

であると考える。

<参考文献>

1) ODF (ISO/IEC 26300:2006)

[http://www.iso.org/iso/iso\\_catalogue/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=43485](http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=43485)

2) OOXML (ISO/IEC 29500:2008)

<http://www.iso.org/iso/pressrelease.htm?refid=Ref1181>

3) ECMA-376

<http://www.ecma-international.org/publications/standards/Ecma-376.htm>

4) Office's Support for ISO/IEC 29500 Strict (MSDN Blogs)

<http://blogs.msdn.com/b/dmahugh/archive/2010/04/06/office-s-support-for-iso-iec-29500-strict.aspx>

5) OOXML BRM 報告書

<http://www.itscj.ipsj.or.jp/report/BRM-OOXML/reportBody-V2.htm>

6) Microsoft Office 2010 での OpenDocument 形式のサポート

[http://office.microsoft.com/ja-jp/word-help/HA101878944.aspx#\\_Toc262565053](http://office.microsoft.com/ja-jp/word-help/HA101878944.aspx#_Toc262565053)

7) Microsoft Expands List of Formats Supported in Microsoft Office (Microsoft News Center)

<http://www.microsoft.com/Presspass/press/2008/may08/05-21ExpandedFormatsPR.msp>

8) OpenDocument をサポートするアプリケーションの一覧

<http://ja.wikipedia.org/wiki/OpenDocument> をサポートするアプリケーションの一覧

9) 自治体に広がる OpenOffice.org (ITPro 2010.8.26)

<http://itpro.nikkeibp.co.jp/article/Watcher/20100824/351416/>

10) OpenOffice.org (オープンオフィス ドット オルグ) の導入について (山形県 2011.2.1)

[http://www.pref.yamagata.jp/ou/somu/020051/openoffice\\_dounyu.html](http://www.pref.yamagata.jp/ou/somu/020051/openoffice_dounyu.html)

表1 プレゼンテーション・ファイルの種類

OS	ソフト	バージョン	ファイル形式	例数	割合
Windows	PowerPoint	2010	.pptx	4	11
			.ppt	1	3
		2007	.pptx	11	29
			.ppt	8	21
		2003	.pptx	1	3
			.ppt	5	13
不明	.ppt	1	3		
Macintosh	PowerPoint	2011	.pptx	1	3
		2008	.pptx	1	3
			.ppt	3	8
		2004	.ppt	1	3
	Keynote	'09	.key	1	3
合計				38	100

表2 ファイル形式

ファイル形式	例数	割合
OOXML transitional (.pptx)	18	47
PowerPoint独自(.ppt)	19	50
Keynote独自(.key)	1	3
	38	100







201028050A (別添) DVD(枚有り)

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

新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書 (別添)

平成22年度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  
研究成果の概要

研究代表者 桐生康生

平成23(2011)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  
「新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究」  
研究代表者：桐生康生（国立感染症研究所 企画調整主幹）  
平成22年度 総括・分担研究報告書（別添）  
「研究成果の概要」

平成22年度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の研究課題に関して、平成23年1月31日に開催された研究発表会及び中間・事後評価委員会資料（成果概要及びプレゼンテーション資料）をまとめた資料。

# 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究成果概要

## 目次

		開 始	終 了	頁	
		年 度	年 度		
<b>(1 年目)</b>					
信澤 枝里	新型インフルエンザ H1N1 のウイルスの病原性等の解析に関する研究	22	24	...	1
小林 信之	新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究	22	24	...	11
切替 照雄	新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究	22	24	...	17
石井 健	インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築	22	24	...	25
小田切孝人	地方自治体との連携による新型インフルエンザおよび高病原性インフルエンザ変異株、薬剤耐性株等の早期検出、検査診断系の改良および流行把握に関する研究	22	24	...	33
森川 茂	現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究	22	24	...	41
牧野 正彦	結核等抗酸菌感染症における生体防御及び抗菌制御を介した治療予防法の開発戦略	22	24	...	47
河野 茂	真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究	22	24	...	57
荻和 宏明	海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法等に関する研究	22	24	...	77
山田 章雄	ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究	22	24	...	83
木村 博一	重症呼吸器ウイルス感染症のサーベイランス・病態解明及び制御に関する研究	22	24	...	89
竹田 誠	早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究	22	24	...	101
生方 公子	重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究	22	24	...	107
河内 正治	高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究	22	24	...	115
清水 博之	エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究	22	24	...	123
丸井 英二	情報弱者等への配慮を含めた感染症に対する適切な情報提供・リスクコミュニケーションに関する研究	22	24	...	129
鈴木 哲朗	培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究	22	24	...	133
黒田 誠	抗菌剤治療により寛解する難治性炎症性腸疾患患者の網羅的細菌叢解析と病因・増悪因子細菌群の解明	22	24	...	139
西村 順裕	コクサッキーA16 型ウイルス特異的受容体の同定と機能解析	22	24	...	147
<b>(2 年目)</b>					
小野寺昭一	性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究	21	23	...	153
岡部 信彦	ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究	21	23	...	161
寺嶋 淳	食品由来感染症調査における分子疫学手法に関する研究	21	23	...	177
吉川 泰弘	動物由来感染症のリスク分析手法等に基づくリスク管理のあり方に関する研究	21	23	...	185
小林 睦生	節足動物が媒介する感染症への効果的な対策に関する総合的な研究	21	23	...	193
岸本 壽男	リケッチアを中心としたダニ媒介性細菌感染症の総合的対策に関する研究	21	23	...	199
向井 徹	ハンセン病の再発・再燃、難治症例に対する予防・診断・治療とハンセン病の啓発に関する研究	21	23	...	215

