

201225004B

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「インフルエンザワクチンの有効性と安全性の
向上のための理論基盤構築」

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 石井 健

(独) 医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー

平成 25(2013)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築

石井 健 ----- 1-18

II. 分担研究報告

課題 1. ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤

課題 2. 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築

課題 3. ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用

課題 4. ワクチンアジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索

課題 5. ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究

石井健、(青枝大貴) (課題 1 & 2) ----- 19-22

清野 宏 (課題 1 & 2) ----- 23-36

長谷川秀樹(相内 章、鈴木 忠樹)(課題 2 & 3) ----- 37-46

迫田義博 (課題 2 & 3) ----- 47-53

中山哲夫、熊谷卓司、庵原俊昭(課題 4 & 5) ----- 54-61

庵原俊昭、菅秀 (課題 4 & 5) ----- 62-72

石井健 (鉄谷耕平) (課題 4 & 5) ----- 73-77

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 78-105

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別紙

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

「インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築」

平成22年度～24年度 総括研究報告書

研究代表者 石井 健

研究要旨：

インフルエンザワクチンは、季節性のワクチンのみならず、近年の新型インフルエンザ（H1N1）の影響もあり、研究開発が最も盛んで接種対象者数も多い。その種類は多岐にわたっているものの、その微生物学的、細胞生物学的、免疫学的な観点から見た「作用機序」は、ワクチンの有効性及び安全性の向上にとっては非常に重要であるにもかかわらず、未知の部分非常に大きい。

そこで本研究代表者、分担者らはワクチンの基礎研究、開発研究、臨床試験などに携わる中で上記の問題を共有し、議論を重ねた結果、インフルエンザワクチンにおいて臨床的にも重要と思われるが分子から個体レベルでの科学的根拠が特に乏しい研究項目として下記の5点を同定した。

- 1) ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤構築
 - 2) 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築
 - 3) ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用
 - 4) ワクチン・アジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索
 - 5) ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究
- よって本研究では、上記5課題を基礎、臨床研究、臨床医などによって形成された本研究班にて迅速かつ正確に解決を目指していく。また得られた知見や情報を、公開討論やワークショップなどを科学者、一般向けに開催して議論を深めるとともにインフルエンザワクチン開発に向けた最新情報をわかりやすく理解してもらうことを図る。平成22-24年度の成果として下記に詳細を報告する。

石井 健（研究代表者） 医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト
（兼）大阪大学免疫学フロンティア研究センター

庵原俊昭（研究分担者） 国立病院機構三重病院

清野 宏（研究分担者） 東京大学医科学研究所

迫田義博（研究分担者） 北海道大学大学院獣医学研究科動物疾病制御学講座

中山哲夫（研究分担者） 北里生命科学研究所

長谷川秀樹（研究分担者） 国立感染症研究所感染病理部

A. 研究目的

本研究は、多岐にわたるインフルエンザワクチンの種類、投与方法、アジュバントによる免疫原性誘導のメカニズムの相違点や、副反応および副作用と呼ばれる現象の作用機序を解明することにより、より安全で有効性の高いインフルエンザワクチン開発に必須な生物学的、医学的理論基盤を構築することを目的とする。

本研究代表者、分担者らはワクチンの基礎研究、開発研究、臨床試験などに携わるものとしてディスカッションを重ねた結果、特に、インフルエンザワクチンにおいて臨床的にも重要と思われるが分子、細胞、組織、個体レベルでの科学的根拠が乏しい研究項目を5項目同定した（上記）。本研究計画立案について特記すべき点は、平成21年度に行われたアラムアジュバントを含有する全粒子H5N1プレパンドミックワクチンの小児での臨床試験（神谷齊国立病院機構三重病院名誉院長を研究代表者とする「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）保存血清を使った臨床研究」において高頻度の発熱症例が見られた点を中心とした結果を基盤として臨床家と基礎研究者が一堂に介して、終日（平成21年11月3日）忌憚のない議論を重ねて浮かび上がってきた。これらの問題点はインフルエンザウイルス感染対策として、ワクチン行政の上で最も緊急かつ重要な課題でもあり、基礎研究者と臨床研究者が本研究のような班

を組んで行わなければ総括できない領域である。ただ単に「研究の為のワクチンを開発します」、ではなく「基礎研究結果や臨床治験結果による問題点を起点としてエビデンスを形成し、最終的にはワクチン行政やウイルス感染対策そして新たなワクチン開発にその方向性の判断の理論基盤を賦与する」点が本研究課題の特色であり、独創的な点である。代表者の石井らはインフルエンザワクチンを含めた各種ワクチン、アジュバントの自然免疫受容体、シグナル伝達経路、標的細胞などを同定し、分子レベルで生体のワクチン作用機序を解明してきた。

分担者の庵原らは一貫して臨床医としての視点からインフルエンザワクチンの開発研究に従事し、季節性、H5N1高病原性、新型（H1N1）のワクチンの臨床試験を行ってきた。特に小児でのH5N1全粒子ワクチン+アラムアジュバントの治験にて高頻度の発熱症例を経験し、この原因究明に取り組んでいる。

