

200931015B

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの  
臨床応用に関する研究

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 秀樹

平成22（2010）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの  
臨床応用に関する研究

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 秀樹

平成22（2010）年 3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの臨床応用に関する研究 …… 1

研究代表者 長谷川 秀樹

(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)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 21

III. 研究成果の刊行物・別刷 …… 33

## I. 総合研究報告

## 総合報告書

### 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの臨床応用に関する研究

研究代表者 長谷川 秀樹 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

**研究要旨** 新たに出現する流行株の予測が不可能な新型インフルエンザに対応した新しいワクチンとして経鼻投与型インフルエンザワクチンがある。感染防御効果の高い経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの臨床応用を目的とし二本鎖 RNA (dsRNA) をアジュバントとした試作ワクチンを作製し、その有効性と安全性を検討した。有効性の検討では、マウスを用いた経鼻接種試験において、dsRNA をアジュバントとし、粘膜での保持性を高めるカルボキシビニルポリマー(CVP)基剤を添加した試作ワクチンの免疫応答を調べた。これにより、注射型ワクチンでは得られない鼻粘膜での強力な局所免疫応答の獲得とともに、注射型ワクチンと同等以上の血清中の液性免疫応答の獲得が確認された。安全性については、アジュバント単独、および試作ワクチンの両方での確認を実施した。ラット・ビーグル犬・カニクイザルを被験動物とし、毒性試験、および安全性薬理試験(呼吸・中枢神経などへの影響)を調べたが、ヒトへの予定投与量の 100 倍を超えるまで投与しても毒性は確認されなかった。他のアジュバント候補として a-GalCer での検討も行った。今回評価検討した試作経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンは、有効性・安全性の高い、次世代ワクチン候補として有望なものであると考えられた。ワクチン株の選択野生ウイルスの採取の系統保存を行った。

#### 分担研究者：

田代眞人 (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長)  
喜田 宏 (北海道大学大学院獣医学研究科、動物疾病制御学講座教授)  
真鍋貞夫 (財団法人阪大微生物研究会観音寺研究所、研究技術部 部長)  
清野研一郎 (聖マリアンナ医科大学、難病治療研究センター生体機能制御研究部門 准教授)

#### A. 研究目的

本研究では新型インフルエンザにも対応でき更に、変異ウイルスによって毎年繰り返され

る流行予防に寄与する広い交叉防御能をもつ経鼻粘膜投与型のインフルエンザワクチンの実用化に向け、製剤の決定、投与方法を決定する事を目的とする。またワクチン株に関しウイルスの動向、ヒトの抗体保有状況を基に、平成 19 年度向けの適切なワクチン候補株の選択を目的とした。

高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 のヒトへの偶発的感染発症が増え続けている。大流行に備え、ワクチン株の開発、交差免疫を誘導できるワクチン株の選定を目的とする。H5N1 新型インフルエンザワクチンに対する有効評価の判定基準が無く血清抗体価測定法の問題点を明らかにすることを目的とした。

RG 法により増殖性、抗原量ともに高いウイルスを GMP 準拠の環境で作出し、新型インフルエンザワクチン製造株として供給することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. マウス

6-8 週齢の雌 BALB/c マウス (日本 SLC) を用いた。マウスは国立感染症研究所動物実験委員会により承認された SPF 状態で飼育された。

### 2. カニクイザル

3~4 歳、体重 2,130~4,180g のカニクイザル *cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis)* を用いた。カニクイザルはいずれもつくば霊長類センターで繁殖され国立感染症研究所の実験動物委員会の研究所における動物使用に関するガイドラインに従って飼育された動物を用いた。これらのサルを非免疫群とそれぞれの用量別免疫群に分けて 1 群 3 頭を用いて実験を行った。H5N1 ウイルスの感染実験は BSL3 実験室で行った。

### 3. ウイルス

本実験で使用されたインフルエンザウイルス A/H5N1 株は A/Hong Kong/483/97 (A/HK/483/97), A/Vietnam/1194/2004 (A/Vietnam/1194/04), A/Indonesia/6/2005 (A/Indonesia/6/05)。HK/483/97 ウイルスは致死性 H5N1 インフルエンザ感染者から Mardin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞を用いて分離されマウスへの馴化は行っていない。A/Vietnam/1194/04 ウイルスと A/Indonesia/6/05 致死性 H5N1 インフルエンザ感染者から分離され 10 日齢の孵化鶏卵で増殖したものを使用した。これらのウイルスは -80°C で保存され MDCK 細胞を用いたプラークアッセイでウイルス価を調べた。

### 4. ワクチン株

ワクチンとしてフォルマリン不活化全粒子ワクチン NIBRG14, A/Vietnam/1194/2004 由来及び PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005 (H5N1) を用いた。アジュバントとして二本鎖 RNA 製剤 Ampligen, ワクチン基材としてカルボキシビニルポリマー基剤 (CVP) を含有比率を変え用意した。

### 5. 有効性の検討 :

試作経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの経鼻接種試験

試作ワクチンの抗原にはインフルエンザワクチン(HA または全粒子)原液を用いた。アジュバントとして dsRNA である Poly (I:C) または Ampligen (Poly (I:C<sub>12</sub>U)) を添加し、さらに CVP 基剤 [0.55% CVP、1.2% L-アルギニン、1% グリセリンの混合物] を含む製剤とした。

被験動物には BALB/c マウス (6-8 週齢♀) を一群 5-10 匹用い、アモバルビタールまたはペントバルビタールを腹腔投与した麻酔下で、試作ワクチンを点鼻投与した。3-4 週間隔で 2 回接種し、10-14 日後に鼻腔洗浄液と血清を回収した。鼻腔洗浄液については特異的 IgA-ELISA 抗体価を、血清については HI 抗体価・IgG-ELISA 抗体価・中和抗体価のいずれかまたは全部を測定した。

### 6. 安全性の検討

アジュバントおよび試作経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンに関する毒性・安全性薬理試験

ラット・ビーグル犬・カニクイザルを被験動物とし、ヒトの予定投与量([15µg HA + 300µg アジュバント]/50kg)の 10 倍を超える投与量でアジュバント候補物質及びそれを添加した試作ワクチンの毒性・安全性試験を実施した。

