 3 日後に、安楽殺のうえ血清と鼻腔洗浄液の回収を行った。鼻腔洗浄液は、1% BSA を含む PBS(-) 1 ml で上気道を繰り返し 3 回洗浄することで回収した。

### 3) 血清および鼻腔洗浄液中の抗体応答の測定

血清中 IgG 抗体応答および鼻腔洗浄液中 IgA 抗体応答は、A/PR8 HA に対する ELISA により測定した。

### 4) サイトカインの定量

経鼻投与型インフルエンザワクチン接種により誘導されるサイトカインに関して、TaqMan

プローブを用いた Real-time PCR 法により定量した。上記に示した 1 回目のワクチン接種を行った 3 日後に、マウス (1 群 3 匹、別途準備) から、脾臓、所属リンパ節 (頸部および顎下リンパ節)、および鼻腔粘膜組織を回収し、TRIzol (invitrogen) を用いて mRNA を抽出した。Omniscrypt RT (Qiagen) を用いて調製した cDNA に関して、定量 Real-Time PCR を 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) を用いて実施した。内在性コントロールとして  $\beta$ -アクチン (*Actb*)、炎症性サイトカインとして TNF- $\alpha$  (*Tnf*)、分泌型 IgA の誘導に關与する TGF- $\beta$  (*Tgfb1*, *Tgfb2*) および B 細胞の成熟・分化を誘導する BAFF (*Tnfsf13b*) を測定した。

## C. 研究結果

本研究では、新規アジュバント候補として合成された CompB の経鼻投与型インフルエンザワクチンにおける抗体誘導能を検討した。これまでの研究から、ワクチンの経鼻噴霧において鼻腔粘膜上へのワクチン抗原定着効率を上げる Carboxy Vinyl Polymer (CVP) の添加は、経鼻投与型インフルエンザワクチン効果を増強することが示されている。CompB は、同様の定着効果をもたらす新規エマルジョン型アジュバントとして合成された。

CompB の至適濃度での使用による A/PR8 HA 特異的な鼻腔洗浄液 IgA 抗体および血清 IgG 抗体応答は、粘膜アジュバントとして有効性が示されている合成二本鎖 RNA Poly(I:C) 1  $\mu$ g 相当の抗体応答であることが明らかになった (図 1 A、B)。また、CompB 6  $\mu$ l に Poly(I:C) を 1 あるいは 0.1  $\mu$ g 混合し粘膜アジュバントとして利用した場合には、抗体応答が強く誘導される個体と抑制される個体がいた (図 1 A、B)。バラツキが大きいものの、平均すると各抗体応答は CompB と Poly(I:C) を併用することで増強されることが明らかになった。

次に、1 回目のワクチン経鼻接種 3 日後に、ワクチン接種部位となる鼻腔粘膜組織、所属リ

ンパ節となる経鼻および顎下リンパ節、脾臓におけるサイトカインの産生を mRNA レベルで検討した。炎症サイトカインである TNF- $\alpha$  (*Tnf*) は、CompB を粘膜アジュバントとして含む場合に、ナイーブな個体と比較して鼻腔粘膜組織において高い発現がみられた (図 2)。また、IgA

抗体の誘導に重要とされる TGF- $\beta$  (*Tgfb1*、*Tgfb2*) および B 細胞の成熟に関わる BAFF (*Tnfsf13b*) の発現は、いずれの組織においてもナイーブな個体と比較して大きな変化は見られなかった (図 2)。

