

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月18日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390134

研究課題名（和文） 粘膜免疫によって誘導される亜型間交差反応性抗体の解析

研究課題名（英文） Studies on cross-reactive antibodies to multiple subtypes of influenza virus hemagglutinin induced by mucosal immunization

研究代表者

高田 礼人 (TAKADA AYATO)

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授

研究者番号：10292062

研究成果の概要（和文）：現行の注射によるインフルエンザワクチンは、ヘマグルチニン(HA)に対する血中IgG抗体の産生を誘導するが、呼吸器でのウイルスの初感染を阻止できない。また、異なるHA亜型のウイルスに対して効果がない。本研究では、マウスの鼻腔内に不活化インフルエンザウイルスを投与すると、複数の亜型のウイルスに結合する交差反応性抗体が誘導されることが明らかになった。さらに、これらの抗体による亜型間交差感染阻害効果には、粘膜免疫で誘導されるIgA抗体が重要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Currently used parenteral influenza vaccines induce serum IgG antibody response against hemagglutinin (HA), but do not protect primary infection in the respiratory tissues. In addition, vaccine-induced antibodies are not cross-reactive to viruses with different HA subtypes from that of vaccine strains. In this study, we found that intranasal immunization of mice with inactivated influenza viruses induced antibodies cross-reactive to multiple HA subtypes. Furthermore, it was suggested that IgA antibodies associated with mucosal immunity played an important role in heterosubtypic inhibition of virus replication.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：感染防御・ワクチン

## 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザAウイルスはヒトを含む多くの哺乳類および鳥類に感染する病原体であり、本ウイルスの感染による疾病は重要な人獣共通感染症の一つである。ヒトおよび動物に用いられている現行の注射による不活化ワクチンは、中和抗体の標的であるウイル

ス糖蛋白質、ヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)、に対する血中抗体の産生を誘導することを目的としてきた。しかし、現行の不活化ワクチンはウイルスの侵入門戸である粘膜の免疫応答を誘導しないので、重症化を防ぐのみであり、粘膜組織でのウイルスの初感染を阻止できない。また、ウイル

スの抗原変異に対応してワクチン株を変えなければならないという問題もある。さらに、現在ヒトに流行している季節性インフルエンザウイルスとは異なる HA 亜型のウイルスによる「新型インフルエンザ」のパンデミック（世界的大流行）が起こった場合、現行のワクチンは全く無効である。本研究は、それら諸問題を解決し、インフルエンザに対する新規予防・治療法を開発するための基盤研究である。

インフルエンザウイルスの亜型とは HA(16種類)および NA(9種類)の抗原性によって決定される血清型であるので、抗ウイルス血清(主に IgG が含まれる)を用いた赤血球凝集試験および通常の中和試験において異なる亜型間で交差反応しないことを指標に分類されている。よって、亜型間で共通の中和エピソードは殆ど存在しないと考えられてきた。

しかし申請者は、インフルエンザウイルス不活化全粒子ワクチンをマウスの粘膜(鼻腔内)に投与し、粘膜免疫応答を誘導すると、HA および NA 亜型が異なるウイルスに対しても感染防御効果が認められることを世界に先駆けて見出した。このような効果は、注射によるワクチン接種では認められなかった。この亜型間交差感染防御には細胞障害性 T 細胞の誘導は必須ではなかったことから、粘膜免疫を刺激することによって誘導される亜型間交差反応性抗体による可能性が推測された。

## 2. 研究の目的

本研究では、亜型間で交差反応性を有する抗体に着目し、通常ウイルス中和試験では検出できない「細胞内または細胞表面で起こる中和」による亜型間交差中和反応の存在を明らかにすることを目的とした。

抗体によるウイルス感染性中和メカニズムとして、血液、組織液あるいは粘液中でウイルスに結合し、その細胞侵入を阻害する「細胞外中和」、細胞表面でウイルスの粒子形成・出芽を阻害する「細胞表面中和」および感染細胞内で新しく合成されたウイルス蛋白質の機能を阻害する「細胞内中和」が知

