

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24390110

研究課題名(和文) インフルエンザウイルスヘマグルチニン亜型間交差反応性抗体とエピトープに関する研究

研究課題名(英文) Cross-reactive antibodies to influenza virus hemagglutinins and their epitopes

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザAウイルスのヘマグルチニン(HA)亜型間交差感染防御免疫における抗体の役割を、新たな抗ウイルス活性(ウイルス出芽阻害)を測定する手法によって明らかにした。特に、HA分子上の同じエピトープを認識するモノクローナルIgGおよびIgA抗体の比較によるIgAの優位性の実証に至った。また、構造情報を基にした分子間相互作用シミュレーション技術と組換え抗体作出技術を用いて、抗体の特異性を改変する技術の開発を試みた。

研究成果の概要(英文)：By focusing on a novel antiviral function (budding inhibition), we found potential roles of anti-hemagglutinin antibodies in cross-protective immunity against influenza A viruses with multiple HA subtypes. It was particularly noted that the comparison between IgG and IgA antibodies recognizing the same epitope on the HA molecule clearly demonstrated the greater potential of HA-specific IgA than IgG antibodies in antiviral activities. It was also attempted to modify antibody specificity by structure-based molecular simulation and production of recombinant antibodies.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ウイルス インフルエンザ 亜型 抗体 中和 感染防御

### 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザ A ウイルスの表面糖蛋白 HA および NA は、それぞれ 16 (H1-H16) および 9 (N1-N9) 種類の「亜型」に分けられる。亜型とは抗原性によって決定される血清型であり、抗血清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。現行の注射による不活化インフルエンザワクチンは、中和抗体の標的である主要なウイルス糖蛋白質である HA に対する血中抗体の産生を誘導するが、それらの抗体は複数の亜型に交差反応性を示さない。

20 世紀にヒトに流行したインフルエンザウイルスの HA 亜型は H1、H2 および H3 のみである。しかし、野生水禽 (インフルエンザウイルスの自然宿主) が全ての亜型のウイルスを保有している限り、いわゆる「新型ウイルス」がいつ現れても不思議ではない。このような状況は、今後半永久的に続くことが明らかであるにも関わらず、亜型間交差感染防御免疫を利用した予防・治療法の開発につながる試みは限られている。

上述のように、亜型とは抗原性によって決定される血清型であり、抗血清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る。よって、亜型間で共通の中和エピトープは殆ど存在しないと考えられてきた。しかし近年、モノクローナル抗体を詳細に解析することによって、複数の亜型の HA 分子に交差反応する中和抗体が次々と報告され、亜型間交差感染防御免疫における抗体の役割が注目されはじめた (Science 324:246-251, 2009; Nat Struct Mol Biol 16:265-273, 2009; Science 333:850-856, 2011)。

他の研究グループにより報告された抗体の殆どは、進化系統的に同一のグループに属する HA 亜型の間でのみ交差反応性が認められる一方で、申請者らは進化系統的に異なる複数の HA 亜型のウイルスに対して中和活性を示すモノクローナル抗体 (S139/1) の作出に初めて成功し、エピトープを同定した (PLoS Pathog 5:e1000350, 2009)。また、他にみつがっている交差反応性抗体は全てウイルスエンベロープと細胞膜間の膜融合を阻害する抗体であるのに対し、S139/1 はシアル酸レセプターへの結合を阻害するものであった。よって、レセプター結合阻害および膜融合阻害抗体の両方で、亜型間交差中和活性を示す抗体の存在が実証されたことになる。

一方、申請者のこれまでの研究で、不活化ワクチンを経鼻投与したマウスで誘導される抗体の中には、通常の中和活性 (レセプター結合阻害または膜融合阻害活性) は持たないが、交差感染防御免疫に関与する抗体 (特に IgA) が存在することを示唆する成績を得ている (Vaccine 21:3212-3218, 2003)。

