

22. インフルエンザウイルス研究センター

センター長 田代 真人

概要

当センターは、インフルエンザに関する研究・開発業務及び国の新型インフルエンザ事前準備と緊急対応体制を強化する目的で、平成21年4月1日に、6室構成、定員27名で村山支所に新設された。業務はインフルエンザの病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究、レファレンス業務、細胞培養ワクチン及び経鼻接種方法の開発、ワクチン製剤の品質管理及び国際協力である。第1室(ウイルスサーベイランス)、第2室(診断検査、国内外研修)、第3室(ワクチン製剤品質管理、GMP管理)、第4室(季節性・新型ワクチン製造株の開発)、第5室(細胞培養ワクチン開発)、第6室(経鼻接種ワクチン開発)が業務を分担・協力しながら実施している。

平成21年4月1日付で14名がウイルス第3部からインフルエンザウイルス研究センターへ配置転換された：田代真人(センター長)、小田切孝人(第1室長)、影山努(第2室長昇任)、板村繁之(第3室長)、信澤枝里(第4室長昇任)、小沢正次、徐紅、氏家誠の各主任研究官；岸田典子(第1室)、佐藤佳代子(第3室)、高橋仁(第3、5室併任)、原田勇一(第3、5室併任)、有田知子(第4室)、白倉雅之(第4室)の各研究員。また長谷川秀樹が感染病理部から配置転換された(第6室長)。さらに平成21年4月1日付で山本典生(第5室長)、浅沼秀樹(主任研究官)、相内章(第6室研究員、感染病理部併任)、平成21年5月1日付で高下恵美(主任研究官)、中内美名(第2室研究員)、嶋崎典子(第3室研究員)、平成21年11月1日付で中村一哉(主任研究官)、平成21年12月1日付で浜本いつき(第5室研究員)が採用された。

センター設立直後に始まった(H1N1)2009 パンデミックに対して、緊急に遺伝子診断系を開発し、全地衛研と検疫所に配布して国内診断体制を確立、また全所各部室の協力により、全国からの検体について24時間体制で確認検査診断を行った。また速やかにウイルス性状を解析し、遺伝子解析、交叉免疫の解析、抗ウイルス剤感受性などから、ウイルスは弱毒型で健康被害は軽度とのリスク評価を行った。WHO 新型ワ

クチン株の開発、国産ワクチン株の選定、ワクチン接種方針の策定、臨床試験、国家検定に参画・従事した。一方、ワクチン緊急輸入に関して、承認前試験、安全性・有効性の検証、評価、審査に参画、生物学的製剤規準の策定、国家検定等を行った。

また、流行動向調査(サーベイランス)事業等を地衛研、感染症情報センターと協力して進め、流行ウイルスの抗原・遺伝子解析、流行予測、薬剤耐性モニターを継続し、厚労省の依頼に応じて季節性ワクチン製造株を選定した。また、必要な抗原解析及びワクチン品質管理用の各種標準品を製造・配布及び技術支援を行った。

ワクチン品質管理業務では、国家検定(季節性、新型及び緊急輸入ワクチン)、各標準品に関するレファレンス業務を担当し、生物学的製剤GMPにも協力した。またワクチン国家検定SOP改定、標準品の開発整備、GMP中心の国際的品質管理体制の確立に努め、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保というNCLの責任を果たした。

国際協力では、WHO 監視網(GISN)の基幹であるWHO インフルエンザ協力センターとして、国際サーベイランス活動及びパンデミック緊急対応への助言・提言を行った。世界各国の分離株・臨床検体の解析、流行予測及び候補ワクチンの効果予測から、WHO ワクチン推奨株を選定した。またWHO 世界インフルエンザ計画(GIP)に参画してWHO 及び我が国のパンデミック緊急対応及びインフルエンザ計画を推進した。WHO、JICA等の依頼に応じて、周辺諸国への技術指導、研修を行った。WHO H5N1 指定研究室として、世界各地の高病原性インフルエンザウイルスの診断、分離、性状解析、技術支援を実施した。また、WHO Essential Regulatory Laboratory として、ワクチン製造候補株及び参照品の作製、国際標準化、分与及び周辺諸国への技術研修と精度管理試験等を実施した。

国の新型インフルエンザ計画として、5年後に、半年以内により有効なワクチンを国民全員に供給できる体制の確立を

目標に、細胞培養ワクチン及び経鼻接種方式の実用化に関する開発研究を、WHO 及び国内外ワクチンメーカーと協力して推進し、細胞株の選択、ウイルス分離・継代における安定性検証などの実績を上げた。

業績

調査・研究

1. 新型インフルエンザ発生前のヒト血清抗体と新型インフルエンザウイルスの交叉反応の評価に関する研究

国内の 2008 年度季節性インフルエンザワクチン接種者を対象とし、高齢者層と成人層のそれぞれ 30 人から採取したワクチン接種前後の血清を用いて、新型インフルエンザ A/California/7/2009 (H1N1)pdm (以下 Cal/7/09) に対する中和抗体の交差反応性を調べた。その結果、75 歳以上の高齢者層では、ワクチン接種前から Cal/7/09 に対して 40 倍以上および 160 倍以上の抗体保有者はそれぞれ 40%、10%の割合で見られた。一方、成人層では Cal/7/09 に対して 40 倍以上の抗体保有者は一人 (3.3%) のみであった。このことから、高齢者層の一部は過去に Cal/7/09 と抗原性が類似したウイルスに暴露された可能性が示唆された。[岸田典子、徐紅、高下恵美、小淵正次、氏家誠、齋藤玲子*、鈴木宏*、池松秀之**、小田切孝人、田代真人：*新潟大学公衆衛生、**原土井病院臨床研究部]

2. パンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス実験室診断系の構築および診断

4 月 24 日、WHO はメキシコとアメリカの一部において従来の季節性インフルエンザウイルス A/H1N1 (A ソ連型) とは異なる、ブタインフルエンザウイルス (A/H1N1) を起源とする A 型インフルエンザ (パンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザ: A/H1N1pdm) ウイルスの出現を発表した。わが国でも A/H1N1pdm ウイルスの日本への侵入あるいは流行状況を把握するために、A/H1N1pdm ウイルスの高感度遺伝子診断系の構築を行った。H1 亜型のブタインフルエンザウイルスには、北米およびユーラシアの 2 系統の古典的ブタインフルエンザウイルスが知られており、今回出現した A/H1N1pdm ウイルスは系統樹解析により、HA 遺伝子は北米系統、NA 遺伝子および M 遺伝子はユーラシア系統のブタインフルエンザウイルスに由来している事が判明していた。そこで RT-PCR 法および TaqMan プローブを

用いたリアルタイム RT-PCR 法により、北米系統の H1 亜型のブタインフルエンザウイルスおよび A/H1N1pdm ウイルスの HA 遺伝子のみを特異的に検出できる高感度遺伝子診断系の構築を行った。構築した遺伝子診断系は、A/H1N1 (A ソ連型)、A/H3N2 (A 香港型) や他の亜型 (A/H5N1 や A/H7N7 など) の A 型インフルエンザウイルスや B 型インフルエンザウイルスとは交差せず、北米系統の H1 亜型ブタインフルエンザウイルスと A/H1N1pdm ウイルスのみを高感度に検出することが可能であった。[影山努、岸田典子、白倉雅之、中内美名、氏家誠、小淵正次、小田切孝人、田代真人]

3. パンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス遺伝子診断検査の改良

4 月に構築した A/H1N1pdm ウイルス遺伝子診断検査系で検出できない変異株が出現したため、変異株も検出できるようにリアルタイム RT-PCR 法による遺伝子診断検査系の改良を行った。また、A/H1N1pdm ウイルスとは交差反応せずに、季節性ヒトインフルエンザウイルス A/H1N1 (A ソ連型)、A/H3N2 (A 香港型) および B 型インフルエンザウイルスが検出できるリアルタイム RT-PCR 法による遺伝子診断検査系を構築し、改良した A/H1N1pdm ウイルス遺伝子診断検査マニュアル、陽性コントロール RNA (A/H1N1pdm 由来)、プライマーおよびプローブを全国の地方衛生研究所および検疫所に配布した。[中内美名、影山努、小田切孝人、宮村達男、田代真人]

4. RT-LAMP 法を用いたパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス診断キットの開発および評価

A/H1N1pdm ウイルスは瞬く間に世界中に広がり、日本でも秋になって流行のピークを迎えた。このウイルスは、A/H1N1 (A ソ連型)、A/H3N2 (A 香港型) の季節性インフルエンザウイルスに比べ、ウイルス性肺炎などの重篤な症状を引き起こす場合があったため、A/H1N1pdm ウイルス感染を迅速かつ簡便に鑑別できる A/H1N1pdm ウイルス特異的診断系が必要と考えられた。そこで本研究では、クリニックや病院等での Point of Care Testing (POCT) による遺伝子診断検査を可能にするため、RNA の精製が不要な Direct Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification 法 (Direct RT-LAMP 法) を用いた A/H1N1pdm ウイルスの遺伝子鑑別診断検査系の構築および評価を行った。今回構築した検出系は、

