

2013/8067A

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

水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルス感染中和抗体開発に関する
基盤研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 谷 英樹

平成26(2014)年 3月

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

水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルス感染中和抗体開発に関する
基盤研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 谷 英樹

平成26(2014)年 3月

目次

I.	総括研究報告 水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルス感染中和抗体開発に関する基盤研究 谷 英樹 -----	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	21
III.	研究成果の刊行物・別刷 -----	24

I. 総括研究報告

総括研究報告書

水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルス感染中和抗体開発に関する
基盤研究

研究代表者 谷 英樹 国立感染症研究所 主任研究官

研究要旨

ヒトが罹患する出血熱ウイルス感染症は、重篤な疾患を引き起こし、致死率も高いため、ワクチン及び有効な治療法の開発が急務である。しかしながら、出血熱ウイルスの多くは生物学的封じ込めレベル4(BSL4)病原体に指定されているために、本国はもとより世界的にも研究への取り組みが難しい状況にあり、有効な治療薬の開発は進んでいない。本研究では、細胞侵入阻害薬の開発に向けての基礎研究として、ラッサ熱の原因ウイルスであるラッサウイルス、各種南米アレナウイルスおよび新興ウイルスである重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)の感染を中和できるような、エンベロープ蛋白質(GP)に対するモノクローナル抗体の作製を試みる。本年度、ラッサウイルス、フニンウイルス、ルジョウイルスおよびSFTSVのGP発現細胞をマウスへ免疫し、ハイブリドーマを作製後、各ウイルスGPシュードタイプVSVの感染中和活性および間接蛍光抗体法を用いて産生抗体の有無を調べた。その結果、間接蛍光抗体法では、ラッサウイルスおよびSFTSVのGPに対して抗体の存在が確認できた。しかしながら、シュードタイプVSVによる感染中和活性は、SFTSVに対してのみ認められたものの、アレナウイルスに対してはどれも認められなかった。アレナウイルスのGPに対する抗体は、何らかの理由で産生されにくいことが示唆された。

A. 研究目的

アレナウイルス種などが起因となるウイルス性出血熱は、発熱、出血、多臓器不全などを誘発し、致死率の高い

重篤な疾患として知られている。しかしながら現在まで、これらのウイルス感染症に対して治療薬をはじめ有効なワクチンや抗ウイルス剤の開発は

進んでいない。ウイルス感染症に対する効果的な治療薬としては、ウイルスの複製を阻害する複製阻害剤やウイルスが細胞外に放出（出芽）するのを阻害する出芽阻害剤の他、ウイルスの細胞侵入を阻害できる侵入阻害剤などがあげられる。その中でもウイルスのエンベロープ蛋白質に対する中和抗体薬は、特に出血熱ウイルス感染症のような急性期に劇症化する疾患の場合、ウイルスの生体内への感染そのものを阻止することができ、非常に効果的である。ラッサウイルスをはじめ各種南米アレナウイルスにおいては、未だ効率良くウイルスの感染を中和できるような抗体は得られておらず、治療薬としての開発が必要とされている。

本研究では、ラッサウイルスや各種南米アレナウイルスの感染を阻害できるような中和抗体の作製を試みる。この作製にあたり、本来のウイルスを抗原として用いることは本邦ではバイオセーフティー上、不可能なため、代替モデルとしてアレナウイルスエンベロープ蛋白質を外套したシュードタイプVSVを用いる（図1）。このウイルスを抗原として用いることで、精製蛋白質よりも天然型のウイルスに近い構造を保持したエンベロープ蛋白質に対する抗体を作出することができると考えられる。これまでに、シ

ュードタイプVSVを抗原として抗体を作製した報告例はなく、また抗体産生細胞の選別にシュードタイプVSVの感染実験系を用いることで、直接的に中和活性のある抗体を得る可能性が高い（研究成果概要図参照）。

本研究において、各種アレナウイルスの感染を阻害できるような中和抗体が作製できれば、予防ワクチンのみならず、感染後に治療薬としても利用することができ、抗体医薬品として臨床現場においても有用性は高い。感染患者等への応用にはまだ取り組むべき課題は多いが、将来的なワクチン開発及び抗体療法の確立に向けての第一歩になるものと考えられる。特に、西アフリカ等の感染流行地域においては、こうした治療法や治療薬の整備も遅れていると予想されるため、本邦から治療薬として供給することができれば、国際的な貢献度は高い。また、流行地以外での輸入感染例も世界中で見られることから、本邦においても決して対岸の火事ではなく、厚生労働行政として対策を講じておく必要性が高いと思われる。

現在、こうしたアレナウイルス種のエンベロープ蛋白質に対する抗体作製の取り組みは、世界的にもほとんど報告されておらず、感染を阻害できるような中和抗体が得られなくとも、エンベロープ蛋白質を検出できる抗体が

作製できれば、アレナウイルス感染症対策に関する基礎研究の有用なツールとして活用できるだけでなく、抗原検出のための迅速診断法への開発にも応用することが期待できる。

さらに、本年度は昨年より我が国で発生が問題となっている重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス (SFTSV) に対しても、感染を中和できるような抗体の作製を試みる。SFTSは数年前に中国で患者発生が報告されたばかりの新興ウイルス感染症で、致死率は十数パーセントと高い。日本においても一昨年秋に初めて患者が報告されて以降、昨年は50名近くのSFTS患者が発生しており、致死率は30%を超えている。現在まで、予防薬はおろか治療薬も開発されておらず、この疾患に対しては厚生労働行政として緊急の対策を講じておく必要がある。その一環として、ウイルスの感染を阻害できる抗体の作製は、将来的に治療法の一つとして利用できるだけでなく、抗原を検出するツールとして基礎研究、診断の分野にも応用することが可能である。また、SFTSVはブニヤウイルス科に属しており、エンベロープ蛋白質に対する抗体ができにくいとされるアレナウイルス科のウイルスと感染阻害抗体の作製効率を比較することもできる。こうしたことから、必要性