荒川 宜親	新型薬剤耐性菌等に関する研究	21	23	…	223
西條 政幸	臓器移植患者の予後および QOL の向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療に関する研究	21	23	…	239
森島 恒雄	インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく治療法、予防法の確立に関する研究	21	23	…	255
加藤 達夫	成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究	21	23	…	263
谷口 清州	国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能およびわが国の感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究	21	23	…	275
篠原 克明	病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証	21	23	…	285
加藤 誠也	結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究	21	23	…	295
大屋 賢司	動物由来クラミジアの自然界における存在様式の解明・比較ゲノム解析及び種特異的診断法の開発と実態調査	21	23	…	309
<b>(終了)</b>					
工藤宏一郎	我が国における一類感染症の患者発生時の臨床的対応に関する研究	20	22	…	319
廣田 良夫	インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究	20	22	…	329
高崎 智彦	我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究	20	22	…	339
山口 一成	本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策	20	22	…	359
田代 真人	新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価および大流行に対する事前準備と緊急対応に関する研究	20	22	…	369
佐多徹太郎	テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発とその評価法の確立に関わる研究	20	22	…	379
押谷 仁	新型インフルエンザ大流行時の公衆衛生対策に関する研究	20	22	…	387
原口 義座	新型インフルエンザの大流行に備えた訓練に関する研究	20	22	…	395
杉山 和良	バイオリスク管理の包括的強化及び必要な教材等の開発と実践の評価に関する研究	20	22	…	407
小林 和夫	持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究	20	22	…	417
石川 信克	罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究	20	22	…	429
宮崎 義継	COPD 等における難治性感染症の病態把握等に関する研究	20	22	…	439
渡邊 治雄	アジアに研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークに強化に関する研究	20	22	…	453
岡田 全司	輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究	20	22	…	463
倉根 一郎	地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究	20	22	…	477
野崎 智義	顧みられない病気に関する研究	20	22	…	483
菅又 昌実	感染症情報国民コールセンター設置と実施に関する研究	20	22	…	493
多屋 馨子	予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究	20	22	…	503
角田 慎一	有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した新規アジュバントシステムの開発	20	22	…	517
岡 智一郎	ノロウイルス、サポウイルス感染症制御方法開発のためのウイルス増殖系の構築	22	22	…	527
桐生 康生	新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究	20	22	…	537
(H22.8~変更)					
田代 真人	細胞培養系を用いた新型インフルエンザワクチンの開発研究	21	22	…	549
庵原 俊昭	沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究	22	22	…	561



# 1 年目研究課題



## 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新型インフルエンザH1N1のウイルスの病原性等の解析に関する研究  
(22180201)

課題番号：H22-新興-一般-001

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：信澤枝里

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：インフルエンザウイルス研究センター

職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 25,000,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザウイルス 2009H1N1pdm(新型ウイルス)の感染病態は、従来の季節性とは異なるが、特に重症例における病態は、季節性のインフルエンザウイルスと異なる点が多く、その病原性を動物実験により調べる必要がある。
- (2) 新型ウイルスの受容体認識と病原性との関連性に関する詳細な情報は明らかにされておらず、感染組織上の受容体構造とウイルスの受容体特異性との関連を明らかにする必要がある。
- (3) 新型ウイルス HA の抗原構造(エピトープ構造)の詳細な情報はない。
- (4) 新型ウイルスに対するヒトの免疫応答の詳細は、把握できていない。
- (5) 新型ウイルスの病原性、抗原性に関与するアミノ酸残基レベルでの詳細な情報は少ない。計算機実験により重要なアミノ酸残基の推定が、必要である。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) インフルエンザのモデル動物としてフェレットを用い米国での分離株と国内分離株を用いその病原性を調べる事を目的とした。
- (2) 新型ウイルスの受容体特異性とヒトの感染組織における受容体構造の詳細を明らかにし、重症化との関連を検討する。
- (3) 新型ウイルス HA の抗原領域地図を作製し、今後の抗原変異の基盤情報として用いる。
- (4) 新型ウイルス感染、ワクチン接種により個々人の血中に産生される抗体の量的、質的相違および、年齢との関連性を明らかにし、今後のワクチン開発に役立てる。
- (5) 新型ウイルス感染あるいはワクチンが誘導するヒト抗体のエピトープ構造を明らかにする。
- (6) 新型ウイルス HA が、抗体あるいは受容体と結合する際に関わるアミノ酸残基の重要度の予測を行う。

### Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者(信澤枝里)

- (1) 新型ウイルスの受容体特異性左右する HA 上のアミノ酸残基の特定を行った。アミノ酸変異が受容体特異性に及ぼす影響を確認する糖鎖アレイ系の開発を開始した。
- (2) ヒトの感染組織における受容体構造の解析を剖検検体の入手とともに開始した。
- (3) ヒト血清が認識する HA 上の抗原領域を同定するための結合実験系を確立した。
- (4) ヒトの新型ウイルスに対する免疫応答の解析を血清抗体及び抗体遺伝子を用いて行うための医療機関等とのネットワークを作り、来年度の課題遂行の準備を行った。

・研究分担者(長谷川秀樹)

- (1) Influenza virus A/(H1N1) pdm California/7、Narita/1 株は共にフェレットに対して高い感染性が有り、体重減少、体温上昇、呼吸器症状を呈した。また動物モデルにおいて細気管支周囲を主座とする炎症反応が認められ、Narita/1 株では炎症が肺胞に及ぶ事が明らかとなった。
- (2) 更に個体によっては Influenza virus A/(H1N1) pdm 高度な好酸球の浸潤が認められヒトでの喘息の悪化の病態を反映している事が示唆された。

・研究分担者(高橋宜聖)

- (1) マウスモノクローナル抗体を作製し、in vitro 中和活性を解析した。
- (2) 新型インフルエンザウイルスに結合するヒト記憶 B 細胞の分離技術を開発した。
- (3) 記憶 B 細胞 1 個から、抗体遺伝子を増幅することに成功した。

・研究分担者(高下恵美)

- (1) 抗体の結合能を測定するための HA 単独発現系を構築し、HA1/HA2 それぞれを新型ウイルス及び WSN 株由来としたキメラ HA を発現させ、血清選択に用いた。
- (2) ヒト血清中の新型ウイルスに対する中和抗体(抗 NA 抗体)の測定系の確立を開始した。

・研究分担者(中内美名)

新型インフルエンザワクチン接種者のペア血清約90名分用いて、新型ウイルスHAのHA1領域に特異的に結合する血清をスクリーニングし特異的に結合するヒト血清を選択した。その結果、51名の血清抗体は、新型ウイルスHA1領域に特異的に結合した。

・研究分担者(西村秀一)

- (1) 小児、健常若年成人で新型インフルエンザに感染した人たちの血清を収集し、赤血球凝集阻止法にて、抗体獲得の有無とその程度をしらべ、さらにそれらの一部については中和法や放射免疫沈降法による解析も行なった。
- (2) 新型インフルエンザワクチン接種を受けた小児、健常若年成人、中高年を含む一般成人ならびに重症の心身障害を持った入院患者の血清を収集し、新型ならびに季節性インフルエンザに対する抗体反応を調べた。

・ 研究分担者(田中成典)

- (1) HA とヒト型・トリ型レセプターの複合体構造で、HA の 190, 225, 226 番目のアミノ酸に対し、変異の導入とアラニン・スキャニングの計算機実験によって、アミノ酸残基の重要性を定量化。
- (2) 新型 HA と糖鎖レセプターとの相互作用解析を FMO 法により行い、ヒト型レセプターとの結合における Lys145 の重要性を解明。
- (3) 新型ウイルスに近い 1918 年ヒト抗体と過去の HA subtypes の複合体構造で、結合特異性に関する計算値と実験値との整合性を確認。

・ 研究分担者(松寄葉子)

- (1) 単一抗体 19 種類のうち 3 種類のモノクローナル抗体に対するエスケープ変異株を各 10 株ずつ採取し、変異株 19 株のアミノ酸置換部位を同定した。
- (2) このうち 18 株のアミノ酸置換部位は HA 蛋白の 171 番目から 174 番目にあり、Sa 領域に相当し、1 株のアミノ酸置換部位は 211 番目にあり、Sb 領域に相当した。