分担者の中山は、麻疹ウイルスの分子疫学、麻疹ワクチン弱毒の分子基盤の研究を一貫して行い、ワクチンの有効性、安全性に関する研究を臨床検体を用いて行っている。

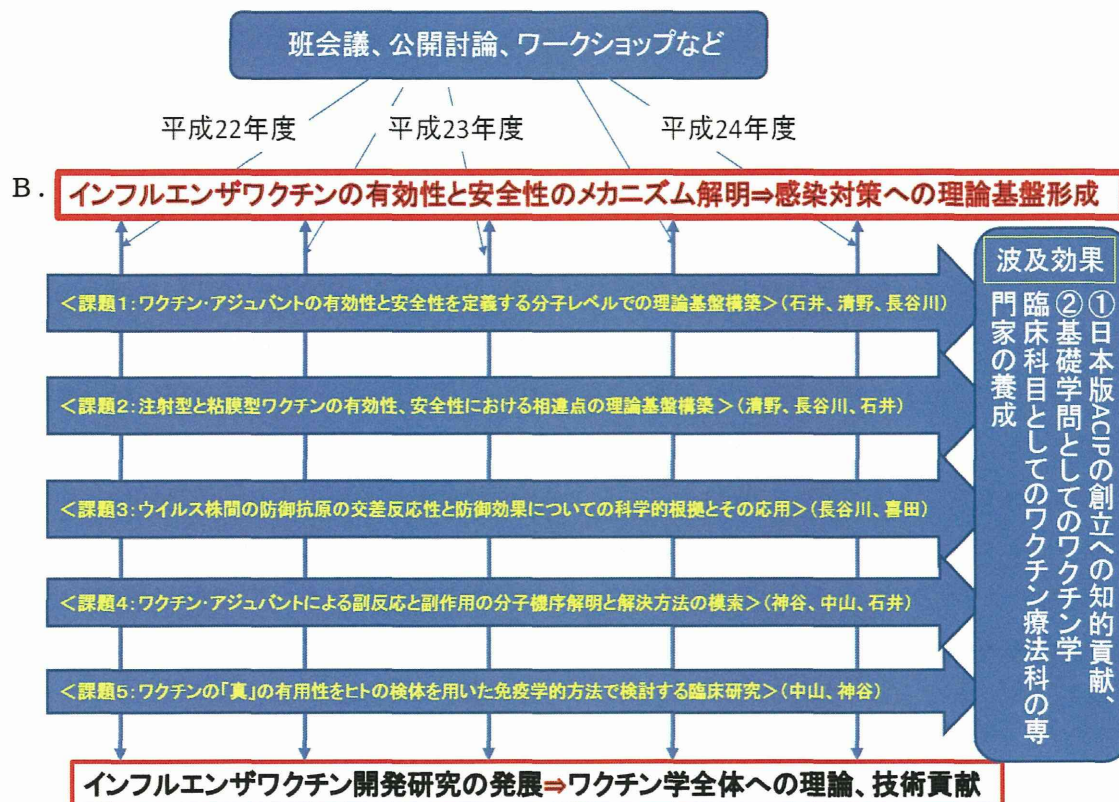
分担者の清野は粘膜免疫の基礎的研究成果をもとに、経口・経鼻ワクチン開発に向けた先導的研究を行っている。

分担者の長谷川らは粘膜投与型ワクチンの交叉防御効果を示す研究成果を発表し、現在

H5N1 および H1N1 ウイルスに対する経鼻ワクチンの臨床開発を進めている。

分担者の迫田らはインフルエンザ A ウイルスの全種類のライブラリーを整備するとともに、当該ライブラリーを用いてインフルエンザワクチン開発に向けてのウイルスバンク構築を進めている。

上記のように代表者、各分担者の研究の情報を共有しディスカッションを重ねることが、本研究の課題である「ワクチンの作用、副作用の作用機序解明とその分子メカニズムに基づいた有効性、安全性の理論基盤構築」という目標達成に必要な不可欠と考える（下記の流れ図参照）。



B. 研究方法

課題 1 : ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤構築

(石井、清野、長谷川)

インフルエンザワクチンはいくつも種類があり、生ワクチン、全粒子ワクチン、スプリット HA ワクチンなどの剤型、皮下、筋肉、経鼻、舌下などの投与方法、アジュバントの有無に至るまで多岐にわたっている。これらの有効性、安全性がどのように自然免疫によって制御されているか解明する。そこで申請者はこれら異なるワクチン形態の免疫原性とアジュバント効果のメカニズムを解明するため、1) ワクチン構成成分においていったい何がアジュバントとして働いているか、2) 生体、特に経鼻的に免疫した際のワクチンを取り込む細胞はなにか、アジュバントの自然免疫シグナルを伝える細胞がなにかを同定し、また、3) どのようなエフェクター因子（液性因子、細胞間相互作用を含む）が関与しているか、免疫学的、分子生物学的手法を用いて解析する。さらには現在日本で唯一認可されている H1N1 ワクチンである HA スプリットワクチンの免疫原性が全粒子や生ワクチンに比較して減弱している予備データを得ていることから、これに加えるべきアジュバントを上記 1-3) のデータをもとに効率よく、効果および安全性を改善する方法を模索する。

課題 2 : 注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築

(清野、長谷川、石井)

呼吸器粘膜系に関して清野らは、マウスモデルにおいてその中心的役割を果たす NALT の組織形成メカニズムから生物学的機能を明らかにし、経鼻ワクチンの理論的基盤を構築した。しかしヒトでは同一の組織は存在せず扁桃腺に代表されるワルダ

イアーリングが類似の機能を持つとされる。マウスとヒトの鼻腔、口腔のワクチン免疫機能の相違点や上気道、下気道の感染免疫、ワクチン免疫機構の解明を分子生物学的手法、細胞免疫学的手法なども用い行う。これらの解析により、インフルエンザワクチンの投与方法やアジュバントの開発のみならず、ワクチンの副反応・副作用の軽減に向けた免疫的な理論基盤の構築を目指す。

課題 3 : ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用

(長谷川、迫田)

H5N1 のワクチンにおいて Clade の異なるワクチンの接種順序により交叉防御能が変わるかどうかといった問題に対し、マウスを用いた実験系で接種順序による交叉防御能の違いを皮下接種及び経鼻接種を比較する事により検討を行う。特に粘膜免疫を代表とする分泌型 IgA と全身系免疫を反映する血清 IgG 抗体レベルでそのサブクラスも考慮して検討を進める予定である。本課題での成果は上記の課題 1 と 2 にもフィードバックされ、より効果があり安全な次世代型インフルエンザワクチン開発への貴重な情報を提供する。

課題 4 : ワクチン・アジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索

(神谷、中山、石井)

H5N1 のワクチンにおいて成人での製造承認許可を受けて小児から思春期（6 ヶ月～20 歳まで）での使用についても検討を開始した。小児例では中和抗体価の上昇は良かったが、初回接種後 24 時間以内から 3 日目までにかけて 39～40℃ の発熱する症例が半数以上に見られた。先の研究（厚労科研 H5N1 ワクチン治験 正式名入れる）で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探

るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン等の検討をする予定である。具体的にはH5N1のパンデミックワクチン接種前後の血清において同意書を取り直し、保存されている徹研、北里のワクチン接種後の血清計100例前後の血清のEIA IgG subclass抗体を検査する。また、血清中から採取できる新しい情報としてマイクロRNAに注目してこれを網羅的に解析してワクチンの副反応、有効性に寄与するものがあるか検討する。

