

- CROSS - PROTECTION AGAINST 2009 PANDEMIC INFLUENZA VIRUS INFECTION, XV International Congress of Virology, Sep2011 Sapporo
- 20) Elly van Riet, A. Ainai, Ito R, Asanuma H, Suzuki T, Tanimoto T, Odagiri T, Tamura S, Sata T, Tashiro M, Hasegawa H. "INFLUENZA SPECIFIC IGA PRODUCING" SERUM MEMORY B CELLS CORRELATE TO PROTECTIVE ANTIBODIES IN THE SERUM AS WELL AS LOCAL IGA RESPONSES, XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 21) Ito R, A Ainai, Asanuma H, Suzuki T, Chiba J, Tamura S, Tashiro M, Tetsutaro Sata, Hasegawa H. ANALYSIS OF THE IMMUNE RESPONSES AFTER INTRANASAL BOOSTER INFLUENZA VACCINE WITH HETEROLOGOUS VIRUS PRIMING XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 22) Hasegawa H, Ainai A, Elly van Riet, Suzuki T, Ito R, Tanimoto T, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Tamura S. INTRANASAL ADMINISTRATION OF AN INACTIVATED WHOLE - VIRION INFLUENZA VACCINE EFFECTIVELY INDUCES THE NEUTRALIZING ANTIBODIES BOTH IN THE SERUM AND THE NASAL WASH IN HUMAN XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 23) Asanuma H, Nakauchi M, Sato K, Nobusawa E, Ainai A, Yamamoto N, Konomi N, Hasegawa H, Tashiro M. COMPARISON OF INFLUENZA A/H1N1 PDM 09 VACCINE PRODUCTIONS IN EGGS VERSUS CELL CULTURES AND THE PROTECTIVE IMMUNE RESPONSES INDUCE IN MICE XV International Congress of Virology, Sep2011 Sapporo
- 24) Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Hasegawa H. ROLE OF THE N-TERMINAL REGION OF THE PA SUBUNIT IN NUCLEAR IMPORT AND ASSEMBLY OF INFLUENZA A VIRUS RNA POLYMERASE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 25) Yamazaki T, Teshima Y, Ninomiya D, Nagashima M, Arai Y, Fujimoto A, Ainai A, Hasegawa H, Chiba J. PASSIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST INFLUENZA VIRUS INFECTION USING THE EXPRESSION OF NEUTRALIZING ANTI-HEMAGGLUTININ MONOCLONAL ANTIBODIES FROM PLASMIDS BY HYDRODYNAMICS-BASED PROCEDURE XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 26) Iha H, Ikebe E, Kawaguchi A, Taguchi S, Nishizono A, Tanaka Y, Sawa H, Ogata M, Hori M, Fujisawa J, Hasegawa H. MOLECULAR CHAPERON INHIBITOR - BASED TREATMENT AGAINST ATL : ITS IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 27) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Yoshikawa N, Hasegawa H, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurane I, Morikawa S. IMMUNE RESPONSES AGAINST EEV AND IMV IN NON-HUMAN PRIMATES INFECTED WITH MONKEYPOX VIRUS OR VACCINATED WITH A HIGHLY ATTENUATED SMALLPOX VACCINE LC16M8 AND PROTECTION FROM LETHAL MONKEYPOX XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo
- 28) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Sata T. INTERFERON GAMMA PROTECTS ADULT BALB/MICE FROM LETHAL RESPIRATORY ILLNESS AFTER MOUSE ADAPTED SARS - COV INFECTION XV International Congress of Virology, Sep 2011 Sapporo

- 29) 長谷川秀樹 感染防御に効くインフルエンザワクチンを目指して 第15回日本ワクチン学会学術集会 2011年12月東京
- 30) 相内章、浅沼秀樹、谷本武史、小田切孝人、田村慎一、田代真人、長谷川秀樹 2009/10季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与による A/H1N1pdm09ウイルスの感染防御第15回日本ワクチン学会学術集会 2011年12月東京
- 31) 澤田成史、中山哲夫 ホルマリン不活化RSV ワクチン失敗モデルの作製 第15回日本ワクチン学会 2011, 12, 10 東京
- 32) Hotomi M, Kono M, Masuno A, Takei S, Sugita G, Togawa A, Yamanaka N. Efficacy of laser assisted myringotomy against acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5-9, New Orleans, USA.
- 33) Masuno A, Hotomi M, Kono M, Takei S, Ikeda Y, Sugita G, Togawa A, Tamura S, Yamanaka N. Clinical outcome of pediatric acute otitis media caused by ?-lactamase negative ampicillin resistant Haemophilus influenzae. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5-9, New Orleans, USA.
- 34) Sugita G, Hotomi M, Sugita R, Togawa A, Kono M, Hayashi M, Ikeda Y, Tatsumi Y, Tamura S, Yamanaka N. Clinical evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ODK-0902) for detection of Haemophilus influenzae antigen in nasopharyngeal secretion and middle ear fluids. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 35) Togawa A, Hotomi M, Takei S, Hayashi M, Kono M, Ikeda Y, Sugita G, Yamanaka N. Clinical efficacy of middle ear ventilation tube insertion against intractable acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 36) Kono M, Hotomi M, Ikeda Y, Hollingshead SK, Briles DE, Yamanaka N. Memory of PspA specific immune responses in offspring delivered from immunized mother mice. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 37) Ikeda Y, Hotomi M, Kono M, Hollingshead SK, Briles DE, Yamanaka N. Cross protection against S. pneumoniae infections by maternal immunization with PspA. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 38) Kono M, Hotomi M, Ikeda Y, Hollingshead SK, Briles DE, Yamanaka N. Induction of specific immune responses against S. pneumoniae by maternal immunization with pneumococcal surface protein A (PspA). 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 39) Arai J, Hotomi M, Kono M, Ogami M, Ueno Y, Hollingshead SK, Briles DE, Yamanaka N. Phase variation of Streptococcus pneumoniae simultaneously isolated from middle ear fluid and nasopharynx of children with acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 40) Tatsumi Y, Hotomi M, Sugita R, Sugita G, Kono M, Togawa A, Hayashi M, Takei S, Ikeda Y, Yamanaka N. Clinical evaluation of enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) (ODK-0901) for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in nasopharyngeal secretion and middle ear fluids. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9 , New Orleans, USA.
- 41) Masuno A, Hotomi M, Hayashi M, Ogami M, Tamagawa S, Tatsumi Y, Togawa A,

