

## 23. 治療薬・ワクチン開発研究センター

センター長 高橋 宜聖

### 概要

治療薬・ワクチン開発研究センターは、免疫部からの改組により令和3年4月1日に発足した。平時から様々な感染症に対する治療薬・ワクチン開発研究を実施するとともに、新興・再興感染症の発生と拡大による緊急時への事前準備に資する研究開発を推進している。特定の感染症に捉われず、横断的な開発基盤となる新規モダリティ開発等の研究を行う一方、国内での新規治療薬・ワクチン開発が求められる重点感染症に対する創薬研究を積極的に実施している。

当センターは、ワクチン開発グループ6室と治療薬開発グループ4室から構成され、様々なモダリティを駆使した創薬研究を実施している。ワクチン開発グループは、ヒト免疫の情報を元にしたワクチンデザイン研究を大きな柱に捉え、従来のワクチンよりも広域性に優れた、病原体の変異や類似の病原体にも有効なワクチン開発を目指している。治療薬開発グループは、宿主細胞での感染動態の情報から創薬ターゲットを特定し、活性、特異性、および広域性に優れた治療薬の開発を目指している。

感染免疫・ウイルス学・細菌学の学術領域を基盤としながら、情報科学・構造生物学・化学遺伝学などの研究者から構成され、最先端技術を駆使しながら感染症の制圧に寄与するよう、センター員一丸となって開発研究に邁進している。新型コロナウイルス変異株等による緊急時には、所内横断的な研究グループに積極的に参加して対応にあたりるとともに、連携大学院等を介して大学院生の指導や、若手研究者の育成にも積極的に取り組んでいる。

令和3年度に当センターで実施された研究・業務の概要は以下のとおりである。

#### 調査・研究

##### I. ワクチン開発研究

1. 新型コロナウイルスワクチンに関する免疫研究
2. 新型コロナウイルスに対するヒト免疫に関する研究
3. 万能インフルエンザワクチンの開発研究
4. 狂犬病ワクチンに関する免疫研究
5. 肝炎ウイルスに関する免疫研究
6. フラビウイルスに関する免疫研究

##### II. 治療薬開発研究

1. RNAウイルスに関する研究
2. DNAウイルスに関する研究
3. 薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発
4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

##### III. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケグモ毒素中和モノクローナル抗体の研究
2. セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究
3. ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

#### 品質管理に関する業務

- I. 国家検定
- II. 抜き取り検査
- III. 標準品交付
- IV. 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

令和3年4月1日付で渡士幸一治療薬開発総括研究官が昇任した。令和3年8月1日付で上滝隆太郎主任研究官が着任した。令和3年11月1日付で日紫喜隆行主任研究官、大橋啓史研究員が着任した。令和3年12月1日付で赤澤大輔主任研究官が着任した。令和4年1月1日付で氣賀恒太郎第十室長が着任した。

### 業績

#### 調査・研究

##### I. ワクチン開発研究

1. 新型コロナウイルスワクチンに関する免疫研究
  - (1) SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性および反応原性に関する自然免疫研究

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの2回接種は、強力な

SARS-CoV-2 中和抗体を誘導する一方で、副反応が比較的高頻度に発生する。本研究では、92 人のワクチン接種者に高次元の免疫プロファイリングを適用し、中和抗体価、副反応の重症度、またはその両方と関連する 6 つのワクチン誘導性免疫ダイナミクスを特定した。ナチュラルキラー (NK) 細胞/単球サブセット (CD16+ NK 細胞、CD56high NK 細胞、Non-classical monocyte)、樹状細胞 (DC) サブセット (DC3、CD11c- AS-DC)、NKT 様細胞の初期ダイナミクスは、それぞれ中和抗体価、副反応の重症度、あるいはその両方に対して相関を示した。中和抗体価や副反応と関連した細胞は、共通して IFN- $\gamma$  誘導性ケモカインの上昇と関連していた。一方で、ケモカイン受容体である CCR2 と CXCR3 は、中和抗体価と関連した細胞ではワクチン誘導的に発現増強されたが、副反応と関連した細胞では恒常的に発現していたことから、それぞれ異なる様式で発現調節されていることが示された。本免疫データは、免疫原性を高めつつ副反応を低減させるためのワクチン戦略の構築に寄与することが期待される。

[高野智弘、松村隆之、安達悠、森山彩野、孫琳(協力研究員)、五十川正記、西山紋恵(協力研究員)、小野寺大志、寺原和孝、登内奎介(研究生)、富井健太郎(産業技術総合研究所)、山下和男(KOTAI バイオテクノロジー株式会社)、新海正晴(東京品川病院)、高橋宜聖]

## (2) COVID-19 mRNA ワクチン接種者における液性免疫に関する研究

COVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 を 2 回接種した被験者について、接種 1 ヶ月後および 4.9 ヶ月後の血漿抗体と記憶 B 細胞を解析し、ワクチン接種により誘導されるそれら液性免疫応答の量的・質的な経時変化を調べた。

その結果、SARS-CoV-2 Wuhan 株に対する血漿の中和抗体価は接種 4.9 ヶ月後にかけて大きく減衰していた一方で、Wuhan 株スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (receptor binding domain; RBD) に対して結合性をもつ記憶 B 細胞の頻度は増加しており、ワクチン接種により誘導される記憶 B 細胞は血中抗体とは対照的に持続的な液性免疫応答を担うことが示された。また、強い免疫逃避能をもつ Omicron 変異株に対する応答性を調べたところ、血漿

抗体価ではほとんど結合・中和活性が見られないのに対して、これら記憶 B 細胞の約 30-50%が Omicron 株 RBD に対して交差結合性を示した。さらに、このようなワクチン 2 回接種で誘導される記憶 B 細胞の中に Omicron 株中和活性をもつものが含まれるか、B 細胞の一細胞培養系を用いて各 B 細胞クローンの BCR の中和活性を調べた結果、Wuhan 株中和活性をもつ記憶 B 細胞のうち約 30%が Omicron 株に対しても中和活性を示した。これらの結果から、BNT162b2 ワクチン 2 回接種により誘導される液性免疫応答のうち、血中中和抗体と比べ記憶 B 細胞が持続性・交差性に優れており、ワクチン接種による長期的な感染防御やウイルス変異株の免疫逃避に対する防御応答において記憶 B 細胞が重要な役割を担うことが示された。

[上滝隆太郎、安達悠、森山彩野、小野寺大志、福士秀悦(ウイルス一部)、長倉貴樹、登内奎介、寺原和孝、孫琳、高野智弘、西山紋恵、新海正晴(東京品川病院)、大場邦弘(公立昭和病院)、中村ふくみ(東京都立墨東病院)、清水秀文(東京新宿メディカルセンター)、鈴木忠樹(感染病理部)、松村隆之、五十川正記、高橋宜聖]

## 2. 新型コロナウイルスに対するヒト免疫に関する研究

### (1) SARS-CoV-2 感染回復者血漿抗体の中和活性評価

SARS-CoV-2 ウイルスを用いて回復者血漿に含まれる中和抗体価を *In vitro* で測定したところ、感染回復者では中和抗体価が上昇し、また中和抗体価は受容体結合部位結合 IgG 抗体価と相関していた。

[森山彩野、竹下勝(慶應義塾大学)、小山田孝嘉(富士フイルム株式会社)、櫛曜(富士フイルム株式会社)、藤垣英嗣(藤田医科大学)、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖]

### (2) SARS-CoV-2 感染回復者血漿パネルの準備

SARS-CoV-2 ウイルスは変異株が多数報告されており、その一部は回復者やワクチン接種者が獲得する中和抗体から逃避することが報告されている。新たに分離される変異株の抗原性を評価するために SARS-CoV-2 感染回復者検体を多数収集し Wuhan 株により値付けを行い、血漿パネルを作製した。

[森山彩野、松村隆之、五十川正記、安達悠、高野智弘、小野寺大志、寺原和孝、高橋宜聖]