以上の背景により、申請者はインフルエンザウイルスの亜型間交差反応性抗体に着目

し、HA 亜型間共通エピトープの探索および感染防御免疫への関与の解明という着想に至った。

### 2. 研究の目的

インフルエンザ A ウイルスはウイルス表面糖蛋白質であるヘマグルチニン (HA) およびノイラミダーゼ (NA) の抗原性によって複数の亜型に分けられる。ウイルス中和抗体の標的は主に HA であり、通常の中和試験において抗ウイルス血清は亜型間で交差反応性を示さないことから、亜型間交差感染防御免疫における抗体の役割に関する知見は限られていた。しかし、これまでに申請者らは亜型間交差反応性の HA 特異的モノクローナル抗体の作出に成功した。

本研究では、これらのモノクローナル抗体を用いて、HA 亜型間共通エピトープを探索し、亜型間交差感染防御免疫における抗体の関与を明らかにすることを目的とした。また、亜型間交差反応性モノクローナル抗体と HA の結合構造を詳細に解析し、HA 分子と相互作用する抗体分子上のアミノ酸を改変することによって、抗体の亜型間交差反応性を操作する技術の確立を試みた。

### 3. 研究の方法

#### **マウスの免疫およびハイブリドーマの作**

**出:** 5-6 週齢の BALB/c マウスの皮下あるいは筋肉内に、フロイント完全アジュバントと混合した精製不活化ウイルス (100 $\mu$ g) を接種した。2 週間後に同様の精製不活化ウイルスをフロイント不完全アジュバントと混合し接種した。2 回目の免疫から 4 週間後に精製不活化ウイルスを腹腔内または静脈内に接種し、3 日後に安楽殺後、脾臓を摘出した。その後速やかに、脾細胞とミエロマ細胞を混合し、定法に従ってハイブリドーマのスクリーニングおよびクローニングを行った。抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングは、精製ウイルスあるいは 293T 細胞に発現させた HA を界面活性剤で可溶化したものを抗原として用いた ELISA で行った。クローニングは限界希釈法によって行った。

#### **新規モノクローナル抗体の作出およびク**

**ラススイッチ:** IgG 産生ハイブリドーマ細胞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した (J Immunol Methods 106:195-202, 1988)。

**細胞表面の中和活性の解析:** 複数の HA 亜型間で交差反応性を示し、かつ通常の中和活性 (細胞外中和) の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 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 のサイズを計測した。抗体が細胞表面に発現した HA に結合してウイルスの出芽が抑えられれば、Plaque サイズの縮小が認められるはずである (J Virol

62:2762-2772, 1988)。また、前項で得た同一の特異性を有する IgA と IgG の中和活性を比較した。

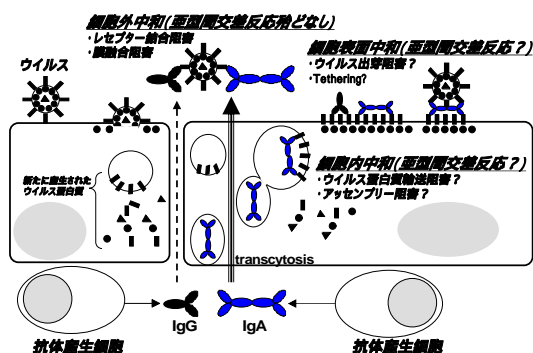
**抗体 - HA 複合体の結合構造解析および結合に關与する抗体側のアミノ酸同定:** これまでに申請者が作出した交差反応性モノクローナル抗体 (S139/1) を用いて、抗体 - HA 複合体の結合構造解析を進めた。この抗体は、H1、H2、H3 および H13 亜型の HA に結合する。H3 亜型の HA との共結晶構造解析によって、HA 分子との結合に重要な抗体側のアミノ酸を決定した。HA と S139/1 の共結晶の X 線構造解析は、研究協力者である Ian Wilson 博士および坂井直樹博士と共同で実施中した。

