

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03500

研究課題名(和文) 四量体分泌型IgA抗体を用いた抗ウイルス抗体医薬開発のための基盤研究

研究課題名(英文) Studies on tetrameric secretory IgA antibodies as a platform for the development of antiviral antibody therapeutics

研究代表者

鈴木 忠樹 (Suzuki, Tadaki)

国立感染症研究所・感染病理部・部長

研究者番号：30527180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸器粘膜上に誘導される分泌型IgA(sIgA)抗体は生体内感染防御の最前線として呼吸器ウイルス感染症であるSARS-CoV-2の感染抑制に重要な役割を果たすと考えられている。本研究では、SARS-CoV-2に対する抗ウイルス活性を有する代表的な抗体クローンについてヒトモノクローナルsIgA抗体を作製し、その抗ウイルス活性の変動を比較評価し、SARS-CoV-2感染におけるsIgA抗体の役割を明らかにすることを試みた。その結果、多量体型のsIgA抗体は、各抗体クローンの抗ウイルス活性が向上し、SARS-CoV-2感染防御に対して有利であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、インフルエンザウイルスと同様に呼吸器上皮を標的とするSARS-CoV-2の感染防御において、単量体型のIgG抗体やIgA抗体よりも多量体型のsIgA抗体の方が有利であることが示唆された。以上の結果は、現在、世界中で開発が進められているSARS-CoV-2に対する粘膜抗体誘導型ワクチン開発では、多量体型のsIgA抗体の評価が重要であることを示唆するとともに、呼吸器粘膜を標的とするウイルス感染症に対して粘膜上でウイルス感染を抑制する新たな抗体医薬のプラットフォームとしてsIgA抗体フレームワークが有望であることを示している。

研究成果の概要(英文)：Secretory IgA (sIgA) antibodies induced on respiratory mucosa are thought to play an important role in the suppression of SARS-CoV-2 infection, a respiratory viral infection, as a front line of in vivo infection defense. In this study, we generated human monoclonal sIgA antibodies of several anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody clones, compared and evaluated the variation in their antiviral activity, in order to clarify the role of sIgA antibodies in SARS-CoV-2 infection. The results suggest that multimeric sIgA antibodies are advantageous for protection against SARS-CoV-2 infection due to the enhanced antiviral activity of each antibody clone.

研究分野：ウイルス学

キーワード：分泌型IgA抗体 呼吸器ウイルス感染症 抗体医薬 SARS-CoV-2

## 1. 研究開始当初の背景

生体内において最も産生量の多い抗体である IgA 抗体(以下, IgA)は粘膜中に SIgA として存在し, COVID-19 やインフルエンザ等の粘膜組織を標的としたウイルス感染症に対する生体防御の最前線防御因子として機能している。粘膜免疫の中核をなす SIgA を粘膜ワクチン等により自在に誘導制御することができれば, COVID-19 のようなパンデミックの原因となる呼吸器ウイルス感染症の流行制御に大きく貢献することができることが期待されている。近年, SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルス, HIV, デングウイルスなどの抗原性が多様なウイルスに対してユニバーサルに有効性を発揮するワクチンや抗体医薬の開発を目指し, 抗原性の異なるウイルス株に対して広い中和活性を有する広域中和抗体を探索する研究が世界中で盛んに実施されている。これらの研究では, ワクチン接種者や患者の体内に誘導される個々の抗体をモノクローナル抗体として作製し, 抗体-抗原相互作用様式の原子レベルでの解析や, *in vitro*, *in vivo* でのウイルス感染抑制機構の解析が行われている。その結果, 同じ病原体の同じ抗原分子を認識する抗体の中でも, そのエピトープや結合様式, 抗体構造によって誘導されるウイルス感染抑制機構が異なることが明らかになってきた。さらに, 抗体依存性細胞傷害のように免疫細胞が介在する感染抑制機構や, ウイルス膜タンパク質同士の相互作用阻害による抗ウイルス活性などウイルス-宿主細胞相互作用阻害というオーソドックスな機構以外の複雑なウイルス感染抑制機構について理解が進み, 抗体とウイルスとの間には, 感染抑制に寄与する多彩な相互作用様式があることが明らかになってきた。これらの発見により, 抗ウイルス薬として抗体医薬の開発を進めるためには個々の抗体の持つウイルス感染抑制機構の分子・細胞・生体レベルでの解明研究の必要性が益々高まってきている。

