

2 1. インフルエンザウイルス研究センター

センター長 長谷川 秀樹

概要

当センターは、インフルエンザウイルスに関する研究・開発業務及び国の新型インフルエンザ対策への支援と緊急対応体制の維持強化、WHO インフルエンザ協力センターとして海外流行株情報の収集機能の強化、アジア地域と連携したサーベイランス網の活性化と技術支援および世界インフルエンザ監視対応体制 (GISRS) の運営にコアメンバーとして参画、WHO および国内ワクチン株の選定、ワクチン製剤の品質管理体制の維持と改善などをめざして、6 室体制 (第一室 (ウイルスサーベイランス)、第二室 (診断検査、国内外研修)、第三室 (ワクチン製剤品質管理、GMP 管理)、第四室 (季節性・新型ワクチン製造株の開発)、第五室 (細胞培養ワクチン開発)、第六室 (経鼻接種ワクチン開発)) で業務、研究活動を行っている。

人事異動では、平成 31 年 4 月 1 日、長谷川秀樹が配置換えによりセンター長となり (感染病理部長兼任)、第三室長、第四室長、第五室長の事務取扱を命じられた。また、齋藤慎二が主任研究官に採用となり、嶋崎典子が主任研究官に昇任した。令和元年 8 月 1 日、浅沼秀樹が第四室長に配置換えとなり、長谷川秀樹の第四室長の事務取扱が免じられ、第六室長の事務取扱を命じられた。また、板村繁之品質保証・管理部主任研究官が兼任となった。令和 2 年 1 月 1 日、長谷川秀樹の感染病理部長の兼任が解除となった。

研究開発業務としては、季節性ワクチン製造株開発のため、国内の医療機関から提供された臨床検体から、鶏卵を用いてウイルス (親株) を分離し、WHO のワクチン製造株開発機関に送付した。提供した親株から開発された高増殖リアソータントウイルスについて、ワクチン製造株候補としての妥当性を評価した。また、リアルタイム RT-LAMP 法による全自動ポイントオブケア迅速検査法を利用したインフルエンザ、RS およびメタニューモウイルス検出系の構築と臨床的検証に携わり、イムノクロマトキットよりも高い検出感度、従来のリアルタイム RT-PCR 法とほぼ同等の検出感度を有している事を確認した。

ワクチンに関する研究としては、ワクチン接種後のヒト血清抗体と流行株との反応性を評価した human serology を毎年継続し、WHO ワクチン株選定に貢献した。4 価ワクチンの力価測定のために、交差反応性のないモノクローナル抗体を採用した測定法を開発し、その有用性を検証した。また、近々にわが国に導入実用化が予定されている経鼻弱毒生ワクチンの力価測定法の開発を進めた。さらに細胞培養季節性インフルエンザワクチンの実用化に向けて、細胞培養ワクチン製造株の開発、細胞培養ワクチン中の HA 抗原量測定法の開発を進めた。次世代ワクチンとして期待されている経鼻粘膜ワクチンの抗体応答の評価法の開発にも取り組んだ。

流行動向調査 (サーベイランス) およびレファレンス業務では、地衛研、感染症疫学センターと連携して、国内および周辺諸国から流行株を収集し、それらの抗原性・遺伝子解析、薬剤感受性試験などを実施し、解析結果を地衛研および周辺諸国へ還元した。また感染症疫学センター HP を通じて情報還元した。これらの解析情報をもとに次シーズン向けのワクチン候補株の検索を行い、WHO ワクチン推奨株や海外情報も考慮して令和元年度のワクチン株の選定を行った。また、各地衛研に対して、ウイルス分離・培養の精度の改善に向けた実態調査と個別指導を、全国の検疫所に対してインフルエンザウイルス核酸検出検査に関する技術研修と外部精度評価を実施した。前年度に引き続き、インフルエンザワクチン力価測定用の標準試薬 (抗原、抗血清) を製造し、国際標準化を行った。それらは、ワクチンの国家検定の標準品として採用された。国内に持ち込まれた携帯品非加熱家禽肉から分離された鳥インフルエンザウイルス (H5 亜型) およびネパール国においてヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1 亜型) の遺伝子解析及び抗原性解析を行い、WHO インフルエンザワクチン株選定会議資料として提出した。

国際協力関係では、世界インフルエンザ監視対応体制 (GISRS) の基幹である WHO インフルエンザ協力センターと

して、周辺諸国と連携したサーベイランス活動を行い、WHO ワクチン推奨株の選定に貢献した。また、WHO の薬剤耐性サーベイランス強化ワーキング会議、パンデミックリスク評価法に関する会議にコアメンバーとして参加し、研究開発情報や国内サーベイランスから得られた情報を提供し、WHO の政策策定にも貢献し、WHO インフルエンザ協力センターとしての役割を果たした。また、ベトナム、モンゴルに職員をそれぞれ派遣して、現地における感染診断検査やサーベイランスに関する技術指導を行った。

FETP 初期研修および医師卒後研修ではインフルエンザ流行状況やワクチン選定についての講義を行った。また感染研一般公開においては、インフルエンザに関する話題提供を行った。

インフルエンザウイルス研究センターが発足してから 10 年が経過し、研究開発業務、サーベイランス業務、WHO 協力センターとしての国際貢献、国内新型インフルエンザ対策への貢献、ワクチン品質管理の研究など、広範な研究業務をセンター一丸となって推進し、WHO およびわが国のインフルエンザ行政を支援している。引き続き、センター機能を適切に維持するため、適正な人材の確保と若手研究者の育成に力を入れていきたい。

業績

調査・研究

1. インフルエンザウイルスに関する研究

1. バロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播

抗インフルエンザ薬バロキサビルは、日本、米国をはじめ複数の国で承認されている。国立感染症研究所と全国地方衛生研究所は共同で、2017/18 シーズンからバロキサビルに対する耐性株サーベイランスを実施している。バロキサビルの臨床試験では、バロキサビル投与後の患者から、PA 蛋白質の 38 番目のアミノ酸に変異 (I38T/M/F) を持つインフルエンザウイルスが検出されており、ウイルスのバロキサビル感受性低下を引き起こすバロキサビル耐性変異であることが明らかになっている。PA I38T 耐性変異が検出された患者ではウイルス力価の再上昇が認められ、感受性ウイルスが検出された患者と比べて罹病期間が延長することが報告されており、PA I38T 耐性変異は症状に影響を及ぼすと考えられている。我々のサーベイランスでは、12 歳未満の小児における A (H3N2) 亜型のバロキサビル耐性変異ウイルスの検出率が最

も高く 11.7% であった。バロキサビル耐性変異ウイルスはほとんどがバロキサビル投与後の患者から検出されたが、家族内感染例において、バロキサビル未投与の生後 8 か月の乳児からバロキサビル耐性変異ウイルスが検出され、耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播が確認された。バロキサビル耐性変異ウイルスの発生動向の把握は、公衆衛生上、極めて重要であり、引き続きバロキサビル耐性株サーベイランスを実施し、速やかに情報提供を行っていく必要がある。[高下恵美、森田博子、永田志保、小川理恵、藤崎誠一郎、白倉雅之、中村一哉、桑原朋子、岸田典子、三浦秀佳、佐藤彩、秋元未来、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、全国地方衛生研究所]

2. 鶏卵馴化 A/Saitama/103/2014 (H3N2) インフルエンザウイルスの性状解析

近年、H3N2 ウイルスを鶏卵で分離・継代すると、鶏卵への馴化によって HA のレセプター結合部位 / 抗原部位に変異が入るため抗原性が変化し、流行株とワクチン株の抗原性が乖離する現象が起きている。

我々が分離した A/Saitama/103/2014 (H3N2) 株 (埼玉株) は、鶏卵で継代を重ねても HA のレセプター結合部位 / 抗原部位には変異が入らず、流行株と類似の抗原性を保持していた。このウイルスの限界希釈を行い、単一のクローンの分離を試みたところ、NA に 2 ヶ所の変異を持つウイルス (C3E8-m2) と 7 ヶ所に変異を持つウイルス (C3E8-m7) の 2 種類が分離された。これまでの実験から、これらの NA はレセプター結合能を有すること、また埼玉株が鶏卵での増殖過程で NA が HA に代わりレセプターへ結合して感染していることが明らかとなった。この性質を利用し、HA に鶏卵馴化の変異を伴ったこれまでのワクチン株が、これらの NA を有することで HA には変異が入らないかどうかをリバーシジェネティクス法で検討した。その結果、検討した 2 種類のウイルスともに、鶏卵で 5 代の継代を重ねても HA に変異が入ることはなかった。

以上の結果は、レセプター結合能を有する NA を用いれば、HA のレセプター結合部位 / 抗原部位に変異をもたないワクチン株を産生することが可能であることを示しており、より有効なワクチンを提供できることを示唆している。[桑原朋子、高下恵美、藤崎誠一郎、白倉雅之、中村一哉、岸田典子、高橋仁、佐藤佳代子、秋元未来、小川理恵、佐藤彩、三浦

秀佳、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、小田切孝人]

3. インフルエンザ、RS およびメタニューモウイルスを全自動で検出可能なポイントオブケア検査法の有用性の検討

近年、核酸検査法の医療現場への導入が進んでいるが高価な設備や熟練した技術が必要なため、普及は難しい。今回、検体の処理から real-time RT-LAMP 法による検出までを全自動で実施し、4 種類の呼吸器感染症ウイルス(A 型及び B 型インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス)を 30 分以内に検出可能なポイントオブケア(POC)迅速検査法を開発し、過去の凍結保管検体ならびに 2018/19 シーズンの臨床検体を用いて、感度や特異性を real-time PCR 法やイムノクロマトキットと比較検討した。

結果、本 POC 検査法は PCR 法の結果と高い一致率を示し、イムノクロマトキットよりも検出感度は明らかに優れていた。本 POC 検査法は、検体由来の非特異反応も見られず、迅速かつ簡便な核酸検査法であることが示された。

