

平成 17-19 年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)  
インフルエンザパンデミックに対する危機管理体制と国際対応に関する研究

(主任研究者 田代真人)

分担研究報告書

1. サーベイランスと危機管理体制の検討
2. マスクの咳源弱効果に関する研究

研究 1

分担研究者	岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	木村幹男	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	多屋馨子	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	大山卓昭	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	砂川富正	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	中島一敏	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	重松美加	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	森兼啓太	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	田中政宏	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	多田有希	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	安井良則	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	山下和予	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	斎藤剛仁	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	上野久美	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	佐藤 弘	国立感染症研究所感染症情報センター

研究2

研究協力者	井上 栄	大妻女子大学家政学部教授
	松平晏明	東京都立科学技術大学教授
	小原弘道	首都大学東京大学院理工学研究科助教
	杉原義文	(株) 日建設計総合研究所主任研究員

## 研究要旨

1. 2003 年末に始まった、一連のアジアにおける H5N1 インフルエンザは、その後も感染地域は広がり、またヒトにおける感染報告例も徐々にではあるが増加しつつあり、その致死率は 60% 強と高い。これまでのところ、家禽におけるアウトブレイクの規模からすれば、ヒトへの感染は少数であり、依然としてトリ型のウイルスがヒトに感染した理由は不明だが、少なくともトリからヒトへの感染効率は高いものではなく、効率的なヒト-ヒト感染の証拠はない。Global level での Pandemic phase は依然として Phase 3 である。毎日毎日報告される新たな情報を集約しつつ、必要な情報を邦訳して提供するとともに、世界保健機関などから発表される対策案などについて必要なものは、全訳を行い、本邦における準備計画について、議論を重ね、鳥インフルエンザに関する Q&A、あるいはパンデミックに関する Q&A などを作成した。また本邦における対策に対する技術支援として、サーベイランス、疫学調査、院内感染対策などに関する種々のガイドラインのドラフトを作成した。これらは、今後、すべての関係者を含んだ厚生労働省における専門家会議において更なる議論が行われて、我が国における準備計画として管制されることが期待される。

これらの基礎的な資料によって、国立感染症研究所のホームページについて、鳥インフルエンザ及びパンデミックに関する項目を充実した。

2. 新型インフルエンザ発生への対策の一つとして、マスク、手洗いの重要性が国際的にも再認識されている。一般集団内においては、咳患者へマスクを配布して流行を遅らせ、流行を出来るだけ穏やかなものにさせることが考えられる（咳エチケット）。平成 17 年度の我々の研究では、咳の風速を超音波風速計で測定し、マスクによって咳風速が 1/10 以下になることを明らかにした。平成 18 年度の研究では、グリセリン・ミストを充滿させたチャンバーに咳風を吹き込み、ミストの動きを粒子画像流速計測法で解析した。マスクを使うと、ミストの速度と流動範囲とが大幅に抑制されることがわかった。平成 20 年度は、超音波風速計の代わりに超微差圧計を用いて、口直前での咳風の風圧を測定した。9 種類の安価な市販マスク(10~70 円)を使い、風圧が抑制されるかを調べると、超音波風速計での結果と同様であった。つまり、マスクの咳風への抑制効果を異なる 3 種類の方法で調べても、あらゆるマスクは咳の風圧を顕著に低下させることがわかった。咳をする患者がマスクを使えば、インフルエンザウイルスの広がりを効果的に抑制することが期待できる。

## 研究 1. に関し

### A. 研究目的

現在、本邦を含む、世界中でパンデミックへの準備計画が進行しつつある。これらの計画は過去の経験をもとに勧められているものであるが、20 世紀に起こった 3 つのパンデミックで

は、ウイルスの亜型の違いのみでなく、それぞれのインフルエンザの重症度および発生状態の特性は異なっており、また流行の広がり方や速度も地域や国により違いがあり、パンデミックの様々な特徴は通常毎回異なるものと考えられる。もちろん、またそれぞれの社会構造や経

済状態、医療事情、医学の進歩などの時代背景も異なるので、それらをそのまま、現代に当てはめることはできないと思われる。

しかしながら、パンデミックプランは危機管理として考えられるべきであり、種々のシナリオを想定して、すなわち、最悪の場合には人口の30～50%が罹患するとしたらどう対応するかということで考えられなければならない。パンデミック対策は単にワクチンの製造や抗ウイルス薬の備蓄だけの問題ではない。これら医学的介入手段の戦略的な使用方法を含め、指揮命令系統、サーベイランス、公衆衛生対応(非医学的介入)、医療機関での対応と適切な医療の提供、社会基盤の維持とリスクコミュニケーションなどを含んだ包括的な対策を計画することである。当然のことながら、このような包括的なプランは、感染症の専門家だけで立案されるべきものではなく、すべての関係者の議論とコンセンサスにより策定されるべきものである。

本研究では、これまでに世界保健機関をはじめとして、世界各国で議論され、また出版されたパンデミックに対する事前準備に対する情報を収集検討し、また国内での状況を勘案して、国内における体制について検討し、最終的に国内におけるパンデミック事前準備の政策決定について技術的な側面から支援することを目的とする。

## B. 研究方法

これまでと同様に、世界保健機関(WHO)、あるいは世界各国から発表される、鳥インフルエンザ H5N1 の流行状況、パンデミックプランに関する種々の文書あるいはそれらのアップデートについて、持続的に収集検討した。重要と考えられるものは、適宜邦訳してウェブ上に提供したが、特に、2005年5月にWHOが

全面改定を行った、WHO global influenza preparedness plan -The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics- については、本研究班の事業として邦訳を行った。

また、昨年度本研究班において策定したマトリックスをもとに、サーベイランス、疫学調査、公衆衛生対応、病院対応において、WHOの世界標準を鑑み、世界各国のプランを参考にして、本邦における詳細な計画について、研究協力者のなかで議論を行い、国レベルでの議論におけるたたき台とすべく、行動計画として整備すべき準備プランをドラフトとしてまとめた。計画策定のための準備フェーズは、WHOが2005年のガイドラインにて提示した、新しいパンデミックフェーズを使用し、議論における言語の統一を図るために、用語の定義を策定した。