ヒトでは, 血中の IgA はほぼ全てが単量体で存在するが, SIgA は多量体を形成しており, 多くの SIgA は二量体として存在することが広く知られている。また, 我々による経鼻インフルエンザワクチン開発に関する研究の過程において, ヒト呼吸器粘膜上には, ウイルス特異的な四量体 SIgA が誘導されており, この抗体は単量体や二量体の IgA に比べインフルエンザウイルス中和活性が高い(高機能である)ことが明らかにされている(Suzuki et al, 2015; Terauchi et al, 2018)。現在, IgA は, IgG 抗体(以下, IgG)を基本骨格とした既存の抗体医薬とは異なる新たなバイオ医薬品モダリティとしての利用が注目されており, 我々もモノクローナル四量体 SIgA を作製する技術を独自に開発し(特許 6564777「多量体 IgA 型遺伝子組換え抗体及びその利用」), その技術を利用して, 四量体 SIgA のウイルス感染抑制機構の解明研究を進めてきた。その結果, 四量体化した SIgA では, 抗ウイルス活性の標的域が拡大しており, IgG や単量体 IgA の状態では十分に中和することができなかった抗原性の異なるウイルスに対しても, 四量体 SIgA の状態では高い抗ウイルス活性を示すことを明らかにした(Saito et al, 2019)。この現象は, 四量体化により抗原認識部位が増加したことにより, IgG の状態では中和活性に十分な結合性がなかった抗原に対して, 中和活性の発揮に十分なレベルまで結合性が向上したことによると考えられている。我々の研究は IgA の四量体化が抗ウイルス活性の標的域を広げ, ウイルス抗原変異に対して頑強性を高めることに寄与していることを科学的に証明したものであり, 世界で初めて四量体 SIgA によるウイルス感染抑制機構の一端を明らかにしたものである。しかしながら, この研究は特定のエピトープを認識する 1 つの抗体クローンについて解析したものであり, 本現象の普遍性については不明であった。そこで, 現在, インフルエンザウイルスの広域中和抗体のエピトープとして報告の多いヘマグルチニン(HA)のステム領域を認識する抗体クローンを用いて四量体 SIgA のウイルス感染抑制機構の解析を行なっている。そ

の結果、予想に反して四量体化による単純な抗ウイルス活性の標的域の拡大は見られなかった。その一方で、IgG の状態では全く見られなかった新たな抗ウイルス活性が四量体化により出現してくることが明らかになった。この結果は、四量体 SIgA のウイルス感染抑制機構は認識エピトープ依存的に変化することを示すと同時に、四量体 SIgA の抗体医薬への応用のためには、四量体 SIgA によるウイルス感染抑制機構の全容の解明を目指し、さらなる研究が必要となることを示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究では四量体 SIgA のウイルス感染抑制機構解明を目指し、インフルエンザウイルスと同様に呼吸器上皮に感染する SARS-CoV-2 に対するモノクローナル四量体 SIgA を作製し、抗ウイルス活性を評価し四量体 SIgA のウイルス感染抑制機構を解析することを目的とする。