課題5：ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究（中山、神谷、（小林、熊谷）、石井）

種々のH5N1ワクチンの形態（全粒子不活化、全粒子不活化+アルミアジュバント、スプリット、その他）を作製し各年齢層のヒト末梢リンパ球を培養しワクチン抗原で刺激し産生されるサイトカインを網羅的に解析する。Th1/Th2 応答、炎症性サイトカインを測定し免疫応答、発熱等の副反応と関連性が見いだせるかどうかを検討する。また、血清中から採取できる新しい情報としてマイクロRNAに注目してこれを網羅的に解析してワクチンの副反応、有効性に寄与するものがあるか検討する。

C. 研究結果

・研究代表者(石井 健)

(1)各種インフルエンザワクチンの免疫学的機序を生体レベルで証明し、ヒトでの現象との関連性を示した (Koyama S et al *Science Translational Medicine* 2010)。

(2)インフルエンザワクチンにて最も汎用されているアラムアジュバントの作用機序の一端を解明した (Marichal T et al. *Nature Medicine* 2011, Kuroda

E et al, *Immunity* 2011)。

(3)抗腫瘍効果を有する低分子化合物であるDMXAAがインフルエンザワクチンのアジュバントとして働く事を明らかとした (Tang CK et al. *PLoS One* in press 2013)。

(4)本研究内容の「議論を深め」、「啓蒙を図る」一環として、ワクチンフォーラム2010を開催し、本研究班主催のアジュバントワークショップにてアジュバント開発研究の新展開や審査行政への提言を行い、また、本研究班を中心に「次世代アジュバント研究会」を発足させ、アカデミアのアジュバント研究者、企業の開発担当者、PMDAの審査担当者を招き相互の意見交換を行った。またアジュバント研究のアウトリーチ活動も積極的に行い、研究室の一般公開、アジュバントに特化した専門書の発行、アジュバントに関する講演会などを行った。平成23年度のワクチン学会にて本研究内容を主としたシンポジウムも開催した。

(5)最終年度はこれまで非公開で行ってきた次世代アジュバント研究会を、一般に公開する形で開催した。その場で、今後インフルエンザワクチンのアジュバントとして期待される候補分子を報告した。

・研究分担者(神谷齊(故)、中山哲夫、熊谷卓司、石井健)

(1)ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析を行う目的で先の研究 (BK-PIFA/KIB-PIAの健康小児を対象とした臨床試験:代表研究者 神谷齊)で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン、マイクロRNA等の検討をするための臨床研究を開始し一部のデータを解析した。最終年度には解析対象の大幅な拡大を行い、これまでの30検体に対して、追加で254検体においてmiRNAの発現を

検討した。現在、バイオインフォマティクスの手法を用いて、バイオマーカーの同定を行っている。これまでの結果として、ワクチンによる獲得免疫の誘導は自然免疫により調節されており、H5N1 パンデミックワクチンの小児臨床試験の結果高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を誘導していた。今回の研究で H5N1 パンデミックワクチン (アルミ添加全粒子不活化抗原：WIV+Alum) は IFN- α , IL-1 β , IL-6, TNF- α を誘導していることが高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を示したことに関連すると思われる。

(2) 上記の H5N1 全粒子ウイルスおよびアラム アジュバントによる小児のみ、かつ 1 回目免疫のみでの発熱に関し、マウスでの再現実験を行うため新たにマウス体温と行動を計時的に記録する装置を開発した (特許取得済)。また、現在はマウスのみならず、フェレットを用いてインフルエンザワクチンと発熱の検討を開始した。

・研究分担者(庵原 俊昭)

(1) 2009/10 シーズンに妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで効果的な免疫誘導が確認できた。また、妊婦と同じレベルの抗体価が児に移行することを確認した。また、特別な有害事象は認められなかった。以上の結果から、妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで、6 ヶ月未満時児のインフルエンザ予防が期待される。

(2) Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(PCV) 同時接種翌日に発熱した 8 例を対象に発熱の誘因を検討した。8 例中 6 例は好中球増多を伴う白血球数の増加があり、CRP は 0.7~2.3 と少し上昇していた。

(3) 2011/2012 シーズンにおいて、2-フェノキシエタノールを防腐剤に入れたインフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを発症した小児例が

増加した。これら小児例を解析し結果、これまでのインフルエンザワクチンに対する IgE 抗体を有している小児では、インフルエンザウイルス抗体が付着した好塩基球や肥満細胞が血中に存在しており、2-フェノキシエタノールによって好塩基球や肥満細胞が活性化されることで、アナフィラキシーを発症されたと推察された。

・研究分担者(清野 宏)

(1) ナノゲル型デリバリーシステムを用いて、インジュウム標識¹¹¹In ワクチンやアジュバントのマウス鼻腔上皮細胞等への挙動を検討したところ、マウス鼻腔上皮細胞上へのワクチンの保持時間の大幅延長という点で、CT と同様の効果が認められた。さらに、新たに開発した 18F-PEIT、インジュウム標識¹¹¹In 法を用いてワクチン、アジュバントの可視化解析に成功した。(Nochi T et al, *Nature Material* 2010, Tokuhara D et al *PNAS* 2010)

(2) 最終年度はインフルエンザウイルスとの混合感染が問題となっている肺炎球菌のワクチンを、ナノゲル化経鼻ワクチンの効果と安全性を示した (Kong et al., *Infect. Immun.* In press 2013)。

・研究分担者(長谷川 秀樹)

(1) 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 経鼻ワクチンの効果をカニクイザルを用いて調べた。

(2) 経鼻投与インフルエンザワクチンにより、感染防御能力が 1 年以上持続する事、clade の異なるワクチン株による交叉防御効果が有ること、さらに clade の異なるワクチン株による追加免疫により広い交叉防御効果が有ることがカニクイザルで示された。

(3) 最終年度はインフルエンザワクチン接種において、以前のウイルス感染歴、またはワクチン接

種歴が与える影響を検討した結果、現行のワクチン接種では新しい抗原性を有するウイルスが流行した際に、効果が得られない可能性が示唆された。

・研究分担者(迫田 義博)

(1)H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの抗原変異株が、鶏にワクチンを接種している国で出現している。我々は、グローバルサーベイランスを実施し、これらの抗原変異株を分離・同定した。これらの抗原変異株に対して、現在国内に備蓄されている H5 亜型鳥インフルエンザワクチンの発症防御効果が十分でないことを明らかにした。その理由として、抗原変異株と従来のワクチン株 (Vac-3 株) との間に大きな抗原性のずれがあることがわかった。今後の鳥インフルエンザのワクチン戦略としては、従来の Vac-3 ワクチンの抗原量を増やすか、もしくは抗原変異株をワクチン株として追加した 2 価ワクチンを準備する必要がある。