研究期間中に、WHOより、フェーズ4～5にて使用すべき、“WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment”が発表され、また、米国のThe Center for Strategic & International Studies, Homeland Security Programより、“Model Operational Guidelines for Disease Exposure Control”が発表され、これまでに発表されている種々のガイドラインとともに、検討を加えた。

最終的には、すでに発表されているものに加えて、以下の文献について検討を行った。

1) WHO. WHO global influenza preparedness plan. -The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics-, Geneva, Switzerland, May 2005. available at <http://www.who.int/entity/csr/resources/pub>

lications/influenza/WHO\_CDS\_CSR\_GIP\_2005\_5/en/index.html

2) WHO. WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. January 2006. available at [http://www.who.int/entity/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/RapidResponse\\_27%2001.pdf](http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidResponse_27%2001.pdf)

3) The Center for Strategic & International Studies, Homeland Security Program. Model Operational Guidelines for Disease Exposure Control November 2, 2005, Washington DC, USA. Available at [http://www.csis.org/index.php?option=com\\_csis\\_pubs&task=view&id=2504](http://www.csis.org/index.php?option=com_csis_pubs&task=view&id=2504)

4) WHO. Avian influenza: assessing the pandemic threat, January 2006. Available at <http://www.who.int/entity/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>

5) WHO. Avian influenza ("bird flu") - Fact sheet, February 2006. Available at [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html)

### C. 研究結果

まず全体の議論のために、用語の定義を行った。新型インフルエンザウイルスの定義としては、厚生労働省「新型インフルエンザ対策報告書」により、「過去数十年間にヒトが経験したことがない HA または NA 亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザウイルスとよぶ」と定義されているため、新型インフルエンザは、「インフルエンザパンデミック」と同義とした。WHO の定義ではフェーズ 6 が "Pandemic" とされているが、「パンデミック」は様々な意味

で使用されることがあるため、混乱を避けるために「パンデミック」という用語を極力使用せず、すべての議論において、フェーズを前提として議論を行うこととする。実行上は、本邦においては、WHO フェーズのフェーズ 4 以降は、新型インフルエンザという言葉が使用されることになろうかと考えられるが、極力、フェーズにおいて議論を行うこととした。また、フェーズ 5 までではウイルス自体は鳥型である可能性があるが、混乱を避けるため、鳥インフルエンザウイルスという言葉は使用しないこととした。また、欧米で使用されている、"novel influenza virus" の訳語としての「新型インフルエンザウイルス」という言葉は、「これまでにヒトの間で検出されていなかった亜型のウイルスでヒトに感染した事例が近年明らかになったウイルス」という意味であり、H1N1、H2N2、H3N2 以外の全ての亜型の A 型インフルエンザウイルスであるので、"novel influenza virus" の訳語としての「新型インフルエンザウイルス」という言葉を使用しないこととした。

以下に各分野での議論の概略を記すが、ドラフト段階の文書を詳述することによる無用の混乱を避けるため、詳細は割愛する。

サーベイランスについては、フェーズ 4~5 においては(あるいはそれまで本邦において新型インフルエンザ患者が出現していない状況においては、フェーズ 6 早期においても)、第一例を早期に探知することを目的とする。このためには、Suspected, Probable, Confirmed といったステージ別のサーベイランスを基本として、少しでも疑われる症例を早期に探知して、検査による確認を促進するとともに、Early containment につなげる。このサーベイランスとともに、アウトブレイク(クラスター)サーベイランス、症候群サーベイランス、および病院における

早期アラートシステムの整備により、ステージ別のサーベイランスにより把握できなかった症例を拾い上げる努力を併用すべきである。国内でフェーズ 6 となり大流行となりつつある時期においては、早期には、発見された患者からの臨床情報を速やかにまとめて、日本国中で情報を共有するメカニズムが必要であるし、また、感染の拡大とともに、いつ、どこで、どのくらい患者が発生しているかをリアルタイムで共有するようなサーベイランスを準備しておく必要がある。

このサーベイランスにリンクする形で準備しておかねばならないのは、疫学調査のプロトコールと患者の隔離、そして接触者の隔離と予防内服による早期封じ込め戦略である。基本は、WHO のガイドラインに沿って行うことになろうかと考えるが、本邦の過密な人口密度と高度に発達した交通網を考えれば、地域的な Quarantine などの、社会距離を増大させる方策と合わせて考えられるべきであろう。

病院対応は、地域においてよりよい医療をいかに提供するかと言うことと、病院における Infection control、そして Clinical guideline について、考慮されなければならない。特に地域において、病院を機能別に階層化することとアジアの方針については、いわゆる指定医療機関などとらわれることなく、地域全体の特性を鑑みた上で策定される必要がある。しかしながら、SARS の時のように、大規模な発熱外来を設置すると、そこに集中が起り、感染伝播拡大のフォーカスとなることも懸念されるために、分散を考えた計画が必要と考えられた。

現在、限られた医療資源より、暴露機会を減少させることにより、患者の発生をできるだけ押さえたいということから、社会距離の増大による対策も種々検討されている。大規模な集

会の自粛や学校を含む、多数の人が集まるスペースや施設の閉鎖が考えられているが、その開始の時期と期間もさることながら、それらの社会に及ぼす影響も考慮しておかねばならず、広い範囲での議論とコンセンサスが必要な所以である。すなわち、例えば学校における感染率(Attack rate)は過去のパンデミックの経験からは、50%以上、90%近いという報告もあり、各国では地域で感染伝播が始まれば、間髪をおかずに閉鎖することが検討されているが、これにより両親はこどもたちのケアにより時間を割く必要がでるため、社会活動全般に対する影響も考慮される必要があり、依然として検討中である。

尚、邦訳した WHO のパンデミックプラン 2005、WHO インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト -2005 年 4 月、を添付した。

ホームページの充実については、平成 20 年 3 月における感染症情報センターホームページの高病原性鳥インフルエンザに関するページの表紙  
([http://idsc.nih.gov/jp/disease/avian\\_influenza/index.html](http://idsc.nih.gov/jp/disease/avian_influenza/index.html))を添付した。