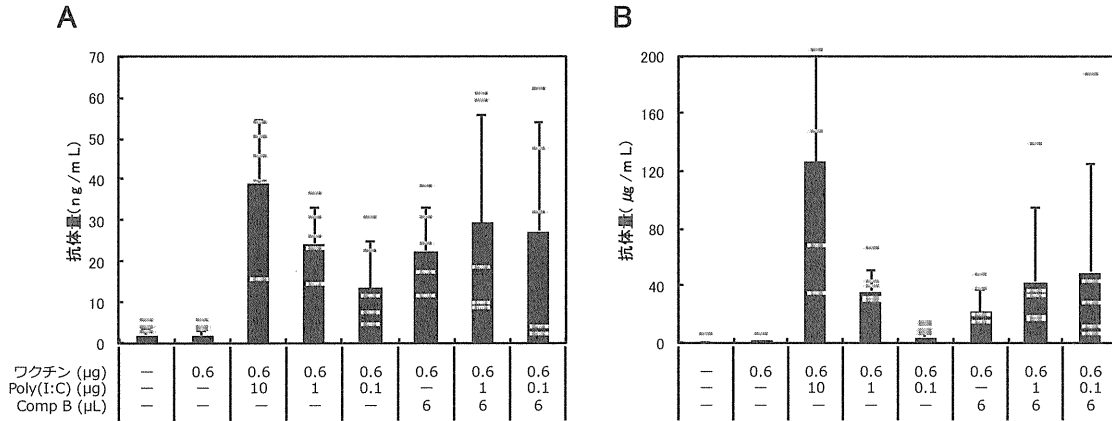


図 1. 血清および鼻腔洗浄液における A/PR8 HA に対する抗体応答

2 回のワクチン接種を行ったマウスに対して A/PR8 ウイルスの感染を行い、感染 3 日後に血清と鼻腔洗浄液を回収した。A/PR8 HA 特異的な鼻腔洗浄液中の IgA 抗体量 (A)、血清中の IgG 抗体量 (B) を ELISA にて測定した。