(2) 最終年度は国内外で分離された、H5N1 ウイルスの遺伝子と抗原性の解析を行った。A/duck/Hokkaido/Vac-3/2007 (H5N1) 株から不活化全粒子ワクチンを作製し、経鼻接種によりマウスを免疫後、これらの抗原変異株で感染実験を行った。その結果、今回用いた H5N1 抗原変異株に対しても不活化全粒子ワクチンは効果的な免疫応答を誘導する事が示された。

D. 考察

期待される成果：

1) 関連する世界的な先端研究を推進している免疫学、ワクチン学、感染症学、小児科学専門家がマトリックス状に研究を展開するテーマを核として、他の厚労科研関連研究班や異分野の研究者とも積極的交流を図る。実際に現在バイオインフォマティクス分野と共同研究により、インフルエンザワクチンの安全性、有効性のバイオマーカー探

索を行っている。その結果、次世代型インフルエンザワクチン開発研究者クラスターが形成され、安全性や有効性の確立した新たなワクチン研究のブレークスルーと効率のよいワクチン開発が期待される。

2) 本研究で得られた知見や知識を、公開討論やワークショップなどを科学者、一般向けに開催して議論を深めるとともに啓蒙を図る。その結果として国民に対し、インフルエンザワクチンによる国の感染対策を「基礎と臨床のエビデンス」に基づいた理論基盤に基づいて提供することが可能になると期待される。

今後の課題：

<課題 1：ワクチン・アジュバントの有効性と安全性を定義する分子レベルでの理論基盤構築>

生体、特に経鼻的に免疫した際のワクチンを取り込む細胞はなにか、アジュバントの自然免疫シグナルを伝える細胞がなにかを同定し、また、どのようなエフェクター因子（液性因子、細胞間相互作用を含む）が関与しているか、免疫学的、分子生物学的手法を用いて解析する。

<課題 2：注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における相違点の理論基盤構築 >

マウスとヒトの鼻腔、口腔のワクチン免疫機能の相違点や上気道、下気道の感染免疫、ワクチン免疫機構の解明を分子生物学的手法、細胞免疫学的手法なども用い行う。具体的には インジウム標識¹¹¹In と 18F 蛋白 PET を併用して、最初にマウスを用いてワクチンとアジュバントの体内動態・脳内移行を試験するほか、上記試験系を駆使して、ヒトに近いサルを用いてワクチンとアジュバントの体内動態・脳内移行を試験する。

<課題 3：ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果についての科学的根拠とその応用>

H5N1のワクチンにおいてCladeの異なるワクチンの接種順序により交叉防御能が変わるかどうかわといった問題に対し、マウスを用いた実験系で接種順序による交叉防御能の違いを皮下接種及び経鼻接種を比較する事により検討を行う。

＜課題4：ワクチンアジュバントによる副反応と副作用の分子メカニズム解明と解決方法の模索＞

H5N1のワクチンの小児臨床試験で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン、miRNA等の解析を行い、発熱との関連性を明らかにする。

＜課題5：ワクチンの「真」の有用性をヒトの検体を用いた免疫学的方法で検討する臨床研究＞

種々のH5N1ワクチンの形態（全粒子不活化、全粒子不活化+アルミアジュバント、スプリット、その他）を作製し各年齢層のヒト末梢リンパ球を培養しワクチン抗原で刺激し産生されるサイトカインを網羅的に解析する。

E. 結論

本研究を通して3年間という限られた期間ではあったが、インフルエンザワクチンのあり方に関して研究、議論を行って来た。初年度の中途にて平分担研究者であり、インフルエンザワクチンの臨床研究で世界的な権威でもあられる神谷齋先生が急逝された。その後神谷先生の遺志を引き継ぐべく、本研究班の目指すインフルエンザワクチンの安全性と有効性の確立に邁進した。個々の研究班から多くの研究成果が出されたことは、研究班のチームワークが実を結んだ結果だと考えられる。最も特筆すべき事は、神谷先生の臨床研究から生まれた成果をVaccine誌に1本、論文を投稿した点である。また、Vaccine誌に関連したインフルエンザワクチンの総説を2本投稿する事が出来た事もこの研究班があったからこそその成果だと言え

る。ならびに、本研究班は内部のみならず外部に対するインフルエンザワクチンの基礎知識向上のため活動を行って来た。実際に、本研究内容の「議論を深め」、「啓蒙を図る」一環として、ワクチンフォーラム2010を開催し、本研究班主催のアジュバントワークショップにてアジュバント開発研究の新展開や審査行政への提言を行い、また、本研究班を中心に「次世代アジュバント研究会」を発足させ、アカデミアのアジュバント研究者、企業の開発担当者、PMDAの審査担当者を招き相互の意見交換を行った。最終年度には、非公開から公開へ形式をかえ、多くのかたにアジュバントのありかた、そして最新のインフルエンザワクチンアジュバントの候補分子を報告するに至った。また研究室においてもアウトリーチ活動を積極的に行い、研究室の一般公開、アジュバントに特化した専門書の発行、アジュバントに関する講演会などを積極的に行った。平成23年度のワクチン学会にて本研究内容を主としたシンポジウムも研究者向けではあるが開催する事が出来た。

これらの研究活動が滞り無く行えたのは、サポートしてくださった多くの方の支えによってであり、この場を借りて謝辞申し上げる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表などの成果

・研究代表者(石井 健)

＜平成22年度＞

【受賞】

第35回(2010年度)「多ヶ谷勇記念ワクチン研究」イスクラ奨励賞「ワクチンアジュバントの自然発

疫認識機構の解明

※学会発表

【国内学会：招待講演】

1. 石井健「自然免疫による核酸認識機構とその生理的意義」遺伝子・デリバリー研究会 第10回シンポジウム（北海道大学 学術交流会館）2010年6月2日
2. 石井健「ワクチンのメカニズムとアジュバント開発研究の新展開」DDS学会学術集会（大阪国際交流センター）2010年6月17日
3. 石井健「自然免疫とワクチン、アジュバント開発研究の新展開」日本薬学会 フォーラム2010 衛生薬学・環境トキシコロジー（星薬科大学）2010年9月10日
4. 石井健「インフルエンザワクチン：有効なインフルエンザワクチンを求めて」第37回日本小児臨床薬理学会 シンポジウム（東京国際フォーラム）2010年11月2日
5. 石井健「アジュバント総論および新アジュバントの開発」第11回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム（北里大学薬学部コンベンションホール）2010年11月26日
6. 石井健「Innate Immune Mechanisms of Vaccines」（英語）日本免疫学会シンポジウム「自然免疫と予防戦略」（一橋記念講堂）2010年12月3日（CB医療介護ニュースより取材を受ける）
7. 石井健「Extracellular nucleic acids：細胞外