#### IV. 23~24 年度の課題

- (1) 基礎疾患を持つモデル動物での H1N1pdm ウイルス感染時の病態の変化をみる。
- (2) 従来の季節性インフルエンザとの病原性、特に重症化要因の違いを明らかにする
- (3) ヒト組織上に存在するインフルエンザウイルス受容体構造を明らかにし、ウイルスの受容体特異性との関連を考慮し、重症化との関連を検討する。
- (4) 新型ウイルス感染者、ワクチン接種者の血清抗体が認識する抗原領域を明らかにする。年齢、過去の罹患歴、過去のワクチン歴により抗体産生や、抗体が結合する抗原領域に相違があるのかを解析する。
- (5) 新型インフルエンザワクチン接種者と新型ウイルス罹患者の末梢血から、新型ウイルス HA に特異的な記憶 B 細胞を分離したのち、個々の記憶 B 細胞が発現する抗体遺伝子をクローニングし、モノクローナル抗体を作製する。
- (6) 16 種類のマウスモノクローナル抗体に対するエスケープ変異株を採取し、アミノ酸置換部位の同定を行う。
- (5) 各モノクローナル抗体と過去の季節性ウイルス HIHA との反応性を調べ、新型ウイルス HA と季節性ウイルス HA とのエピトープ構造の類似性を検討する。
- (6) 新型ウイルス感染者血清とエスケープ変異株との反応性から、ヒト抗体が認識するエピトープの同定を行う。
- (7) 新型ウイルス感染、ワクチン接種により惹起された中和抗体中の抗 NA 抗体および HI 活性のない中和抗体の同定と意義付けを行う。
- (8) HA-抗体複合体の結晶構造解析により、HA と抗体との結合に関与するアミノ酸残基を特定する。
- (9) 新型 HA とヒト抗体との複合体構造の解析から、抗体との結合が弱く変異が起りやすい残基を計算機実験で予測する。実際の(8)の結晶構造解析の結果をもとに抗体との結合能の強弱を推定し、変異が起りやすい残基を予測する。



- (10) HA-糖鎖複合体の結晶構造解析により、HA と糖鎖との結合に関与するアミノ酸残基を特定する。
- (11) (10)の結果をもとに新型 HA-糖鎖との結合に関与する重要なアミノ酸残基、特に受容体特異性に関与する残基の推定を計算機実験で行う。

## **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 新型インフルエンザワクチンの安全性試験の為の基礎データ収集。
- (2) 重症化予防策への貢献
- (3) 新型ウイルス抗原変異予測を可能とする情報を提供し、ワクチン株開発に資する。
- (3) ワクチン接種対象者のワクチン接種歴、感染歴の違いによる接種の必要性を判断する情報を提供できる。
- (4) ワクチン接種で、従来の抗体価のなかなか上がらない、いわゆるノンレスポonderへの免疫賦与の施策に貢献する。

## **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

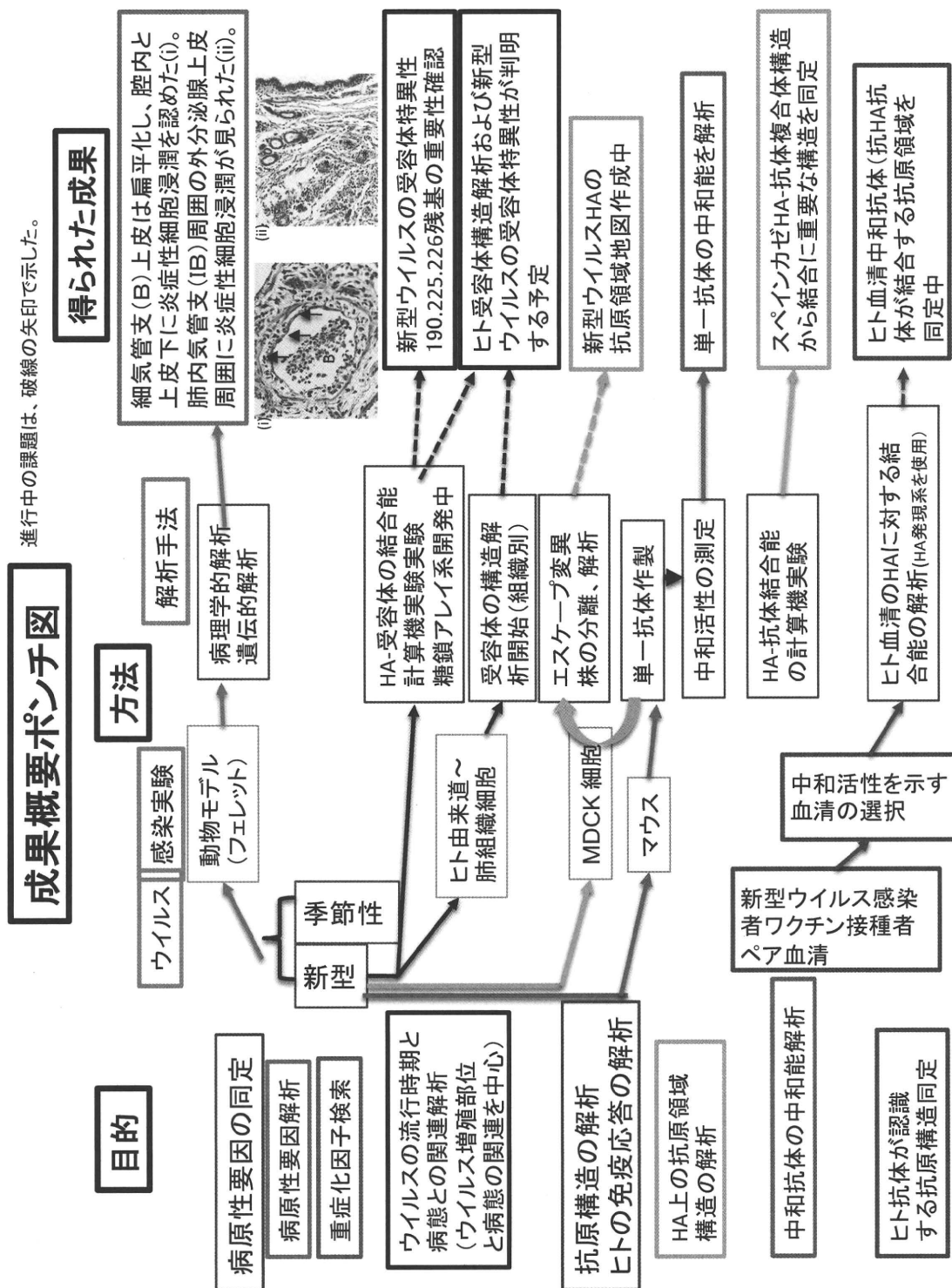
※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※ 執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