### (3) 新型コロナウイルスに対する治療用抗体の樹立

2019 年末から世界的パンデミックを引き起こしている SARS-CoV-2 に対して、現在世界中で様々な治療薬のスクリーニングが行われているが、本研究では抗体治療薬として完全ヒト抗体産生マウスを用い、SARS-CoV-2 だけでなく SARS-CoV 等、Clade1 コロナウイルスに幅広く強い中和活性を示す pan コロナ治療用抗体の樹立を行った。また構造解析により幅広い中和活性を示す構造学的根拠を明らかにした。

[小野寺大志、喜多俊介(北大)、安達悠、森山彩野、孫琳、登内奎介、志和希(感染病理部)、岩田奈緒子(感染病理部)、永田典代(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部)、関塚剛(病原体ゲノムセンター)、黒田誠(病原体ゲノムセンター)、福士秀悦(ウイルス一部)、押村光雄(鳥取大)、黒崎知博(阪大)、橋口隆生(京大)、前仲勝実(北大)、高橋宜聖]

### (4) 新型コロナウイルスに対する診断用抗体の樹立

SARS-CoV-2 の迅速診断キットに当研究部で SARS-CoV の N protein に対して作製されたモノクローナル抗体の中から SARS-CoV-2 の N protein に対して交差反応を示すモノクローナル抗体が緊急的に用いられているが、本研究では SARS-CoV-2 に対してより高感度かつ特異的な診断を可能とするため、SARS-CoV-2 の N protein に対するモノクローナル抗体の樹立を行った。

[藤澤瑞生、小野寺大志、安達悠、高橋宜聖]

### (5) 新型コロナウイルスに対する液性免疫記憶に関する研究

SARS-CoV-2 感染回復者において再感染を防御する上で感染後に形成されるウイルス特異的な記憶 B 細胞は中和抗体の供給の点から多大な貢献が期待される。

そのため、記憶 B 細胞の機能(中和活性)と抗原特異性、また発現遺伝子の相関関係を明らかにし、ウイルス中和に相関する免疫記憶パラメーターを明らかにすることは回復

者やワクチン接種者の予後を見極める上で非常に重要である。本研究では LIBRA-seq(linking B cell receptor to antigen specificity through sequencing)と多次元フローサイトメトリー、及びシングルセルトランスクリプトーム解析を組み合わせることにより回復者の記憶 B 細胞の中和活性と相関するパラメーターを明らかにした。

[小野寺大志、安達悠、佐藤隆(東京品川病院)、森山彩野、孫琳、登内奎介、黒崎知博(阪大)、新海正晴(東京品川病院)、山下和男(KOTAI バイオ)、高橋宜聖]

### (6) 新型コロナウイルスに対する細胞性免疫に関する研究

SARS-CoV-2 ウイルスに特異的な T 細胞は、COVID-19 感染からの回復に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、COVID-19 回復期のメモリー T 細胞応答について検討した。まず、SARS-CoV-2 由来のスパイクタンパク(S)およびヌクレオカプシドタンパク(N)に特異的な CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の半減期を測定した。S および N 特異的な T 細胞は、抗体価よりも長い半減期を示したが、重症度とは明らかな相関を認めなかった。次に S 特異的 CD4+T 細胞のサブセット分画 (Th1-like, Th2-like, Th17-like, Tfh-like など)の頻度、半減期、および抗 RBD 抗体価との相関を検討した。回復期初期(発症後 2.5 ヶ月まで)から発症後 10 ヶ月以上まで、いずれの場合でも Th2-like もしくは Th17-like T 細胞の頻度が最も高く、Th17-like T 細胞の半減期は他の T 細胞サブセットよりも長かった。一方で、Th2-like T 細胞と Tfh-like T 細胞の頻度は抗 RBD 抗体価と弱い相関を示したが、Th17-like T 細胞はほとんど相関を示さなかった。これらの結果は、SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞応答の持久性と多様性を示唆しており、今後のワクチン開発において重要な知見と考えられる。

[寺原和孝、五十川正記、安達悠、登内奎介、佐藤隆(東京品川病院)、森山彩野、高野智弘、西山紋恵、孫琳、小野寺大志、松村隆之、新海正晴(東京品川病院)、高橋宜聖]

## 3. 万能インフルエンザワクチンの開発研究

(1) A 型インフルエンザウイルスへの交差防御抗体を誘導可能な新しいワクチン剤形に関する研究

ユニバーサルワクチン開発には、誘導標的となるヒト交差防御抗体が発揮する感染防御メカニズムの解明が重要である。これまでの研究において A 型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン抗原に広域に結合するヒト交差防御抗体を同定している。この抗体はウイルス中和能を示さないため、抗体 Fc 領域を介した感染防御に依存している可能性が示唆された。そこで抗体 Fc レセプターや補体を欠損した KO マウスを用いた結果、感染防御効果の減衰が両マウスで確認された。現在、この交差防御抗体を選択的に誘導可能なワクチン剤形の開発を進めている。

[安達悠、登内奎介(研究生)、石井望武(研究生)、竹山春子(早稲田大学)、片山和彦(北里大学)、高橋宜聖]

#### (2) 万能ワクチンの標的となる新規抗体の特定

交差性 B 細胞の活性化を誘導しやすいヘマグルチニン抗原構造を持つワクチン剤形により、A 型インフルエンザウイルス抗原に広く結合する防御抗体レパトアをこれまでに見出している。この抗体レパトアはウイルス中和能を示さないため、抗体 Fc 領域を介した感染防御を発揮している可能性が示唆された。そこで *in vivo* 感染防御効果における抗体 Fc 領域の寄与を検証するために Fc 変異型抗体を製作した結果、通常型抗体で見られた感染防御効果の消失を確認した。この抗体レパトアは、既知の交差抗体とは異なる抗原領域に結合する可能性が示唆されたことから、新規の交差防御抗体レパトアであることが期待される。

[登内奎介(研究生)、安達悠、森山彩野、竹山春子(早稲田大学)、高橋宜聖]

#### 4. 狂犬病ワクチンに関する免疫研究

(1) 狂犬病ワクチンの初回シリーズの接種者や、すでに初回シリーズの接種を完了してから、一定の期間を空けてブースター接種を受けた方々を対象として、免疫研究に着手した。初回シリーズで末梢血に G タンパクに結合性記憶 B 細胞が誘導されることを確認し、その表現型や持続性を今後フォローアップするとともに、ブースター接種後の動きも解析する予定である。

[藤澤瑞生(研究生)、小野寺大志、Arnong Nithichanon ( Khon Kaen 大学、タイ王国)、Ganjana

Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学、タイ王国)、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖]

#### 5. 肝炎ウイルスに関する免疫研究

##### (1) B 型肝炎ウイルスに関する免疫研究

B 型肝炎ウイルス感染は肝不全や肝がんにつながる恐れがあり予防・治療法の開発が求められる。現在使用されている HBs 抗原ワクチンでは十分な抗体価が誘導されない場合があり、新たなワクチン抗原の開発が望まれる。本研究では昨年度に引き続き既往感染者末梢血由来の B 型肝炎ウイルス抗原認識メモリー B 細胞の検出技術の開発を行うとともに、産生される抗体の感染中和活性を検討した。B 型肝炎ウイルス感染中和活性を持つ抗体クローンを複数個単離し、それらの抗体遺伝子配列を同定することに成功した。これらの抗体のエピトープ解析を進めることで新たなワクチン抗原の発見につながる可能性が期待される。[森山彩野、孫琳、小野寺大志、加藤孝宣(ウイルス第二部)、鈴木亮介(ウイルス第二部)、由雄祥代(国立国際医療研究センター)、考藤達哉(国立国際医療研究センター)、高橋宜聖]

##### (2) B 型肝炎ウイルスに対する T 細胞応答の研究

B 型慢性肝炎の治療目標は、HBs 抗原の消失であり、しばしば機能的治癒とよばれる。現在使用されている治療法では機能的治癒がほとんど達成されない。機能的治癒の誘導において、もっとも重要な役割を果たす細胞が HBV 特異的 CD8+T 細胞であるとされているが、これらは B 型慢性肝炎患者においては機能抑制の状態にある。本研究では、HBV 持続感染マウスモデルを用いて、これら機能抑制状態にある T 細胞を刺激し、機能的治癒を誘導することを目的とした。HBV 特異的 CD8+T 細胞の OX40 シグナルを刺激することで、機能性の誘導が認められた。HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能性の誘導に伴い、HBs 抗原の顕著な抑制が認められた。興味深いことに、HBs 抗原が抑制された後に CD8+T 細胞を除去しても、HBs 抗原の再上昇は認めなかった。さらに、HBs 抗原の抑制は半年にわたって維持された。B 慢性肝炎における HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能抑制メカニズムをさらに解析することで、治療ワクチ