**抗体の改変および結合性評価:** S139/1 の遺伝子 (H 鎖および L 鎖の可変領域) をクローニングし、ヒト IgG1 とのキメラ抗体として発現するプラスミドカセットに挿入した。さらに、上で同定した、HA との結合に重要なアミノ酸を置換した改変抗体を作出した。それらのプラスミドを 293T 細胞に導入し、上清中の抗体を通常の方法 (Protein A カラム) で精製した。精製した抗体の反応性を ELISA によって解析した。

#### 4. 研究成果

抗体によるウイルス感染性中和のメカニズムとして、細胞の外でウイルスに結合しウイルス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出芽・粒子形成を阻害する「細胞表面中和」および感染細胞内でウイルス蛋白質の機能を阻害する「細胞内中和」が考えられている (図 1) (Arch Virol 152:1047-1059)。通常の中和試験とは、このうち「細胞外中和」活性のみを検出する方法である。

図 1. 抗体によるウイルス感染阻害のメカニズム



申請者は、通常の中和活性 (レセプター結合阻害または膜融合阻害活性) は持たないが、複数の亜型の HA に結合する交差反応性抗体の存在にも着目した。それらの抗体は、細胞表面に発現したウイルス蛋白質に結合する事によってウイルスの多段階増殖を阻害する可能性がある。本研究では、そのような抗体が亜型間交差感染防御に寄与するか否かを解析した。

**亜型間交差反応性抗体のスクリーニング:** これまでに、申請者らは、全ての亜型の HA を免疫原として、それぞれの亜型に対するモノクローナル抗体を、全ての HA 亜型について作出した。その中から (約 650 クローン)、複数の亜型の HA に反応する抗体を、それぞれの亜型の HA を抗原としてスクリーニングした。その結果、31 クローンが交差反応性抗体である事が分かった。そのうち 12 クローンが中和活性を示した。包括的にモノクローナル抗体をスクリーニングしたこれらの結果は、不活化ウイルスを接種したマウスにおいて HA に対して誘導される抗体の約 5% が交差反応性抗体であるが、それらのうち約 3 分の 1 のみが中和活性を有することを示唆している。

**非中和抗体によるウイルス出芽阻害:** 精製不活化ウイルスを皮下または経鼻接種したマウスに誘導された抗体は、通常の中和活性を持たないが、ウイルスを細胞に吸着させた後にこれらの抗体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 亜型のウイルスに対してブラック形成の抑制が認められる事が分かった。これらの結果は、ウイルスの出芽過程が細胞表面の HA に結合した交差反応性抗体によって抑制されたことを示唆していたため、抗体存在下で培養上清中に放出されるウイルス蛋白質を定量したところ、抗体存在下でのみ著しい現象が認められた。またこの抑制効果は、経鼻免疫を行った群で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。

**交差反応性抗体 (S139/1) を用いた IgG および IgA の抗ウイルス活性の比較:** モノクローナル抗体 S139/1 (IgG) は、H3 ウイルスを免疫原として作出した HA 特異的中和抗体であるが、H1、H2 および H13 亜型のウイルスに対して交差中和活性を示す。S139/1 (IgG) 抗体産生ハイブリドーマを IgA 産生細胞に分化させ、同一のエピトープを認識する IgA (主に二量体) を得た。作出した IgG および IgA 抗体は、同一のエピトープを認識すると考えられるため、これらの抗体を用いて、H3 ウイルスおよび交差中和活性の認められた異なる亜型 (H1、H2 および H13 亜型) のウイルスに対する抗ウイルス活性を比較した。

表 I. S139 IgA および IgG の HA への結合活性

Virus	EC50 (µg/ml)*		IgG/IgA
	IgA	IgG	
Aichi/H3	0.0013	0.0017	1.3
WSN/H1	0.0039	0.0777	19.9
Adachi/H2	0.0029	0.144	49.7
Maryland/H13	0.0063	0.67	106.4

\*The concentrations of MAbs giving 50% of maximal binding (EC50) to influenza A viruses were determined according to regression curves obtained from ELISA. The assays were performed three times and the representative data are shown.

