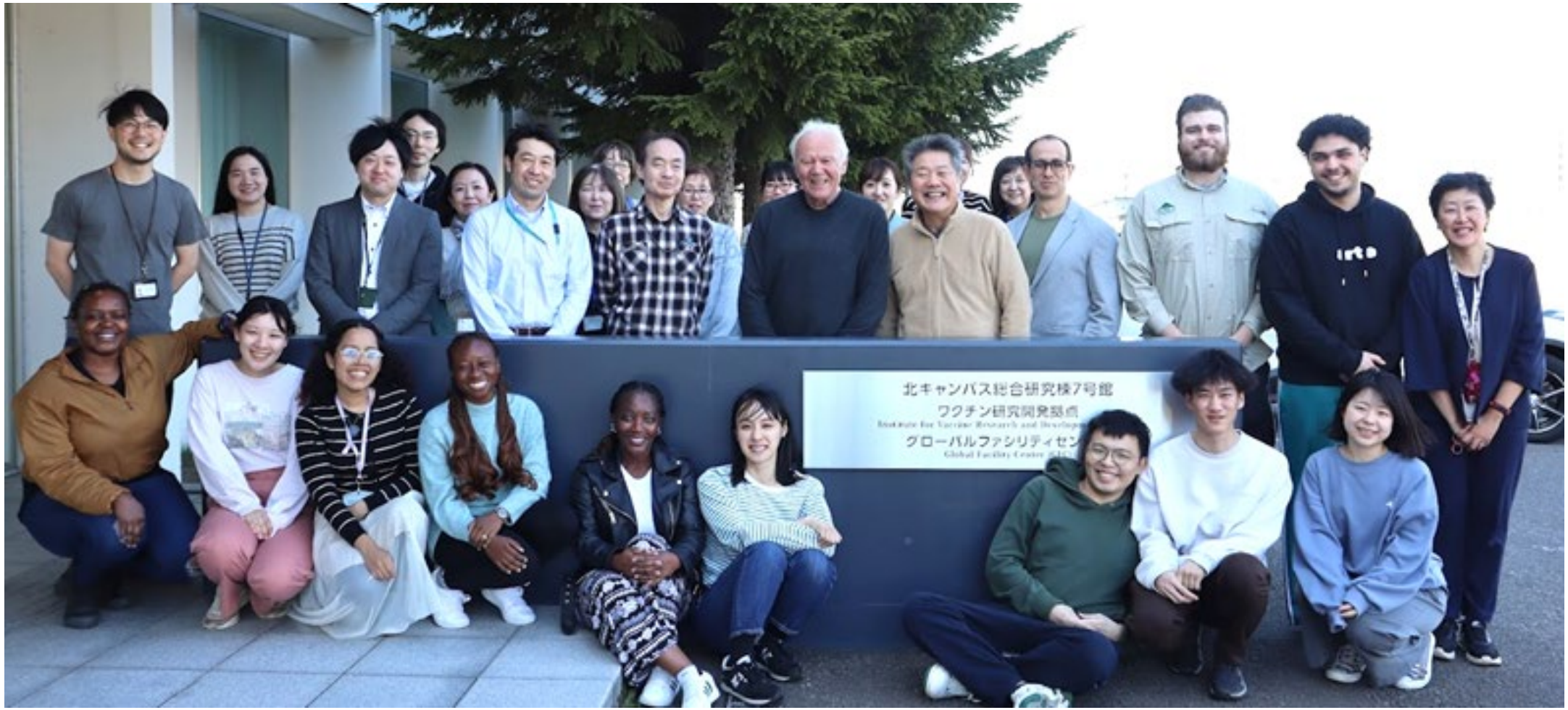


2024年7月9日　研究発表会

生体応答解析部門　澤　洋文

研究開発の進捗状況および成果について

(1)課題名：研究の統括及び人獣共通感染症病原体のライブラリーの構築とワクチン候補人獣共通感染症病原体の選出
研究開発分担者：北海道大学・ワクチン研究開発拠点・教授　澤　洋文

マイルストーン

○ 2022年度

1）国内外の共同研究ネットワークを活用した国内、ザンビア等での野鳥、野生動物、臨床検体等からの病原体の分離、入手及び北海道大学医学研究院でゲノム情報を基にしたウイルスの作製を継続し、常にライブラリーのアップデートを実施し、最新の感染状況に即したものにする様に務めた 。

達成度　120%

2）ライブラリーに収蔵した人獣共通感染症病原体の実験動物に対する病原性、伝播性の解析を開始した。

達成度　100%

○ 2023年度

1）インフルエンザウイルス、コロナウイルス、結核菌等の呼吸器感染症を中心とした人獣共通感染症病原体について15株程度を人獣共通感染症病原体ライブラリーに収蔵した。

達成度　120%

2）ライブラリーに収蔵した人獣共通感染症病原体の一部について実験動物に対する病原性、伝播性を明らかにした。

達成度　100%

1）パンデミックインフルエンザワクチンの研究開発

【日本発WHOパンデミックワクチン候補株】

World Health Organization

Summary of status of development and availability of A(H5N1) candidate vaccine viruses and potency testing reagents

Antigenic and genetic analyses are performed by the WHO Collaborating Centres of the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Unless otherwise indicated all candidate vaccine viruses posted on this table have passed two-way haemagglutination inhibition (HI) test. National or Regional control authorities approve the composition and formulation of vaccines used in each country

23 February 2024

Candidate vaccine viruses*

Antigenic prototype	Clade	Candidate vaccine virus	Developing institute	Available from
A/Vietnam/1194/2004	1	Wild type virus		WHO CCs
		NIBRG-14*	MHRA, UK	MHRA, UK
A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021-like	2.3.4.4b	Wild type virus		CDC, USA
		IDCDC-RG78A*	CDC, USA	
A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022-like	2.3.4.4b	NIID-002¥*	NIID, Japan	NIID, Japan

¥ New CVV shown in blue

*These viruses are candidate vaccine viruses which have passed relevant safety testing and two-way haemagglutination inhibition (HI) tests. They can be handled under BSL-2 enhanced containment[1].

2024年2月WHOのCandidate Vaccine Virusesとして承認

- 北海道大学IVReDのグループが。北海道のキタキツネ、タヌキから本邦で初めてH5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離。
- 分離ウイルスは同シーズンに北海道の野鳥から検出されたH5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスと遺伝的に近縁。

資料２

令和６年５月１日

プレパンデミックワクチンの今後の備蓄の種類について（案）

厚生科学審議会感染症部会
新型インフルエンザ対策に関する小委員会

最大1,000 万人分備蓄するプレパンデミックワクチンのワクチン株については、近年流行している H5亜型 のうち、広い範囲かつ哺乳類での発生が見られている Clade2.3.4.4b の中で選択し、このうち、ワクチン製造のスケジュールに鑑み、感染症研究所が保有するワクチン株から選択する。その上で、流行しているウイルス株との抗原性類似の観点から、今年度は A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID 002) を備蓄することとする

【日本におけるメリット】

・抗血清の分与などで製造元の許可が必要ない。昨年度のパンデミック候補株アストラカンの血清はCDCの許可が必要＝実際に北大では使用出来ない

・抗血清の評価やウイルスの病原性の評価やワクチン効果の評価を行う際に野外株で行うことが可能。（ワクチン株はRGで作られるので、内部遺伝子はPR8。海外のワクチン株を輸入する時に元になった野外株は高病原性なので、輸入することは困難）。

HOKKAIDO UNIVERSITY

IVReD 北海道大学ワクチン研究開発拠点

国際的に脅威となりうる人獣共通感染症に対するワクチンと診断系の研究開発

国際的に脅威となりうる人獣共通感染症に対するワクチン研究開発

【概要】

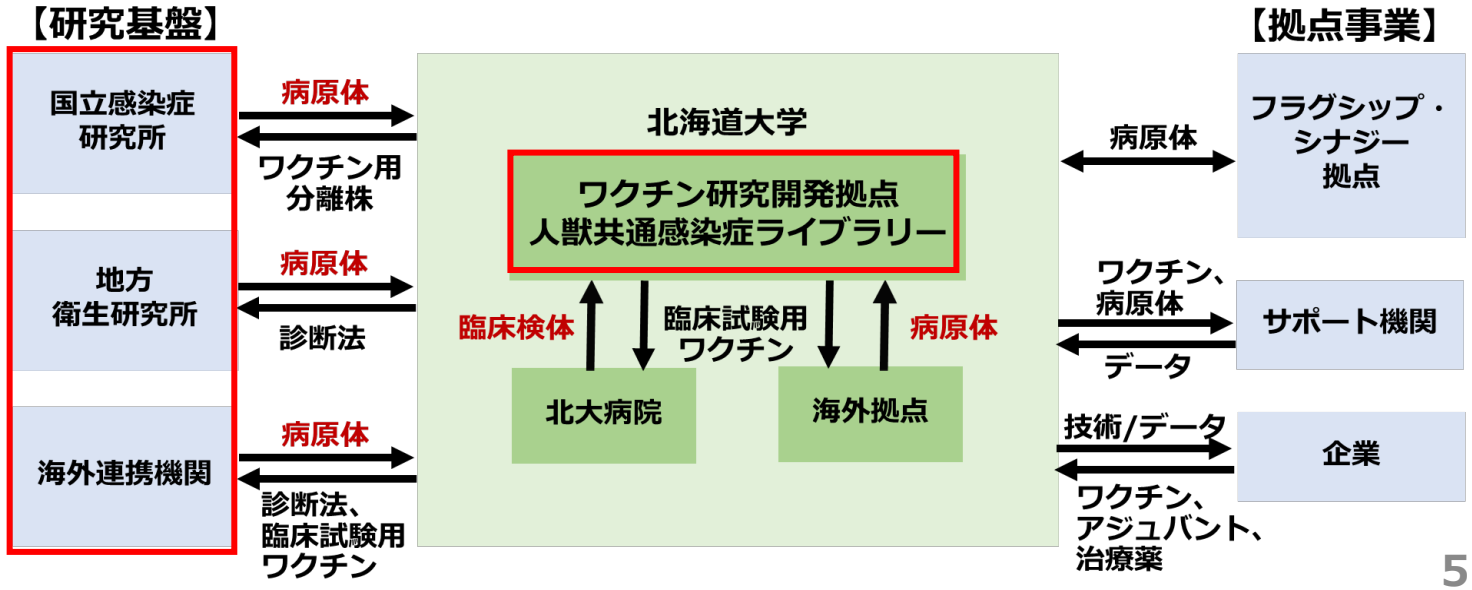
分担研究課題「人獣共通感染症病原体のライブラリーの構築とワクチン候補人獣共通感染症病原体の選出」
→ **人獣共通感染症に対するワクチン研究開発を実施**