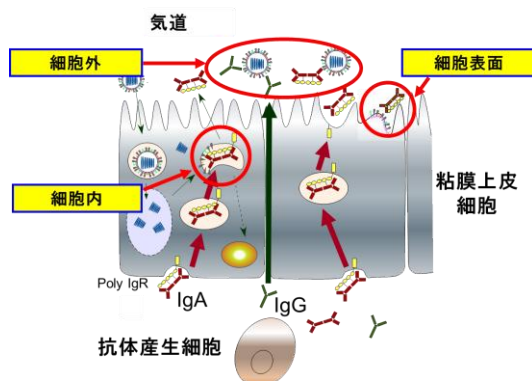


図1 抗体によるウイルス感染性中和のメカニズム  
られている(図1)。

細胞外中和と細胞表面中和は、IgG および IgA 抗体の両方が担うと考えられるが、細胞内中和は粘膜上皮細胞内を小胞輸送によって通過することが出来る IgA 特有の機能である。通常の中和試験とは、このうち「細胞外中和」のみを検出する方法である。

本研究では、不活化ワクチンの鼻腔内投与によって粘膜免疫応答を誘導して得られる抗体と、同様のワクチンを皮下接種して得られる抗体を詳細に比較し、認識するエピソード、クラス、交差反応性における相違を明らかにし、さらに、それらの抗体を用いて、通常の中和試験では検出できない細胞内中和または細胞表面中和現象がインフルエンザウイルスの亜型間交差感染防御免疫に関わっているか否かを検証した。

## 3. 研究の方法

(1) マウス抗血清およびモノクローナル抗体の作出

BALB/c マウスの鼻腔内または皮下にフォルマリンで不活化した様々な HA 亜型のインフルエンザウイルスを 2-3 週間間隔で 3 回接種し、免疫血清を得た。また、免疫したマウスの脾臓を用いて、定法に従いハイブリドーマを作出した。HA 特異的モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを、精製ウイルス抗原を用いた酵素抗体法 (ELISA) でスクリーニングした。

(2) 抗体の特性解析・比較

作出した抗血清中の抗体またはモノクローナル抗体について、亜型の異なる複数の HA と反応するものを(亜型間交差反応性抗体) ELISA で解析した。抗体の特異性、交差反応性、交差中和活性等を指標に、不活化ウイルスワクチンを鼻腔内に投与した場合と皮下に接種した場合の違いを解析した。

(3) 抗体のクラススイッチ

これまでに得られた亜型間交差反応性中和抗体 S139/1 (IgG) を産生するハイブリドーマの限界希釈クローニング法を繰り返し、自発的なクラススイッチにより IgA 抗体産生細胞に分化させてクローニングをする手法によって、もとの IgG 抗体と同一の特異性を有する IgA 抗体を得た。

(4) 細胞表面中和活性の測定

培養細胞を用いた通常の中和試験によって中和活性(細胞外中和)が認められない抗体に関して、細胞表面中和活性を測定した。ウイルスを、単層培養した MDCK 細胞に感染させ、1 時間吸着後、得られた抗体を含む寒天培地を重層した。2-3 日後に形成された Plaque の数およびサイズを計測した。また、IgA と IgG 抗体との相違を解析した。

(5) エスケープミュータントの選択およびエピトープ (アミノ酸) の同定

様々な HA 亜型間で交差反応性を示し、かつ中和活性 (細胞外中和, 細胞内中和および細胞用面中和のいずれか) の認められた抗体に関して, 抗体の存在下でウイルスを細胞で Plaque 形成させることによってエスケープミュータントをクローニングした。エスケープミュータントの HA の遺伝子およびアミノ酸配列を決定し, 親株と比較することによって変異したアミノ酸を同定した。

#### 4. 研究成果

(1) 亜型間交差反応性モノクローナル抗体の解析

不活化ワクチンを鼻腔内に投与して, 粘膜免疫応答を誘導したマウスから得られた, 亜型間交差反応性モノクローナル抗体 (S139/1) のエピトープを解析した。エスケープミュータントには, 153, 158 または 193 番目のアミノ酸に変異が認められた。また, これらのアミノ酸が, リジン (156 番目), グリシン (158 番目), セリンまたはスレオニン (193 番目) であるときに高い結合性を示すことが分かった (図 2)。抗体と HA の結合構

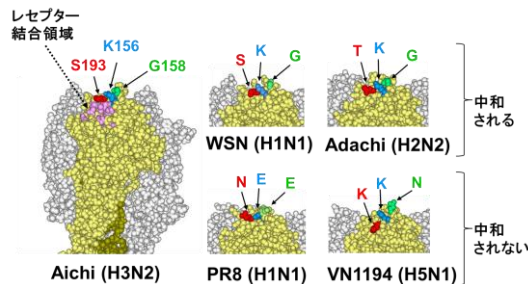


図2 S139/1のエピトープ解析

造の X 線解析によって, この抗体の CDR 領域が HA のレセプター結合ポケットに埋まるようにして結合し, ウイルスのレセプター結合を阻害することによって感染性を中和していることが明らかになった。さらに, Fab のみの中和活性が IgG よりも顕著に低いことより, IgG 分子の 2 価の結合による Avidity が中和活性に重要であることが示唆された。