当該研究費において行った研究で、発表したものは、まだありません。

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1983年～1989年：東京大学医科学研究所・ウイルス学  
1989年～1990年：東京都臨床医学総合研究所・微生物学  
1990年～1991年：国立公衆衛生院・微生物学  
1991年～2009年：名古屋市立大学大学院・医学研究科・ウイルス学  
1992年～1993年：St. Jude Children's Research Hospital Dept. of Virology

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

中島捷久 (当時、東京大学医科学研究所、名古屋市立大学大学院)  
中島節子 (当時、国立公衆衛生院)  
鈴木康夫 (当時、静岡県立大学)  
大西俊一 (当時、京都大学)  
野本明男 (当時、東京都臨床医学総合研究所)  
河岡義裕 (当時、St. Jude Children's Research Hospital)

### ・主な研究課題

インフルエンザウイルスの遺伝子進化系統解析  
インフルエンザウイルスHAの亜型系統解析  
インフルエンザウイルスのHAのエピトープ解析  
インフルエンザウイルスの受容体結合能の解析  
インフルエンザウイルスの宿主特異性の解析  
インフルエンザウイルスHAの膜融合能の解析  
インフルエンザウイルスの分子疫学  
インフルエンザウイルスの抗原変異解析  
インフルエンザウイルスの変異率の解析

### ・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1: Yano T, Nobusawa E, Nagy A, Nakajima S, Nakajima K. Effects of single-point amino acid substitutions on the structure and function neuraminidase proteins in influenza A virus. *Microbiol Immunol.* 2008 Apr;52(4):216-23.

2: Isaka M, Zhao Y, Nobusawa E, Nakajima S, Nakajima K, Yasuda Y, Matsui H, Hasegawa T, Maeyama J, Morokuma K, Ohkuma K, Tochikubo K. Protective effect of nasal immunization of influenza virus hemagglutinin with recombinant cholera toxin B subunit as a mucosal adjuvant in mice. *Microbiol Immunol.* 2008 Feb;52(2):55-63.