国際的に脅威となる人獣共通感染症に対する研究開発が必要

- 現在有効な治療法、安全・有効なワクチンが無く、喫緊の対策が希求されているウイルス
- 致命率が高い
- 対象が途上国のため、衛生状態の改善による予防が期待できない
- 温暖化による気温の上昇で、流行地域の拡大が危惧
- 北大のライブラリーに病原体が収蔵済み、北大のBSL3施設を活用

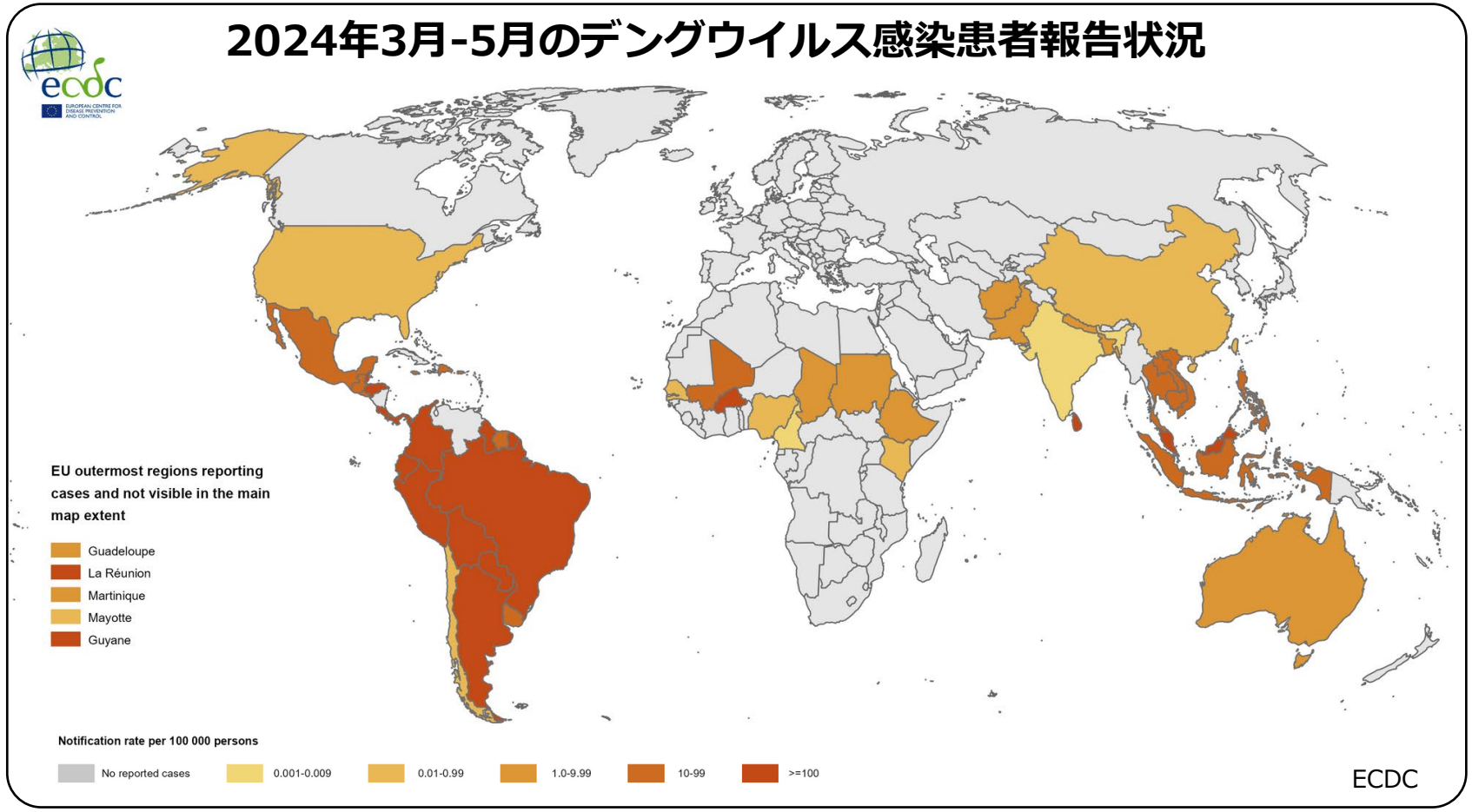
【研究開発計画】

1. **フラビウイルス感染症**に対する**ワクチン**
2. **狂犬病経口ワクチン**
3. 診断系の開発
4. 他の人獣共通感染症に対するワクチン
   (ダニ媒介性ウイルス、ハンタウイルス)



課題１）フラビウイルス感染症に対する
ウイルスレプリコンワクチン

デング熱の発生状況



2024年1月-6月：

1000万人以上のデング熱患者
5,000人以上の死亡者

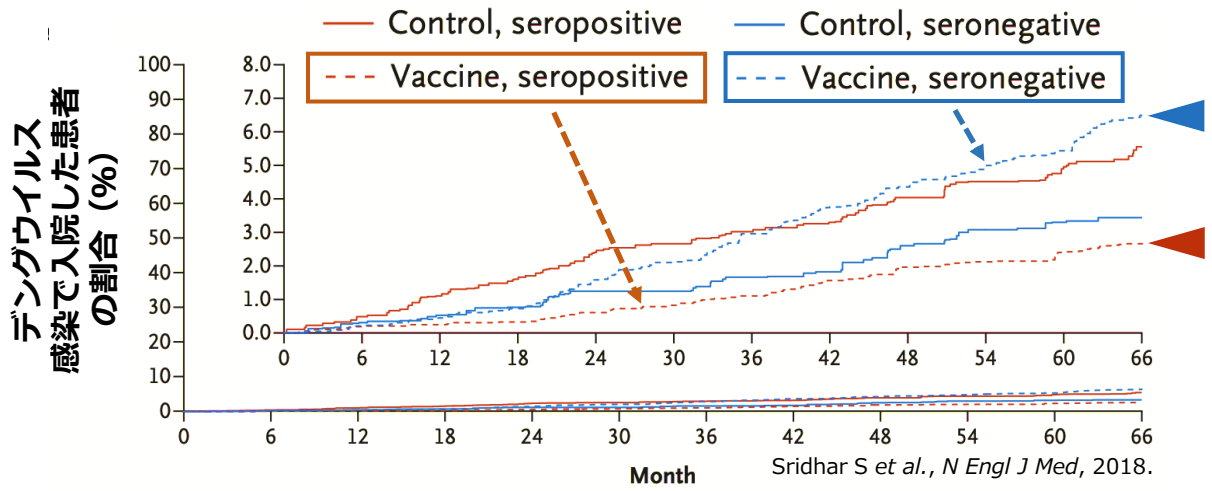
デングウイルスを媒介する
ヒトスジシマカ

- デング熱媒介蚊の分布拡大・生息数増加
- 気候変動とエルニーニョ現象等による多量の降水
- 感染者の移動と物品の輸送による媒介蚊の移動
- デング熱の真の疾病負荷は過小評価

➢ 世界的にデング熱症例の急増
➢ 流行地域の拡大が危惧
➢ 2014年には本国においてもアウトブレイク
　→ 162人のデングウイルス感染者が報告

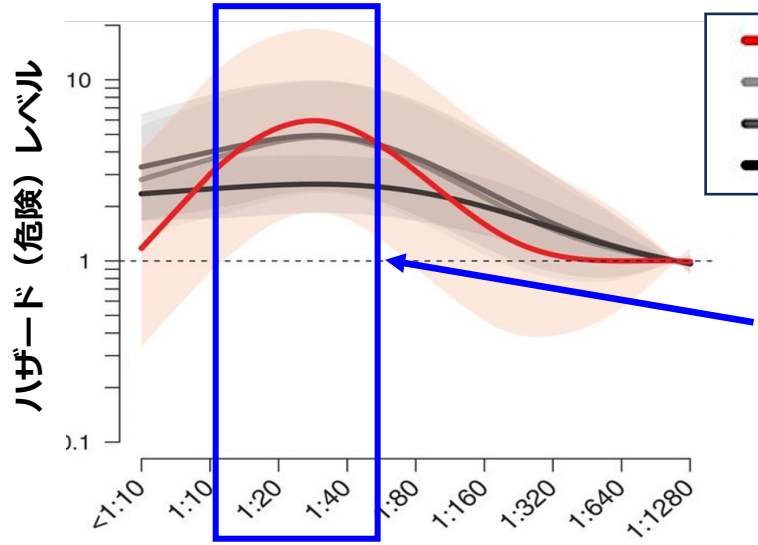
抗体依存性感染増強（ADE）という課題を克服したい！！

デングウイルス4価ワクチン（CYD-TDV）の治験結果



Sridhar S *et al.*, *N Engl J Med*, 2018.