- Tamura A, Yamanaka N, ATOMS group. Surveillance of causative pathogens of pediatric acute otitis media in Japan. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 42) Ikeda Y, Hotomi M, Hiraoka M, Sugita G, Masuno A, Takei S, Kono M, Beder LB, Togawa A, Yamanaka N. Pneumococcal surface protein A (PspA) family distribution, antimicrobial resistance, and serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from upper respiratory tract infections in Japan. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 43) Takei S, Hotomi M, Moriyama S, Hayashi M, Ikeda Y, Tamagawa S, Yamanaka N. Minimal biofilm eradication concentration of antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae* isolated from otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 44) Hotomi M, Beder LB, Ogami M, Tatsumi Y, Tamagawa S, Yamanaka N. Detection of respiratory virus in pediatric acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 45) Togawa A, Hotomi M, Hiraoka M, Kono M, Ikeda Y, Hayashi M, Sugita G, Takei S, Yamanaka N. Delayed antimicrobial treatment does not change the clinical course of non-severe acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 46) Ogami M, Hotomi M, Sakai A, Moriyama S, Ikeda Y, Kono M, Masuno A, Takei S, Tatsumi Y, Yamanaka N. Quantitative determination of *Haemophilus influenzae* in nasopharyngeal secretion and middle ear fluid from children with acute otitis media. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 47) Sugita R, Yamanaka N, Hotomi M, Uno Y, Matsubara M, Hayashi Y, Sawada S. Efficacy of tosufloxacin, oral fluoroquinolone, for pediatric acute otitis media with special emphasis on severe, recurrent, or prolonged cases. 10th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media, 2011, June 5 - 9, New Orleans, USA.
- 48) Okamoto A, Hasegawa T, Yamada K, Arakara Y. Application of LC-ESI-MS/MS for detection of potent immunogenic proteins utilized for future vaccine development and diagnosis. November 14-15, 2011. 15th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting (Wakayama, Japan)
- 49) Ishiwada N : Current status of pediatric pneumococcal disease in Japan. 61st Korean Pediatric Society Annual Autumn Conference Seoul, Korea 2011.10.21
- 50) 松田光弘、谷 直美、小野文武、田口千香子、名取宏記、渡邊 浩、安元慎一郎、橋本 隆「ぶどう膜炎と多彩な粘膜症状を呈した HIV に伴った第 2 期梅毒の 1 例」日本性感染症学会第24回学術大会、東京、2011. 12. 3.
- 51) 渡邊 浩、日高秀信、秦 亮「*Bacillus cereus* による院内食材の汚染事例とその対策」第59回日本化学療法学会西日本支部総会、奈良、2011. 11. 24.
- 52) 秦 亮、渡邊 浩「*Haemophilus influenzae* isolated from community acquired respiratory tract infection patients in China」第59回日本化学療法学会西日本支部総会、奈良、2011. 11. 24.
- 53) 渡邊 浩「教育セミナー、呼吸器感染症のトピックス、インフルエンザの基礎知識と