A/H1N1 (A ソ連型)、A/H3N2 (A 香港型) を含む他の亜型の A 型インフルエンザウイルスおよび B 型インフルエンザウイルスとは反応せず、A/H1N1pdm のみを高感度に検出できた。本検出系により検体採取から約 40 分以内で A/H1N1pdm ウイルスを鑑別診断する事が可能となった。[中内美名、影山努、田代真人]

5. サリドマイド・アナログを用いた抗インフルエンザウイルス活性の検討

抗インフルエンザウイルス薬の開発を目的とした研究を行うために、34 種類のサリドマイド・アナログを合成し、インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに対する酵素活性阻害効果を検討した。その結果、3 つの化合物が、RNA ポリメラーゼ構成成分の一つである PA サブユニットが持つエンドヌクレアーゼ活性を阻害し、培養細胞を用いたウイルス感染実験に対してもウイルス増殖を抑制することが示された。[高橋仁、原田勇一、板村繁之、小田切孝人、田代真人、岩井佑磨*、畠山大*、本島和典**、石川稔**、杉田和幸**、橋本祐一**、清悦久*、山口健太郎*、葛原隆* : *徳島文理大学、**東京大学分子細胞生物学研究所]

6. 新型インフルエンザワクチン候補株 (H1N1) pdm の開発、作製

2009 年 4 月以降、世界的大流行を引き起こした新型インフルエンザウイルス 2009 (H1N1) に対するワクチン候補株の開発をリバースジェネティクス (RG) 法を用いて、9 号棟 GMP 準拠施設において行った。候補株として、新型インフルエンザウイルス A/California/7/2009 (Ca17) (鶏卵分離株) と A/PR/8/34 (PR8) 間の 8 種類のリアソータントウイルス (NIIDRG) を作製し、鶏卵での高増殖能を獲得する HA の配列、蛋白収量を上げる分節遺伝子の組み合わせを検討した。その結果、PR8 株をバックボーンとし HA 遺伝子のみが Ca17 に由来する NIIDRG-7 は高増殖能および抗原的安定性を示した。その蛋白収量は現行の新型ワクチン株に比し、約 1.3 倍高いが、従来の季節性インフルエンザワクチンの約 30%~50%程度にとどまる。今後、更なる改良が必須である。[白倉雅之、浅沼秀樹、有田知子、信澤枝里、田代真人]

7. RG 法によるウイルス回収率の改善の検討

(1) 非コード領域 (NCR) の配列のウイルス増殖への影響

RG 法により新型インフルエンザワクチンを作製する際、ウイルスの増殖能に影響する因子の一つとして、ウイルスゲノムの集合シグナルとして働く非コード領域 (NCR) の配列がある。RG 法によりリアソータントウイルスを作製する場合、バックボーンとなるウイルスの NCR と新型ウイルスの NCR が一致しない場合、ウイルスの成熟効率が下がる可能性がある。今回の新型ウイルスでも NCR の配列が一部異なっていたため、バックボーンウイルスの配列と新型ウイルスの配列とで、ウイルス回収率への影響があるのかを検討した。その結果、少なくとも今回の新型ウイルスの場合は、バックボーンとなる PR8 株でも Ca17 株でも増殖性に大きな差は見られなかった。[白倉雅之、浅沼秀樹、有田知子、信澤枝里、田代真人]

(2) RG ウイルス作製時の transfection を行う細胞として、ワクチン株製造用細胞として承認されている LLCMK2 細胞を用いている。今回、新型ワクチン候補株作製時に 293T 細胞を使用した場合と比較した結果、LLCMK2 細胞では transfection 後の上清中のウイルス量 (pfu) が、293T 細胞と比し約 10~40 倍低かった。今後、細胞培養ワクチン製造への移行も考慮して、細胞及び遺伝子導入の方法の改善を検討する必要がある。[白倉雅之、浅沼秀樹、信澤枝里、田代真人]

8. 新型インフルエンザウイルス 2009 (H1N1) pdm 株の増殖性関連因子の解析

(1) 鶏卵もしくはマウスに馴化した A/Narita/1/2009 (H1N1pdm) 株の性状解析

A/Narita/1/2009 (H1N1pdm) 株を発育鶏卵で継代した結果、10 代目に高い HA 価 (512) を示し、50%卵感染価も顕著に上昇した ($10^{5.2} \rightarrow 10^{9.3} \text{EID}_{50}/\text{mL}$)。一方、同株をマウスで継代した結果、馴化前には致死性がほとんど認められなかったが、馴化株では高い致死性が認められた。鶏卵およびマウスで馴化した株それぞれについて遺伝子解析を行った結果、ともに部分的な遺伝子変異が認められた。またマウス血清を用いた抗原性解析では、抗原性の変異は検出できなかったが、フェレット血清を用いた場合には、馴化株に部分的な抗原変異が認められた。[浅沼秀樹、信澤枝里、白倉雅之、長谷川秀樹、相内章、田代真人]

9. 市中分離株の鶏卵及び MDCK 細胞での増殖

発育鶏卵および MDCK 細胞を用い、臨床検体からのウイルス

分離ならびに高増殖株の性状解析を行っている。検査キットでA型陽性の検体21例についてMDCK細胞で分離を行った結果、20例にHA価が認められた(HA価:2~128)。一方、同検体を発育鶏卵(E1)で分離した結果、2例にのみHA価が認められ、他の検体のHA価は検出限界以下であった。しかし、HA価が認められなかった8例の漿尿液を鶏卵で継代(E2)したところ、5例にHA価(HA価:2~128)が認められ、E4まで継代した結果、高いHA価(512)を示した株を獲得した。現在、256以上のHA価を示す鶏卵分離株が3株得られている。[浅沼秀樹、信澤枝里、白倉雅之、中内美名、小田切孝人、許斐奈美*、田代真人:*日大・医]

10. アジュバント併用経鼻接種インフルエンザワクチン開発に関する研究

マウスにインフルエンザ抗原とともに、flt-3 リガンドプラスミドと CpG-ODN をアジュバントとして経鼻接種した後、ウイルスを感染させて防御効果ならびに免疫応答を検討した。その結果、アジュバントを用いない場合には、防御効果および免疫応答の誘導がほとんど認められなかったが、アジュバントを併用した場合には、高い防御効果と免疫応答が認められた。さらにこの効果は若齢マウスだけではなく、老齢マウスにおいても同様の効果が認められた。[浅沼秀樹、佐多徹太郎、関根伸一*、藤橋浩太郎**:*大阪大学、**アラバマ大学]

11. KSHV ワクチン開発に関する研究

カポジ肉腫関連ウイルス(KSHV)抗原をアジュバント(poly IC)とともに経鼻もしくは腹腔内接種し、特異抗体応答および感染阻止能について検討した。その結果、腹腔接種した群では血中に特異的 IgG が、経鼻接種した群では血中に特異的 IgG だけでなく、気道洗浄液に特異的 IgA が誘導されていた。またここで誘導された特異抗体は、ウイルスが培養細胞に吸着・感染することを阻止することができた。[浅沼秀樹、坂本康太*、佐多徹太郎**、片野晴隆**:*東海大学、**感染病理部]

12. シードウイルス分離用候補細胞株の評価

感染研の所有する細胞株と、国内外のワクチンメーカーが持つ細胞株のうち、シードウイルス分離用候補細胞株評価の応募に応じたものについて、当該ワクチンメーカーと共同研

究契約を締結し、臨床検体からのウイルス分離効率、分離ウイルスの増殖性、遺伝的安定性、抗原的安定性を調査し、候補細胞としての適性を評価した。その結果、候補細胞の中には有用性が高いと考えられるものが存在することが明らかとなると共に、研究開始時には予期しなかった問題点等も発見することができた。[原田勇一、高橋 仁、中村一哉、浜本いつき、山本典生、田代真人]

13. 細胞培養ワクチン実用化に際して考慮すべき事項 (Points to consider) の抽出と検討

細胞培養ワクチン実用化に際して考慮すべき事項について、既存のガイドライン等を精査し抽出したところ、少なくとも以下の点が挙げられた。

(1)ウイルス増殖に使用する細胞株の腫瘍原性とがん原性について(2)細胞溶解物(ライセート・DNA)の安全性について(3)ウイルス増殖に使用する細胞のウイルスの遺伝学的・抗原的変化への影響の検討方法と認められる変化の許容範囲について(4)ウイルス増殖用細胞株の内因性感染性因子(内在性レトロウイルス等)の試験について(5)試薬を作製する過程で混入する可能性のある病原体の試験について(6)HA量を定量するための方法について(7)効力を確認するための試験についてこれらの点について考察を行い、それらを Points to consider としてまとめた。この成果は厚生労働科学研究費補助金「細胞培養系を用いた新型インフルエンザワクチンの開発研究」に活用された。[山本典生、中村一哉、原田勇一、高橋仁、浜本いつき、田代真人]

14. 迷入ウイルス検出系の確立と細胞培養系からの迷入ウイルス排除の評価

RT-PCR法を測定原理とし、インフルエンザウイルスを含む19種類の経気道感染ウイルスを検出できるキットを用いてシードウイルス分離用候補細胞が臨床検体中のインフルエンザウイルス以外の迷入ウイルスをその継代過程で排除できるか評価した。その結果、用いた候補細胞はいずれも継代の早い時期に全ての迷入ウイルスを排除できることが明らかとなった。また、経気道感染ウイルス以外のより広範囲の迷入ウイルス検出系確立のため、対象ウイルスの選定とPCRの標的配列の検討を行なった。[中村一哉、原田勇一、高橋 仁、浜本いつき、山本典生、田代真人]