## 3. 研究の方法

SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン(RBD)の4つのクラスとN末端ドメイン、S2ドメインをエピトープとして有する既報の IgG 抗体クローンと同一の抗原認識部位を持つ、ヒト組換えモノクローナル SIgA 抗体を作製した。SARS-CoV-2 祖先株及び懸念される変異株(VOC)に対し、SIgA 抗体の抗原結合能と ACE2 受容体相互作用の阻害能および抗ウイルス能を、単量体の IgG 抗体ないしは IgA(mIgA)抗体とそれぞれ比較検討した。IgA 抗体は IgA1 および IgA2(アロタイプ IgA2m2)の両サブクラスについて検討した。本研究では、ヒト IgG 抗体クローンは、2006年に重症急性呼吸器症候群(SARS)から回復した患者から分離された SARS-CoV に対する中和抗体である CR3022(ter Meulen et al., 2006), 同じく2003年に SARS から回復した患者に由来し、なかでも SARS-CoV-2 に対して特に強い中和活性を有する S309(Pinto et al., 2020), COVID-19 の回復期の患者から分離され SARS-CoV-2 に対して中和活性を有する B38 と H4(Wu et al., 2021), COVA1-18(Brouwer et al., 2020), CoV2-2130 および CoV2-2196(Zost et al., 2020), COVID-19 急性期の患者から分離された 4-8(L. Liu et al., 2020), SARS-CoV-2 および SARS-CoV の交叉中和抗体である COVA1-16(H. Liu et al., 2020), 複数の  $\beta$  コロナウイルススパイクタンパク質の stem-helix と交叉反応する S2P6(Pinto et al., 2021)の10種類の抗体クローンを作製した。

## 4. 研究成果

### <組換えヒトモノクローナル抗 SARS-CoV-2 抗体の発現の確認>

作製した各クローンの組換えヒトモノクローナル抗体の構成要素の発現を確認するために SDS-PAGE を行った。ヒト IgG1 抗体の単量体は 50kDa および 25kDa に単一バンド、ヒト mIgA1 抗体および mIgA2m2 抗体は 60kDa 付近および 25kDa に単一バンドが検出できた。また、ヒト多量体型 SIgA1 抗体および SIgA2m2 抗体では、単量体の同様のバンドに加え、80kDa, 70kDa および 20kDa に単一バンドを確認した。さらに BN-PAGE を行い、IgG1 抗体と mIgA1 および mIgA2m2 抗体に単量体に相当する約 242~146kDa のバンド、SIgA1 および SIgA2m2 抗体に二量体に相当する約 480kDa と四量体に相当する約 720kDa のバンドが検出された。単量体の IgG および IgA 抗体は、2本の重鎖と2本の軽鎖から構成されており、IgG 抗体の重鎖は約 50kDa, 軽鎖は約 25kDa, IgA 抗体の重鎖は約 60kDa, 軽鎖は約 25kDa, と分かっている。また、Joining(J)鎖は約 15kDa, 分泌成分(Secretory Component; SC)は約 80kDa である。よって、いずれのクローンも重鎖, 軽鎖, J鎖および SC から成り、それぞれ目的とする抗体分子が合成および精製されていることを確認した。次に、精製した SIgA 抗体をサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)で分離した。 $\alpha 1$  あるいは  $\alpha 2$  重鎖,

軽鎖, J 鎖および SC を共発現させたところ, SIgA1 抗体ではピーク A(Retention volume 約 13mL) およびピーク B(Retention volume 約 14.2mL)の 2 種類の四次構造の異なる IgA 抗体が合成されていると考えられた。SIgA2m2 抗体ではピーク A に相当する分子の産生が増加し, ピーク B に相当する分子の産生が減少した。

#### <抗 SARS-CoV-2 分泌型 IgA 抗体の抗原結合活性の評価>

抗 SARS-CoV-2 抗体の抗原結合活性に対する SIgA 抗体への変換の効果を明らかにするために, 既報の抗 RBD-Class1 抗体として B38 クローンと CoV2-2196 クローン, 抗 RBD-Class2 抗体として H4 クローンと COVA1-18 クローン, 抗 RBD-Class3 抗体として S309 クローンと CoV2-2130 クローン, 抗 RBD-Class4 抗体として CR3022 クローンと COVA1-16 クローン, 抗 NTD 抗体として 4-8 クローン, 抗 S2 抗体として S2P6 クローンについて IgG1 抗体, IgA の 2 つのサブクラスである IgA1 サブクラスおよび IgA2(アロタイプ IgA2m2)サブクラスの単量体型 IgA 抗体および多量体型 SIgA 抗体を作製し, 各抗体の抗原結合活性を比較した。