と比較対照の両面を勘案し、本年度SFTSVのエンベロープ蛋白質(GP)を免疫抗原として追加する。

B. 研究方法

1. 細胞

各種ウイルスGP発現細胞の作製および蛍光抗体法での評価、シュードタイプウイルスを用いた感染中和活性の測定用として、ヒト腎由来293T細胞、ヒト子宮頸癌由来のHeLa細胞、マウス胎仔由来繊維芽細胞株のNIH3T3細胞、およびヒト肝癌由来Huh7細胞を用いた。培養は、全てウシ胎児血清(FBS)を10%添加したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)を用いた。

2. 発現プラスミド

ラッサウイルス、フニンウイルス、ルジョウイルスおよびSFTSVのエンベロープ遺伝子であるGPを、発現プラスミドであるpKS336にクローニングした。

3. GP発現細胞の作製

80%コンフルエントの293T細胞に、トランスフェクション試薬であるX-tremeGENE 9 (Roche Applied Science)を用いて、GP発現プラスミドをトランスフェクションし、48時間培養後、発現細胞を0.05%エチレンジア

ミン四酢酸(EDTA)添加リン酸緩衝液(PBS)にて回収する。GPの発現を患者血清もしくはポリクローナル抗体等で確認した後、発現細胞をセルバンカー(三菱化学メディエンス株式会社)存在下で、 -80°C の超低温フリーザーにて免疫に用いるまで小分け保存した。

4. シュードタイプウイルスの作製

80%コンフルエントの293T細胞にX-tremeGENE 9を用いて、GP発現プラスミドをトランスフェクションし、48時間培養後、EGFPを発現するコントロールプラスミドでトランスフェクション効率を確認し、親ウイルスである*G- Δ G-Luciをmoi 1で接種する。2時間吸着後に感染しなかった親ウイルスを培地で洗浄し、24時間後に培養上清を回収する。ウイルス感染価は、Huh7細胞を用いて評価し、至適希釈したウイルス液は、 -80°C の超低温フリーザーにて実験に用いるまで小分け保存した。

5. マウスへの免疫

6週齢のメスのBALB/cマウスを免疫動物として用いた。2匹1群として、ラッサウイルスGPおよびSFTSV-GP発現細胞を同時に免疫した。フニンウイルスGP発現細胞、ルジョウイルスGP発現細胞は2匹1群としてそれぞれ単

独に免疫した。それぞれの群において、免疫回数は1週間のインターバルで3回ずつ行った。

6. ハイブリドーマの作製

免疫マウスより脾臓を摘出し、定法に従ってミエローマ細胞とB細胞を、ポリエチレングリコールを用いて融合させた。96ウェルプレートで限界希釈したものをHAT培地で培養し、コロニーが形成されてくるまで培養を続けた。

7. ウイルス感染中和実験

Huh7細胞を96wellプレートに播種し、24時間前培養する。ハイブリドーマ上清を終濃度が10倍希釈となるように細胞液に添加し、続けて至適量のシュードタイプウイルス液を接種する。そのまま、24時間培養する。24時間後に培養プレートにルシフェラーゼの溶解液と基質の混合溶液(Bright-GloTM Luciferase Assay System, Promega)を添加し、ルシフェラーゼ活性を指標にウイルスの感染性を評価した。

8. 間接蛍光抗体法による抗体産生の確認実験

80%コンフルエントのHeLa細胞およびNIH3T3細胞に、X-tremeGENE 9を用いて、それぞれのウイルスGP発現プラスミドをトランスフェクションし、24時間培養後、トリプシンを用いて回収

し、96ウェルプレートに再播種した。24時間培養後、細胞をアセトン/メタノール溶液にて固定し、PBSにて10倍に希釈したハイブリドーマ上清を1時間反応させた。洗浄後、2次抗体として、Alexa Fluor 488 goat anti-mouse IgGを用いて、1時間反応させた。再び洗浄後、蛍光顕微鏡下で抗体反応の有無を観察した。

(倫理面への配慮)

アレナウイルスおよびSFTSVエンベロープ遺伝子を挿入したプラスミドの作製及び使用に関しては、第二種使用等拡散防止措置確認実験として既に文部科学大臣へ申請・承認済みであり(平成20年6月3日付20国文科振第14号および平成23年12月1日付23受文科振第2142号)、規定の要項を遵守して、外部への漏出には十分に留意する。また、VSVはP2レベルの取り扱い病原体であり、VSVGを欠損させたアレナウイルスおよびSFTSVのGP外套シュードタイプウイルスの供与核酸もウイルスの伝達性・病原性に影響しないことを勘案し、P2レベルの拡散防止措置を執る。上記を用いた組換えDNA実験は、国立感染症研究所遺伝子組換え実験等安全管理委員会の承認を得る。また特定病原体等の取扱いは感染症法に従う。動物取り扱いに関しては、国立感染

症研究所実験動物委員会の審査と承認を得て、動物愛護の精神に則り遂行する。

C. 研究結果

昨年度、ラッサウイルスおよび各種南米アレナウイルスエンベロープ蛋白質(GP)を外套したシュードタイプウイルスを大量作製し、分離用超遠心機を用いてウイルスの濃縮・精製を行ない、マウスへ免疫したものの、血清中の感染中和抗体価はVSVGのシュードタイプウイルスを免疫したマウスの血清でのみ、VSVGのシュードタイプウイルスに対して感染中和活性が見られた(図2)。これは、精製ウイルス上に取り込まれているエンベロープ蛋白質の量的な問題であると考えられたので、本年度は、質よりも量的な優位性を考慮し、エンベロープ蛋白質を細胞に一過性に発現させたGP発現細胞を用いて免疫を行った(図3)。脾臓を回収し、定法に従ってハイブリドーマを作製し、96穴プレート約12枚分のハイブリドーマ候補を得た。このハイブリドーマ候補細胞の上清を用いて、免疫したGPに対応するGPを外套したシュードタイプウイルスを用いて、感染阻害活性をルシフェラーゼの値を指標にスクリーニングを行った(図4,5)。またこれと並行し