- 対策」第67回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会、福岡、2011. 11. 19.
- 54) Kashiwagi T, Hara K, Hamada N and Watanabe H. The PA subunit of the influenzaA virus RNA polymerase contributes its stable activity on thermal stress through the promoter binding. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 15th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Wakayama, Japan, 2011. 11. 15.
- 55) Qin L, Goto K, and Watanabe H. Concurrent administration of antibiotics, the role of antimicrobial effect of imipenem for the nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilms. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infections Panel. Wakayama, Japan, 2011. 11. 14.
- 56) Miura M, Masunaga K, Qin L, Kawano S, Watanabe M, Yamashita N, Sakamoto T, and Watanabe H. Infection control for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in advanced emergency medical service center monitored by molecular analysis. The 5th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Melbourne, Australia, 2011. 11. 8-11.
- 57) 渡邊 浩「若手医師と看護師のためのセミナー、MRSA 感染症の実態とその対策」第20回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、久留米、2011. 10. 29.
- 58) 渡邊 浩「ICD 講習会、他職種多領域の連携と感染制御、久留米大学病院における ICD 活動の現状」第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会、北九州、2011. 10. 8.
- 59) 渡邊 浩「シンポジウム4、感染症ワクチン：日本人におけるワクチンマネジメント、海外渡航とワクチン」第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会、北九州、2011. 10. 8.
- 60) 原 好勇、渡邊 浩「H5N1 インフルエンザウイルスの遺伝子再集合の制御機構：PB2の機能的役割」第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会、北九州、2011. 10. 8.
- 61) 上村勇作、秦 亮、日高秀信、渡邊 浩「肺炎球菌バイオフィーム観察システムの構築についての検討」第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会、北九州、2011. 10. 7.
- 62) 濱田信之、原 好勇、中園陽子、柏木孝仁、渡邊 浩「Inhibitory effect of human metapneumovirus (HMPV) M2-2 on RNA synthesis」第15回 国際ウイルス学会 (15th International Congress of Virology)、札幌、2011. 9. 13.
- 63) 中園陽子、原 好勇、柏木孝仁、濱田信之、渡邊 浩「Mutational analysis of the PB2 subunit of H5N1 influenza virus RNA polymerase required for the assembly of the functional hybrid ribonucleoprotein」第15回 国際ウイルス学会 (15th International Congress of Virology)、札幌、2011. 9. 13.
- 64) 渡邊 浩、日高秀信「久留米大学病院海外旅行・ワクチン外来の現状」第15回日本渡航医学会学術集会、札幌、2011. 7. 31.
- 65) 日高秀信、渡邊 浩「当院におけるワクチン接種後の副反応のまとめ」第15回日本渡航医学会学術集会、札幌、2011. 7. 31.
- 66) 渡邊 浩、秦 亮「久留米大学病院高度救命救急センターにおける MRSA アウトブレイクへの対応」第59回日本化学療法学会総会、札幌、2011. 6. 24.
- 67) 秦 亮、渡邊 浩「中国における市中気道感染症由来 *Haemophilus influenzae* の薬剤感受性及び水平伝播についての研究」第59回日本化学療法学会総会、札幌、2011. 6. 24.
- 68) Watanabe H. 日本久留米大学附院的鋭器傷予防対策. Joint Meeting of the 20th National Conference on Nosocomial Infection

- of Chinese Preventive Medicine Association (CPMA) and the 7th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2011. 5. 26.
- 69) Qin L and Watanabe H. ICT (Infection control team) 在医院感染控制中的作用. Joint Meeting of the 20th National Conference on Nosocomial Infection of Chinese Preventive Medicine Association (CPMA) and the 7th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Shanghai, China, 2011. 5. 26.
- 70) Hidaka H, Watanabe H and Gotoh K. Comparison of travel clinic patients according to destination, in Kurume university hospital, Japan. Boston, USA, 2011. 5. 9-12.
- 71) 濱田信之、今村 豊、原 好勇、柏木孝仁、今村宜寛、千々和勝己、渡邊 浩「オセルタミビル感受性株と抵抗性株がそれぞれ左右剖検肺から検出された新型インフルエンザウイルス A (H1N1/2009) のクローン解析」第85回日本感染症学会学術総会、東京、2011. 4. 22.
- 72) 秦 亮、真崎宏則、渡辺貴和雄、渡邊 浩「A Prospective Study of Intrafamilial Transmission and Antimicrobial Susceptibility for *Moraxella catarrhalis*」第85回日本感染症学会総会、東京、2011. 4. 21.
- 73) 柏木孝仁、原 好勇、今村宜寛、濱田信之、渡邊 浩「A型インフルエンザウイルス遺伝子複製酵素から見た温度への適応について」第85回日本感染症学会学術総会、東京、2011. 4. 21.
- 74) 原好 勇、柏木孝仁、渡邊 浩「A型インフルエンザウイルス遺伝子複製酵素の亜型間親和性を決定するアミノ酸解析」第85回日本感染症学会学術総会、東京、2011. 4. 21.
- 75) 渡邊 浩「インフルエンザ菌による小児急性中耳炎の難治化に関する検討」日米医学協力研究会急性呼吸器感染症専門部会会議、

東京、2011.1.18.