また, 作出したその他のモノクローナル抗体の中には, 結合試験 (ELISA) では複数の HA 亜型に交差反応性を示すが, 通常の中和試験 (細胞外中和) では亜型間で交差反応しない抗体が存在した。これらの抗体が細胞内あるいは細胞表面でウイルスの感染性を中和する可能性が考えられた。

(2) マウス抗血清中に誘導された亜型間交差反応性抗体の解析

インフルエンザウイルスに対する獲得免疫の主力である抗 HA 抗体に着目し, 不活化ウ

イルスの接種によって誘導される抗体が免疫原とは異なる亜型の HA に対して結合性を有するか否かを ELISA で評価した。また, 不活化ウイルスの投与経路 (皮下および経鼻) の違いによる交差反応性の比較も行った。

免疫原として 6 種類の HA 亜型 (H1, H3, H5, H7, H9 および H13) を選択し, ホルマリンで不活化したウイルスをマウスの皮下または経鼻接種 (100  $\mu$ g/head) した。血清, 鼻腔洗浄液および肺胞洗浄液を採取し, 293T 細胞に単独発現させた組換え HA を抗原とした ELISA によって IgG および IgA 抗体の交差結合性を評価した。

誘導された HA 特異的抗体は, IgA および IgG いずれも複数の異なる亜型の HA に交差結合性を示した。交差結合性を示した亜型のほとんどは, 免疫原として用いたウイルスの HA 亜型と系統樹上で近縁であった。代表例 (H9 ウイルスで経鼻免疫したマウスの抗体) を図 3 に示す。経鼻および皮下接種両群間では,

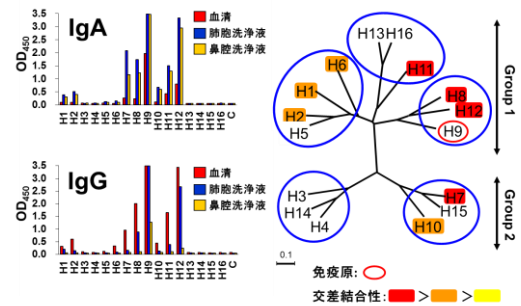


図3 H9ウイルス免疫マウスに誘導されたHA亜型間交差反応性抗体

誘導される抗体の交差する亜型の範囲に差は認められなかった。IgG は経鼻接種群よりも皮下接種群で比較的多く誘導されたが, IgA は経鼻接種群でのみ誘導が認められた。血清中の抗体の通常の中和活性 (細胞外中和) は免疫原と同じ亜型のウイルス株に対してのみ認められた (図 4: H9 免疫マウス)。

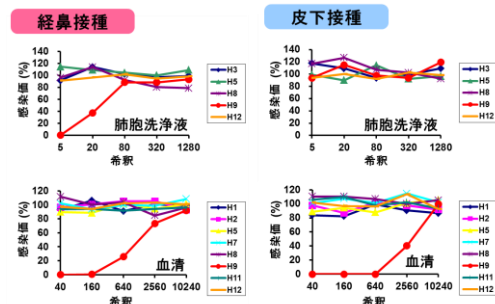


図4 H9ウイルス免疫マウス肺胞洗浄液および血清中の抗体の中和 (細胞外) 活性

これは, 誘導された亜型間交差反応性抗体が異なる HA 亜型のウイルス粒子表面の HA に結合しても, 細胞への侵入を阻止しないことを示している。すなわち, これらの抗体は異なる HA 亜型のウイルスに対しては, 通常の中和活性 (細胞外) を持たなかった。



一方、ウイルスを細胞に吸着させた後にこれらの抗体（肺胞洗浄液）存在下で増殖させると、ELISA で抗体の交差結合が認められた HA 亜型のウイルス (H12) に対してブラック形成の抑制が認められた (図 5: H9 免疫マウス)。一方、ELISA で結合性が認められなかったウ