核酸の新たな息吹：環境科学、医科学での機能研究の新展開」（英語）第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会（BMB2010）神戸国際会議場 2010年12月9日

8. 石井健「DNA ワクチンと核酸アジュバント開発研究の新展開」第4回分子複合医薬研究会（産業技術総合研究所・関西センター（池田市））2011年1月19日
9. 石井健「自然免疫とワクチン、アジュバント開発研究の新展開」第8回 生物学的製剤治療研究会（横浜）2011年1月27日
10. 石井健「自然免疫とワクチン、アジュバント開発研究の新展開」第35回皮膚科免疫セミナー（品川）2011年3月5日
11. 石井健「ワクチン-アジュバントの免疫学的作用機序」日本薬学会シンポジウム第131年会（静岡）ワクチンアジュバント-その有効性と安全性について-薬学的視点から考える 2011年3月30日

【国内学会その他セミナーなど：招待講演】

1. 石井健「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」平成22年度産学懇談会（日本製薬工業協会）2010年7月7日
2. 石井健「自然免疫とワクチン、アジュバント開発研究の新展開」彩都バイオサイエンスセ

- ミナー（彩都バイオヒルズセンター）2010年
7月22日
3. 石井健「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」ワクチンフォーラム2010～日本発のワクチン開発をめざして～（新宿明治安田生命ホール）2010年9月14日
 4. 石井健「アジュバント開発研究と審査行政の現状：アジュバントガイドラインについて」ヒューマンサイエンス振興財団ワクチンワーキンググループ勉強会（東京）2010年9月28日
 5. 石井健「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」ターゲットタンパク成果発表会（東京大学医学部）2010年10月18日
 6. 石井健「アジュバント開発研究の新展開」第13回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ（国際会議場 国立がんセンター内）2010年11月24日
 7. 石井健「急がば回れ：メカニズム重視のアジュバント開発研究への転換」平成22年度 第三回 血液・安全性研究部セミナー「ワクチンアジュバントーその開発から品質管理まで」（国立感染症研究所）2010年12月17日
 8. 石井健「ワクチン、アジュバント開発研究の新展開」講演会 ゼリア新薬工業本社(東京日本橋) 2011年1月25日
 9. 石井健「急がば廻れ：安全性重視のワクチンアジュバント開発研究」スーパー特区フォーラム（大阪、千里ライフサイエンス）2011年1月26日
 10. 石井健「ワクチン開発における前臨床試験の進め方」【ワクチン】の動向をふまえた開発・事業戦略セミナー（東京・五反田）2011年2月25日
 11. 石井健「ワクチンを科学する：～自然免疫からのアプローチ～」一般（中高生）向け発表会：『科学の進歩が医療を変える！～研究者が語る 科学の楽しさ～』2011年3月21日 神戸
- 【国内学会：一般講演】**
1. 江副 浩和, 明田 幸宏, 朴 貞玉, 青枝 大貴, 小山 正平, 谷本 武史, 石井 健, 大石 和徳
「インフルエンザウイルス感染後の二次性肺炎球菌性肺炎マウスモデルの構築と PspA 肺炎球菌ワクチンの効果」第83回日本細菌学会総会 2010年3月29日（パシフィコ横浜）（優秀ポスター賞）
 2. 東岸 任弘, 石井 健, 堀井 俊宏 「新規アジュバント添加による次世代 SE36 マラリアワクチンの開発と実用化：旅行者用ワクチンへのアプローチ」第14回日本ワクチン学会学術集会（九段会館）2010年12月11日（日経新聞報道）
- 【国際学会：招待講演】**

1. ISHII KJ "Plasmacytoid dendritic cells in influenza vaccine response" 4th European Congress of Virology (Villa Erba Congress Centre, Como, Italy) April 8, 2010
 2. ISHII KJ "Innate Immune Mechanisms of Vaccines" The Fall Congress of The Pharmaceutical Society of Korea (Cheongju, Korea) Oct 20, 2010
 3. ISHII KJ "Innate Immune Mechanisms of Vaccines" The CSI-IFReC Joint Symposium on Immunology (Hangzhou, China) Nov. 3rd 2010
 4. ISHII KJ "Innate control of vaccine immunogenicity by nucleic acid adjuvants" Cold Spring Harbor Meeting China: FRONTIERS OF IMMUNOLOGY IN HEALTH&DISEASES (Suzhou, China) Nov 7, 2010
 5. ISHII KJ "Innate Immune Mechanisms of Vaccines" Institut Pasteur of Shanghai. (Shanghai, CHINA) Nov 10, 2010
 6. ISHII KJ "Innate Immune Mechanisms of Vaccines" The 2010 Fall Conference of The Korean Association of Immunologists (Seoul, KOREA) Nov 18, 2010
 7. ISHII KJ "Innate Immune Mechanisms of Vaccines" Joint Symposium of CRCID&PCBMI Vaccine & Inflammation (Seoul, KOREA) Nov 20, 2010
 8. ISHII KJ "Nucleic Acids and their Metabolites as Vaccine Adjuvant" 3rd annual meeting for Oligonucleotide and Peptide® Technology and Product Development (Asia TIDES) (Tokyo, Japan) March 3rd 2011
- 【国際学会：一般講演】
1. ISHII KJ "Innate immune signaling pathways essential for DNA and viral vaccines" KEYSTONE SYMPOSIA : Immunological Mechanisms of Vaccination" (Seattle, USA) Workshop Oct 29, 2010 (Oral presentation and session chair)
 2. Coban C., Yagi M., Igari Y., Ohata K., Reimer T., Takeshita F., Tsukui T., Horii T., Nunez G., Ishii K. J. and Akira S. "Immunogenicity of whole-parasite vaccines against Plasmodium falciparum involves malarial hemozoin and host TLR9" 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010, Kobe, Japan. (Oral presentaion)
 3. Koyama S., Aoshi T., Tanimoto T., Kumagai Y., Kobiyama K., Tougan T., Sakurai K., Coban C., Horii T., Akira S., Ishii K.J. "Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes." 14th International Congress of Immunology (ICI2010), (Kobe, Japan) Aug. 23, 2010 (Poster)
 4. Kobiyama K., Takeshita F, Jounai N, Suzuki K, and Ishii KJ. "Extra-chromosomal histone H2B mediates innate antiviral immune responses induced by intracellular double-stranded DNA." 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010, Kobe, Japan. (Poster)
 5. Ezoe H., Akeda Y., Aoshi T., Koyama S., Tanimoto T.,