3: Nakajima S, Nakajima K, Nobusawa E, Zhao J, Tanaka S, Fukuzawa K. Comparison



- of epitope structures of H3HAs through protein modeling of influenza A virus hemagglutinin: mechanism for selection of antigenic variants in the presence of a monoclonal antibody. *Microbiol Immunol.* 2007;51(12):1179-87.
- 4: Ujike M, Nakajima K, Nobusawa E. A point mutation at the C terminus of the cytoplasmic domain of influenza B virus haemagglutinin inhibits syncytium formation. *J Gen Virol.* 2006 Jun;87(Pt 6):1669-76.
- 5: Nakajima K, Nobusawa E, Nakajima S. [Accumulation of amino acid substitutions promotes irreversible structural changes in the hemagglutinin of human influenza AH3 virus during evolution]. *Uirusu.* 2006 Jun;56(1):91-8. Review. Japanese.
- 6: Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J Virol.* 2006 Apr;80(7):3675-8. PubMed PMID: 16537638
- 7: Nakajima K, Nobusawa E, Nagy A, Nakajima S. Accumulation of amino acid substitutions promotes irreversible structural changes in the hemagglutinin of human influenza AH3 virus during evolution. *J Virol.* 2005 May;79(10):6472-7.
- 8: Ujike M, Nakajima K, Nobusawa E. Influence of additional acylation site(s) of influenza B virus hemagglutinin on syncytium formation. *Microbiol Immunol.* 2005;49(4):355-9.
- 9: Ujike M, Nakajima K, Nobusawa E. Influence of acylation sites of influenza B virus hemagglutinin on fusion pore formation and dilation. *J Virol.* 2004 Nov;78(21):11536-43.
- 10: Sato K, Morishita T, Nobusawa E, Tonegawa K, Sakae K, Nakajima S, Nakajima K. Amino-acid change on the antigenic region B1 of H3 haemagglutinin may be a trigger for the emergence of drift strain of influenza A virus. *Epidemiol Infect.* 2004 Jun;132(3):399-406.
- 11: Nakajima K, Nobusawa E, Tonegawa K, Nakajima S. Restriction of amino acid change in influenza A virus H3HA: comparison of amino acid changes observed in nature and in vitro. *J Virol.* 2003 Sep;77(18):10088-98.
- 12: Tonegawa K, Nobusawa E, Nakajima K, Kato T, Kutsuna T, Kuroda K, Shibata T, Harada Y, Nakamura A, Itoh M. Analysis of epitope recognition of antibodies induced by DNA immunization against hemagglutinin protein of influenza A virus. *Vaccine.* 2003 Jul 4;21(23):3118-25.
- 13: Luo C, Nobusawa E, Nakajima K. Analysis of the desialidation process of the haemagglutinin protein of influenza B virus: the host-dependent desialidation step. *J Gen Virol.* 2002 Jul;83(Pt 7):1729-34.
- 14: Nobusawa E, Ishihara H, Morishita T, Sato K, Nakajima K. Change in receptor-binding specificity of recent human influenza A viruses (H3N2): a single amino acid change in hemagglutinin altered its recognition of sialyloligosaccharides. *Virology.* 2000 Dec 20;278(2):587-96.

- 15: Sato K, Morishita T, Nobusawa E, Suzuki Y, Miyazaki Y, Fukui Y, Suzuki S, Nakajima K. Surveillance of influenza viruses isolated from travellers at Nagoya International Airport. *Epidemiol Infect.* 2000 Jun;124(3):507-14.
- 16: Luo C, Nobusawa E, Nakajima K. An analysis of the role of neuraminidase in the receptor-binding activity of influenza B virus: the inhibitory effect of Zanamivir on haemadsorption. *J Gen Virol.* 1999 Nov;80 ( Pt 11):2969-76.
- 17: Luo C, Morishita T, Satou K, Tateno Y, Nakajima K, Nobusawa E. Evolutionary pattern of influenza B viruses based on the HA and NS genes during 1940 to 1999: origin of the NS genes after 1997. *Arch Virol.* 1999;144(10):1881-91.
- 18: Blaney JE Jr, Nobusawa E, Brehm MA, Bonneau RH, Mylin LM, Fu TM, Kawaoka Y, Tevethia SS. Immunization with a single major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T-lymphocyte recognition epitope of herpes simplex virus type 2 confers protective immunity. *J Virol.* 1998 Dec;72(12):9567-74.
- 19: Tong N, Nobusawa E, Morishita M, Nakajima S, Nakajima K. M protein correlates with the receptor-binding specificity of haemagglutinin protein of reassortant influenza A (H1N1) virus. *J Gen Virol.* 1998 Oct;79 ( Pt 10):2425-34.
- 20: Morishita T, Nobusawa E, Luo S, Sato K, Nakajima S, Nakajima K. Analysis of the host-specific haemagglutination of influenza A(H1N1) viruses isolated in the 1995/6 season. *Epidemiol Infect.* 1997 Dec;119(3):327-34.
- 21: Takahashi M, Yamada T, Nakanishi K, Fujita K, Nakajima K, Nobusawa E, Yamamoto T, Kato T, Okada H. Influenza a virus infection of primary cultured cells from rat fetal brain. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997 Apr;3(2):97-102.
- 22: Morishita T, Nobusawa E, Nakajima K, Nakajima S. Studies on the molecular basis for loss of the ability of recent influenza A (H1N1) virus strains to agglutinate chicken erythrocytes. *J Gen Virol.* 1996 Oct;77 ( Pt 10):2499-506.
- 23: Nobusawa E, Hishida R, Murata M, Kawasaki K, Ohnishi S, Nakajima K. The role of acidic residues in the "fusion segment" of influenza A virus hemagglutinin in low-pH-dependent membrane fusion. *Arch Virol.* 1995;140(5):865-75.
- 24: Nobusawa E, Aoyama T, Kato H, Suzuki Y, Tateno Y, Nakajima K. Comparison of complete amino acid sequences and receptor-binding properties among 13 serotypes of hemagglutinins of influenza A viruses. *Virology.* 1991 Jun;182(2):475-85.
- 25: Nakajima K, Nobusawa E, Ogawa T, Nakajima S. Evolution of the NS genes of the influenza A viruses. I. The genetic relatedness of the NS genes of animal influenza viruses. *Virus Genes.* 1990 Jun;4(1):5-13.
- 26: Nobusawa E, Nakajima K. Amino acid substitution at position 226 of the hemagglutinin molecule of influenza (H1N1) virus affects receptor binding activity but not fusion activity. *Virology.* 1988 Nov;167(1):8-14.
- 27: Nakajima K, Nobusawa E, Nakajima S. Evolution of the NS genes of the

influenza A viruses. II. Characteristics of the amino acid changes in the NS1 proteins of the influenza A viruses. *Virus Genes*. 1990 Jun;4(1):15-26.

