

8. 免疫部

部長 阿戸 学

概要

免疫部は感染症、すなわち、病原体—宿主関係を宿主応答の視点から感染症の制圧研究を推進している。

「Translational medical research (橋渡し医学研究)を推進することにより、研究室で得られた研究成果を医療や社会に還元し、健康増進や感染症によるヒトの健康被害の減少」を究極の目標として、部員一同、邁進している。また、国立感染症研究所において、免疫部は感染免疫の学問領域から所内横断的協力体制に、加えて、人材育成や国際化に対応するため、研修や国際協力にも参加している。

免疫部では、ウイルス、細菌など、多種多様な病原体感染症に関する研究や免疫機能に関する研究を実施した。また、品質管理に関する業務、国際協力関係業務、研修業務や共同利用機器管理にも寄与した。

免疫部で実施された研究・業務の概要は以下のとおりである。

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究
2. 麻疹に関する研究
3. インフルエンザに関する研究
4. A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究
5. ワクチンに関する基礎的研究
6. respiratory syncytial virus (RSV) 感染症における免疫応答に関する研究

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究
2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究
3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

III. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究
2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究
3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケクモ抗毒素の力価試験の開発

I. 国家検定

II. 標準品交付

III. 体外診断薬委員会業務

国際協力関係業務

研修業務

共同利用機器管理

人事異動として、平成 26 年 6 月 01 日に免疫部第四室任期付研究員として安達 悠が任用された。平成 27

年 3 月 31 日に免疫部主任研究官 大西 和夫が定年退職した。

業績

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究

(1) ヒト化マウスを用いた in vivo における HIV 感染機構の解析

HIV-1 初期感染における CCR5 指向性 (R5 型) HIV-1 の CXCR 指向性 (X4 型) に対する優位な増殖性は以前より知られているが、その機構は不明である。ヒト化マウスに R5 型および X4 型を同時に感染させてそれぞれのウイルスの経時的変動を解析した結果、R5 型の血中ウイルス量は高いレベルで維持されたのに対し、X4 型の血中ウイルスの出現は一過性であり、ヒト化マウスモデルにおいても HIV-1 初期感染における R5 型優位性が確認できた。細胞レベルでの解析を行った結果、CCR5 陽性 CD4 陽性 T 細胞における X4 型ウイルスの感染性が R5 型ウイルス混在下で低下することを認めた。この感染性の低下については少なくとも X4 型・R5 型ウイルス間の細胞傷害効果の違いは関係せず、他の機構の関与が予想された。

[寺原和孝、石毛真行 (熊本大学エイズ学研究センター)、池野翔太 (早稲田大学大学院、研究生)、岡田誠治 (熊本大学エイズ学研究センター)、阿戸 学、横田恭子 (客員研究員)]

(2) HIV 潜伏感染 in vitro 解析系モデルの開発
ヒト CD4 陽性 T 細胞が長期維持可能な (homeostatic proliferation (HSP)) 培養による HIV 潜伏感染系を確立した。静止期に GFP 発現 HIV-1 あるいは LTR 制御下に GFP と Nef を発現するレンチウイルスベクターを感染させて HSP 培養した。培養 10 日前後に GFP 陽性および静止期の GFP 陰性細胞集団を FACS ソートし、HIV-1 のゲノム挿入 (integration) を確認した。GFP 陰性の細胞集団でも低レベルの GFP mRNA が発現していたが、TCR 刺激や脱アセチル化剤 SAHA を加えても GFP の発現増強を認めなかった。一方、T 細胞受容体 (TCR) 刺激後に一度静止化して GFP 陰性となった T 細胞に SAHA を加えると GFP 陽性細胞集団が出現したことから、記憶細胞とナイーブ細胞の感染制御機構は異なることが示唆された。

[横田恭子 (客員研究員)、和田 倭 (早稲田大学大学院、研究生)、小林 (石原) 美栄 (臨時職員)、寺原和

孝、竹山春子（早稲田大学先進理工学部生命医科学科）、Javier P. Martinez（Pompeu Fabra 大学、スペイン）、Andreas Meyerhans（Pompeu Fabra 大学、スペイン）]

（3）単一細胞解析技術を用いた HIV 感染進行の解析

単一細胞のレベルで PCR 増幅を行う装置の開発や改良を行う共同研究を進め、マイクロ流体デバイスを利用して PCR を行い、レンチウイルス感染の初期過程を評価した。プラスミド DNA の定量は十分可能であることが明らかとなったため、実際の HIV 感染細胞を用いて感染後、1 日目、2 日目の細胞を 1 個、10 個、100 個、1000 個に分けてソートした。細胞侵入後のプロウイルス DNA の定量を行ったところ、HIV 感染効率が低かったこともあり、1000 個の細胞でしか DNA の定量できなかったことから、更に装置の開発や実験系の工夫が必要である。

[横田恭子(客員研究員)、寺原和孝、立川 愛（東京大学医科学研究所）、細川正人（早稲田大学先進理工学部生命医科学科）、竹山春子（早稲田大学先進理工学部生命医科学科）]

2. 麻疹に関する研究

（1）麻疹ウイルスワクチン株が誘導する免疫応答のヒト化マウスを用いた解析

麻疹ウイルス接種後のヒト T 細胞応答を解析するため、同一ドナー由来の単球由来樹状細胞を用いる刺激培養系を確立した。しかしながら、我々の NOJ ヒト化マウスではヒト由来骨髄系細胞の分化発達が乏しいため、ヒト GM-CSF、IL-4、Flt3-L をそれぞれ発現するプラスミドを *in vivo* transfection 法によりマウスに導入し、その骨髄系細胞分化誘導効果について検討した。投与後に骨髄において CD11⁺ 骨髄系細胞の大幅な増加を認めたマウスを用いて麻疹ウイルスに対する免疫応答を解析したところ、抗原刺激に対し IL-2 を産生する CD4⁺ T 細胞がわずかながら認められた。従って、適切なヒトサイトカインを補うことにより、麻疹ウイルスに対するヒト免疫応答をヒト化マウスでも解析可能であることが示唆された。