Piao Z., Ishii K. J. and Oishi K. “Immunoprotective effects of pneumococcal surface protein A(PspA) on secondary pneumococcal pneumonia after influenza virus infection” 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010, Kobe, Japan. (Poster)

<平成23年度>

学術論文(英文・すべて査読付)

1. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Wu H, Sue M, Yoshihara A, Ishido Y, Kobiyama K, Takeshita F, Ishii KJ, Hirano H, Kimura H, Sakai T, Ishii N and Suzuki K. “Fragments of genomic DNA released by injured cells activate innate immunity and suppress endocrine function in thyroid.” *Endocrinology*, 2011 February 8 doi:10.1210/en.2010-1132 In press
2. Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, Gomi K, Damayanti T, Zaini J, Tode N, Kanehira M, Koyama S, Fujimura S, Ebina M, Ishii KJ, Akira S, Takai T, Watanabe, A, Nukiwa T. “Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+, CD11c+ cells.” *Eur Respir J*. 2011 Jan 27. PMID: 21273385. In press
3. Jounai N, Kobiyama K, Shiina M, Ogata K, Ishii KJ, Takeshita F. “NLRP4 Negatively Regulates Autophagic Processes through an Association with Beclin1.” *J Immunol*. 2011 186(3):1646-55
4. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, Oishi K. “Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice.” *Vaccine*. 2011 29(9):1754-61
5. Kobiyama K, Jounai N, Ishii KJ, Horii T, Suzuki K, Ryo A, Takeshita F. “Modulation of intracellular signaling using protein-transduction technology.” *Crit Rev Immunol*. 2010;30(5):395-421. (REVIEW)
6. Yamaguchi T, Kawabata K, Kouyama E, Ishii KJ, Katayama K, Suzuki T, Kurachi S, Sakurai F, Akira S, Mizuguchi H. Induction of type I interferon by adenovirus-encoded small RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 5;107(40):17286-91
7. Horii T, Shirai H, Jie L, Ishii KJ, Palacpac NQ, Tougan T, Hato M, Ohta N, Bobogare A, Arakaki N, Matsumoto Y, Namazue J, Ishikawa T, Ueda S, Takahashi M. “Evidences of protection against blood-stage infection of Plasmodium falciparum by the novel protein vaccine SE36.” *Parasitol Int*. 2010 59(3):380-6.
8. Coban C, Horii T, Akira S, Ishii KJ. “TLR9 and endogenous adjuvants of the whole blood-stage malaria vaccine.” *Expert Rev Vaccines*. 2010 9(7):775-84. (REVIEW)
9. Coban C, Yagi M, Ohata K, Igari Y, Tsukui T, Horii T, Ishii KJ, Akira S. “The Malarial Metabolite Hemozoin and Its Potential Use as a Vaccine Adjuvant.” *Allergol Int*. 2010 59(2). (REVIEW)
10. Koyama S, Aoshi T, Tanimoto T, Kumagai Y, Kobiyama K, Tougan T, Sakurai K, Coban C, Horii T, Akira S*, Ishii KJ*. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 2(25):25ra24.

11. Coban C, Igari Y, Yagi M, Reimer T, Koyama S, Aoshi T, Ohata K, Tsukui T, Takeshita F, Sakurai K, Ikegami T, Nakagawa A, Horii T, Nunez G, Ishii KJ*, Akira S* “Immunogenicity of whole parasite vaccines against *Plasmodium Falciparum* involves malarial hemozoin and host TLR9” *Cell Host Microbe* 2010; 7(1) p50-61
12. Kobiyama K, Takeshita F, Jounai N, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Ishii KJ, Kawai T, Sasaki S, Hirano H, Ishii N, Okuda K, Suzuki K. “Extra-chromosomal histone H2B mediates innate antiviral immune responses induced by intracellular double-stranded DNA.” *J Virol.* 2010; 84(2):822-32
13. Reimer T, Shaw MH, Franchi L, Coban C, Ishii KJ, Akira S, Horii T, Rodriguez A, Núñez G. “Experimental Cerebral Malaria Progresses Independently of the Nlrp3 Inflammasome.” *Eur J Immunol.* 2010 40(3):764-9.
1. Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions Vaccine 2012 in press
2. Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, Akira S, Ishii KJ. Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Current Opinion in Virology.* 2011, 1(4):226-232.
3. Coban C, Kobiyama K, Aoshi T, Takeshita F, Horii T, Akira S, Ishii KJ. Novel Strategies to Improve DNA Vaccine Immunogenicity. *Curr Gene Ther.* 2011;11(6) 479-484
4. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, Lekeux P, Coban C, Akira S, Ishii KJ*, Bureau F, Desmet CJ*. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med.* 2011 17(8):996-1002. *corresponding author
5. Kuroda E, Ishii KJ, Uematsu S, Ohata K, Coban C, Akira S, Aritake K, Urade Y, Morimoto Y. Silica crystals and aluminum salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms. *Immunity.* 2011 34(4):514-26.
6. Jounai N, Kobiyama K, Shiina M, Ogata K, Ishii KJ, Takeshita F. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with beclin1. *J Immunol.* 2011 186(3):1646-55.
7. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, Oishi K. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine.* 201129(9):1754-61.

書籍

1. 石井健、山西弘一（編） 「アジュバント開発研究の新展開」 CMC 出版 2011 年 うち、石井健、青枝大貴、鉄谷耕平、小檜山康司が各章執筆を担当。
2. 青枝大貴、審良静男、石井健 「生体防御機構—Toll-like receptors ノックアウトマウス」完

全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック 羊土社、2011年

3. 小檜山康司、石井健「インフルエンザワクチン」ドラッグデリバリーシステムの新展開 II 永井恒司、岡田弘晃監修 CMC 出版 2011年
4. 小檜山康司、石井健 「バイオ医薬品における新規アジュバントの開発」次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略 森下真莉子監修 CMC 出版 2011年