抗体の結合活性(表1) 赤血球凝集抑制活性(表2) および中和活性(表3 および図2)を調べたところ、免疫原である H3 ウイルス(Aichi)に対してはアイソタイプによる差は認められなかったが、他の亜型のウイルス(WSN, H1; Adachi, H2; Maryland, H13)に対しては IgA が IgG よりも顕著に高い活性を示した。

表2. S139 IgA および IgG の赤血球凝集阻止活性

Virus	HI endpoint ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>*</sup>		IgG/IgA
	IgA	IgG	
Aichi/H3	0.0244	0.0488	2
WSN/H1	0.0488	0.1953	4
Adachi/H2	0.1953	3.125	16
Maryland/H13	0.1953	6.25	32

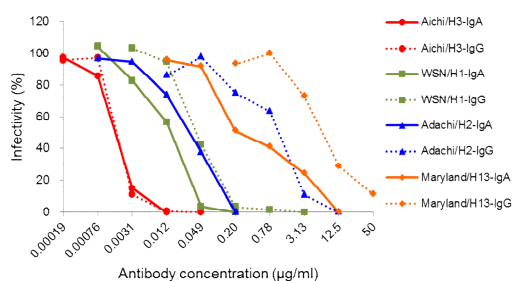
<sup>\*</sup>The lowest MAb concentration that completely inhibited hemagglutination of each virus is shown. The assays were performed three times and the representative data are shown.

表3. S139 IgA および IgG の中和活性

Virus	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>*</sup>		IgG/IgA
	IgA	IgG	
Aichi/H3	0.0015	0.0016	1.1
WSN/H1	0.0113	0.0445	3.9
Adachi/H2	0.0305	0.7117	23.3
Maryland/H13	0.4461	6.1585	13.8

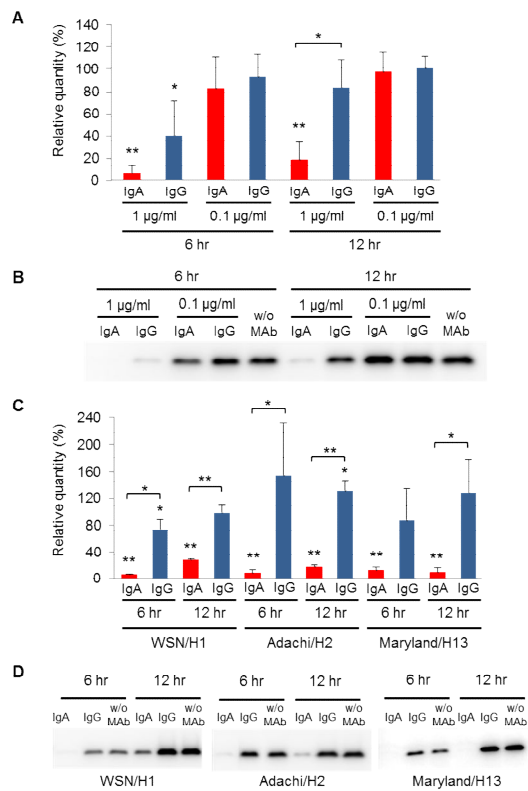
<sup>\*</sup>IC<sub>50</sub> values were calculated according to the neutralization curves shown in Figure 3. The assays were performed three times and the representative data are shown.