て、GP 発現細胞を用いた間接蛍光抗体法によるスクリーニングも行った。その結果、SFTSV-GP 発現細胞を免疫したマウスのハイブリドーマ上清中から、SFTSV-GP を外套したシュードタイプウイルスの感染を特異的に中和できる抗体産生細胞が4クローン得られた(図6)。間接蛍光抗体法においても、複数の陽性クローンが得られており、感染を中和できる抗体産生細胞は蛍光抗体法でも陽性であった(図7)。また、ELISA 法でもこれらのクローンは SFTSV-GP に対して陽性反応を示すことがわかった(図8)。一方、アレナウイルス種は、ラッサウイルスの GP に対しては、蛍光抗体法で検出できる抗体産生細胞が唯一得られたものの(図5)、ラッサウイルス GP 外套シュードタイプウイルスの感染を中和できるような抗体産生細胞は得られなかった。また、ルジョウイルスやフニンウイルスの GP に対しては、感染中和アッセイにおいても蛍光抗体法においても検出できる抗体産生細胞は得られなかった。

D. 考察

本年度の研究結果より、VSVGのシュードタイプウイルスを免疫した場合のみ、感染を中和できる抗血清が産生されていることがわかり、これは、

VSVへのアレナウイルスGPの取り込み量が低いことが影響していると考えられた。本来のウイルスエンベロープ蛋白質の立体構造等を考えるとシュードタイプウイルスそのものを免疫したほうが、感染を中和できるような抗体の産生効率は高いと考えられるものの、本年度は、抗体作製自体を重視するため、免疫抗原であるエンベロープ蛋白質の質的な優位性よりも量的な優位性を考慮して、シュードタイプウイルスの代わりに各種ウイルスGPを発現させた細胞を抗原として用いた。その結果、アレナウイルス科とは別のブニヤウイルス科のSFTSV-GPに対しては感染を中和できるような抗体産生細胞を複数得ることができた。一方、アレナウイルス科ではラッサウイルスのGPに対しては、蛍光抗体法で検出できる抗体産生細胞が得られたものの、感染を中和できるような抗体産生細胞は得られなかった。この結果より、感染を中和できるような抗体産生細胞は、GP発現細胞を抗原に用いても得られることがわかった。ただ、ウイルス種によって得られる効率が異なり、アレナウイルス科のGPに対しては効率が低いことが予想された。現段階では、構造的な問題なのか、蛋白修飾などの問題なのかは不明であるが、免疫したGP発現細胞でのGPの発現量を比較すると

SFTSV-GPと同程度は発現しているため、量的な問題ではないと考えられる。

今回、ハイブリドーマのスクリーニングに免疫した発現細胞と同じGPを外套したシュードタイプウイルスを用いた。このシュードタイプウイルスは、リポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子をコードしているため、感染性をルシフェラーゼの活性を元に評価できる。ハイブリドーマの上清とシュードタイプウイルスを供培養して24時間後に測定するだけでスクリーニングでき、この系は今後、アレナウイルスのみならず他のウイルスにおいても感染を阻害するような抗体ならびに薬剤等のスクリーニングに活用できると考えられる。

SFTSVの感染を中和できる抗体産生細胞に関しては、今後、より詳細な性状を解析するとともに、将来的にはヒト抗体として開発し、臨床的にも利用できる可能性を検討していきたい。

またアレナウイルスに関しては、ラッサウイルスのGP遺伝子を組み込んだ組換えVSVを作製し、これを抗原として免疫することを試みる。既に、このラッサウイルスGPの組換えVSVをマウスに接種することで、実際のラッサウイルスの感染から防御できたという報告があり、マウス血清中にはラッサウイルスの感染を中和できるような抗血清が産生されていると考え

られる。シュードタイプVSVがマウス内では増殖できないのに対し、組換えVSVはマウス内でもある程度増殖することが予想され、マウス内でGPが発現されることも免疫抗原として有利なのではないかと考えられる。

E. 結論

本研究で、ブニヤウイルス科のSFTSVに関して、感染を中和できる抗体産生細胞の選別ができた。この抗体はウイルスの感染中和だけでなく、蛍光抗体法やELISA法にも利用できることがわかった。アレナウイルス科においては、ラッサウイルスのGPに対する抗体は得られたものの、感染中和できるものは未だ得られておらず、他のアレナウイルス種のGPに対する抗体とともに今後も継続して抗体の作製に取り組む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toru Takahashi, Ken Maeda, Tadaki Suzuki, Aki Ishido, Toru Shigeoka, Takayuki Tominaga, Toshiaki Kamei, Masahiro Honda, Daisuke Ninomiya,

- Takanori Sakai, Takanori Senba, Shozo Kaneyuki, Shota Sakaguchi, Akira Satoh, Takanori Hosokawa, Yojiro Kawabe, Shintaro Kurihara, Koichi Izumikawa, Shigeru Kohno, Taichi Azuma, Koichiro Suemori, Masaki Yasukawa, Tetuya Mizutani, Tsutomu Omatsu, Yukie Katayama, Masaharu Miyahara, Masahito Ijuin, Kazuko Doi, Masaru Okuda, Kazunori Umeki, Tomoya Saito, Kazuko Fukushima, Kensuke Nakajima, Tomoki Yoshikawa, Hideki Tani, Shuetsu Fukushi, Aiko Fukuma, Momoko Ogata, Masayuki Shimojima, Noriko Nakajima, Noriyo Nagata, Harutaka Katano, Hitomi Fukumoto, Yuko Sato, Hideki Hasegawa, Takuya Yamagishi, Kazunori Oishi, Ichiro Kurane, Shigeru Morikawa and Masayuki Saijo. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *Journal of Infectious Diseases*. (2013).
2. 下島昌幸、福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、森川 茂、西條政幸：日本における重症熱性血小板減少症候群、ウイルス (2013). 63: 7-12.
 3. 谷 英樹、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、検査と技術 (2013). 41: 1164-1167.
 4. 谷 英樹：重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、臨床と微生物 (2014). 41: 045-049.
2. 学会発表
 1. Hideki Tani, Masayuki Shimojima, Shuetsu Fukushi, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Saijo, and Shigeru Morikawa: Characterization of New and Old World arenavirus glycoprotein-mediated entry. 15th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. Viral Diseases Panel Meeting. Shingapore, March 11-13, 2013.
 2. Hideki Tani, Masayuki Shimojima, Shuetsu Fukushi, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Saijo, and Shigeru Morikawa: Analysis of cell entry of a novel arenavirus, Lujo virus, using pseudotype VSV. XV International Conference on Negative Strand Viruses. Granada, Spain, June 16-21, 2013.
 3. Masayuki Shimojima, Toru Takahashi, Shuetsu Fukushi, Hideki Tani, Tomoki Yoshikawa, Tetsuya Mizutani, Shigeru Morikawa,