まず, 祖先株(A 系統, Wuhan-Hu-1), アルファ株(B.1.1.7 系統), デルタ株(B.1.617.2 系統), ベータ株(B.1.351 系統), オミクロン株(B.1.1.529 系統)の亜系統である BA.1 系統, BA.2 系統, BA.5 系統)のスパイクタンパク質細胞外ドメイン(Secto)および RBD に対する抗原結合活性を評価した。抗 RBD-Class1 抗体 CoV2-2196, 抗 RBD-Class4 抗体 COVA1-16, 抗 S2 抗体 S2P6 の SIgA 抗体はベータ株, オミクロン株に対して, IgG 抗体と比較して 100 倍程度高い結合活性を示した。一方, これらのクローンを含む全てのクローンの抗体において, SIgA 抗体と mIgA 抗体の間でのタンパク質量当たりの結合活性の差は小さく, さらに, 抗体クローン, 抗体サブクラスによって, 変異株抗原への SIgA 抗体と mIgA 抗体の結合パターンは必ずしも一致しなかった。そこで, 全ての標的抗原-抗体クローンの組合せのデータを統合し比較すると, 全体として SIgA 抗体は mIgA 抗体と比べて Secto および RBD の双方に対してタンパク質量当たりの結合活性が低下する傾向にあった。興味深いことに, 多くの抗体クローンと標的抗原の組み合わせにおいて, IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスで SIgA/mIgA 抗体結合活性比の違いが見られ, SIgA 抗体への変換による活性変化にはサブクラスの違いが大きく影響していることが示唆された。そこで, mIgA 抗体から SIgA 抗体への変換による結合活性の変化に与えるサブクラスの影響を評価するために全ての標的抗原-抗体クローンの組合せのデータを統合し mIgA 抗体に対する SIgA 抗体のタンパク質量当たりの結合活性比を IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスで比較した。その結果, 標的抗原が三量体を形成している Secto に対しては SIgA/mIgA 抗体結合活性比は IgA1 サブクラスが IgA2 サブクラスよりも有意に高くなり, IgA2 サブクラスは, IgA1 サブクラスに比べて SIgA 抗体変換によりタンパク質量当たりの結合活性が低下していることが明らかになった。また, 標的抗原が単量体の RBD に対しては IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスの両者に有意差は認められず, いずれのサブクラスにおいても SIgA 抗体変換により全体として抗原へのタンパク質量当たりの結合活性の低下が認められた。このことは, mIgA 抗体から SIgA 抗体への変換による結合活性の変化は, クローン依存性があるだけでなく, サブクラス依存性と標的抗原重合状態依存性があり, SARS-CoV-2 粒子表面上のスパイクタンパク質のように重合化している抗原に対しては, 呼吸器粘膜上の主要 IgA サブクラスである IgA1 サブクラスは mIgA 抗体に比べて SIgA 抗体の結合活性が上回る場合があるものの, SIgA 抗体は常に mIgA よりも優れた抗原結合活性を示すわけではないことが示唆された。