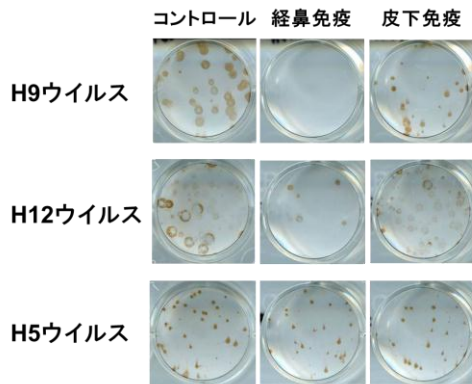


図5 H9ウイルス免疫マウス肺胞洗浄液中の抗体の中和(細胞表面)活性

イルス (H5) では、このような抑制効果は認められなかった。これらの結果は、ウイルスの出芽あるいは粒子形成過程が細胞表面に存在する交差反応性抗体によって抑制された (細胞表面中和) ことを示唆している。またこの抑制効果は、経鼻免疫を行った群でのみ顕著に認められたことから、IgA が細胞表面における中和活性に主な役割を担っていることが示唆された。

#### (3) モノクローナル抗体を用いた細胞内中和活性測定系の確立

亜型間交差反応性中和抗体 S139/1 (IgG) を産生するハイブリドーマの自発的なクラススイッチにより IgA 抗体産生細胞に分化させ、もとの IgG 抗体と同一の特異性を有する IgA 抗体 (S139A) を得た。本抗体セットを用いて、ニトロセルロース膜上に単層培養したヒト呼吸器細胞を通過する抗体量を測定したが、細胞間隙を完全にふさぐことが出来ず、細胞内を通過する抗体の定量および IgA と IgG の比較が出来なかった。今後、pIg レセプターを発現する MDCK 細胞を確立し、再検討する。

#### (4) 今後の展望

本研究によって、粘膜免疫の誘導によるインフルエンザ亜型間交差感染防御のメカニズムが明らかになり、交差反応性抗体応答を優位に誘導する方法が開発されれば、新型ウイルスが出現した際にも、亜型の異なるウイルス株を用いたワクチンでも効果が期待できる。また、HA の抗原変異に合わせてワクチン株を頻繁に変更しなければならない問題も、交差感染防御免疫が機能すれば、解決できる可能性がある。流行株の HA 亜型に関わ

らず、感染防御免疫を誘導できる免疫法が開発されれば、それは究極のインフルエンザワクチンである。

近年の組換え抗体作出技術の発達によって、ヒト型化 IgG 抗体による疾病治療法が実用化されている。本研究によって、全ての HA 亜型のウイルスに対して中和活性を有するマウスの抗体が得られれば、それをヒト型化することによって万能インフルエンザ抗体療法の開発へつながる可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

- ① Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, Ishijima M, Suzuki Y, Higuchi M, Matsuyama Y, Igarashi M, Nakayama E, Kuroda M, Saijo M, Feldmann F, Brining D, Feldmann H, Takada A (2012) Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of ebola hemorrhagic fever. PLoS One 7(4):e36192. DOI: 10.1371/journal.pone.0036192
- ② Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Suzuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivallier P, Chen LM, Donis RO, Kawaoka Y (2011) Adaptation of a duck influenza A virus in quail. J Virol 86(3):1411-1420. DOI: 10.1128/JVI.06100-11
- ③ Ito K, Igarashi M, Miyazaki Y, Murakami T, Iida S, Kida H, Takada A (2011) Gnarled-trunk evolutionary model of influenza A virus hemagglutinin. PLoS ONE 6(10):e25953. DOI: 10.1371/journal.pone.0025953
- ④ Ichihashi T, Yoshida R, Sugimoto C, Takada A, Kajino K (2011) Cross-protective peptide vaccine against influenza A viruses developed in HLA-A\*2402 human immunity model. PLoS ONE 6(9):e24626. DOI: 10.1371/journal.pone.0024626
- ⑤ Samad RA, Nomura N, Tsuda Y, Manzoor R, Kajihara M, Tomabeche D, Sasaki T, Kokumai N, Ohgitani T, Okamatsu M, Takada A, Sakoda Y, Kida H (2011) A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 influenza virus strain from the influenza virus library conferred protective immunity to chickens against the challenge with antigenically drifted highly pathogenic avian influenza virus. Jpn