- Masayuki Saijo, Ken Maeda: Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. XV International Conference on Negative Strand Viruses. Granada, Spain, June 16-21, 2013.
4. 吉河智城、福士秀悦、谷 英樹、宇田晶彦、谷口 怜、福間藍子、前田 健、高橋 徹、森川 茂、下島昌幸、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されているコンベンショナルPCRの評価、及びリアルタイム定量PCRとの比較 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 5. 福間藍子、福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、谷口 怜、下島昌幸、森川 茂、前田 健、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 6. 西條政幸、高橋 徹、前田 健、水谷哲也、大松 勉、吉河智城、谷 英樹、福士秀悦、下島昌幸、福間藍子、緒方もも子、鈴木忠樹、中島典子、片野晴隆、永田典代、長谷川秀樹、山岸拓也、倉根一郎、森川 茂：後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された11名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 7. 森川 茂、木村昌伸、福士秀悦、福間藍子、加来義浩、朴ウンシル、谷 英樹、吉河智城、井上 智、今岡浩一、下島昌幸、西條政幸：SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 8. 谷口 怜、福士秀悦、Masangkay Joseoh、渡辺俊平、大松 勉、下田宙、前田 健、福間藍子、吉河智城、谷 英樹、下島昌幸、西條政幸、明石博臣、吉川泰弘、久和 茂、森川 茂：フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 9. 下島昌幸、福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、福間藍子、谷口 怜、前田 健、高橋 徹、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月
 10. 谷 英樹、下島昌幸、福間藍子、谷口 怜、吉河智城、福士秀悦、森川 茂、前田 健、高橋 徹、西條政幸：重症熱性血小板減少症候群ウイルスGPを外套したシュードタイプVSVの作製 第61回日本

ウイルス学会学術集会、神戸、2013
年11月

11. 高橋 徹、前田 健、亀井敏昭、
水谷哲也、下島昌幸、福士秀悦、
谷 英樹、吉河智城、森川 茂、
長谷川秀樹、中島典子、鈴木忠樹、
永田典代、片野晴隆、山岸拓也、
大石和徳、西條政幸：重症熱性血
小板減少症候群(SFTS)の日本にお
ける初症例 第61回日本ウイルス
学会学術集会、神戸、2013年11
月
12. 須田遊人、谷 英樹、西條政幸、
堀本泰介、下島昌幸：シェードタ
イプウイルスのクリミア・コンゴ
出血熱ウイルス中和抗体価測定へ
の応用 第61回日本ウイルス学会
学術集会、神戸、2013年11月
13. 福士秀悦、谷 英樹、吉河智城、
谷口 怜、福間藍子、緒方もも子、
下島昌幸、森川 茂、西條政幸：
ナイジェリアにおけるリフトバレ
ー熱の血清疫学 第61回日本ウイ
ルス学会学術集会、神戸、2013年
11月
14. 須田遊人、谷 英樹、下島昌幸、
堀本泰介、西條政幸：クリミア・
コンゴ出血熱ウイルスのシェード
タイプウイルスを用いた中和抗体
価測定系の構築 第156回日本獣
医学会学術集会、岐阜、2013年9
月

H. 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

図1 アレナウイルスGP外套VSVシュードタイプウイルス

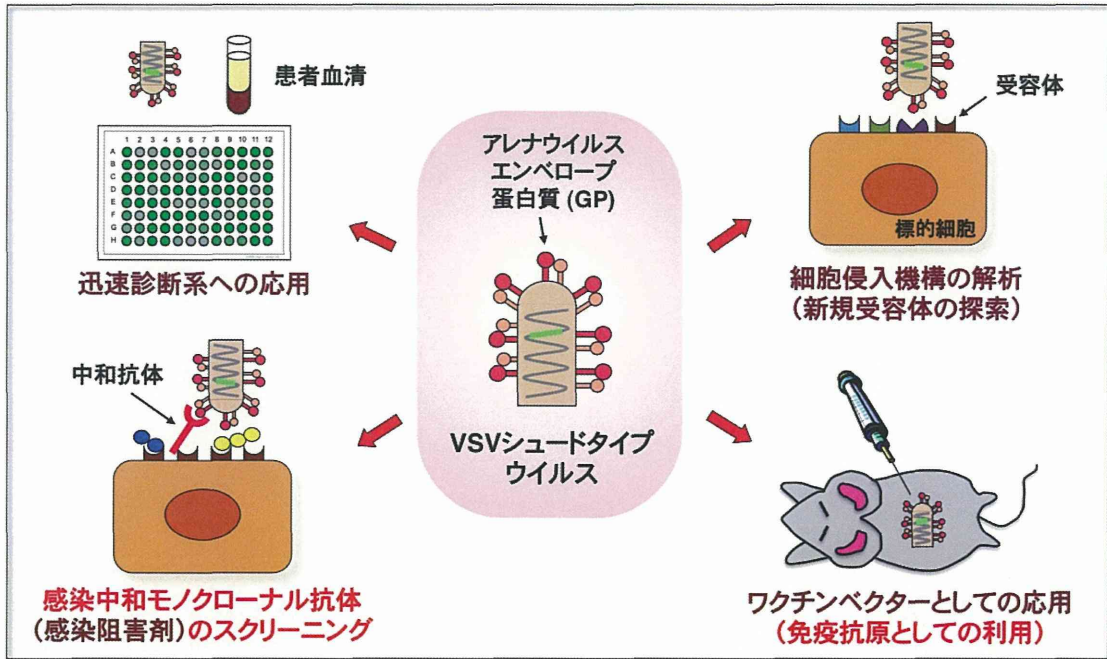
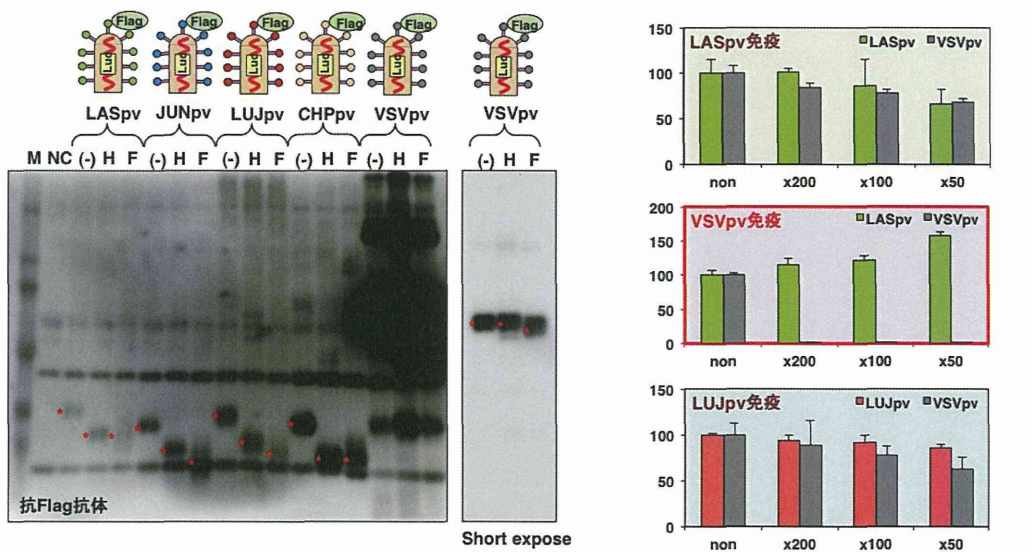