#### D. 考察

2005 年にはいり、H5N1 亜型の鳥インフルエンザウイルスの感染が地理的に拡大しつつあり、またそれにともなって、ヒトにおける感染例も増加しつつあるため、WHO とともに世界各国は警戒を強めつつある。これまでの新型インフルエンザウイルスは、すべてトリ世界からヒト世界に侵入したウイルスから発生していると考えられている。この侵入には、3 つの段階があり、まず 1 段階目は、新しい亜型のインフルエンザウイルスがヒトの身近に出現することである。2 段階目は、そのウイルスが人の体内で増殖

することができて、ヒトで症状を起こすこと。そして3段階目は、効率的にヒトからヒトへと感染する能力を獲得することである。これらの変化は、鳥インフルエンザウイルスの遺伝子の変異をおこしたり、ヒトのインフルエンザウイルスとの間で遺伝子の組み換えをおこしたりすることによっておこると考えられている。これまでのところ、H5N1 については、第二段階にあるとされているが、トリからヒトへの感染効率は高いものではなく、効率的なヒト-ヒト感染の証拠はない。しかしながら、このような状況が続けば続くほど、ウイルスが変異によりヒトに適応する危険性が増加する。実際、トルコで分離されたウイルスには、よりヒト型に近づいていることを示唆する変異が発見されている。そしてこのウイルスが一旦効率的なヒト-ヒト感染能を獲得すれば、それはすなわち、香港カゼ以来の新型インフルエンザによるパンデミックの開始となり、感染伝播を止めるのは不可能に近く、もちろん、そのインパクトは SARS の比ではない。それ故、トリ-ヒト感染の状況を速やかに探知して、この段階で食い止めることがパンデミックの発生予防につながる。今、国際的な協力・協調により、発生国における対策を支援することは、とりもなおさず我が国を含む世界中を救うことにつながるのである。そして、万が一発生した際のことを考えて、日本国民をいかにして守るかを同時に考えていかねばならない。すなわち国内対策と海外支援を戦略的に考え、包括的に計画して実行に移す必要があるのである。

過去、インフルエンザパンデミックと考えられる疾病流行の記録は 1800 年代あるが、科学的に立証されているのは 1900 年ころからで、20 世紀に入って以降、1918-19 年、1957-58 年、1968-69 年と3回のパンデミックが記録されている。1918 年に始まったスペインインフ

ルエンザのパンデミック(俗に「スペインかぜ」と呼ばれる)は被害の甚大さできわだっており、実際パンデミックの議論においては、このスペイン風邪が引き合いに出されることが多いが、これは約 100 年前のことであり、20 世紀に起こった 3 つのパンデミックでは、ウイルスの亜型の違いのみでなく、それぞれのインフルエンザの重症度および発生状態の特性は異なっており、またそれぞれの社会構造や経済状態、医療事情、医学の進歩などの時代背景も異なるので、それらをそのまま、現代に当てはめることはできないと思われる。しかしながら、パンデミックプランは危機管理として考えられるべきであり、種々のシナリオを想定して、すなわち、最悪の場合は人口の 30~50%が罹患するとしたらどう対応するかということで考えられなければならない。SARS は幸運にも Isolation & Quarantine という古典的な方法で封じ込めに成功したが、パンデミックを同様に考えることはできない。パンデミックは、SARS と違って、一旦感染伝播が始まれば、これを止めることは極めて難しく、ある時期に爆発的に患者が発生するというのである。

本研究では、感染症対策専門家という立場において、種々の議論を行い、パンデミックプランについて検討したが、いうまでもなく、実際にスペインかぜ級の甚大な被害をもたらすようなパンデミックの場合には、問題は感染症の世界だけにとどまらず、社会、経済に大きな影響をもたらすことが危惧される。これは一人一人の健康問題のみならず、日々の生活、あるいは人権問題にも発展しうるものであり、日本、ひいては世界全体の社会全体の問題として取り扱われるべきである。

現在先進諸国のみならず、アジアの各国においても、莫大な予算の元、準備が進められ

つつある。欧米では種々の情報共有や医療資機材のストックパイルの配布のためのネットワークが構築され、多くの医療資機材のストックパイルが構築されつつある。また同時に詳細な地域ごとの、病院毎の、あるいは社会基盤の維持のために、あるいは企業の経済活動支援のためのプランが立案されている。なるほど、いつくるかはだれにもわからない。しかしながら、パンデミックへの対応は、すべての健康危機管理に共通するものであり、パンデミックがこなかったとしても、危機管理体制だけは残るのである。世界中は、この危機管理の視点から計画を実行に移しているのである。

パンデミックプランは、研究部門のみで達成できることではない。専門家による検討と研究は、具体的な国家プランのために、科学的な根拠と議論を提供するものであり、感染症対策専門家だけで策定したプランは、机上の空論でしかないかもしれない。これらをたたき台として、国におけるすべてのStakeholdersが、現実的な影響と実行性を鑑みて、作成されることが肝要である。

#### E. 結論

世界では、現在インフルエンザのパンデミックは、将来起こるというものではなく、すでに切迫した問題であるという認識になっている。しかしこれは明日起こるか、来年起こるか、はたまた10年後か、あるいは非常に軽く済むのか、スペインかぜの時のように、平均余命に影響するくらいのものなのか、だれにもわからない。しかしながら、準備をしておけば、少なくともその被害は少なくすることが可能であろうし、最悪のシナリオに備えておくことが危機管理であるといえる。少なくとも欧米各国は、この視点から、パンデミックへの準備は、すべての健康危

機に対する準備に共通し、莫大な予算も決して無駄にはならないとして、まさに、国民を守るという、National Securityの一環として、国を挙げて準備をしているのである。我が国においても、平成17年11月に行動計画が発表され、平成19年3月にはフェーズ4以降の対策ガイドラインが発表された。これらのドラフト作りの資料等に関しては本研究班研究に基づいて厚生労働省結核感染症課に提出した者が多い。

今後は感染症の専門家のみならず、すべての社会経済的な視点からの関係者を含めて議論を行い、コンセンサスを得て、詳細なプランを策定していくことが肝要である。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し。但し、WHOからの正式な更新情報については、国立感染症研究所感染症情報センターホームページより逐次提供した。

## 研究2に関し

### A. 研究目的

インフルエンザの(パンデミック(世界流行)は、一つのウイルスが世界中に広がって起こる。それはインフルエンザウイルスが他の風邪ウイルスより強い咳を起こすため、その咳によってウイルスがたくさんの人にうつり、世界中に広がるものと考えられる。