(倫理面への配慮)

「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」(文部科学省告示第 71 号、平成 18 年 6 月 1 日)に基づいた試験を行った。



## 7. ワクチン株の選定

平成 18 年度シーズンの流行ウイルス株について、流行行動、抗原解析、遺伝子解析、抗体保有状況等を解析し、平成 19 年度のワクチン株選定を検討した。

世界各地で分離される H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの流行動向、抗原解析、遺伝子解析を行い、プロトタイプワクチン株の選定を行なった。

世界各国で開発された H5N1 ワクチン株に対する臨床成績を比較検討した。

## 8. 抗体測定法の検討

世界各国のワクチンメーカーによる H5N1 ワクチンの臨床試験成績、抗体測定法及び表示方法の比較検討、WHO によるヒト血清 H5N1 抗体測定に関する目隠し試験の結果等を検討し、問題点を抽出した。

## 9. 新型インフルエンザワクチン株

新型インフルエンザウイルス株 (A/California/7/09) の HA, NA, M 遺伝子のいずれかを持つ RG ウイルスの作出を行い、HA にアミノ酸変異を導入し鶏卵での増殖性を検討した。

## 10. 野生株の採取とライブラリー作成

日本、モンゴル、ベトナム、香港において採取した渡りガモ、ハクチョウおよび家禽の糞便およびぬぐい液からウイルス分離を試みた。分離されたウイルスの HA および NA の亜型を同定し、それらの亜型に基づいてウイルス株を系統保存した。また、これらのウイルス株の HA 遺伝子の塩基配列を決定し、HA 開裂部位のアミノ酸配列を解析した。野外から分離されない HA と NA の組み合わせのウイルスは、系統保存ウイルスを基に実験室内で遺伝子再集合体を作成し、ウイルスライブラリーに追加した。

## 11. ワクチン株の作出と評価

ウイルスライブラリーに保存されているウイルス株を基に、遺伝子再集合によって非病原

性の H5N1 ウイルス A/duck/Hokkaido/Vac-1/05 (H5N1)、A/duck/Hokkaido/Vac-3/07 (H5N1) を作出した。これらのウイルスの全遺伝子配列を決定し、遺伝子情報をデータベースに登録した。またモノクローナル抗体を用いた抗原性解析、発育鶏卵および培養細胞での増殖性を評価した。さらに、本ウイルスからワクチンを試製し、マウス、サルにおける免疫原性を評価した。

ウイルスライブラリーから選抜された H7 インフルエンザウイルスに対するワクチン候補株、A/duck/Hokkaido/Vac-2/2004 (H7N7) の全遺伝子配列を決定し、遺伝子情報をデータベースに登録した。またモノクローナル抗体を用いた抗原性解析、発育鶏卵および培養細胞における増殖性を評価した。さらに、本ウイルス株でワクチンを試製し、サルに対する免疫原性を評価した。ワクチン候補株 A/duck/Hokkaido/49/1998 (H9N2) を選抜し、このウイルスをもとに不活化全粒子ワクチンを試製し、その有効性をマウスおよびサルを用いた動物実験により評価した。

## C. 研究結果

### 1. Ampligen 併用 H5N1 ワクチンの経鼻接種による H5N1 変異ウイルスに対する感染防御

Ampligen 併用 NIBRG14 (A/Vietnam/1194/04) H5N1 インフルエンザワクチンによる相同なウイルス A/Vietnam/1194/04 と非相同なウイルス A/HK/483/97 と A/Indonesia/6/05 (H5N1) インフルエンザウイルスに対する感染防御効果を調べた。高病原性鳥インフルエンザウイルス 1000 PFU で攻撃感染しその防御効果を調べた。相同ウイルスの攻撃感染に対して非免疫群のコントロール群では全てのマウスが 12 日以内に死亡した。ワクチンと Ampligen を皮下接種した群では全てのマウスが感染 18 日まで生残した。一方 Ampligen 併用ワクチンを経鼻接種した群においては攻撃感染 3 日目の鼻腔洗浄液中にウイルスは同定されず、感染を完全に防御する事が示された。

次に非相同のA/HK/483/97 ウイルス感染群ではコントロール群は10日目までに全て死亡した。またAmpligen併用ワクチンの皮下接種群では鼻腔のウイルス価及び生存率において感染防御はまったく認められなかった。一方同ワクチンの経鼻接種群においては鼻腔でのウイルス価を有意に低下させ攻撃感染後18日までの生存率は80%であった。同じく非相同のA/Indonesia/6/05 ウイルスでの攻撃感染群では非免疫群の感染18日目までの生存率は20%であった。またAmpligen併用ワクチンの皮下接種群では有意に鼻腔内のウイルス価を低下させ攻撃感染後の生存率は感染18日目までに40%に改善した。一方Ampligen併用ワクチンの経鼻接種群においては鼻腔中のウイルス価は皮下接種群やコントロール群と比較して優位に低下し、感染18日目までの生存率は100%となった。これらの結果からAmpligen併用H5N1ワクチンは経鼻接種において皮下接種と比較してより相同、非相同のウイルス株に対して感染防御効果が高い事が示された。

## 2. NIBRG14 経鼻ワクチン接種によるカニクイザルにおける感染防御効果

Ampligen をアジュバントに用いたNIBRG14 経鼻インフルエンザワクチンによる高病原性鳥インフルエンザウイルスA/Vietnam/1194/04 (H5N1) に対する感染防御効果を調べる目的で最終免疫の2週間後に高病原性鳥インフルエンザウイルスA/Vietnam/1194/04 (H5N1) による攻撃感染を行った。経時的に鼻腔スワブ、咽頭スワブ、直腸スワブを用いてウイルスの分離を試みた。結果感染2日目の咽頭スワブでは非免疫カニクイザル全てにおいてウイルス分離が可能であったが経鼻ワクチン接種したカニクイザルではどこからも生きたウイルスが分離されなかった。非免疫群では咽頭スワブの他鼻腔スワブや直腸スワブでも生きたウイルスが分離された個体があった。このようにNIBRG14 ワクチンをpolyI:polyC<sub>12</sub>U と共に経鼻接種する事により高病原性鳥インフルエンザ