28: Nobusawa E, Nakajima K, Nakajima S. Determination of the epitope 264 on the hemagglutinin molecule of influenza H1N1 virus by site-specific mutagenesis. *Virology*. 1987 Jul;159(1):10-9.

29: Nakajima K, Nobusawa E, Ogawa T, Nakajima S. Genetic divergence of the NS genes of avian influenza viruses. *Virology*. 1987 Jun;158(2):465-8.

30: Suzuki Y, Nagao Y, Kato H, Matsumoto M, Nerome K, Nakajima K, Nobusawa E. Human influenza A virus hemagglutinin distinguishes sialyloligosaccharides in membrane-associated gangliosides as its receptor which mediates the adsorption and fusion processes of virus infection. Specificity for oligosaccharides and sialic acids and the sequence to which sialic acid is attached. *J Biol Chem*. 1986 Dec 25;261(36):17057-61. PubMed PMID: 3782153.



## 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新型インフルエンザ H1N1 の病態把握、重症化の要因の解明に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-002

予定期間：H22 年度から H24 年度まで

研究代表者：小林 信之

所属研究機関：国立国際医療研究センター病院

所属部局：呼吸器内科

職名：医長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 20,800,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザの症状や重症度など臨床的、疫学的特徴は明らかでない。
- (2) 重症新型インフルエンザ肺炎の病態・病理および治療法については明らかでない。
- (3) 新型インフルエンザによる喘息の増悪に関しては明らかでない。
- (4) 新型インフルエンザの遺伝子解析や系統、薬剤耐性についての正確な情報が不足している。
- (5) 抗インフルエンザ薬の有効性、薬剤投与後のウイルス消失率、耐性例の症状などは不明。
- (6) 新型インフルエンザ心筋炎の発症率、病態、危険因子、治療法は確立されていない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 季節性インフルエンザと比較し、新型インフルエンザの臨床的、疫学的な特徴を明らかにする。
- (2) 新型インフルエンザのウイルス系統および薬剤耐性株の出現状況を明らかにする。
- (3) 抗インフルエンザ薬の年齢層別の有効性をリアルタイムモニターにより解析。
- (4) 重症新型インフルエンザ肺炎の臨床・病理学的検討を行い、重症化要因を解明。
- (5) 新型インフルエンザによる喘息の発症、増悪の実態、その重症化因子を明らかにする。
- (6) 新型インフルエンザ心筋炎の病態、合併率、重症度、致死率を明らかにして治療法を確立。

### III. 1 年間の研究成果

#### ・研究代表者(小林信之)

- (1) 小児の新型インフルエンザ合併喘息のうち初発例は 34%、すべてアレルギー素因あり。
- (2) 新型インフルエンザの罹患が小児における気管支喘息の発症につながる可能性を示唆。
- (3) 新型インフルエンザにより重篤となる喘息例はみられず。

#### ・研究分担者(工藤宏一郎)

- (1) メキシコ国立呼吸器疾患センター(INER)に入院したパンデミック(H1N1)2009 感染確定例のうち、重症肺炎の主な基礎疾患は、肥満、高血圧、アルコール依存、喫煙。
- (2) 重篤化要因として、受診・治療の「遅れ」、低所得など社会経済的因子が関与。
- (3) INER の死亡例における剖検肺の病理解析では、主要病態は diffuse alveolar damage。

・研究分担者（泉 信有）

- (1) 重症新型インフルエンザ肺炎の治療法（ポリミキシンB固定化カラムを用いた血液浄化療法：PMX-DHP）の導入につき、INER（メキシコ）と交渉開始。
- (2) INERの感染確定442例のうち喘息の合併率は10%、重篤例は認めず。

・研究分担者（齋藤玲子）

- (1) 2009-2010年に流行した新型インフルエンザのうち、5-6月に神戸・大阪で流行した株はClade 1（メキシコ系）、日本各地で採取した8月以降に流行した株はClade 2（ニューヨーク系）。
- (2) 抗インフルエンザ剤投薬前に採取した新型インフルエンザ622件にオセルタミビル耐性株（ノイラミニダーゼ蛋白274位Hys→Tyr）は検出されず。ザナミビル耐性は出現せず。
- (3) 罹患者の83.3%は19才未満。過去1年間のA型罹患者は18才以下で9.5%、18才超では0%。