G. 知的財産権の出願・登録状況

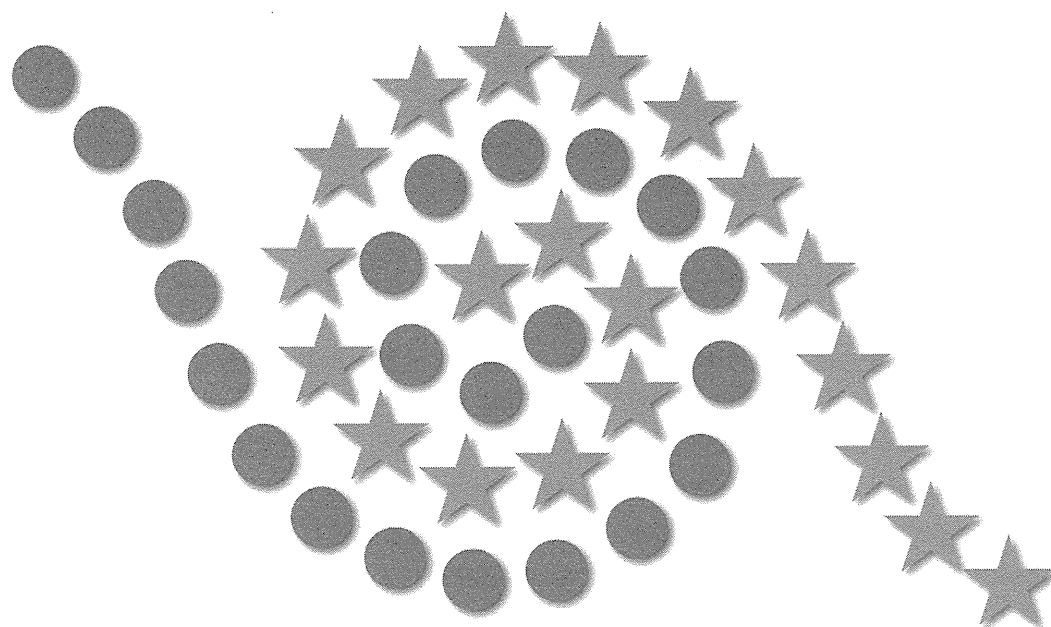
1. 特許取得（出願）

特許第4817625号 粘膜免疫誘導アジュバントを含む新規ワクチン 登録日平成23年9月9日

2. 実用新案登録

なし

United States-Japan Cooperative Medical Science Program



15th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting

November 14-15, 2011

Royal Pines Hotel
Wakayama, Japan

November 14, 2011

Scientific session	Time schedule	Chairpersons	Presenters	Affiliation	Title
	8:15-8:30	Opening Remarks by the Japan and US Delegation Chairs			
Session 1: Influenza-present and future	8:30~8:55	Dr. Yoshihiro Kawaoka	Dr. Robert Webster	St Jude Children's Research Hospital, USA	The continuing global threat of H5N1 and H9N2
	8:55~9:20		Dr. Adolfo Garcia-Sastre	Mount Sinai School of Medicine, USA	Antigenicity of the new pandemic H1N1 virus
	9:20~9:45		Dr. Yoshihiro Kawaoka	University of Tokyo, Japan	Pandemic Influenza
	9:45~10:00	Coffee Break			
	10:00~10:25	Dr. Rachelle Salomon	Dr. Hiroshi Kida	Hokkaido University, Japan	How to control avian and pandemic Influenza
	10:25~10:50		Dr. Clyde Dapat	Niigata University, Japan	Prevalence of antiviral drug-resistant influenza A viruses in Myanmar from 2007 to 2010
	10:50~11:15		Dr. Isolde C. Dapat	Niigata University, Japan	Genetic characterization of human influenza viruses in the pandemic (2009-2010) and post-pandemic periods (2010-2011) in Japan
	11:15~11:45	Dr.Y.Kawaoka Dr.R.Salomon	Free Discussion		
	12:00~13:00	Lunch: La Marseilles			
Session 2: Co-infection of influenza and bacteria- epidemiology and mechanisms	13:00~13:25	Dr. Tsuneo Morishima	Dr. John Steel	Emory University, USA	Studies on the transmission of pH1N1 influenza using the guinea pig model
	13:25~13:50		Dr. Stacey Schultz-Cherry	St. Jude Children's Research Hospital, USA	Obesity is a risk factor for enhanced influenza virus pathogenicity: impact on antiviral therapies and vaccines?
	13:50~14:15		Dr. Masato Yashiro	Okayama University, Japan	Thioredoxin-1 suppresses inflammatory and oxidative lung injury in pneumonia caused by influenza virus in mice
	14:15~14:30	Coffee Break			
	14:30~14:55	Dr. David Stephens	Dr. Hiroyuki Tsustumi,	Sapporo Medical University, Japan	Respiratory syncytial virus infection and the tight junctions of nasal epithelial cells
	14:55~15:20		Dr. Michael Apicella	University of Iowa, USA	Natural selection in 6 days: <i>H. influenzae</i> colonization of the human nasopharynx
	15:20~15:45		Dr. Timothy Murphy	State University of New York, USA	ABC Transporters as Bacterial Vaccine Antigens and Antimicrobial Targets
	15:45~16:00	Session Break			
Session 3: Multi-drug resistant microbes- surveillance, resistant mechanisms, treatment strategies including clinical guidelines	16:00~16:25	Dr. Keigo Shibayama	Dr. David Stephens	Emory University, USA	Emergence of multidrug resistant and vaccine replacement serotypes of <i>Streptococcus pneumoniae</i> : comparative genomic analyses
	16:25~16:55		Dr. Taketo Otsuka	Sado General Hospital, Japan	Surveillance of pediatric infectious diseases in Sado Island, Japan
	16:55~17:20		Dr. Yoshiko Takahashi	Chiba University, Japan	The serotypes distribution for <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolated from pediatric respiratory specimens after introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Japan
	17:20~17:35	Coffee Break			
	17:35~18:00	Dr. Michael Apicella	Dr. Kazunori Oishi	Osaka University, Japan	Serotype-specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine
	18:00~18:25		Dr. Liang Qin	Kurume University, Japan	Concurrent administration of antibiotics, the role of antimicrobial effect of imipenem for the nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> biofilms
	18:25~18:40		Dr. Shin Takei	Wakayama Medical University, Japan	Minimal biofilm eradication concentration of antimicrobial agents against <i>Haemophilus influenzae</i> isolated from otitis media
	18:40~18:55		Dr. Muneaki Hotomi	Wakayama Medical University, Japan	Phase variation of <i>Streptococcus pneumoniae</i> simultaneously isolated from middle ear fluid and nasopharynx of children with acute otitis media
	19:00~	Dinner: Royal Pines Hotel			