A/Vietnam/1194/04 (H5N1) の攻撃感染に対し感染防御する事が示された。

## 3. 試作ワクチンの剤形と中和抗体誘導能とその持続

臨床治験に向けたGLP前臨床試験の為、いくつかの剤形の試作ワクチンを作成しその中和抗体誘導能をカニクイザルを用い調べた。ワクチン抗原として不活化全粒子A型インフルエンザワクチン(H5N1株)(PR8-IBCDC-RG2株:A/Indo/5/2005(H5N1))を用いアジュバントとして二本鎖RNA製剤Ampligenを用いた。それぞれの接種群は試作ワクチンの組成は1) PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005 (H5N1)不活化全粒子45µg+Ampligen 450µg, 2) PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005 (H5N1) 不活化全粒子 45µg+Ampligen 450µg+CVP, 3) PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005 (H5N1) 不活化全粒子 45µg+Ampligen 900µg, 4) PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005 (H5N1) 不活化全粒子 45µg+CVPである。

それぞれの試作ワクチンをカニクイザルに経鼻で2回接種後経時的に血清を採取し抗体価を解析した。経鼻ワクチンによる免疫後血清中にはワクチン株と相同株であるA/Indonesia/6/05株(H5N1)ウイルスに対してはAmpligen10倍使用群で2<sup>3</sup>倍以上Ampligen20倍使用群で2<sup>4</sup>倍以上であった。更に粘膜に付着する基材であるカルボキシルビニルポリマー(CVP)を加える事により粘膜免疫を担うIgA抗体の産生能が高まる事が示された。また本試作ワクチンの経鼻接種により誘導されるIgG抗体及びIgA抗体はワクチン接種後約1年経過しても維持されることがわかった。試作ワクチンの経鼻接種で特に副反応は認められなかった。

## 4. 有効性の検討：試作経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの経鼻接種試験

以下にA/Indo/5/2005(H5N1)用ワクチン株PR8-IBCDC-RG2・全粒子ワクチンを抗原



とした試験結果、注射型ワクチンでは得られない鼻粘膜での強力な局所免疫応答が獲得されるとともに、注射型ワクチンと同等以上の、感染防御に有用なレベルの血清中の液性免疫応答の獲得が確認された。

#### 5. 安全性の検討：アジュバントおよび試作経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンに関する毒性・安全性薬理試験

アジュバント候補物質である Poly (I:C)および Ampligen について実施した試験結果経鼻接種での安全性に問題は無かった。

また、アジュバントとして Ampligen を添加し、CVP 基剤を含む試作ワクチンについて実施した試験結果も同様であった。

#### 6. 野生株の分離と系統保存

2007～2009年の3年間に野鳥と家禽の糞便および気管ぬぐい液7,678検体から193株のインフルエンザウイルスを分離同定しHA遺伝子解析の結果、分離されたウイルス株のHA開裂部位に塩基性アミノ酸の挿入は認められなかった。これらの分離ウイルスはウイルス株ライブラリー (<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/>) に追加保存された。これにより、自然界から分離された65通りのウイルスに、79通りの実験室内作出株を加え、16のHA亜型と9のNA亜型の組み合わせ144通りすべてをライブラリーに系統保存した。

#### 7. H5N1ワクチン候補株の作成

H5N1亜型のワクチン候補ウイルスとして A/duck/Hokkaido/Vac-1/05 (H5N1)とA/duck/Hokkaido/Vac-3/07 (H5N1)を遺伝子再集合体として準備した。これらのウイルスの全遺伝子配列を決定し、遺伝子情報をデータベースに登録した。またモノクローナル抗体を用いた抗原性解析、発育鶏卵および培養細胞での増殖性、マウス、サルに対する免疫原性の成績より、これら2株がH5亜型のインフルエンザウイルスワクチン株として有用であることを確認した。

#### 8. ワクチン株の選定

平成18年度(2006/2007シーズン)の流行状況、変異株の出現状況を踏まえ、抗原解析、遺伝子解析から2007/2008シーズンに流行すると考えられるウイルス株を検討した。抗体保有状況の結果を鑑み、2007/2008シーズン用のワクチン株として感染研は、

A/ソロモン諸島/3/2006 (H1N1)

A/広島/52/2005 (H3N2)

B/マレーシア/2506/2004

を選定し、厚生労働省健康局長に報告した。これに基づき、厚生労働省医薬食品局長がワクチン株の決定を行い、交付した。

#### 9. H5N1抗体化測定法

H5N1抗体化測定法には問題点が多い。HI試験には、再現性、信頼性が無く、HI抗体価の表示法も不統一である。中和試験法が国際的に標準化されておらず、精度管理試験結果に100倍以上の差異が生じ、各メーカーの試験成績をそのまま評価できない。

一方、H5N1ワクチンの有効性に関しては、ワクチンによる交差免疫誘導がみられた。VietNam/2004(Clade 1)ワクチン接種で誘導されたヒト血清抗体は、他のCladeのウイルスに対しても交差免疫を示し、マウスでも交差感染防御免疫の誘導が観察された。H5N1ウイルスであれば、Cladeの違い、抗原変異ウイルスに対してもある程度の交差免疫が期待できることが示された。

#### 10. a-GalCer アジュバント

全粒子不活化ワクチンにa-GalCerをアジュバントとして併用することにより、全粒子不活化ワクチン単独と比較してその応答は明らかに増強された。a-GalCerは全粒子不活化ワクチン0.1 µgに対するアジュバントとして、今回の検討した0.2 µg以上の全ての投与量で、3種類全てのワクチン株において血清中の抗HAワクチン特異的IgG抗体応答および鼻洗浄液中の抗HAワクチン特異的IgA抗体応答を有意に増強させた。以上についても鶏卵培