総説

1. 青枝大貴、石井健 「自然免疫と次世代ワクチン開発」 Drug Delivery System Vol.27, No.1 19-27 2012
2. 城内直、小檜山康司、石井健、武下文彦 「NLRP4による autophagy の抑制」 臨床免疫・アレルギー科 第57巻 第1号 2011
3. 青枝大貴、石井健 「ワクチン基礎研究の最新動向と展望；ワクチンアジュバント」 日本臨床 69巻9号 1547-53 2011
4. 鉄谷耕平、石井健「アジュバントー開発研究の現状と課題」総合臨牀 60(11):2184-2191 2011
5. 鉄谷耕平、石井健「ワクチンアジュバントの現状と今後」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 42(8):650-658 2011
6. 鉄谷耕平、石井健「新たなアジュバントの臨床応用へむけて」ファーマメディカ 29(4): 9-16 2011
7. 鉄谷耕平、石井健「アジュバント」感染症のワクチン新戦略 Bioclinica Vol.26 No13 ; 34-39 2011

総説および書籍

- 1- Koyama S, Akira S and Ishii KJ. "Immune recognition of nucleic acids and their metabolites" Extra Nucleic Acids, edited by Kikuchi Y, Ryokova ET, *Springer*, 2010 (BOOK CHAPTER)
- 2- 津久井利広、Coban, Cevayir, 八木正典、大畑敬一、猪狩義勝、福井真人、堀井俊宏、審良静男、石井 健 「マラリアヘモゾインに対する TLR 9 での反応と免疫増強効果」臨床免疫・アレルギー科 (2011) 55(1) : 28-34
- 3- 青枝大貴、審良静男、石井 健 「生体防御機構—Toll-like receptors ノックアウトマウス」マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック (秋山徹、奥山隆平、河府和義編) 2011年1月1日発行 羊土社
- 4- 小山正平、石井 健 「粘膜アジュバント」臨床粘膜免疫学 (清野宏編) 2010年12月20日発行 シナジー社
- 5- 鉄谷耕平、石井 健 「アジュヴァント小史」臨床とウイルス, 38(5) : 367-378, 2010.
- 6- 小山正平、石井 健 「ワクチンアジュバントの必要性和安全性」医学のあゆみ (2010) 234(3) : 217-221. 2010
- 7- 青枝大貴、石井 健 「ワクチンを考えるうえで必要な免疫の知識」臨床検査 Vol. 54 No. 11 2010. 10. 30 増刊号

- 8- 小山正平、石井 健 「ウイルス感染予防に
用いられるワクチンアジュバント」 次世代
ワクチンの産業応用技術 (神谷 齊監修)
シーエムシー出版 2010年9月30日 p112-124
- 9- 東岸任弘、石井 健、堀井俊宏 「マラリア
ワクチンの実現に向けて」次世代ワクチンの
産業応用技術 (神谷 齊監修) シーエムシー
出版 2010年9月30日 p175-186
- 10- 小檜山康司、石井 健 「DNA センサー
とその生理的意義」 細胞工学 Vol. 29
No. 10(2010. 9. 22) p1004-1013
- 11- 小檜山康司、石井 健 「自然免疫とワ
クチン開発」 医学のあゆみ Vol. 234
No. 5(2010. 7. 31) p608-614
- 12- 小檜山康司、石井 健 「アジュバント
に関する最新の話題」

臨床と微生物 2010年5月 37(3)187-194
- 13- 青枝大貴 「リステリア感染脾臓における
宿主-病原体ダイナミクス」

医学のあゆみ 232 巻 13 号
Page1271-1276 (2010).
- 14- 東岸 任弘、石井 健、堀井 俊宏「マラリ
アワクチンの臨床開発」

Drug Delivery System Vol. 25 (2010) ,
No. 1 pp. 37-45
- 15- 小山正平、貫和敏博、石井 健 「イン
フルエンザウイルスワクチンの考え方と自然
免疫」 分子呼吸器病 2010年 Vol 14(1)
p42-45
- <平成24年度>
- 【国際学会：招待講演】
- 4月27日～29日 IMMUNOLOGY&IMMUNOGENETICS CON
GRESS 2012 (トルコ アンタリア) “Extracel
lular nucleic acids in Immunity”
- 5月4日 GIGA DAY (The GIGA-Resarch Center ブ
リュッセル) “Nucleic acid sensing in immu
nity”
- 6月6日～8日 Asia-Pacific Congress of Medica
l Virology (オーストラリア アデレード)
“Making immune sense of nucleic acids in in
flammation and vaccination”
- 6月12日～14日 6th Annual World Vaccine Cong
ress Asia 2012 (シンガポール)
“Innovative vaccine design: Important chemi
stry, manufacturing and controls (CMC) is
sues in adjuvant development”
- 7月9日～10日 GTC meeting for Influenza Rese
arch & Development (アメリカ サンフランシ
スコ) “Innate Immune Regulation of Influe
nza Vaccination by Endo and Exo-genous Ad
juvants”
- 10月14日～16日 6th Vaccine & ISV Annual Glo
bal Congress (国際ワクチン学会) (中国 上
海) “Making immune sense of nucleic acids
in inflammation and vaccination”
- 2012年12月5日～7日 20th Anniversary Meeting
DNA VACCINES 2012
「Intra-and Inter-Cellular Signaling Pathway
s for DNA Vaccines」
- 2013年3月25日～28日 Foundation Mérieux Conf
erence (メリュー財団国際シンポジウム) ‘T
herapeutic Vaccines: Reprogramming Immuni
ty in Infectious Diseases, Allergy and Can
cer’ (フランス アネシー) “Biomarkers and
molecular mechanisms of vaccine adjuvant”

【国内学会：招待講演】

6月28日～29日 7th RCI-JSI International Symposium on Immunology 2012 (パシフィコ横浜)

「Making immune sense of nucleic acids in inflammation and vaccination」

7月4日～5日 第28回日本DDS学会学術集会 (札幌コンベンションセンター)

ワークショップ「ワクチンとDDS」

7月26日～27日 第16回日本がん免疫学会総会 (北海道大学 学術交流会館)

ワークショップ「アジュバント開発研究の新展開：自然免疫から審査行政まで」

7月30日～31日 第12回遺伝子・デリバリー研究会・夏季セミナー (かんばんの宿 北九州市)

「免疫制御を目的とした核酸医薬の開発研究」

10月16日～19日 第34回内藤コンファレンス (札幌)

「Immunobiology of nucleic acids and their metabolites」

11月17日～18日 第16回日本ワクチン学会学術集会 (パシフィコ横浜)