ワクチン接種により抗体が誘導されない患者において重症化リスクが上昇



抗体の濃度が一定の割合まで低下すると重症化リスクが上昇

Katzelnick LC *et al.*, *Science*, 2017.

ワクチンが逆効果に…「フィリピンショック」はなぜ起きたか

公開日:2021年03月09日　更新日:2021年03月09日　バックナンバー

（C）ロイター

しかし、４種類の型すべてに免疫（抗体）を誘導するデング熱ワクチン「Dengvaxia」が開発され、２０１６年４月にフィリピン保健省は公立学校に通う約８０万人の子供に対し、世界初の「Dengvaxia」の接種を開始した。当時は９歳以上の全人口の２０％にワクチン接種

ワクチンによるADEが発生し
フィリピンでの承認が取り消しに（2019年）

フィリピンでは当初、時期尚早との反対意見が多く、ＷＨＯ（世界保健機関）も推奨しなかったが、同７月に入りＷＨＯが条件付きで推奨し始めたころから異変が。ワクチンを接種した小児がデング熱に感染すると重症化し、中には死に至るケースが続出したのだ。

製薬会社はワクチンとの因果関係を否定できないとして、「デングウイルスに感染歴のない子供に投与すべきではない」と発表。フィリピン保健省は直ちにこのワクチンの接種プログラムを停止して販売を中止、ＷＨＯもこれを支持した。その後、製薬会社はこのワクチン接種を「接種前スクリーニングを行い、デング熱の既往が確認された者のみに接種する方法を推奨する」とした。

デングウイルス感染症において
ADEによる重症化がワクチン開発の障壁

ADEを誘導しないワクチンをデザインするには？

DENV構造タンパク質	誘発されるヒト免疫反応	ヒト抗体応答において当該抗原抗体が占める割合（%）	参考文献
エンベロープタンパク質 ダイマーエピトープ（EDE）	EDE Abは、４次エピトープを認識し、4つのDENV血清型を交差中和（**ADEの可能性が低い**）	0 - 70	Dejnirattisaiら、2015；Barba-Spaethら、2016；Slon-Camposら、2019
エンベロープタンパク質 宿主細胞受容体結合ドメインIII（EDIII）	型特異的で非常に強力なDENV中和抗体は、**ADEの可能性低く、生涯にわたるホモ型防御を提供**	5 - 10	Wahala et al.,2009; Chen et al, 2016.
prM	交差反応性 非中和抗体で、非感染性の未熟なDENVが感染する能力を高める（ADEの強力な促進因子）	~ 60	Beltramello et al.,2010; Dejnirattisai et al.,2010
エンベロープタンパク質 フュージョンループ エピトープ(FLE)	交差反応性中和抗体。これらの抗体は異型DENVに対して一過性の防御を与えるが、その後、異型DENVの複製を促進する（ADEの促進因子）	20 - 30	Beltramello et al.,2010; Smith et al.,2010

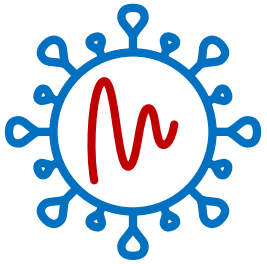
Shukla R, Front Cell Infect Microbiol. 2020.

ADE誘導抗体のエピトープではないEDEを抗原とする

課題１）ADEを惹起しない新規フラビウイルス感染症ワクチンの開発

レプリコンワクチン

凝集を回避し、
生体内で発現



DENV構造タンパク質	誘発されるヒト免疫反応
エンベロープタンパク質 ダイマーエピトープ (EDE)	EDE Abは、４次エピトープを認識し、4つのDENV血清型を交差中和（**ADE可能性が低い**）
エンベロープタンパク質 宿主細胞受容体結合 ドメインIII（EDIII）	型特異的で非常に強力なDENV中和抗体は、**ADEの可能性低く、生涯にわたるホモ型防御を提供**
prM	交差反応性 非中和抗体で、非感染性の未熟なDENVが感染する能力を高める（ADEの強力な促進因子）
エンベロープタンパク質 フュージョンループ エピトープ(FLE)	交差反応性中和抗体。これらの抗体は異型DENVに対して一過性の防御を与えるが、その後、異型DENVの複製を促進する（ADEの促進因子）

抗原性を
維持

ADE回避する改変
VLPワクチン
ワクモダ採択済

【社会実装へ向けたステップ】

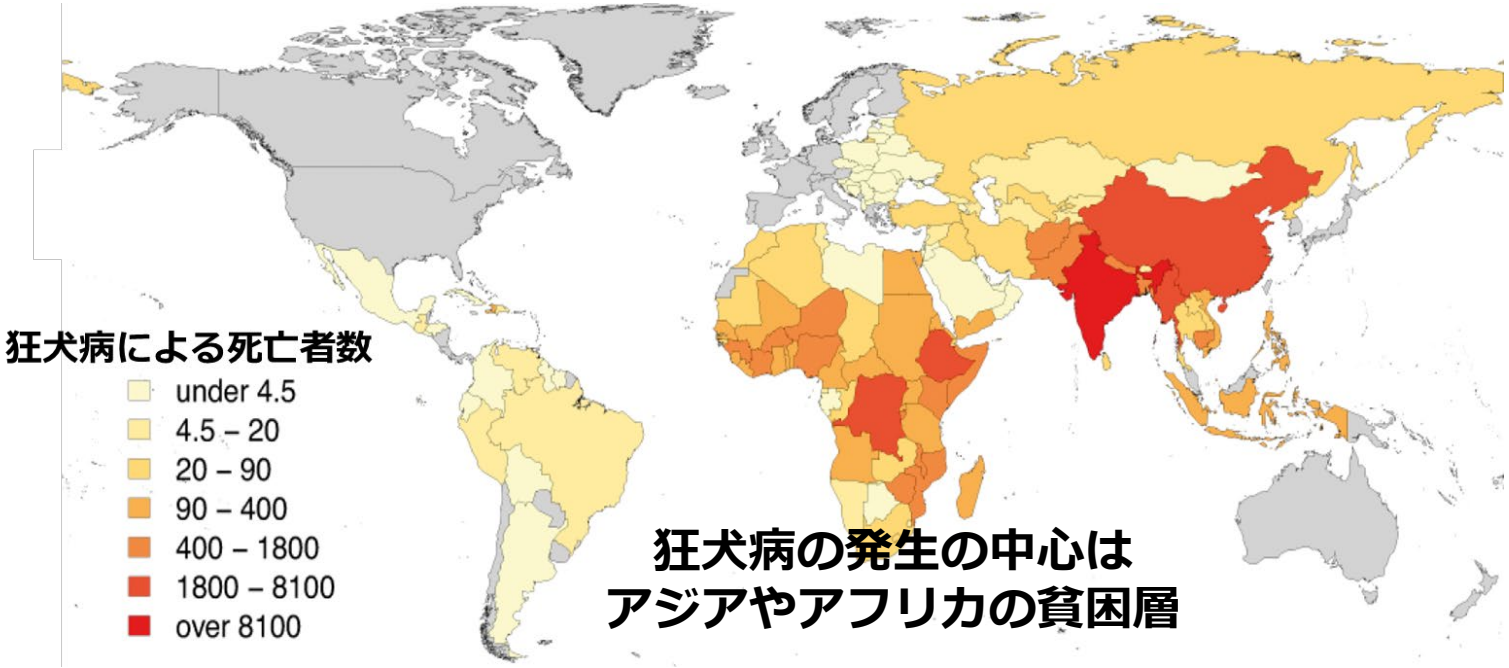
- デングウイルスを含むフラビウイルス感染症に対するワクチンプラットフォームの確立
- 非臨床試験の完了とPoCの取得を目指す

課題２）狂犬病ウイルス
経口レプリコンワクチン

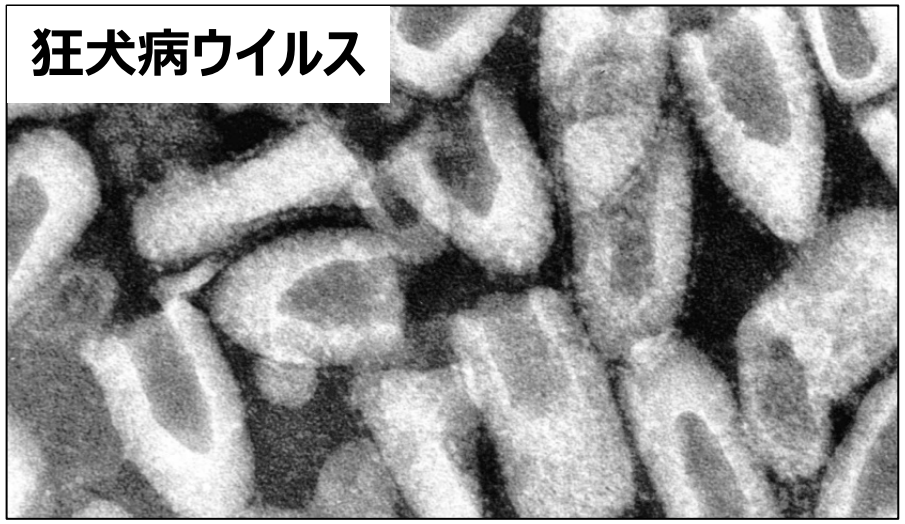
狂犬病

- 積極的な研究や対策が執られない「顧みられない熱帯病」
- 世界150以上の国と地域に分布
- 発症後は**致死率ほぼ100%**、**治療薬は無い**

→**世界で年間5万9千人が死亡（半数が15歳未満の子供）**
年間8600億円の支出：国際的な喫緊の公衆衛生課題



WHO, 2017



https://www.wildlifeonline.me.uk/articles/view/rabies-and-the-red-fox

課題１：リモートエリアにも分配できる狂犬病ワクチンが必要

有効な注射ワクチン

- 不活化ワクチン
- 先進国：狂犬病流行国への渡航前にワクチン接種の推奨（3回、日本：1~1.5万円/回）
- 狂犬病ウイルスに暴露した可能性がある場合：“**暴露後ワクチン**”で発症予防が可能（5-6回）
- 先進国出身の旅行者などの狂犬病発生は防げている