養、組織培養によるウイルスを用いた場合、ほぼ同様の結果であった。

#### D. 考察

インフルエンザウイルスの感染防御にはその初期感染部位である鼻腔粘膜上皮への粘膜免疫誘導が最も効果的な方法であると示唆されてきている。粘膜表面への A/Vietnam/1194/04 特異的 IgA 抗体はワクチンの皮下接種では誘導されず経鼻によってのみ誘導される事が示された。また粘膜面に誘導される IgA 抗体は広い交叉防御能を有し非相同株である A/HK/483/97(H5N1) や A/Indonesia/6/05(H5N1) ウイルスの感染防御が可能であった。これまでインフルエンザウイルス感染等の粘膜を介する感染症において粘膜免疫の免疫の重要性は指摘されてきた。今回 polyI:polyC<sub>12</sub>U(Ampligen)を用いて新型インフルエンザに対応した経鼻投与型インフルエンザワクチンの開発に成功した。インフルエンザウイルスの感染を防御する最も効果的な戦略は感染部位である上気道の粘膜上に粘膜免疫を誘導する事である。臨床治験を踏まえた GLP 前臨床試験を行うにあたり剤形の決定が不可欠である。アジュバントを加える割合や粘膜へ付着する基材を加えたりした試作ワクチンを作成しヒトに近い免疫系を持つカニクイザルでの抗体応答能を調べた。アジュバントを抗原量の 20 倍量加えた方が 10 倍量と比較し高い抗体価が得られた、さらにアジュバント量が一定の場合粘膜により付着する剤形の方が粘膜免疫を担う IgA 抗体誘導能に優れている事があきらかとなった。以上からアジュバント量を不活化抗原の 20 倍量にし、更にワクチン基材であるカルボキシシルビニルポリマー(CVP)を添加したものが IgG 抗体応答、IgA 抗体応答共に有利であると考えられた。

また、GLP 毒性・安全性薬理試験では、ヒトの予定投与量の 100 倍でも有害事象は確認されなかった。従って、このワクチンはヒトへの応用においても有害事象の発生の恐れが少

ない、安全なものであると考えられる。

系統保存しているウイルス株には、ヒトと動物のインフルエンザワクチン開発に有用なものが含まれる。今後もウイルス収集を継続して、ウイルスライブラリーの充実を図る計画である。またこれらのウイルスから調整した抗原を用いて粘膜ワクチンの開発をさらに進めることが求められる。

また、近年流行している H5N1 ウイルスは、中国やベトナムにおけるワクチンの使用により抗原変異が進んでいると考えられる。今後ともサーベイランスを継続し、分離ウイルスの抗原性と遺伝子解析ならびにワクチン候補株の有効性の評価を継続して実施する必要がある。

#### E. 結論

H5N1 インフルエンザワクチンを Toll-like receptor 3 のアゴニスト合成二本鎖 RNA polyI:polyC<sub>12</sub>U (Ampligen)をアジュバントに用い経鼻投与する事により非相同株である高病原性鳥インフルエンザウイルスによる攻撃感染を防御する事ができた。この研究成果は流行株の予測が不可能な新型インフルエンザに備えた防御方法が存在する事を示した。実用化の為の GLP 前臨床試験を行うにあたり剤形を決定する為に経鼻インフルエンザワクチンの試作ワクチンを作成し抗体応答能、免疫の持続についてカニクイザルを用いて検討した。不活化インフルエンザウイルス粒子を抗原とし二本鎖 RNA をアジュバントに用いた。アジュバント量は不活化抗原の 20 倍量のアジュバント用いた方が 10 倍量と比較して抗体応答が高かった。また粘膜への付着を促すワクチン基材の添加により粘膜免疫を担う IgA 抗体応答が促進する事が明らかとなり基材の添加が感染防御に有利である事が示唆された。更に免疫の持続期間については少なくともワクチン接種後 1 年間は持続が認められる事が示唆された。

また本研究において試作した、Ampligen と CVP 基剤を併用した、経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンは安全性の高いものである

ことが確認された。さらに、従来の注射型ワクチンでは得られない粘膜の免疫応答を誘導できるだけでなく、血中への特異的抗体の産生誘導についても注射型と同等以上の有効性を持つものであることが確認された。本研究は今年度までの計画であるが、本ワクチンについては、次世代ワクチン候補として今後も臨床応用に向けて、ヒトで高い有効性を得られる接種方法、及び有効性の評価方法を開発するとともに、製造を想定した品質管理方法を確立し、実用化につなげていくことが有用であると考えられる。

動物インフルエンザの継続的なグローバルサーベイランスによって、ヒトと動物のインフルエンザワクチン開発に有用なウイルス株が得られる。選抜したワクチン株を用いて抗原を調製し、安全で有効な粘膜ワクチンを開発できる目途が立った。

a-GalCer をアジュバントとして用いた場合、スプリット抗原、a-GalCer とともに 0.2 $\mu$ g の投与量で再現性よく抗原特異的な抗体産生および T 細胞反応が観察された。

## F. 健康危険情報

とくになし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hasegawa H\*, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T. Development of a mucosal vaccine for influenza viruses: preparation for a potential influenza pandemic. *Expert Review of Vaccines* 2007 Apr; 6(2): 193-201.
- 2) Ichinohe T, Nagata N, Strong P, Tamura SI, Takahashi H, Ninomiya A, Imai M, Odagiri T, Tashiro M, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H\*. Prophylactic effects of chitin microparticles (CMP) on highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Med Virol* 2007 Jun; 79(6): 811-819.
- 3) Ichinohe T, Kawaguchi A, Tamura S, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Chiba J, Sata T, Kurata T, Hasegawa H\*. Intranasal immunization with H5N1 vaccine plus Poly I:Poly C<sub>12</sub>U, a Toll-like receptor agonist, protects mice against homologous and heterologous virus challenge. *Microbes Infect* 2007 Sep; 9(11): 1333-40. 2007 Jul 1; [Epub ahead of print]
- 4) 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, Hasegawa H\*. Cross-protection against H5N1 influenza virus infection afforded by intranasal administration of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis* 2007 Nov 1; 196(9): 1313-20. Epub 2007 Oct 5.
- 5) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, 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* 2007 Dec; 88(6): 403-14.
- 6) 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.
- 7) 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 JSM, Chen P-J, Yamamoto N, Nomura N, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine* 25: 3038-40, 2007.
- 8) 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. *Vaccine* 25: 3554-60, 2007.
- 9) Kato A, Kiyotani K, Kubota T, Yoshida T, Tashiro M, Nagai Y. Importance of anti-Interferon capacity of the Sendai virus C protein for pathogenicity in mice. *J Virol* 81: 3264-71, 2007.
- 10) Imai M, Ninomiya A, Minekawa H, Nomoto T, Ishizaki T, Tu P-V, Tien NTK, 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: 173-80, 2007.
- 11) 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 JSM, 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 mouse and Scid-PBL/hu mouse models. *Adv Exp Med Biol* 581: 108-11, 2007.
- 12) Tashiro M, Monto AS, Macken C, McKimm-Breschkin JL, Hampson AW, Hay A, Klimov A, Webster RG, Hayden FG, Zambon M. Monitoring of neuraminidase inhibitor resistance among clinical influenza viruses isolates in Japan during the 2003-2006 seasons. *WHO Weekly Epidemiological Records* 82: 149-50, 2007.
- 13) Matsuyama S, Ujike M, Ishii K, Fukushi S, Morikawa M, Tashiro M, Taguchi F. Enhancement of SARS-CoV infection by proteases. *Adv Exp Med Biol* 581: 253-8, 2007.
- 14) Fujii K, Kakumoto C, Kobayashi M, Saito S, Kariya T, Watanabe Y, Sakoda Y, Kida H, Suzuki M. Serological evidence of influenza A virus infection in Kuril harbor seals (*Phoca vitulina stejnegeri*) of Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci* 69: 259-63, 2007.
- 15) Guo CT, Takahashi N, Yagi H, Kato K, Takahashi T, Yi SQ, Chen Y, Ito T, Otsuki K, Kida H, Kawaoka Y, Hidari KI, Miyamoto D, Suzuki T, 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: 713-24, 2007.
- 16) Ozaki H, Kida H. Extensive accumulation of influenza virus NS1 protein in the nuclei causes effective viral growth in vero cells. *Microbiol Immunol* 51: 577-80, 2007.
- 17) Takeda S, Ozaki H, Hattori S, Ishii A, Kida H, Mukasa K. Detection of influenza virus hemagglutinin with randomly immobilized anti-hemagglutinin antibody on a

- carbon nanotube sensor. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 752-6, 2007.
- 18) Tsuda Y, Sakoda Y, Sakabe S, Mochizuki T, Namba Y, Kida H. Development of an immunochromatographic kit for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. *Microbiol Immunol* 51: 903-7, 2007.
  - 19) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T. Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus leads to lethal pulmonary edema and diffuse alveolar damage in adult but not young mice. *Am J Pathol* 2008 Jun; 172(6): 1625-37.
  - 20) Kamijuku H, Nagata Y, Jiang X, Ichinohe T, Tashiro T, Mori K, Taniguchi M, Hase K, Ohno H, Shimaoka T, Yonehara S, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H\*, Seino KI. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of alpha-galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol* 2008 May; 1(3): 208-18. Epub 2008 Mar 5. \*corresponding author
  - 21) Ichinohe T, Iwasaki A, Hasegawa H. Innate sensors of influenza virus: clues to developing better intranasal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2008 Nov; 7(9): 1435-45.
  - 22) Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RAM, Smith DJ. The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses. *Science* 320: 340-6, 2008.
  - 23) Ogata T, Yamazaki Y, Okabe N, Nakamura Y, Tashiro M, Nagata N, Itamura S, Yasui Y, Nakashima K, Doi M, Izumi Y, Fujieda T, Yamato S, Kawada Y. H5N2 influenza infection to human in Japan and association of seasonal influenza vaccination with positive H5N2 neutralizing antibody. *J Epidemiol* 18: 160-6, 2008.
  - 24) Kubota T, Matuoka M, Chang T-H, Tailor P, Sasaki T, Tashiro M, Kato A, Ozato K. Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type 1 interferon gene expression. *J Biol Chem* 283: 25660-70, 2008
  - 25) Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RAM, Smith DJ. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 26: 31-4, 2008.
  - 26) Makizumi K, Kimachi K, Fukada K, Nishimura T, Kudo Y, Goto S, Odagiri T, Tashiro M, Kino Y. Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003–2004 epidemic strain may have been possible using Madin–Darby canine kidney cells *Vaccine* 26: 6852-8, 2008.
  - 27) Isoda N, Sakoda Y, Kishida N, Soda K, Sakabe S, Sakamoto R, Imamura T,

- Sakaguchi M, Sasaki T, Kokumai N, Ohgihara T, Saijo K, Sawata A, Hagiwara J, Lin Z, Kida H. Potency of an inactivated avian influenza vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 reassortant virus generated between isolates from migratory ducks in Asia. *Arch Virol* 153: 1685-92, 2008.
- 28) Itoh Y, Ozaki H, Tsuchiya H, Okamoto K, Torii R, Sakoda Y, Kawaoka Y, Ogasawara K, Kida H. 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: 562-72, 2008.
- 29) Kishida N, Sakoda Y, Shiromoto M, Bai GR, Isoda N, Takada A, Laver G, Kida H. H2N5 influenza virus isolates from terns in Australia: genetic reassortants between those of the Eurasian and American lineages. *Virus Genes* 37: 16-21, 2008.
- 30) Manzoor R, Sakoda Y, Mweene A, Tsuda Y, Kishida N, Bai GR, Kameyama K, Isoda N, Soda K, Naito M, Kida H. Phylogenetic analysis of the M genes of influenza viruses isolated from free-flying water birds from their Northern Territory to Hokkaido, Japan. *Virus Genes* 37: 144-52, 2008.
- 31) Manzoor R, Sakoda Y, Sakabe S, Mochizuki T, Namba Y, Tsuda Y, Kida H. Development of a pen-site test kit for the rapid diagnosis of H7 highly pathogenic avian influenza. *J Vet Med Sci* 70: 557-62, 2008.
- 32) Okamoto M, Sakoda Y, Kishida N, Isoda N, Kida H. Antigenic structure of the hemagglutinin of H9N2 influenza viruses. *Arch Virol* 153: 2189-95, 2008.
- 33) Sakabe S, Sakoda Y, Haraguchi Y, Isoda N, Soda K, Takakuwa H, Saijo K, Sawata A, Kume K, Hagiwara J, Tsuchiya K, Lin Z, Sakamoto R, Imamura T, Sasaki T, Kokumai N, Kawaoka Y, 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* 26: 2127-34, 2008.
- 34) Sawai T, Itoh Y, Ozaki H, Isoda N, Okamoto K, Kashima Y, Kawaoka Y, Takeuchi Y, Kida H, Ogasawara K. Induction of cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses against highly pathogenic avian influenza virus infection in mice by inoculation of apathogenic H5N1 influenza virus particles inactivated with formalin. *Immunology* 124: 155-65, 2008.
- 35) Soda K, Ozaki H, Sakoda Y, Isoda N, Haraguchi Y, Sakabe S, Kuboki N, Kishida N, Takada A, Kida H. Antigenic and genetic analysis of H5 influenza viruses isolated from water birds for the purpose of vaccine use. *Arch Virol* 153: 2041-8, 2008.
- 36) Soda K, Sakoda Y, Isoda N, Kajihara M, Haraguchi Y, Shibuya H, Yoshida H, Sasaki T, Sakamoto R, Saijo K, Hagiwara J, Kida H. Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses. *Jpn J Vet Res* 55: 93-8, 2008.
- 37) Kida H. Ecology of influenza viruses in nature, birds, and humans. *Global Environmental Research* 12: 9-14, 2008.
- 38) Hasegawa H, Ichinohe T, Aina A, Tamura S, Kurata T. Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus. *Ther Clin Risk Manag*



- 5(1): 125-32, 2009.
- 39) Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14)-inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J Infect Dis* 199(11): 1629-37, 2009.
- 40) Hasegawa H, Ichinohe T, Ainai A, Tamura S, Kurata T. Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus. *Ther Clin Risk Manag* 2009 Feb; 5(1): 125-32.
- 41) Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14)-inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J Infect Dis* 2009 Jun 1; 199(11): 1629-37.
- 42) 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.
- 43) Nicoll A, Mori K, Tashiro M. Winston Churchill and the Russian Pandemic of 1890-91. *Br Med J* 337: 2890, 2008.
- 44) Kawakami C, Obuchi M, Saikusa M, Noguchi Y, Ujike M, Odagiri T, Tashiro M. Outbreaks of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Jpn during the 2007-2008 season. *Jpn J Infect Dis* 62: 83-6, 2009.
- 45) 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: 83-8, 2009.
- 46) Ikeno D, Kimachi K, Kudo Y, Goto S, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Kino Y. The prime-boost vaccination of H5N1 heterologous strains in a mouse model. *Vaccine* 27: 3121-5, 2009.
- 47) 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.
- 48) 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: 751-61, 2009.
- 49) WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group; Brown IH, Capua I, Cattoli G, Chen H, Cox N, Davis T, Donis RO, Fouchier RAM, Garten R, Guan Y, Kawaoka Y, Mackenzie J, McCauley J, Mumford E, Olsen C, Perdue M, Russell CA, Smith C, Smith D, Smith GJD, 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.
- 50) Sriwilaijaroen 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.
- 51) Bertozzi S, Kelso A, Tashiro M, Savy V, Farrar J, Osterholm M, Jameel S, Muller CP. Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461: 20-1, 2009.
- 52) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new sine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460: 1021-5, 2009.
- 53) Kashima Y, Ikeda M, Itoh Y, Sakoda Y, Nagata T, Miyake T, Soda K, Ozaki H, Nakayama M, Shibuya H, Okamatsu M, Ishigaki H, Ishida H, Sawai T, Kawaoka Y, Kida H, Ogasawara K. Intranasal administration of alive non-pathogenic avian H5N1 influenza virus from a virus library confers protective immunity against H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection in mice: Comparison of formulations and administration routes of vaccines. *Vaccine* 27: 7402-8, 2009.
- 54) Manzoor R, Sakoda Y, Nomura N, Tsuda Y, Ozaki H, Okamatsu M, Kida H. PB2 protein of a highly pathogenic avian influenza virus strain A/chicken/Yamaguchi/7/2004 (H5N1) determines its replication potential in pigs. *J Virol* 83: 1572-8, 2009.
- 55) Miyake T, Soda K, Itoh Y, Sakoda Y, Ishigaki H, Nagata T, Ishida H, Nakayama M, Ozaki H, Tsuchiya H, Torii R, Kida H, Ogasawara K. Amelioration of pneumonia with *Streptococcus pneumoniae* infection by inoculation with a vaccine against highly pathogenic avian influenza virus in a non-human primate mixed infection model. *J Med Primatol* 39: 58-70, 2009.
- 56) Moritoh K, Yamauchi H, Asano A, Yoshii K, Kariwa H, Takashima I, Isoda N, Sakoda Y, Kida H, Sasaki N, Agui T. Generation of congenic mouse strains by introducing the virus-resistant genes, *Mx1* and *Oas1b*, of feral mouse-derived inbred strain MSM/Ms into the common strain C57BL/6J. *Jpn J Vet Res* 57: 89-99, 2009.
- 57) Sasaki T, Isoda N, Soda K, Sakamoto R, Saijo K, Hagiwara J, Kokumai N, Ohgitani T, Imamura T, Sawata A, Lin Z, Sakoda Y, Kida H. Evaluation of the potency, optimal antigen level and lasting immunity of inactivated avian influenza vaccine prepared from H5N1 virus. *Jpn J Vet Res* 56: 189-98, 2009.
- 58) Sasaki T, Kokumai N, Ohgitani T, Sakamoto R, Takikawa N, Lin Z, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H. Long lasting immunity in chickens induced by a single shot of influenza vaccine prepared from inactivated non-pathogenic H5N1 virus particles against challenge with a highly

- pathogenic avian influenza virus. *Vaccine* 27: 5174-7, 2009.
- 59) Simulundu E, Mweene AS, Tomabeche D, Hang'ombe BM, Ishii A, Suzuki Y, Nakamura I, Sawa H, Sugimoto C, Ito K, Kida H, Saiwana L, Takada A. Characterization of H3N6 avian influenza virus isolated from a wild white pelican in Zambia. *Arch Virol* 154: 1517-22, 2009.
- 60) Tsuda Y, Isoda N, Sakoda Y, Kida H. Factors responsible for plaque formation of A/duck/Siberia/272/1998 (H13N6) influenza virus on MDCK cells. *Virus Res* 140: 194-8, 2009.
- 61) Yoshida R, Igarashi M, Ozaki H, Kishida N, Tomabeche D, Kida H, Ito K, Takada A. Cross-protective potential of a novel monoclonal antibody directed against antigenic site B of the hemagglutinin of influenza A viruses. *PLoS Pathog* 5: e1000350, 2009.
- 62) Wada H, Yasuda T, Miura I, Watabe K, Sawa C, Kamijuku H, Kojo S, Taniguchi M, Nishino I, Wakana S, Yoshida H, Seino K. Establishment of an improved mouse model for infantile neuroaxonal dystrophy bearing a point mutation in *Pla2g6* which shows early disease onset. *Am J Pathol* 175: 2257-63, 2009.
- 63) Ichinohe T, Aina 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 intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J Med Virol* 82: 128-37, 2010.
- 64) Tamura S, Hasegawa H, Kurata T. Estimation of the effective doses of nasal-inactivated influenza vaccine in humans from mouse-model experiments. *Jpn J Infect Dis.* 2010 Jan;63(1):8-15.
- 65) Nakajima N, Hata S, Sato Y, Tobiume M, Katano H, Kaneko K, Nagata N, Kataoka M, Aina A, Hasegawa H, Tashiro M, Kuroda M, Odai T, Urasawa N, Ogino T, Hanaoka H, Watanabe M, Sata T. The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination. *Jpn J Infect Dis* 2010 Jan; 63(1): 67-71.
- 66) Takiyama A, Wang L, Tanino M, Kimura T, Kawagishi N, Kunieda Y, Katano H, Nakajima N, Hasegawa H, Takagi T, Nishihara H, Sata T, Tanaka S. Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jpn J Infect Dis* 2010 Jan; 63(1): 72-4.
- 67) Aina A, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T, Sata T, Tashiro M, Hasegawa H. Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of Poly(I:C) in a nasal influenza vaccine. *J Med Virol* 2010 Mar; 82(3): 476-84.
- 68) Barr IG, McCauley J, Cox N, Daniel 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* 28: 1156-67, 2010.

- 69) Itoh Y, Ozaki H, Ishigaki H, Sakoda Y, Nagata T, Soda K, Isoda N, Miyake T, Ishida H, Okamoto K, Nakayama M, Tsuchiya H, Torii R, Kida H, Ogasawara K. Subcutaneous inoculation of a whole virus particle vaccine prepared from a non-pathogenic virus library induces protective immunity against H7N7 highly pathogenic avian influenza virus in cynomolgus macaques. *Vaccine* 28: 780-9, 2010.
- 70) 谷本武史. 経鼻吸収型インフルエンザワクチンの開発. *Drug Delivery System* 25(1): 15-21, 2010.
- 71) Ujike M, Shimabukuro K, Mochizuki K, Obuchi M, Kageyama T, Shirakura M, Kishida N, Yamashita K, Horikawa H, Kato Y, Fujita J, Tashiro M, Odagiri T, the working group of influenza virus surveillance in Japan. Detection of Oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009 influenza seasons *Emerging Infectious Dis.* (submitted)

## 2. 学会発表

- 1) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルにおける加齢による免疫応答の相違 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 2) 辻 隆裕、長谷川秀樹、佐多徹太郎、William W Hall：HTLV-1 Tax タンパク質はキャリア非依存性に核移行する 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 3) 伊波英克、川口 晶、田口慎也、川島太郎、

廣瀬仁志、池辺詠美、村上真弓、田中勇悦、澤 洋文、佐多徹太郎、後藤和代、西園 晃、Jeang Kuan-The, Hall William, 長谷川秀樹：水溶性ゲルダナマイシン 17-DMAG による Tax 誘導性ガン化シグナルの遮断 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)

- 4) 西條政幸、網 康至、須崎百合子、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、飯塚愛恵、酒井宏治、佐多徹太郎、倉根一郎、森川 茂：高病原性コンゴ盆地型サル痘ウイルス(MPXV)と低病原性西アフリカ型 MPXV 感染症の診断 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 5) 飛梅 実、長谷川秀樹、片野晴隆、佐藤由子、中島典子、佐多徹太郎：狂犬病ウイルスのヒト生体内分布 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 6) 山本典生、一戸猛志、長谷川秀樹、佐藤由子、永田典代、市野瀬志津子、吉仲由之、若林一夫、山名英明、本池紘一、田中千春、佐藤人美、山本陽子、佐多徹太郎、小田切孝人、田代真人、伊藤壽啓、大槻公一、山本直樹：ドロマイトセラミックによる H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスと SARS コロナウイルスの不活性化 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 7) 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川 茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲郎、田代真人、田口文広：高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DI<sub>5</sub> の組換え SARS ワクチンとしての検討 第 55 回日本ウイルス学会学術集会(2007 年 10 月札幌)
- 8) 小田切孝人、小淵正次、影山 努、板村繁之、今井正樹、二宮 愛、氏家 誠、田代真人：2006/07 シーズンのインフルエンザ流行株と平成 19 年度のワクチン株 第 55 回日本ウイルス学会・総会、札幌、2007 年 10 月
- 9) 川上千春、小淵正次、七種美和子、野口有