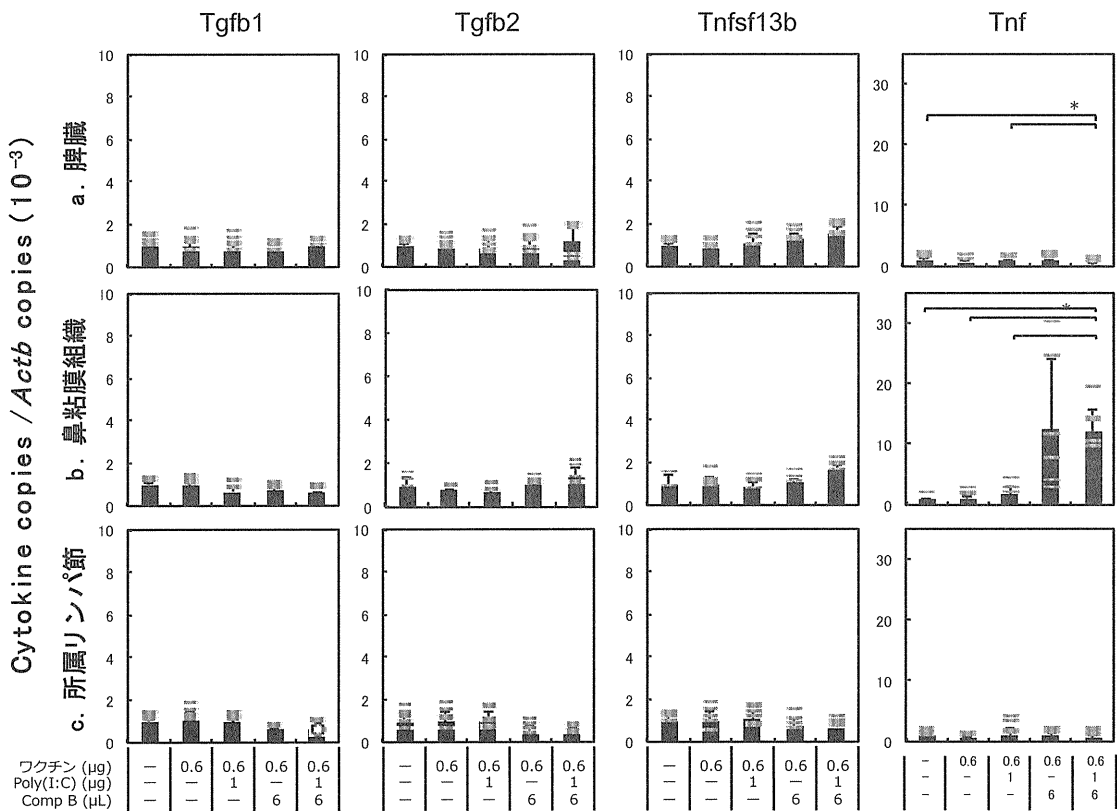


図 2. ワクチン接種 3 日後の各組織におけるサイトカイン mRNA 発現の比較

ワクチン接種 3 日後の脾臓 (a)、鼻腔粘膜 (b)、所属リンパ節 (c) におけるサイトカインの mRNA 発現量に関して、TaqMan プローブを用いた Real-time PCR 法により定量した。各組織から調整した cDNA に関して、Tgfb1 および Tgfb2、Tnfsf13b、Tnf、内在性コントロールとして *Actb* の定量を行った。各サイトカインのコピー数は、*Actb* のコピー数で標準化し、ワクチン接種を行わない群に対する相対値として表記した。2 回の測定値の平均をまとめた。\*は、Student-t 検定により  $P < 0.05$  の有意差を示す。

#### D. 考察

今回合成された CompB は、粘膜アジュバントとして高い活性を有する Poly(I:C)と比較した場合、指摘濃度での使用において Poly(I:C) 1 µg 相当のアジュバント活性を有することが示された。またこのアジュバント活性は、鼻腔粘膜上において炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  の産生を促すことでもたらされると考えられる。Poly(I:C)のみの添加により、TNF- $\alpha$  の発現は見られなかった。これまでの実験により、骨髄細胞から分化・誘導した樹状細胞に Poly(I:C)の刺激を与えると IFN- $\beta$  の発現は見られるものの TNF- $\alpha$  の発現が見られないことが知られている。このことから、CompB は Poly(I:C)と異なる経路を用いてアジュバント活性を発揮すると考えられる。また、半減期を長くした合成 TNF- $\alpha$  に高いアジュバント活性が見られるという報告もあり、TNF- $\alpha$  の発現を促す物質に高いアジュバント活性があると考えられる。このことから、CompB も十分に粘膜アジュバントになりうると思われる。炎症反応はその後の適応免疫応答を誘導するために必要な事象ではあるが、過度の炎症反応の誘導は安全面から問題となることがある。今後は、アジュバント活性を維持しながらより TNF- $\alpha$  の発現を押さえるような改良を加える必要があると考えられる。

さらに、今回の研究からは、Poly(I:C)あるいは CompB の使用においても、IgA へのクラススイッチに必要な TGF- $\beta$  および B 細胞の成熟に関わる BAFF の発現が見られないことが明らかになった。1 回のワクチン接種では、IgA 抗体産生誘導能が低いことが考えられる。また、これまでのマウスを用いた実験からも、十分な抗体応答を得るためにはワクチンの経鼻接種が 2 回必要であることが示されている。今後は、継時的にこれらサイトカインの発現量を定量し、経鼻投与型インフルエンザワクチンの有効性を示す一つの指標として検討したい。

#### E. 結論

今回合成された新規合成 CompB のアジュバント活性は、合成二本鎖 RNA Poly(I:C) 1 µg 相当のアジュバント活性を有することが明らかになった。また投与部位において、Poly(I:C)とは異なり炎症性サイトカインを誘導することが明らかとなり、異なる経路を介してアジュバント活性を発揮すると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ujike M, Ejima M, Anraku A, Shimabukuro K, Obuchi M, Kishida N, Hong X, Takashita E, Fujisaki S, Yamashita K, Horikawa H, Kato Y, Oguchi A, Fujita N, Tashiro M, Odagiri T, Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009-2010. *Emerging Infectious Diseases*. 17: 470-479, 2011.
- 2) Nakauchi M, Ujike M, Obuchi M, Takashita E, Takayama I, Ejima M, Oba K, Konomi N, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T, the influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. *J Med Virol* 83: 1121-1127, 2011.
- 3) Nongluk Sriwilaijaroen, Kadowaki A, Onishi Y, Gato N, Ujike M, Odagiri T, Tashiro M, Suzuki Y. Mumefuralandrelated HMF derivatives from Japanese apricot fruitjuice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic

in influenza A(H1N1) virus. Food Chemistry 127: 1-9, 2011.

- 4) Ikeno D, Kimachi K, Ibaragi K, Kudo Y, Goto S, Odoh K, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Kino Y. Differences in the priming effect of various clades/subclades of inactivated H5N1 vaccine for booster injection with heterologous clades of vaccine strains. Vaccine 29: 4156-4161, 2011.
- 5) Harada Y, Ninomiya-Mori A, Takahashi Y, Shirakura M, Kishida N, Kageyama T, Tada Y, Tashiro M, Odagiri T. Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice. Vaccine. 29(46): 8330-8337, 2011.
- 6) Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, Tashiro M, Kageyama T. One-step real-time reverse transcription-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses. J Virol Methods. 171(1):156-162, 2011.
- 7) Nakauchi M, Yoshikawa T, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa A, Asano Y, Ihira M, Tashiro M, Kageyama T. Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. J Med Virol 83: 10-15, 2011.

2. 学会発表  
(省略)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願)  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 脂質代謝系を介した自然免疫賦活により ワクチンの有効性を高める研究

研究分担者 新井 洋由 東京大学大学院薬学系研究科 教授

**研究要旨** 粘膜ワクチンの有効性に重要な自然免疫応答の制御機構は未解明な点が多い。本研究では脂質代謝系を介した自然免疫応答制御を解明することにより、粘膜ワクチンの有効性を高める創薬基盤を確立する。本年度は、脂質代謝酵素である Type 8 PLA<sub>2</sub> の欠損マウスを用いて、インフルエンザウイルス感染時の自然免疫応答、および抗体応答に対する Type 8 PLA<sub>2</sub> の関与を調べた。その結果、Type 8 PLA<sub>2</sub> 欠損マウスではインフルエンザ感染時の I 型インターフェロン応答、および抗体応答の増強がみられた。これらの結果から、本酵素の阻害剤が粘膜ワクチンの有効性を高めるアジュバントとなることが期待される。今後更に、Type 8 PLA<sub>2</sub> 阻害による免疫賦活化作用の詳細な機序を解明していく予定である。

### A. 研究目的

粘膜ワクチンの有効性に重要な自然免疫応答の制御機構は未解明な点が多い。我々はこれまでに Type 8 PLA<sub>2</sub> という脂質代謝酵素を精製・クローニングし、機能解析を行ってきた。最近、Type 8 PLA<sub>2</sub> の欠損細胞ではウイルス感染時の I 型インターフェロン産生が増大することを見出し、本酵素が I 型インターフェロン応答の抑制因子であることが分かった。本研究では脂質代謝系を介した自然免疫応答制御を解明することにより、粘膜ワクチンの有効性を高める創薬基盤を確立することを目的とする。

### B. 研究方法

インフルエンザウイルス感染時の自然免疫応答、および抗体応答に対する Type 8 PLA<sub>2</sub> の関与を調べるために、当研究室において樹立した Type 8 PLA<sub>2</sub> ノックアウトマウス (C57BL6/J background) にインフルエンザウ

イルス (A/PR8) を上気道感染させた (1000 pfu/mice)。感染後 3 日目の鼻腔上皮を回収し、定量 PCR 法により I 型インターフェロン応答を評価した。また感染後 21 日目の血清を回収し、インフルエンザ HA タンパク質に対する抗体量を ELISA 法により測定した。