15. 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発

インフルエンザウイルスの感染防御には感染の場である粘膜における分泌型 IgA 抗体に代表される粘膜免疫が重要な働きをする。ワクチン接種により粘膜を誘導するには粘膜投与型の経鼻ワクチンが有効である。本研究では高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の経鼻ワクチンの効果とアジュバント量や付着性等の剤形との関連を検討した。ホルマリン不活化全粒子 H5N1 ワクチンと合成二重鎖 RNA、Ampligen®(polyI:polyC₁₂U)を用い剤形の違いによる抗体誘導効果およびその効果の持続をヒトと同様に広い鼻腔を持つカニクイザルで検討した。H5N1 ワクチンのアジュバント併用経鼻ワクチン群では全てのカニクイザルで血中の特異的な IgG 抗体及び IgA 抗体が誘導された。粘膜への付着性を増した剤形を用いた場合付着性の低い剤形と比較し IgG 量には差がみられなかったが IgA 量が有意に高かった。ヒトと同様に広い鼻腔を持つカニクイザルにおいて高病原性鳥インフルエンザワクチン(H5N1)のアジュバント併用経鼻接種でアジュバント量および粘膜付着性が抗体応答に与える影響を調べワクチンのアジュバントの増量及び付着性が粘膜免疫応答を増強する事が明らかとなった。[長谷川秀樹、相内 章、永田典代*、岩田奈緒子*、田村慎一*、佐多徹太郎*、田代真人：*感染病理部]

16. 新規粘膜アジュバントの開発

インフルエンザウイルスの感染防御には、気道粘膜上に分泌されるウイルス特異的な IgA 抗体が有効である。ワクチンによりこの粘膜上での免疫を誘導する為には、ワクチンの粘膜への投与とアジュバントの添加が必要である。自然免疫細胞における外来抗原認識レセプターが数多く見出され、それらは互いに作用しあい免疫系の活性化を促すことが明らかになった。本研究では新規粘膜アジュバントの開発を目的として、Poly(I:C)によるアジュバント活性の増強を期待し、C型レクチンDectin-1のリガンドであるβ-Glucanを多量に含む酵母細胞壁成分 Zymosan の添加による効果を検討した。粘膜アジュバントとして Zymosan と Poly (I:C) を併用することで、鼻腔洗浄液中 IgA 量、血清中 IgG 量の著しい増加が観察され、ウイルスの感染を完全に抑えることができた。HI 価は、Poly (I:C) 単独使用時の 16 倍の増強が見られた。In vitro において、BMDC の活性化は、Zymosan と Poly (I:C) を組み合わせることにより著しく亢進することが示された。Zymosan

はβ-Glucanを多量に含有すると同時にTLR2のリガンドとしても知られており、樹状細胞におけるDectin-1、TLR2およびTLR3を介した共刺激により、粘膜アジュバント活性が亢進したと考えた。[相内 章、長谷川秀樹、田村慎一*、佐多徹太郎*、田代真人：*感染病理部]

17. インフルエンザワクチンの臨床評価に関する研究

ワクチン接種により得られるヒト血清抗体に対する流行株の交叉反応性を調べることは、インフルエンザワクチンの有効性やワクチン株の変更の必要性を検討するうえで重要である。インフルエンザウイルス研究センター第一室では成人層および老人層の各群 24 名からワクチン接種前後のペア血清検体を収集し、流行株に対する交叉反応性を評価した。英国およびオーストラリアから入手したヒト血清についても同様の評価を行った。その成績はWHOインフルエンザ協力センター間で交換され、2月と9月に開催されたWHOインフルエンザワクチン推奨株選定会議で議論され、ワクチン株選定の資料として活用された。[高下恵美、岸田典子、徐紅、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、齋藤玲子*、鈴木宏*、池松秀之**、小田切孝人、田代真人：*新潟大学医学部公衆衛生学、**原土井病院臨床研究部]

18. インフルエンザワクチン候補株の増殖

新型インフルエンザワクチン候補株及び季節性ワクチン候補株を輸入し、GMP 準拠施設内で増殖させ、メーカーへの交付に供した。[浅沼秀樹、白倉雅之、有田知子、信澤枝里]

レファレンス業務

1. 我が国に飛来する野生水禽における A 型鳥インフルエンザウイルスの生態調査

2003 年末から東アジアの家禽で発生した A/H5N1 高病原性鳥インフルエンザの大流行が、中近東、ヨーロッパ、アフリカへと拡大している。この感染拡大経路は渡り鳥の飛行ルートとも相関していることから、渡り鳥によって高病原性鳥インフルエンザウイルスが我が国に持ち込まれる可能性がある。そこで、高病原性鳥インフルエンザウイルスの国内侵入を監視する目的で、地方衛生研究所の協力のもと、渡り鳥における鳥インフルエンザウイルスの生態調査を行ったが、いずれの地方衛生研究所からも分離報告はなかった。本年度は、2009

年2月に愛知県のウズラ農場のウズラから分離されたH7N6 亜型の鳥インフルエンザウイルスの不活化抗原と抗血清を作製し、これらはその後の血清疫学調査に役立てられた。[影山 努、白倉雅之、岸田典子、田代真人、小田切孝人]

2. 日本のブタにおける新型インフルエンザウイルスの発生の監視

新型インフルエンザ出現の中間宿主として考えられているブタにおけるインフルエンザウイルスの流行および新型インフルエンザウイルス(ヒトやブタの間でこれまでに流行していない新たな亜型のインフルエンザウイルス)発生の監視を目的として、15 地区の地方衛生研究所に依頼し、ブタからのウイルス分離調査を行った。ブタの鼻腔あるいは気管から採取した拭い液を MDCK 細胞に接種したところ、1 検体からインフルエンザウイルスが分離された。遺伝子解析の結果、本年度ヒトで流行した A/H1N1pdm ウイルスである事が判明した。ウイルスが分離されたのは2010 年の冬であったため、このウイルスがもともとブタに常在していたのではなく、A/H1N1pdm ウイルスに感染したヒトから持ち込まれたと考えられた。

[中内美名、影山 努、田代真人]

3. インフルエンザ HA ワクチン及び A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) の国家検定のための標準抗原・参照抗血清の作製

平成21 年度のインフルエンザ HA ワクチンに使用するワクチン株である A/Brisbane/59/2007 (IVR-148) (H1N1)、A/Uruguay/716/2007 (X-175C) (H3N2)、B/Brisbane/60/2008 の3 株、及び、A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) のワクチン株である A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1v) 株について国家検定の力価試験に使用する参照抗インフルエンザ HA 抗血清と標準インフルエンザ HA 抗原(一元放射免疫拡散試験用)を作製した。標準インフルエンザ HA 抗原に含有される HA 抗原の含有量の設定を、英国、豪州、米国の生物製剤に関する国立試験研究機関である NIBSC、TGA、CBER と共同で実施した。[嶋崎典子、河野直子、佐藤佳代子、原田勇一、高橋仁、板村繁之、田代真人]

サーベイランス業務

1. 2009/10 シーズン国内株サーベイランス

2009 年4 月1 日から2010 年3 月31 日までの間に、季節性 A/H1N1 は163 株、新型 A/H1N1pdm は645 株、A/H3N2 は116 株、B は90 株について抗原性解析および HA 遺伝子解析を行った。新型 A/H1N1pdm 分離株のほとんどは A/California/7/2009 類似株であった。季節性 A/H1N1 分離株のほとんどが2008/09 シーズンのワクチン株 A/Brisbane/59/2007 と類似していた。A/H3 分離株の大半はワクチン株 A/Uruguay/716/2007 とは抗原性が大きく異なり、遺伝的にも異なる A/Perth/16/2009 グループに属した。B 型ウイルスでは Victoria 系統株が9 割以上を占めた。Victoria 系統分離株は抗原的にも遺伝系統的にもワクチン株の B/Brisbane/60/2008 と類似の株が大勢を占めた。

[岸田典子、徐紅、高下恵美、小淵正次、氏家誠、伊東玲子、土井輝子、安楽茜、江島美穂、菅原裕美、松浦純子、小田切孝人、田代真人]

2. 2009/10 シーズンのヒトインフルエンザウイルス流行株の遺伝子解析

インフルエンザウイルスの HA 及び NA 遺伝子解析は、次シーズンのインフルエンザ流行予測とワクチン株選定にとって重要な役割を占めている。特に、2009/10 シーズンより新たに出現したブタ由来の新型インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) は世界的大流行となり、A/H1N1pdm の遺伝的変化や遺伝的な安定性に関する情報は公衆衛生上きわめて重要である。これらの背景から、全国の地方衛生研究所、独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE) 及び感染研ゲノム解析センターとの協力のもとに、2009/10 シーズンのヒトインフルエンザウイルス流行株の HA 及び NA 遺伝子について系統樹解析を行った。A/H1N1pdm 亜型の HA 遺伝子の多くは S203T のアミノ酸置換を持ち、抗原変異を伴う変異 (K153E、K154R、G155E、N156D、S157I) も散見されたものの、すべての分離株が A/California/7/2009pdm に代表される一連のクレードに属した。H3N2 亜型の HA 遺伝子は E62K、N144K、K158、N189K のアミノ酸置換を持つクレード (A/Perth/16 clade) または、K158N、N189K、T212A のアミノ酸置換を持つクレード (A/Victoria/208 clade) のいずれかに属した。B 型の解析数は限定的だが、山形系統は、G229D のアミノ酸置換を持つ一群 (サブクレード 3) に属した。一方、ビクトリア系統では B/Brisbane/60/2008 に代表される N75K、N146I、N165K、S172P のアミノ酸置換を持つ一群、または B/FujianGulou/1272/2008