インフルエンザ患者が咳をしたときには、ウイルスは飛沫の中に入っているが、強い咳では飛沫が遠くに飛び、飛んでいる間に空気中で乾燥して飛沫核となる。

飛沫は約1メートルの範囲に飛び散り、そこにいる他の人の鼻腔粘膜、咽頭に付着

して、そこから感染が始まる。一方、空中で生じた飛沫核は小さなサイズになっているので落下せずに、遠くまで浮遊し、そこにいる非感染者がマスクをしてもそれを素通りして、ウイルスは気管支の細胞に付着して、そこから感染が始まると考えられる。

新型インフルエンザが発生したときには、流行の抑制にマスクを使うことが考えられる。それを最も効率的に行うのには、非患者が予防のためにマスクをするのではなく、咳をする患者がマスクを着用して、ウイルスの発生源において感染の広がりを抑えることである。インフルエンザウイルスの人体からの出口は口のみであるから、マスクをしてウイルスの広がりを抑えることは、患者の隔離をすると同じことである。現実的に患者の隔離は不可能であるので、咳患者のマスク使用が低費用かつ実現可能な対策である。

どのようなマスクを使ったらよいかに関しては、我々はすでに超音波風速計を使って、安価な紙マスクでも咳風速が顕著に低下することを報告している(1)。このマスク戦略は極めて重要であると考えるので、今回は超音波風速計の代わりに高感度の風圧計を用いても同様の結果が得られるかどうかを検討した。マスクは風邪用、花粉症用の低価格(10~70円)のもの9種類について調べた。

## B. 研究方法

風圧はバリダイイン社の超微差圧計DP103(感度25Pa)を用いた。口の直前に6センチ径のロートを持ち、ビニールパイプで風圧計とつないだ(図1)。音量はリオン社の普通騒音計NL-20を用いて測定した。

マスクは次の9種類を使った(図2)。①紙2層、アズワン、②ガーゼ16層、興和ヘルスケア、③ポリプロピレン・ポリエチレン不織布、大三、④ポリプロピレン・ポリエステル不織布、興和、⑤ポリエステル不織布、アイテム、⑥ポリプロピレン不織布、住友スリーエム、⑦ポリプロピレン・ポリエステル・ポリウレタン不織布、小林製薬、⑧ポリプロピレン不織布、東洋化学、⑨ポリプロピレン・ポリエチレン・ポリエステル不織布、ユニ・チャーム。

風圧測定は次のように行った。まずマスクをかけて5秒おきに3回咳をして、次にマスクをはずして3回咳をした。口直前での風圧を超微差圧計からの電圧(V)として取り出し、それを0.05秒ごとにパソコンに記録した。

## C. 結果

9種類のマスクによる咳風圧抑制の結果は次の図の通りである。どのマスクを着用しても、咳風圧は顕著に低下した。

## D. 考察

平成17年度の研究では、マスクによる咳風速の低下を超音波風速計による測定で示したが、今回、咳風圧の低下も起こっていることを超微差圧計で確認することができた。マスクは風邪用、花粉症用の安価なものを9種類使ったが、いずれも咳風圧を顕著に抑制した。咳風圧が低下すれば咳に伴う飛沫の飛散も低下し、インフルエンザウイルスの広がりも抑制させるだろう。咳風の拡散を安価な紙マスクでも有効に抑制することがさらに確認されたと言える。

吉澤ら(2)は、ネブライザーを用いて



インフルエンザウイルスを含む小水滴(飛沫)をチャンバー内に散布し、低湿度空气中で乾燥させてから種々のマスクを通過させ、マスクを通過したウイルスをゼラチンフィルターに捕捉して、そのウイルス活性を定量した。結果はN95マスクではウイルス活性の除去があったが、安価なサージカルマスクではウイルスは除去されなかった。一方、ネブライザーで生じた飛沫を直接マスクにスプレーすると、安価なサージカルマスクでもウイルス活性が低下することを観察した。小水滴中のウイルスがマスクに吸着して除去されると考えられる。つまり、乾燥した飛沫核中のウイルスは安価なマスクを通過するが、水分を含む飛沫の中のウイルスはマスクに吸着して除去されると考えられる。

我々の研究と吉澤らの研究の結果を総合して考えると、患者がマスクをすれば、咳で口から出るウイルスはマスクに吸着し、さらに、たとえわずかのウイルスがマスクを通過したとしてもその風速・風圧は極めて低下しているため、そのウイルスが広がる可能性はマスクをしない場合に比べて極めて小さくなると考えられる。

新型インフルエンザ発生時に即座にマスクを咳患者に配布することは、流行を遅らせるだけでなく、さらには、咳を強く起こす変異株ウイルスが生じて、その広がりを抑制するだろう。

#### E. 結論

安価なマスクが咳風圧を大きく低下させることが確かめられた。新型インフルエンザ流行に対しマスクを備蓄し、発生時には即座に国民に配布し、咳患者に使ってもら

うことは、低費用かつ効率よい対策である。

#### 引用文献

- 1) Inouye S, Matsudaira Y, Sugihara Y: Masks for influenza patients: measurement of airflow from the mouth. *Jpn J Infect Dis* 59:179-181, 2006
  - 2) 吉澤重克、伊東玲子、小船富美夫、井上栄：インフルエンザウイルスの飛沫および飛沫核に対する種々のマスクの阻止効果。BMSA会誌, 19巻68-71, 2008.
- #### F. 健康危険情報
- なし
- #### 1.2.総括して
- #### G. 研究発表
1. 岡部信彦 わが国におけるインフルエンザの疫学 臨床検査 2008, 52(1):23-27.
  2. 岡部信彦 ヒトのインフルエンザ、鳥のインフルエンザ、新型インフルエンザ 東京小児科医会報 2007, 25(3):37-41.
  3. 岡部信彦 鳥インフルエンザウイルス発生の世界的現状 *Medico* 2007, 38(9):307-310
  4. 岡部信彦 新型インフルエンザのパンデミック対策-鳥インフルエンザから新型インフルエンザ発生への危惧と準備の必要性 *小児科診療* 2007, 70(12):2229-2234.
  5. 安井良則、岡部信彦 鳥インフルエンザの疫学情報について *臨床とウイルス* 2007, 35(5):447-455.
  6. 岡部信彦 インフルエンザの発生動向(サーベイランス) *感染症学雑誌* 80(2):59-63, 2006.
  7. 岡部信彦 新型インフルエンザからど