ンの開発につながると期待される。

[河島圭吾(名古屋市立大学)、五十川正記、大西雅也(名古屋市立大学)、Ian Baudi(名古屋市立大学)、斉藤聡(横浜市立大学)、中島淳(横浜市立大学)、藤田尚志(京都大学)、田中靖人(熊本大学)]

### (3) B型肝炎に關与する免疫病理研究

B型肝炎慢性肝炎の免疫学的機序はあきらかになっていない。本研究では、HBs抗原(HBs)が小胞体(ER)に蓄積することで誘導される肝障害と肝線維化のメカニズムの解明を目的とした。まず、HBs抗原を蓄積した肝細胞はI型IFNにより傷害されることを明らかにした。この細胞傷害に伴い、ERストレス反応(UPR)が減弱していることを見いだした。さらにUPRを増強させることで、I型IFNによる肝障害を抑制できることを示した。同様の現象はHBV感染キメラマウスでも確認された。これらの結果は、I型IFNはHBs抗原蓄積肝細胞のUPRを減弱させることで細胞傷害を誘導することを示唆している。

[Ian Baudi(名古屋市立大学)、五十川正記、Moalli F(San Raffaele Research Institute)、大西雅也(名古屋市立大学)、河島圭吾(名古屋市立大学)、石田雄二(フェニックスバイオ)、立野知世(フェニックスバイオ)、佐藤悠介(北海道大学)、原島秀夫(北海道大学)、脇田隆字、Matteo Iannacone(San Raffaele Research Institute)、田中靖人(熊本大学)]

### (4) E型肝炎ウイルス特異的抗体の検出に関する研究

E型肝炎ウイルス(HEV)の感染早期ではウイルス特異的IgMやIgAが誘導され、これら抗体の検出が診断補助として用いられている。しかしながら、これら抗体に対する検出試薬の感度・特異度がメーカー間で大きく異なることが報告されている。そこで本研究では、広域な抗体価で構成される国内HEV RNA陽性血漿検体を用い、以前にウイルス第二部で確立されたin-house ELISA(HEV ORF2 VLP抗原を固相化した間接法)の有用性について検討した。その結果、HEV特異的IgM・IgAともにin-house ELISAは市販検出試薬(IgMは4社、IgAは1社)よりも高感度に検出できることが示された。in-house ELISAにつ

いて更なる検証を進めることで診断補助としての活用が期待される。

[寺原和孝、李天成(ウイルス第二部)、松林圭二(日本赤十字社)、坂田秀勝(日本赤十字社)、加藤孝宣(ウイルス第二部)、杉山隆一(ウイルス第二部)、鈴木亮介(ウイルス第二部)、濱口功(血液・安全性研究部)、五十川正記、高橋宜聖]

## 6. フラビウイルスに関する免疫研究

### (1) ジカウイルスに関する免疫研究

ジカウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスは、東南アジア地域で共に流行している。そのため、ジカワクチンの開発に向けて、とくに他のフラビウイルスとの液性免疫の交差性に起因した抗体依存性感染増強のリスクを軽減したワクチンの開発研究が必要とされている。本研究では、ジカウイルスと他のフラビウイルスに交差するヒト抗体を網羅的に解析し、交差結合抗体パネルを作成した。そして、中和活性等の有無により複数のグループ分けを行い、今後のワクチン戦略を考える上で参考となる液性免疫に関する情報を収集した。

[Arnong Nithichanon(Khon Kaen 大学、タイ王国)、高野智弘、松村隆之、小野寺大志、林昌宏(ウイルス一部)、鈴木亮介(ウイルス第二部)、Ganjana Lertmemongkolchai(Khon Kaen 大学、タイ王国)、高橋宜聖]

## II. 治療薬開発研究

### 1. RNAウイルスに関する研究

#### (1) 新型コロナウイルスに対する感染阻害抗体の評価

現在実用化されているSARS-CoV-2に対する感染中和抗体は、ウイルスのスパイクタンパク質を標的としており、変異ウイルスに対する反応性の減弱が認められる。本研究では、ウイルス変異に影響されない感染中和抗体の作製を目指し、SARS-CoV-2感染に重要な宿主因子に対する抗体を作製して検証している。これまでに、in vitro感染細胞評価系を用いて抗体の中和活性を評価し、複数の感染中和モノクローナル抗体候補を得た。

[赤澤大輔、村田武士(千葉大学)、小笠原諭(千葉大学)、渡士幸一]

(2) 新型コロナウイルスに対するアンチセンス核酸の評価

SARS-CoV-2 に対する新規創薬モダリティとして、アンチセンスオリゴ (ASO) の抗ウイルス活性を検討した。SARS-CoV-2 に対する ASO の *in vitro* 感染細胞評価系を構築して各種 ASO の活性を検証した結果、様々な変異バリエーションに対して細胞レベルで抗ウイルス活性を有する ASO モノマーを同定した。

[赤澤大輔、佐宗若奈(ウイルス第二部)、小比賀聡(大阪大学)、井上貴雄(国立医薬品食品衛生研究所)、吉田徳幸(国立医薬品食品衛生研究所)、渡士幸一]

(3) 抗ジカウイルス化合物の探索

ジカウイルス遺伝子が自己複製し培養上清中にルシフェラーゼタンパク質を分泌するレポーターサブゲノムレプリコン細胞と、市販の低分子化合物ライブラリー(計 2130 化合物)を用いて、抗ウイルス化合物のスクリーニングを実施した。その結果 16 化合物が選抜され、さらに感染性ジカウイルスを用いて解析したところ、核酸アナログを含む 9 化合物が抗ウイルス活性を有することを明らかにした。

[日紫喜隆行、鈴木理恵子(神奈川県衛生研究所)、高崎智彦(神奈川県衛生研究所)、林昌宏(ウイルス第一部)、田島茂(ウイルス第一部)、渡士幸一]

(4) SARS-CoV-2 増殖を抑制する酸化ステロールの作用機序解析

SARS-CoV-2 感染増殖培養系を用いて、ウイルス産生を低下させる新規合成酸化ステロール Oxy210 が得られた。Oxy210 はウイルス RNA の複製過程を阻害し、RNA 複製の場である二重膜小胞の形成を抑制することが示唆された。予備検討段階ではあるがビオチン化 Oxy210 を用いたプルダウン法により標的候補分子ファミリータンパク質を同定した。今後、さらなる誘導体展開により標的の特異性の高い誘導体を得るとともに、創薬開発を目指す。

[大橋啓史、小林ちさ(ウイルス第二部)、佐宗若奈(ウイルス第二部)、片岡紀代(感染病理部)、山崎雅子(ウイルス第二部)、倉持幸司(東京理科大)、村松正道(ウイルス第二部)、鈴木忠樹(感染病理部)、竹田誠(ウイルス第三

部)、脇田隆宇、渡士幸一]

(5) 既存抗 SARS-CoV-2 薬の変異株間における抗ウイルス活性比較解析

SARS-CoV-2 はこれまでに様々な変異株が報告されており、特にウイルススパイクタンパク質に多くある変異によって抗体医薬の感受性が変化することが懸念されている。武漢株、アルファ株、ガンマ株、デルタ株、オミクロン株 (BA.1, BA.2) それぞれに対する抗ウイルス化合物および抗体の活性を定量・比較した。EIDD-1931 およびニルマトレルビルといった抗ウイルス化合物については株間での活性に顕著な差は見られなかった一方で、抗体医薬は変異株によっては 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でもウイルス産生が減少しない場合もあることが示唆された。すなわち、スパイクタンパク質に蓄積したアミノ酸変異によってウイルス株ごとに抗体医薬の感受性が変化していることを明らかとした。