に代表される一群に属した。NA 遺伝子の系統樹も HA 遺伝子の系統樹と同様であった。[氏家誠、安楽茜、小淵正次、佐藤裕徳*、本村和嗣*、横山勝*、小口晃央**、加藤裕美子**、藤田信之**、小田切孝人、田代真人：*病原体ゲノム解析センター、**独立行政法人製品評価技術基盤機構]

3. 2009/10 シーズンにおける H275Y 耐性マーカーを持つ

A/H1N1pdm インフルエンザオセルタミビル耐性株サーベイランス

2009/10 シーズンより新たに出現したブタ由来の新型インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) は、M2 阻害薬のアマンタジンに耐性であることから、新型インフルエンザの予防および治療には NA 阻害薬であるオセルタミビルおよびザナミビルが使用されている。一方、NA に特徴的なアミノ酸置換 (H275Y) をもつオセルタミビル耐性株が、各国で散発的に検出されており、これらの耐性株の多くは NA 阻害薬の薬剤選択圧により発生していた。日本は世界最大のオセルタミビル使用国であることから、耐性株の発生する危険性が高くまたオセルタミビル耐性株が流行の主流になれば医療機関における治療方針の見直しが必要となる。これらの背景から、地方衛生研究所と協力して国内における A/H1N1pdm 耐性株サーベイランスを行った。この結果、総解析数 6,089 株中 69 株 (出現頻度 1.13%) のオセルタミビル耐性株が検出され、耐性株の流行は見られなかった。国内で分離された A/H1N1pdm 耐性株について薬剤感受性試験、抗原解析を行った結果、これらの耐性株は、ザナミビルに対しては感受性を保持しており、また抗原的には 2009/010 ワクチン株の A/California/7/2009pdm に類似していることから、これら耐性株に対してワクチンが有効であると考えられた。これらの調査結果は IASR を通して月ごとに情報提供し、関係者が各地における耐性株の流行状況を迅速に把握できるように努めた。

[氏家誠、江島美穂、安楽茜、高下恵美、小淵正次、岸田典子、徐紅、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、松浦純子、小口晃央*、加藤裕美子*、藤田信之*、小田切孝人、田代真人：*独立行政法人製品評価技術基盤機構]

4. 全国の地方衛生研究所および検疫所におけるパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス診断検査体制の構築

全国の地方衛生研究所および検疫所における A/H1N1pdm ウ

イルス診断検査体制を構築するため、診断マニュアル、陽性コントロール RNA (ブタインフルエンザ由来)、プライマー、プローブおよび反応試薬を緊急に開発・製造して、各所に緊急配布し、全国規模で A/H1N1pdm ウイルスの高感度遺伝子診断を行う体制を築いた。[影山努、岸田典子、白倉雅之、中内美名、氏家誠、小淵正次、小田切孝人、田代真人]

5. 検疫所および地方衛生研究所より送付されたパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス感染疑い患者検体の確認検査

全国の検疫所および地方衛生研究所における検査で、A/H1N1pdm ウイルス感染疑いとなった患者検体の確認検査を、5月1日より24時間体制で行った。5月8日まではインフルエンザウイルス研究センターの職員が検査を行い、5月9日からは他部他センター他室職員の協力を仰ぎ全所対応で検査を行った。5月8日には成田空港検疫所において A/H1N1pdm ウイルス感染疑いとなった患者検体が感染研に搬入され、確認検査により A/H1N1pdm ウイルス感染であることが判明した (国内の輸入感染初発例となったケース)。また、5月15日には神戸市環境保健研究所において A/H1N1pdm ウイルス感染疑いとなった海外旅行歴のない患者検体が感染研に搬入され、確認試験を行ったところ A/H1N1pdm ウイルス感染である事が判明した (国内感染初発例となったケース)。なお、5月18日には厚労省健康局結核感染症課事務連絡「新型インフルエンザ患者の確定診断について」が発出され、地方衛生研究所および検疫所での検査結果をもって A/H1N1pdm 患者を確定することとし、感染研での検査はこれら機関で検査結果の判定が困難な場合等に確認検査を実施する事となった。この通達により、24時間の全所検査対応は5月19日に凍結され、以降の検査はインフルエンザウイルス研究センターの職員が対応した。[ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、細菌第一部、細菌第二部、寄生動物部、感染病理部、免疫部、生物活性物質部、細胞化学部、昆虫医科学部、獣医科学部、血液・安全性研究部、バイオセーフティ管理室、放射能管理室、動物管理室、感染症情報センター、エイズ研究センター、病原体ゲノム解析研究センター、インフルエンザウイルス研究センター、ハンセン病研究センター、総務部の職員]

品質管理に関する業務

1. インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の精度管理及び規格確認

インフルエンザ HA ワクチンは毎年ワクチン株が見直しされるため、ワクチンの国家検定の力価試験として実施されている一元放射免疫拡散試験の測定精度が一定の範囲内にあるように毎年確認して調整する必要がある。また、マウス白血球数減少試験や蛋白質含量試験において生物製剤基準の許容範囲の上限に近いために、毎年のワクチンが規格に適合しているのか確認する必要がある。そこで、本年も各ワクチン製造所で試作されたワクチンについて測定を実施して規格に適合していることを確認するとともに、各製造所の測定値との乖離について検討した。さらに参照インフルエンザ HA ワクチンを使用して各試験の測定精度についての検討を実施した。[嶋崎典子、河野直子、佐藤佳代子、板村繁之、矢野茂生*、蒲地一成**、田代真人：*血液安全性研究部、**細菌第2部]

2. 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) に対する一元放射免疫拡散試験 (SRD 試験) の改良法の確立

特例承認で輸入されることになった乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチンは、oil-in-water アジュバント添加型の HA ワクチンであり、HA 含量が国内ワクチンの半分しかないことやアジュバントの影響で、従来の SRD 試験では抗原抗体複合物の沈降輪形成が弱く、HA 含量の計測が困難な状況が発生した。そこで、本ワクチン製剤に対する SRD 試験の改良法として、抗原抗体複合物の沈降を促進させるために PEG 添加アガロースゲルを用いること、及び、製剤検体からアジュバントを分離させるために超遠心処理を行う方法を検討したところ、本ワクチン製剤においても従来と同様に力価測定ができたこと、また、適切な超遠心条件によりワクチン検体中のアジュバントが再現性良く除去できたことが HPLC で確認されたので、改良法として検定時の測定方法に採用した。

[嶋崎典子、板村繁之、田中明子*、田代真人：*血液安全性研究部]

3. ワクチンの力価試験法の代替法としての HA 含量試験法の標準化の検討

パンデミックワクチンを緊急に製造する際に、標準抗原等の準備が間に合わず従来の力価試験法である一元放射免疫拡

散試験法が実施できない場合を想定して、SDS-PAGE 法による HA 含有率とたん白質含量からワクチンの有効成分である HA 含量を算出することが力価試験法として規定されている。しかしながら、SDS-PAGE 法による HA 含有率の測定は、ラボ間誤差、測定機器間誤差がある。そこで参照品を設定し、この参照品及び検体を用いて、感染研を含めて各所社の手順で4回測定し、ラボ間誤差等の是正が可能か検討した。参照品による補正はラボ間誤差の是正にはならず、測定機器の統一などを含めて標準化を検討する必要があることがわかった。[佐藤佳代子、原田勇一、河野直子、板村繁之、田代真人、細菌製剤協会パンデミックインフルエンザワクチン専門委員会]

4. 新型インフルエンザワクチン株製造のための9号棟施設のGMP準拠運用

平成21年4月に発生したパンデミックをうけて、新型インフルエンザ(H1N1)のワクチン株開発を行う必要が生じたため、村山庁舎9号棟のワクチン株製造施設の稼働を開始した。GMPの管理手法を取り入れた運用を実施するために、設備の運用方法、入退出手順、衛生管理方法について検討し、基準書、標準手順書などの文書整備をした。より充実した品質管理を行うために必要な文書整備や設備管理について引き続き検討を行っている。[佐藤佳代子、佐々木祐子*、嶋崎典子、白倉雅之、浅沼秀樹、有田知子、原田勇一、高橋仁、篠原克明**、網 康至***、信澤枝里、板村繁之、田代真人：*細菌第2部、**バイオセーフティ管理室、***動物管理室]

5. GMP管理区域内における新型インフルエンザワクチン候補株作製のための文書整備

平成21年4月より、村山庁舎9号棟のGMP準拠施設の稼働が開始し、新型インフルエンザワクチン株の製造およびその品質管理、安全性試験が可能になった。そのため新型ワクチン株の製造工程、品質管理方法、安全性試験に関する検討を行い、それに基づいて手順書及び指図記録書の作成を行った。新型インフルエンザワクチン候補株2009の作製の際は、この文書に従い、9号棟2階BSL3のGMP準拠施設で行った。[浅沼秀樹、白倉雅之、有田知子、信澤枝里、田代真人]