う守るのか・サーベイランス実施機関の  
立場から・医学のあゆみ  
219(10):771-775, 2006

8. 安井良則、岡部信彦 通常のインフルエンザの発生動向及び鳥インフルエンザにおける疫学調査について ウイルス 56(1):67-76, 2006.
9. 大日康史、菅原民枝、谷口清州、岡部信彦 パンデミック時の抗ウイルス剤及びワクチンの使用順位に関する研究調厚生の指標 53(8):17-24, 2006.
10. 田中政宏、岡部信彦 新型インフルエンザとその対策行動計画 感染、炎症、免疫 36(3):235-237, 2006.

## 2. 学会発表

省略

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特記事項なし

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし



国立感染症研究所  
**感染症情報センター**

English

ホーム 疾患別情報 サーベイランス 各種情報

新興感染症 | 予防接種 | 人獣共通感染症 | 節足動物媒介感染症 | 寄生虫症 | 輸入感染症  
(旅行者感染症) | 腸管感染症 (食中毒を含む) | 小児の感染症 | 眼の感染症 | 性感染症 (STD) | 日和見感染症 | 薬剤耐性菌感染症

> 疾患別情報 > 高病原性鳥インフルエンザ

## 高病原性鳥インフルエンザ Avian influenza



### 新着情報

- 感染確定症例数 (08/3/18WHO)
- 鳥インフルエンザ—ベトナムにおける状況—更新5 (08/3/18WHO)
- 鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布地図 (08/3/17現在)
- 鳥インフルエンザ—エジプトにおける状況—更新7 (08/3/11WHO)
- 鳥インフルエンザ—エジプトにおける状況—更新6 (08/3/5WHO)
- 鳥インフルエンザ—エジプトにおける状況—更新5 (08/3/4WHO)
- 鳥インフルエンザ—エジプトにおける状況—更新4 (08/2/28WHO)
- 鳥インフルエンザ—ベトナムにおける状況—更新4 (08/2/26WHO)
- 鳥インフルエンザ—中国における状況—更新2 (08/2/26WHO)
- 鳥インフルエンザ—中国における状況—更新 (08/2/22WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新40 (08/2/21WHO)
- 鳥インフルエンザ—ベトナムにおける状況—更新3 (08/2/21WHO)
- 鳥インフルエンザ—中国における状況 (08/2/20WHO)
- 鳥インフルエンザ—ベトナムにおける状況—更新2 (08/2/15WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新39 (08/2/14WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新38 (08/2/5WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新37 (08/2/1WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新36 (08/1/30WHO)
- 鳥インフルエンザ—インドネシアにおける状況—更新35 (08/1/29WHO)



鳥インフルエンザに関する

**Q&A** 感染症情報センター

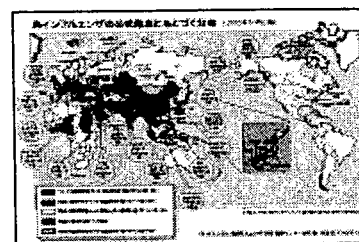
[2006年12月更新]

### インフルエンザ関連

- インフルエンザ
- インフルエンザパンデミック

### 分布地図

・感染症情報センター



(2008/3/17 現在)

\* 最新の患者数は Confirmed Human Cases of Avian Influenza A (H5N1) でご確認ください。

・WHO/WPRO  
(地図があります)

### リンク

・動物衛生研究所 (NIAH) > Q&A

- 鳥インフルエンザ－ベトナムにおける状況－更新（08/1/24WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新34（08/1/24WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新33（08/1/23WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新32（08/1/21WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新31（08/1/18WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新30（08/1/15WHO）
- 鳥インフルエンザ－インドネシアにおける状況－更新29（08/1/11WHO）
- 鳥インフルエンザ－エジプトにおける状況－更新3（08/1/3WHO）
- 鳥インフルエンザ－エジプトにおける状況－更新2（08/1/2WHO）

#### 国内情報・ガイドライン

---

- 高病原性鳥インフルエンザが疑われる患者に対する医療機関での対応（07/1/4 IDSC改訂）

#### WHOによる情報・ガイドライン

---

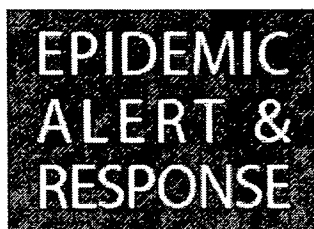
- 更新情報－アーカイブ
- 感染確定症例数
- 勧告・ガイドライン
- その他の文書

#### その他の海外機関による情報

→ くわしく見る

\* 情報は日々更新されています。各ページごとにブラウザの「再読み込み」「更新」ボタンを押して最新の情報をご覧ください。

Copyright ©2004 Infectious Disease Surveillance Center All Rights Reserved.



サーベイランスおよび対策部門 世界インフルエンザ対策プログラムによる

## WHO インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト

WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4

(日本語訳監修: 国立感染症研究所 感染症情報センター, 同 ウイルス3部)



© World Health Organization 2005

All rights reserved.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters. All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication.

