

Ichinohe T, Tamura S, Kawaguchi A, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Mitchell WM, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Kurata T, Sata T, <u>Hasegawa H*</u> .	Cross-protection against H5N1 influenza virus infection afforded by intranasal administration of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine.	J Infect Dis.	196(9)	1313-20.	2007
Nagata N, Iwata N, <u>Hasegawa H</u> , Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T.	Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes.	Int J Exp Pathol.	88(6)	403-14.	2007
Shirato, K., Nishimura, H., Saijo, M., Okamoto, M., Noda, M., Tashiro, M., Taguchi, F.	Diagnosis of human respiratory syncytial virus infection using reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification	J. Virol. Methods	139	78-84	2007
Okada, M., Okuno, Y., Hashimoto, S., Kita, Y, Kanamaru, N., Nishida, Y., Tsunai, Y., Inoue, R., Nakatani, H., Fukamizu, R., Namie, N., Yamada, J., Takao, K., Asai, A., Asaki, R., Kase, T., Takemoto, Y., Yoshida, S., Peiris, J.S.M., Chen, P.-J., Yamamoto, N., Nomura, N., Ishida, I., Morikawa, S., Tashiro, M., Sakatani, M	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS coronavirus using SCID-PBL/hu mouse models	Vaccine	25	3038-3040	2007

Ninomiya, A., Imai, M., Tashiro, M., Odagiri, T	Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminum adjuvant induces homologous and heterologous protective immunities against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses in a mouse model	accine	25	3554-3560	2007
Imai, M., Ninomiya, A., Minekawa, H., Nomoto, T., Ishizaki, T., Tu, P.-V., Tien, N. T. K., Tashiro, M., Odagiri T.	Rapid diagnosis of H5N1 avian influenza virus infection by newly developed influenza H5 hemagglutinin gene-specific loop-mediated isothermal amplification method	J. Virol. Methods	141	173-180	2007
Fujii, K., Kakumoto, C., Kobayashi, M., Saito, S., Kariya, T., Watanabe, Y., Sakoda, Y., <u>Kida, H.</u> , and Suzuki, M.	Serological evidence of influenza A virus infection in Kuril harbor seals ( <i>Phoca vitulina stejnegeri</i> ) of Hokkaido, Japan.	J Vet Med Sci	69	259-263.	2007
Guo, C. T., Takahashi, N., Yagi, H., Kato, K., Takahashi, T., Yi, S. Q., Chen, Y., Ito, T., Otsuki, K., <u>Kida, H.</u> , Kawaoka, Y., Hidari, K. I., Miyamoto, D., Suzuki, T., and Suzuki, Y.	The quail and chicken intestine have sialyl-galactose sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors.	Glycobiology	17	713-724.	2007
Itoh, Y., Ozaki, H., Tsuchiya, H., Okamoto, K., Torii, R., Sakoda, Y., Kawaoka, Y., Ogawara, K., and <u>Kida, H.</u>	A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus strain confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in cynomolgus macaques.	Vaccine	26,	562-572.	2008
Manzoor, R., Sakoda, Y., Sakabe, S., Mochizuki, T., Namba, Y., Tsuda, Y., and <u>Kida, H.</u>	Development of a pen-sit e test kit for the rapid diagnosis of H7 highly pathogenic avian influenza.	J Vet Med Sci.	in press		

Ozaki, H., and Kida, H.	Extensive accumulation of influenza virus NS1 protein in the nuclei causes effective viral growth in vero cells.	Microbiol Immunol	51	577-580.	2007
Sakabe, S., Sakoda, Y., Haraguchi, Y., Isoda, N., Soda, K., Takakuwa, H., Saijo, K., Sawata, A., Kume, K., Hagiwara, J., Tuchiya, K., Lin, Z., Sakamoto, R., Imamura, T., Sasaki, T., Kokumai, N., Kawaoka, Y., and Kida, H.	A vaccine prepared from a non-pathogenic H7N7 virus isolated from natural reservoir conferred protective immunity against the challenge with lethal dose of highly pathogenic avian influenza virus in chickens.	Vaccine.	in press		
Soda, K., Sakoda, Y., Isoda, N., Kajihara, M., Haraguchi, Y., Shibuya, H., Yoshida, H., Sasaki, T., Sakamoto, R., Saijo, K., Hagiwara, J., and Kida, H.	Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses.	Jpn J Vet Res	55	93-98	2008
Takeda, S., Ozaki, H., Hattori, S., Ishii, A., Kida, H., and Mukasa, K.	Detection of influenza virus hemagglutinin with randomly immobilized anti-hemagglutinin antibody on a carbon nanotube sensor.	J Nanosci Nanotechnol	7	752-756.	2007
Tsuda, Y., Sakoda, Y., Sakabe, S., Mochizuki, T., Namba, Y., and Kida, H.	Development of an immunochromatographic kit for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection.	Microbiol Immunol	51,	903-907.	2007