国際協力業務

1. アジア地域で分離されたインフルエンザウイルス株の解析及び国際協力

WHO インフルエンザ協力センターとして、東南アジア諸国および近隣諸国から 317 株（中国 95 株、台湾 50 株、モンゴル 35 株、ラオス 69 株、ミャンマー 54 株、韓国 7 株、シリア 7 株）のインフルエンザ分離株を入手し、遺伝子解析および抗原性解析を行なった。当該国での流行の主流はわが国と同様、A/H1N1pdm ウイルスであり、遺伝的にも抗原的にもほぼ均一で、ワクチン株 A/California/07/2009 類似株であった。ラオスと中国で少数分離された季節 A/H1N1 ウイルスは A/Brisbane/59/2007 類似であった。A/H3N2 ウイルスの流行株は前シーズンから抗原性が大きく変わった A/Perth/16/2009 類似株であった。B 型ウイルスについては、世界の他の国々と同様、Victoria 系統が流行の主流であり、Yamagata 系統のウイルス株は B/Bangladesh/3333/2007 類似株であった。これら解析結果はウイルス提供国へ還元され、さらに、WHO インフルエンザワクチン推奨株選定会議の資料として活用された。

一方、WHO - GISN(Global Influenza Surveillance Network)メンバーの Cambridge 大学グループにより、ウイルス抗原性変化を 2 次元的に分析する Cartography 法が開発され、ワクチン株選定プロセスに導入された。このため、感染研で解析した流行株 1356 株の HI、シーケンスデータを Cambridge 大学へ送り、Cartography での解析に供した。これらの成績も WHO ワクチン株選定会議で議論され、近隣諸国の株サーベイランスへの貢献および WHO-GISN への貢献を果たした。[徐紅、岸田典子、高下恵美、氏家誠、小沢正次、伊東玲子、土井輝子、菅原裕美、江島美穂、安楽茜、松浦純子、小田切孝人、田代真人]

2. 国際インフルエンザウイルスデータベース(GISAID)ワーキンググループへの参画とデータベース改良への貢献

インフルエンザウイルスの国際データベース(Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data: GISAID)は、各国の研究者が無償でヒト及びトリインフルエンザウイルスについての情報を収集できることを目的に 2006 年 8 月に構築・公開されたデータベースである。当初 GISAID はスイス連邦政府の援助金によって開発されたが、財源の問題により

継続が困難となり、2009 年 5 月からドイツのマックス・プランク研究所によって継続・維持されることとなった。新たに構築された GISAID の実用稼働にあたり、2009 年 10 月にドイツのザールブリュッケンにて GISAID ワークショップが開催され、WHO インフルエンザ協力センター (WHOCC) の日本代表としてワークショップに参加した。WHOCC、国際連合食糧農業機関 (FAO)、中国 CDC 等の代表者 12 名が参集し、データベースに対する意見交換、情報収集、問題点・改善点の抽出を行った。上記参加者を中心に GISAID 運営ワーキンググループが結成され、定期的に GISAID システムの検証と改善を行っている。[氏家誠]

3. WHO、ASEAN Plus Three および台湾への検査マニュアル開示

RT-PCR 法およびリアルタイム RT-PCR 法によるパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス検出マニュアルを作成し、WHO、ASEAN 諸国の National Influenza Center および台湾 CDC に速やかに開示した。[影山 努、田代真人]

4. ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) における高危険度病原体の実験室診断能力強化への技術支援

ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) において国際協力機構 (JICA) が実施している BSL3 実験室の供与と技術移転のプロジェクトに 3 回に渡り参加し、病原体の管理に関する技術指導および高病原性鳥インフルエンザウイルスの実験室診断を安全に且つ信頼性の高いレベルで実施するための技術支援を行った。[影山 努]

5. 新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究

パンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルスに関するアジア地域を中心とした研究面での課題、今後の研究の必要性についての情報収集を行うため、ベトナムにおける検査診断の中心的な役割を担うベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) を訪問した。同所での A/H1N1pdm 発生時の対応および A/H1N1pdm ウイルスの検査診断体制と、流行状況把握のためのサーベイランス体制についての調査を実施した。

[影山 努]

6. パンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルスの実験室内診断と国際協力

モンゴル、ミャンマーなどの東アジアおよび東南アジア諸国からの A/H1N1pdm ウイルス感染疑い患者検体を受け入れ、リアルタイム RT-PCR 法による亜型同定などの病原学的診断を行った。[中内美名、小田切孝人、田代真人、影山 努]

7. 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスの実験室内診断と国際協力

WHO-H5 レファレンス診断ラボとしてベトナム、ラオス、ミャンマーなどの東南アジア諸国からの H5 ウイルス感染疑い患者検体を受け入れ、培養細胞および発育鶏卵を使ったウイルス分離、リアルタイム RT-PCR 法によるウイルス遺伝子検出などの病原学的診断を行っている。これら診断結果は検体送付国と WHO に報告され、当該国での対策に役立てられる。臨床検体から分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスについては、当研究室で詳細な抗原解析と遺伝子解析を行った。[影山努、中内美名、小田切孝人、田代真人]

8. 新型インフルエンザ (H1N1) ウイルスに対する抗体価測定の標準化に使用する標準抗体選定のための国際共同研究への参加

ワクチン効果の評価のためにワクチン接種により得られる抗体価を HI 試験や中和試験によって測定されている。しかしながら、これらの試験はラボ内、ラボ間での測定値のバラツキが大きいことが知られている。そこでラボ間での抗体価測定の成績が相互比較できるように WHO の国際共同研究として、A/H1N1pdm ウイルスに対する標準抗体を作成して抗体価測定値を標準化できるのか評価する国際共同研究が組織された。我々はこの国際共同研究に参画し、得られた結果を共同研究機関内で共有してその評価に資した。[高橋仁、原田勇一、板村繁之、田代真人]

9. JICA ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) 能力強化計画プロジェクト国別研修「鳥インフルエンザ/動物実験」
[長谷川秀樹]

10. 新型インフルエンザワクチン候補株
2009 (H1N1) pdm (NIIDRG-5) を WHO 推奨候補株の一つとして報

告した。[信澤枝里、浅沼秀樹、白倉雅之、田代真人]

研修業務

1. WHO ノイラミニダーゼ阻害剤耐性株検出技術研修への専門家派遣研修

WHO-GISN からの要請を受けて、平成 21 年 11 月に WHO メルボルンセンターで開催されたノイラミニダーゼ阻害剤耐性株検出技術研修会に WHO 東京センターから講師として参加した。本研修会へは WHO 西太平洋地域から 9 カ国が参加し、化学発光系と蛍光発光系それぞれを用いた薬剤感受性試験法の習得、問題点の協議および耐性株サーベイランス体制の構築および参加国間での相互協力と連携等について討議、研修が行われた。[小田切孝人]

2. 検疫所へのパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス実験室診断技術研修

国内における新型インフルエンザ対策の一環として、主要検疫所 13 ヶ所の検査担当職員を感染研に招聘し、リアルタイム RT-PCR 検査を中心とした A/H1N1pdm ウイルス実験室診断技術研修を行った。研修後はそれぞれの検疫所からの検査対応相談にも個別に対応し、研修成果が現場で反映されるように連携の強化が図られた。[影山 努、中内美名]

3. ASEAN 諸国への新型インフルエンザウイルス実験室診断技術研修

東南アジアにおける新型インフルエンザ対策の一環として、ASEAN 諸国(インドネシア、シンガポール、タイ、フィリピン、マレーシア、ブルネイ、ベトナム、ラオス、カンボジアが参加、ミャンマーは欠席)の National Influenza Center の職員を感染研に招聘し、リアルタイム RT-PCR 検査を中心としたパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルス実験室診断技術研修を行った。[影山 努、中内美名、相内 章、田代真人、渡邊治雄]

4. 平成 21 年度希少感染症診断技術研修会においてパンデミック A/H1N1 2009 インフルエンザウイルスの診断法に関する講義を行った。[影山努]

その他

1. 全所協力体制による新型インフルエンザ検査対応と検査業務行動計画の策定

新型インフルエンザが国内外で発生すると、感染研は地方衛生研究所や検疫所から多数の確定診断検査依頼を受けることになる。このことから、感染研ではこのような緊急事態になった場合には、各部・センター一丸となって協力して検査対応することが合意されている。この全所体制による検査業務を統括し混乱なく実施できるように、戸山庁舎、村山庁舎、ハンセン研の各部・センターから代表 1 名が参加した検査対応ワーキンググループ (WG) が結成された。本 WG では、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスによる大流行を前提とした PCR 検査計画およびそれに沿った事前準備と行動計画を策定し、2009 年 4 月の部長会で承認された。

2009 年 4 月にブタ由来の H1N1pdm ウイルスによるパンデミックが発生した際には、WG 行動計画、マニュアルを H1N1pdm ウイルス用に修正して、インフルエンザウイルス研究センター、次いで全所体制という順で PCR 検査業務を実施した。また、地衛研、検疫所へは、PCR プライマー・試薬および検査マニュアルを緊急配布し、1 週間で全国規模での検査体制の構築に成功した。