図2 エンベロープ蛋白質の粒子への取り込みと抗血清による感染中和



外来エンベロープ蛋白質の
取り込み量は少ない!

VSVpv免疫に対してのみ感染
を中和できる抗血清ができる

図3 免疫に用いた抗原用のGP発現293T細胞(LASV-GP&SFTSV-GP)

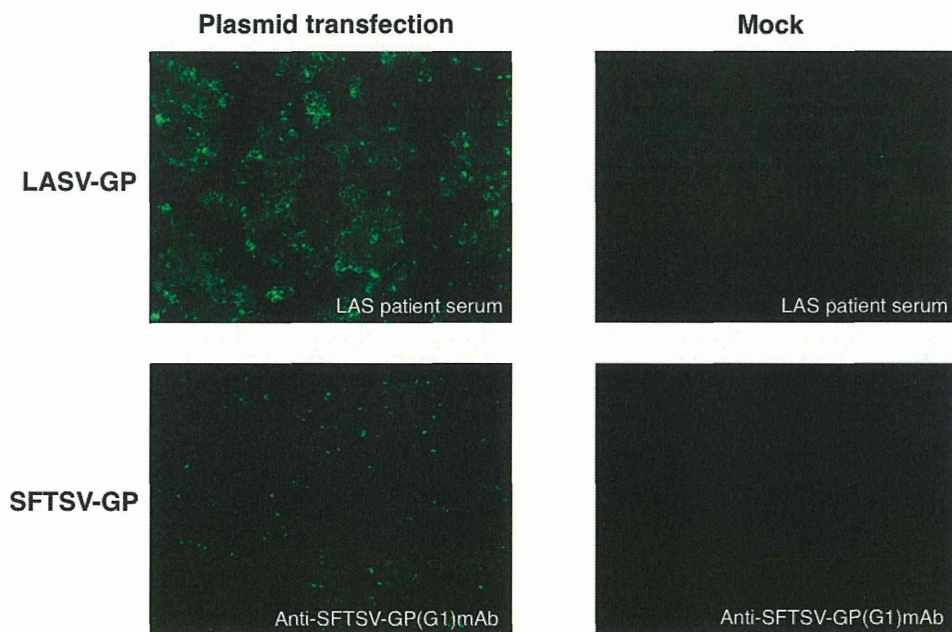


図4 LASpVの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 1

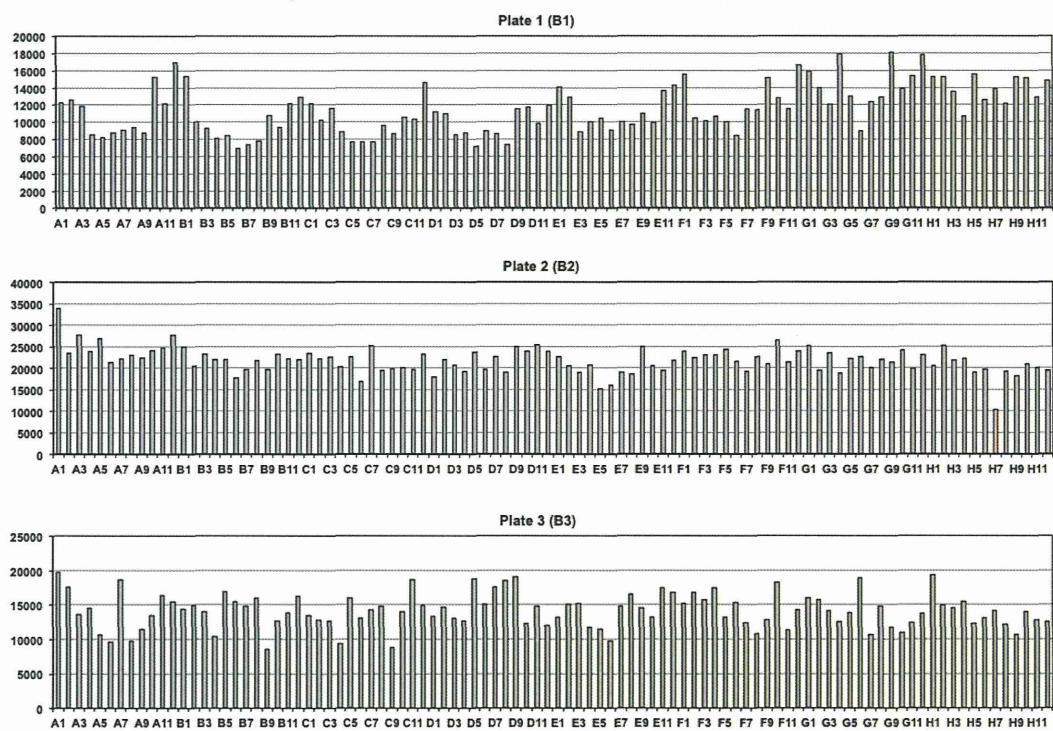


図4 LASpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 2