#### IV. 添付資料

## **Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as human vaccines**

**February 2008**

The development of representative H5N1 candidate vaccine viruses by the WHO Global Influenza Programme is being conducted as one component of the overall global strategy for pandemic preparedness. This summary provides an update on the characterization of H5N1 viruses circulating in birds, those that have caused human infections and the current status of the development of candidate H5N1 vaccine viruses. This information may be used to guide national authorities as regards decisions on procurement of H5N1 vaccines.

H5N1 vaccines are continuing to be developed by manufacturers using clade 1 and clade 2 viruses that have been modified by reverse genetics. Clinical trials have been conducted or are under way in several countries and stockpiles of clade 1 and clade 2 vaccines are being acquired by a number of countries ([www.who.int/entity/vaccine\\_research/diseases/ari/final\\_report\\_stockpile\\_meeting.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_research/diseases/ari/final_report_stockpile_meeting.pdf)). Because it is not known if the next influenza pandemic will be caused by H5N1 viruses or which of the clades or subclades of H5N1 would be responsible, should one occur, clinical trials using both clade 1 and clade 2 viruses should continue as an essential element in pandemic preparedness, to maximize data available on priming, cross-reactivity and cross-protection by vaccine viruses from different clades and subclades.

Companies are recommended to consult individual national authorities on the specific H5N1 viruses to be used for preparing experimental pilot lots and stockpiles of H5N1 vaccines. Decisions should be based on the epidemiology and geographical distribution of the circulating H5N1 viruses that are described below.

Comparisons of the candidate H5N1 vaccine viruses developed from clade 1 and clade 2 viruses with respect to immunogenicity and cross-reactivity and their relationship to newly emerging H5N1 viruses are ongoing, and will be reported periodically by WHO.

### **Genetic characteristics of H5N1 viruses**

A revised nomenclature for phylogenetic relationships among the haemagglutinin (HA) genes of H5N1 viruses was devised by consultation among representatives of OIE, FAO and WHO ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/nomenclature/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/nomenclature/en/index.html)) (Figure 1). The HA sequences of the majority of H5N1 viruses circulating in avian species separated into ten distinct phylogenetic clades. Clade 1 viruses have caused human infections in Cambodia, China Hong Kong Special Administrative Region, Thailand and Viet Nam and have been recently detected in poultry in Viet Nam and

Cambodia. Clade 2.1 viruses have continued to circulate in poultry and caused human infections in Indonesia. Clade 2.2 viruses have the most geographically diverse distribution and have caused outbreaks in birds in over 60 countries in Africa, Asia and Europe with human infections in Azerbaijan, China, Djibouti, Egypt, Iraq, Nigeria, Pakistan and Turkey. Some recent clade 2.2 viruses have diverged genetically from reference strains. Clade 2.3 viruses are genetically diverse and continue to circulate in birds in a number of Asian countries. Within clade 2.3, clade 2.3.2 and clade 2.3.4 viruses continue to circulate in poultry in Asia; clade 2.3.4 viruses have been responsible for human infections in China, Lao People's Democratic Republic, Myanmar and Viet Nam. Viruses from other clades have been sporadically detected in Asia.

### **Antigenic characteristics of H5N1 viruses**

Haemagglutination inhibition tests of available H5N1 viruses demonstrate that current vaccine candidates continue to provide good antigenic coverage of most isolates within corresponding clades. However, some viruses within clades 1, 2.2, and 2.3 show evidence of antigenic heterogeneity (Table 1). Newer clade 1 viruses (e.g. A/duck/Vietnam/NCVD16/2007) are antigenically distinguishable from vaccine candidate viruses A/Vietnam/1194/2004 and A/Vietnam/1203/2004. The majority of clade 2.1 viruses tested, including A/duck/Hunan/795/2002, were antigenically similar to A/Indonesia/5/2005. While the majority of available clade 2.2 viruses were antigenically similar to currently recommended vaccine candidates, some recently characterized clade 2.2 viruses from Egypt show evidence of antigenic heterogeneity. Viruses within clade 2.3.2 are antigenically distinguishable from other 2.3 clades. Clade 2.3.4 viruses remain antigenically similar to existing vaccine candidates.