[池野翔太(早稲田大学大学院、研究生)、寺原和孝、駒瀬勝啓(ウイルス 3 部)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)、森川裕子(北里大学生命科学研)、横田恭子(客員研究員)]

3. インフルエンザに関する研究

（1）免疫原性を改善した H7N9 ワクチンの開発

H7N9 ウイルスによるパンデミックの発生が危惧されているが、H7N9 ウイルスの抗体惹起能は低く、従来型のワクチンでは、十分な防御免疫を賦与できない可能性が高い。そこで、バイオインフォマティクスの手法により、免疫原性の改善効果が期待できる変異型 H7 ヘマグルチニンタンパクを複数作製し、ヒト化マウスを用いて防御免疫誘導能の比較を行った。[高橋宜聖、Arnong Nithichanon(タイ王国 コンケン大)、

安達 悠、Anne De Groot (EpiVax)、阿戸 学]

（2）様々な亜型のインフルエンザウイルスに交差結合するヒトモノクローナル抗体の解析

複数の A 型インフルエンザの亜型を中和可能な広域性中和抗体は、交差防御能に優れた新規ワクチンの標的として注目されている。これまで我々は、A/H1N1pdm ワクチン接種者の末梢血 B 細胞から、様々な亜型のヘマグルチニンに交叉結合するヒトモノクローナル抗体 4 種類を作製することに成功している。エピトープ構造を解析したところ、多くはウイルス膜に近接したステム領域を認識していることが判明した。[高橋宜聖、萩原温久(萩原医院)、信澤枝里(インフルエンザウイルス研究センター)、阿戸 学]

（3）インフルエンザウイルスへの交差防御に寄与する記憶 B 細胞に関する研究

インフルエンザウイルス経鼻感染後の肺において、交叉防御能に優れた特殊な記憶 B 細胞が長期に渡り維持されることこれまでに見いだした。この肺の特殊な記憶 B 細胞は、交差防御能に優れた新規ワクチンの標的になることが期待されるため、マウスモデルを用いてその産生経路の解明を試みた。解析の結果、ウイルス感染部位である気道局所において、持続性に優れる研究胚中心が形成されること、さらにこの胚中心において、交叉防御性に優れた記憶 B 細胞が産生されることを明らかにした。[安達悠、小野寺大志、大尾璃奈(玉川大学、実習生)、井上 毅(大阪大学)、黒崎知博(大阪大学)、阿戸 学、高橋宜聖]

（4）インフルエンザワクチン接種により形成される長期生存型抗体産生細胞の維持機構に関わる細胞因子の解明。

インフルエンザワクチン等によって形成された長期抗体産生細胞は数ヶ月～数十年に渡り骨髄で維持され、特異抗体を長期間に渡り供給している。この長期に渡る維持がどのようなメカニズムにより制御されているか解析を行い、長期生存型抗体産生細胞が同じ抗原特異性をもつ記憶 B 細胞の中でも CD273 陽性細胞から追加免疫等の必要性なしに補充が行われている事を明らかにした。更にこの CD273 陽性記憶 B 細胞の遺伝子発現を CD273 陰性記憶 B 細胞と比較解析した結果、ZBTB20、ZBTB32 等の長期生存型抗体産生細胞で発現上昇が認められる転写因子の発現が高いことを明らかにした。これらのメカニズムの解明によりワクチンの持続効果の改善に貢献することが期待できる。[小野寺大志、高橋宜聖、黒崎知博(大阪大学)、阿戸 学]

4. A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究

（1）急性 A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (HAV) 感染による疾患で、2～7 週間の潜伏期間ののち一過性の急性肝炎症状を起こす。その発生状況は衛生環境に左右されることから、急性 A 型肝炎の感染予防対策は社会的に重要な問題として認識されている。急性 A 型肝炎

炎の臨床診断ならびに疫学調査のための体外診断薬として、現行では血清中の抗 HAV 抗体を検出するキットが複数市販されている。これらのキットは数年ごとに感度・特異性の向上が図られて新しいバージョンに置き換わっており、これらの改良の技術的基礎を把握することが市販されるキットの品質を担保する上で必要不可欠である。さらに、次世代キットとして血清中の HAV 抗原を検出するキットの上市が予測されているがこの技術的基盤についても詳細に検討しておくことが重要である。特に近年の国内流行株に対する検出能を再評価するための技術基盤を整備し、今後上市が予測される HAV 抗原検出新世代キットなどの評価技術を確立して再評価を進めることにより、市販される急性 A 型肝炎体外診断薬の品質を科学的根拠に基づいて担保することができる。[孫 琳 (筑波大学大学院生命環境科学)、薛 漢兵 (筑波大学大学院生命環境科学)、山口沙由里、大西和夫]

5. ワクチンに関する基礎的研究

(1) サルエイズワクチンモデルにおける T 細胞反応の解析

新たなエイズ予防ワクチンとして、センダイウイルスベクターを用いた CTL 誘導型ワクチンが注目を浴びている。このワクチン接種アカゲサルサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染前後における SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応について、末梢血由来単核球を用いて解析した。その結果、SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞のうち CD107a 陰性画分はその多くが SIV 感染標的として死滅する一方、CD107a 誘導画分は感染抵抗性を示した。この結果は、HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導が暴露後の HIV 複製増幅に結びつくリスクを支持するものであり、HIV ワクチン開発における重要な知見を提供するものである。

[寺原和孝、横田恭子 (客員研究員)、俣野哲朗 (エイズ研究センター)]