図2. S139 IgA および IgG の中和曲線



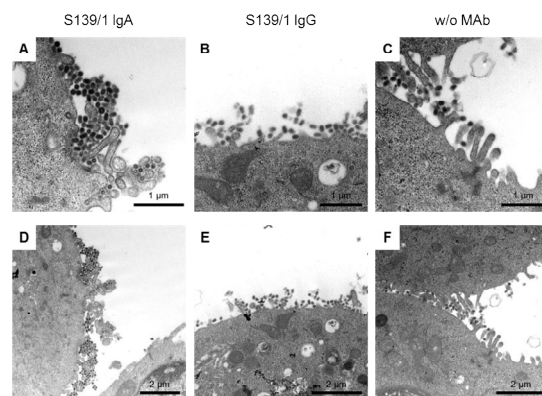
次に、細胞外中和(ウイルス出芽・放出阻害)活性を、S139 IgA および IgG の間で比較した。予めウイルス(H3 亜型)に感染させた MDCK 細胞を S139 IgA または S139 IgG 抗体存在下で 6 時間および 12 時間培養し、上清中のウイルス構造蛋白質(M1 蛋白質)を検出した。その結果、S139 IgA 抗体存在下では、上清中に放出されるウイルス粒子量が、抗体非存在下と比べて顕著に減少する事が分かった(図3A および B)。S139 IgG 抗体にも同様の作用が感染後短時間(6 時間後)でやや認められたが、その効率は IgA に比べて明らかに低かった(図3A および B)。また、用いた他の亜型のウイルス(WSN/H1; Adachi/H2; Maryland/H13)においても、S139 IgA 存在下で、細胞からのウイルスの放出量が顕著に減少した(図3C および D)。H3 亜型のウイルス以外に対しては、S139 IgG 抗体のウイルス粒子放出抑制効果ほとんどは認められなかった。

図3. S139 IgA および IgG のウイルス出芽抑制1



透過型電子顕微鏡観察の結果からは、S139 IgA 存在下では細胞から出芽したウイルス粒子が凝集し、細胞膜表面に留められている様子が確認された(図4A および D)。一方、S139 IgG 抗体存在下では、そのような像は殆ど認められなかった(図4B および E)。

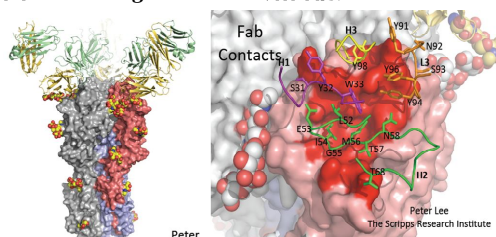
図4. S139 IgA および IgG のウイルス出芽抑制2



以上の結果より、HA 特異的交差反応性 IgA は IgG よりも高い抗ウイルス活性を有していることが示された。特に、通常の中和試験では評価されないウイルス粒子の放出阻害活性は IgA 抗体で顕著に認められ、亜型間交差感染防御免疫に寄与しているものと考えられた。IgA の優位性は、多量体 IgA が一分子あたりの抗原結合部位を多く持っているために affinity が低い抗原に対しても avidity が強化されること、またその多量体としての架橋能力に大きく起因すると考えられた。

**S139/1 の改変による抗体の特異性操作の試み**：モノクローナル抗体 S139/1 (IgG) S139/1 の H 鎖および L 鎖の可変領域上で、HA との結合に重要なアミノ酸を、抗体-HA の共結晶構造解析から同定した (図 5)。

**図 4 . S139 IgG と HA の結合構造**



次に、S139/1 存在下で得られたエスケープ変異のアミノ酸変異に対応し、その HA に結合する事が可能になると推定される抗体側のアミノ酸置換を、コンピューター上でシミュレーションし、それらのアミノ酸置換を導入した抗体を作出した。しかし、エスケープ変異の HA に対する結合能は獲得できなかった。

#### 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 10 件)

Maruyama J, 中略 (他 5 名), Igarashi M, Takada A. Characterization of the glycoproteins of bat-derived influenza viruses. *Virology* 488: 43-50, 2016, DOI: 10.1016/j.virol.2015.11.002

Nao N, 中略 (他 6 名), Igarashi M, 中略 (他 6 名), Takada A. A single amino acid in the M1 protein responsible for the different pathogenic potentials of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus strains. *PLoS ONE* 10(9): e0137989, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0137989