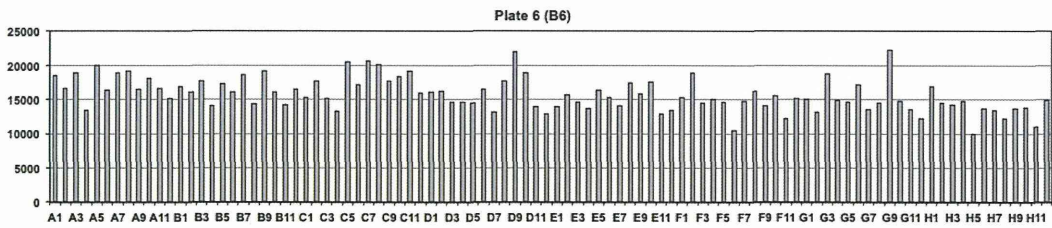
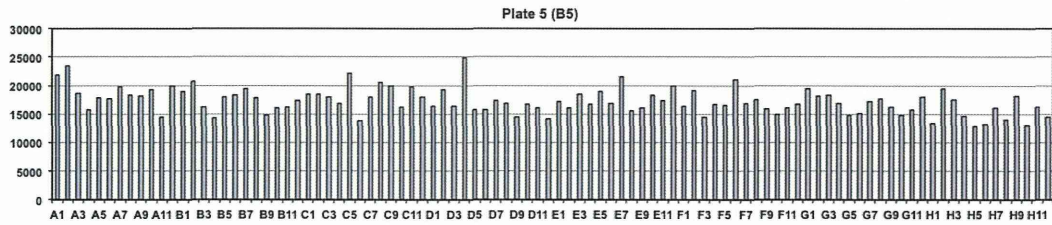
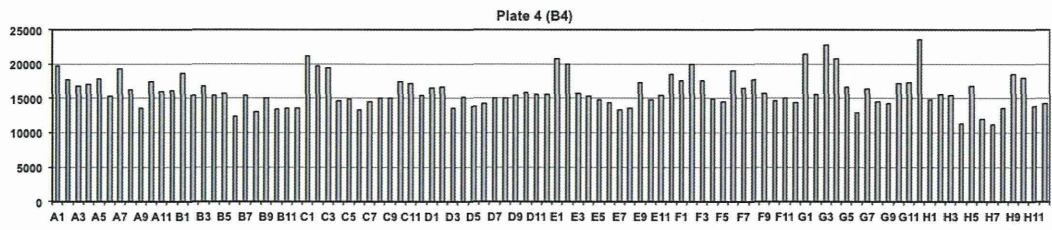


図4 LASpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 3

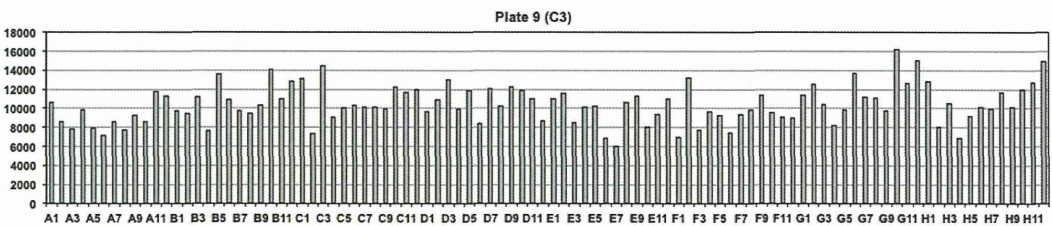
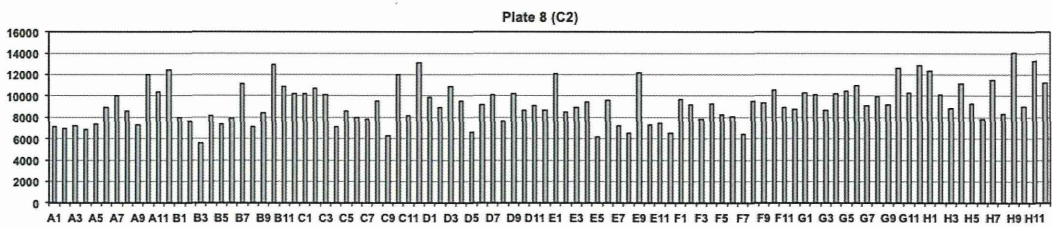
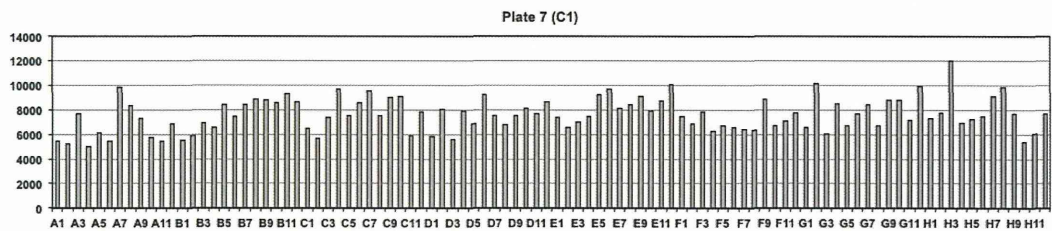