(2) エイズ予防ワクチンの腸管粘膜免疫誘導に関する解析

腸管粘膜における HIV 感染・増殖を如何に抑制できるかが新規予防エイズワクチン開発に求められる課題である。そこで、予防エイズワクチンとして開発が進行中のセンダイウイルス (SeV) をベクターとしたワクチンの粘膜免疫誘導能について、経鼻ワクチン接種したカニクイサル由来検体を用いて解析を行った。その結果、空腸ならびに回腸において SeV および搭載抗原である SIV Gag 特異的細胞が CD4 陽性・CD8 陽性の両 T 細胞画分において検出され、そのレベルは末梢血や扁桃、顎下・腸間膜リンパ節における頻度と同等であった。以上の結果から、腸管粘膜 T 細胞の抗原特異的免疫誘導に対する経鼻 SeV ベクターワクチンの有用性が確認された。

[寺原和孝、石井 洋 (エイズ研究センター)、俣野哲朗 (エイズ研究センター)]

(3) ワクチン免疫に应答する抗体レパートリーの網羅的解析に関する基礎研究

ワクチン免疫によってどのように防御抗体 (中和抗体) が産生されるか、その過程を詳細に解析する事はワクチン戦略の基盤知識になる。ワクチンによって誘起される抗体レパトアについて次世代シーケンサ (NGS) を用いて網羅的に解析する独自の技術を確立した。これにより、ワクチン免疫により誘導される抗体分子の全ての抗原認識特異性 (抗体レパートリー) とその存在量を網羅的かつ定量的に解析する事が可能になった。このシステムを用いてワクチン抗原に対する抗体応答を解析した結果、抗体応答の遺伝的支配による制御と個体特異的変動に関する重要な知見を得ている。本方法を用いて、ワクチンやワクチン製造株の特性に応じた性能を評価する品質管理試験を確立すれば、ワクチンが一定の品質で供給され国民の健康や医療費の抑制などに貢献できる。[大西和夫、河野直子 (インフルエンザウイルス研究センター)、板村繁之 (インフルエンザウイルス研究センター)]

6. Respiratory syncytial virus (RSV) 感染症における免疫応答に関する研究

(1) ホルマリン固定 RSV(formalin-inactivated RSV: FI-RSV) ワクチン接種に伴う病態増悪 (vaccine enhanced-disease: VED) モデルの作製

現在 RSV ワクチンは存在しない。1969 年に臨床試験が行われたが、FI-RSV ワクチンを接種した乳幼児がその後 RSV に自然感染すると、かえって病態を悪化させた。それ以来安全かつ効果的なワクチンの開発には至っていない。そこで、この病態悪化機構を解明するために、FI-RSV VED マウスモデルの作製を試みた。FI-RSV をアラムと共に皮下投与することで免疫し、その後 RSV を感染させた。感染 4 日、8 日後に免疫学的解析を行ったところ、気道抵抗性 (AHR) の亢進、2 型ヘルパー T (Th2) サイトカインである interleukin (IL)-4、IL-5、IL-13 産生の促進が認められた。またそれに伴う血中 IgE 濃度の上昇や好酸球浸潤の増大、粘液産生細胞増生といったアレルギー性気道炎症の症状がみられ、FI-RSV VED モデルの作製に成功したことが確認された。

[柴田岳彦、阿戸 学]

(2) Growth arrest-specific gene 6 (Gas6)/Axl シグナルの FI-RSV VED への関与

これまでに我々は、アポトーシス細胞の貪食や細胞増殖に関与する Gas6/Axl シグナルが、免疫応答の制御においても重要な役割を果たすことを示した。その新規役割の一つとして、Gas6/Axl シグナルは Th2 免疫応答を増強し、真菌誘導アレルギー性気道炎症を促進することを明らかにした。すなわち、Gas6/Axl シグナルが FI-RSV VED の誘導にも関与することが予想された。実際、FI-RSV VED モデルのマウス肺では未処理マウスと比較して高濃度の Gas6 が検出された。さらに、FI-RSV により免疫されたマウスからリンパ節細胞を調製し、RSV により再刺激したところ、多量の Gas6 が産生された。Gas6 は樹状細胞に RSV を感染させたとき、あるいは FI-RSV 処理でも同様に産生が誘導された。以上の結

果より、樹状細胞の Gas6/Axl シグナルが FI-RSV VED の誘導に関与する可能性が示唆された。

[柴田岳彦、阿戸 学]

(3) 抗 Axl 抗体投与による FI-RSV VED への影響

Gas6/Axl シグナルが FI-RSV VED の誘導に関与するか検証するため、FI-RSV 免疫時に抗 Axl 抗体を投与し、そのシグナルを阻害したときの応答を解析した。結果、抗 Axl 抗体投与により FI-RSV VED モデルにおける AHR や Th2 サイトカイン産生の亢進、粘液細胞過形成が対照群と比較して有意に抑制された。一方、抗 Axl 抗体投与は、interferon- γ 産生を促進し、RSV fusion タンパク質特異的 IgG2a 産生を促進した。なお、FI-RSV 処理した樹状細胞は、Th0 細胞を Th1 細胞に分化させる IL-12 の産生を誘導しなかったが、抗 Axl 抗体処理した樹状細胞を FI-RSV で処理すると、IL-12 産生が誘導された。この結果は、抗 Axl 抗体投与による Th2 から Th1 免疫へのシフト機構を説明する一つとなる。以上の結果より、Gas6/Axl は RSV 感染に伴う免疫応答制御機構において非常に重要な役割を担い、それを標的としたさらなる研究は RSV ワクチンの開発へとつながることが期待される。

[柴田岳彦、阿戸 学]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究

(1) 非結核性抗酸菌に特異的な糖脂質 GPL の役割

抗酸菌は菌体表面に厚い脂質の層を持ち、増殖に伴って表面を広がる sliding 能を示す。作成した sliding 能欠損変異株では細胞における菌の取り込みが減少し、変異株の一つでは非結核性抗酸菌に特異的な糖脂質の GPL が欠落していた。これまで GPL は環境中での生存に重要であると言われていたが、同様に感染の際は細胞へのアプローチに貢献していると推察される。[岡部真裕子、大原直也(岡山大学大学院医歯薬総合研究科、客員研究員)、藤原永年・中 崇(大阪市立大学大学院医学研究科)、阿戸 学、小林和夫(堺市衛生研究所、客員研究員)]