発生の中心であるアジアやアフリカにおける課題

- **ワクチン供給拠点の不足**（ワクチン可能な場所に通うことが困難）
- **医療環境の不足**（病院、注射できる人材が必要）
- **コールドチェーンの確保が困難**（不適切な運搬や保管）
- 貧困

アジア・アフリカ地域のリモートエリアでも使用可能なワクチン開発の必要性

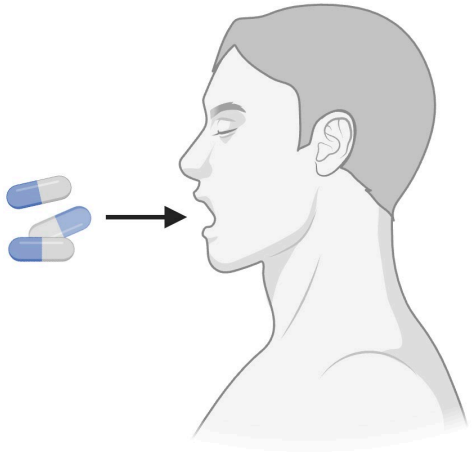
課題１：リモートエリアにも分配できる狂犬病ワクチンが必要

経口ワクチン

- **自己接種が可能**
- 医療従事者不足を解決
- 一度の処方で複数回の暴露後ワクチン（病院に複数回通う必要がない）
- 学校などで、**大規模に子どもたちのワクチン接種が可能**

剤形

- **コールドチェーンを必要としない剤形**をめざす
- 接種（摂取）しやすい剤形をめざす
  - “凍結乾燥→錠剤化” の可能性
  - 舌下で舐めるドロップ剤形など



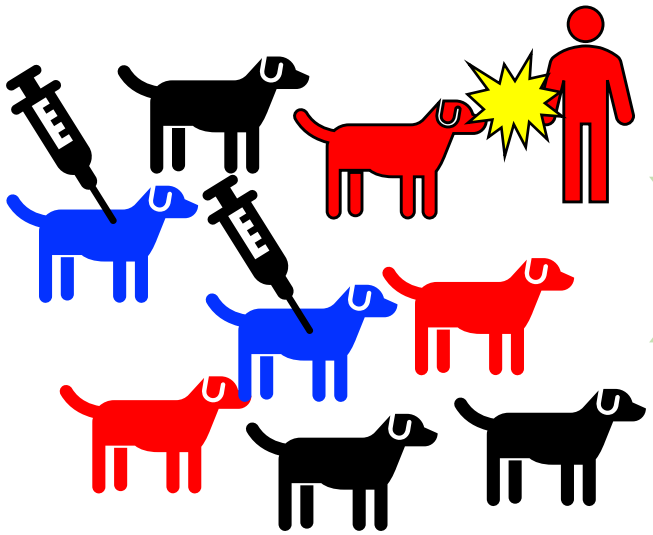
病院・医療従事者の不足、コールドチェーンの必要性という課題を克服

課題２：野犬の狂犬病を制御する必要性

ヒト狂犬病の99%が犬由来　→ 野犬の狂犬病を制御する必要

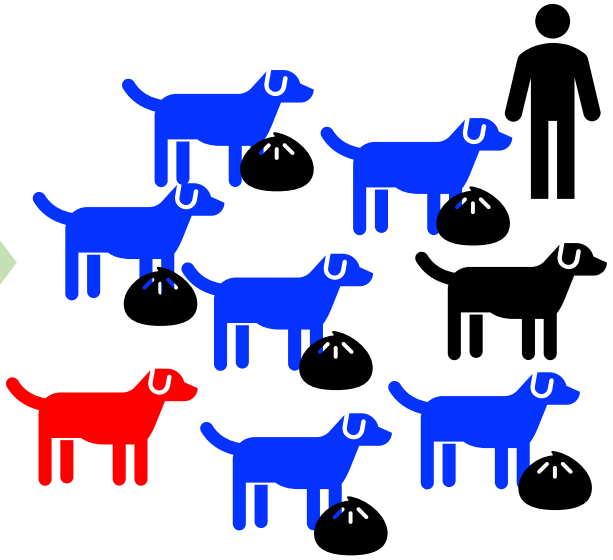
野犬集団内でワクチン接種率70%以上の達成が必要
→ インドには6200万頭の野犬、**捕獲、ワクチン接種は不可能**