### **Potential H5N1 vaccine viruses**

On the basis of the geographical spread, the epidemiology, and the antigenic and genetic properties of the H5N1 viruses, national authorities may recommend the use of one or more of the H5N1 candidate vaccine viruses listed in table 2 for pilot lot vaccine production and subsequent stockpiling of vaccines, should relevant national policies exist.

Additional H5N1 candidate vaccine viruses are being developed as the viruses continue to evolve, and will be announced as they become available. Institutions, companies and others interested in pandemic vaccine development, who wish to receive these prototype viruses, should contact the WHO Global Influenza Programme at [GISN@who.int](mailto:GISN@who.int) or the institutions listed in announcements published at WHO web site [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelinetopics/en/index5.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinetopics/en/index5.html).

**Table 1. Antigenic properties of H5N1 viruses**

REFERENCE ANTIGENS	REFERENCE FERRET ANTISERA						
	CLADE	VN/1203	IND/5	MG/244	II/33487	ANH/1	JP/HK
A/VIETNAM/1203/2004 (VN/1203)	1	320	20	<10	40	-	-
A/INDONESIA/5/2005 (IND/5)	2.1	10	640	80	40	-	-
A/WHOOPEER SWAN/MG/244/05 (MG/244)	2.2	20	160	320	320	-	-
A/CHICKEN/INDIA/NIV-33487/2006 (II/33487)	2.2	-	320	320	320	20	80
A/ANHUI/1/05 (ANH/1)	2.3.4	40	320	<10	20	640	
A/JAPAN. WHITE EYE/HK/1038/06 (JP/HK)	2.3.4	20	640	40	640	1280	1280
<b>TEST ANTIGENS</b>							
A/THAILAND/676/05	1	160	20	<10	-	40	-
A/DUCK/VN/NCVD16/2007	1	40	<10	<10	-	<10	-
A/MUSCKOVY DUCK/VIETNAM/33/07	1	40	40	-	-	<40	-
A/DUCK/HUNAN/795/02	2.1	80	2560	-	-	40	-
A/INDONESIA/6/05	2.1	<10	640	80	-	-	-
A/INDONESIA/CDC1031/07	2.1	<10	640	160	-	160	10
A/INDONESIA/CDC625L/06 (Medan)	2.1	40	80	20	40	<10	20
A/TURKEY/65-596/06	2.2	160	2560	5120	2560	320	320
A/EGRET/EGYPT/NAMRU-3-1162/06	2.2	<10	80	640	-	10	40
A/CHICKEN/EGYPT/9402NAMRU3/07	2.2	<10	320	160	80	80	-
A/CHICKEN/EGYPT/9403NAMRU3/07	2.2	<10	160	40	80	40	-
A/CHINESE POND HERON/HONG KONG/18/05	2.3.2	80	40	-	-	<40	-
A/COMMON MAGPIE/HONG KONG/5052/07	2.3.2	80	320	-	-	<40	-
A/ANHUI/2/05	2.3.4	10	160	<10	-	320	
A/DUCK/LAOS/3295/06	2.3.4	10	160	<10	-	320	80
A/HOUSE CROW/HK/719/2007	2.3.4	<10	80	<10	10	320	80
A/LAOS/JP085/2007	2.3.4	<10	80	-	-	160	40
A/CHICKEN/VN/NCVD74/2007	2.3.4	20	<10	<10	-	40	
A/DUCK/VN/NCVD81/2007	2.3.4	<10	<10	<10	-	80	
A/VIETNAM/HN312031/2007	2.3.4	<10	<10	<10	-	80	
A/CHICKEN/MALAYSIA/935/06	2.3.4	<10	80	<10	10	160	40