(2) 菌体外構造物の電子顕微鏡による観察

電子顕微鏡を用いて抗酸菌 *M. smegmatis* の観察を行なったところ、菌体表面に繊維状の構造物が発現しているのが観察された。これらは栄養過多な培養条件において多数確認され、形態から pili と推察される。結核菌では細胞への接着に関与する pili の報告があるが、pili 様構造物は GPL 欠損株では見られなかったことから、sliding や細胞との相互作用に関与している可能性がある。[岡部真裕子、川本晃大・難波啓一(大阪大学大学院生命機能研究科)、大原直也(岡山大学大学院医歯薬総合研究科、客員研究員)、小林和夫(堺市衛生研究所、客員研究員)、阿戸 学]

(3) 非結核性抗酸菌症罹患率調査

非結核性抗酸菌症の罹患率の増加が懸念されているが、2007 年の調査以後の正確な疫学情報は存在しない。

そこで、疾病の蔓延状況を把握するために、日本呼吸器学会認定施設・関連施設(873 施設)に、2014 年 1 月から 3 月までの肺 NTM 症と結核症の新規 診断数を記入するアンケート調査を実施した。回収率は 62.3% で、同期間中の新登録結核の診断数は 2177 例で、肺 NTM 症の診断数は 2556 例であった。同 期間の新登録結核年換算罹患率は 12.9 人/10 万人であり、肺 NTM 症の推定罹患率は 14.7 人/10 万人と予想され、2007 年の全国調査と比較して、大幅に増加した。肺 MAC 症が 88.8% と大多数を占め、その内訳は、東日本では *M. avium* が 74.8%、*M. intracellulare* が 25.2% であるのに対し、西日本では *M. avium* が 56.7%、*M. intracellulare* が 43.3% であった。また、肺 *M. kansasii* 症の推定罹患率は 0.6 人/10 万人、肺 *M. abscessus* 症の推定罹患率は 0.5 人/10 万人と算出された。以上より、肺 NTM 症の推定罹患率は過去 7 年間で約 3 倍に増加していることが明らかとなった。

[阿戸 学、南宮 湖、長谷川直樹(慶應大学呼吸器内科)、倉島篤行、森本耕三(複十字病院)、星野仁彦(ハンセン病研究所)、御手洗聡(結核研究所)]

2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

(1) 劇症型溶連菌感染症における新規未熟骨髓系細胞の役割

A 群レンサ球菌 (Group A *Streptococcus*: GAS) は、通常、上気道粘膜もしくは皮膚表面で局所感染を引き起こすが、劇症型溶血性レンサ球菌感染症では急激なショックと菌血症を伴う致死的全身感染となる。劇症型感染臨床分離株において遺伝子発現パターンに変化が認められる一方、発症には宿主要因の関与が示唆されている。しかし、劇症型溶血性レンサ球菌感染発症と病態に対する炎症メディエーターの関与は不明な点が多い。我々は劇症型レンサ球菌感染マウスモデルにおいて、宿主防御的に働く新規インターフェロン γ (IFN- γ) およびインターロイキン 6 (IL-6) 産生未熟骨髓系細胞 (Immature myeloid cells: IMCs) を発見した。さらに、IFN- γ 欠損マウスおよび IL-6 欠損マウスを用いた半致死感染モデルにおいて、野生型マウス由来の IMCs に類似した細胞群 (IMC-like cells) を同定した。野生型 IMCs を養子細胞移植したマウスにおいては劇症型感染に抵抗性を示したが、IFN- γ 欠損 IMC-like cells あるいは IL-6 欠損 IMC-like cells を養子細胞移植したマウスにおいては劇症型感染に抵抗性を示さなかった。したがって、IMCs 由来の IFN- γ および IL-6 のいずれも劇症型溶血性レンサ球菌感染症における宿主防御において必須であり、重要な役割を担っている可能性が示唆された。[松村隆之、池辺忠義・大西 真(細菌第一部)、阿戸 学]

3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

(1) 類鼻疽感作宿主における交代産生惹起能の解析

類鼻疽は類鼻疽菌 *Burkholderia pseudomallei* の感染によって起こる重篤で治療困難な感染症で、ワクチンは未開発である。ワクチン開発を目的として、淫浸地帯であるタイ東北部のボランティアより採取して人抹消結たん各級を移入した人化マウスを作成し、様々なワクチン候補抗原を摂取することによって、惹起される抗体産生応答の比較を行った。S の結果、用いたワ

クチン候補抗原により、抗体産生惹起能が異なることが明らかとなり、ワクチン候補抗原の選択に必要な免疫原性データを得ることができた。[高橋宜聖、安達悠、小野寺大志、阿戸 学、Ganjana Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学医療学部、タイ王国)]

III. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究

(1) 生体防御機構の要である抗体分子の抗原認識機構は、抗体産生 B 細胞の骨髄における初期分化の結果で獲得される。この過程で重要な働きを荷なう代替鎖・プレ B 細胞受容体について詳細に研究を進めている。B 細胞初期分化の結果で確立した VDJ レパトア構成が各種抗原の免疫でどのように動態変化し、応答するか全体の像について次世代シーケンサを用いた解析を行っている。各種ワクチンを抗原として免疫した後起こる各 Vh ファミリーの拡張・衰退パターンの比較、体細胞突然変異とクラススイッチの動態などの全体像を俯瞰するアルゴリズムを確立した。このアルゴリズムのヒト抗体レパトア形成過程解析への応用を進めている。この研究は、抗体の抗原認識多様性を飛躍的に高める技術の基礎となり、感染症に対するワクチン開発の理論的枠組みの形成に寄与する。

[大西和夫、野口 保 (東京薬科大学)、藤本浩文 (品質管理保証室)、藤 博幸 (産業技術総合研究所)、傅 舟一 (筑波大学大学院生命環境科学)、Lill Martensson (ブラハム研究所、英国)、Fritz Melchers (マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)]

2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究

(1) 免疫記憶 B 細胞が、長期間にわたって体内で維持される分子機構を明らかにする事は、ワクチン効果最適化の技術につながる。我々がクローニングした BILL カドヘリン (Eur. J. Immunol., 35:957-963 (2005)) は、免疫担当 B 細胞に特異的に発現する分子で、この遺伝子を欠損させたマウスでは免疫記憶機能に異常がある。BILL-cadherin は、リンパ器官の微小環境に存在するストロマ細胞にも発現して記憶 B 細胞の長期維持に寄与するメカニズムを明らかにして論文発表した (PLoS One. 2015 Jan 22;10(1):e0117566)。この知見を応用することにより、免疫記憶形成に秀でた新しいワクチン技術の開発を試みる [傅舟一 (筑波大学大学院生命環境科学)、清水健之 (高知大学医学部)、沼田治 (筑波大学大学院生命環境科学)、Fritz Melchers (マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)、大西和夫]

3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

(1) RP58 は我々によって発見された転写抑制蛋白 RP58 をコードする遺伝子である。また、RP58KO マウスを用いて、RP58 が bHLH 型転写因子の Inhibitor である Id1-Id4 の発現を抑制することで神経前駆細胞の分裂能を抑えていることを明らかにした。(Cell

Reports 2013, EMBO 2012, Dev Cell 2009, Dev Biol 2009, EMBO 2001, J Biol Chem 1998) しかし、RP58KO マウスが致死であるため、免疫機能との関連は長らく不明であった。そこで、RP58KO(RP58^{-/-}) 及び RP58(RP58^{+/-})マウスの Fetal Liver を RAG-1KO マウスに移植する競合的骨髄再構築法を用いて、RP58 が免疫担当細胞の再構成に及ぼす影響を解析した。その結果、移植後 17 週を経て B220 陽性細胞が初めて出現したが、CD3 陽性細胞は依然検出されなかった。以上の結果は、RP58 が T 細胞の発生に不可欠であることを示唆しているが、さらにこの結果を確認するために Conditional KO マウスを用いた詳細な実験を準備中である。

[山崎 聡、中内啓光 (東京大学医科学研究所)、岡戸晴生 (東京都医学総合研究所)、石田礼子 (協力研究員)、葛西正孝)]

IV. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケグモ抗毒素の力価試験の開発

【背景】セアカゴケグモ咬傷は、咬傷部の疼痛が主な症状であるが、その後の疼痛増強や全身に多彩な症状が認められることがある。治療は、対症療法とウマ抗毒素の投与であるが、我が国では抗毒素が薬事承認されていないので、製造元であるオーストラリア CSL 社から医師の個人輸入により、抗毒素の保管・投与が行われているのが実情である。しかし、国内への抗毒素輸入が必ずしも確実でないことから、国産抗毒素を製造し、その有効性を確認することになった。【目的】国内で採取されたセアカゴケグモより抽出された粗毒の性状確認を行い、国産抗毒素製造に必須な抗毒素の力価試験を確立することを目的とする。【方法】セアカゴケグモ毒素のタンパク含有量を測定し、毒素の主成分である α -ラトロトキシンの割合と安定性について SDS-PAGE とウエスタンブロッティング法で確認した。次に、常法に従い、種々の毒素量をマウスに投与して、10 日間生死を観察して LD50 を算出した。さらに、40 μ g の毒素と種々に希釈した抗毒素を混和して 1 時間静置し、マウスに静脈内投与して 10 日間生死を観察して抗毒素の力価を測定した。【結果】毒素の主成分である α -ラトロトキシンはどのロットでも良好の保存されており、室温または 4 $^{\circ}$ C での長期間の保管にも安定であることが判明した。一般的な試験を準用して毒素の LD50 を算定した所、平均 9.16899 μ g であった。確立した力価試験に基づき有効期限が過ぎた抗毒素の力価を測定した所、両者とも有効期限を過ぎても表示力価を維持していることが確認された。【考察・結論】セアカゴケグモ抗毒素に対する力価試験を確立した。また、毒素は長期間安定して毒性を維持することが判明した。[松村隆之、山本明彦 (細菌第二部)、阿戸 学]

品質管理に関する業務

I. 国家検定

平成 26 年 4 月から、乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素の製剤担当室が細菌第二部第三室より、免疫部第二室に移管された。移管後、乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素、各 1 ロットの書類審査を行った。[松村隆之、阿戸 学]

II. 標準品交付

はぶ試験毒素 (致死)、はぶ試験毒素 (出血 I)、標準

はぶ抗毒素（抗致死、抗出血 I 及び抗出血 II）を配布した。[松村隆之、岡部真裕子、阿戸 学]

III. 体外診断薬委員会業務

承認前検査担当項目として、承認申請のあった A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体測定用キットについて感度、特異性及び再現性試験を標準血清パネルを用いて行う。また、この検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を行う。すなわち、国内で発生する HAV 集団感染などに際して IgM 型 HAV 抗体陽性血清を収集し、抗体価を測定評価して血清パネルを拡充する。これまでに日本赤十字社の協力を得て、IgG 型 HAV 抗体陽性血清多数について公的標準パネルの整備を行った。急性 A 型肝炎の発生報告数は年々減少傾向にあり、HAV 抗体陽性血清の確保が困難になってきている。今後さらに HAV 抗体陽性血清をインフォームドコンセントの上で提供を受け、その品質を管理して HAV 抗体国内血清パネルの整備を続ける。また体外診断薬委員会に提出された各種体外診断薬の承認前検査申請について審査を行う。

[大西和夫、山口沙由里、阿戸 学]

国際協力関係業務

I. 台湾 CDC-抗酸菌センターおよび国立台湾大学医学院附設医院内科と肺 MAC 感染症の血清診断について台湾においても本診断法が有用であることが示された。 [阿戸 学、周 如文（台湾行政院衛生署疾病管制局）、北田清悟・前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）]