However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

Designed by minimum graphics

Printed in Switzerland

EPIDEMIC  
ALERT &  
RESPONSE

## WHO の世界インフルエンザ事前対策計画

WHO の役割と前パンデミック期とパンデミック期における  
国家レベルの対策への提言

WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5

Department of Communicable Disease  
Surveillance and Response  
Global Influenza Programme

(訳・監修：感染症情報センター第一室)



ワクチン免疫原性強化技術の開発

分担研究者	高橋 宜聖	(国立感染症研究所免疫部)
研究協力者	阿戸 学	(国立感染症研究所免疫部)
	小林 和夫	(国立感染症研究所免疫部)
	森 愛	(神戸市環境保健研究所)
	小田切 孝人	(国立感染症研究所ウイルス第3部)
	田代 真人	(国立感染症研究所ウイルス第3部)

**研究要旨** 新型インフルエンザ用ワクチン (NIBRG-14) が惹起する防御免疫反応の特徴を自然免疫・獲得免疫の両面からマウスモデルを用い解析した。ウイルス感染に対する主要な自然免疫因子であるIFN- $\alpha$ の産生誘導能を調べたところ、NIBRG-14ワクチンのそれは他のサブタイプと異なる可能性が示唆された。また、NIBRG-14ワクチンが賦活化する獲得免疫因子を調べた結果、強毒株に対する防御免疫反応に細胞性免疫は関与せず、血清中和抗体のみで十分であることが明らかとなった。さらに、この血清抗体の中和活性は、抗ヘマグルチニン抗体と抗ノイラミニダーゼ抗体の両者に依存する可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

マウスモデルから新型インフルエンザ用ワクチン (NIBRG-14) が惹起する感染防御因子を同定し、これを応用した免疫原性強化技術の開発へ繋げることを目的とする。

**B. 研究方法**

(1) 不活化全粒子ワクチンの調製とマウスへの接種

リバースジェネティクスによりヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 以外を A/Puerto Rico/8/34 (H1N1; PR8) 由来に置き換えた H5N1 型ワクチン株 NIBRG-14 (A/Vietnam/1194/04 由来)と、

対照として PR8 を使用した。各ウイルスを発育鶏卵で増幅した後、シヨ糖密度勾配遠心法で精製し、0.05%ホルマリンで不活化した。5  $\mu$ g HA に相当する不活化全粒子/アラムを BALB/c マウスに 2 回皮下接種した。

(2) 不活化全粒子ワクチンの IFN- $\alpha$  産生能の測定  
BALB/c マウスの脾臓細胞を、NIBRG-14 と PR8 不活化全粒子の存在下で 6 時間と 18 時間培養した後、培養上清を回収した。上清中に産生された IFN- $\alpha$  の濃度は、サンドイッチ ELISA 法 (PBL) により測定した。

(3) HI (hemagglutination inhibition) 抗体価と中和抗体価の測定

0.5%鶏赤血球を用いた HI 試験、または MDCK 細胞を用いた中和試験により、抗血清中の中和抗体価を評価した。HI 試験は 4 HAU の不活化全粒子ワクチンを用いた赤血球凝集の阻害活性を、中和試験は 100 TCID<sub>50</sub> のウイルスによる細胞変性の阻害活性を指標とした。どちらの試験でも、阻害活性を示す血清希釈率の最大値をグラフに表示した。

#### (4) ELISA による HA、NA 特異的抗体価の測定

バキュロウイルス発現系にて NIBRG-14 と PR8 の組換え HA ならびに NA タンパクを作製した。組換え HA、NA タンパクまたは不活化全粒子を ELISA プレートにコーティングし、1% BSA でブロッキングした後、段階希釈したマウス抗血清を加え、ペルオキシダーゼ標識した抗マウス IgG1 抗体にて検出した。最大吸光値の 1/2 の吸光値を生じる血清希釈率を判定し、これをユニット値として換算した。

#### (5) 抗血清に含まれる抗 HA / NA 抗体の除去

組換え HA、NA タンパクを TALON 樹脂に結合させたカラムを作製し、抗血清を添加して抗 HA 抗体と抗 NA 抗体を除去した。非除去血清として、組換えタンパクを結合させてないカラムに通した血清を使用した。

#### (6) 強毒 H5N1 株による攻撃実験

NIBRG-14、PR8 不活化全粒子を 2 回接種したマウスから、腋窩リンパ節と血清を採取した。リンパ節細胞は、磁気ビーズ細胞分離法を用いて B 細胞、CD4<sup>+</sup> T 細胞、CD8<sup>+</sup> T 細胞に分画した。一部の CB17-scid マウスには、リンパ節細胞 (2 x 10<sup>7</sup> 個)、B 細胞と CD4<sup>+</sup> T 細胞 (1 x 10<sup>7</sup> 個ずつ)、CD4<sup>+</sup> T 細胞と CD8<sup>+</sup> T 細胞 (1 x 10<sup>7</sup> 個ずつ) を移入した。抗体を除去した血清、あるいは非除去血清は、200 ul ずつ CB17-scid マウスの尾静脈に注入した。移入した scid マウスに 20 または 5 LD<sub>50</sub> の強毒ベト

ナム株 (A/VN/JP1203/04) を経鼻感染させ、3 週間にわたり生存率を観察した。

#### (倫理面への配慮)

全ての実験は国立感染症研究所戸山庁舎高度安全実験施設において、国立感染症研究所病原体等安全管理規程および動物実験委員会規程に従い実施した。

### C. 研究結果

#### (1) IFN- $\alpha$ 産生誘導能の比較

これまで開発された H5N1 型不活化全粒子ワクチンは、中和抗体の産生誘導能が低く、免疫原性が他のサブタイプの不活化ワクチンより弱い可能性が示唆されている。インフルエンザウイルスに対する免疫応答では、自然免疫因子 IFN- $\alpha$  の産生が起点となるため、NIBRG-14 ワクチンと他のサブタイプの IFN- $\alpha$  産生誘導能を比較した。マウス脾臓細胞を不活化全粒子の存在下で培養した後、上清中に産生された IFN- $\alpha$  の濃度を ELISA 法により測定した結果、NIBRG-14 による刺激では、PR8 (H1N1) と比較して、IFN- $\alpha$  の産生ピークが遅延し、ピーク時の IFN- $\alpha$  産生量が増加することが明らかとなった (図 1)。

#### (2) NIBRG-14 ワクチンの抗血清に含まれる HI 抗体価と中和抗体価の測定

NIBRG-14 ワクチンは 2003 年香港株由来の H5N1 ワクチンと比較して、マウス抗血清の HI 活性、中和活性の賦活化能の低いことが明らかにされている。この現象をさらに他のサブタイプのウイルス株を用いて確認するため、PR8 から不活化全粒子ワクチンを作製し BALB/c マウスに 2 回接種し抗血清を作製した。PR8 ワクチンを接種したマウス抗血清では、これまで報告されている他のウイルス株同様、HI 抗体価、中和抗体価ともに 427、