Itoh Y, 中略 (他 22 名), Igarashi M, Suzuki Y, Takada A. Protective efficacy of passive immunization with monoclonal antibodies in animal models of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection. *PLoS Pathog.* 10(6): e1004192, 2014, DOI: 10.1371/journal.ppat.1004192

Manzoor R, 中略 (他 7 名), Takada A. Heat shock protein 70 modulates influenza A virus polymerase activity. *J. Biol. Chem.* 289(11): 7599-7614, 2014, Doi: 10.1074/jbc.M113.507798

Muramatsu M, 中略 (他 7 名), Takada A. Comparison of antiviral activity between IgA and IgG specific to influenza virus hemagglutinin: Increased potential of IgA for heterosubtypic immunity. *PLoS ONE* 9(1): e85582, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0085582

Muramatsu M, 中略 (他 7 名), Ito K, Takada A. Heterosubtypic antiviral activity of hemagglutinin-specific antibodies induced by intranasal immunization with inactivated influenza viruses in mice. *PLoS One* 8(8): e71534, 2013, Doi: 10.1371/journal.pone.0071534

Kajihara M, Nakayama E, Marzi A, Igarashi M, Feldmann H, Takada A. Novel mutations in Marburg virus glycoprotein associated with viral evasion from antibody mediated immune pressure. *J. Gen. Virol.* 94(Pt 4): 876-883, 2013, DOI: 10.1099/vir.0.049114-0

Muto NA, 中略 (他 7 名), Takada A, Kimura T, Sawa H. Inhibitory effects of an M2-specific monoclonal antibody on different strains of influenza A virus. *Jpn. J. Vet. Res.* 60(2-3): 71-83, 2012, DOI: 10.14943/jjvr.60.2-3.71

Kajihara M, 中略 (他 9 名), Takada A. Inhibition of Marburg virus budding by nonneutralizing antibodies to the envelope glycoprotein. *J. Virol.* 86(24): 13467-13474, 2012, DOI: 10.1128/JVI.01896-12

Lee PS, 中略 (他 4 名), Takada A, Wilson IA. Heterosubtypic antibody recognition of the influenza virus hemagglutinin receptor binding site enhanced by avidity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(42): 17040-17045, 2012, DOI: 1073/pnas.1212371109

[学会発表](計 19 件)

Manabu Igarashi, 中略 (他 7 名), Ayato Takada. Computational analysis of a conformational epitope of a broadly neutralizing antibody in influenza A virus hemagglutinin. Options IX for the Control of Influenza, Sheraton Grand Chicago Hotel, Chicago, USA, 2016.8.26.

Junki Maruyama, 中略 (他 5 名), Manabu Igarashi, Ayato Takada. Characterization of the glycoproteins of bat-derived influenza viruses/ コウモリ由来インフルエンザ様ウイルスの糖タンパク質の解析. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2015.11.22.

Manabu Igarashi, 中略 (他 8 名), Ayato Takada. Computational analysis of common epitope recognized by a broadly neutralizing monoclonal antibody against influenza A virus hemagglutinin. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2015.11.22.

Junki Maruyama, 中略 (他 5 名), Ayato Takada. Characterization of the hemagglutinin of bat-derived influenza viruses. Sixteenth International Conference on Negative Strand Viruses, Auditorium Department of Law, Siena, Italy, 2015.6.15.

Ayato Takada. Comparison of antiviral activity between IgA and IgG specific to influenza virus hemagglutinin: Increased potential of IgA

for heterosubtypic immunity. 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim Emerging Viral Diseases, United States–Japan Cooperative Medical Sciences Program, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, 2015.1.28.

吉田玲子, 中略 (他 11 名), 高田礼人. H5N1 インフルエンザウイルスに対する中和抗体を用いた受動免疫の感染防御効果. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, パシフィコ横浜, 横浜, 2014.11.10.