II. Khon Kaen 大学（タイ王国）と細菌感染症（特に、類鼻疽）の免疫応答について共同研究を推進し、Khon Kaen 大学の博士課程（後期）大学院生 1 名を研究生として受け入れ、実験手技と共同研究の指導にあたった。 [高橋宜聖、阿戸 学]

研修業務

I. 医師卒後臨床研修

医師卒後研修として「結核など抗酸菌感染症」に関し、10月20日、講義した[阿戸 学]

II. 大学など教育機関における講義や研修

新潟大学医学部（5月14日）、慶応大学医学部（5月22日）、大阪市立大学医学部（6月4日）、知の市場：感染症総合管理 1b、9月30日）、東京大学大学院農学研究科（11月7日）、岡山大学大学院医歯薬総合研究科（1月26日）などで招請講義した。[阿戸 学]

筑波大学生命環境学群（5月13日、20日）で講義を行った。筑波大学大学院生命科学研究科（11月6日）で講義を行った。[大西和夫]

共同利用機器管理

所内・所外の利用者による機器の利用を円滑にするため、機器の使用に関する予約と使用記録を管理・保存した。さらに、機器の定期的な保守、点検を行い、故障等のトラブルには早急に対処した。とくに新規使用者や、特殊な操作法を希望する使用者に関しては、個別に技術指導を行った。平成 26 年度の使用実績は、913 回、2347 時間であった。[泉山枝里子（非常勤職

員）、高橋宜聖、阿戸 学]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) [Shibata, T.](#), Habel, DM., Coelho, AL., Kunkel, SL., Lukacs, NW., Hogaboam, CM. 2014. Targeting Axl receptor blockade ameliorates pulmonary pathology resulting from primary viral infection and viral exacerbation of asthma J Immunol. 192, 3569-81.
- 2) Nomaguchi, M., Miyake, A., Doi, N., Fujiwara, S., Miyazaki, Y., [Tsunetsugu-Yokota Y.](#), Yokoyama, M., Sato, H., Masuda, T., Adachi, A. 2014. Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 pol gene modulate viral replication ability. J. Virol. 88: 4145-4160.
- 3) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Murakawa M, [Ato M](#), Shibayama K, Ginnaga A, Kato H, Koido Y, Inoue J, Abe Y, Kawakita K, Hagiike M, Kuroda Y. 2014. Clinical Characteristics of Yamakagashi (Rhabdophis tigrinus) Bites: a National Survey in Japan, 2000-2013. J Intensive Care. 2:19.
- 4) [Kobayashi-Ishihara M](#), Takahashi H, [Ohnishi K](#), Nishimura K, [Terahara K](#), [Ato M](#), [Itamura S](#), [Kageyama T](#), [Tsunetsugu-Yokota Y](#). 2014 Jun. Broad Cross-Reactive Epitopes of the H5N1 Influenza Virus Identified by Murine Antibodies against the A/Vietnam/1194/2004 Hemagglutinin. PLoS One. 19;9(6):e99201. doi: 10.1371/journal.pone.0099201. eCollection.
- 5) [Tsunetsugu-Yokota Y.](#), Nishimura, K., Misawa, S., [Kobayashi, M.](#), Takahashi, H., [Takayama, I.](#), [Ohnishi K.](#), Itamura, S., Nguyen, H. L. K. Le, M. T. Q., Dang, G. T., Nguyen, L. T., Tashiro, M., [Kageyama, T.](#) 2014. Development of a sensitive novel diagnostic kit for the highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus. BMC Infect Dis., 14: 362.
- 6) Iwata-Yoshikawa, N., Uda, A., Suzuki, T., [Tsunetsugu-Yokota Y.](#), Sato, Y., Morikawa, S., Tashiro, M., [Sata, T.](#), [Hasegawa, H.](#), [Nagata, N.](#) 2014. Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine. J. Virol., 88: 8597-8614.
- 7) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Murakawa M, [Ato M](#), Shibayama K, Kato H, Koido Y, Inoue J, Abe Y, Kawakita K, Hagiike M, Ginnaga A, Kuroda Y. 2014. Effect of antivenom therapy of Rhabdophis tigrinus (Yamakagashi snake) bites. J Intensive Care. Jul 31;2(1):44.
- 8) Silva A, Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Murakawa M, [Ato M](#), Shibayama K, Ginnaga A, Kato H, Koido Y, Inoue J, Abe Y, Kawakita K, Hagiike M, Kuroda Y. 2014. Rhabdophis tigrinus is not a pit viper but its bites result in venom-induced consumptive