November 15, 2011

Scientific Session	Time Schedule	Chairpersons	Presenters	Affiliation	Title
	8:00~8:30	Breakfast			
Session 4: Infectious diseases and infection control practice after the East-Japan Earthquake disaster	8:30~8:55	Dr. Robert Webster	Dr. Kentaro Tohma	Tohoku University, Japan	Monitoring of influenza viruses in the aftermath of Great East Japan Earthquake
	8:55~9:00		Free Discussion		
Session 5: New vaccines and treatment strategies against viral and bacterial infections.	9:00~9:25	Dr. Adolfo Garcia-Sastre	Dr. Rachele Salomon	NIAID/NIH/DHHS, USA	NIAID Influenza Vaccine Development: Informed by Rapid Responses to Viral Outbreaks
	9:25~9:50		Dr. Akira Okamoto	Nagoya University, Japan	Application of LC-ESI-MS/MS for detection of potent immunogenic proteins utilized for future vaccine development and diagnosis
	9:50~10:15		Dr. Saya Kuribayashi	Hokkaido University, Japan	Brisk growth of H7 highly pathogenic avian influenza virus induces hyper expression of cytokine mRNA in chickens
	10:15~10:30	Coffee Break			
	10:30~10:55	Dr. Timothy Murphy	Dr. Tetsuo Nakayama	Kitasato Institute for Life Sciences, Japan	Vectored respiratory syncytial virus (RSV) vaccine based on measles vaccine-comparison with formalin-inactivated RSV vaccine-
	10:55~11:20		Dr. Takahito Kashiwagi	Kurume University, Japan	The PA subunit of the influenza A virus RNA polymerase contributes its stable activity on thermal stress through the promoter binding
	11:20~11:45		Dr. Hideki Hasegawa	National Institute of Infectious Diseases, Japan	The protective effects of intranasal vaccination for influenza virus infection in mice, monkeys, and humans.
11:45~12:00	Dr. Masamitsu Kono		Wakayama Medical University, Japan	Memory of PspA specific immune responses in offspring delivered from immunized mother mice	
	12:00~12:30	Dr. Webster Dr. Yamanaka	Discussion on the way forward for the ARI Panel		
	12:30~	Lunch and Adjournment			

U. S. Participant List

Michael A Apicella, MD

Professor of Microbiology
Department of Microbiology,
The University of Iowa
1 Newton Rd.
3-370 Bowen Science Building
Iowa City, IA 52242, USA
e-mail: michael-apicella@uiowa.edu

Adolfo Garcia-Sastre, Ph.D.

Professor, Department of Microbiology
Fischberg Chair and Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases
Co-Director, Emerging Pathogens Institute
Department of Microbiology,
Mount Sinai School of Medicine
One Gustave L. Levy Place Box 1124,
New York, NY 10029, USA
e-mail: adolfo.garcia-sastre@mssm.edu

Timothy F Murphy, MD

Senior Associate Dean for Clinical and Translational Research
The State University of New York and the Center of Excellence in Bioinformatics and Life
Sciences
701 Ellicott St. B3-318
Buffalo, NY 14203, USA
e-mail: murphyt@buffalo.edu

Rachelle Salomon, Ph.D.

Influenza, SARS, & Related Viral Respiratory Diseases Section Respiratory Diseases Branch
Division of Microbiology and Infectious Diseases NIAID/NIH/DHHS Bethesda, MD USA
Building 6610 - 6610 Rockledge Dr, 3213
6610 Rockledge Dr
Bethesda, MD 6604, USA
e-mail: salomonra@niaid.nih.gov

Stacey Schultz-Cherry, Ph.D.

Associate Professor, Medical Microbiology and Immunology
St. Jude Children's Research Hospital
262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-3678, USA
e-mail: stacey.schultz-cherry@stjude.org

John Steel, Ph.D.

Assistant Professor
Department of Microbiology and Immunology
Emory University, School of Medicine
1440 Clifton Road, Atlanta, Georgia 30322 USA
e-mail: John.steel@emory.edu

David Stephens, MD.

Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine
Vice President for Research Robert W. Woodruff Health Sciences Center
Director, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine
Departments of Medicine, Microbiology and Immunology, and Epidemiology,
Emory University School of Medicine and Atlanta VA Medical Center
WHSCAB, Room 420□
1440 Clifton Road, Atlanta, GA 30322, USA
e-mail: dstep01@emory.edu

Robert G. Webster, Ph.D.

Member, St. Jude Faculty□Rose Marie Thomas Chair
Department of Infectious Diseases
St Jude Children's Research Hospital Department of Infectious Diseases Division of Virology
St. Jude Children's Research Hospital□262 Danny Thomas Place□Memphis, TN 38105-
3678
e-mail: Robert.Webster@STJUDE.ORG

Japanese Participant List

Yukihiro Akeda, Ph.D.

Assistant Professor
Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases,
Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3-1, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

Yoshichika Arakawa, MD

Professor of Department of Molecular Bacteriology
Department of Molecular Bacteriology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Tsurumai-cho, Showa-Ku, Nagoya, Aichi, 466-0065, Japan
e-mail: yarakawa@med.nagoya-u.ac.jp

Masanaga Arima, MD

Chiba Prefectural Togane Hospital
e-mail: armm@bk9.so-net.ne.jp

Clyde Dapat

Department of Public Health, Niigata University
e-mail: clyde@med.niigata-u.ac.jp

Isolde C. Dapat

Department of Public Health, Niigata University
e-mail: sol@med.niigata-u.ac.jp

Naoko Fuji

Department of Virology, Tohoku University School of Medicine

Hideki Hasegawa

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo Japan
e-mail: hasegawa@nih.go.jp

Tadao Hasegawa

Professor
Department of Bacteriology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences

Satoshi Hirakawa

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine

Haruka Hishiki

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba
e-mail: hishiki@faculty.chiba-u.jp

Muneki Hotomi

Assistant Professor
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Wakayama Medical University, Japan
e-mail: mhotomi@wakayama-med.ac.jp

Takahito Kashiwagi

Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Yoshihiro Kawaoka

Professore
Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of
Wisconsin-Madison, USA
e-mail: kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

Hiroshi Kida

Professor
Graduate School of Veterinary Medicine
Research Center for Zoonosis Control
Hokkaido University
e-mail: kida@vetmed.hokudai.ac.jp

Masamitsu Kono

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,
Wakayama, Japan.
e-mail: ma332jp@ybb.ne.jp

Saya Kuribayashi

Laboratoty of Microbiology, Department of Disease Control, School of Veterinary Medicine,
Hokkaido University,
e-mail: kuribayashi@vetmed.hokudai.ac.jp

Tsuneo Morishima

Professor
Departments of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and
Pharmaceutical Sciences
e-mail: morishim@md.okayama-u.ac.jp

Tetsuo Nakayama

Professor
Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection
e-mail: tetsuo-n@lisci.kitasato-u.ac.jp

Kazunori Oishi

Professor
Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
e-mail: oishik@biken.osaka-u.ac.jp

Akira Okamoto

Department of Molecular Bacteriology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Taketo Otsuka

Department of Pediatrics, Sado General Hospital
e-mail: ootsukataketo@hotmail.com

Liang Qin

Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Reiko Saito

Professor
Department of Public Health, Niigata University
e-mail: jasmine@med.niigata-u.ac.jp

Masahumi Seki

Infection Control Team, Osaka University

Keigo Shibayama

Division of 2nd Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases
e-mail: keigo@nih.go.jp

Akira Suzuki

Department of Virology, Tohoku University School of Medicine
e-mail: suzuki@med.tohoku.ac.jp

Yoshiko Takahashi

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan
e-mail: Honda-sag@umin.ac.jp

Shin Takei

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,
Wakayama, Japan.
e-mail: takeisin@wakayama-med.ac.jp

Kentaro Tohma

Department of Virology, Tohoku University School of Medicine

e-mail: tohma-org@med.tohoku.ac.jp

Mitsuru Tsuge

Departments of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Hiroyuki Tsutsumi

Profssor

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine

e-mail: tsutsumi@sapmed.ac.jp

Hiroshi Watanabe

Professor

Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine

e-mail: hwata@med.kurume-u.ac.jp

Noboru Yamanaka

Professor

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan.

e-mail: ynobi@wakayama-med.ac.jp

Masato Yashiro

Departments of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(国際医学協力研究事業)
分担研究報告書

「新型インフルエンザ」肺炎における急性期遺伝子発現

研究分担者 森島恒雄（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授）

研究協力者 長岡義晴，山下信子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教）

研究要旨

AH12009 pdmによるパンデミック、以下「新型インフルエンザ」、において小児を中心に重症のウイルス性肺炎が多発した。推定で15歳未満の肺炎による入院は約1万人と多数に上った。しかし、その中で重症肺炎(肺炎・酸素の使用・1週間以上の入院)は400例と少なく、わが国のインフルエンザ診療が適切に行われたと考えられる。