5120 という高い値を示すのに対し、NIBRG-14 ワクチンを接種したマウス抗血清では、PR8 と比較し HI 抗体価がわずか 26 分の 1、中和抗体価でも 8 分の 1 という低い活性しか認められないことを確認した (図 2)。

### (3) NIBRG-14 ワクチンは HA や NA に結合する IgG1 抗体を誘導する

血清抗体の中和活性が低い要因として、1) 何らかの要因で NIBRG-14 の免疫原性が低く、特異抗体の産生量そのものが低いため、2) NIBRG-14 に結合する抗体は作られているものの、従来法では中和活性の測定が困難なため、という 2 つの可能性が考えられる。これらの可能性を検証するため、NIBRG-14 接種マウスの抗血清中に含まれる特異抗体量を ELISA 法にて測定した (図 3)。まず、中和抗体の主要な標的分子である HA に結合する抗体量を測定するため、バキュロウイルス発現系にて組換え HA タンパク (rHA) を作製した。そして rHA に特異的な IgG1 抗体価を比較検討したところ、NIBRG-14 ワクチンを接種したマウスでも、PR8 ワクチン接種マウスと同程度の抗体価が検出された (図 3 左)。この結果から、NIBRG-14 ワクチンは HA に結合する抗体を誘導するにも関わらず、この抗体が従来法では検出されない可能性が示唆された。さらに、NIBRG-14 ワクチン抗血清中に含まれる抗 NA 抗体の濃度を同様な方法で調べたところ、NIBRG-14 ワクチンを接種したマウス抗血清には、抗 HA 抗体の約 7 分の 1 の濃度で抗 NA 抗体が含まれていることが明らかとなった (図 3 右)。

### (4) 移入実験を用いた感染防御に必要な獲得免疫因子の同定

NIBRG-14 ワクチンの感染防御効果に必要な獲得免疫因子を同定するため、免疫不全 scid マウスを用いた移入実験を行った (図 4)。PR8 ワクチン

を接種したマウスのリンパ節細胞 (LN) と血清は、scid マウスに感染防御効果を付与することができないことから、PR8 にも共通して存在する HA と NA 以外の分子に対する免疫反応に関わる可能性は否定された (図 4 左)。次に、HA や NA に反応する血清抗体が必要なのか、あるいは細胞性免疫が必要なのかを明らかにするため、NIBRG-14 ワクチン接種マウスから調製した血清、あるいは分画したリンパ球を移入し防御効果の有無を調べた (図 4 右)。その結果、血清を移入した場合にのみ強い防御効果が付与されたことから、NIBRG-14 ワクチンにより賦活化される感染防御因子の中心は、HA または NA に結合する血清抗体であると判断した。

### (5) 抗血清に含まれる抗 HA 抗体と抗 NA 抗体の除去

インフルエンザウイルスに対する防御反応において、抗 HA 抗体は感染そのものを阻害し最も効率的にウイルスを排除する一方で、抗 NA 抗体はウイルスの拡散を防ぎ、症状の軽減に寄与すると推察されている。近年、DNA ワクチン等の手法により、NA に対する抗体が産生されたマウスでは、強毒 H5N1 ウイルス感染に対する生存率が増加する例が報告されている。そこで、NIBRG-14 ワクチンが産生誘導する抗 HA 抗体と抗 NA 抗体の感染防御能を比較するため、HA タンパクを結合したカラムと NA タンパクを結合したカラムを作製し、ここに抗血清を添加することによって、抗 HA 抗体除去血清、抗 NA 抗体除去血清、さらには抗 HA+NA 抗体除去血清を作製した。各抗体の除去効率を確認するため、カラムを通した血清に含まれる抗 HA 抗体と抗 NA 抗体、さらにはコントロールとして NIBRG-14 と内部タンパクを共有する PR8 不活化全粒子に結合する抗体濃度を測定した。図 5 に示すように、HA 結合カラムや NA

結合カラムを通した血清では、抗 HA 抗体や抗 NA 抗体濃度がそれぞれ非除去血清に比べて 3.5%以下に低下した。一方で、PR8 不活化全粒子に含まれる HA と NA 以外の内部タンパクに対する抗体濃度に顕著な変化は認められなかった（抗 HA 抗体除去血清; 91.5%、抗 NA 抗体除去血清; 81.5%）。このことから、抗 HA 抗体や抗 NA 抗体が選択的に除去されたものと判断し、これらの血清を以下の実験に使用した。

#### (6) 血清移入実験を用いた抗 HA / NA 抗体除去血清の感染防御能の比較

各血清の感染防御能を比較するため、昨年度同様、先天性免疫不全 scid マウスへの移入実験を行った。予備実験の結果、本年度の実験条件では、抗血清に含まれる中和抗体の濃度が 25%以下になると、感染防御能が有意に低下する。そのため、カラム透過後に残存する 3.5%以下の抗 HA 抗体や抗 NA 抗体の影響は、今回無視できると判断した。実際に各血清を scid マウスに移入後、強毒 H5N1 株に対する生存曲線の変化を観察した結果、非除去血清を移入したマウスでは、感染後 21 日後でも 90%ものマウスが生存するのに対し、抗 HA 抗体を除去した血清を移入した群では、生存率が 12.5%にまで低下した（図 6）。このことから、NIBRG-14 ワクチンが誘導する抗 HA 抗体は、HI 活性や細胞変性を阻止する中和活性が低いにも関わらず、生体内での感染防御に寄与していることが明らかとなった。さらに興味深いことに、抗 NA 抗体を除去した血清を移入した群でも、マウス生存率が抗 HA 抗体除去群と同様に低下し、抗 HA+NA 抗体を除去した血清では生存率のさらなる低下が観察された。以上の結果から、NIBRG-14 ワクチンが賦与する感染防御反応には、抗 HA 抗体と抗 NA 抗体の両者が必要となる可能性が示唆された。