- coagulopathy similar to many viper bites. *J Intensive Care*. 2014 Jul 31;2(1):43.
- 9) Shibata T., Habel DM., Coelho AL., Kunkel SL., Lukacs NW., Hogaboam CM. 2014. Axl receptor blockade protects from invasive pulmonary Aspergillosis in mice. *J Immunol*. 193 3559-65
 - 10) Matsuzaki Y., Sugawara K, Nakauchi M., Takahashi Y., Onodera T., Tsunetsugu-Yokota Y., Matsumura T., Ato M., Kobayashi K., Shimotai Y, Mizuta K, Hongo S, Tashiro M, and Nobusawa E. 2014. Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of A/(H1N1)pdm09 influenza virus by using monoclonal antibody escape mutants. *J Virol*. 88(21):12364-73.
 - 11) Shibata T., Ismailoglu UB., Kittan NA., Moreira AP., Coelho AL., Chupp GL., Kunkel SL., Lukacs NW., Hogaboam CM. 2014. Role of Gas6 in the development of fungal allergic airway disease in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 51, 615-25.
 - 12) Tsunetsugu-Yokota Y., Nishimura K, Misawa S, Kobayashi-Ishihara M., Takahashi H, Takayama I, Ohnishi K., Itamura S., Hang LK Nguyen, Mai TQ Le, Giang T Dang, Long T Nguyen, Tashiro M and Kageyama T. 2014. Development of a sensitive novel diagnostic kit for the highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus. *BMC Infect Dis*. 2014 Jul 3;14:362. doi: 10.1186/1471-2334-14-362
 - 13) Hifumi T, Fujimi S, Yamagishi T, Arai S, Sawabe K, Yamamoto A, Ato M., Shibayama K, Ginnaga A, Kiriu N, Kato H, Koido Y, Inoue J, Kishikawa M, Abe Y, Kawakita K, Hagiike M, Kuroda Y. 2014. Clinical characteristics of redback spider bites. *J Intensive Care*. 2014 Nov 2;2(1):62
 - 14) Shibata T., Hogaboam CM. 2014. Gas6'ing the innate immune response during experimental asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 11 Suppl (5):S303-5.
 - 15) Terahara K., Ishii H., Nomura T., Takahashi N., Takeda A., Shiino T., Tsunetsugu-Yokota Y., Matano T. 2014. Vaccine-induced CD107a+ CD4+ T cells are resistant to depletion following AIDS virus infection. *J. Virol.*, 88: 14232-14240.
 - 16) Funakoshi S., Shimizu T, Numata O., Ato M., Melcher F., Ohnishi K. 2015. Cadherin-17 Contributes to the Survival of Memory B Cells. *PLoS One*.22;10(1):e0117566. doi: 10.1371/journal.pone.0117566. eCollection
 - 17) Hifumi T, Taki H, Yamamoto A., Ato M., Koido Y, Kuroda Y 2014. Update of antivenom supply for redback spider bites in Japan. *J Intensive Care*. 2015 Feb 11;3(1):7.
2. 和文発表
- 1) 南宮 湖、倉島篤行、森本耕三、星野仁彦、長谷川直樹、阿戸学、御手洗 聡. 2014 本邦における肺非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査. *日本呼吸器学会誌* 4:219.
 - 2) 阿戸学 2015. 重症・劇症型感染症の診断と治療 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. *感染症* 45(2) 77-83,73-76.
 - 3) 安達 悠、高橋宜聖、阿戸学 2014. インフルエンザワクチンの免疫原性と抗原エピトープ 感染炎症免疫 44: 22-31.
 - 4) 小野寺大志. 2014. iNOS は抗体産生細胞の生存シグナルにおける主要な中間体である. *細胞工学*、秀潤社、33(4): 430.
 - 5) 小野寺大志. 2014. IL-35 産生 B 細胞は自己免疫疾患と感染症に対する免疫制御に必須な因子である. *細胞工学*、秀潤社 33(5):537.
 - 6) 小野寺大志. 2014 母体のレチノイン酸は胎児の 3 型自然リンパ球の分化を左右し免疫力を規定する. *細胞工学*、秀潤社 33(6):654.
 - 7) 小野寺大志. 2014. オートファジーはインフルエンザウイルス感染症に対する免疫記憶の維持に必須. *細胞工学*、秀潤社 33(7):761.
 - 8) 小野寺大志. 2014. 侵害受容性ニューロンは IL-23 介在性の乾癬性皮膚炎を促進する. *細胞工学*、秀潤社 33(8): 867.
 - 9) 小野寺大志. 2014. IL-1 と I 型 IFN のクロストークを利用した宿主指向性の結核の治療戦略. *細胞工学*、秀潤社 33(9):971.
 - 10) 小野寺大志. 2014. Bcl6 は解糖系の遺伝子発現プログラムを直接抑制する. *細胞工学*、秀潤社 33 (11):1186
 - 11) 小野寺大志. 2014. 樹状細胞は繊維芽細胞ネットワークの張力制御を介しリンパ節の膨張をコントロールしている. *細胞工学*、秀潤社 33(12):1277
 - 12) 小野寺大志. 2014. オートファジーはエフェクター CD8+T 細胞の生存と免疫記憶形成に必須である. *細胞工学*、秀潤社 34(1):77、
 - 13) 小野寺大志. 2014. ノロウイルスの B 細胞感染時には組織血液型抗原を有する腸内細菌が cofactor として働く. *細胞工学*、秀潤社 34(2):178、
 - 14) 小野寺大志. 2014. iNOS は抗体産生細胞の生存シグナルにおける主要な中間体である. *細胞工学*、秀潤社 33(4):430.
 - 15) 小野寺大志. 2014. 活性化 2 型自然リンパ球は褐色脂肪細胞の新生を制御する. *細胞工学*、秀潤社. 34(3):294、
- II. 学会発表
1. 国際学会.
 - 1) Ato M. 2014. Leukocytopenia following influenza vaccination. International Medical Sciences Conference : Translational Research from Molecular Basis to Health Care (Khon Kaen, Thailand, 7 月)
 - 2) Ato M., Matsumura T., Ikebe T., Ohnishi M., Watanabe H., Kobayashi K. 2014. Severe invasive group A streptococcus kills human neutrophils in contact- and Streptolysin O-dependent manner. IUMS2014 (Montreal. カナダ、7 月)
 - 3) Yamashita Y., Tanaka T., Oe T., Kawakami K., Oka M., Matsumoto S., Terahara K., Tsunetsugu-Yokota Y., Morimoto K., Ariyoshi K. 2014. Unique

- cytokine profiles of CD4+T cell to Acr, HBHA and MDP-1 antigens in different clinical stage of mycobacterium tuberculosis infection. The ERS International Congress 2014 (Munich, ドイツ、9月) .
- 4) Takahashi, Y., Ato M., Adachi Y.: B cell pathways for protective memory responses against influenza virus infection. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara (奈良、日本、9月)
 - 5) Matano, T., Terahara K., Ishii, H., Nomura, T. 2014. Vaccine-induced CD107a+ CD4+ T-cells are resistant to killing following immunodeficiency virus infection. HIV Research for Prevention (Cape Town, 南アフリカ、10月) .
 - 6) Yoshizawa, S., Ato, M., Ikebe, T., Fukui, Y., Tsubota, T., Honda, M., Ishii, Y., Tateda, K., 2014. Streptococcal Toxic Shock Syndrome due to Beta-hemolytic Streptococci : Clinical Features and Cytokines/ Chemokines Analysis of the Cases. IDSA 2014. (Philadelphia, 米国、10月)
2. 国内学会
- 1) 高橋宜聖、大海雄介、伊勢涉、福山英哲、安達 悠、藤尾圭志、庄田宏文、山本一彦、阿戸 学、小林和夫、黒崎知博、古川鋼一 抗シトルリン化蛋白抗体の産生と炎症制御機能 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム (東京、4月)
 - 2) 松村隆之. 2014. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における未熟骨髄系細胞の役割. 第 15 回 Pharmaco-Hematology Symposium (名古屋、5月).
 - 3) Takahashi, Y., Ato M., Adachi, Y.: B cell pathways for protective memory responses against influenza virus infection. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara (奈良、9月)
 - 4) 高橋宜聖 ウイルス感染防御抗体と腸内細菌 日本食品免疫学会 第 10 回学術大会 シンポジウム (東京、10月)
 - 5) 寺原和孝、石毛真行、池野翔太、小林(石原)美栄、岡田誠治、横田(恒次)恭子. 2014. R5・X4 HIV-1 混在感染ヒト化マウスの感染早期にみられる R5 ウイルス優位性とその要因の検討. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 (横浜、11月)
 - 6) 和田 倭、小林(石原)美栄、寺原和孝、池野翔太、徳永研三、立川(川名)愛、山岸誠、竹山春子、横田(恒次)恭子. 2014. 恒常的に培養維持された CD4 陽性 T 細胞への HIV-1 の感染とその転写制御機構の解明. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 (横浜、11月)
 - 7) Adachi Y, Inoue T, Kurosawa T, Ato M, Takahashi Y.: Persistent Local germinal centers select cross-reactive antibody into immunological memory following influenza virus infection. 第 43 回日本免疫学会 (京都、12月)
 - 8) Adachi, T., Yoshikawa, S., Onodera, T., Takahashi, Y., Karasuyama, H.: In vivo imaging of calcium signaling in B cells of mice expressing the genetically encoded YC3.60 calcium indicator. 第 43 回日本免疫学会総会 (京都、12月)
 - 9) Funakoshi S, Shimizu T, Ohnishi K BILL-cadherin/cadherin-17 Contributes to the Long-term Maintenance of Memory B Cells by Regulating the Turnover Rate. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 第 43 回日本免疫学会総会 (京都、12月)
 - 10) Ikeno, S., Terahara K., Tsunetsugu-Yokota Y. 2014. Induction of human cytokines in humanized mice improves myeloid cell development and antigen-specific antibody production. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会 (京都、12月)
 - 11) Kono N, Sun Lin, Ohnishi K. Next Generation Sequencer Analysis of the Antibody Repertoire in Response to a Model Antigen Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, (京都、12月)
 - 12) Matsumura, T., and M. Ato. 2014. Immature myeloid cells are the major producers of IL-6 in severe invasive group A streptococcal infections. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会(京都、12月)
 - 13) Miyauchi, K., Sugimoto-Ishige, A., Takahashi, Y., Hasegawa, H., Takemori, T., Kubo, M.: Influenza A virus (IAV) vaccination effectively induces germinal center independent protective immunity. 第 43 回日本免疫学会総会 (京都 12月)
 - 14) Onodera, T., Adachi, T., Tsubata, T., Kurosaki, T., Adachi, Y., Ato M., Takahashi, Y.: CD273+ memory B cells replenish bone marrow plasma cells in the steady state after influenza vaccination. 第 43 回日本免疫学会総会 (京都 12月)
 - 15) Sato K, Asanuma H, Ato M.: Evaluations of influenza vaccine immunogenicity using human cell lines. 第 43 回日本免疫学会 (京都、12月) 第 43 回日本免疫学会 (京都、12月)
 - 16) Shibata, T., Hogaboam, CM., Ato M. Role of Gas6/TAM signaling in the development and exacerbation of fungal allergic airway disease in mice. 2014. 第 43 回日本免疫学会学術集会 (京都、12月)
 - 17) SUN Lin, Kono N, Shimizu T, Ohnishi K. Statistical prediction of antigen-specific antibodies using next generation sequencer (NGS) and its confirmation by antibody protein expression Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, (京都、12月)
 - 18) 小野寺大志、安達貴弘、鏑田武志、黒崎知博、安達 悠、阿戸 学、高橋宜聖. 2014. CD273+ memory B cells replenish bone marrow plasma cells in the steady state after influenza vaccination 第 43 回日本免疫学会学術集会 (京都、12月)
 - 19) 佐藤佳代子、浅沼秀樹、高橋宜聖、阿戸 学、小田切孝人、板村繁之: 剤形の異なるインフルエンザワクチンにより誘導される抗体の性状に対する TLR アゴニストの影響 第 18 回日本ワクチン

学会学術集会（福岡、12月）

- 20) 小野寺大志、田代真人、黒崎知博、阿戸 学、高橋宜聖. 2014. B細胞内因性TLRシグナルによるインフルエンザワクチンの奏功機序. 第7回次世代アジュバント研究会（独立行政法人医薬基盤研究所、大阪、1月）
- 21) 柴田岳彦. Gas6/TAMシグナリングによる免疫応答の制御. 2015. 第24回東京免疫フォーラム（東京、2月）
- 22) Honda N, Sato N, Ato M, Matsumura T, Yamazaki T, Sekizuka T, Kuroda M, Fujimoto H, Kato A, Ohara N. 2015. A single base insertion in 16S rRNA gene confers Streptomycin dependence in Mycobacterium bovis BCG. 第88回日本細菌学会総会（岐阜、3月）
- 23) 趙 娜、中山真彰、関塚剛史、黒田 誠、本田尚子、阿戸 学、中島千絵、鈴木定彦、大原直也. 2015. 抗酸菌におけるパラアミノサリチル酸に対する新たな耐性機序の可能性. 第88回日本細菌学会総会（岐阜、3月）

知的財産権の出願・登録状況

なし