[大橋啓史、日紫喜隆行、赤澤大輔、Kwang Su Kim(名古屋大学)、Joohyeon Woo(名古屋大学)、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、土本佳奈、岩波翔也(名古屋大学)、森山 彩野、木下一美(ウイルス第一部)、山田壮一(ウイルス第一部)、黒田雄大(獣医科学部)、山本つかさ(獣医科学部)、岸田典子(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、渡邊真治(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、長谷川秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、海老原秀喜(ウイルス第一部)、鈴木忠樹(感染病理部)、前田健(獣医科学部)、福士秀悦(ウイルス第一部)、高橋宜聖、岩見真吾(名古屋大学)、渡士幸一]

(6) 宿主のシアロ糖鎖は新型コロナウイルスの感染増殖に重要な役割を持つ

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染増殖培養系を用いて、宿主のシアロ糖鎖が SARS-CoV-2 の効率的な感染に重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。 $\alpha$ 2-6 結合型シアロ酸含有化合物および細胞表面に局在するシアロ酸の欠如により SARS-CoV-2 の感染が有意に低下した。一方で、別のコロナウイルスである SARS-CoV の感染に対する影響はわずかであった。また、SARS-CoV-2

スパイクタンパク質の S1 サブユニットが  $\alpha$  2-6 結合型シアロ糖鎖に直接結合し、宿主細胞表面に効率よく付着することが示された。

(ウイルス第二部との共同研究)

[佐宗若奈(ウイルス第二部)、山崎雅子(ウイルス第二部)、中北慎一(香川大学)、福土秀悦(ウイルス第一部)、土本佳奈、渡邊則幸(ウイルス第二部)、Nongluk Sriwilaijaroen (Thammasat University)、蟹江治(東海大学)、村松正道(ウイルス第二部)、高橋宜聖、俣野哲朗(エイズ研究センター)、竹田誠(ウイルス第三部)、鈴木康夫(静岡県立大学)、渡士幸一]

(7) SARS-CoV-2 増殖を抑制する既存薬の同定

SARS-CoV-2 感染増殖培養系を用いて、約 300 の既存薬から SARS-CoV-2 増殖を抑制する化合物のスクリーニングをおこなったところ、ネルフィナビル、セファランチンを含む 5 つの既承認薬がウイルス増殖による細胞障害を抑制した。ネルフィナビルはウイルスのメインプロテアーゼに作用することでウイルス RNA 複製過程を、セファランチンはウイルススパイクタンパク質に作用し、細胞への吸着をそれぞれ阻害する可能性が示唆された。またこれら 2 剤の併用により抗ウイルス活性の相乗効果が示され、臨床での治療効果を数理解析で予測したところ、ネルフィナビルとセファランチンの併用によりウイルス排除までの期間が未投与の場合と比べて約 5.5 日短縮されることが示唆された。

(ウイルス第二部との共同研究)

[大橋啓史、渡士幸一、佐宗若奈(ウイルス第二部)、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、岩波翔也(九州大学)、広川貴次(産業技術総合研究所)、白井剛(長浜バイオ大学)、金谷重彦(奈良先端技術科学大学)、伊藤悠介(九州大学)、Kwang Su Kim(九州大学)、西岡華実、安藤秀二(ウイルス第一部)、江島啓介(インディアナ大学)、小泉吉輝(国立国際医療研究センター)、田中智博(東京理科大学)、青木伸(東京理科大学)、倉持幸司(東京理科大学)、鈴木忠樹(感染病理部)、橋口隆生(九州大学)、前仲勝実(北海道大学)、俣野哲朗(エイズ研究センター)、村松正道(ウイルス第二部)、西條政幸(ウイルス第一部)、合原一幸(東京大学)、岩見真吾(九州大学)、竹田誠(ウイ

ルス第三部)、Jane A. McKeating(オックスフォード大学)、脇田隆字]

2. DNA ウイルスに関する研究

(1) B 型肝炎ウイルスの細胞内への侵入阻害に関する研究

B 型肝炎ウイルス(HBV)は肝細胞特異的に発現する胆汁酸トランスポーター(NTCP)を感染受容体として利用し宿主細胞へ感染する。その際、上皮成長因子受容体(EGFR)が NTCP とタンパク質相互作用し細胞内への侵入を制御する受容体共役因子であることが最近報告された。本研究では NTCP-EGFR の相互作用を阻害することで HBV の感染を抑制する化合物を探索し、新たな抗 HBV 剤の候補とすることを目的としている。現在、HBV 感染阻害の効果を持つ化合物から NTCP-EGFR の相互作用を阻害することができる化合物をスクリーニングしている。

[御船淳紀(派遣職員)、岩本将士(ウイルス第二部)、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、大石真也(京都薬科大学)、渡士幸一]

(2) B 型肝炎ウイルスの侵入阻害剤の同定

HBV に対して抗ウイルス活性を持つ化合物 Exophillic acid を、天然化合物ライブラリのスクリーニングにより同定した。Exophillic acid は HBV だけでなく、HDV の感染も阻害した。さらなる解析の結果、この化合物の標的因子は HBV の感染受容体である NTCP であり、NTCP に直接結合することで HBV の細胞内への侵入を阻害していることがわかった。今後の誘導体展開により、より強い HBV 感染阻害活性を持つ化合物を同定し、創薬開発を目指す。

(ウイルス第二部との共同研究)

[小林ちさ(ウイルス第二部)、岩本将士(ウイルス第二部)、大島美月(ウイルス第二部)、山崎雅子(ウイルス第二部)、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

(3) HBV 感染阻害コレステロール誘導体の同定

コレステロール誘導体は HBV の感染阻害効果を持つことが明らかになったため、更なる誘導体展開により HBV 感染阻害活性の強いコレステロール誘導体を同定した。興味

深いことに、得られたコレステロール誘導体は HBV の侵入を阻害する新規作用機序を持つことが明らかとなった。また薬物動態試験の結果、コレステロール誘導体は肝臓に蓄積することがわかった。近年コレステロール誘導体は骨粗鬆症や他のウイルスへの治療薬候補として研究開発されていることから、新規抗 HBV 薬シーズとなることが期待される。

(ウイルス第二部との共同研究)

[大嶋美月(ウイルス第二部)、深野顕人(ウイルス第二部)、岩本将士(ウイルス第二部)、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

#### (4) エンテカビル耐性 B 型肝炎ウイルスポリメラーゼの生化学的および構造学的研究

既存薬であるエンテカビル(ETV)の耐性発現メカニズムを理解するために、生化学的手法と構造的手法を併用して ETV 耐性変異を持つ HBV 逆転写酵素(RT)を解析した。構造解析は ETV 感受性を獲得した HBV RT 模倣ヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)RT をモデルとした。これら解析より、ETV が HBV RT を標的とするメカニズムとして、HBV RT の M171 が重要であると示唆した。さらに現在、M171 変異体の解析を進めている。

(ウイルス第二部との共同研究)

[中嶋章悟(ウイルス第二部)、渡士幸一、加藤孝宣(ウイルス第二部)、村松正道(ウイルス第二部)、脇田隆宇、安武義晃(産業技術総合研究所)、豊田哲也(福祉村病院)]

### 3. 薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発

耐性菌による年間死者数は127万人、耐性菌関連による年間死者数は495万人となっており、マラリアやエイズによる死者数をすでに超えている(Lancet 2022)。その一方で、近年は新しい抗菌薬開発が進まず、薬剤耐性菌に起因する感染症の治療はますます困難になっている。この状況を放置しておく、2050年には年間1000万人の死者が出ると予測されており(オニールレポート 2014, WHO 2017)、早急な対策が必要である。近年では抗菌薬の代替として、バクテリオファージ(細菌に感染し溶菌するウイルス)を利用した抗菌療法(ファージセラピー)やファージの溶菌

酵素エンドライシンを利用した抗菌療法が注目されているが、まだ実用化には至っていない。本センターでは、令和4年1月よりファージを利用した新規治療薬開発を行なっている。令和3年度は、環境中からファージの収集を行なった。今後、合成生物学的手法を利用して、ファージ療法や溶菌酵素の開発を行なっていく。

[氣賀恒太郎、渡士幸一、高橋宜聖]