### C. 研究結果

Type 8 PLA<sub>2</sub> の鼻腔上皮における発現を定量 PCR により調べたところ、Type 8 PLA<sub>2</sub> は鼻腔上皮に比較的高く発現していることが明らかとなった。そこでインフルエンザウイルス感染後 3 日目の鼻腔上皮における自然免疫応答を定量 PCR 法により調べた結果、Type 8 PLA<sub>2</sub> ノックアウトマウスではインターフェロン  $\alpha$  (IFNA4)、インターフェロン  $\beta$  (IFNB)、ISG54 といったインターフェロン応答に関わる遺伝子の発現誘導が有意に増強していた。またインフルエンザウイルス感染後 21 日目の抗体応答を ELISA により調べた結果、野生

型マウス、Type 8 PLA<sub>2</sub>欠損マウスともにインフルエンザ感染により HA に対する抗体 (IgG) 産生がみられたが、Type 8 PLA<sub>2</sub>欠損マウスでは野生型マウスに比べて、抗体の産生量が有意に増加していた。

#### D. 考 察

今回、Type 8 PLA<sub>2</sub>ノックアウトマウスではインフルエンザ感染時の鼻腔上皮のインターフェロン応答が増強されていることが分かった。Type 8 PLA<sub>2</sub>は鼻腔上皮に発現がみられたことから、鼻腔上皮に発現する Type 8 PLA<sub>2</sub>がウイルス感染時のインターフェロン応答を負に制御していると考えられる。また、Type 8 PLA<sub>2</sub>ノックアウトマウスではインフルエンザ感染後の抗体応答の増強もみられた。Type 8 PLA<sub>2</sub>ノックアウトマウスでみられた感染時のインターフェロン応答の増強が、抗体応答の増強に寄与しているものと考えられる。今回の実験では C57BL/6/J background のマウスを用いたため、粘膜免疫に重要な IgA の産生を評価することができなかったが、Type 8 PLA<sub>2</sub>ノックアウトマウスを Th2 有意な BALB/c に戻し交配することで、インフルエンザ感染時の IgA 産生に対する Type 8 PLA<sub>2</sub>欠損の効果を明らかにしていきたい。

#### E. 結 論

今回の Type 8 PLA<sub>2</sub>ノックアウトマウスを用いた解析から、Type 8 PLA<sub>2</sub>の阻害剤が粘膜ワクチンの有効性を高めるアジュバントとなる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shichiri M, Kono N, Shimanaka Y, Tanito M, Rotzoll DE, Yoshida Y, Hagihara Y, Tamai H, Arai H. A Novel Role for  $\alpha$ -Tocopherol

Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP) in Protecting against Chloroquine Toxicity. *J Biol Chem* 287:2926-2934, 2012.

##### 2. 学会発表

###### 国際学会

- 1) Hiroyuki Arai, Rieko Imae, Hyeon-Cheol Lee and Takao Inoue: Acyltransferases for determining the molecular species of phosphatidylinositol. GRC Lipids, Molecular & Cellular Biology of. (2011, 7/17-22, Waterville Valley, NH, USA)
- 2) Yohsuke Ohba, Takao Inoue Takeshi Sakuragi, Naoko H. Tomioka, Asuka Inoue, Toshihiko Oka, Naotada Ishihara, Eriko Kage-Nakadai, Junken Aoki, Shohei Mitani and Hiroyuki Arai: Intracellular lysophosphatidic acid regulates mitochondrial dynamics. Keystone symposia (2012, 1/22-27, Tahoe City, CA, USA)
- 3) Masashi Maekawa, Matsuda Shinji, Takao Inoue, Eriko Kage-Nakadai, Tomohiko Taguchi, Shohei Mitani, Hiroyuki Arai: Elucidation of the function of polyunsaturated fatty acids-containing phosphatidylcholine in biological membranes using *C. elegans*. Keystone Symposia Membrane in Motion (2012, 1/22-27, Tahoe City, CA, USA)

###### 国内学会

- 4) 大場陽介、井上貴雄、櫻木健司、原 直子、井上飛鳥、岡 敏彦、石原直忠、中臺枝里子、青木淳賢、三谷昌平、新井洋由: Mitochondrial sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is required for normal mitochondrial morphology. 日本蛋白質科学会 (2011, 6/7-9, 大阪)



- 5) 久保卓也、井上貴雄、李賢哲、佐々木純子、中崎康子、服部光治、佐々木雄彦、新井洋由：LPIAT1 deficiency reduces the turnover of arachidonic acid in PI in mouse embryonic fibroblasts and neuronal cells. 第84回日本生化学会（2011, 9/21-24, 京都）
- 6) 向井康治朗、河野 望、新井洋由：細胞内II型PAFアセチルヒドロラーゼの酸化ストレス依存的膜移行の解析. 第84回日本生化学会（2011, 9/22, 京都）
- 7) Hyeon-Cheol Lee, Takao Inoue, Junko Sasaki, Yasuko Nakasaki, Mitsuharu Hattori, Fumiharu Tanaka, Osamu Udagawa, Nozomu Kono, Toshiki Itoh, Hideo Ogiso, Ryo Taguchi, Takehiko Sasaki, and Hiroyuki Arai：リゾホスファチジルイノシトール特異的脂肪酸転移酵素 LPIAT1 の機能解析. 第84回日本生化学会大会(2011, 9/22, 京都)
- 8) 前川大志、井上貴雄、松田真治、中臺枝里子、三谷昌平、新井洋由：Identification of a novel molecule that determines the PUFA content in membrane phospholipids. 第84回日本生化学会大会（2011, 9/21-24, 京都）
- 9) 松田真治、井上貴雄、中臺枝里子、三谷昌平、新井洋由：Analysis of LPCAT3/mboa-6 in *C. elegans*. 第84回日本生化学会大会（2011, 9/21-24, 京都）
- 10) 大場陽介、井上貴雄、櫻木健司、原直子、井上飛鳥、岡敏彦、石原直忠、中臺枝里子、青木淳賢、三谷昌平、新井洋由：Lysophosphatidic acid produced by acyltransferases of de novo glycerolipid synthesis regulates mitochondrial dynamics. 第84回日本生化学会（2011, 9/21-24, 京都）
- 11) 嶋中雄太、河野 望、武富芳隆、向井康治朗、村上 誠、新井洋由：細胞内II型PAFアセチルヒドロラーゼのマスト細胞における機能解析. BMB2011（2011, 9/21-24, 京都）
- 12) 松田真治、井上貴雄、中臺枝里子、三谷昌平、新井洋由：PUFA含有リン脂質の機能解析. PBF 2011（2011, 10/8-9, 仙台）
- 13) 嶋中雄太、河野 望、武富芳隆、向井康治朗、村上 誠、新井洋由：細胞内II型PAFアセチルヒドロラーゼのマスト細胞における機能解析. PBF 2011（2011, 10/8-9, 仙台）
- 14) 久保卓也、井上貴雄、李賢哲、佐々木純子、中崎康子、服部光治、佐々木雄彦、新井洋由：ホスファチジルイノシトール(PI)へのアラキドン酸導入酵素(LPIAT1)の生理機能解析. PBF 2011（2011, 10/8-9, 仙台）
- 15) 嶋中雄太、河野 望、武富芳隆、向井康治朗、村上 誠、新井洋由：細胞内II型PAFアセチルヒドロラーゼのマスト細胞における機能解析. フォーラム 2011 衛生環境トキシコロジー（2011, 10/27-28, 石川）
- 16) 大場陽介、井上貴雄、櫻木健司、原直子、井上飛鳥、岡敏彦、石原直忠、中臺枝里子、青木淳賢、三谷昌平、新井洋由：グリセロ脂質 de novo 合成系で産生されるLPAはミトコンドリアの形態維持に必須である. CREST 公開シンポジウム（2011, 11/1, 東京）
- 17) 嶋中雄太、河野 望、武富芳隆、向井康治

朗、村上 誠、新井洋由：細胞内 II 型 PAF  
アセチルヒドロラーゼのmast細胞に  
おける機能解析. 第 23 回 ビタミン E 研  
究会 (2012, 1/27-28, 東京)

18) 向井康治朗、河野 望、新井洋由：細胞内  
II 型 PAF アセチルヒドロラーゼの酸化  
ストレス依存的膜移行. 第 23 回ビタミン  
E 研究会 (2012, 1/27-28, 東京)

19) 嶋中雄太、河野 望、武富芳隆、向井康治  
朗、村上 誠、新井 洋由：細胞内 II 型 PAF  
アセチルヒドロラーゼのmast細胞に  
おける機能解析. 日本薬学会第 132 回  
年会 (2012, 3/28-31, 札幌)

20) 田中沙紀子、井上貴雄、松田真治、木村  
真子、白江伸一郎、中臺枝里子、三谷昌  
平、新井洋由：高度不飽和脂肪酸感受性  
蛋白質 PURE-1 の機能解析. 日本薬学会  
第 132 年会 (2012, 3/28-31, 札幌)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ainai A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, <u>Hasegawa H</u>	Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine.	J Med Virol	84(2)	336-44	2012
Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Sawa H, <u>Hasegawa H</u>	A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase.	Biochem Biophys Res Commun	414(4)	719-26	2011
Sriwilaijaroen N, Kadowaki A, Onishi Y, Gato N, Ujike M, Odagiri T, <u>Tashiro M</u> , Suzuki Y	Mumefural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus.	Food Chem. Food Chemistry	127 doi:10.1016/j.foodchem.2010.12.031	1-9	2011
Nakauchi M, Ujike M, Obuchi M, Takashita E, Takayama I, Ohba K, Konomi N, Odagiri T, <u>Tashiro M</u> , Kageyama T, The working group for influenza virus surveillance in Japan	Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -sensitive 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay.	J. Med. Virol.	83(7)	1121-1127	2011

Ikeno D, Kimachi K, Ibaragi K, Kudo Y, Goto S, Odoh K, Itamura S, Odagiri T, <u>Tashiro M</u> , Kino Y	Differences in the priming effect of various clades/subclades of inactivated H5N1 vaccine on booster injection with heterologous clades of vaccine strains.	Vaccine	29	4156-4161	2011.
Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, <u>Tashiro M</u> , Kageyama T	One-step, real-time reverse transcriptase-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses.	J. Virol. Methods	171	156-162	2011
Nakauchi M, Yoshikawa T, Nakai H, Sugata K, Yoshikawa A, Asano Y, Ihira M, <u>Tashiro M</u> , Kageyama T	Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus.	J. Med. Virol.	83	10-15	2011
Ujike M, Ejima M, Anraku A, Shimabukuro K, Obuchi M, Kishida N, Xu H, Takashita E, Yamashita K, Horikawa H, Kato , Oguchi A, Fujita N, <u>Tashiro M</u> , Odagiri T, The working group for influenza virus surveillance in Japan.	Monitoring and characterization of Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan,2009-2010.	Emer. Infect. Dis.	17	470-479	2011
Harada Y, Ninomiya-Mori A, Takahashi Y, Shirakura M, Kishida N, Kageyama T, Tada Y, <u>Tashiro M</u> , Odagiri T	Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 1 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice.	Vaccine.	29(46)	8330-8337	2011.

Shichiri M, Kono N, Shimanaka Y, Tanito M, Rotzoll DE, Yoshida Y, Hagihara Y, Tamai H, Arai H	A Novel Role for $\alpha$ -Tocopherol Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP) in Protecting against Chloroquine Toxicity.	J Biol Chem	287	2926-2934	2012
---	--	-------------	-----	-----------	------