このウイルス性肺炎の多発は従来の季節性インフルエンザでは全く認められず、「新型インフルザ」の大きな特徴であった。我々は宿主側因子に対するウイルスの影響を調べる目的でDNAマイクロアレイを用いて急性期宿主側遺伝子発現の解析を試み、興味深い結果を得た。すなわち、CNTNAP3、IgE、SOD2などの遺伝子発現が急性期に増強していた。一方、肺炎を発症しなかった群ではこれらの傾向は認められなかった。興味深いことに、これらの特徴はH5N1高病原性鳥インフルエンザヒト重症例の特徴とよく一致しており、今後病原性の高い「新型インフルエンザ」に対する治療法の確立のうえで重要な知見と考えられた。

A. 研究目的

2009pdmの治療成績が、諸外国より突出して優れていた日本の治療の基本は、「病態に基づいた治療」である。これを、未だ治療法の確立されていないH5N1に応用し、「H5N1の治療法の確立」をめざした。

その手掛かりとなるのが、2009pdmの病態解明である。2009 pdm 小児肺炎症例のマイクロアレイの解析実施した。

B. 方法

AH12009 pdmウイルスに感染し、肺炎を発症した群（肺炎群）とインフルエンザ症状のみで治癒した群（コントロール群）について発症時及び回復期においてDNAマイクロアレイ法を用いて網羅的に宿主の遺伝子発現を調べた。

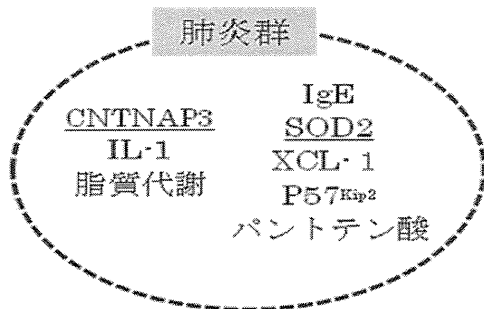
本研究の実施にあたっては、岡山大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

以下の図に示す宿主遺伝子発現の増強が肺炎群の急性期に認められた。この中で特に IgE 関連遺伝子群の発現の増強は、「新型インフルエンザ」肺炎患者において喘鳴とともに高い IgE 値を示したことと関連し、興味深い結果であった。また、SOD2 の発現増強も、小児の肺炎群において種々の酸化ストレスマーカーが高値を示したことと関連していると思われた。その他血管内皮細胞に広く発現する CNTNAP3 の高発現は、本症で多発した鑄型気管支炎の発症機序を考える上で興味深い結果であった。

表 1、表 2 には急性期高発現を示した遺伝子群 TOP20 と GOterm も併せて示した。

重症インフルエンザ合併症肺炎群で示された宿主関連遺伝子



CNTNAP3(contactin associated protein 3)

Neuroxinファミリー
Neuron glial interaction
血管内皮細胞に広く発現。

SOD-2(Superoxide dismutase 2)

ミトコンドリア膜のantioxidant

D. 考察

AH112009pdm ウイルスは肺胞Ⅱ型細胞に感染し、増殖している。また、重篤な ARDS などが世界各国で報告された。

これを H5N1 高病原性鳥インフルエンザと比較すると多くの点で類似していることが明らかになる(図 1)。

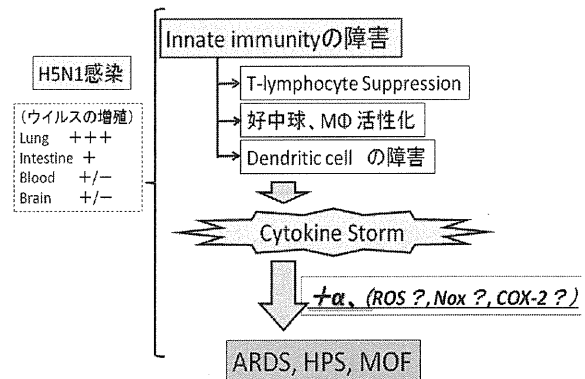
すなわち、酸化ストレスマーカーの高発現やサイトカインストームによる多臓器不全などが生じ、また ARDS や血球貪食症候群の発症に繋がることが明らかになった。

以上から宿主急性期遺伝子発現の研究は病態解析に繋がり、将来侵入が危惧されるより病原性の高い「新型インフルエンザ」に対する治療法の確立に重要な情報を提供しうる。

E. 結論

我々は宿主側因子に対するウイルスの影響を調べる目的で DNA マイクロアレイを用いて急性期宿主側遺伝子発現の解析を試み、興味深い結果を得た。すなわち、CNTNAP3、IgE、SOD2 などの遺伝子発現が急性期に増強していた。一方、肺炎を発症しなかった群ではこれらの傾向は認められなかった。興味深いことにこれらの特徴は H5N1 高病原性鳥インフルエンザヒト重症例の特徴とよく一致しており、今後病原性の高い「新型インフルエンザ」に対する治療法の確立のうえで重要な知見と考えられた。

図 1: 現在推測される H5N1 重症化の機序



F. 研究発表

1. 論文発表 (準備中)
2. 学会発表

Yamasita N, Tsugu M, Nagaoka T, Yashiro M, Saito Y, Fujii Y, Tsukahara H, and Morishima T