### 4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

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。これまでA群レンサ球菌の主要な毒素streptolysin Oに対する中和抗体投与が劇症型A群レンサ球菌感染症に対する補助的治療法として有用である可能性を示してきた。また、劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルにおいて好中球減少を代償すると考えられたインターフェロン $\gamma$ 産生未熟骨髄系細胞( $\gamma$ IMCs)による宿主防御機構を明らかにしてきた。現在、本サブセットおよび他の免疫細胞による宿主防御機構における新たなサイトカインの関与について解析を進め、抗体療法とサイトカインの制御とを組み合わせることによる、さらに有効な治療法開発の可能性を模索している。

[高野智弘、松村隆之、相内章(感染病理部)、千葉丈(感染病理部)、池辺忠義(細菌第一部)、吉澤定子(東邦大学)、阿戸学(感染制御部)、高橋宜聖]

## III. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

### 1. セアカゴケクモ毒素中和モノクローナル抗体の研究

オーストラリア由来のセアカゴケクモは、1995(平成7)年9月に大阪府高石市で多数確認されて以来、現在では日本国内ほぼ全ての都道府県で観察されており、大きな社会問題となっている。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ため、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、ウマ抗毒素の保管・投与が行われているのが実情である。また、ウマ抗毒素の使用はアナフィラキシーの危険が常につきまとうため、別の治療法が望まれている。



セアカゴケグモ毒素の主成分は $\alpha$ -ラトロキシンという神経毒であり、これを中和できれば十分な治療効果が上げられると考えられるため、現在、ウマ抗毒素よりも安全性と有効性の高い治療用の $\alpha$ -ラトロキシン特異的ヒトモノクローナル抗体の作製を進めている。

[高野智弘、松村隆之、阿戸学(感染制御部)、高橋宜聖]

## 2. セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究

セアカゴケグモ咬傷に対して抗毒素は根治的治療薬である。本研究では国産セアカゴケグモ抗毒素の品質管理を目的とした。セアカゴケグモ抗毒素 Lot.001 について力価の安定性試験(マウス致死試験)を行った結果、製造後6年目においても力価は安定しており、中和活性の低下は全く認められなかった。セアカゴケグモ試験毒素も冷凍保存により毒素活性は安定していた。現在、本抗毒素は未承認薬であるが、特定臨床研究での使用や将来的に承認薬を目指すにあたって、抗毒素と試験毒素の品質管理を継続的に行うことが必要である。

[高野智弘、松村隆之、阿戸学(感染制御部)、高橋宜聖]

## 3. ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

ヤマカガシ咬傷に対して抗毒素は根治的治療薬である。本研究では国産ヤマカガシ抗毒素の品質管理を目的とした。ヤマカガシ抗毒素 Lot.0001 について抗出血価および抗凝固活性の安定性試験(ウサギ出血斑測定試験および *in vitro* 血液凝固試験)を行った結果、製造後20年以上経過していることから力価の低下傾向が認められたが、十分な力価は保持されていると考えられた。ただし、ヤマカガシ抗毒素もヤマカガシ試験毒素も製造後20年以上経過しており、ロット更新を検討する必要があると考えられた。現在、本抗毒素は未承認薬であるが、特定臨床研究での使用や将来的に承認薬を目指すにあたって、抗毒素と試験毒素の品質管理を継続的に行うことが必要である。

[高野智弘、松村隆之、阿戸学(感染制御部)、高橋宜聖]

## 品質管理に関する業務

### I. 国家検定

エンドトキシン試験:190ロット

[寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛(非常勤職員)、高橋宜聖]

乾燥まむしウマ抗毒素:1ロット

[高野智弘、松村隆之、高橋宜聖]

## II. 抜き取り検査

エンドトキシン試験:6ロット

[寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛(非常勤職員)、高橋宜聖]

## III. 標準品交付

標準はぶ抗毒素(抗致死、抗出血 I 及び抗出血 II)

[高野智弘、松村隆之、高橋宜聖]

## IV. 体外診断薬委員会業務

承認前検査項目のうち、当センターではA型肝炎ウイルス(HAV)抗体測定用キットを担当している。令和3年度は当該製品の承認申請は0件であったが、この検査に必要なHAV抗体国内血清パネルの整備を進めている。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った。

[寺原和孝、五十川正記、高橋宜聖]

### 1. A型肝炎ウイルス(HAV)検体パネルの整備

HAV感染予防対策の基礎となる感染診断法のうち最も多用されるのはHAV抗体検出キットで、A型肝炎診断補助検査全体の95%以上を占める。このHAV抗体検出キットは数年ごとに感度・特異性の向上したバージョンが開発されるため、新しいHAV抗体検出キットの継続的な性能評価が必要とされている。当センターではその性能評価の基礎となる感染症検体パネル(IgM、IgG型HAV抗体パネル)の整備を進めており、これまでIgG型HAV検体パネルの整備を完了した。一方IgM型HAV検体については、国立病院機構の肝炎研究班に属する医療機関と、国内の肝疾患診療連携拠点病院に検体の譲渡を依頼した。収集した検体については分注・値付を行い、令和3年度終了時点

でパネル登録候補(500 μL量で分注数が2以上、IgMおよびIgG陽性)として合計32検体を収集するに至っている。

[寺原和孝、五十川正記、是永匡紹(国立国際医療研究センター)、八橋弘(国立病院機構長崎医療センター)、高橋宜聖]

## 国際協力関係業務

I. SARS-CoV-2抗体WHO国際標準品制定のため、多国間共同研究に参加し、標準品候補の中和抗体価の値付けに貢献した。

[森山彩野、福士秀悦(ウイルス第一部)、木下ひとみ(ウイルス第一部)、山田壮一(ウイルス第一部)、前田健(獣医科学部)、黒田雄大(獣医科学部)、山本つかさ(獣医科学部)、鈴木忠樹(感染病理部)、徳永研三(感染病理部)、飛梅実(感染病理部)、岩田奈織子(感染病理部)、志和希(感染病理部)、水上拓郎(血液・安全性研究部)、野島清子(血液・安全性研究部)、関洋平(血液・安全性研究部)、渡邊真治(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、岸田典子(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、高橋宜聖]

## 研修業務

### I. 大学など教育機関における講義や研修

1. 早稲田大学先進理工学部(10月18日、12月6日、13日、20日、1月17日)感染症と生体防御の講義を行った。[高橋宜聖、渡士幸一、五十川正記]
2. 東京理科大学生命科学研究所(6月16日)臨床医学概論の講義を行った。[高橋宜聖]
3. 東京理科大学生命科学研究所(7月21日)生命システム論の講義を行った。[高橋宜聖]
4. 東京大学医科学研究所(10月4日)感染症対策に資する免疫研究の講義を行った。[高橋宜聖]
5. 国立感染症研究所感染症公開講座(10月12日)感染と宿主免疫に関する講義を行った。[高橋宜聖]
6. 国立感染症研究所感染症公開講座(2月22日)感

染症治療薬開発に関する講義を行った。[渡士幸一]

7. 東京理科大学理工学部(7月12日、19日)分子病態学の講義を行った。[渡士幸一]
8. 杏林大学医学部(11月12日、12月3日)ウイルス学特論、ウイルス学各論の講義を行った。[渡士幸一]
9. 名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程(7月7日)の講義を行った。[五十川正記]
10. 肝臓学会 School of Hepatology(9月11日)で肝と免疫学に関する講義を行った。[五十川正記]
11. 名古屋市立大学医学部(1月13日、2月8日)でウイルス学講義を行った。[五十川正記]

## 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。令和3年度の使用実績は、496回、1617.1時間であった。

[泉山枝里子(非常勤職員)、小野寺大志、高橋宜聖]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

1. 欧文発表
  - 1). Shinada K, Sato T, Moriyama S, Adachi Y, Shinoda M, Ota S, Morikawa M, Mineshita M, Matsumura T, Takahashi Y, Shinkai M. Longitudinal analysis of neutralizing potency against SARS-CoV-2 in the recovered patients after treatment with or without Favipiravir. *Viruses*. 2022 Mar 24;14(4):670. doi: 10.3390/v14040670.
  - 2). Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara

- H, Ken M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants *Med (N Y)*. 2022 Mar 4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006. Online ahead of print.
- 3). Taki Y, Watanabe S, Sato'o Y, Tan XE, Ono HK, Kiga K, Aiba Y, Sasahara T, Azam AH, Thitianapakorn K, Veerananarayanan S, Li FY, Zhang Y, Kawaguchi T, Hossain S, Maniruzzaman, Hu DL, Cui L, The Association Between Onset of Staphylococcal Non-menstrual Toxic Shock Syndrome With Inducibility of Toxic Shock Syndrome Toxin-1 Production. *Front Microbiol.* 13:765317. 2022 Mar. doi: 10.3389/fmicb.2022.765317
  - 4). Watashi K. Open collaborative framework providing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection cell culture assays for accelerating drug development. *Translat Regulat Sci* 3(3): 112-114 (2021) doi: 10.33611/trs.2021-023
  - 5). Yato K, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Suzuki R. Induction of neutralizing antibodies against hepatitis C virus by a subviral particle-based DNA vaccine. *Antiviral Res.* 199: 105266, 2022 Mar. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105
  - 6). Kamisuki S, Shibasaki H, Ashikawa K, Kanno K, Watashi K, Sugawara F, Kuramochi K. Determining the absolute configuration of vanitaracin A, an anti-hepatitis B virus agent. *J Antibiot (Tokyo)*, 75(2): 92-97, 2022 Feb. doi: 10.1038/s41429-021-00496-1
  - 7). Kikuchi M, Sawabe M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshioka K, Tanaka J, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Development of an intervention system for linkage-to-care and follow-up for hepatitis B and C virus carriers. *Hepatol Int.* 16(1): 68-80, 2022 Feb. doi: 10.1007/s12072-021-10269-5
  - 8). Kotaki R, Adachi Y, Moriyama S, Onodera T, Fukushi S, Nagakura T, Tonouchi K, Terahara K, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Shinkai M, Oba K, Nakamura-Uchiyama F, Shimizu H, Suzuki T, Matsumura T, Isogawa M, Takahashi Y. SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B-cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Sci Immunol.* 2022 Feb 3:eabn8590. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8590.
  - 9). Ota R, Karasawa D, Oshima M, Watashi K, Shimasaki N, Nishii Y, Asymmetric total synthesis of four bioactive lignans using donor-acceptor cyclopropanes and bioassay of (-)- and (+)-niranthin against hepatitis B and influenza virus, *RSC Adv.* 12(8): 4635–4639, 2022, Feb. .doi: 10.1039/d2ra00499b
  - 10). Tsunetsugu-Yokota Y, Ito S, Adachi Y, Onodera T, Kageyama T, Takahashi Y. Saliva as a useful tool for evaluating upper mucosal antibody response to influenza. *PLoS One.* 2022 Feb 7;17(2):e0263419. doi: 10.1371/journal.pone.0263419. eCollection 2022.
  - 11). Hayashi S, Isogawa M, Kawashima K, Ito K, Chuaypen N, Morine Y, Shimada M, Higashi-Kuwata N, Watanabe T, Tangkijvanich P, Mitsuya H, Tanaka Y. Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application. *Sci Rep.* 2022 Feb 8;12(1):2133. doi: 10.1038/s41598-022-05882-9.
  - 12). Inoue T, Funatsu Y, Ohnishi M, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka M, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Iio E, Nakagawa H, Suzuki Y, Matsuura K, Fujiwara K, Nakajima A, Yoshiji H, Nakayama J, Tanaka Y. Bile acid dysmetabolism in the gut-microbiota-liver axis under hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2022 Jan;42(1):124-134. doi: 10.1111/liv.15041.
  - 13). Murae M, Shimizu Y, Yamamoto Y, Kobayashi A, Houru M, Inoue T, Irie T, Gemba R, Kondo Y, Nakano Y, Miyazaki S, Yamada D, Saitoh A, Ishii I, Onodera

- T, Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M, Noguchi K. The function of the SARS-CoV-2 spike protein is impaired by mutation in cysteine-488 and by thiol-reactive N-acetyl-cysteine and glutathione. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jan 29;597:30-36. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.106. Online ahead of print.
- 14). Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thi Thu Hau T, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park E.-S., Maeda K, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal vaccine-induced CD8+ T-cell responses. *Cell Rep Med*. 2022 Jan 19;3(2):100520. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100520.
- 15). Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H, Fujita T, Naruse H, Hata T, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Murakami T, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Kondo M, Iwata M, Saito K. Antibody responses to BNT162b2 vaccination in Japan: Monitoring vaccine efficacy by measuring IgG antibodies against the receptor binding domain of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr*. 2022 Jan 19;e0118121. doi: 10.1128/spectrum.01181-21.
- 16). Miyakawa K, Nishi M, Ogawa M, Matsunaga S, Sugiyama M, Nishitsuji H, Kimura H, Ohnishi M, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Ryo A, Galectin-9 restricts hepatitis B virus replication via p62/SQSTM1-mediated selective autophagy of viral core proteins. *Nat Commun*. 13(1): 531, 2022 Jan. doi: 10.1038/s41467-022-28171-5
- 17). Nishiuchi K, Ohashi H, Nishioka K, Yamasaki M, Furuta M, Mashiko T, Tomoshige S, Ohgane K, Kamisuki S, Watashi K, Kuramochi K. Synthesis and Antiviral Activities of Neoechinulin B and Its Derivatives. *J Nat Prod*. 85(1): 284-291, 2022,Jan. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c011
- 18). Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, Aizaki H, Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M. Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2022 Jul;142(7):1793-1803.e11. doi: 10.1016/j.jid.2021.12.019. Epub 2021 Dec 28.
- 19). Baudi I, Kawashima K, Isogawa M. HBV-Specific CD8+ T-Cell Tolerance in the Liver. *Front Immunol*. 2021, 12(721975), doi:10.3389/fimmu.2021.721975.
- 20). Hayashi T, Murakami K, Hirano J, Fujii Y, Yamaoka Y, Ohashi H, Watashi K, Estes MK, Muramatsu M. Dasabuvir Inhibits Human Norovirus Infection in Human Intestinal Enteroids. *mSphere*. 2021 Dec 22;6(6):e0062321. doi: 10.1128/mSphere.00623-21. Epub 2021 Nov 3.
- 21). Hijikata A, Shionyu-Mitsuyama C, Nakae S, Shionyu M, Ota M, Kanaya S, Hirokawa T, Nakajima S, Watashi K, Shirai T, Evaluating cepharanthine analogues as natural drugs against SARS - CoV - 2. *FEBS Open Bio*. 2022 Jan;12(1):285-294. doi: 10.1002/2211-5463.13337. Epub 2021 Dec 9.
- 22). Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, Wang P, Moriyama S, Sax N, Ono C, Yamanaka A, Adachi Y, Onodera T, Sato T, Shinkai M, Suzuki R, Matsuura Y, Hashii N, Takahashi Y, Inoue T, Yamashita K, Kurosaki T. Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses. *J Exp Med*. 2021 Dec 6;218(12):e20211003. doi: 10.1084/jem.20211003. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623376
- 23). Lu X, Hosono Y, Nagae M, Ishizuka S, Ishikawa E, Motooka D, Ozaki Y, Sax N, Maeda Y, Kato Y, Morita T, Shinnakasu R, Inoue T, Onodera T, Matsumura T, Shinkai M, Sato T, Nakamura S, Mori S, Kanda T,