#### <抗 SARS-CoV-2 分泌型 IgA 抗体の抗ウイルス活性の評価>

抗 SARS-CoV-2 抗体の抗ウイルス活性に対する mIgA 抗体から SIgA 抗体への変換の効果を明らかにするために、RBD-Class1 抗体として B38 クローンと CoV2-2196 クローン、抗 RBD-Class2 抗体として H4 クローンと COVA1-18 クローン、抗 RBD-Class3 抗体として S309 クローンと CoV2-2130 クローン、抗 RBD-Class4 抗体として CR3022 クローンと COVA1-16 クローン、抗 NTD 抗体として 4-8 クローン、抗 S2 抗体として S2P6 クローンについて IgG1 抗体、mIgA 抗体および多量体型 SIgA 抗体の ACE2 競合阻害活性、VSV シュードタイプウイルスおよび生ウイルスを用いた抗ウイルス活性を比較した。まず、祖先株(A 系統, Wuhan-Hu-1), アルファ株(B.1.1.7 系統), デルタ株(B.1.617.2 系統), ベータ株(B.1.351 系統), オミクロン株(B.1.1.529 系統)BA.1, BA.2, BA.5 スパイクタンパク質と ACE2 との結合への競合阻害活性を評価した。いずれのクローンにおいても IgG1 抗体、mIgA1 抗体、mIgA2 抗体、SIgA1 抗体および SIgA2 抗体の ACE2 競合阻害活性は、各変異株スパイクタンパク質に対して同様の傾向を示した。興味深いことに多くの抗体クローンと標的抗原の組み合わせにおいて、IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスで SIgA/mIgA 抗体 ACE2 競合阻害活性比の違いが見られ、IgA1 サブクラスでは、いずれの抗体クローン、標的抗原に対しても SIgA 抗体への変換による活性上昇が見られるのに対して、IgA2 サブクラスでは、SIgA 抗体への変換による活性の上昇は殆ど見られなかった。全ての抗原-抗体クローンの組合せのデータを統合し比較すると、SIgA 抗体は mIgA 抗体と比べて ACE2 競合阻害活性が増加した(Fig.6H)。さらに、IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスの SIgA/mIgA 抗体 ACE2 競合阻害活性比を比較すると、IgA1 では、mIgA 抗体に比べて SIgA 抗体の阻害活性が高いのに対して、IgA2 サブクラスでは SIgA 抗体と mIgA 抗体の阻害活性比は変わらず、IgA1 サブクラスのみが SIgA 抗体への変換によって ACE2 競合阻害活性を上昇させることが示唆された。

次に、VSV シュードタイプウイルスを用いて各抗体の各変異株に対する中和活性を評価した。各抗体クローンにおいて IgG1 抗体、mIgA1 抗体、mIgA2 抗体、SIgA1 抗体および SIgA2 抗体の各変異株に対する中和活性の変動パターンは同様の傾向を示したが、IgA1 サブクラス、IgA2 サブクラスのいずれにおいても各抗体クローンの SIgA 抗体は mIgA 抗体と比較して高い中和活性を示す傾向が認められた。全てのシュードタイプウイルス-抗体クローンの組合せのデータを統合し比較すると、SIgA 抗体は mIgA 抗体と比べて中和活性が増加する傾向にあった。さらに、IgA1 サブクラスと IgA2 サブクラスの SIgA/mIgA 抗体中和活性比を比較すると IgA1 サブクラス、IgA2 サブクラスのいずれも mIgA 抗体よりも SIgA 抗体が高い活性を示したものの、IgA1 サブクラスに比べて IgA1 サブクラスの方が SIgA/mIgA 抗体中和活性比が有意に高く、IgA1 サブクラスの方が SIgA 抗体に変換により中和活性が上昇しやすいと考えられた。