- not done

**Table 2. Status of H5N1 vaccine virus development as of 13 February 2008**

<b>Reassortants with completed regulatory approval</b>			
<b>Virus</b>	<b>Clade</b>	<b>Institution*</b>	<b>Availability</b>
A/Vietnam/1203/2004	1	CDC and SJ/NIAID	Yes
A/Vietnam/1194/2004	1	NIBSC	Yes
A/Indonesia/5/2005	2.1	CDC	Requires Indonesia Government permission
A/Bar-headed goose/Qinghai/1A/2005	2.2	SJ/NIAID	Yes
A/Whooper swan/Mongolia/244/2005	2.2	SJ/NIAID	Yes
A/turkey/Turkey/1/2005	2.2	NIBSC	Yes
A/Anhui/1/2005	2.3.4	CDC	Yes
A/Japanese white-eye/Hong Kong/1038/2006	2.3.4	SJ/NIAID	Yes
<b>Reassortants prepared and awaiting regulatory approval</b>			
<b>Virus</b>	<b>Clade</b>	<b>Institution*</b>	<b>Availability</b>
A/Chicken/India/NIV33487/2006	2.2	CDC/NIV	Pending
A/goose/Guiyang/337/2006	4	SJ/NIAID	May 2008
A/duck/Laos/3295/2006	2.3.4	FDA	May 2008
A/Cambodia/R0405050/2007	1	NIBSC	May 2008
<b>Viruses proposed by WHO for candidate vaccine preparation</b>			
<b>Virus</b>	<b>Clade</b>	<b>Institution*</b>	
A/duck/Hunan/795/2002-like	2.1	SJ/NIAID	
A/egret/Egypt/1162/2007-like or A/Egypt/2321/2007-like	2.2	CDC	
A/Common Magpie/Hong Kong/5052/2007	2.3.2	SJ/NIAID	

- \* CDC- Centers for Disease Control and Prevention, USA
- FDA- Food and Drug Administration, USA
- NIAID- National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIH, USA
- NIBSC- National Institute of Biological Standards and Control, UK
- NIV- National Institute of Virology, India
- SJ- St Jude Children's Research Hospital, USA

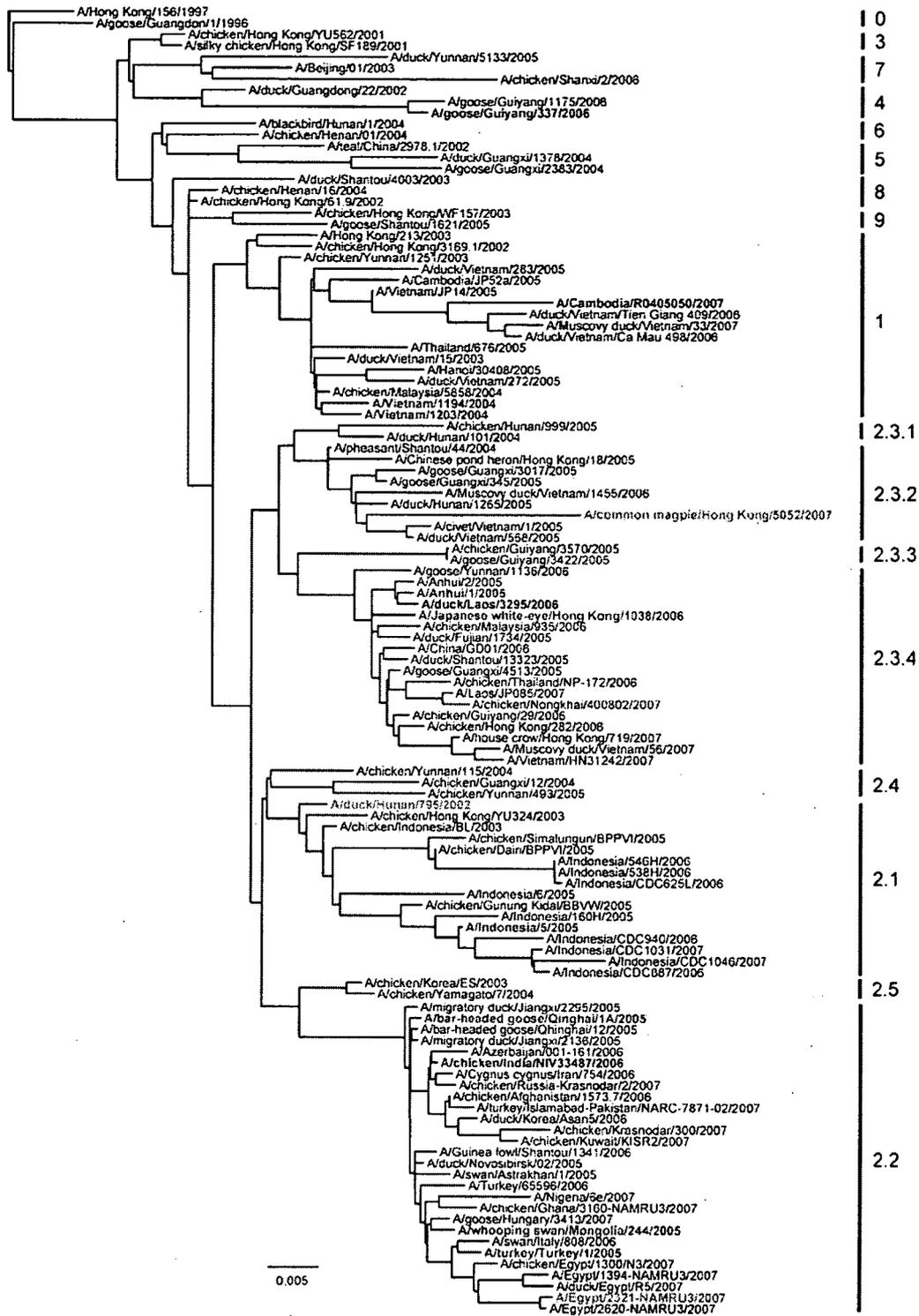


Figure 1. Phylogenetic relationships of H5N1 viruses

自費 薬 発行 印刷

(第三種郵便物認可)

注射式の従来型ワクチンより、  
使いやすいほか、はるかに高い効果が期待でき、粘膜を刺激するワクチン。鼻で接種したり舌へするタイプの研究が地道にすすんでいる。(藤田)

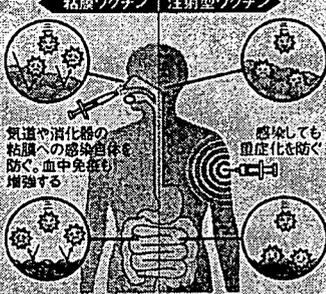
### 注射型より効果

ワクチンは、細菌やウイルスなどの病原体の弱毒を弱めたり、二価を取り出したりして調剤。これを注入すると、発病せずに病原体に対して免疫ができる。

ただし、最も効果的である注射型ワクチンは、感染自体を防いでいるわけではない。多くの病原体はまず鼻や口、気道などで呼吸器系から消化器の粘膜に取り付いて感染が成立。その後の血中の移行も多くなる。

注射型ワクチンは血中の免疫を強化するが、粘膜の免疫は強めない。(二)粘膜を防御するために、血中の免疫に期待できないのは、呼吸器の防御に様々な移行があるから。

### ワクチンのタイプによる作用のイメージ



## 鼻に噴霧 呼吸器の免疫強化

# 感染自体防ぐ 粘膜ワクチン

含血中免疫はワクチンと、で大腸菌の毒素を免疫増強剤外れて、効果が大きい。鼻下、鼻として加えたものを開発している。これは免疫を身物質、だが、研究参加者の「二価」調剤(一)が血中、粘膜、鼻、両手の免疫が出て、開発は失敗した。

この調剤を加ったのが、鼻ワクチンだ。粘膜の免疫は注射型とは異なる。粘膜の免疫は、粘膜のタイプをあまり区別しないのが特徴で、ワクチンと新菌株が混ざっても効果が期待できる。

ただし、気道の絨毛、腸胃の粘膜層など、粘膜には食物の侵入に対する防御機能が備わっており、普通のワクチンと同じ成分では十分効果を得られない。そこで、本社のワクチン成分以外に、粘膜を防御する物質を加えるのが、鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。

スウェーデンの研究チームは、インフルエンザの経鼻(鼻)接種と粘膜にある免疫細胞は、鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。鼻下、鼻、両手の免疫を強化する。



マウスの鼻の粘膜に、インフルエンザワクチンを噴霧する(感染研の長谷川重良医師)

## 食べるタイプの研究も

ワクチン自体よりも簡単に接種し、免疫物質を作り出す。ネズミの実験では、A型インフルエンザの増強株ワクチンを食料タイプで食いつけ、インフルエンザを致死量で感染させても生存率は40%だった。普通のインフルエンザワクチンもこの方法で増強して接種すれば、猛毒を食いつけ、インフルエンザウイルス(日本型)に対する抵抗力も飛躍的に高め、ネズミの実験では生存率が倍になった。

腸胃の粘膜免疫を標的にした「食べるワクチン」開発を進めるのは、東大医科学研究所の清野宏教授だ。

遺伝子組み換え技術を活用して、米にコレラ菌の毒素を作る遺伝子を導入。米のたんぱく質(ワキチン)成分が分解されるよう「まじり」粉未化する方法を考案した。

ワクチン成分が米のたんぱく質に守られて腸で消化されにくくなる。併せて腸内環境も悪くならない。食料でも使いたい。海外ではバナナやイモをワキチン化した例もあるが、水分が多く保存が難しくかった。

ワクチン粉末をマウスに食べさせたところ、コレラ菌を食いつけ、下痢症状を起さず、1年半保存した後でも効果を確証した。清野教授は、世間保健機関も注目が集まる。ワクチン開発を大きく進めたい。日本は粘膜ワクチン研究では世界の先頭集団にいる。成果を発信していきたい」と話している。



# 新型インフルエンザ

# 鼻に二吹き 新ワクチン

世界的な流行と被害が予想される新型インフルエンザに、すでに大規模な接種が始まっている。すでに大規模な接種が始まっている。すでに大規模な接種が始まっている。

## 厚労省研究班 動物で立証 即応型 粘膜に免疫

【東京】厚労省研究班が、新型インフルエンザワクチンで、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

### 2年後治験 副反応課題

【東京】厚労省研究班が、新型インフルエンザワクチンで、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

厚労省研究班は、新型インフルエンザワクチンで、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

厚労省研究班は、新型インフルエンザワクチンで、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

2008年(平成20年)  
3月12日  
水曜日



政治  
経済  
国際・特稿  
スポーツ  
生活  
文化  
小説  
声・主張  
地域  
日5デジタルラジオ

朝日新聞大阪本社 発行所：〒540-8501 大阪府北区中之島3-2-4  
電話：93-6211-0121 www.asahi.com

新型インフルエンザ 鼻粘膜の免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

厚労省研究班は、新型インフルエンザワクチンで、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。研究班は、鼻粘膜に免疫を誘起させることが、動物実験で立証された。

0120-33-0843 (7時～21時)  
06-6201-8016 (平日9時～21時、土曜9時～16時)

# インフルエンザ 鼻に一吹き 感染防ぐ

## 厚労省「新型」対応ワクチン期待

ても効果を発揮するた  
め、どの株から変異する  
か予測できない新型イン  
フルエンザへの対応策と  
して期待される。

従来の注射ワクチン  
は、血液中にウイルスに  
対する「抗体」をつくる  
仕組みで、感染した後の  
発症や重症化を予防す  
る。ただし、ウイルス株  
が一致しなければ十分な  
効果はない。これに対し  
川秀樹国立感染症研究所  
研究室はウイルスが侵入  
する粘膜の外側に抗体を  
ルスの株(系統)が違っ  
つくり、感染そのものを

注射器がいらず、鼻の  
粘膜に吹き付けるだけで  
インフルエンザウイルス  
の感染を防ぐワクチンの  
開発に、厚生労働省の研  
究班(主任研究者・長谷  
川秀樹国立感染症研究所  
研究室)が成功した。ウイ  
ルスの株(系統)が違っ  
つくり、感染そのものを

して抗体をつくらせる  
「補助剤」が必要。かつ  
て大腸菌毒素などが補助  
剤に用いられたが、臨床  
試験で顔面神経麻痺が起  
き使われなくなった。  
長谷川室長らは、安全  
な補助剤を探り、ウイル  
ス本体に似たRNA(リ  
ボ核酸)に注目、既に米  
国で人に用いられている  
RNA薬劑を補助剤と  
し、二〇〇四年にペトナ  
ムで人に感染したH5N  
1型鳥インフルエンザウ  
イルスでワクチンを作製  
した。マウスで検証した  
ところ、同じペトナム株  
では一〇〇%感染を防  
ぎ、遺伝子が多少違う  
五年インドネシア株や一  
九九七年香港株でも感染  
による死亡を抑制した。  
さらに、より免疫機能  
がヒトに近いサルで検  
証。ワクチンを使ったサ  
ルは体内でウイルスが増  
えず元気があったが、使わ  
なかったサルは肺炎を起  
こした。研究班は、一〇  
年にも臨床試験を始めた  
としている。