- Nakayama EE, Shioda T, Kurosaki T, Takeda K, Kumanogoh A, Arase H, Nakagami H, Yamashita K, Takahashi Y, Yamasaki S. Identification of conserved SARS-CoV-2 spike epitopes that expand public cTfh clonotypes in mild COVID-19 patients. *J Exp Med.* 2021 Dec 6;218(12):e20211327. doi: 10.1084/jem.20211327.
- 24). Makino A, Shibata T, Nagayasu M, Hosoya I, Nishimura T, Nakano C, Nagata K, Ito T, Takahashi Y, Nakamura S. RSV infection-elicited high MMP-12-producing macrophages exacerbate allergic airway inflammation via increased neutrophil infiltration *iScience*, 2021 Oct 2;24(10):103201. doi: 10.1016/j.isci.2021.103201.
- 25). Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M, NTCP Oligomerization Occurs Downstream of NTCP-EGFR Interaction during Hepatitis B Virus Interaction, *J Virol.* 95(24):e0093821, 2021 Oct. doi:10.1128/jvi.00938-21
- 26). Zhuang X, Tsukuda S, Wrensch F, Wing PAC, Schilling M, Harris JM, Borrmann H, Morgan SB, Cane JL, Maily L, Thakur N, Conceicao C, Sanghani H, Heydmann L, Bach C, Ashton A, Walsh S, Tan TK, Schimanski L, Huang KA, Schuster C, Watashi K, Hinks TSC, Jagannath A, Vausdevan SR, Bailey D, Baumert TF, McKeating JA. The circadian clock component BMAL1 regulates SARS-CoV-2 entry and replication in lung epithelial cells. *iScience.* 24(10): 103144, 2021. doi: 10.1016/j.isci.2021.103144
- 27). Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity.* 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015.
- 28). Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. *Immunity.* 2021 Aug 24:S1074-7613(21)00359-9. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.025. Online ahead of print.
- 29). Anzurez A, Naka I, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa. Association of HLA-DRB1\*09:01 with severe COVID-19. *HLA.* 2021 Jul;98(1):37-42. doi: 10.1111/tan.14256.
- 30). Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, Wakae K, Sugiyama M, Tsuge M, Ito M, Watashi K, El Kassas M, Kato T, Murayama A, Suzuki T, Chayama K, Shimotohno K, Muramatsu M, Aly HH, Wakita T. MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter. *J Virol.* 95(15): e00767-21, 2021, July..doi: 10.1128/JVI.00767-21
- 31). Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, Kohno S, Miyazaki Y, Morimoto S, Nakaoka S, Koizumi Y, Asai Y, Aihara K, Watashi K, Thompson RN, Shibuya K, Fujiu K, Perelson AS,

- Iwami S, Wakita T. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med.* 18(7): e1003660, 2021.July..doi: 10.1371/journal.pmed.1003
- 32). Jeong YD, Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Bento AI, Fujita Y, Jung IH, Aihara K, Watashi K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S, Ajelli M. Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. *Elife.* 10: e69340, 2021,July.doi: 10.7554/elife.69340
- 33). Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. *PLoS One.* 2021 Jul 13;16(7):e0254640. doi: 10.1371/journal.pone.0254640.
- 34). Ejima K, Kim KS, Ludema C, Bento AI, Iwanami S, Fujita Y, Ohashi H, Koizumi Y, Watashi K, Aihara K, Nishiura H, Iwami S. Estimation of the incubation period of COVID-19 using viral load data. *Epidemics.* 2021 Jun;35:100454. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100454. Epub 2021 Mar 15.
- 35). Ono-Ohmachi A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H. Effector memory CD4<sup>+</sup>T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance. *Mucosal Immunol.* 2021 Jul 29. doi: 10.1038/s41385-021-00434-2.
- 36). Miyauchi K, Adachi Y, Tonouchi K, Yajima T, Harada Y, Fukuyama H, Deno S, Iwakura Y, Yoshimura A, Hasegawa H, Yugi K, Fujii SI, Ohara O, Takahashi Y, Kubo M. Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signalling in B cells. *Nat Commun.* 2021 Jun 18;12(1):3789. doi: 10.1038/s41467-021-24090-z.
- 37). Gailhouste L, Sudoh M, Qin XY, Watashi K, Wakita T, Ochiya T, Matsuura T, Kojima S, Furutani Y. Epigenetic reprogramming promotes the antiviral action of IFN $\alpha$  in HBV-infected cells. *Cell Death Discov.* 7(1): 130, 2021 Jun. doi: 10.1038/s41420-021-00515-y.
- 38). J Nakajima S, Watashi K, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Tamura N, Hattori S, Maeda K, Mitsuya H, Yasutake Y, Toyoda T, Biochemical and Structural Properties of Entecavir-Resistant Hepatitis B Virus Polymerase with L180M/M204V Mutations. *J Virol.* 95, e02401-20, 2021.Jun.doi: 10.1128/JVI.02401-20
- 39). Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Sustainable antiviral efficacy of rejuvenated HIV-specific cytotoxic T lymphocytes generated from induced pluripotent stem cells. *J. Virol.* 96(6), e0221721, 2022. doi: 10.1128/jvi.02217-21.
- 40). Morokuma K, Matsumura T, Yamamoto A, Sakai A, Hifumi T, Ato M, Takahashi M. Evaluation of the stability of Yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) equine antivenom after 20 years storage. *Trop Biomed.* 2021 Jun 30;38(2):111-118. doi: 10.47665/tb.38.2.042.
- 41). Zheng X, Guo R, Liu Q, Wakae K, Watanabe N, Fukano K, Que L, Li Y, Aly HH, Watashi K, Suzuki R, Murayama A, Kato T, Aizaki H, Wakita T, Huang X, Yan Y, Song SJ, Muramatsu M. Identification of natural compounds extracted from crude drugs as novel inhibitors of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 567: 1-8, 2021 Jun. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.094.
- 42). Zhou Y, Qiu W, Wang Y, Wang R, Takano T, Li X, Zhu Z, Nakajima-Adachi H, Tanokura M, Hachimura S, Miyakawa T.  $\beta$ -Elemene suppresses obesity-induced imbalance in the microbiota-gut-brain axis.

- Biomedicines*. 2021 Jun 22;9(7):704. doi: 10.3390/biomedicines9070704.
- 43). Baudi I, Isogawa M, Moalli F, Onishi M, Kawashima K, Ishida Y, Tateno C, Sato Y, Harashima H, Ito H, Ishikawa T, Wakita T, Iannacone M, Tanaka Y. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen. *PLoS Pathog*. 2021, 17(5), e1009228, doi:10.1371/journal.ppat.1009228.
- 44). Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative analysis of antigen-specific anti-SARS-CoV-2 antibody isotypes in COVID-19 patients. *J. Immunol*. 2021 May 15;206(10):2393-2401. doi: 10.4049/jimmunol.2001369. Epub 2021 May 3. PMID: 33941657
- 45). Terahara K, Iwabuchi R, Tsunetsugu-Yokota Y. Perspectives on non-BLT humanized mouse models for studying HIV pathogenesis and therapy. *Viruses*. 13(5), 776, 2021. doi: 10.3390/v13050776.
- 46). Hosogaya N, Miyazaki T, Fukushige Y, Takemori S, Morimoto S, Yamamoto H, Hori M, Kurokawa T, Kawasaki Y, Hanawa M, Fujii Y, Hanaoka H, Iwami S, Watashi K, Yamagoe S, Miyazaki Y, Wakita T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S; Nelfinavir Study Group. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. *Trials*. 2021 Apr 28;22(1):309. doi: 10.1186/s13063-021-05282-w.
- 47). Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim K.S, Nomura T, Suzuki Tat, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki Tad, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating J.A, Wakita T, Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment, *iScience*. 24(4):102367, 2021 Apr. doi: 10.1016/j.isci.2021.102367
- 48). Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K, Mefloquine, a Potent anti-Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) drug as an entry inhibitor in vitro, *Front Microbiol*. 12:651403, 2021 Apr. doi: 10.3389/fmicb.2021.651403
- 49). Wing PAC, Keeley TP, Zhuang X, Lee JY, Prange-Barczynska M, Tsukuda S, Morgan SB, Harding AC, Argles ILA, Kurlekar S, Noerenberg M, Thompson CP, Huang KA, Balfe P, Watashi K, Castello A, Hinks TSC, James W, Ratcliffe PJ, Davis I, Hodson EJ, Bishop T, McKeating JA. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. *Cell Rep*. 35(3): 109020, 2021 Apr. doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020
2. 和文発表
- 1). 塩野谷果歩、渡士幸一: HBV 培養細胞系を利用したウイルス侵入メカニズムの解析と創薬研究の進展、医学のあゆみ、281(3): 243-246、2022
  - 2). 松村 隆之、五十川 正記、高橋 宜聖. COVID-19と宿主免疫応答. 病理と臨床. 39(12):1190-1198, 2021.
  - 3). 渡士幸一: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療薬へのアプローチ、生体の科学、72(4): 285-288、2021
  - 4). 五十川 正記、松村 隆之、高橋 宜聖. COVID-19における自然免疫と獲得免疫. 呼吸器内科. 40(4):427-431, 2021.
  - 5). 渡士幸一: COVID-19 治療薬の探索、感染・炎症・免疫、51(1): 64-66、2021
  - 6). 森山 彩野、高橋 宜聖. BD FACSsymphony S6 を用いた抗原特異的 B 細胞ソーティング. 新世代フローサイトメトリー活用スタンダード(羊土社). 2021 年