#### <考察>

本研究の結果から、単量体型の IgG 抗体や IgA 抗体から多量体型の SIgA 抗体への変換は標的抗原への結合解離動態を変化させることにより抗ウイルス活性を向上させ、SARS-CoV-2 感染防御に対して有利であることが示唆されたが、SIgA 抗体への変換による抗ウイルス活性の上昇の程度はクローンにより様々であった。また、多量体型の粘膜抗体においては IgA1 サブクラスが SARS-CoV-2 感染防御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Miyamoto Sho, Arashiro Takeshi, Ueno Akira, Kanno Takayuki, Saito Shinji, Katano Harutaka, Iida Shun, Aina Akira, Ozono Seiya, Hemmi Takuya, Hirata Yuichiro, Moriyama Saya, Kotaki Ryutarō, Kinoshita Hitomi, Yamada Souichi, Shinkai Masaharu, Fukushi Shuetsu, Takahashi Yoshimasa, Suzuki Tadaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Non-Omicron breakthrough infection with higher viral load and longer vaccination-infection interval improves SARS-CoV-2 BA.4/5 neutralization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105969 ~ 105969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.105969	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hemmi Takuya, Aina Akira, Hashiguchi Takao, Tobiome Minoru, Kanno Takayuki, Iwata-Yoshikawa Naoko, Iida Shun, Sato Yuko, Miyamoto Sho, Ueno Akira, Sano Kaori, Saito Shinji, Shiwa-Sudo Nozomi, Nagata Noriyo, Tamura Koji, Suzuki Ryosuke, Hasegawa Hideki, Suzuki Tadaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Intranasal vaccination induced cross-protective secretory IgA antibodies against SARS-CoV-2 variants with reducing the potential risk of lung eosinophilic immunopathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 5892 ~ 5903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.08.049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno M, Iwata-Yoshikawa N, Matsunaga A, Okamura T, Saito S, Ashida S, Yoshida I, Nagashima M, Asakura H, Yaoita Y, Suzuki J, Sadamasu K, Yoshimura K, Kutsuna S, Shiwa-Sudo N, Nagata N, Suzuki T, Suzuki A, Okamoto M, Kimura M, Ohmagari N, Miura R, Ishizaka Y	4. 巻 201
2. 論文標題 Isolation of human monoclonal antibodies with neutralizing activity to a broad spectrum of SARS-CoV-2 viruses including the Omicron variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 105297 ~ 105297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2022.105297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Med	6. 最初と最後の頁 249 ~ 261.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.medj.2022.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kotani Osamu, Suzuki Yasushi, Saito Shinji, Ainai Akira, Ueno Akira, Hemmi Takuya, Sano Kaori, Tabata Koshiro, Yokoyama Masaru, Suzuki Tadaki, Hasegawa Hideki, Sato Hironori	4. 巻 13
2. 論文標題 Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1733 ~ 1733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13091733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuya Kosuke, Yoshida Reiko, Manzoor Rashid, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Kondoh Tatsunari, Sato Masahiro, Kajihara Masahiro, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 94
2. 論文標題 Potential Role of Nonneutralizing IgA Antibodies in Cross-Protective Immunity against Influenza A Viruses of Multiple Hemagglutinin Subtypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00408-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sano Kaori, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Kotani Osamu, Ainai Akira, van Riet Elly, Tabata Koshiro, Saito Kumpei, Takahashi Yoshimasa, Yokoyama Masaru, Sato Hironori, Maruno Takahiro, Usami Kaede, Uchiyama Susumu, Ogawa-Goto Kiyoko, Hasegawa Hideki	4. 巻 16
2. 論文標題 An influenza HA stalk reactive polymeric IgA antibody exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0245244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tonouchi Keisuke, Adachi Yu, Moriyama Saya, Sano Kaori, Tabata Koshiro, Ide Keigo, Takeyama Haruko, Suzuki Tadaki, Takahashi Yoshimasa	4. 巻 32
2. 論文標題 Stereotyped B-cell response that counteracts antigenic variation of influenza viruses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 613 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuya Kosuke, Eguchi Nao, Manzoor Rashid, Yoshida Reiko, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Kajihara Masahiro, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative Analyses of the Antiviral Activities of IgG and IgA Antibodies to Influenza A Virus M2 Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 780 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12070780	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鈴木忠樹
2. 発表標題 SARS-CoV-2に対する多量体型IgA抗体の機能解析と経鼻ワクチン開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 多量体IgA抗体の作製法及び多重特異性多量体IgA抗体	発明者 山下泰造、田畑耕史 郎、鈴木忠樹、長谷 川秀樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-051139	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------