野犬集団内でのウイルスの
維持と人への感染



安全な経口ワクチンの導入

集団免疫獲得による
感染の終息



**欧米の野生動物における
狂犬病コントロール
経口ワクチンの
大規模散布**

||

弱毒生ウイルスを使用

⬇

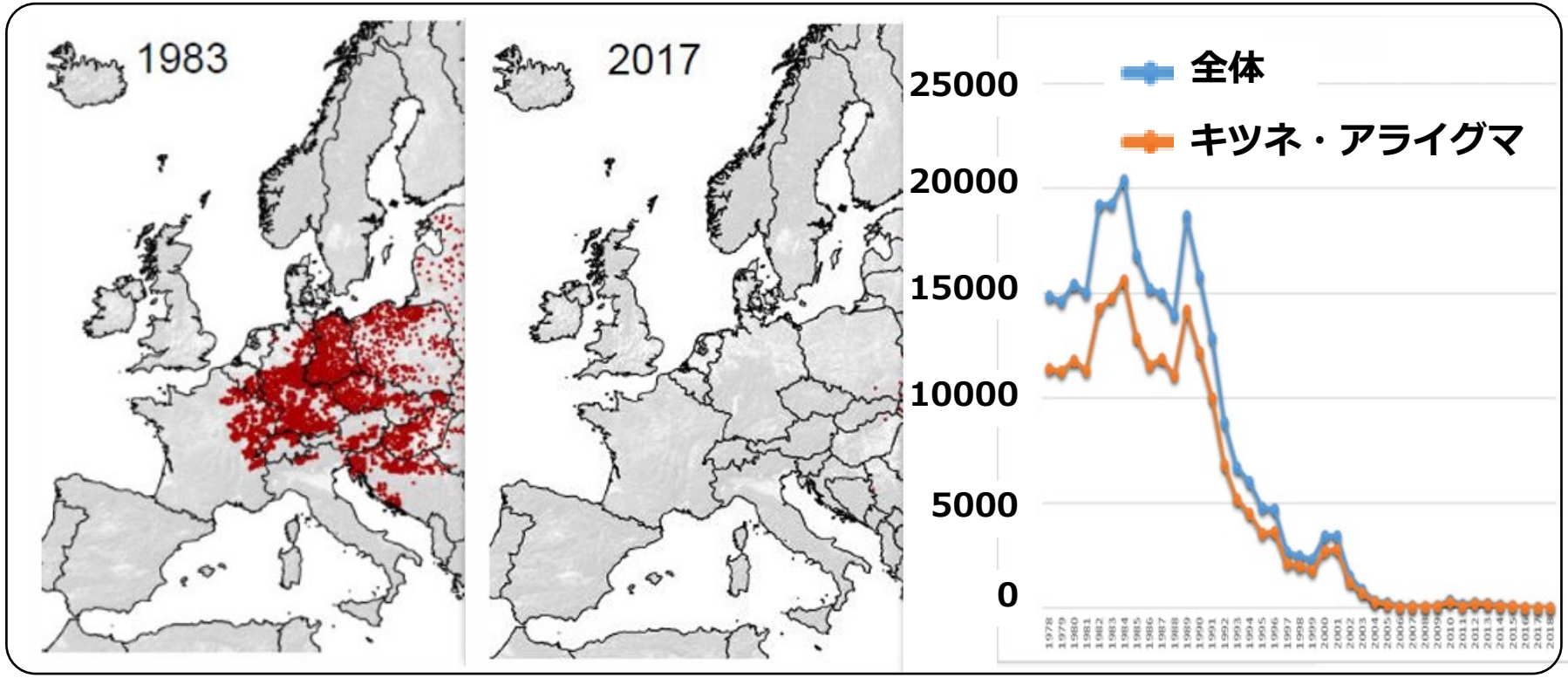
**野犬は人と生活環境を共有
安全性の懸念から承認おりず**

⬇

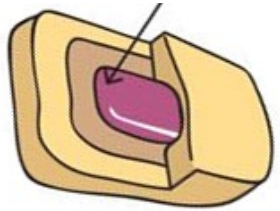
**感染性ウイルスを用いない
経口ワクチンの開発**

経口ワクチンの実績

経口ワクチン大規模散布による野生動物における狂犬病の制御



液状の生ワクチン（弱毒生ウイルス）を含むエサ



非常に効率的かつ広範囲の野生動物の狂犬病制御に成功している

⬇

感染性ウイルスを用いない経口ワクチンの開発により、
野犬における狂犬病制御の実現に期待！

IVReDで取り組んでいる新規狂犬病経口ワクチンの開発

研究目的

① コールドチェーンや医療環境を必要としない**ヒト用経口ワクチン**

② **市街地への大規模散布**を想定した、**生ウイルスを使用しない犬用狂犬病経口ワクチン**

感染性ウイルスを使わない経口ワクチンの課題

感染増殖しないため、胃酸や消化酵素による**分解**を受け、免疫が誘導されない

↓ 課題解決

新規モダリティー

原虫VSPによる**ワクチン抗原の保護**とレプリコンによるRABV**ワクチン抗原の持続的発現**

課題３）社会実装に向けた診断系の開発

フラビウイルス感染症における診断方法の課題

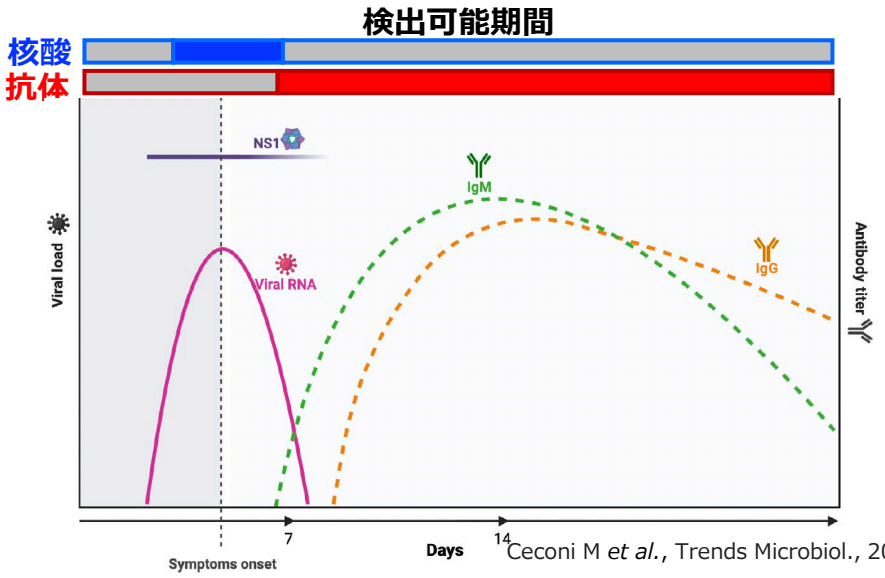
核酸を対象とした診断法

利点

- ウイルス種特異的なプライマーの使用で精度の高い診断が可能。

欠点

- 有症状例でも核酸検出可能期間（ウイルスの増殖期）は短く、診断できない可能性が高い。
- 多くの場合が不顕性感染でありウイルス保有期に診断に至らない。



Ceconi M *et al.*, Trends Microbiol., 2024

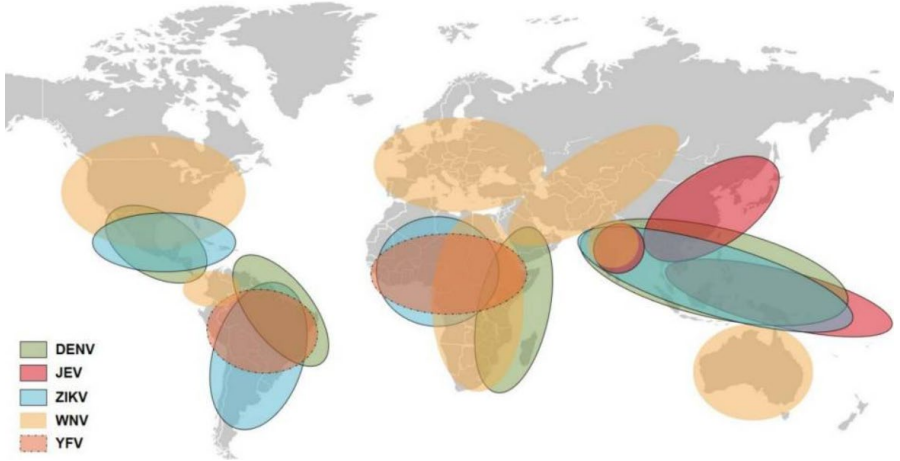
抗体を対象とした診断法

利点

- 不顕性感染であっても抗体は誘導されるため、感染歴がある場合は抗体の検出が可能。
- 抗体の検出期間のレンジは広く、過去の感染歴も含めて診断可能。
- **抗体の中でも中和抗体の検出は最も特異性が高い。**

欠点

- 流行地域がオーバーラップし、且つフラビウイルス感染によって誘導される抗体は**交叉反応性が高い**ため、偽陽性または偽陰性の可能性を払拭できない。
- **中和試験には感染性ウイルス、対応可能な施設（BSL3等）が必要。**

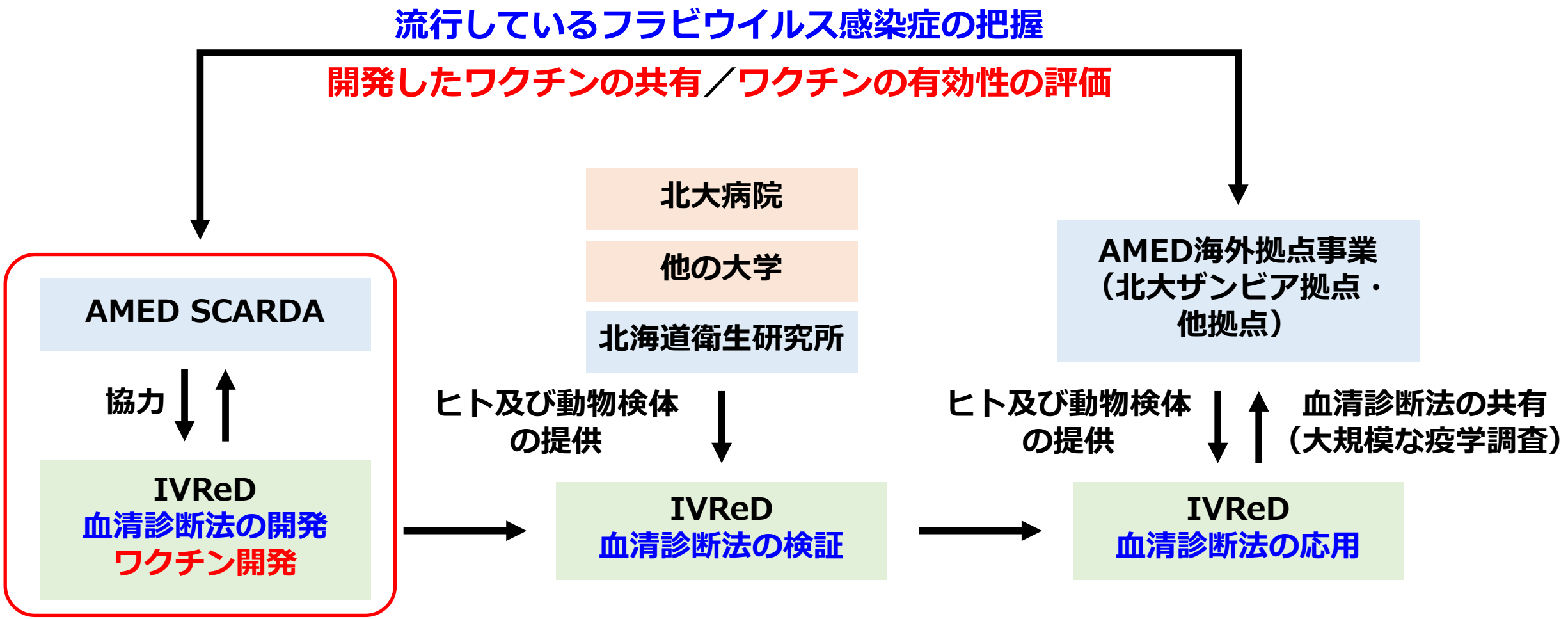


Hou B *et al.*, Viruses., 2022

血清診断法を用いた血清疫学調査による実用的なワクチン開発

【社会実装へ向けたステップ】

- 国内におけるヒト並びに動物検体を用いた血清診断法の検証の実施。
- AMED海外拠点事業との連携により、北大ザンビア拠点におけるヒトを対象とした疫学調査の実施を予定。



課題4）新規VLPデザインコンセプトによる
フラビウイルス感染症ワクチン
（ワクモダ採択済み）

ADEを誘導しないワクチンをデザインするには？

DENV構造タンパク質	誘発されるヒト免疫反応	ヒト抗体応答において当該抗原抗体が占める割合（%）	参考文献
prM	交差反応性 非中和抗体で、非感染性の未熟なDENVが感染する能力を高める（**ADEの強力な促進因子**）	~ 60	Beltramello et al.,2010; Dejnirattisai et al.
エンベロープタンパク質 フュージョンループ エピトープ(FLE)	交差反応性中和抗体。これらの抗体は異型DENVに対して一過性の防御を与えるが、その後、異型DENVの複製を促進する（**ADEの促進因子**）	20 - 30	Beltramello et al.,2010; Smith et al.
エンベロープタンパク質 ダイマーエピトープ（EDE)	EDE Abは、４次エピトープを認識し、4つのDENV血清型を交差中和（ADE可能性が低い）	0 - 70	Dejnirattisaiら、2015 ; Barba-Spaethら、2016 ; Slon-Camposら、2019
エンベロープタンパク質 宿主細胞受容体結合 ドメインIII（EDIII）	型特異的で非常に強力なDENV中和抗体は、ADEの可能性低く、生涯にわたるホモ型防御を提供	5 - 10	Wahala et al.,2009; Chen et al, 2016.

Shukla R, Front Cell Infect Microbiol. 2020.