- J Vet Res 59(1):23-29.  
[http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/journals/item.php?item=47999&handle=2115\\_44862&jname=117&vname=4434](http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/journals/item.php?item=47999&handle=2115_44862&jname=117&vname=4434)
- ⑥ Kajihara M, Matsuno K, Simulundu E, Muramatsu M, Noyori O, Manzoor R, Nakayama E, Igarashi M, Tomabeche D, Yoshida R, Okamatsu M, Sakoda Y, Ito K, Kida H, Takada A (2011) An H5N1 highly pathogenic avian influenza virus that invaded Japan through waterfowl migration. Jpn J Vet Res 59(2&3):89-100.  
[http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/journals/item.php?item=51814&handle=2115\\_47149&jname=117&vname=4854](http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/journals/item.php?item=51814&handle=2115_47149&jname=117&vname=4854)
- ⑦ Shiozaki T, Iwai A, Kawaoka Y, Takada A, Kida H, Miyazaki T (2011) Requirement of Siva-1 for replication of influenza A virus through apoptosis induction. J Gen Virol 92(Pt 2):315-325.  
 DOI: 10.1099/vir.0.028316-0
- ⑧ Simulundu E, Ishii A, Igarashi M, Mweene AS, Suzuki Y, Hang'ombe BM, Namangala B, Moonga L, Manzoor R, Ito K, Nakamura I, Sawa H, Sugimoto C, Kida H, Simukonda C, Chansa W, Chulu J, Takada A (2011) Characterization of influenza A viruses isolated from wild waterfowls in Zambia. J Gen Virol 92(Pt 6):1416-1427.  
 DOI: 10.1099/vir.0.030403-0
- ⑨ Uchida Y, Kanehira K, Mase M, Takemae N, Watanabe C, Usui T, Fujimoto Y, Ito T, Igarashi M, Ito K, Takada A, Sakoda Y, Okamatsu M, Yamamoto Y, Nakamura K, Kida H, Hiromoto Y, Tsuda T, Saito T (2011) Genetic characterization and susceptibility on poultry and mammal of H7N6 subtype avian influenza virus isolated in Japan in 2009. Vet Microbiol 147(1-2):1-10.  
 DOI: 10.1016/j.vetmic.2010.05.037
- ⑩ Yang J, Yoshida R, Kariya Y, Zhang X, Hashiguchi S, Nakashima T, Suda Y, Takada A, Ito Y, Sugimura K (2010) Characterization of human single-chain antibodies against highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses: Mimotope and Neutralizing Activity. J Biochem 148(4):507-515.  
 DOI: 10.1093/jb/mvq084
- ⑪ Iwai A, Shiozaki T, Kawai T, Akira S, Kawaoka Y, Takada A, Kida H, Miyazaki T (2010) Influenza A virus polymerase inhibits type I interferon induction by binding to interferon {beta} promoter stimulator 1. J Biol Chem 285(42):32064-32074.  
 DOI: 10.1074/jbc.M110.112458
- ⑫ Sakoda Y, Sugar S, Batchluun D, Erdene-Ochir TO, Okamatsu M, Isoda N, Soda K, Takakuwa H, Tsuda Y, Yamamoto N, Kishida N, Matsuno K, Nakayama E, Kajihara M, Yokoyama A, Takada A, Sodnomdarjaa R, Kida H (2010) Characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus strains isolated from migratory waterfowl in Mongolia on the way back from the southern Asia to their northern territory. Virology 406(1):88-94.  
 DOI: 10.1016/j.virol.2010.07.007
- ⑬ Okamatsu M, Tanaka T, Yamamoto N, Sakoda Y, Sasaki T, Tsuda Y, Isoda N, Kokumai N, Takada A, Umemura T, Kida H (2010) Antigenic, genetic, and pathogenic characterization of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from dead whooper swans (Cygnus cygnus) found in northern Japan in 2008. Virus Genes 41(3):351-357.  
 DOI: 10.1007/s11262-010-0530-3
- ⑭ Simulundu E, Mweene A, Tomabeche D, Hang'ombe B, Ishii A, Suzuki Y, Nakamura I, Sawa H, Sugimoto C, Ito K, Kida H, Saiwana L, Takada A (2009) Characterization of H3N6 avian influenza virus isolated from a wild white pelican in Zambia. Arch Virol 154(9):1517-1522.  
 DOI: 10.1007/s00705-009-0467-9
- ⑮ Igarashi M, Ito K, Yoshida R, Tomabeche D, Kida H, Takada A (2010) Predicting the Antigenic Structure of the Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Hemagglutinin. PLoS ONE 5(1):e8553.  
 DOI: 10.1371/journal.pone.0008553
- ⑯ Yoshida R, Igarashi M, Ozaki H, Kishida N, Tomabeche D, Kida H, Ito K, Takada A (2009) Cross-protective potential of a novel monoclonal antibody directed against antigenic site B of the hemagglutinin of influenza A viruses. PLoS Pathog 5(3):e1000350.  
 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000350

[学会発表] (計 11 件)

- ① 高田礼人 ウイルス感染と粘膜免疫 日本薬学会第 132 年会 札幌 2012 年 3 月 31 日

- ② Yoshida R, Tomabechi D, Igarashi M, Miyamoto H, Yokoyama A, Kase T, Kida H, Takada A. Characterization of monoclonal antibodies against the 2009 pandemic H1N1 Influenza virus hemagglutinin. XV International Congress of Virology. Sapporo 2011年9月15日
- ③ Kajihara M, Matsuno K, Simulundu E, Muramatsu M, Noyori O, Manzoor R, Igarashi M, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H, Takada A. A highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) that invaded Japan through waterfowl migration. XV International Congress of Virology. Sapporo 2011年9月14日
- ④ 吉田玲子, 苫米地大輔, 五十嵐学, 宮本洋子, 加瀬哲男, 喜田宏, 高田礼人 パンデミックインフルエンザ A ウイルス (H1N1) ヘマグルチニンに対するモノクローナル抗体の性状解析 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 徳島 2010年11月8日
- ⑤ 五十嵐学, 高田礼人, 喜田宏, 伊藤公人 H3N2 インフルエンザウイルス HA に付加された糖鎖は周辺エピトープを覆い隠していたか? ~糖鎖付加部位周辺アミノ酸残基の多様性変化の解析~ 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 徳島 2010年11月8日
- ⑥ Igarashi M, Ito K, Kida H, Takada A. Prediction of antigenic structure of hemagglutinin of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. International Conference on Negative Strand Viruses. Brugge 2010年6月21日
- ⑦ 高田礼人 ウイルスの病原性と宿主域— 人獣共通感染症としてのインフルエンザ— 第 75 回日本民族衛生学会 札幌市 2010年9月25日
- ⑧ 五十嵐学, 伊藤公人, 吉田玲子, 喜田宏, 高田礼人 ホモロジーモデリング法による新型 H1N1 インフルエンザウイルスのヘマグルチニンの抗原構造の解析 第 56 回日本ウイルス学会学術集会 岡山 2009年10月26日
- ⑨ 内田裕子, 真瀬昌司, 竹前喜洋, 廣本靖明, 五十嵐学, 伊藤公人, 高田礼人, 西藤岳彦, 津田知幸, 山口成夫 愛知県でウズラから分離された H7N6 亜型鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析 第 56 回日本ウイルス学会学術集会 岡山 2009年10月26日
- ⑩ 伊藤公人, 五十嵐学, 村上悌治, 喜田宏, 高田礼人 インフルエンザウイルスのヘマグルチニンの MDS 解析と変異予測への応用 第 56 回日本ウイルス学会学術集会 岡山 2009年10月26日

- ⑪ 高田礼人 人獣共通感染症としてのインフルエンザ 第47回全国大学保健管理研究集会 札幌 平成21年9月17日

〔図書〕(計3件)

- ① 高田 礼人 (2010) 特集 パンデミックインフルエンザ, インフルエンザウイルスに対する免疫応答・感染防御機構, 日本臨床 68(9):1625-1630
- ② 伊藤公人, 高田 礼人 (2009) インフルエンザウイルスの抗原変異予測とワクチン, Virus Report 6(2):60-68.
- ③ 高田 礼人 (2009) インフルエンザウイルスの基礎, 月間化学 64(11):18-24.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称:H5 亜型インフルエンザウイルスに対する抗体およびその利用  
 発明者:樋口恵, 鈴木定彦, 高田礼人, 喜田宏, 吉田玲子, 五十嵐学, 宮本洋子  
 権利者:科学技術振興機構, 国立大学法人北海道大学  
 種類:特許  
 番号:特願 2009-275367  
 出願年月日:2009年12月3日  
 国内外の別:国内

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページでの研究成果公開。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高田 礼人 (TAKADA AYATO)  
 北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授  
 研究者番号:10292062

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

鈴木 定彦 (SUZUKI YASUHIKO)  
 北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授  
 研究者番号:90206540

伊藤 公人 (ITO KIMIHITO)  
 北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・准教授  
 研究者番号:60396314