感染研初の試みとなった全所横断的協力体制での検査対応については、H22 年 3 月に総括会議を開催し、問題点の抽出、今後への提言がまとめられ、それらは次年度に予定されている所内の新型インフルエンザ行動計画の改訂へ反映される。[小田切孝人、小渕正次、氏家誠、徐紅、高下恵美、岸田典子、中内美名、原田勇一、高橋仁、佐藤佳代子、嶋崎典子、浅沼秀樹、白倉雅之、有田知子、相内章、影山努、板村繁之、信澤枝里、山本典生、長谷川秀樹、田代真人、森川茂、西條政幸(ウイルス 1 部)、清水博之(ウイルス 2 部)、大西真(細菌第 1 部)、柴山恵吾(細菌第 2 部)、岡田義明(血液・安全性部)、木村博一、藤本嗣人(感染症情報センター)、本村和嗣(病原体ゲノム解析センター)、梁明秀(エイズ研究センター)、高橋宜聖(免疫部)、金子幸弘(生物活性物質部)、高木弘隆、篠原克明(バイオセーフティー管理室)、前濱朝彦(細胞化学部)、澤辺京子(昆虫医科学部)、棚林清(獣医科学部)、藤本浩文(放射能管理室)、平井明香(動物管理室)、中永和枝、中田 登(ハンセン病研究センター)]

2. 将来計画：ワクチン株の増殖媒体が、(1) 孵化鶏卵 (2) 培養細胞の各場合において、高増殖能を示し、蛋白収量が高いワクチン株を作製できるシステムを構築する。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y.: Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol. Immunol.* 53: 83-88, 2009
- 2) Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Okada, H., Kato, K., Suzuki, Y.: Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Open Glycoscience*, 2:28-36, 2009.
- 3) Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F.: Surveillance for neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* 14: 751-761, 2009 WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution
- 4) Working Group; Brown, I. H., Capua, I., Cattoli, G., Chen, H., Cox, N., Davis, T., Donis, R. O., Fouchier, R. A. M., Garten, R., Guan, Y., Kawaoka, Y., Mackenzie, J., McCauley, J., Mumford, E., Olsen, C., Perdue, M., Russell, C. A., Smith, C., Smith, D., Smith, G. J. D., Shu, Y., Tashiro, M., Vijaykrishna, D., Webster, R.: Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *J. Influenza. Resp. Viral Infect.* 3: 59-62, 2009.
- 5) Sriwilajaroen, N., Wilairat, P., Hiramatsu, H., Takahashi, T., Suzuki, T., Ito, M., Ito, Y., Tashiro, M., Suzuki, Y.: Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza

- A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology Journal*. 6:124, 2009
- 6) Bertozzi, S., Kelso, A., Tashiro, M., Savy, V., Farrar, J., Osterholm, M., Jameel, S., Muller, C.P. :Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461; 20-21, 2009
- 7) Matsuzaki Y, Takashita E, Okamoto M, Mizuta K, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Nagai Y, and Nishimura H. Evaluation of a new rapid antigen test using immunochromatography for detection of human metapneumovirus in comparison with real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 47, 2981-2984 (2009)
- 8) Okamoto M, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Hongo S, Mizuta K, Itagaki T, Nishimura H, and Matsuzaki Y. Development and evaluation of a whole virus-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human metapneumovirus antibodies in human sera. *J Virol Methods*. 164, 24-29 (2010)
- 9) Muraki Y, Furukawa T, Kohno Y, Matsuzaki Y, Takashita E, Sugawara K, and Hongo S. Influenza C virus NS1 protein up-regulates the splicing of viral mRNAs. *J Virol*. 84, 1957-1966 (2010)
- 10) Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, Sugawara K, Takashita E, Itagaki T, Katsushima Y, Ujike M, Obuchi M, Odagiri T, and Tashiro M. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virol J*. 7, 53 (2010)
- 11) Ujike M, Shimabukuro K, Mochizuki K, Obuchi M, Kageyama T, Shirakura M, Kishida N, Yamashita K, Horikawa H, Kato Y, Fujita N, Tashiro M, Odagiri T; Working Group for Influenza Virus Surveillance in Japan. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1) during 2007-2009 influenza seasons, Japan. *Emerg Infect Dis*. 16:926-935 (2010)
- 12) Ikeno D., Kimachi K., Kudo Y., Goto S., Itamura S., Odagiri T., Tashiro M., Kino Y. A prime-boost vaccination of mice with heterologous H5N1 strains. *Vaccine* 27, 3121-3125 (2009)
- 13) Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective immunity afforded by inactivated H5N1 (NIBRG-14) vaccine requires antibodies against both hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J Infect Dis*. 199(11):1629-37, 2009 .
- 14) Kawakami C, Obuchi M, Saikusa M, Noguchi Y, Ujike M, Odagiri T, Iwata M, Toyozawa T, Tashiro M. Isolation of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus of different origins in Yokohama City, Japan, during the 2007-2008 influenza season. *Jpn J Infect Dis*. 62(1):83-6, 2009
- 15) Ichinohe T, Ainai A, Nakamura T, Akiyama Y, Maeyama JI, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Tamura SI, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J Med Virol*. 2010 Jan;82(1):128-37.
- 16) Barr IG, McCauley J, Cox N, Daniels R, Engelhardt OG, Fukuda K, Grohmann G, Hay A, Kelso A, Klimov A, Odagiri T, Smith D, Russell C, Tashiro M, Webby R, Wood J, Ye Z, Zhang W; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2009-2010. Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009-2010 Northern Hemisphere season. *Vaccine*. 2010 Feb 3;28(5):1156-67. Epub 2009 Dec 9.
- 17) Ikeno D, Kimachi K, Kino Y, Harada S, Yoshida K, Tochihara S, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Okada K, Miyazaki C, Ueda K. Immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1, NIBRG-14) vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection. *Microbiol Immunol*. 2010 Feb;54(2):81-8.
- 18) Takahashi H, Kitagawa Y, Maeda-Satoh M, Hasegawa H, Sawa H, Sata T. Monoclonal Antibody and siRNAs for Topoisomerase I Suppress Telomerase Activity. *Hybridoma (Larchmt)*. 2009 Feb;28(1):63-5.
- 19) Hasegawa H*, Ichinohe T, Ainai A, Tamura S, Kurata T. Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus. *Therapeutic and Clinical Risk Management* 2009 Feb;5(1):125-32.
- 20) Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Ami Y, Fukushi S, Taguchi F,

- Tsunetsugu-Yokota Y. Neutralizing antibody against severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. *Microbiol Immunol.* 2009 Feb;53(2):75-82.
- 21) Kataoka M, Yamamoto A, Ochiai M, Harashima A, Nagata N, Hasegawa H, Kurata T, Horiuchi Y Comparison of acellular pertussis-based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction *Vaccine* 2009 27,1881-1888
- 22) Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol.* 2009 Jun;81(6):1102-8.
- 23) Hayasaka D, Nagata N, Fujii Y, Hasegawa H, Sata T, Suzuki R, Gould A E, Takashima I, Koike A Mortality following peripheral infection with Tick-borne encephalitis virus results from a combination of central nervous system pathology, systemic inflammatory and stress response *Virology* 2009 Jul 20;390(1):139-50. Epub 2009 May 24.
- 24) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates *J Gen Virol* 2009 Sep;90(Pt 9):2266-71. Epub 2009 May 27.
- 25) Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall W. W, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K Identification of Cancer Stem Cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) Mouse Model of Adult T- Cell Leukemia / lymphoma (ATL). *Blood* 2009 Sep 24;114(13):2709-20. Epub 2009 Jul 7.
- 26) Tobiume M, Sato Y, Katano H, Nakajima N, Tanaka K, Noguchi A, Inoue S, Hasegawa H, Iwasa Y, Tanaka J, Hayashi H, Yoshida S, Kurane I, Sata T. Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines: immunohistochemistry. *Pathol Int.* 2009 Aug;59(8):555-66.
- 27) Takahashi H, Ohtaki N, Maeda-Sato M, Tanaka M, Tanaka K, Sawa H, Ishikawa T, Takamizawa A, Takasaki T, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Kurata T, Kojima A. Effects of the number of amino acid residues in the signal segment upstream or downstream of the NS2B-3 cleavage site on production and secretion of prM/M-E virus-like particles of West Nile virus. *Microbes Infect.* 2009 Nov;11(13):1019-28. Epub 2009 Aug 7.
- 28) Kawaguchi A, Orba Y, Kimura T, Iha H, Ogata M, Tsuji T, Ainai A, Sata T, Okamoto T, Hall W.W, Sawa H, Hasegawa H Inhibition of the SDF-1 α -CXCR4 axis by the CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the migration of cultured cells from ATL patients and murine lymphoblastoid cells from HTLV-I Tax transgenic mice. *Blood* 2009 Oct 1;114(14):2961-8. Epub 2009 Aug 5.
- 29) Ichinohe T, Ainai A, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H. PolyI:polyC12U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine.* 2009 Oct 23;27(45):6276-9.
- 30) Kitagawa Y, Maeda-Sato M, Tanaka K, Tobiume M, Sawa H, Hasegawa H, Kojima A, Hall WW, Kurata T, Sata T, Takahashi H. Covalent bonded Gag multimers in human immunodeficiency virus type-1 particles. *Microbiol Immunol.* 2009 Nov;53(11):609-20.
- 31) Hayasaka D, Nagata N, Hasegawa H, Sata T, Takashima I, Koike S. Early Mortality Following Intracerebral Infection with Tick-Borne Encephalitis Virus Oshima Strain in a Mouse Model. *J Vet Med Sci.* 2009 Dec 9.
- 32) Ichinohe T, Ainai A, Nakamura T, Akiyama Y, Maeyama J, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Tamura S, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J Med Virol.* 2010 Jan;82(1):128-37.
- 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターが
作成に関与した WHO 文書
- 1) Seventh meeting of the IHR Emergency Committee 23
February 2010
- 2) Recommended viruses for influenza vaccines for use in the