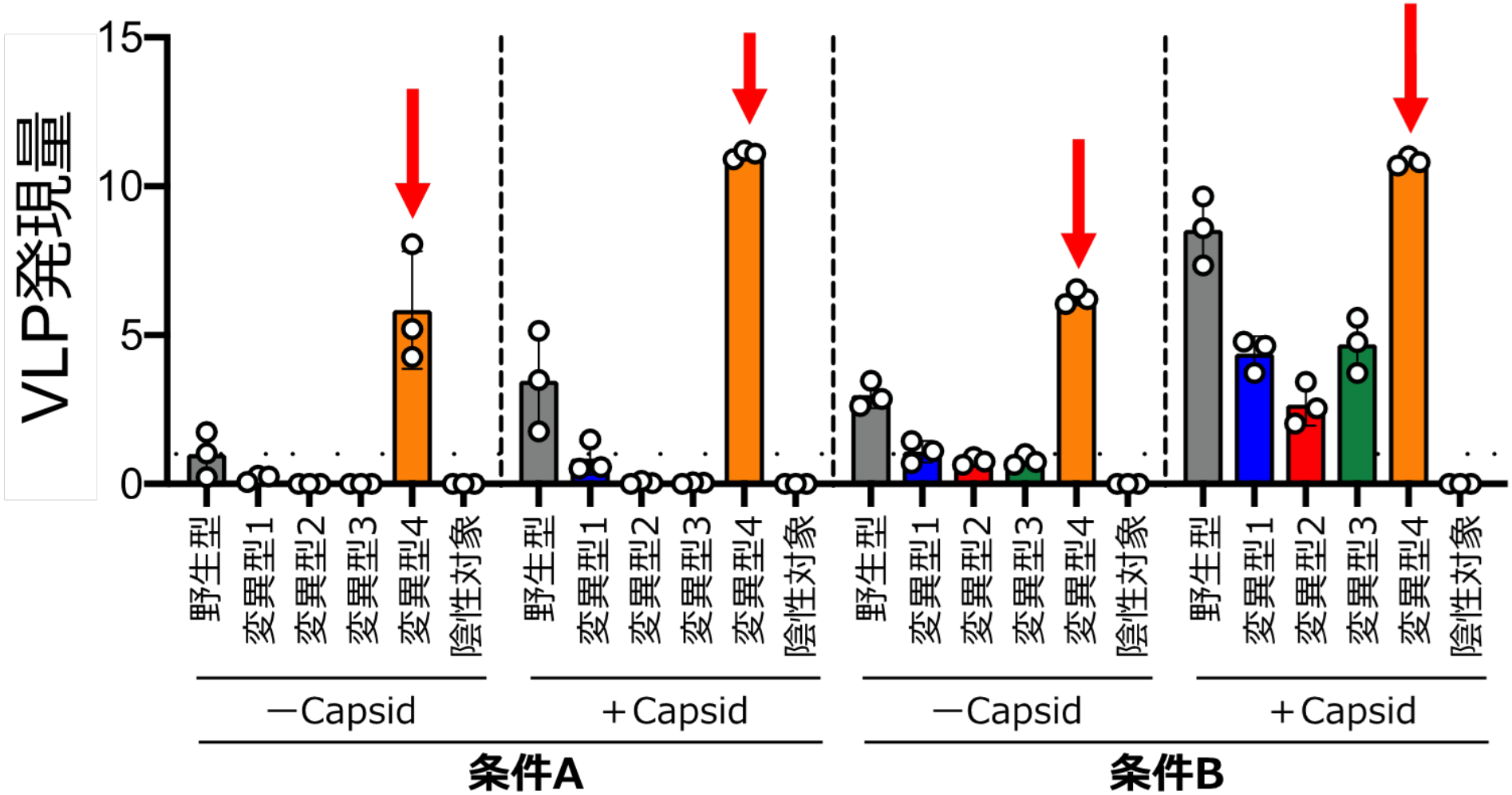
主要なADE誘導抗体のエピトープである
prM及びFLEに対する抗体を誘導しない抗原デザインが必要

実用化に向けたVLP生産性の向上

FLEのアミノ酸置換により
VLP抗原が**発現しない**／発現量の**低下**

→

ワクチンへの実用化には、
野生型に匹敵する発現量が必要



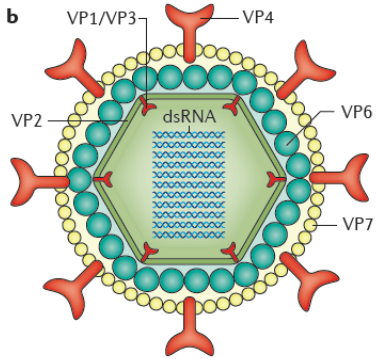
✓ 野生型VLP抗原と同等またはそれ以上の発現量を得られる条件を決定

23

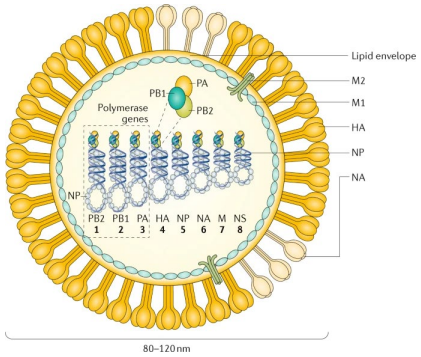
課題5）ロタウイルスに対する分泌型IgA抗体の多量体の作用機序の解析

8）ロタウイルスに対する分泌型IgA抗体の多量体の作用機序の解析

ロタウイルス



インフルエンザウイルス



ロタウイルス
- ノンエンベロープ型の二本鎖RNA（dsRNA）ウイルス
- エンベロープがないため一定の形をしたカプシドが露出

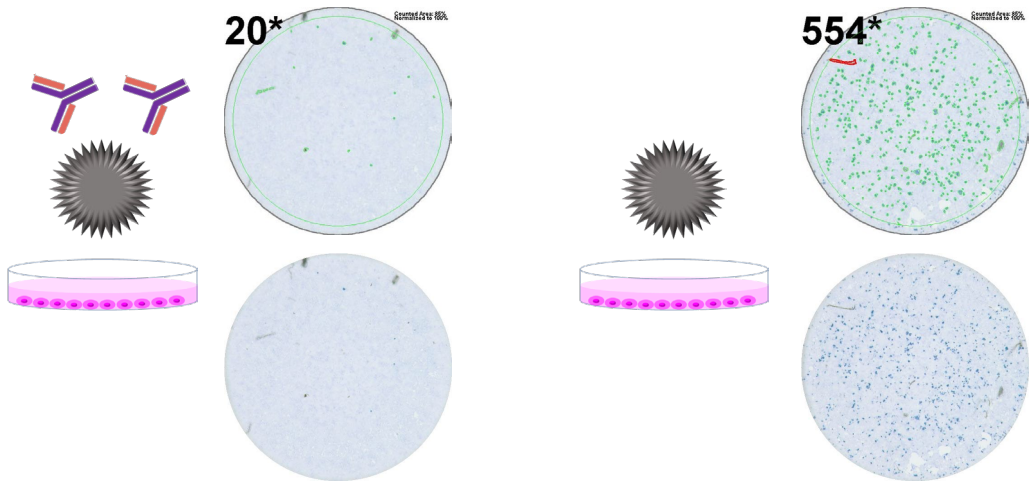
＞抗体の四量体という規則正しく配列する構造と相性が良いのでは？
- カプシドを形成するVP4およびVP7を標的とする中和抗体
- 小児の下痢症の原因となるA群ロタウイルスは糖タンパク質（G、またはVP7）とプロテアーゼ切断タンパク質（P、またはVP4）により血清型が分類される。

＞インフルエンザウイルスのように多数の血清型が存在し、広域性を評価できるのでは？

ロタウイルスを用いて、研究を実施

中和試験法の確立

抗体存在下でのウイルスの感染　　ウイルスのみ



ウイルス感染細胞数の変化で抗体の活性を測定できる

現在進行中および今後の解析（予定）

- 抗ロタウイルス抗体の多量体の作製
- 中和活性への影響の検討
- Bispecific抗体を作製し、活性を確認（田畑先生と共同研究）
- 他の病原体で新しく解析（検討中）

2022年10月から2024年7月までに下記の総計44報の原著論文を国際学術雑誌に発表

1. Hirose H, Hirai Y, Sasaki M, Sawa H, Futaki S: Quantitative analysis of extracellular vesicle uptake and fusion with recipient cells. **Bioconjug Chem** 2022 Oct 19;33(10):1852-1859
2. Saito S, Funayama K, Kato W, Okuda M, Kawamoto M, Matsubara T, Sato T, Sato A, Otsuguro S, Sasaki M, Orba Y, Sawa H, Maenaka K, Shindo K, Imoto M, Arai M: Dihydromaniwamycin E, a heat-shock metabolite from thermotolerant Streptomyces sp. JA74, exhibits antiviral activity against influenza and SARS-CoV-2 viruses**. J Nat Prod** 2022 Nov 25;85(11):2583-2591.
3. Shimizu H, Kodama M, Matsumoto M, Orba Y, Sasaki M, Sato A, Sawa H, Nakayama K-i: LIGHTHOUSE illuminates therapeutics for a variety of diseases including COVID-19. **iScience** 2022 Oct 10;25(11):105314
4. Hirose Y, Shindo N, Mori M, Onitsuka S, Isogai H, Hamada R, Hiramoto T, Ochi J, Takahashi D, Ueda T, Caaveiro JMM, Yoshida Y, Ohdo S, Matsunaga N, Toba S, Sasaki M, Orba Y, Sawa H, Sato A, Kawanishi E, Ojida A. Discovery of Chlorofluoroacetamide-Based Covalent Inhibitors for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 3CL Protease. **J Med Chem**. 2022 Oct 27;65(20):13852-13865.
5. Saito A, Tamura T, Zahradnik J, Deguchi S, Tabata K, Anraku Y, Kimura I, Ito J, Yamasoba D, Nasser H, Toyoda M, Nagata K, Uriu K, Kosugi Y, Fujita S, Shofa M, Monira Begum M, Shimizu R, Oda Y, Suzuki R, Ito H, Nao N, Wang L, Tsuda M, Yoshimatsu K, Kuramochi J, Kita S, Sasaki-Tabata K, Fukuhara H, Maenaka K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Ueno T, Schreiber G, Takaori-Kondo A; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Shirakawa K, Sawa H, Irie T, Hashiguchi T, Takayama K, Matsuno K, Tanaka S, Ikeda T, Fukuhara T, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant. **Cell Host Microbe**. 2022 Nov 9;30(11):1540-1555.e15.
6. Nasser H, Shimizu R, Ito J; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Saito A, Sato K, Ikeda T. Monitoring fusion kinetics of viral and target cell membranes in living cells using a SARS-CoV-2 spike-protein-mediated membrane fusion assay. **STAR Protoc**. 2022 Sep 26;3(4):101773.
7. Sasaki M, Tabata K, Kishimoto M, Itakura Y, Kobayashi H, Ariizumi T, Uemura K, Toba S, Kusakabe S, Maruyama Y, Iida S, Nakajima N, Suzuki T, Yoshida S, Nobori H, Sanaki T, Kato T, Shishido T, Hall WW, Orba Y, Sato A, Sawa H. S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters. **Sci Transl Med**. 2022 Jan 18;15(679):eabq4064, 2023
8. Kainga H, Phonera MC, Chatanga E, Kallu SA, Mpundu P, Samutela M, Chambaro HM, Kajihara M, Shempela DM, Sikalima J, Muleya W, Shawa M, Chulu J, Njunga G, Simuunza M, Takada A, Sawa H, Simulundu E, Saasa N. Seroprevalence and Associated Risk Factors of Rift Valley Fever in Livestock from Three Ecological Zones of Malawi. **Pathogens**. 2022 Nov 14;11(11):1349.
9. Munjita SM, Moonga G, Mukubesa AN, Ndebe J, Mubemba B, Vanaerschot M, Tato C, Tembo J, Kapata N, Chitanga S, Changula K, Kajihara M, Muleya W, Takada A, Fichet-Calvet E, Zumla A, Sawa H, Bates M, Munsaka S, Simulundu E. Luna Virus and Helminths in Wild Mastomys natalensis in Two Contrasting Habitats in Zambia: Risk Factors and Evidence of Virus Dissemination in Semen. **Pathogens**. 2022 Nov 14;11(11):1345.
10. Kainga H, Chatanga E, Phonera MC, Kothowa JP, Dzimiri P, Kamwendo G, Mulavu M, Khumado CS, Changula K, Chambaro H, Harima H, Kajihara M, Mkandawire K, Chikungwa P, Chulu J, Njunga G, Chitanga S, Mubemba B, Sasaki M, Orba Y, Qiu Y, Yamagishi J, Simulundu E, Takada A, Namangala B, Sawa H, Muleya W. Current status and molecular epidemiology of rabies virus from different hosts and regions in Malawi. **Arch Virol** Jan 12;168(2):61, 2023
11. Kishimoto M, Kajihara M, Tabata K, Itakura Y, Toba S, Ozono S, Sato Y, Suzuki T, Ito N, Changuka K, Qiu Y, Mori-Kajihara A, Eto Y, Harima H, Mwizabi D, Hang'ombe B, Hall WW, Takada A, Orba Y, Sawa H, Sasaki M: Isolation and characterization of distinct rotavirus A in bat and rodent hosts. **J Virol**. Jan 31;97(1):e0145522, 2023
12. Qiu Y, Chambaro HM, Sato K, Squarre D, Simulundu E, Kajihara M, Changula K, Simbotwe M, Harima H, Ndebe J, Moonga L, Nakao R, Takada A, Hang'ombe BM, Sawa H, Kawabata H: Detection of Old and New World Relapsing Fever Borreliae in Ornithodoros Ticks Collected from Warthog Burrows in Zambia**. Microorganisms** Jan 12;11(1):200, 2023
13. Kalonda A, Saasa N, Kajihara M, Nao N, Moonga L, Ndebe J, Mori-Kajihara A, Mukubesa AN, Samutela M, Munjita S, Sakoda Y, Sawa H, Takada A, Simulundu E: Surveillance and Phylogenetic Characterisation of Avian Influenza Viruses Isolated from Wild Waterfowl in Zambia in 2015, 2020, and 2021. **Transbound Emerg Dis** Article ID 4606850, 2023
14. Taoda Y, Sato A, Toba S, Unoh Y, Kawai M, Sasaki M, Orba Y, Sawa H: Structure-activity relationship studies of anti-bunyaviral cap-dependent endonuclease inhibitors. **Bioorg Med Chem Lett** Mar 1;83:129175, 2023
15. Itakura Y, Tabata K, Saito T, Intaruck K, Kawaguchi N, Kishimoto M, Torii S, Kobayashi S, Ito N, Harada M, Inoue S, Maeda K, Takada A, Hall WW, Orba Y, Sawa H, Sasaki M: Morphogenesis of Bullet-Shaped Rabies Virus Particles Regulated by TSG101**. J Virol** May 31;97(5):e0043823, 2023

16. Itokawa K, Sato K, Qiu Y, Yamagishi J, Changula K, Kawai N, Hayashida K, Ndebe J, Hang'ombe BM, Sawa H, Kasai S, Akeda Y, Kawabata H: Genome Sequence of a Clinical Isolate of the Human Pathogenic Strain "Candidatus Borrelia fainii" Qtaro. **Microbiol Resour Announc**. May 17;12(5):e0131822, 2023
17. Hayashida K, Garcia A, Moonga LC, Sugi T, Takuya K, Kawase M, Kodama F, Nagasaka A, Ishiguro N, Takada A, Kajihara M, Nao N, Shingai M, Kida H, Suzuki Y, Hall WW, Sawa H, Yamagishi J: Field-deployable multiplex detection method of SARS-CoV-2 and influenza virus using loop-mediated isothermal amplification and DNA chromatography. **PLoS One**. May 16;18(5): e0285861, 2023
18. Tamura T, Ito J, Uriu K, Zahradnik J, Kida I, Anraku Y, Nasser H, Shofa M, Oda Y, Lytras S, Nao N, Itakura Y, Deguchi S, Suzuki R, Wang L, Begum MM, Kita S, Yajima H, Sasaki J, Sasaki-Tabata K, Shimizu R, Tsuda M, Kosugi Y, Fujita S, Pan L, Sauter D, Yoshimatsu K, Suzuki S, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Schreiber G, Maenaka K; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Hashiguchi T, Ikeda T, Fukuhara T, Saito A, Tanaka S, Matsuno K, Takayama K, Sato K: Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. **Nat Commun**. May 16;14(1):2800, 2023 doi: 10.1038/s41467-023-38435-3.
19. Fujita S, Uriu K, Pan L, Nao N, Tabata K, Kishimoto M, Itakura Y, Sawa H, Kida I, Tamura T; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Fukuhara T, Ito J, Matsuno K, Sato K: Impact of Imprinted Immunity Induced by mRNA Vaccination in an Experimental Animal Model. **J Infect Dis** Oct 18;228(8):1060-1065, 2023
20. Harima H, Qiu Y, Yamagishi J, Kajihara M, Changula K, Okuya K, Isono M, Yamaguchi T, Ogawa H, Nao N, Sasaki M, Simulundu E, Mweene AS, Sawa H, Ishihara K, Hang'ombe BM, Takada A: Surveillance, Isolation, and Genetic Characterization of Bat Herpesviruses in Zambia. **Viruses** Jun 13;15(6):1369, 2023
21. Izumi F, Miyamoto S, Masatani T, Sasaki M, Kawakami K, Takahashi T, Fujiwara T, Fujii Y, Okajima M, Nishiyama S, Sawa H, Sugiyama M, Ito N: Generation and characterization of a genetically modified live rabies vaccine strain with attenuating mutations in multiple viral proteins and evaluation of its potency in dogs. **Vaccine**. Jul 25;41(33):4907-4917, 2023
22. Tamura T, Yamasoba D, Oda Y, Ito J, Kamasaki T, Nao N, Hashimoto R, Fujioka Y, Suzuki R, Wang L, Ito H, Kashima Y, Kimura I, Kishimoto M, Tsuda M, Sawa H, Yoshimatsu K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Kanamune J, Suzuki Y, Ohba Y; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Yokota I, Matsuno K, Takayama K, Tanaka S, Sato K, Fukuhara T: Comparative pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron subvariants including BA.1, BA.2, and BA.5. **Commun Biol** 2023 Jul 24;6(1):772.
23. Fujita S, Kosugi Y, Kimura I, Tokunaga K; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Sato K: Determination of the factors responsible for the tropism of SARS-CoV-2-related bat coronaviruses to Rhinolophus bat ACE2. **J Virol** Oct 31;97(10):e0099023, 2023
24. Velu RM, Kwenda G, Bosomprah S, Chisola MN, Simunyandi M, Chisenga CC, Bumbangi FN, Sande NC, Simubali L, Mburu MM, Tembo J, Bates M, Simuunza MC, Chilengi R, Orba Y, Sawa H, Simulundu E. Ecological Niche Modeling of Aedes and Culex Mosquitoes: A Risk Map for Chikungunya and West Nile Viruses in Zambia. **Viruses** Sep 8;15(9):1900, 2023
25. Kimura I, Yamasoba D, Nasser H, Ito H, Zahradnik J, Wu J, Fujita S, Uriu K, Sasaki J, Tamura T, Suzuki R, Deguchi S, Plianchaisuk A, Yoshimatsu K, Kazuma Y, Mitoma S, Schreiber G, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Takaori-Kondo A; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Shirakawa K, Takayama K, Irie T, Hashiguchi T, Nakagawa S, Fukuhara T, Saito A, Ikeda T, Sato K: Multiple mutations of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant orchestrate its virological characteristics. **J Virol** Oct 31;97(10):e0101123, 2023
26. Tabata K, Itakura Y, Ariizumi T, Igarashi M, Kobayashi H, Intaruck K, Kishimoto M, Kobayashi S, Hall WW, Sasaki M, Sawa H, Orba Y: Development of flavivirus subviral particles with low cross-reactivity by mutations of a distinct antigenic domain. **Appl Microbiol Biotechnol** Dec;107(24):7515-7529, 2023
27. Uemura K, Nobori H, Sato A, Toba S, Kusakabe S, Sasaki M, Tabata K, Matsuno K, Maeda N, Ito S, Tanaka M, Anraku Y, Kita S, Ishii M, Kanamitsu K, Orba Y, Matsuura Y, Hall WW, Sawa H, Kida H, Matsuda A, Maenaka K: 2-thiouridine is a broad-spectrum antiviral nucleoside analogue against positive-strand RNA viruses. **Proc Natl Acad Sci USA** Oct 17;120(42):e2304139120, 2023
28. Kobayashi S, Kawakami R, Takeda C, Maezono K, Thammahakin P, Eguchi H, Hang'ombe BM, Orba Y, Sawa H, Yoshii K, Kariwa H: Ubiquitin accumulation induced by the finger and palm sub-domains of NS5 modulates the replication of West Nile virus. **Virology** Nov;588:109902, 2023.
29. Orba Y, Abu YE, Chambaro HM, Lundu T, Muleya W, Eshita Y, Qiu Y, Harima H, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Matsuno K, Sasaki M, Hall WW, Hang'ombe BM, Sawa H: Expanding diversity of bunyaviruses identified in mosquitoes. **Sci Rep**. Oct 24;13(1):18165, 2023 doi: 10.1038/s41598-023-45443-2.
30. Ndebe J, Harima H, Chambaro HM, Sasaki M, Yamagishi J, Kalonda A, Shawa M, Qiu Y, Kajihara M, Takada A, Sawa H, Saasa N, Simulundu E: Prevalence and Genomic Characterization of Rotavirus A from Domestic Pigs in Zambia: Evidence for Possible Porcine-Human Interspecies Transmission. **Pathogens** Sep 27;12(10):1199, 2023