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1). Watashi K. HBV entry and its application to drug development. ISVHLD Global Hepatitis Summit 2021 (台北/オンライン 6月)
- 2). Watashi K. Recent progress in HBV entry. APASL 2022(ソウル/オンライン 3月)
- 3). Isogawa M., Onishi M, Kawashima K, Baudi I, and Tanaka Y. Hypernutrition exacerbates chronic hepatitis B and facilitates HCC development in association with type I interferon signaling activation. ISVHLD Global Hepatitis Summit 2021 (台北/オンライン 6月)
- 4). Isogawa M. T cell responses against HBV. APASL 2022 (ソウル/オンライン 3月)

### 2. 国内学会

- 1). 阿戸学, 松村隆之. 本邦の細菌感染症に対する抗体医薬の現状と未来. 第 95 回日本細菌学会総会 (オンライン 3月)
- 2). 本田尚子, 佐藤法仁, 中山真彰, 松村隆之, 関塚剛史, 黒田誠, 阿戸学, 小林和夫, 石井孝司, 大原直也. Streptomycin dependent Mycobacterium bovis BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene. 第 95 回日本細菌学会総会(オンライン 3月)
- 3). 大嶋美月, 岩本将士, 大橋啓史, 倉持幸司, 村松正道, 渡土幸一. 2022 年. 新型コロナウイルス及び B 型肝炎ウイルス感染実験系を用いた抗ウイルス材評価への応用, 化学工学会第 87 回年会 (オンライン 3月)
- 4). Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2022 年. 新規作用機序により B 型肝炎ウイルス感染を阻害する酸化ステロール合成誘導体の同定. 日本薬学会第 142 年会(オンライン 3月)
- 5). Takahashi Y. SARS-CoV-2 immunity following natural infection and vaccination. 日本免疫学会 50 周年記念シンポジウム 2021 年 12 月 9 日 (奈良 12月)
- 6). Isogawa M., Terahara K., Adachi Y., Tonouchi K.,

- Moriyama S., Iwabuchi R., Takano T., Nishiyama A., Sun L., Onodera T., Matsumura T., Takahashi Y. Durable and diverse memory T cell responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会(奈良 12月)
- 7). Takano T., Matsumura T., Adachi Y., Moriyama S., Tonouchi K., Takahashi Y. Human innate immunity behind antibody responses following BNT162b2 mRNA vaccination. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会(奈良 12月)
  - 8). Matsumura T., Takano T., Adachi Y., Terahara K., Moriyama S., Onodera T., Nishiyama A., Takahashi Y. Myeloid cell dynamics predict clinical outcome of severe COVID-19. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会(奈良 12月)
  - 9). Adachi Y., Moriyama S., Tonouchi K., Takahashi Y. Dissecting temporal maturation of cross-neutralizing memory B cell responses against SARS-CoV-2 variants. 第 50 回日本免疫学会学術集会(奈良 12月)
  - 10). 中嶋章悟, 大橋啓史, 竹田誠, 渡土幸一. 2021 年. 新型コロナウイルス感染細胞実験を用いたハイスループット化合物スクリーニング系の構築. 第 44 回日本分子生物学会年会(横浜 12月)
  - 11). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスの変異と免疫 第 35 回日本エイズ学会学術集会 2021 年 11 月 21 日 (東京 11月)
  - 12). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスへの抗体の進化 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 2021 年 11 月 17 日 (神戸 11月)
  - 13). 塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若奈, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆宇, 渡土幸一. 2021 年, 抗マラリア薬メフロキンの強力な新型コロナウイルス感染阻害活性, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, (神戸/オンライン開催 11月)
  - 14). 大橋啓史, Feng Wang, Frank Stappenbeck, 土本佳奈, 小林ちさ, 佐宗若奈, 片岡紀代, 山崎雅子, 倉持幸司, 村松正道, 鈴木忠樹, Camille Sureau, 竹



- 田誠, 脇田隆宇, Farhad Parhami, 渡士幸一, 2021年, 新型コロナウイルスの RNA 複製を阻害する新規酸化ステロールの同定, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, (神戸/オンライン開催 11月)
- 15). 岩本将士, 柴田ゆき野, 川崎純菜, 小嶋将平, Yung-Tsung Li, 岩見真吾, 村松正道, Hui-Lin Wu, 和多和宏, 朝長啓造, 渡士幸一, 堀江 真行. 新規デルタウイルスの同定と性状解析により明らかとなったデルタウイルス伝播戦略の多様性について. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸/オンライン 11 月)
  - 16). Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2021 年. Identification of an oxysterol derivative that inhibits HBV infection by interrupting NTCP oligomerization. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸/オンライン 11 月)
  - 17). Yamasaki M, Ohashi H, Nishiuchi K, Muramatsu M, Kamisuki S Kuramochi K, Watashi K. Neoechinulin B and its derivatives, a potent antiviral agents against hepatitis C virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸/オンライン 11 月)
  - 18). 佐々木裕明, 宮田順之, 宮崎和人, 吉村幸浩, 松村隆之, 立川夏夫. 新型コロナウイルス感染症の予後予測因子としての入院時 RNA 血症の重要性. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 (東京 10 月)
  - 19). 高橋宜聖. COVID-19 から見えたヒト免疫応答の特性 第 32 回日本生体防御学会学術総会 2021 年 9 月 7 日 (オンライン 9 月)
  - 20). 渡士幸一. 新興感染症に対する治療薬の探索. つくば会議 2021「若者よコロナに挑めー研究者と高校生・大学生によるトークセッション」(オンライン 9 月)
  - 21). 渡士幸一, 村松正道, 脇田隆宇. 感染受容体 NTCP の多量体化を標的とした新規 B 型肝炎ウイルス感染阻害戦略. 第 57 回日本肝臓学会総会 (札幌/オンライン 6 月)
  - 22). 高橋宜聖. 新型コロナウイルス感染症の変異株の現状と課題第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会 2021 年 5 月 8 日 (横浜 5 月)
3. 研究会・講演会
    - 1). 渡士幸一. 新型コロナウイルス感染症治療薬をもとめて. Hisamitsu ONLINE EXPO 2021 (オンライン 5 月)
    - 2). 渡士幸一. 新型コロナウイルス感染症治療薬の探索と今後へ向けて. 第 19 回富士フィルム和光純薬ウェブ受託セミナー (オンライン 12 月)
    - 3). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスの免疫プロファイリング研究とその応用 第 5 回 Translational and Regulatory Sciences シンポジウム--第 2 回 AMED 新型コロナウイルス感染症対策関連研究開発事業の成果報告会-- 2022 年 1 月 13 日 (オンライン 1 月)
    - 4). 森山彩野. 変異型 SARS-CoV-2 ウイルスに対応可能な治療用中和抗体の開発 第 5 回 Translational and Regulatory Sciences シンポジウム--第 2 回 AMED 新型コロナウイルス感染症対策関連研究事業の成果報告会-- 2022 年 1 月 13 日 (オンライン 1 月)
    - 5). 五十川正記. B 型肝炎と免疫. Hepatitis and Immunology Forum (オンライン 2 月)
  4. 知的財産権の出願・登録状況
    - 1). SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する抗体 出願日 2021 年 6 月 7 日. 出願番号 2021-95397
    - 2). 感染症治療薬. 出願日 2021 年 8 月 13 日 出願番号 2021-131872
    - 3). タマサキツヅラフジ由来アルカロイド含有製剤 出願日 2021 年 11 月 17 日. 出願番号 2021-186784
    - 4). 抗 SARS-CoV-2 ウイルス活性を有するペプチド、およびそれを含む COVID-19 の予防的または治療的処置に有用な治療用化合物 出願日:2021 年 11 月 26 日. 出願番号 2021-192510