- | | |
|---|--|
| <p>2010-2011 northern hemisphere influenza season 11 February 2010</p> <p>3) Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses 28 December 2009</p> <p>4) Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain influenza A (H1N1) causing the current international epidemics 30 November 2009</p> <p>5) Sixth meeting of the IHR Emergency Committee 26 November 2009</p> <p>6) WHO information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans - revised 23 November 2009</p> <p>7) Summary of available potency testing reagents for Pandemic (H1N1) 2009 virus vaccines 20 November 2009</p> <p>8) Fifth meeting of the IHR Emergency Committee 23 September 2009</p> <p>9) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 southern hemisphere influenza season 23 September 2009</p> <p>10) Instructions for transport of virus cultures (i.e. virus isolates) of candidate reassortant vaccine viruses of pandemic (H1N1) 2009 virus 27 July 2009</p> <p>11) WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines 13 July 2009</p> <p>12) Fourth meeting of the IHR Emergency Committee 11 June 2009</p> <p>13) Human infection with pandemic (H1N1) 2009 virus: updated interim WHO guidance on global surveillance 10 July 2009</p> <p>14) Third meeting of the IHR Emergency Committee 5 June 2009</p> <p>15) Consultation on potential risks of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus at the human-animal interface 3 June 2009</p> <p>16) Update of WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines 28 May 2009</p> <p>17) Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development 26 May 2009</p> <p>18) Summary report of a High-Level Consultation: new influenza</p> | <p>A (H1N1) 22 May 2009</p> <p>19) Instructions for storage and transport of suspected or confirmed human and animal specimens and virus isolates of pandemic (H1N1) 2009 20 May 2009</p> <p>20) Recommendations of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Influenza A (H1N1) vaccines 19 May 2009</p> <p>21) Protocol for antiviral susceptibility testing by pyrosequencing 13 May 2009</p> <p>22) Sequencing primers and protocol 12 May 2009</p> <p>23) Status of candidate vaccine virus development for the current Influenza A(H1N1) virus 9 May 2009</p> <p>24) Countries able to perform PCR to diagnose influenza A (H1N1) virus infection in humans 7 May 2009</p> <p>25) WHO Technical Consultation on the Severity of Disease Caused by the new influenza A (H1N1) virus infections 6 May 2009</p> <p>26) Joint WHO-OFFLU technical teleconference to discuss human-animal interface aspects of the current influenza A (H1N1) situation 4 May 2009</p> <p>27) WHO ad hoc scientific teleconference on the current influenza A(H1N1) situation 4 May 2009</p> <p>28) Instructions for shipments of pandemic (H1N1) 2009 specimens and virus isolates to WHO Collaborating Centres for influenza 28 April 2009</p> <p>29) Global surveillance during an influenza pandemic 28 April 2009</p> <p>30) Second meeting of the IHR Emergency Committee 27 April 2009</p> <p>31) Pandemic influenza preparedness and response 25 April 2009</p> <p>32) First meeting of the IHR Emergency Committee 25 April 2009</p> <p>2. 和文発表</p> <p>1) 氏家 誠、小田切孝人 抗インフルエンザ薬耐性の出現と対応 細胞 The cell (ニュー・サイエンス社) 巻41:号14:項15-18 (2009)</p> <p>2) 氏家 誠、小田切孝人 オセルタミビル(タミフル)耐性インフルエンザウイルス 感染・炎症・免疫 (医薬の門</p> |
|---|--|

- 社/羊土社) 巻 39 : 号 3 : 頁 267-269 (2009)
- 3) 影山 努, 板村繁之. 最近注目される微生物—その臨床的意義と検査法 (Part 2 ウイルス) 新型インフルエンザウイルス. 臨床と微生物 36 (3) :193-198(2009)
 - 4) 緒方剛, 山崎良直, 岡部信彦, 中村好一, 田代真人, 永田紀子, 板村繁之, 安井良則, 中島一敏, 土井幹雄, 泉陽子, 藤枝隆, 大和慎一, 川田諭一, 一般住民のインフルエンザ予防接種歴と H5N2 鳥インフルエンザウイルス中和抗体 厚生の指標 56: 33-38 (2009)
 - 5) 板村繁之: インフルエンザワクチン. 化学療法の領域 25: 1453-1458 (2009)
 - 6) 板村繁之: インフルエンザワクチンの現状と課題. 診断と治療 97: 2073-2077 (2009)
 - 7) 原田勇一, 田代真人: インフルエンザ感染の疫学とワクチンの現状 細胞工学 29 (3) :274-280. 2010
 - 8) 信澤枝里: ウイルス系統樹の考え方 インフルエンザ 10 (3) :23-29. 2009.
 - 9) 信澤枝里, 板村繁之: 新型インフルエンザに対するワクチン開発 呼吸器内科 17 (1) 51-57.
 - 10) 山本典生, 田代真人: インフルエンザ - 基礎から臨床まで - 細胞, 41(14) : 2-3, 2009
 - 11) 浜本いつき, 山本直樹: HIV/AIDS の基礎研究の進歩 HIV の細胞への侵入: インフルエンザウイルスとの比較 日本臨床 第 68 巻 第 3 号 383-388. 2010
 - 12) 長谷川秀樹 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する経鼻粘膜投与型ワクチンの開発 日本医師会雑誌 第 137 巻・第 10 号 2081-2085 2009
 - 13) 長谷川秀樹, 中島典子, 佐藤由子, 佐多徹太郎 社会問題となった疾患と病理学「インフルエンザ」病理と臨床臨時増刊号 vol127 2009
- WHO Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Workshop, Melbourne, Australia, 9-13 November., 2009.
- 4) Tsutomu Kageyama. Overview of Laboratory Diagnosis Systems for 2009 Pandemic H1N1 Influenza in Japan. The Sixth JapanTaiwan Symposium on 2009 Influenza Pandemic and Enteric Virus Infection and New Development for Rapid Diagnosis. September 10, 2009, Tokyo, Japan.
 - 5) Normaiza Zamri, H.Asanuma, S. Sekine, T.Kurata, T. Sata, S. Tamura, and K.Fujihashi. 14th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI 2009), 2009 July, Boston (USA)
 - 6) Tsuji T, Kanbe M, Ainai A, Okamoto T, Sata T, Hall W.W, Hasegawa H: Therapeutic effect of novel NF-kappa B inhibitor, Bay65-1942, in mouse ATLL model 14th International Conference of Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses Jul., 2009, Salvador, Brazil
 - 7) Kawaguchi A, Orba Y, Kimura T, Iha H, Ogata M, Tsuji T, Sata T, Okamoto T, Hall W.W., Sawa H, Hasegawa H. Inhibition of the SDF-1 α -CXCR4 axis by the CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the migration of human ATLL cells and murine lymphoblastoid cells from HTLV-I Tax transgenic mice 14th International Conference of Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses Jul., 2009, Salvador, Brazil
- ## 2. 国内学会
- 1) 松寄葉子, 高下恵美, 岡本道子, 水田克巳, 板垣勉, 永井幸夫, 西村秀一: イムノクロマトグラフィー法によるヒトメタニューモウイルス迅速診断キットの評価とウイルス分離との比較 第 83 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2009 年 4 月
 - 2) 村木靖, 高下恵美, 松寄葉子, 菅原勘悦, 本郷誠治: C 型インフルエンザウイルスの粒子形成機構に関する一考察 第 23 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム, 東京, 2009 年 7 月
 - 3) 古川孝俊, 村木靖, 高下恵美, 菅原勘悦, 野田岳志, 松寄葉子, 本郷誠治: C 型インフルエンザウイルスの増殖における CM2 蛋白の役割 第 23 回インフルエンザ研究者交流
- ## II. 学会発表
1. 国際学会
 - 1) Takato Odagiri Immune response to pandemic A/H1N1 virus by seasonal influenza vaccination. International Scientific Symposium on Influenza A (H1N1) pandemic response and preparedness, China, 21-23 August, 2009.
 - 2) Takato Odagiri Update on influenza virus surveillance findings in 2008/09 season in Northern Hemisphere. Third Meeting of the National Influenza Centers in the Western Pacific and South-East Asia Region. August 18-20, 2009.
 - 3) Takato Odagiri Antiviral resistant influenza viruses in Japan and oseltamivir-related psychological disorders found in teenagers.