・研究分担者（河合直樹）

- (1) 一般外来における新型インフルエンザの重症度は、季節性と同程度、あるいは若干軽症。
- (2) 抗インフルエンザ薬はいずれの年齢層でも、ソ連型（オセルタミビル感受性）より有効性は高かった。ザナミビルは全てのH1N1、全ての年齢層に対して有効。
- (3) 治療開始後のウイルス残存率はオセルタミビル感受性ソ連型よりも高い傾向（とくに小児）。
- (4) 薬剤投与前のオセルタミビル耐性（H275Y変異）の頻度は約1%。

・研究分担者（浮村 聡）

- (1) 新型インフルエンザ(H1N1)による心筋炎は15例報告され、そのうち10例が体外補助循環を必要とした（8例が救命、2例が死亡）。6例は心筋生検により確定診断。
- (2) 新型インフルエンザ心筋炎の前向き全国観察研究のプロトコールを作成し倫理委員会で承認。

#### **IV. 23～24年度の課題**

- (1) 22-24年度のインフルエンザ重症肺炎の臨床像について21年度と比較検討し、インフルエンザ肺炎の重症化因子を明らかにする。重症肺炎回復例のフォローアップ臨床情報を解析。
- (2) 23-24年度のインフルエンザによる喘息発症・増悪とその後の経過について検討。
- (3) 重症新型インフルエンザ肺炎の血液浄化療法（PMX-DHP）の有用性について検討。
- (4) 23-24年度に流行するインフルエンザのウイルス系統および薬剤耐性の出現状況を調査。
- (5) オセルタミビル、リレンザの他、新しい抗インフルエンザ薬（ペラミビル、ラニナミビル）の年齢層別の有効性、さらに薬剤投与後のウイルス残存率について検討。
- (6) 前向き研究により心筋炎の合併率、早期診断法、危険因子、病理、補助循環の適応について検討。

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) インフルエンザ肺炎および心筋炎の診断・治療マニュアルの作成。
- (2) 年度毎に、抗インフルエンザ薬の有効性、薬剤耐性株の出現状況などの最新の情報を提供。

- (3) 一般臨床医向けの新型インフルエンザ診療マニュアルを作成。
- (4) インフルエンザ重症化因子の解明、効果的な治療法の開発・確立により医療費節減。

## **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

工藤宏一郎

- (1) 工藤宏一郎. パンデミック (H1N1) 2009 の 2009—2010 流行の総括と得た教訓. 内科. 106(5):773-780, 2010.
- (2) 工藤宏一郎, 間辺利江. これからのインフルエンザ対策—インフルエンザの臨床. 臨床と微生物. 37:507-513, 2010.
- (3) 間辺利江, 工藤宏一郎. 新型インフルエンザの重症化についての社会的インパクト. Progress in Medicine. 30:2303-2308, 2010.

泉 信有

- (1) 泉 信有, 間辺利江, 高崎 仁, 工藤宏一郎. 新型インフルエンザの重症化症例の実態. Progress in Medicine. 30:2295-2302, 2010.

齋藤玲子

- (1) 齋藤玲子, 鈴木康司, 田村 務, 鈴木 宏. 新型インフルエンザ (パンデミック H1N1 2009) の教訓と今後の対策. 新型インフルエンザに対する抗インフルエンザ剤と耐性. Progress in Medicine. 30:2315-2319, 2010.

河合直樹

- (1) 河合直樹, 前田哲也, 松浦伸郎, 山内 知, 田中 治, 岩城紀男, 池松秀之, 西村美香, 柏木征三郎. 新型インフルエンザ H1N1 の症状と治療. インフルエンザ 11:253-258, 2010.
- (2) 柏木征三郎, 岩城紀男監修. 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之著. インフルエンザ診療マニュアル (2010—2011 年版). 一般社団法人日本臨床内科医会・インフルエンザ研究班編. 2010 年 10 月.
- (3) Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsuura S, Maeda T, Yamauchi S, Hirotsu N, Nishimura M, Iwaki N, Kashiwagi S. Comparison of the Clinical Symptoms and the Effectiveness of Neuraminidase Inhibitors for Patients with Pandemic Influenza H1N1 2009 or Seasonal H1N1 Influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 Seasons. J Infect Chemother. (in press)
- (4) 河合直樹, 岩城紀男, 池松秀之, 柏木征三郎. 新型インフルエンザ A H 1 N 1 の治療・成人. 臨床と研究 2010. (印刷中)

浮村 聡

- (1) A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. ; Ukimura A, Izumi T, Matsumori A; Clinical Research Committee on Myocarditis Associated with 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan organized by Japanese Circulation Society. Circ J. Oct;74(10):2193-9, 2010.
- (2) インフルエンザ A (H1N1) 心筋炎 ; 浮村 聡, 神崎裕美子, 出口寛文 ; 総合臨床 第 59 巻第 8 号 1776-1781, 2010.