村松美笑子, 中略 (他 7 名), 高田礼人. A 型インフルエンザウイルスヘマグルチニン特異的 IgA 抗体の亜型間交差抗ウイルス活性. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, パシフィコ横浜, 横浜, 2014.11.10.

Mieko Muramatsu, 中略 (他 7 名), Ayato Takada. Comparison of antiviral activity between IgA and IgG: High potential of IgA antibodies specific to influenza virus hemagglutinin for heterosubtypic immunity. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, 2014.9.24.

Reiko Yoshida, 中略 (他 8 名), Manabu Igarashi, Yasuhiko Suzuki, Ayato Takada. Neutralizing monoclonal antibody therapy for H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection in animal models. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, 2014.9.24.

Mieko Muramatsu, Reiko Yoshida, Ayato Takada. Comparison of antiviral activity between IgA and IgG specific to influenza virus hemagglutinin: Increased potential of IgA for heterosubtypic immunity. XVI International Congress of Virology, Montreal Convention Centre, Montreal, Canada, 2014.7.28.

高田礼人. 鳥インフルエンザの基礎. 第 12 回インフルエンザ夏季セミナー, 第一ホテル東京, 東京都, 2014.7.20.

Ayato Takada. Ecology of Avian Influenza Viruses: Topics from surveillance in Asia and Africa. 1st Kyoto International Symposium on Virus-Host Coevolution, Shiran-Kaikan, Kyoto, Japan, 2013.11.7.

Mieko Muramatsu, Reiko Yoshida, Ayato Takada. Heterosubtypic antiviral activity of influenza virus hemagglutinin-specific antibodies. Fifteenth International Conference on Negative Strand Viruses, Palacio de Congresos, Granada, Spain, 2013.6.20.

Masahiro Kajihara, Andrea Marzi, Eri Nakayama, Takeshi Noda, Manabu Igarashi, Makoto Kuroda, Rashid Manzoor, Keita Matsuno, Heinz Feldmann, Reiko Yoshida, Yoshihiro Kawaoka, Ayato Takada. Antibody-mediated inhibition of Marburg virus budding. Fifteenth International Conference on

Negative Strand Viruses, Palacio de Congresos, Granada, Spain, 2013.6.20.

Masahiro Kajihara, 中略 (他 3 名), Manabu Igarashi, 中略 (他 6 名), Ayato Takada. Antibody-mediated inhibition of Marburg virus budding. US-Japan Cooperative Medical Sciences Program. 15th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, Mandarin Oriental Hotel, Singapore, 2013.3.11-13.

Mieko Muramatsu, Reiko Yoshida, Ayato Takada. Heterosubtypic binding activity of hemagglutinin-specific antibodies induced by inoculation of inactivated influenza virus in mice. The 9th Japan-China International Conference of Virology, Hokkaido University, Sapporo, Japan, 2012.6.12.

梶原将大, 中略 (他 9 名), 高田礼人. 抗体によるマールブルグウイルスの出芽阻害. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪国際会議場, 大阪, 2012.11.13.

村松美笑子, 吉田玲子, 宮本洋子, 高田礼人. インフルエンザウイルスヘマグルチニン特異抗体の亜型間交差反応性. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪国際会議場, 大阪, 2012.11.15.

村松美笑子, 吉田玲子, 宮本洋子, 高田礼人. 不活化インフルエンザウイルス接種によって誘導されるヘマグルチニン特異抗体の亜型間交差反応性. 第 154 回日本獣医学会学術集会, 岩手大学, 盛岡市, 2012.9.14.

## 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

該当なし

### (3) 連携研究者

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・教授  
研究者番号: 60396314  
五十嵐 学 (IGARASHI, Manabu)  
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: 10374240

### (4) 研究協力者

吉田 玲子 (YOSHIDA, Reiko)  
村松 美笑子 (MURAMATSU, Mieko)  
宮本 洋子 (MIYAMOTO, Hiroko)  
Ian Wilson