- の会シンポジウム 東京、2009年7月
- 4) 村木靖、古川孝俊、菅原勘悦、高下恵美、松寄葉子、本郷誠治：C型インフルエンザウイルスのCM2蛋白のアシル化の意義 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 5) 小淵正次、氏家誠、岸田典子、徐紅、高下恵美、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、安楽茜、江島美穂、田代真人、小田切孝人：2008/09シーズンの季節性インフルエンザウイルス流行株と平成21年度のワクチン株 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 6) 氏家誠、島袋梢、安楽茜、江島美穂、小淵正次、岸田典子、徐紅、高下恵美、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、田代真人、堀川博司、加藤裕美子、小口晃央、山崎秀司、藤田信之、小田切孝人：2008/09シーズンにおけるインフルエンザ(A/H1N1)オセルタミビル耐性株(H275Y*)の国内発生状況 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 7) 古川孝俊、村木靖、野田岳志、菅原勘悦、高下恵美、松寄葉子、本郷誠治：C型インフルエンザウイルスの増殖過程におけるCM2蛋白の役割 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 8) 相内章、伊藤良、岸田典子、小淵正次、高下恵美、小田切孝人、千葉丈、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンの新型インフルエンザウイルスに対する交叉防御能の検討 第57回日本ウイルス学会学術集会 東京、2009年10月
- 9) 岸田典子、小淵正次、高下恵美、徐紅、氏家誠、永田典代、岩田奈織子、相内章、長谷川秀樹、田代真人、齋藤玲子、鈴木宏、池松秀之、小田切孝人：季節性インフルエンザワクチンにより誘導される中和抗体の新型インフルエンザウイルスに対する交差反応性および新型インフルエンザウイルスの性状 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 10) 原田勇一、高橋仁、佐藤佳代子、信澤枝里、河野直子、板村繁之、田代真人、奥野良信、佐々木学、庵原俊昭、小田切孝人：沈降H5N1インフルエンザワクチン接種者の野生型ウイルス株及び弱毒ワクチン株に対する抗体応答の評価 第57回日本ウイルス学会東京、2009年10月
- 11) 原田勇一、森愛、多田善一、高橋宣聖、田代真人、小田切孝人：弱毒化H5N1インフルエンザウイルスに対する沈降H5N1インフルエンザワクチン(clade2.3)のマウスにおける有効性の検討 第57回日本ウイルス学会、東京、2009年10月
- 12) 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典子、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆氏、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの剤形と効果検討 第13回日本ワクチン学会、札幌、2009年9月
- 13) 河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代真人：インフルエンザワクチンの力価測定に用いる一元放射免疫拡散(SDR)試験法の精度評価 第13回日本ワクチン学会、札幌、2009年9月
- 14) 池野大介、来海和彦、工藤康宏、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎：マウスを用いたH5N1株インフルエンザワクチンのプライムブースト効果の検討 13回日本ワクチン学会、札幌、2009年9月
- 15) 原田勇一、河野直子、板村繁之、小田切孝人、城野洋一郎、五反田亨、多田善一、池田富夫、田代真人：沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)接種者の血清ウイルス中和抗体の交叉反応性の検討 13回日本ワクチン学会、札幌、2009年9月
- 16) 高橋宣聖、小野寺大志、阿戸学、小田切孝人、田代真人、小林和夫：ヒト血清移入マウスを用いたインフルエンザウイルス感染防御能の解析 13回日本ワクチン学会、札幌、2009年9月
- 17) 小田切孝人：新型インフルエンザA/H1N1ウイルスとワクチン製造、接種の見通し 第58回日本感染症学会東日本地方学術集会、東京、2009年10月
- 18) 高橋仁、原田勇一、佐藤佳代子、河野直子、板村繁之、田代真人：インフルエンザワクチンの力価測定に使用する標準抗原のHA含量決定に重要なHA含有率のエンド

- グリコシダーゼを用いた測定法の検討 第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月
- 19) 板村繁之：シンポジウム「インフルエンザワクチン」パンデミックワクチンの現状と課題 第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月
- 20) 片野晴隆、坂本康太、浅沼秀樹、中村智之、菅野隆行、佐多徹太郎：KSHVのワクチン開発に関する基礎研究—KSHV粘膜ワクチン開発の可能性、第6回EBウイルス研究会、東京、2009年6月
- 21) 坂本康太、浅沼秀樹、中村智之、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：KSHVのワクチン開発に関する基礎研究—KSHV粘膜ワクチン開発の可能性、第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 22) 白倉雅之、信澤枝里、田代真人、新型インフルエンザ対策チーム：リバーシジェネティクス (RG) 法による新型インフルエンザワクチン製造株の作製 第57回日本ウイルス学会、東京、2009年10月
- 23) Shinichi Sekine, Mika Sasaki, Yoshiko Fukuyama, Ryoki Kobayashi, Hideki Asanuma, Kosuke Kataoka, Rebekah S Gilbert, Satoshi Shizukuishi, Kohtaro Fujihashi. :Antigen Presenting Cell Function of NALT DCs Is Maintained in Aged Mice. 第39回日本免疫学会総会、大阪、2009年12月
- 24) 山本典生：ウイルス性呼吸器感染症に対する治療薬の開発を目指して—インフルエンザと重症急性呼吸器症候群(SARS)— 第147回日本獣医学会学術集会シンポジウム、栃木、2009年4月
- 25) 浜本いつき、山口展正、多屋馨子、佐藤弘、藤本嗣人、岡部信彦：インフルエンザウイルスの検出法ならびに検出部位に関する臨床的検討 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 26) 影山 努：新型インフルエンザウイルスの分子遺伝学的性状と診断 2009年度 日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) 学術集会、東京、2009年8月
- 27) 影山 努、中内美名、田代真人：新型インフルエンザウイルス(H1N1)核酸検出法の構築 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 28) 野島清子、影山 努、中内美名、魚住利樹、藤間昭勝、岡田清美、和山行正、田代真人、浜口 功：非対称PCR—核酸クロマト法による新型インフルエンザ (H1N1)pdm 簡便診断法の開発 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 29) 影山 努：新型インフルエンザウイルスの検出法について 平成21年度希少感染症診断技術研修会、東京、2010年2月
- 30) 長谷川秀樹：新興感染症と病理の関わり 第98回日本病理学会総会、京都、2009年5月
- 31) 辻隆裕、佐多徹太郎、長谷川秀樹：ATL マウスモデルを用いた NF- κ B 阻害薬による新樹治療法の開発 第98回日本病理学会総会、京都、2009年5月
- 32) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐多徹太郎 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)感染モデルを用いたSARSに対する治療法の検討 第98回日本病理学会総会 京都、2009年5月
- 33) 相内章、一戸猛志、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンによるZymosan 添加によるアジュバント活性の充進 第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月
- 34) 長谷川秀樹、相内章、網康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎隆、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの剤形と効果検討 第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月
- 35) 西條政幸、網康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、新村靖彦、横手公幸、飯塚愛恵、塩田智之、佐多徹太郎、倉田毅、倉根一郎、森川茂：痘そうワクチンLC16m8およびLister 株免疫時におけるIMVおよびEEV 蛋白に対する抗体応答とサル痘予防効果 第13回日本ワクチン学会学術集会、札幌、2009年9月
- 36) 酒井宏治、永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、松井珠乃、網康至、平井明香、須崎百合子、水谷哲也、福士秀悦、緒方もも子、西條政幸、藤本嗣人、山田靖子、岡部信彦、佐多徹太郎、倉根一郎、森川茂：水様性下痢を呈したカニクイザルから分離したアデノウイルスの分子系統学的解析 第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月
- 37) 原崎一浩、永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐多徹太郎、山本直樹、高久洋、佐藤人美、山本陽子、平松啓

- 一、田代真人、山本典生：免疫抑制剤の SARS コロナウイルス増殖に与える影響についての解析 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 38) 山本典生、永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐多徹太郎、松本武久、高久洋、山本陽子、佐藤人美、平松啓一、田代真人、山本直樹：Structure-based drug design (SBDD) による SARS コロナウイルス増殖抑制薬剤の同定 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 39) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、西條政幸、森川茂、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物における宿主の Th1/Th2 バランスと重症化の関連 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月東京
- 40) 森川茂、福士秀悦、酒井宏治、永田典代、長谷川秀樹、松井珠乃、水谷哲也、平井明香、網康至、緒方もも子、西條政幸、山田靖子、岡部信彦、佐多徹太郎、倉根一郎：カニクイザルの致死性的イヌジステンパーウイルス感染事例の解析 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 41) 西條政幸、網康至、須崎百合子、塩田智之、飯塚愛恵、永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、倉根一郎、佐多徹太郎、倉田毅、森川茂：コンゴ盆地型および西アフリカ型サル痘ウイルスの臓器親和性と病原性 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 42) 長谷川秀樹、相内章、永田典代、岩田奈緒子、網康至、小淵正次、岸田典子、小田切孝人、佐多徹太郎、田代真人：新型インフルエンザ H1N1 のフェレットにおける病原性の検討 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 43) 川口晶、辻隆裕、大場靖子、木村享史、相内章、伊波英克、緒方正男、佐多徹太郎、澤洋文、長谷川秀樹：CXCR4 アンタゴニスト (AMD3100) を用いた SCID マウスにおける Tax トランスジェニックマウス由来腫瘍細胞の組織浸潤抑制 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 44) 岩田奈緒子、永田典代、辻隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子、水谷哲也、西條政幸、森川茂、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の免疫効果と副反応について 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 45) 早川大輔、永田典代、長谷川秀樹、佐多徹太郎、高島郁夫、小池智：ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) を脳内接種した際にみられる早い時期の致死性 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月