図4 LASpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 4

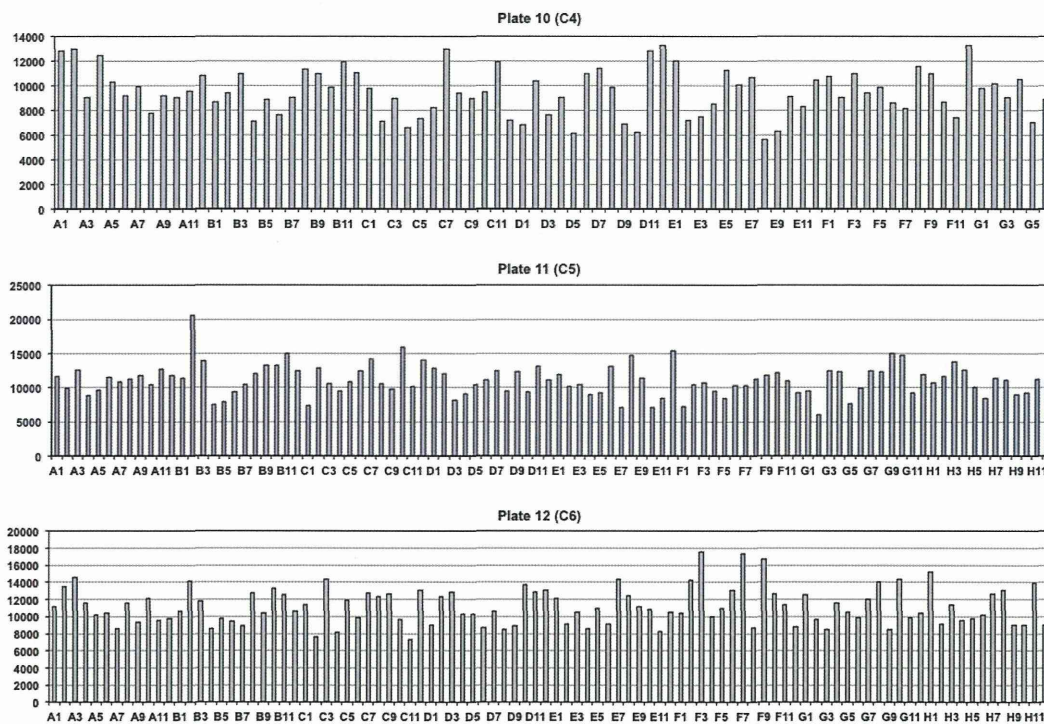


図5 SFTSVpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 1

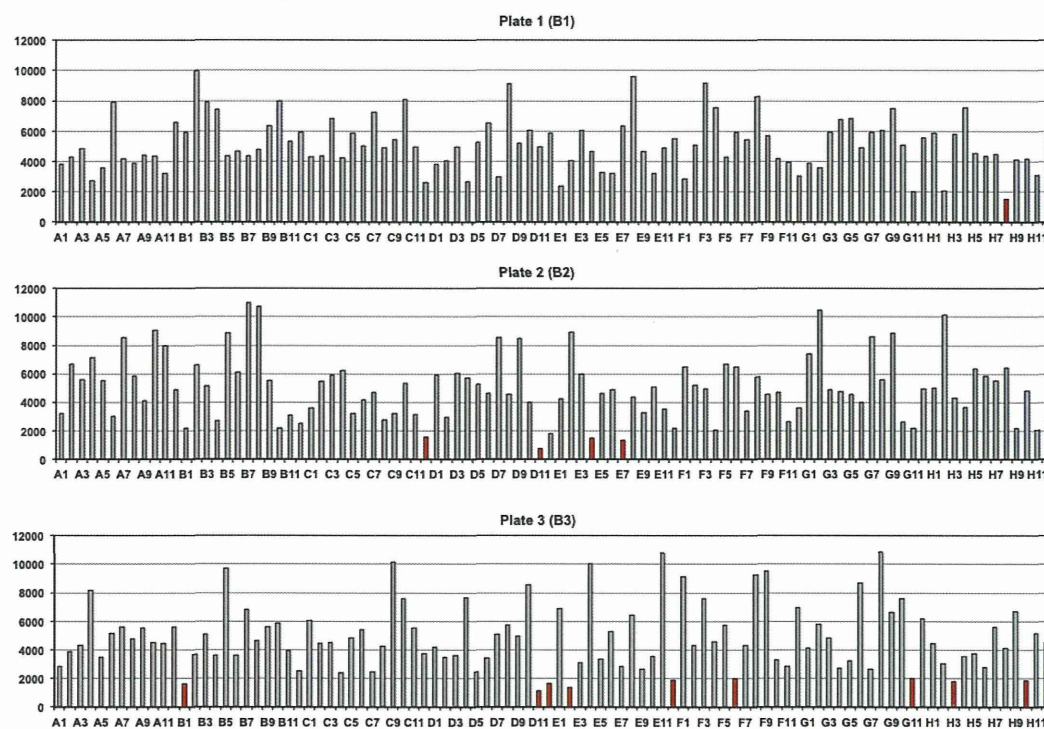


図5 SFTSVpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 2