Gene Expression Profiling In Patients With Respiratory Or Central Nervous System Manifestations During The 2009 H1N1 Influenza Infection

XV International Congress of Virology, Sep. 16th 2011, Sapporo.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表 1 AH12009pdm 肺炎群で急性発現が認められた Top20

Pneumonia group						
Probe ID	Gene Symbol	Gene Title	Gene Ontology		Fold Change (Pneu / Cont)	P-Value
			Biological Process			
1557924_s_at	ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	Skeletal system	development	31.4	0.0022
244065_at	CNTNAP3B	Contactin associated protein-like 3B	Cell adhesion		23.7	0.0013
219975_x_at	OLAH	Oleoyl-ACP hydrolase	Fatty acid biosynthetic process		15.6	0.0015
223796_at	CNTNAP3	Contactin associated protein-like 3	Cell adhesion		15.4	0.0156
206464_at	BMX	BMX non-receptor tyrosine kinase	Protein amino acid		15.1	0.0022
211307_s_at	FCAR	Fc fragment of IgA, receptor for	Immune response		13.8	0.0104
206177_s_at	ARG1	Arginase, liver	Urea cycle		10.9	0.0038
206877_at	MXD1	MAX dimerization protein 1	Transcription		9.8	0.0022
1558549_s_at	VNN1	Vanin 1	Acute inflammatory		9.1	0.0074
215783_s_at	ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney	Skeletal system		9.0	0.0025
207275_s_at	ACSL1	Acyl-CoA synthetase long-chain family member	Lipid metabolic process		8.9	0.0113
225056_at	SIPA1L2	Signal-induced proliferation-associated 1 like 2	Regulation of small		8.9	0.0204
211372_s_at	IL1R2	Interleukin 1 receptor, type II	Immune response		8.7	0.0072
205403_at	IL1R2	Interleukin 1 receptor, type II	Immune response		8.6	0.0049
232629_at	PROK2	Prokineticin 2	Activation of MAPK		8.4	0.0005
201044_x_at	DUSP1	Dual specificity phosphatase 1	Protein amino acid		7.9	0.0030
202948_at	IL1R1	Interleukin 1 receptor, type I	Immune response		7.6	0.0035
228648_at	LRG1	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1	Brown fat cell		7.5	0.0023
233126_s_at	OLAH	oleoyl-ACP hydrolase	Fatty acid biosynthetic		7.4	0.0338
230170_at	OSM	oncostatin M	Acute inflammatory		7.2	0.0024

表 2 肺炎群で急性期上昇していた GO Terms

Enrichment Score: 10.7				
BP	GO:0009611	response to wounding	42	5.1E-14
BP	GO:0006954	inflammatory response	31	2.0E-12
BP	GO:0006952	defense response	40	1.0E-10
BP	GO:0045087	innate immune response	17	1.4E-08

新型インフルエンザのウイルス学・病態解析と感染制御法の検討

研究分担者 河岡義裕 東京大学医科学研究所・教授

研究要旨

Pandemic A(H1N1)2009 インフルエンザウイルスの病原性に関わるウイルス側の因子を同定するために、軽症あるいは重症患者から分離されたウイルスを用いて、それぞれの遺伝子を組換えたウイルスを作製し、マウスにおける病原性を比較検討した。その結果、PB2 の 649 番目と PB1 の 667 番目、または PB2 の 340 番目と PB1 の 667 番目アミノ酸の組合せにより、マウスでの致死率が親株より高くなることが明らかとなった。このことから、これらのアミノ酸が新規のウイルス側の病原性発現因子であること、そして、遺伝子交雑により、より病原性の強いウイルスが出現する可能性が示唆された。

A. 研究目的

2009 年、pandemic A(H1N1)2009（以下、A(H1N1)pdm09）によるパンデミックが発生した。A(H1N1)pdm09 ウイルスに感染し発症した患者の大多数は、季節性インフルエンザと同程度の比較的軽い症状であったが、重症化する患者も少なくなかった。このような症状の違いは患者自身の健康状態や宿主応答の差が関与していると考えられるが、ウイルス側の要因も影響を与えていると思われる。本研究では A(H1N1)pdm09 ウイルスの病原性発現のメカニズムを明らかにするために、軽症あるいは重症患者から分離された A(H1N1)pdm09 ウイルスを用い、マウスにおける病原性を比較検討し、ウイルスの病原性決定因子の同定を試みた。

B. 研究方法

軽症患者から分離された A/California/04/09 株、A/Osaka/164/09 株（以下、Osaka164 株）、A/Norway/3568/09 株の 3 株、および重症患者から分離された A/Lviv/N6/09 株、A/Norway/3487/09 株（以下、Norway3487 株）の 2 株、計 5 株の A(H1N1)pdm09 ウイルスを、リバーシジェネティクス法により人工的に作製し、解析を行った。

C. 研究結果

10⁶ plaque-forming unit (PFU) のウイルスをマウスに感染させたところ、他の群に比べて、Norway3487 株を感染させたマウス群において、著しい体重減少が見られた。一方、Osaka164 株感染群はほとんど体重