31. Tsumita T, Takeda R, Maishi N, Hida Y, Sasaki M, Orba Y, Sato A, Toba S, Ito W, Teshirogi T, Sakurai Y, Iba T, Naito H, Ando H, Watanabe H, Mizuno A, Nakanishi T, Matsuda A, Zixiao R, Lee JW, Iimura T, Sawa H*, Hida K*: Viral uptake and pathophysiology of the lung endothelial cells in age-associated severe SARS-CoV-2 infection models. **Aging Cell** Feb;23(2):e14050, 2024
32. Sasaki M, Sugi T, Iida S, Hirata Y, Kusakabe S, Konishi K, Itakura Y, Tabata K, Kishimoto M, Kobayashi H, Ariizumi T, Intaruck K, Nobori H, Toba S, Sato A, Matsuno K, Yamagishi J, Suzuki T, Hall WW, Orba Y, Sawa H: Combination therapy with oral antiviral and anti-inflammatory drugs improves the efficacy of delayed treatment in a COVID-19 hamster model**. EBioMedicine** Jan;99:104950, 2024
33. Kosugi Y, Plianchaisuk A, Putri O, Uriu K, Kaku Y, Hinay AA Jr, Chen L, Kuramochi J, Sadamasu K, Yoshimura K, Asakura H, Nagashima M, Ito J; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Sato K: Characteristics of the SARS-CoV-2 omicron HK.3 variant harbouring the FLip substitution. **Lancet Microbe**. Apr;5(4):e313, 2024
34. Tamura T, Irie T, Deguchi S, Yajima H, Tsuda M, Nasser H, Mizuma K, Plianchaisuk A, Suzuki S, Uriu K, Begum MM, Shimizu R, Jonathan M, Suzuki R, Kondo T, Ito H, Kamiyama A, Yoshimatsu K, Shofa M, Hashimoto R, Anraku Y, Kimura KT, Kita S, Sasaki J, Sasaki-Tabata K, Maenaka K, Nao N, Wang L, Oda Y; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ikeda T, Saito A, Matsuno K, Ito J, Tanaka S, Sato K, Hashiguchi T, Takayama K, Fukuhara T: Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 variant. **Nat Commun** Feb 8;15(1):1176, 2024
35. Handabile C, Ohno M, Sekiya T, Nomura N, Kawakita T, Kawahara M, Endo M, Nishimura T, Okumura M, Toba S, Sasaki M, Orba Y, Chua BY, Rowntree LC, Nguyen THO, Shingai M, Sato A, Sawa H, Ogasawara K, Kedzierska K, Kida H: Immunogenicity and protective efficacy of a co-formulated two-in-one inactivated whole virus particle COVID-19/influenza vaccine. **Sci Rep**. Feb 20;14(1):4204, 2024
36. Kalonda A, Saasa N, Kajihara M, Nao N, Moonga L, Ndebe J, Mori-Kajihara A, Mukubesa AN, Sakoda Y, Sawa H, Takada A, Simulundu E: Markets and Wild Waterfowl in Zambia. **Microorganisms** Feb 8;12(2):354, 2024
37. Barabona G, Ngare I, Kamori D, Nkinda L, Kosugi Y, Mawazo A, Ekwabi R, Kinasa G, Chuwa H; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Sato K, Sunguya B, Ueno T: Neutralizing immunity against coronaviruses in Tanzanian health care workers. **Sci Rep** Mar 6;14(1):5508, 2024 doi: 10.1038/s41598-024-55989-4.
38. Ariizumi T, Tabata K, Itakura Y, Kobayashi H, Hall WW, Sasaki M, Sawa H, Matsuno K, Orba Y: Establishment of a lethal mouse model of emerging tick-borne orthonairovirus infections. **PLoS Pathog** Mar 19;20(3): e1012101,2024
39. Chileshe C, Shawa M, Phiri N, Ndebe J, Khumalo CS, Nakajima C, Kajihara M, Higashi H, Sawa H, Suzuki Y, Muleya W, Hang'ombe BM: Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae from Diseased Broiler Chickens in Lusaka District, Zambia. **Antibiotics (Basel).** Mar 15;13(3):259, 2024
40. Kobayashi S, Kawai S, Fukuda Y, Eguchi H, Maezono K, Thammahakin P, Sawa H, Kariwa H: Rab27a promotes degradation of West Nile virus E protein in the lysosome. **iScience**. Mar 19;27(4):109539, 2024
41. Sinyawa T, Shawa M, Muuka GM, Goma F, Fandamu P, Chizimu JY, Khumalo CS, Mulavu M, Ngoma M, Chambaro HM, Kamboyi HK, Kajihara M, Sawa H, Suzuki Y, Higashi H, Mainda G, Munyeme M, Muma JB, Nyantakyi CO, Egyir B, Hang‘ombe BM. Antimicrobial Use Survey and Detection of ESBL-Escherichia coli in Commercial and Medium-/Small-Scale Poultry Farms in Selected Districts of Zambia. **Antibiotics (Basel).** 2024 May 20;13(5):467.
42. Fujita S, Plianchaisuk A, Deguchi S, Ito H, Nao N, Wang L, Nasser H, Tamura T, Kimura I, Kashima Y, Suzuki R, Suzuki S, Kida I, Tsuda M, Oda Y, Hashimoto R, Watanabe Y, Uriu K, Yamasoba D, Guo Z, Hinay AA Jr, Kosugi Y, Chen L, Pan L, Kaku Y, Chu H, Donati F, Temmam S, Eloit M, Yamamoto Y, Nagamoto T, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Suzuki Y; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Ikeda T, Tanaka S, Matsuno K, Fukuhara T, Takayama K, Sato K. Virological characteristics of a SARS-CoV-2-related bat coronavirus, BANAL-20-236. **EBioMedicine**. 2024 Jun;104:105181.
43. Saasa N, M'kandawire E, Ndebe J, Mwenda M, Chimpukutu F, Mukubesa AN, Njobvu F, Shempela DM, Sikalima J, Chiyesu C, Muvwanga B, Nampokolwe SM, Sulwe C, Khondiwa T, Jennings T, Kamanga A, Simulundu E, Mulube C, Mwasinga W, Mumeka J, Simwanza J, Sakubita P, Kapona O, Mulenga CSA, Chipoya M, Musonda K, Kapata N, Sinyange N, Kapina M, Siwila J, Shawa M, Kajihara M, Takada A, Sawa H, Choonga SA, Chilengi R, Muyunda E, Nalubamba KS, Hang'ombe BM. Detection of Human Adenovirus and Rotavirus in Wastewater in Lusaka, Zambia: Demonstrating the Utility of Environmental Surveillance for the Community. **Pathogens**. 2024 Jun 7;13(6):486.
44. Kishimoto M*, Itakura Y*, Tabata K*, Komagome R, Yamaguchi H, Ogasawara K, Nakao R, Qiu Y, Sato K, Kawabata H, Kajihara M, Monma N, Seto J, Shigeno A, Horie M, Sasaki M, Hall WW, Sawa H, Orba Y, Matsuno K. A wide distribution of Beiji nairoviruses and related viruses in Ixodes ticks in Japan. **Ticks Tick Borne Dis**. 2024 (in press)