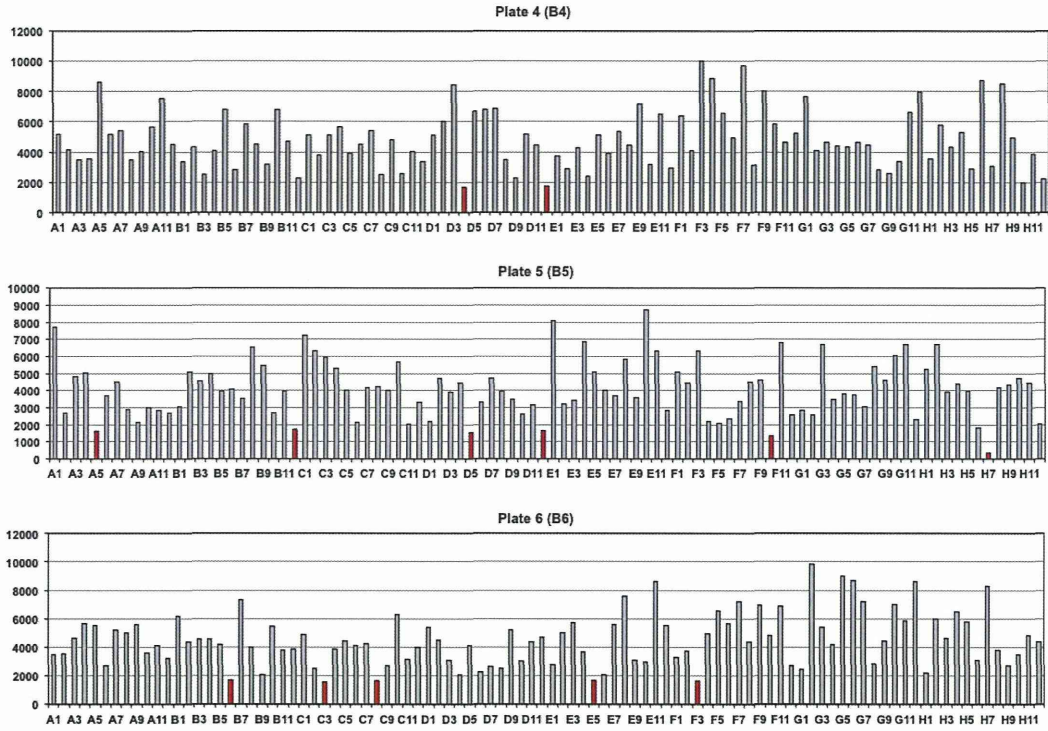


図5 SFTSVpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 3

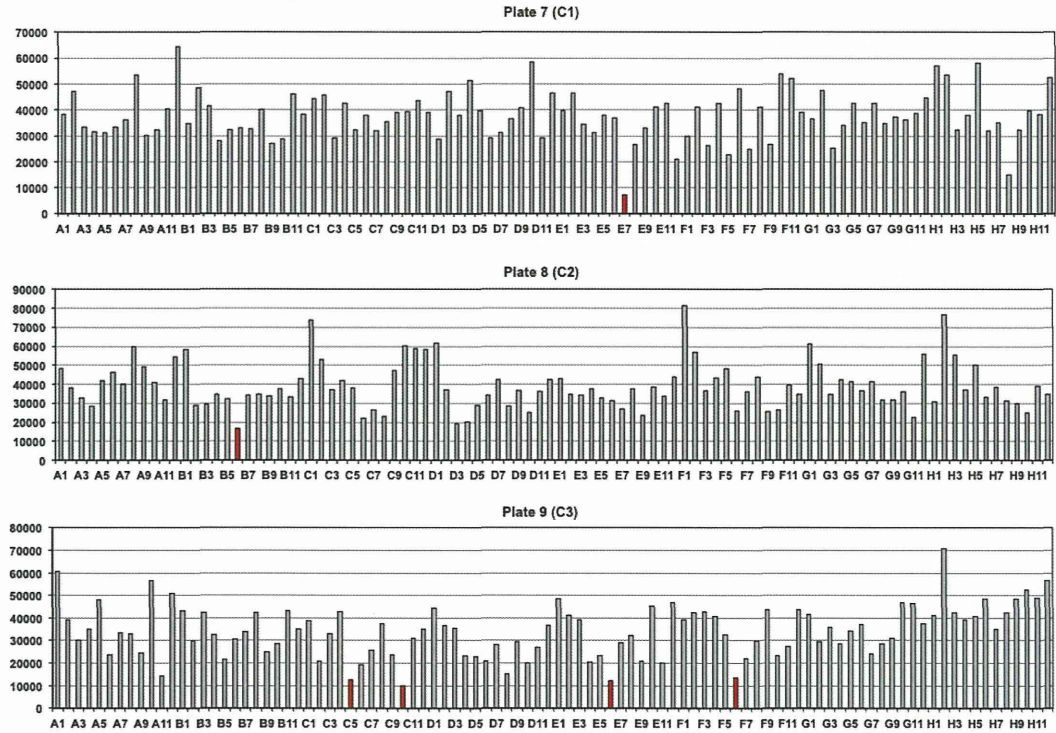


図5 SFTSVpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清のスクリーニング 4

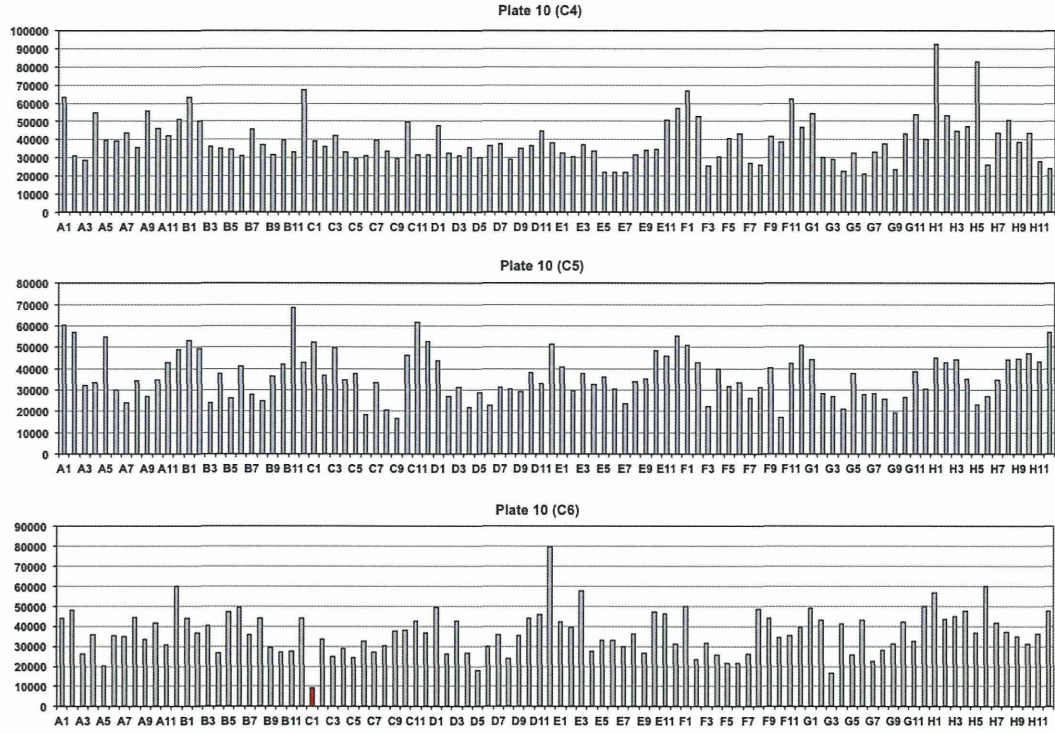


図6 SFTSVpvの感染中和活性を示すハイブリドーマ上清の選別 (2次スクリーニング)