[高山郁代; 仙波晶平、横野航太、米川俊広、渡辺英俊、瀬川雄司、納富継宣(栄研化学株式会社)、齊藤慎二、中内美名; 久保英幸、改田厚(大阪健康安全基盤研究所); 塩見正司、寺田晃洋(愛染橋病院); 村上貴孝、梶勝史(中野こども病院); 木屋啓一、澤田佳孝(西東京中央総合病院)、大場邦弘(公立昭和病院)、浅井定三郎(あさいこどもクリニック)、影山努]

4. 感染対策防護具に加工可能な抗インフルエンザウイルス剤の探索

医療従事者にとって感染対策に防護具は不可欠であるが、使用後の防護具は新たな感染源になる危険性を持っている。そこで、感染対策防護具(防護服、マスク)に利用することを目的として、抗インフルエンザウイルス活性を持つ化合物を探索したところ、ある天然由来成分に抗インフルエンザウイルス活性が認められた。この化合物の構造が及ぼす抗ウイルス活性への影響について、鏡像異性体を全合成してさらに解析を行ったところ、鏡像異性体間で抗ウイルス活性に差異のあることが明らかとなった。[嶋崎典子; 西井良典、森川英明(信州大学繊維学部)]

5. インフルエンザウイルス感染により誘導される免疫応答に関する研究

A 型インフルエンザウイルス(H1N1 亜型、H3N2 亜型)、B 型インフルエンザウイルスをヒトマクロファージ細胞株に感染させ、ISG の活性化を指標に免疫応答の誘導能を評価したところ、B 型インフルエンザウイルスは A 型インフルエンザウイルスよりも高い免疫応答誘導能を示した。また A 型インフルエンザウイルスの亜型間では、H1N1 亜型の方が H3N2 亜型よりも高い免疫応答誘導能を有することが明らかとなった。[佐藤佳代子、浅沼秀樹]

6. 新型コロナウイルス(COVID-19)感染疑い患者検体の確認検査

2020 年 1 月から 3 月にかけて、地方自治体から送付された COVID-19 感染疑い患者検体および中国武漢市からのチャーター便帰国者・関係者、横浜港に寄港したクルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」の乗客、乗員・関係者から採取された検体に対して、リアルタイム RT-PCR 法による SARS-CoV2 の同定検査を実施した。[インフルエンザウイルス研究センター、ウイルス第三部、感染病理部、感染症疫学センター、エイズ研究センター、ウイルス二部、血液・安全性研究部、動物管理室、病原体ゲノム解析研究センター、総務部、国立国際医療研究センター、厚生労働省結核感染症課の職員]

II. インフルエンザワクチンに関する研究

1. インフルエンザワクチンの血清学的評価に関する研究

ワクチン接種者血清の抗体保有率、上昇倍率、および流行株との交差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。そこで、2019/20 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種をうけた成人層 24 人および老人層 24 人のそれぞれペア血清を用いて、ワクチン製造株および流行株に対する反応性を A(H1N1)pdm09 と B 型については赤血球凝集抑制(HI)試験で、A(H3N2)については HI 試験で実施することが困難であるため中和試験で評価した。成人層は A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09、B/Meryland/15/16 (ビクトリア系統)及び B/Phuket/3073/13 (山形系統)株に対してワクチン接種後に 80HI 価以上を示す血清を使用した。老人層は A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 と、B/Meryland/15/16 (ビクトリア系統)または B/Phuket/3073/13 (山形系統)株のいずれかに対してワクチン接種後に 40HI 価以上を示す血清を使

用した。ワクチン接種者血清は、ワクチン株との反応性に比べると A(H1N1)pdm、B ビクトリア系統及び B 山形系統流行株に対して低い反応性を示したことから A(H1N1)pdm09、B ビクトリア系統及び B 山形系統についてはワクチン効果の減弱が懸念された。A(H3N2)についてはワクチン株に対する中和抗体価の幾何平均値 (GMT) よりもクレードの異なる流行株に対して高い値を示すことがわかった。しかしながら陽転率で見ると、ワクチン株の 3.6 に対してクレードの異なる株では 1.9 以下と低かった。以上から、A(H3N2)ワクチンは実際の流行株と抗原性が異なっているものの、過去に感染あるいはワクチン接種履歴のあるヒトに対してはブースター効果が期待された。また、米国と英国から入手したワクチン接種後ヒト血清についても同様の評価を行ったところ、米国のワクチン接種者血清の抗体 GMT は、ワクチン接種後に高い上昇倍率を示したのに対して、日本のワクチン接種者血清のその上昇倍率は極めて低かった。ワクチン効果増強のためには日本のワクチンの低い免疫原性を改善することが必須であると言える。これらの成績を WHO インフルエンザ協力センター間で共有し、2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の議論に際し、有用な資料として活用された。[岸田典子、中村一哉、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、高下恵美、桑原朋子、森田博子; 菖蒲川由郷、齋藤玲子 (新潟大学国際感染医学講座)、渡邊真治、長谷川秀樹]

2. ワクチン力価測定用標準抗原の品質管理に関する研究

ワクチン力価は、一元放射免疫拡散 (SRD) 試験法によって測定されており、標準抗原は試験法の物差しとなるため、経時的安定性が重要である。標準抗原は現行4℃で保管管理されているが、平成 30 年度のワクチン株の一部である A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186)(H3N2)株の標準抗原について、長期保管中に HA 含量が減少する傾向が見られた。そこで、本 H3N2 株および他の株の標準抗原について1年間の HA 含量変化を調べ、また保管温度を-30℃、-80℃とした時の保存安定性について調べた。その結果、A/H3N2(IVR-186)株 は、-80℃と比較して現行管理温度の4℃保存で6ヶ月後に92%、9ヶ月後には89%、12ヶ月後には82%と、有意な力価低下が経時的に進むことがわかった。また、検定に用いなかったが候補品として作製したロットについても、経時安定性を調べたところ、同様な力価低下が見ら

れ、標準抗原のロットに限らず、当該 A/H3N2ワクチン株に生じる現象であることが示唆された。なお、この A/H3N2 標準抗原は、-30℃保管であれば12ヶ月後も有意な力価低下は認められなかった。Byam 系統の B/Phuket/3073/2013 株の標準抗原は、4℃保存で1年後では-80℃と比べて有意差が認められたが、6ヶ月、9ヶ月とともに大きな低下は認められなかった。Bvic 系統の B/Maryland/15/2016 (BX-69A)株の標準抗原は、4℃保存1年後でも有意な低下が認められなかった。以上から、次年度以降、標準抗原の保管条件を-30℃に変更することとした。このように標準品の適切な保管条件を設定することで、ワクチンの品質管理が向上することが期待される。[嶋崎典子、板村繁之、原田勇一、長谷川秀樹]

3. 弱毒生インフルエンザワクチンの力価測定法の開発

弱毒生ワクチンのウイルス感染力価測定には、感染細胞を蛍光染色し、検鏡下で感染細胞数を直接計数する蛍光フローカスアッセイ法を用いるが、細胞数計測の測定者間差異を克服するため、画像解析による計数の自動化を試みている。昨年度に見出した細胞検出手法をより多くの検体に適用し、その有用性を確認した。また、部分的にはあるものの、手法の正確性や頑健性について、期待した成績を得ることができた。[原田勇一、板村繁之]

4. 細胞培養季節性インフルエンザワクチンの実用化に向けての取り組み

日本の季節性インフルエンザワクチン製造に細胞培養法を導入することが可能であるのかを検討するために、昨年度に引き続き下記課題への取り組みを行った。[(1)細胞培養ワクチン株の開発。(2)細胞培養ワクチンの品質評価法の開発。] 課題(1):今年度も感染研所有の NIID-MDCK 細胞を用いて 2018/19 シーズンの臨床検体から分離したウイルス(元株)をワクチン製造所へ分与し、ワクチン株開発に供した。各ワクチン製造所社により、進捗が異なるが、昨年度までに分与した元株に由来するワクチン製造候補株に対して、当室で抗原解析試験を行い、WHO が推奨する当該シーズンの抗原的基準株との抗原的同等性につき評価を行った(詳細は別記)。今後、これまでに分与した元株から開発された全ての候補株に関して抗原解析試験を行い、ワクチン株開発に関わる今後の課題を明らかにする。課題(2):課題(1)で開発された一部のワクチン株をもとに一元放射免疫拡散(SRD)

試験試薬を作製し、SRD 試験を行った(詳細は別記)。引き続き、上記製造所の4価ワクチンや他社の試作ワクチンに対して試験を行い、細胞培養季節性ワクチン実用化のための課題を明らかにしていく。[信澤枝里、高橋仁、浜本いつき、中内美名、長谷川秀樹、ワクチン製造所(KM バイオロジクス、第一三共バイオテック、武田薬品工業、阪大微研会)]

5. 細胞培養ワクチン株の開発

NIID-MDCK 細胞を用いて各インフルエンザシーズン(2017/2018、2018/2019)に採取された臨床検体から分離したウイルス(元株)をワクチン製造所へ分与し、A/H1N1pdm09 亜型、A/H3N2 亜型、B/ビクトリア系統、B/山形系統のワクチン候補株の作製を行った。これら候補株の多くが、WHO 推奨抗原的基準株と同等の抗原性を示し、細胞培養ワクチン株として資するものであることを確認した。また、作製したワクチン株(2015/2016 または 2017/2018 シーズン採取の臨床検体から作製)の抗原性を、2016/2017 または 2018/2019 シーズン市中流行株と比較した。その結果、作製した全ての細胞培養ワクチン株は市中流行株と抗原性の相違がないことが示された。[信澤枝里、高橋仁、浜本いつき、中内美名、長谷川秀樹、ワクチン製造所(第一三共バイオテック、阪大微研会)]

6. 細胞培養ワクチンの品質評価法の開発

細胞培養ワクチンの HA 抗原量測定のための一元放射免疫拡散(SRD)試験用試薬の作製と確認を行った。2014/15、2015/2016、2018/2019 シーズン採取の臨床検体から作製した A/H1N1pdm09 亜型、A/H3N2 亜型、B/ビクトリア系統、B/山形系統の細胞培養ワクチン株を大量培養後に HA 精製を行い、それらをヒツジに免疫し HA 抗原量測定試薬(SRD 試験用の抗血清)の作製を行った。また同じ細胞培養ワクチン株(2014/2015、2015/2016 シーズン採取の臨床検体から作製)を用いて作製した SRD 試薬(一次標準品)について、含まれる HA 抗原量を測定し、精製度の高い標準品であることを確認した。

SRD 試験に使用する試薬の中で、ヒツジ抗血清の代わりとしてモノクローナル抗体を用いた SRD 試験法を開発を行った。A/H1N1pdm09 モノクローナル抗体を複数混ぜて SRD 試験を行うことで沈降輪形成が確認された。さらに、HA の Stalk 抗体や α -mouse IgG を加えることで、より明瞭で H1pdm 特異

的な沈降輪形成が確認された。[高橋仁、浜本いつき、中内美名、長谷川秀樹、信澤枝里、ワクチン製造所(第一三共バイオテック、阪大微研会)]

7. インフルエンザウイルス存在下におけるパラインフルエンザウイルス 3 型に対する NIID-MDCK 細胞の感受性評価

HPIV3 は NIID-MDCK 細胞に感染させても CPE が観察されないため、ウイルス感染価を求めることは困難である。

NIID-MDCK 細胞においてインフルエンザウイルス存在下での HPIV3 に対する感受性を評価するために、HPIV3 の感染力価測定法を検討した。その結果、HPIV3 に対する抗体を用いた ELISA 法によりウイルス感染価を求めることが可能であることが示唆された。[浜本いつき、高橋仁、小田切孝人、信澤枝里]

8. ウイルス様粒子(VLP)を用いた新規経鼻インフルエンザワクチン開発に関する研究

現行のインフルエンザワクチンは主に以下の問題を抱えている。

- ・製造過程でのワクチン抗原の変異
- ・鶏卵の使用による製造量の制約と迷入因子の混入
- ・流行株変異による有効性の低下
- ・ウイルス侵入門戸の分泌型 IgA 誘導不能

このような問題点を解消するためにウイルス様粒子型(VLP)経鼻インフルエンザワクチンの開発を行っている。昨年度までに A/California/7/2009 (A(H1N1)pdm09)株の HA 遺伝子を用いた VLP(Cal7 HA-VLP)を経粘膜アジュバントの CpG-ODN G9.1(G9.1)とともにマウスに経鼻投与した場合の免疫応答ならびに防御効果を検討し、Cal7 HA-VLP は現行のスプリットワクチン(X-179A)よりも免疫原性が高いこと、ならびに G9.1 は粘膜経路で高い免疫増強効果を有すること、さらには他の粘膜アジュバントよりも炎症性サイトカインの誘導が低いことが明らかとなった。引き続き、G9.1 併用経鼻ワクチンによる交叉防御能を検討するため、野外株からチャレンジウイルスに適した株を確立することを目指した。特に近年の A/H3N2 株はマウスに対する感染性が著しく減弱しているため、2012-13 シーズンに分離された A/H3N2 亜型の野外株から上気道で増殖する馴化株の確立できた。この株を用い G9.1 併用経鼻ワクチンの有効性を検討した結果、G9.1 併用経鼻ワクチンに高い有効性が認められた。[浅沼秀樹、長谷

川秀樹;氏家誠(日本獣医生命科学大学)、藤橋浩太郎(東大・医科研)]

9. ヒト粘膜抗体の測定方法の樹立に関する研究

経鼻インフルエンザワクチン開発の一環として、気道抗体の評価方法の構築を目指した検討を進めている。前年度までに抗体応答を測定するための唾液はワルトン管の分泌部位から採取すると高濃度、かつ夾雑物が少ない分泌型 IgA 抗体 (SIgA) が回収できることを示した。一方、鼻腔洗浄液中に分泌される SIgA については、防御効果との相関性を示すことが困難であったため、インフルエンザに感染したヒトの鼻腔洗浄液で中和能を検討するためのモデル実験として、感染マウスの鼻腔洗浄液を用いた plaque reduction 法を検討した。その結果、マウスにインフルエンザウイルスを感染させ、高い抗体応答が認められた鼻腔洗浄液であれば、鼻腔洗浄液を濃縮せずにプラークの減少能が認められることが明らかとなった。引き続き、ヒトの鼻腔洗浄液の本手法での評価法の有用性を検討するため、現在感染から回復したヒトから採取された鼻腔洗浄液の抗体価の測定を進めている。[浅沼秀樹;黒野祐一、大堀純一郎(鹿児島大学・医)、藤橋浩太郎(東大・医科研)、長谷川秀樹]

レファレンス業務

1. サーベイランスキット作製と国内への配布

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B ビクトリア系統、B 山形系統のレファレンスウイルスから不活化抗原とウサギ免疫血清を作製して、型/亜型/系統を同定するためのインフルエンザウイルスサーベイランスキットとして、60 カ所余の地方衛生研究所に配布した。本キットにより同定されたウイルスの分離情報は地衛研で病原体検出情報システムに登録され、その情報は地衛研から当室へのウイルス提供に際して有効に活用された。提供されたウイルスについて詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行いインフルエンザの流行予測およびワクチン株選定の資料とした。[中村一哉、岸田典子、桑原朋子、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、渡邊真治、長谷川秀樹]

2. フェレット感染血清作製とサーベイランスキットの海外への配布

A(H1N1)pdm09(細胞株)、B 山形系統(細胞株)、B ビクトリ

ア系統(細胞株)のレファレンスウイルスを用いてフェレット感染血清と不活化抗原を作製し、抗原性解析用インフルエンザウイルスサーベイランスキットとして、わが国周辺諸国(韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴル、ラオス)に配布した。本キットを用いて各国で初期解析されたウイルスの提供を受け、さらに詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行い、WHO および国内向けワクチン株選定会議へ情報提供した。[岸田典子、中村一哉、藤崎誠一郎、白倉雅之、桑原朋子、高下恵美、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、渡邊真治、長谷川秀樹]

3. 全国地方衛生研究所における抗インフルエンザ薬耐性検査の実態調査・技術移転

全国地方衛生研究所では、インフルエンザウイルスの NA 遺伝子型解析ならびに PA 遺伝子型解析により抗インフルエンザ薬耐性株の検出を行っている。しかしながら、シーズン毎の流行状況により解析株数が大きく変動するため、検査精度の維持・向上を目的として、検査の実態調査を行った。本年度は、NA 遺伝子型解析について、10 カ所の地方衛生研究所を対象に、新たに合成した陽性コントロール RNA を配布し、TaqMan RT-PCR 法により解析を行った。その結果、検査精度は十分維持されていることが確認された。また、PA 遺伝子型解析について、12 カ所の地方衛生研究所を対象に、新たに開発した RNase H2-dependent PCR 法の陽性コントロール cDNA を配布し、検査の効率化を目的とした技術移転を行った。[高下恵美、中内美名、岸田典子、中村一哉、桑原朋子、藤崎誠一郎、白倉雅之、小川理恵、森田博子、永田志保、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、全国地方衛生研究所]

4. 地方衛生研究所におけるウイルス分離培養および亜型同定技術実態調査

インフルエンザウイルス株サーベイランスの質的・量的向上をはかるうえで、地方衛生研究所におけるインフルエンザウイルスの分離培養および亜型同定技術の精度維持は肝要である。全国地方衛生研究所における当該技術の状況を把握することを目的に、本年度は東北・北海道および近畿ブロックの地方衛生研究所を主として38箇所を対象に、ウイルス分離培養および亜型同定技術の実態調査を実施した。調査参加地方衛生研究所に、ウイルス分離試用試料として

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B 山形系統、B ビクトリア系統、および陰性検体を含む 5 サンプルを配布し、通常使用している培養細胞および手法を用いて、ウイルス分離および型・亜型同定を行ってもらった。分離成否や分離ウイルスの亜型同定試験結果について回答を集めるとともに、アンケートを通じて各地方衛生研究所での具体的手法の確認や作業に関する疑問点の収集に努めた。調査参加地衛研各所で当該技術は概ね良好に維持されており、野外株分離収集業務に十分能うものと考えられた。分離および同定結果に疑義が認められた場合には、適宜担当者との相談を行い、改善策の提示を行うことで、各所での野外株分離技術向上に寄与した。[中村一哉、岸田典子、桑原朋子、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、渡邊真治、長谷川秀樹、全国地方衛生研究所]

5. インフルエンザワクチンの力価測定用標準抗原国際キャリブレーション

WHO ERL として、ワクチンの力価測定用標準抗原に関する国際キャリブレーションを実施した。具体的には、A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-rHA [CBER]、B/Victoria/705/2018 (BVR-11) [TGA]、B/Victoria/705/2018 (BVR-11) [NIBSC]、B/Washington/02/2019 [NIBSC]、B/Darwin/07/2019-cell derived [CBER]、A/Idaho/07/2019 (H1N1)pdm09-cell derived [CBER]、A/Indiana/08/2019-cell derived (H3N2) [CBER]、A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) (H1N1)pdm09 [TGA]、A/South Australia/34/2019 (IVR-197) (H3N2) [TGA]、A/South Australia/34/2019 (IVR-197) (H3N2) [NIBSC]、A/Newcastle/82/2018-cell derived (H3N2) [NIBSC]、A/Duck/Viet Nam/NCVD-1584/2014 (NIBRG-301)(H5N1)[NIBSC]、A/Kansas/14/2017 (IVR-195) (H3N2)[NIBSC]、A/Guangdong/17SF003/2016 (NIBRG-375) (H7N9) [NIBSC]、A/Kansas/14/2017 (X-327) (H3N2) [NIBSC]、A/Kansas/14/2017 (X-327) (H3N2) [TGA] について、新規ロットの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。[原田勇一、仲山紀子、佐藤佳代子、板村繁之、嶋崎典子、長谷川秀樹]

6. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための標準抗

原・参照抗血清の作製

令和元年度のインフルエンザ HA ワクチンのワクチン製造株である A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) (H1N1)pdm09、A/Kansas/14/2017 (X-327) (H3N2)、B/Phuket/3073/2013、B/Maryland/15/2016(BX-69A)の 4 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、標準抗原に含有される HA 抗原の含有量、及び参照抗血清の至適濃度の設定を実施し、本年度国内標準品として制定した。また、B 型ウイルスの 2 株については、SRD 試験方法の評価研究結果に基づき、SRD 試験の実施区分を制定した。[嶋崎典子、原田勇一、板村繁之、仲山紀子、佐藤佳代子、長谷川秀樹]

7. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための参照インフルエンザ HA ワクチンの作製

国家検定の力価試験として一元放射免疫拡散 (SRD) 試験あるいは卵中和試験を行うこととされているが、通常は SRD 試験が力価試験として実施されている。SRD 試験で HA 含量が規定されたワクチンのマウスにおける免疫原性を確認することを主な目的として、卵中和試験に使用するウイルス株ごとに 15 μ g/ドーズの HA 抗原を含有する参照インフルエンザ HA ワクチンを作製している。本年度の参照ワクチンとして、令和元年度のワクチン製造株である A/Brisbane/02/2018 (IVR-190)(H1N1)pdm09、A/Kansas/14/2017(X-327) (H3N2)、B/Phuket/3073/2013、B/Maryland/15/2016(BX-69A)の 4 株のワクチンを含有するものを作製した。参照ワクチンの作製に使用する原液について HA 価測定及び分画試験を実施して原液の品質規格を確認した。また、SRD 試験によって原液の HA 含量を測定して、ウイルス株ごとに 15 μ g/ドーズの HA 抗原を含有する参照インフルエンザ HA ワクチンを調製した。得られた参照ワクチンについて、たん白質含量試験、マウス白血球数減少試験を実施して規格に適合していることを確認し、卵中和試験によってその力価を測定した。[佐藤佳代子、嶋崎典子、原田勇一、仲山紀子、板村繁之；谷生道一、楠英樹、浜口功(血液・安全性研究部)；持田恵子、蒲地一成、柴山恵吾(細菌第二部)、長谷川秀樹]

8. 標準インフルエンザワクチン(CCA 用)の作製

標準インフルエンザワクチン(CCA 用)は毎年新規ロットを

作製している。令和元年度はB/大阪/2/70株を用いた新規原液ロットから、令和元年度用の標準インフルエンザワクチン(CCA用)を調製し、ロット制定を行った。[佐藤佳代子、仲山紀子、鈴木康司、原田勇一、長谷川秀樹]

9. 標準インフルエンザワクチン(CCA用)の安定性評価

標準インフルエンザワクチン(CCA用)にこれまで用いていたワクチン原液の更新が必要となり、新規ワクチン原液候補を準備した。本ワクチン原液は長期にわたって使用する可能性が高いため、更新ロットの安定性評価を実施する必要があるが、評価開始に先立ち、安定性評価試験の測定精度について検討を行い、試験成績の管理幅を設定した。また、設定した規格に従い、ワクチン原液候補の安定性試験を開始した。[佐藤佳代子、仲山紀子、鈴木康司、原田勇一、長谷川秀樹]

サーベイランス業務

1. 2019/20シーズンのインフルエンザウイルス国内流行株の抗原性解析

全国の医療機関、保健所および地衛研の協力のもとにA(H1N1)pdm09:304株、A(H3N2):84株、Bビクトリア系統:98株、B山形系統:2株について抗原性解析を行った。2019/20シーズンは、A(H1N1)pdm09ウイルスが主流であり(86%)、次にB型の流行があった(11%)。A(H3N2)の流行は極めて小さかった(2%, 2020/07/09時点)。B型は99%がビクトリア系統であった。抗原性解析では、解析したA(H1N1)pdm09分離株の9割以上が、WHOワクチン推奨株A/Brisbane/02/2018の細胞分離株と類似していた。しかしながら、A/Brisbane/02/2018の細胞分離株と抗原性の異なる株の割合が1月以降増加した。A(H3N2)は解析株のほぼ全てが当該シーズンのワクチン株A/Kansas/14/2017の細胞分離株(サブクレード3C.3a)と抗原的に乖離していた。Bビクトリア系統の解析株は全て3アミノ酸欠損株であり、2アミノ酸欠損のWHOワクチン推奨株B/Colorado/06/2017細胞分離株の血清に対する反応性は低い傾向にあった。流行の無かったB山形系統は、分離・解析できた株は2株しかなく、1株は2019/20シーズンの山形系統ワクチン株B/Phuket/3073/2013の細胞分離株に抗原性が類似していた。もう1株は、HAレセプター結合部位付近の糖鎖欠損のために抗原性が異なっていた。これら流行株の抗原性解析結果をまとめた情報を感

染疫学センターのIASRウェブサイトにて開示した。[中村一哉、岸田典子、桑原朋子、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、渡邊真治、長谷川秀樹、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所]

2. アジア地域および近隣諸国で分離されたインフルエンザウイルス流行株の抗原性解析

アジア近隣諸国WHOナショナルインフルエンザセンターから81株(韓国10株、台湾16株、ネパール15株、ミャンマー15株、モンゴル10株、ラオス42株)の分離株を入手し、抗原性解析を行なった。A(H1N1)pdm09流行株は、WHOワクチン推奨株A/Brisbane/02/2018の類似株が主流を占めた。A(H3N2)解析株は夏季までは前シーズンワクチン株であるA/Singapore/INFIMH-16-0019/2016の細胞分離株(サブクレード3C.2a1)の類似株が流行株の8割以上を占めていたが、秋以降はこれが6割程度に低下した。また年間を通じて流行株の多数が2019/20シーズンワクチン株A/Kansas/14/2017の細胞分離株(サブクレード3C.3a)と抗原的に乖離していた。Bビクトリア系統の3アミノ酸欠損株は2019/20シーズンWHOワクチン推奨株の2アミノ酸欠損株B/Colorado/06/2017の血清に対する反応性は低い傾向にあった。B山形系統は2019/20シーズン分離株は無かった。これらの解析結果は、ウイルス提供国へ還元され、WHO世界インフルエンザ監視対応システムにおける当該諸国と感染研の連携強化やWHOインフルエンザワクチン株選定会議での議論に際して活用された。[中村一哉、岸田典子、桑原朋子、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、高下恵美、森田博子、渡邊真治、長谷川秀樹]

3. 2019/20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とNA遺伝子の変化に関する情報は、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時の基盤となり、公衆衛生上極めて重要な役割を担っている。全国の医療機関、保健所および地衛研の協力のもとに、本シーズンはA(H1N1)pdm09亜型305株、A(H3N2)亜型69株、B型ビクトリア系統89株、B型山形系統2株についてHA及びNA遺伝子の系統樹解析を行った。A(H1N1)pdm09亜型流行株はサブクレード6B.1A(S74R、

I295V, S164T)内で、成熟HAのアミノ酸の183番目に変異を持つ複数の群(183P-1~183P-7)に分岐している。解析した株は全て183P-5に属し、その大部分は183P-5A(N129D, T185I)に属した。また一部の株は、抗原部位である156番アミノ酸に置換(N156K)を持つ集団を形成した。A(H3N2)亜型は、ほとんどが3C.2a(L3I, N144S, F159Y, K160T, N225D, Q311H, D489N)内の3C.2a1(N121K, N171K, I406V, G484E)に属した。さらに、3C.2a1内の3C.2a1b(K92R, H311Q)には3C.2a1b+135K群(E62G, T135K, R142G)、3C.2a1b+131K(E62G, T131K, R142G, V529I)群が分岐していたが、新たに3C.2a1b+135K+137F群(T128A, S137F, A138S, F193S)、3C.2a1b+135K+198P群(T128A, A138S, G186D, D190N, F193S, S198P)、3C.2a1b+131K+197R群(Q197R, S219F, V347M, E484G)、3C.2a1b+135K+83E群(K83E, Y94N, I522M)が派生した。3C.3aに属するウイルスは1株のみ検出された。B型ビクトリア系統は全てクレード1A(N75K, N165K, S172P)内の1A.3(162~164番目の3アミノ酸欠損, K136E)に属した。山形系統は全てクレード3(S150I, N165Y, N202S, S229D)に属した。データベース充実化のために、上述した株のうち25%については全セグメントの遺伝子解析を実施した。なお、解析した遺伝子配列はインフルエンザウイルスデータベースGISAIDへ登録した。また、作成した系統樹を感染症疫学センターのIASRウェブサイトに掲載した。[藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、岸田典子、中村一哉、高下恵美、桑原朋子、森田博子、永田志保、佐藤彩、秋元未来、渡邊真治、小田切孝人、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所]

4. インフルエンザウイルス流行株の抗インフルエンザ薬感受性試験

薬剤耐性ウイルスの検出状況を逐一把握し、速やかに情報発信することは公衆衛生上極めて重要である。2019/20シーズンには、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル、アマンタジンならびにバロキサビルの6薬剤を対象として、国内外のA(H1N1)pdm09、A(H3N2)およびB型分離株の薬剤感受性を解析した。その結果、日本国内では、NA蛋白質にH275Y耐性変異をもつオセルタミビル・ペラミビル耐性株がA(H1N1)pdm09で1.6%(38/2,427株)検出された。またPA蛋白質にE23K耐性変異をもつバロキサビル耐性変異株がA(H1N1)pdm09で0.13%(1/790株)検出された。耐

性株はいずれも散発例で、地域への感染拡大は認められなかった。M2蛋白質にS31N耐性変異をもつアマンタジン耐性株の検出率はA(H1N1)pdm09とA(H3N2)で共に100%(46/46株、13/13株)であった。海外株では、耐性株は検出されなかった。日本国内の薬剤耐性株サーベイランスで得られた結果は、NESID(感染症サーベイランスシステム)を通して毎週、各関係機関に情報提供した。また感染症疫学センターのIASRウェブサイトにおいて毎週一般公開し、耐性株の流行状況に関する情報提供を行った。[高下恵美、小川理恵、森田博子、永田志保、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、中村一哉、岸田典子、桑原朋子、佐藤彩、秋元未来、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所]

5. ネパール国においてヒトから分離されたH5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析及び抗原性解析

2019年3月にネパール国において、H5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染事例が発生した。本患者から採取された臨床検体をネパールNPHLから分与され、臨床検体からウイルス分離し、分離株の解析を実施した。遺伝子解析の結果、クレード2.3.2.1aに属した。クレード2.3.2.1aに属するワクチン製造候補株(SJ007株及びA/duck/Bangladesh/17D1012/2018株)、2.3.2.1cに属するワクチン製造候補株であるNIBRG-301株、及びクレード2.3.2.1cのレファレンス抗血清であるA/duck/Japan/AQ-HE29-79/2017株に対するフェレット抗血清を用いてHI試験を実施した。その結果、これらのクレード2.3.2.1の株に対する抗血清は、本分離株に良く反応した。さらに、本株に対するフェレット抗血清を作製し、HI試験を実施した結果、他のクレード2.3.2.1に属するレファレンス抗原に対しては反応しなかった。これらの解析データは、ウイルス株提供国であるネパール国へ還元され、さらに、WHOインフルエンザワクチン株選定会議における資料として活用された。

[有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、齊藤慎二、中内美名、影山努、浅沼秀樹、岸田典子、渡邊真治、長谷川秀樹]

6. ネパール国H5N1亜型高病原性鳥インフルエンザウイル

ス感染患者の接触者抗体調査

患者から他者への感染が起こっていないか調査するため、患者との接触者42人からの血清サンプルについて中和試験を実施した。中和試験の抗原には、本患者から分離された A/Nepal/19FL1997/2019 (H5N1)株を用いた。血清の抗体価は42人全員が検出限界以下であり、患者からの感染はなかったと考えられた。本調査結果については、臨床検体の提供国であるネパール国へ速やかに情報提供した。

[有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、渡邊真治、長谷川秀樹]

7. バングラデシュ国において鳥から分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析及び抗原性解析

鳥インフルエンザウイルスのグローバルサーベイランスの一環として、バングラデシュ国において 2015 年から 2019 年の間に、アヒルから分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを計 6 株、米国 St. Jude Children's Research Hospital を通じて提供を受けた。遺伝子解析の結果、分与株は全て、クレード 2.3.2.1a に属した。クレード 2.3.2.1a に属するワクチン製造候補株である SJ007 株に対するフェレット抗血清を用いて HI 試験を実施した結果、分与株 6 株に反応した。また、分与株の一つである A/duck/Bangladesh/25683/2015 株に対する抗血清を用いて HI 試験を実施した結果、他の分与株 5 株に良く反応した。

[有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、渡邊真治、長谷川秀樹]

8. 携帯品非加熱家きん肉から分離された H5N6 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状解析

農林水産省動物検疫所では、2015 年度より海外から携帯品として持ち込まれた未加熱家きん肉等の鳥インフルエンザウイルス汚染状況調査を実施している。そこで、当センターでは、これらの分離された鳥インフルエンザウイルス株の提供を受け、解析を実施している。今年度は、H5N6 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを 1 株提供され、遺伝子解析及び抗原性解析を実施した。

分与株である AQ-HE30-77 株は中国で搭載されたアヒル肉から分離された。遺伝子解析の結果、クレード 2.3.4.4 (subgroup h) に属した。同クレードに属するワクチン製造候

補株である NIID-001 株、IDCDC-RG42A 及びクレード 2.3.4.4 のレファレンス抗血清である A/mute swan/Shimane/3211A001/2017 株に対するフェレット抗血清を用いて HI 試験を実施した。その結果、これらのクレード 2.3.4.4 の株に対する抗血清に対して本ウイルス株は反応が悪く、抗原性が異なることが分かった。さらに、AQ-HE30-77 株に対するフェレット抗血清を作製し、HI 試験を実施した結果、同クレード 2.3.4.4 の他の subgroup に属するレファレンス抗原にはあまり反応しなかった。これらの解析を実施することは、中国及び近隣諸国における発生株の性状を把握する上で非常に有益であると考えられる。これらの解析結果は、WHO インフルエンザワクチン株選定会議における資料として活用された。

[有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、浅沼秀樹、岸田典子;柴田明弘、尾坂優之(動物検疫所海外病検査課)、渡邊真治、長谷川秀樹]

9. 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保有調査

2003 年末以降、東アジアの家禽で発生した H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが東南アジア、中近東、アフリカ、ヨーロッパへと拡散した。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、渡り鳥によってこれら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。また、最近では H5N8、H5N6、H7N9、H9N2 亜型の鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が東アジアで報告されており、鳥インフルエンザウイルスの国内での流行状況を把握する事は重要である。これらウイルスの我が国への侵入をモニターし、ウイルスライブラリーの構築を目的として、地方衛生研究所の協力のもと、渡り鳥より採取した糞便を用いて鳥インフルエンザウイルスの分離培養を試みたが、本年度はウイルスを分離する事はできなかった。[高山郁代、中内美名、齊藤慎二、長谷川秀樹、影山努]

10. 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

全国 6 カ所の地方衛生研究所に依頼し、ブタの鼻腔あるいは気管から採取した拭い液を MDCK 細胞に接種して、ブタからのインフルエンザウイルス分離調査を行った。本年度は、ウイルスが分離されなかった。[齊藤慎二、高山郁代、中

内美名、長谷川秀樹、影山努]

11. 季節性インフルエンザウイルスの鶏卵分離

現行の季節性インフルエンザワクチン製造株は、臨床検体から発育鶏卵を用いて分離されたウイルスから開発されている。しかし、最近の季節性インフルエンザウイルス(特に A/H3N2)は鶏卵での分離効率が低下している。そこで、鶏卵で分離され、かつ、抗原性は市中流行株に近いウイルスの分離を試み、季節性ワクチン製造株の開発に資することを目的とした。そのため、国内の医療機関から提供された臨床検体を発育鶏卵に接種し、ウイルス分離を試みた。その結果、計 237 株[A(H1N1)pdm09: 144 株、A(H3N2): 76 株、B 型ビクトリア系統: 15 株、B 型山形系統: 2 株]のウイルスの分離に成功した。このうち、遺伝子解析および抗原性解析の結果を踏まえて、妥当と評価された 6 株を WHO のワクチン製造株開発機関に、ワクチン製造株の親株として提供した。各機関では提供した親株からワクチン製造株候補として高増殖リアソータントが開発された。

[鈴木康司、有田知子、浜本いつき、渡辺佳世、高橋仁、信澤枝里、浅沼秀樹、長谷川秀樹]

12. 季節性インフルエンザワクチン製造株候補の解析

10. の WHO 関連機関で開発された高増殖リアソータント 3 株に対し、フェレット抗血清を作製して抗原性解析 (two-way test) および遺伝子解析を行い、ワクチン製造株候補としての妥当性を評価した。妥当性の基準は、親株および当該シーズンの WHO 推奨抗原的基準株 (WHO 基準株) との抗原的同等性とした。対象とした高増殖リアソータントは、

- (1) A/Kanagawa/IC1848/2019 (CBER-32)(H1N1)pdm09、
- (2) A/Kanagawa/ZC1805/2019 (NYMC X-339)(H3N2) および
- (3) A/Kanagawa/ZC1805/2019 (NYMC X-339A)(H3N2) である。

(1) A/Kanagawa/IC1848/2019 (CBER-32) (H1N1)pdm09 は親株と抗原的に同等と評価されたが、遺伝子グループは 6B.1A 183P-2 グループであり、6B.1A 183P-1 グループの 2019/20 シーズン北半球向け WHO 基準株 A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 とは抗原的にも異なると評価された。

- (2)(3) 同じ親株 A/Kanagawa/ZC1805/2019(H3N2)

(3C.2a1b +131K)から開発された NYMC X-339, NYMC X-339A に関しては、親株とは抗原的に同等と評価されたが、2019/20 シーズン南半球向け WHO 基準株 A/South Australia/34/2019 (H3N2) (3C.2a1b +131K)とは、抗原的に同等とは評価されなかった。

[有田知子、浜本いつき、高橋仁、鈴木康司、渡辺佳世、信澤枝里、浅沼秀樹、長谷川秀樹]

ワクチンの安定供給に関する業務

1. 2020/21 シーズン用鶏卵培養季節性インフルエンザワクチン製造株候補の準備

2020/21 シーズン用ワクチン製造株の選定にあたり、下記製造株候補の輸入および SPF 卵を用いての増殖を行った。

A(H1N1)pdm09:

- A/Darwin/122/2018 (IVR-198)
- A/Victoria/2454/2019 (IVR-207)
- A/Iowa/59/2018 (NYMC X-333)
- A/Iowa/59/2018 (NYMC X-333A)
- A/Hawaii/66/2019 (NYMC X-345)
- A/Hawaii/66/2019 (NYMC X-345A)
- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909)

A(H3N2):

- A/Newcastle/82/2018 (IVR-196)
- A/South Australia/34/2019 (IVR-197)
- A/Newcastle/104/2018 (IVR-199)
- A/Christchurch/516/2019 (IVR-202)
- A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208)
- A/Netherlands/10260/2018 (NYMC X-331)
- A/Netherlands/10260/2018 (NYMC X-331A)
- A/Kanagawa/ZC1805/2019 (NYMC X-339)
- A/Kanagawa/ZC1805/2019 (NYMC X-339 A)
- A/Hong Kong/2761/2019 (NIB-121)

B 型ビクトリア系統:

- B/Victoria/705/2018
- B/Brisbane/35/2018
- B/Washington/02/2019
- B/Victoria/705/2018 (BVR-11)
- B/Washington/02/2019 (NYMC BX-85C)

ワクチン製造所で増殖性、蛋白収量等の検討を行うため、

A(H3N2)の3株とB型ビクトリア系統の1株を試験交付、A(H1N1)pdm09の6株とA(H3N2)の9株とB型ビクトリア系統の4株を分与(仮交付)した。ワクチン製造所における増殖性や蛋白収量等の情報は、2020/21シーズンワクチン株検討会議に供され、ワクチン製造株検討資料として共有された。[鈴木康司、有田知子、渡辺佳世、高橋仁、信澤枝里、浅沼秀樹、長谷川秀樹]

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(SRD)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。更に、平成27年度からの4価ワクチン導入にとまない、生物学的製剤基準の一部改正が実施され、B型株のSRD試験方法の実施区分が制定された。このような状況に対応するため、本年度の参照インフルエンザ HA ワクチン(含有ワクチン株: A/Brisbane/02/2018 (IVR-190)(H1N1)pdm09、A/Kansas/14/2017 (X-327)(H3N2)、B/Phuket/3073/2013、B/Maryland/15/2016(BX-69A))を使用して各試験の測定精度、また、各製造所の測定値との乖離についての検討を実施した。[嶋崎典子、原田勇一、仲山紀子、佐藤佳代子、板村繁之;楠英樹(血液・安全性研究部)、持田恵子(細菌第二部)、長谷川秀樹]

2. 季節性インフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株の品質管理試験の実施

2019-20年シーズンのインフルエンザワクチン製造用候補ウイルス A(H1N1)pdm09 亜型3株、A(H3N2)亜型11株について、抗原分析及びHA、NA遺伝子の遺伝子解析を実施して遺伝的・抗原的安定性を解析し、ワクチン製造用株としての適性を確認した。また、インフルエンザワクチン製造用に試験交付及び仮交付された株の無菌試験を実施した。解析結果は、インフルエンザワクチン株選定のための検討会議等を通じて関係各機関と情報を共有した。[原田勇一、佐藤佳代子、仲山紀子、高橋仁、中村一哉、岸田典子、佐藤彩、信澤枝里、板村繁之、長谷川秀樹]

3. ワクチン株製造施設の運用

パンデミック及びプレパンデミック用のインフルエンザワクチン株の製造施設について、GMPの手法を基にした形で運用している。本施設の運用に必要とされている環境モニタリングの実施及び記録の保管、実験室清浄化作業の実施及び記録の保管、昆虫相診断の実施及び対応策の検討などを行った。[佐藤佳代子、仲山紀子;原田俊彦(バイオセーフティー管理室);網康至、須崎百合子(動物管理室)、高橋仁、浅沼秀樹、長谷川秀樹]

国際協力関係業務

1. WHO 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス強化のためのワーキンググループへの参加

WHO 世界インフルエンザ監視対応ネットワークの抗インフルエンザ薬耐性ワーキンググループのメンバーとして、8月にシンガポールで開催された WHO AVWG side meeting at Options X Conference に出席し、抗インフルエンザ薬耐性株のサーベイランス強化に関する議論を行った。また2017年第21週から2018年第20週に検出された世界147カ国の15,409株のインフルエンザウイルスについて、抗インフルエンザ薬に対する感受性試験の結果を総括した。その結果、オセルタミビル・ペラミビル耐性株の検出率は0.8%で、調査を開始した2012/13シーズン以降、2%以下で推移していた。[高下恵美、藤崎誠一郎、長谷川秀樹]

2. WHO 世界インフルエンザ監視対応システムにおける流行株の2次元抗原性分析への参加と協力

WHO 世界インフルエンザ監視対応システムメンバーであるCambridge大学グループが開発した2次元抗原性分析法(Cartography法)を用いて流行株の解析をするため、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B型ウイルスの抗原解析データおよび遺伝子解析データをCambridge大学へ提供した。これらの成績は、WHO ワクチン株選定会議で協議され、ワクチン株選定に貢献した。[桑原朋子、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、岸田典子、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、渡邊真治、長谷川秀樹]

3. ワクチン株選定のためのウイルス進化・適応予測分析への協力

ウイルス進化・適応予測分析を行うため、2つの予測モデル

ング・グループ (Fred Hutchinson Cancer Research Center & University of Basel team および Institute for Advanced Study, University of Glasgow & University of Cologne team) へ A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B 型ウイルスの抗原解析データおよび遺伝子解析データを提供した。得られた成績は、WHO ワクチン株選定会議で協議され、ワクチン株選定の参考資料とされた。[桑原朋子、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、岸田典子、佐藤彩、小川理恵、秋元未来、三浦秀佳、渡辺佳世、渡邊真治、長谷川秀樹]

4. WHO 関連会議への出席とインフルエンザワクチン株選定会議への参画

9 月と 2 月に WHO ジュネーブ本部で開催されたインフルエンザワクチン株選定会議へ出席し、国内および日本周辺諸国から収集したウイルスの性状、薬剤耐性株の検出状況、ワクチン接種後の抗体保有状況、交差反応性などの情報提供をし、次年度のワクチン株選定を海外の WHO インフルエンザ協力センターと共に行った。

8 月に「第 13 回西太平洋－東南アジア地域 国立インフルエンザセンター会議」に出席し、WHO 協力センターと国立インフルエンザセンターの関係の再確認、および WHO 協力センターの役割の再認識と今後の方向性について議論した。[渡邊真治、長谷川秀樹]

5. モンゴル National Influenza Center (NIC) における中和試験を用いた季節性インフルエンザ分離株抗原性解析法の技術移転研修

中和/ELISA 試験を応用した季節性インフルエンザ分離株抗原性解析法の技術移転を目的に必要関連試薬、細胞の提供を行うとともに実施作業の指導伝達を現地研究所において行った。[中村一哉]

6. 第 2 回感染症共同研究シンポジウムおよび第 13 回感染症対策に関する日中韓フォーラムへの参画

11 月に中国で開催された同会議へ出席し、熱帯感染症、耐性菌、昆虫ベクター媒介性感染症、鳥インフルエンザに関する情報を共有した。また日中韓で近隣国への感染症対策の協力を行うことを確認した。[渡邊真治]

7. ベトナム・ホーチミン・パスツール研究所におけるインフル

エンザ株サーベイランスに関わる基本的な技術の技術支援
ベトナムにおけるインフルエンザ株サーベイランスの強化を目的に、ベトナム・ホーチミン・パスツール研究所にて、サーベイランスに関わる基本的な技術(細胞培養、ウイルス分離、遺伝子解析、抗原性解析など)の技術指導および現地流行状況等の情報収集を行った。[白倉雅之]

8. 国際協力機構(JICA)研修への参画

JICA 主催の「感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクト」に講師として参画し、ベトナム ハノイ市およびホーチミン市の National Influenza Center (NIC) のスタッフと共に、省予防医療センターもしくは CDC(省疾病予防センター)のスタッフに対して、バクザン省 CDC およびホーチミン・パスツール研究所にて、インフルエンザウイルスにかかる実験室診断に関する講義および実験実習を行った。[影山努]

9. 国立保健医療科学院研修への参画

国立保健医療科学院主催の「令和元年度新興再興感染症技術研修 ウイルスコース」に講師として参画し、リアルタイム PCR 法やシーケンス法の実習ならびに解析の指導を行った。[高山郁代、中内美名]

10. WHO Launching Tool for Influenza Pandemic Risk

Assessment に関する会議への参加

平成 31 年 5 月 1 日～3 日にスイス ジュネーブで開催された WHO Launching Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment に関する会議に参加し、パンデミックを引き起こす可能性があるインフルエンザウイルスのリスク評価の方法について、他の WHO Influenza Collaborating Center、National Influenza Center などと協議した。[影山努]

11. モンゴル National Influenza Center (NIC) におけるインフルエンザおよびウイルス性呼吸器感染症サーベイランスに関する共同研究

モンゴル NIC、オルホン県、ダルハン・オール県、ホブド県、ドルノド県地方研究所の 5 か所において、これまで当センターで構築した RT-LAMP 法によるインフルエンザウイルスの亜型同定、ウイルス性呼吸器感染症の検出方法のサーベイランスへの応用を目的とした共同研究を継続して実施した。

[中内美名]

12. インフルエンザワクチンの品質管理に関する WHO 関連会議への出席と国際協力に関する協議、技術改良への参画

WHO ERL の一員として7月及び1月に英国で開催されたインフルエンザワクチンの品質管理に関する国際会議に出席し、技術改良にかかる ERL 間の共同研究結果を報告すると共に、ワクチンの品質管理における課題等について協議した。また、WHO 主催によるワクチン製造所と ERL を含む関係者の電話会議に参加して情報提供を行った。[原田勇一、佐藤佳代子、嶋崎典子、仲山紀子、長谷川秀樹]

13. 新型コロナウイルス感染症に関する WHO 中国派遣ミッションへの参加

中国および、その他の国における新型コロナウイルス感染症拡大防止のための情報提言を行うことを目的として、WHO のメンバーとして中国への派遣ミッションに参加し、現地視察や中国側との協議、提言書の作成を行った。[高橋仁]

研修業務

1. 検疫所へのインフルエンザウイルスの遺伝子検出および亜型同定法についての診断検査技術研修

主要検疫所 14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 法を用いたインフルエンザ遺伝子検査実習を行った。本年度、「鳥インフルエンザ A(H5N1, H7N9)に係る検査マニュアル」の改訂を行なったため、研修では、リアルタイム RT-PCR 法の基本的な手技の確認、検査結果の解釈方法やトラブルシューティングに重点を置いた。また、研修では各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、高山郁代、齊藤慎二]

2. インフルエンザウイルスの遺伝子検出および亜型同定法についての検疫所に対する外部精度評価の実施

主要検疫所 14ヶ所に対して、核酸検出検査(リアルタイム RT-PCR 法)によるインフルエンザウイルスの型・亜型診断検査の外部精度評価(EQA)を実施した。インフルエンザウイルス核酸診断検査法に何らかの問題点があると考えられる場合は、各所でトラブルシューティングを実施してもらい、結果に対する助言を行った。また、EQA の事後研修を実施し、各

所とトラブルシューティングの結果を共有して、検疫所におけるインフルエンザウイルスの遺伝子検査精度の向上を図った。

[影山努、中内美名、高山郁代、齊藤慎二]

3. モンゴルにおけるインフルエンザおよびウイルス性呼吸器感染症診断に関する技術指導

モンゴル NIC においてオルホン県、ダルハン・オール県、ホフド県、ドルノド県地方研究所の技術者に対し、リアルタイム RT-PCR 法および RT-LAMP 法によるインフルエンザウイルスの亜型同定、ウイルス性呼吸器感染症の検出について技術指導を行った。[中内美名]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1. [Shimasaki N](#), [Okaue A](#), [Morimoto M](#), [Uchida Y](#), [Koshiha T](#), [Tsunoda K](#), [Arakawa S](#), [Shinohara K](#). A Multifaceted Evaluation on the Penetration Resistance of Protective Clothing Fabrics against Viral Liquid Drops without Pressure. *Biocontrol Sci.*, 25(1), p9-16, 2020.
2. [Takashita E](#), [Daniels RS](#), [Fujisaki S](#), [Gregory V](#), [Gubareva LV](#), [Huang W](#), [Hurt AC](#), [Lackenby A](#), [Nguyen HT](#), [Pereyaslov D](#), [Roe M](#), [Samaan M](#), [Subbarao K](#), [Tse H](#), [Wang D](#), [Yen HL](#), [Zhang W](#), [Meijer A](#). Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017-2018. *Antiviral Res.* Mar;175:104718, 2020.
3. [Takashita E](#). Influenza Polymerase Inhibitors: Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Mar 2:a038687, 2020.
4. [Nakauchi M](#), [Takashita E](#), [Fujisaki S](#), [Shirakura M](#), [Ogawa R](#), [Morita H](#), [Miura H](#), [Saito S](#), [Watanabe S](#), [Odagiri T](#), [Kageyama T](#). Rapid detection of an I38T amino acid substitution in influenza polymerase acidic subunit associated with reduced susceptibility to baloxavir marboxil. *Influenza Other Respir Viruses.* 14:436-443, 2020.
5. [LT Ngan](#), [Takayama I](#), [NG Binh](#), [TT Phuong](#), [VTT Van](#),

- BM Vuong, DX Co, LT Dung, PT Phuong, DD Cuong, PT Thach, DV Thanh, PTP Thuy, NQ Chau, DQ Tuan, Takasaki J, Semba S, Odagiri T, Nakajima N, Kageyama T. A clinic-based direct real-time fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for influenza virus. *J Virol Methods*. 277:113801, 2020
6. Harada Y, Takahashi H, Trusheim H, Roth B, Mizuta K, Hirata-Saito A, Ogane T, Odagiri T, Tashiro M, Yamamoto N. Comparison of suspension MDCK cells, adherent MDCK cells, and LLC-MK2 cells for selective isolation of influenza viruses to be used as vaccine seeds. *Influenza Other Respir Viruses*. Mar;14(2):204-209, 2020.
7. Takashita E, Ichikawa M, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Mitamura K, Abe T, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Odagiri T. Human-to-Human Transmission of Influenza A(H3N2) Virus with Reduced Susceptibility to Baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis*. Nov;25(11):2108-2111, 2019.
8. Adachi Y, Tonouchi K, Nithichanon A, Kuraoka M, Watanabe A, Shinnakasu R, Asanuma H, Aina A, Ohmi Y, Yamamoto T, Ishii KJ, Hasegawa H, Takeyama H, Lertmemongkolchai G, Kurosaki T, Ato M, Kelsoe G, Takahashi Y. Exposure of an occluded hemagglutinin epitope drives selection of a class of cross-protective influenza antibodies. *Nat Commun*. 2019 Aug 28;10(1):3883.
9. Nakamura K, Harada Y, Takahashi H, Trusheim H, Bernhard R, Hamamoto I, Hirata-Saito A, Ogane T, Mizuta K, Konomi N, Konomi Y, Asanuma H, Odagiri T, Tashiro M, Yamamoto N. Systematic evaluation of suspension MDCK cells, adherent MDCK cells, and LLC-MK2 cells for preparing influenza vaccine seed virus. *Vaccine*. 37:6526-6534, 2019
10. Ujie M, Takada K, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Nakamura K, Watanabe S, Imai M, Kawaoka Y. Long-term culture of human lung adenocarcinoma A549 cells enhances the replication of human influenza A viruses. *J Gen Virol*. 100:1345-1349, 2019
11. Tateishi K, Fujihashi K, Yamamoto N, Hasegawa H, Aina A, Sato K, Iho S, Yamamoto S, Maeyama JI, Odagiri T, Asanuma H. CpG ODN G9.1 as a Novel Nasal ODN Adjuvant Elicits Complete Protection from Influenza Virus Infection without Causing Inflammatory Immune Responses. *Vaccine* 2019 Aug 23;37(36):5382-5389.
12. Shirato K, Nao N, Matsuyama S, Kageyama T. An ultra-rapid real-time RT-PCR method for detecting Middle East respiratory syndrome coronavirus using a mobile PCR device, PCR1100. *Jpn. J. Infect. Dis*. 73(3):181-186, 2019.
2. 和文発表
1. 嶋崎典子 インフルエンザ感染対策と空気清浄。バムサージャーナル, 32(2), 27-31, 2020.
2. 高下恵美 バロキサビルの耐性—基礎から。インフルエンザ診療ガイド 2019-20. 47-49, 2019.
3. 渡邊真治 流行予測の観点からみた南半球と北半球のインフルエンザ流行の関連性は？インフルエンザ診療ガイド 2019-20. 219-221, 2019.
4. 高下恵美, 小川理恵, 森田博子, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 三浦秀佳, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 秋元未来, 佐藤彩, 菅原裕美, 渡邊真治, 小田切孝人, 矢野拓弥, 赤地重宏, 松村義晴, 落合仁, 川上千春, 清水耕平, 小澤広規, 宇宿秀三, 田中伸子, 大久保一郎, 太田陽, 富樫勇人, 田中文子, 齋藤綾子, 市川正孝, 三田村敬子, 安倍隆, 山崎雅彦, 全国地方衛生研究所 新規抗インフルエンザ薬バロキサビル未投与患者からのバロキサビル耐性変異ウイルスの検出。病原微生物検出情報, 40:67-69, 2019.
5. 高下恵美, 森田博子, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 三浦秀佳, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 秋元未来, 佐藤彩, 菅原裕美, 渡邊真治, 小田切孝人 2018/19 シーズン バロキサビル耐性変異株検出状況の中間報告。病原微生物検出情報, 40:86-87, 2019.
6. 岸田典子, 中村一哉, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 佐藤彩, 秋元未来, 三浦秀佳, 高下恵美, 桑原朋子, 小川

- 理恵、森田博子、永田志保、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、小田切孝人、全国地方衛生研究所 2018/19 シーズンのインフルエンザ分離株の解析。病原微生物検出情報、40:180-185, 2019.
7. 高下恵美、小川理恵、森田博子、永田志保、藤崎誠一郎、三浦秀佳、白倉雅之、岸田典子、中村一哉、桑原朋子、佐藤彩、秋元未来、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、小田切孝人、全国地方衛生研究所 抗インフルエンザ薬耐性株の検出と性状。病原微生物検出情報、40:185-186, 2019.
 8. 高下恵美、森田博子、小川理恵、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、中村一哉、岸田典子、桑原朋子、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、渡邊真治、小田切孝人、長谷川秀樹、市川正孝、三田村敬子、安倍隆、山崎雅彦、全国地方衛生研究所 バロキサビル耐性変異ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播。病原微生物検出情報、40:197-199, 2019.
 9. 高下恵美 インフルエンザサーベイランス。臨床とウイルス、47:139-141, 2019.
 10. 高下恵美 インフルエンザウイルスのグローバルサーベイランス。臨床とウイルス、47:257-260, 2019.
 11. 喜田宏、河岡義裕、齋藤玲子、高下恵美 バロキサビル マルボキシルの是非。インフルエンザ、20:179-185, 2019.
 12. 渡邊真治、伊藤公人、佐藤裕徳 季節性インフルエンザウイルスの流行予測。インフルエンザ、20:205-210, 2019.
 13. 高下恵美 バロキサビル マルボキシル耐性変異ウイルスの出現率。インフルエンザ、20:211-215, 2019.
 14. 高下恵美 バロキサビル マルボキシルの耐性について。インフルエンザ、20:217-219, 2019.
 15. 影山努、中内美名、高山郁代、齊藤慎二、長谷川秀樹 鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況について。病原微生物検出情報 40(11) 190-192, 2019
- Aging. UAB Aging Symposium, Birmingham, Oct 2019.
2. Shimasaki N, Itamura S. Development of an alternative potency assay to measure the HA content of two influenza virus in quadrivalent influenza vaccine in Japan. Options for the Controls of Influenza X, Singapore, Aug-Sep 2019.
 3. Sato K, Asanuma H. Different innate immune responses by infection with various influenza viruses in macrophages. Options for the Controls of Influenza X, Singapore, Aug-Sep 2019.
 4. Asanuma H, Tateishi K, Sato K, Macyama J, Sasaki E, Mizukami T, Iho S, Yamamoto S, Hasegawa H, Fujihashi K. Immunological safety of G9.1 as mucosal adjuvant for nasal influenza vaccine. International Congress of Mucosal Immunology, Brisbane, July 2019.
 5. Takashita E, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Odagiri T. The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to Baloxavir due to a PA I38T substitution in Japan. Options X for the Control of Influenza, Singapore, August 2019.
 6. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Hashimoto K, Hosoya M. Clinical and virological efficacy of baloxavir marboxil in children with influenza A. Options X for the Control of Influenza, Singapore, August 2019.
 7. Kuwahara T, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Takahashi H, Sato K, Watanabe S, Odagiri T. Biological significance of neuraminidase of egg-adapted influenza A(H3N2) virus without amino acid substitutions in the antigenic sites of its hemagglutinin. Options X for the Control of Influenza, Singapore, August 2019.
 8. Nakamura K, Akimoto M, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Kishida N, Sato A, Kuwahara T, Takashita E, Hasegawa H, Odagiri T, Shinji Watanabe. Improved
- ## II. 学会発表
1. 国際学会
 1. Asanuma H, Kiyono H, Fujihashi K. Nasal Dendritic Cell-Targeting System Enhances Influenza Virus-Specific Recall Secretory IgA Ab Responses In

- accuracy of antigenic characterization of recent influenza A/H3N2 isolates by modified focus reduction assay. Options X for the Control of Influenza, Singapore, August 2019.
9. Ujie M, Imai M, Nakamura K, Watanabe S, Kawaoka Y. Long-term Cultured Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells Show Enhanced Susceptibility to Human Influenza A Viruses. Options X for the Control of Influenza, Singapore, August 2019.
 10. Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takahashi H, Asanuma H, Nakamura K, Konomi N, Saito R, Odagiri T, Watanabe S. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 variants selected with human antisera collected in the 2017/18 season Options X for the Control of Influenza X, Singapore, August 2019.
 11. Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, van Riet E, Ainai A, Tabata K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Hasegawa H. 1. HA-stalk Reactive Secretary IgA Antibodies Exhibit Anti-viral Activity by Steric Hindrance of Viral HA and NA. OPTIONS X. Singapore. 28 August – 1 September 2019.
2. 国内学会
1. 高下恵美, 森田博子, 永田志保, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 渡邊真治, 長谷川秀樹 2018-19 シーズンにおけるパロキサビル耐性変異ウイルスの検出状況。9th Negative Strand Virus-Japan、沖縄、2020年1月
 2. 佐藤佳代子, 浅沼秀樹 インフルエンザウイルス感染により誘導される自然免疫応答におけるインフルエンザウイルス内部遺伝子の影響 第13回次世代アジュバント研究会、大阪、2020年1月
 3. 佐藤佳代子, 浅沼秀樹 The correlation between induction of innate immune responses and internal genes of influenza viruses in human macrophages 第48回日本免疫学会学術集会、浜松、2019年12月
 4. Asanuma H, Ujike M, Tateishi K, Ainai A, Hasegawa H, Fujihashi K. Establishment of useful seasonal A/H3N2 influenza virus infection model in mice for nasal vaccine development. 第48回日本免疫学会学術集
- 会、浜松、2019年12月
5. 嶋崎典子, 桑原朋子, 渡邊真治, 板村繁之 ワクチン株のスプリット化効率に関する物理化学的解析。第33回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、京都、2019年6月。
 6. 嶋崎典子, 篠原克明, 京谷晨司, 森川英明 バイオハザード防護服等の素材物性とウイルスエアロゾル防護性能に関する解析。防菌防黴学会第46回年次大会、大阪、2019年9月。
 7. 嶋崎典子 室内空間における浮遊微生物の感染対策。防菌防黴学会第46回年次大会、大阪、2019年9月。
 8. 信澤枝里, 高橋仁, 浜本いつき, 有田知子 細胞培養季節性インフルエンザワクチンの実用化への取り組み。第23回日本ワクチン学会、東京、2019年12月
 9. 有田知子, 鈴木康司, 小田切孝人, 田代真人, 信澤枝里 インフルエンザワクチン株のHA収量を左右する要因の探索 第23回日本ワクチン学会、東京、2019年12月
 10. 佐野芳, 黒澤信幸, 齊藤慎二, 相内章, 鈴木忠樹, 磯部正治, 長谷川秀樹 経鼻接種型不活化ワクチンと皮下接種型不活化ワクチンにより誘導された抗インフルエンザ抗体の質についての比較解析。第23回日本ワクチン学会学術集会。東京、2019年12月
 11. 高橋仁, 藤本貴男, 堀越史朗, 魚谷多恵, 奥谷三慧, 嶋崎典子, 浜本いつき, 小田切孝人, 信澤枝里 Study of the HA antigen content determination of cell-based seasonal influenza vaccine. 第67回日本ウイルス学会、東京、2019年10月
 12. Takashita E, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Odagiri T, Hasegawa H, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA I38T substitution in Japan. 第67回日本ウイルス学会、東京、2019年10月
 13. Nakamura K, Akimoto M, Fujisaki S, Shirakura M, Miura H, Kishida N, Sato A, Kuwahara T, Takashita E, Hasegawa H, Odagiri T, Watanabe S. Improved

- accuracy of antigenic characterization of recent influenza A/H3N2 isolates by modified focus reduction assay. 第 67 回日本ウイルス学会、東京、2019 年 10 月
14. Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Akimoto M, Miura H, Ogawa R, Morita H, Sugawara H, Odagiri T, Hasegawa H. The influenza Surveillance Group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2018/19 season and selection of vaccine viruses for the 2019/20 season. 第 67 回日本ウイルス学会、東京、2019 年 10 月
15. Nakauchi M, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Saito S, Watanabe S, Odagiri T, Kageyama T. Rapid detection of an I38T amino acid substitution in influenza polymerase acidic subunit associated with reduced susceptibility to baloxavir marboxil. 第 67 回日本ウイルス学会、東京、2019 年 10 月
16. 齊藤慎二、仙波晶平、横野航太、高山郁代、中内美名、久保英幸、改田厚、塩見正司、村上貴孝、木屋啓一、大場邦弘、浅井定三郎、影山努 インフルエンザ、RS 及び人メタニューモウイルスを同時検出可能なポイントオブケア検査法の開発. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019 年 10 月
17. 佐野芳、齊藤慎二、鈴木忠樹、小谷治、van Riet Elly、相内章、田畑耕史郎、高橋宜聖、横山勝、佐藤裕徳、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチンで誘導された抗 HA stalk 抗体の HA および NA の立体障害による抗ウイルス効果の発現. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京. 2019 年 10 月
18. Nakauchi M, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Saito S, Takayama I, Watanabe S, Odagiri T, Kageyama T. Rapid detection of an I38T amino acid substitution in influenza polymerase acidic subunit associated with reduced susceptibility to baloxavir marboxil. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2019 年 10 月
19. 白戸憲也、直亨則、松山州徳、影山努 モバイル PCR 装置 PCR1100 を用いた超高速リアルタイム RT-PCR 法による中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルスの検出. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会、東京. 2019 年 10 月
20. 高下恵美、藤崎誠一郎、白倉雅之、中村一哉、岸田典子、桑原朋子、三田村敬子、安倍隆、市川正孝、山崎雅彦、渡邊真治、小田切孝人、長谷川秀樹 2018/2019 シーズンにおける新規抗インフルエンザ薬 パロキサビル耐性変異ウイルスの検出状況. 第 51 回日本小児感染症学会、旭川、2019 年 10 月
21. 佐藤晶論、高下恵美、片寄雅彦、根本健二、酒井信子、橋本浩一、細矢光亮 パロキサビルの臨床的・ウイルス学的効果の検討. 第 51 回日本小児感染症学会、旭川、2019 年 10 月
22. 川上千春、七種美和子、宇宿秀三、高下恵美、齋藤綾子、山下舞子、田中文字子、太田陽、富樫勇人 横浜市におけるパロキサビル耐性変異ウイルスの検出状況. 第 51 回日本小児感染症学会、旭川、2019 年 10 月
23. 市川正孝、高下恵美、安倍隆、山崎雅彦、三田村敬子 2018/2019 インフルエンザシーズンにおけるパロキサビル耐性変異ウイルスの臨床的検討. 第 51 回日本小児感染症学会、旭川、2019 年 10 月
24. 山下舞子、太田陽、大砂光正、高尾知穂、富樫勇人、中澤枝里子、杉山弘樹、永嶋早織、山口和子、齋藤千穂、鈴木徹臣、立石格、田中文字子、川上千春、七種美和子、宇宿秀三、高下恵美 パロキサビル耐性インフルエンザ A/H3N2 感染により皮下気腫、縦隔気腫を来した一例. 第 51 回日本小児感染症学会、旭川、2019 年 10 月
25. 大場邦弘、遠藤翔太、秋山聡香、生田陽二、川口隆弘、林健太、野田雅裕、吉田知広、住田朋子、小鍛冶雅之、香取竜生、齊藤慎二、高山郁代、中内美名、橋野正紀、黒田 誠、影山努 C 型インフルエンザウイルスとコロナウイルス HKU1 の重複感染による熱性痙攣重積状態に神経原性肺水腫を合併した 1 歳女児例. 第 51 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 旭川. 2019 年 10 月
26. 高下恵美 インフルエンザウイルスの薬剤耐性株サーベイランス. 第 33 回日本臨床内科医学会、広島、2019 年 10 月
27. 信澤枝里、高橋仁、浜本いつき 細胞培養季節性インフルエンザワクチンの実用化への取り組み. 第 33 回インフルエンザ研究者交流の会、京都、2019 年 6 月

28. 高下恵美 新規抗インフルエンザ薬パロキサビルに対する耐性株サーベイランス。第 33 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、京都、2019 年 6 月
29. 市川正孝、高下恵美、安倍隆、山崎雅彦、三田村敬子 2018/2019 インフルエンザシーズンにおけるパロキサビル耐性変異ウイルスの臨床的検討。第 33 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、京都、2019 年 6 月
30. 水上拓郎、百瀬暖佳、佐々木永太、平舘裕希、古畑啓子、佐藤結子、楠英樹、浅沼秀樹、浜口功 ワクチン・アジュバントの安全性に関する in vitro 代替試験法の開発。第 46 回日本毒性学会、徳島、2019 年 6 月
31. 高下恵美 インフルエンザウイルスのグローバルサーベイランス。第 60 回日本臨床ウイルス学会、名古屋、2019 年 5 月
32. 橋本浩一、佐藤晶論、前田創、竹田誠、細矢光亮。(会員外共同研究者: 佐久間弘子、鈴木重雄、影山努、白戸憲也、則藤桜子)。平成 29 年 9 月から 1 年間の気道感染入院患者における RS ウイルスならびに多種呼吸器系ウイルスの検出; 福島県での検討。第 60 回日本臨床ウイルス学会。名古屋。2019 年 5 月
33. 渡邊真治 インフルエンザウイルス株サーベイランスとワクチンウイルス株の選定。第 34 回中国四国ウイルス研究会、高松、2019 年 6 月
34. 高下恵美 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス。第 93 回日本感染症学会、名古屋、2019 年 4 月
35. 大場邦弘、高山郁代、仙波晶平、米川俊広、瀬川雄司、渡辺英俊、納富継宣、影山努 インフルエンザシーズンにインフルエンザ様症状を呈しインフルエンザ抗原迅速検査が陰性であった小児例の病原ウイルス検索。第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会。名古屋。2019 年 4 月