「DDS機能をもったアジュバントの開発研究」

2013年1月29日 第1回免疫記憶—ワクチン国際研究会

「Biomarkers and mechanism of vaccine adjuvants」

2013年3月18日～20日 第86回日本細菌学会総会

「アジュバント開発研究の最前線」

【学会以外の講演会、セミナー等】

5月23日 ワクチンの市場・技術動向と開発・事業戦略 (東京・ゆうぽうと)

「ワクチンの非臨床～臨床試験の進め方と審査対応」

6月2日 第162回東三河小児科医会学術講演会 (ホテルアソシア豊橋)

「ワクチンアジュバント開発研究の新展開」

7月23日～26日 第14回免疫サマースクール2012 (ラフォーレ那須)

座長「免疫病：研究から臨床へ、そして又研究へ」

8月31日 BD学術セミナー (マンダリンオリエンタル東京)

「細胞外核酸の免疫認識機構とその臨床応用」

11月19日 Wako ワークショップ 一次世代感染症ワクチンの開発をめざして—

(ポスト日本ワクチン学会シンポジウム・サテライトシンポジウム)

「細胞外核酸の認識構造とそのワクチン、アジュバントへの応用」

2013年2月9日 第10回日本免疫治療学研究会学術集会 (東京ガーデンパレス)

「自然免疫シグナルを利用した新規アジュバント開発」 (小檜山 康司)

2013年2月12日 メディバイオ事業研究会 発会記念講演会

「ワクチン開発研究の新展開 自然免疫の次は？」

2013年2月27日 富山化学研究会

「ワクチン開発研究の新展開 自然免疫の次は？」

【学術論文 (英文・すべて査読付)】

1. [Tang CK](#), [Aoshi T](#), [Jounai N](#), Ito J, Ohata K, [Kobiyama K](#), Dessailly BH, [Kuroda E](#), Akira S, Mizuguchi K, Coban C and [Ishii KJ](#) The chemotherapeutic agent DMXAA as a unique IRF3-dependent type-2 vaccine adjuvant *PLOS one* 2013 In press
2. [Kuroda E](#), Coban C, [Ishii KJ](#) Particulate adjuvant and innate immunity: past achievements, present findings and future prospects. *Int. Rev. Immunol.* 2013 In press
3. Kondo T, Kobayashi J, Saitoh T, Maruyama K, [Ishii KJ](#), Barber GN, Komatsu K, Akira S, Kawai T. DNA damage sensor MRE11 recognizes cytosolic double-stranded DNA and induces type I interferon by regulating STING trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 110(8):2969-74.

4. Jounai N, Kobiyama K, Takeshita F, Ishii KJ. Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012 2 (168) 1-13.
 5. Tougan T, Aoshi T, Coban C, Katakai Y, Kai C, Yasutomi Y, Ishii KJ, Horii T. TLR9 adjuvants enhance immunogenicity and protective efficacy of the SE36/AHG malaria vaccine in nonhuman primate models. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 4;9 (2) 1-8.
 6. Shiraishi K, Hamano M, Ma H, Kawano K, Maitani Y, Aoshi T, Ishii KJ, Yokoyama M. Hydrophobic blocks of PEG-conjugates play a significant role in the accelerated blood clearance (ABC) phenomenon. *J Control Release.* 2013 Feb 10;165(3):183-90.
 7. Zhao H, Konishi A, Fujita Y, Yagi M, Ohata K, Aoshi T, Itagaki S, Sato S, Narita H, Abdelgelil NH, Inoue M, Culleton R, Kaneko O, Nakagawa A, Horii T, Akira S, Ishii KJ, Coban C. Lipocalin 2 bolsters innate and adaptive immune responses to blood-stage malaria infection by reinforcing host iron metabolism. *Cell Host Microbe.* 2012 Nov 15;12(5):705-16.
 8. Nakayama T, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T. Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) induced IgG1 and IgG4 antibody responses in young children. *Vaccine.* 2012 Oct 24.
 9. Tetsutani K, Ishii KJ. Adjuvants in influenza vaccines. *Vaccine.* 2012 Oct 19.
 10. Shoji M, Tachibana M, Katayama K, Tomita K, Tsuzuki S, Sakurai F, Kawabata K, Ishii KJ, Akira S, Mizuguchi H. Type-I IFN signaling is required for the induction of antigen-specific CD8(+) T cell responses by adenovirus vector vaccine in the gut-mucosa. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 17;425(1):89-93.
 11. Desmet CJ, Ishii KJ. Nucleic acid sensing at the interface between innate and adaptive immunity in vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jun 22;12(7):479-91.
 12. Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T. Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions. *Vaccine.* 2012 Jun 6;30(26):3885-90.
 13. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jul;130(1):184-94.e11.
- 【総説および書籍】**
- 英文書籍
- 1 Book "Biological DNA Sensor: The Impact of Nucleic Acids on Diseases and Vaccinology" edited by Tang CK and Ishii KJ *Elsevier Inc.* In press 2013
- 日本語総説
1. 城内 直、石井 健. 「感染と免疫」 *Medicina* 2013,50(3):406-411
 2. 大西 元康、石井 健. 「ワクチン (アジュバント) デザインの新展開」 *医薬ジャーナル* 2013,49(2):699-705
 3. 石井 健. 「トップランナーに聞く 核酸による自然免疫および獲得免疫の制御機構の研究と核酸アジュバントのワクチンへの応用研究」 *最新医学* 2013,68(2):107-111.
 4. 鉄谷耕平、石井 健. 「ワクチンアジュバントの現状と展望」 *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2012, 2(2): 149-158.
 5. 鉄谷耕平、石井 健. 「アジュバント開発研究の新展開：自然免疫から審査行政」 *ファームテックジャパン* 2012,28(4): 45-52.
 6. 小檜山康司、石井 健. 「自然免疫メカニズムを利用するワクチンアジュバント

- 開発.] *THE LUNG* 2012 20(4):54-61.
7. 城内 直、石井 健. 「細胞外核酸の生物学的意義と臨床応用」 *実験医学増刊* 2012 vol.30 No.20 p209(3367)-216(3374).
 8. 黒田悦史. 「粒子アジュバントのメカニズム」 *実験医学増刊* 2012 vol.30 No.20 p203(3361)-208(3366).
 9. 石井 健. 「感染・共生・生体防御研究から生まれる新たな疾患予防、治療法ターゲット」 *実験医学増刊* 2012 vol.30 No.20 p172(3330)-175(3333).
 10. 石井 健. 「宿主の生体バリア -腸管、肺、皮膚における新たな免疫細胞とその機能」 *実験医学増刊* 2012 vol.30 No.20 p134(3292)-137(3295).