- 三、小田切孝人、田代真人：インフルエンザ市中流行株における NA 阻害薬耐性 A 型ウイルスの解析 第 55 回日本ウイルス学会・総会、札幌、2007 年 10 月
- 10) 影山 努、今井正樹、二宮 愛、氏家 誠、田代真人、小田切孝人：Real-time RT-PCR 法による H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルス核酸検出系の構築 第 55 回ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
- 11) 今井正樹、影山努、氏家 誠、納富継宣、峯川晴美、田代真人、小田切孝人：Lamp (loop-mediated isothermal amplification)法による H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルス遺伝子検出系の開発 II 第 55 回ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
- 12) 梶原将大、迫田義博、伊藤壽啓、高田礼人、伊藤公人、岸田典子、五十嵐学、磯田典和、曾田公輔、喜田 宏：動物インフルエンザのグローバルサーベイランスと全ての亜型ウイルスライブラリーの構築 第55回日本ウイルス学会学術集会 (2007年、札幌)
- 13) 三成健二、迫田義博、竹山夏実、土屋耕太郎、林志峰、喜田 宏：インフルエンザウイルスの非構造蛋白NS1の抗原性解析 第55回日本ウイルス学会学術集会 (2007年、札幌)
- 14) 吉田裕美、迫田義博、磯田典和、曾田公輔、高田礼人、喜田 宏：インフルエンザウイルス株および遺伝子ライブラリーの公開 第55回日本ウイルス学会学術集会 (2007年、札幌)
- 15) 磯田典和、津田祥美、迫田義博、喜田 宏 「インフルエンザウイルスの鶏胚に対する病原性を決定する因子の同定」 第 55 回日本ウイルス学会学術集会 (2007 年、札幌)
- 16) 田村慎一、長谷川秀樹、佐多徹太郎、倉田毅：経鼻インフルエンザワクチン開発研究におけるモデルマウスの役割 第 11 回日本ワクチン学会学術集会(2007 年 11 月横浜)
- 17) 長谷川秀樹、一戸猛志、田村慎一、板村繁之、小田切孝人、田代真人、佐多徹太郎、倉田 毅：2005/2006 シーズナルインフルエンザワクチンの経鼻接種による高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染の交叉防御効果の検討 第 11 回日本ワクチン学会学術集会(2007 年 11 月横浜)
- 18) 池野大介、来海和彦、工藤康博、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎：マウスにおけるプレパンデミックワクチンによるプライミング効果の検討 第 11 回日本ワクチン学会、横浜、2007 年 12 月
- 19) Isoda N, Soda K, Sakabe S, Kishida N, Sakoda Y, Kida H: Effect of inactivated avian influenza vaccine prepared from an apathogenic H5N1 reassortant virus generated between H5N2 and H7N1 isolates from migratory ducks in Asia on protection of chickens against challenge with highly pathogenic avian influenza virus strains. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 20) Kida H, Sakoda Y, Isoda N, Soda K, Kishida N: Library of influenza virus strains and genes for vaccine and diagnostic use as the preparedness for pandemics and Highly pathogenic avian influenza. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 21) Igarashi M, Ito K, Kida H, Takada A: Genetically destined potentials for N-linked glycosylation associated with antigenic changes of influenza virus hemagglutinin. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 22) Soda K, Sakoda Y, Kishida N, Isoda N,

- Minari K, Kida H: Does H9N2 avian influenza virus acquire high pathogenicity for chicken? Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 23) Sakoda Y, Isoda N, Soda K, Kishida N, Takada A, Sodnomdarjar R and Kida H: "Characterization of H5 avian influenza virus isolates in Asia", Toronto, Canada, Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 24) 曾田公輔、岸田典子、磯田典和、三成健二、迫田義博、喜田 宏：H9N2インフルエンザウイルスはニワトリに対する病原性を獲得するか？ 第143回日本獣医学会学術集会（2007年、つくば）
- 25) 田口文広、氏家 誠：SARS コロナウイルススパイク(S)蛋白の Heptad Repeat(HR)由来 Peptide による細胞表面からのウイルス侵入の抑制 平成 19 年度科研費特定領域「感染現象のマトリックス」第4回全体会議、2008年1月
- 26) 藤井信孝、大石真也、西川祐輝、渡部 毅、大野章浩、氏家 誠、田口文広、児玉栄一、松岡雅雄：ケミカルバイオロジーを基盤とする新興・再興ウイルス侵入阻害剤の開発研究 第4回ケミカルバイオロジーシンポジウム、2008年2月
- 27) 長谷川秀樹：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発 第145回日本獣医学会学術集会(2008年3月相模原市)
- 28) Kawaguchi A, Orba Y, Sawa H, Sata T, Hall WW, Hasegawa H: Adult T cell leukemia/lymphoma(ATLL): Exploitation of transgenic mouse model to understand disease pathogenesis and for the development of rational therapeutics. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology 21<sup>st</sup>-25<sup>th</sup> May 2008, Hakone.
- 29) 長谷川秀樹、一戸猛志、相内 章、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：キノコ類菌糸体抽出物を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用とインフルエンザウイルスの感染防御。第56回日本ウイルス学会総会(岡山)2008年10月
- 30) 相内 章、一戸猛志、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：経鼻ワクチンにおける Dectin-1 リガンドによるアダプティブ効果の亢進 第56回日本ウイルス学会総会(岡山)2008年10月
- 31) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いた SARS 発症機序の解明と治療法の検討 第56回日本ウイルス学会総会(岡山)2008年10月
- 32) 池野大介、来海和彦、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎：BALB/cマウスを用いたパンデミックワクチン投与法の検討 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 33) 氏家 誠、小淵正次、影山 努、白倉雅之、岸田典子、島袋 梢、望月 菊、堀川博司、加藤裕美子、山田隆一、藤田信之、田代真人、小田切孝人：2007/08 シーズンに分離された H275Y マーカーをもつインフルエンザウイルス A/H1N1 オセルタミビル耐性株の国内発生状況 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 34) 川上千春、小淵正次、氏家 誠、七種美和子、野口有三、小田切孝人、田代真人：横浜市におけるオセルタミビル耐性 A/H1N1 型インフルエンザウイルスの解析 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 35) 小淵正次、氏家 誠、板村繁之、影山 努、白倉雅之、原田勇一、岸田典子、堀川博司、加藤裕美子、細山 哲、原田健史、矢代 勲、山田隆一、藤田信之、小田切孝人、田代真人：2007/08 シーズンのインフルエンザ流行株と平成 20 年度のワクチン株 第56