#### D. 考察

弱毒 H5N1 型トリインフルエンザウイルスを不活化した新型インフルエンザ用ワクチンは、血清中と抗体価を惹起しづらい点が以前から指摘されていた。この結果を支持するように、2004 年 H5N1 ベトナム株は、中和抗体惹起能の低いことがマウスとフェレット動物モデルにおいて確認されている。しかし、どちらの動物モデルにおいても、強毒ベトナム株に対する感染防御効果は付与されていることから、従来のインフルエンザワクチンとは異なる防御機構の存在が推察される。NIBRG-14 ワクチンの感染防御機構として、1) 従来の中和抗体測定法で測定の困難な中和抗体による可能性、2) 中和抗体に依存せず、細胞性免疫に依存する可能性、の 2 点が考えられる。本研究において、ワクチン接種したリンパ節細胞を移入しても、レシピエントマウスに感染防御能は付与されなかったことから、細胞性免疫の関与は低いと考えられる。さらに、PR8 ワクチン接種マウスの血清は感染防御因子を含まなかったことや、NIBRG-14 の HA または NA に結合する血清抗体を除去した血清では両者とも感染防御能が低下したことから、抗 HA 抗体と抗 NA 抗体が協動的に感染防御に寄与する可能性が高い。

わずか抗 HA 抗体の 7 分の 1 の濃度しか含まれない抗 NA 抗体が感染防御に必要であり、かつ抗 NA 抗体の除去により失われた感染防御能が抗 HA 抗体でカバーできなかったことは、大変興味深い現象である。このことは、抗 NA 抗体の感染防御メカニズムが、抗 HA 抗体と質的に大きく異なる可能性を強く示唆するものであり、今後抗 HA 抗体と抗 NA 抗体によって賦与される感染防御機構を様々な免疫パラメーターを指標として詳細に解析する必要がある。さらに、この免疫現象がヒト免疫系にも適応されるか否か判断する

ため、免疫細胞の大部分がヒト由来に置換されたヒト化マウスを使用した解析も現在進行中である。

通常の不活化インフルエンザワクチンでは、HI活性を有する抗HA抗体価と感染防御能が関連するため、血清HI抗体価の上昇率を指標とし、ワクチン効果の評価が行われてきた。しかし、NIBRG-14ワクチンにより惹起される感染防御反応は、抗HA抗体のみならず抗NA抗体にも依存するため、ワクチン効果の評価にHI抗体価と異なる指標の導入が必要となる可能性を示唆する。本研究のさらなる遂行により、NIBRG-14ワクチンの感染防御能をより正確に反映した免疫パラメーターが同定され、これが新しい免疫原性強化技術やワクチン効果の評価法開発に応用されることが期待される。

## E. 結論

NIBRG-14ワクチンが惹起する感染防御効果は、細胞性免疫非依存的であり、抗HA抗体と抗NA抗体の両者に依存すると結論づけた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Takahashi, Y. Memory B cells in systemic and mucosal immune response; Implications for successful vaccination. *Biosci. Biotech. Biochem.* 71:2358-2366, 2007
- (2) 高橋宜聖 免疫記憶を担うリンパ球とその機能を操る分子メカニズム 蛋白質 核酸 酵素 52: 31-36, 2007
- (3) 高橋宜聖 抗体産生経路の多様性とその生理的意義 化学と生物 45: 27-33, 2007
- (4) 橋本修一、高橋宜聖、竹森利忠 二次リンパ組織におけるB細胞分化のダイナミクスとその制御機構 臨床免疫 45、129-133、2006
- (5) Takahashi, Y., Inamine, A., Hashimoto, S., Haraguchi, S., Yoshioka, E., Kojima, N., Abe, R., Takemori, T. Novel role of the Ras cascade in memory B cell response. *Immunity* 23, 127-138, 2005
- (6) Inamine, A., Takahashi, Y., Baba, N., Miyake, K., Tokuhisa, T., Takemori, T., Abe, R. Two waves of memory B cell generation in the primary immune response. *Int. Immunol.* 17, 581-589, 2005

### 2. 学会発表

[国際学会発表]

(第13回国際粘膜免疫学会、東京、2007年7月)

- (1) Umeda, Y., Kuraoka, M., Yamada, K., Houro, T., Takahashi, Y., Tsuji, N.M., Totsuka, M., Takatsu, K., Kaminogawa, S., Sato, R., Hachimura, S. 「CD3-IL-2R+ Peyer's patch cells respond to TLR stimuli, secrete IL-5, and induce IgA production」

[国内学会発表]

(第37回日本免疫学会、東京、2007年11月)

- (1) 高橋宜聖、阿戸学、小林和夫「H5N1インフルエンザワクチンが惹起する防御抗体はウイルス中和に補体因子を必要とする」
- (2) Umeda, Y., Akema, Y., Kuraoka, M., Takahashi, Y., Yamada, K., Tsuji, N.M., Kouro, T., Totsuka, M., Takatsu, K., Kaminogawa, S., Sato, R., Hachimura, S. Intestinal CD3-IL-2R+ cells respond to poly I:C stimuli and influenza virus

infection.

- (3) 加地友弘、高橋宜聖、竹森利忠「IgG1メモリーB細胞産生における転写因子制御機序の解析」

(第55回日本ウイルス学会、札幌、2007年10月)

- (4) 高橋宜聖、阿戸学、北原玄太、二宮愛、小田切孝人、田代真人、小林和夫  
「H5N1型プレパンデミックワクチンによる感染防御メカニズムの解析」

(第36回日本免疫学会総会、大阪、2006年12月)

- (5) 加地友弘、高橋宜聖、橋本修一、竹森利忠  
「Pathways for memory B cells」

(第35回日本免疫学会総会、横浜、2005年12月)

- (6) Takemori, T., Takahashi, Y., Kaji, T., Hashimoto, S.-I., and Kuraoka, M. "Memory B cells express a set of unique genes, associated with anti-apoptotic activity" (Symposia: from germinal center to memory: affinity selection and cell fate decisions)
- (7) 高橋宜聖、加地友弘、稲嶺絢子、橋本修一、広瀬幸子、竹森利忠「マウス記憶B細胞に発現増強するアポトーシス抑制分子の作用機序」
- (8) 窪田真澄、高橋宜聖、竹森利忠、大西和夫「B細胞分化の過程で発現するBILL-cadherinは二次免疫応答における抗体産生細胞の分化に関与する」
- (9) 山本紀一、阿戸学、藤猪英樹、高橋宜聖、橋本修一、加地友弘、竹森利忠「不活化インフルエンザウイルスに含まれる白血球数減少活性の刺激」

## H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし