

鳥型からヒト型への変異に関する分子基盤とその監視技術の開発

研究分担者 鈴木康夫 中部大学 教授

研究要旨 1) 高病原性鳥インフルエンザウイルス（以下、鳥型レセプター結合ウイルス）およびそのヒト型適応変異ウイルス（ヒト型レセプター結合ウイルス）を短時間、簡便に識別できるイムノクロマト原理を応用したアッセイキットのプロトタイプを作製した。2) 宿主動物のレセプターシアロ糖鎖の精密解析を行うと同時に、動物、ヒトから分離されたウイルスのレセプター結合特異性を調べた。その結果、エジプトのニワトリから分離された H5N1 の中で、鳥型 (Neu5Ac α 2-3Gal β 1-) およびヒト型レセプター (Neu5Ac α 2-6Gal β 1-) にも結合できる変異株を見出した。3) 天然および化学合成化合物に付き抗インフルエンザウイルス活性を調べ、新規ウイルス阻害剤を見出した。

A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザウイルスが変異してヒト間伝播が可能となるヒトへの適応性変異の機構を明らかにするとともに、その変異を事前に予知する技術を開発する。同時に、ブタ由来の 2009 年パンデミックインフルエンザウイルスにも適応可能な抗インフルエンザ剤の創製基盤を構築する。

B. 研究方法

ウイルスのヒトや中間宿主であるブタ、家禽などの標的器官におけるインフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖解析およびそれらの分離を行い、ヒトへの適応性変異を検索する基盤とした。さらに、合成シアロ糖鎖ポリマー、抗 H5 モノクローナル抗体、イムノクロマト技術によるヒトおよび鳥インフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖結合特異性監視法を

様々な条件で構築した。さらに様々な天然および合成化合物に付き、ヘマグルチニンおよびシアリダーゼ活性阻害評価を行った。

（倫理面への配慮）

該当無し。

C. 研究結果

1. 合成シアロ糖鎖ポリマー、抗 H5 モノクローナル抗体、およびイムノクロマト技術による鳥インフルエンザウイルスの鳥およびヒト型レセプター結合特異性を簡便且つ迅速に測定するキットのプロトタイプを開発した。本キットは重量 5 グラム以下で、反応は 15 分以内で完了するものである。季節性のインフルエンザウイルス (H1N1 や H3N2 亜型) の場合は、抗体と反応しないのでバンドは現れない。また、反応系が問題なく進んでいるか否かは、対照においてレクチンとの反応性を調べることにより

モニターする。以上の、原理に基づくイムノクロマトの装置（プロトタイプ）を構築した。今後の課題として感度上昇を目指す。

2. ウシミルクホエイ（ミルクからチーズを沈殿させた上清のタンパク質を多く含む画分）の *N*-グリカン糖鎖解析を行い、HPLC マッピング、MALDI-TOF-MS により、39 種類の *N*-結合型糖鎖の化学構造を決定した。そのうち、13 種類のシアル酸含有糖鎖（mono-, di-sialosyl 構造含有）を同定した。これらは、いずれも Sia α 2-6Gal の末端構造を持ち、インフルエンザウイルスのヒト型レセプター構造と一致した。

3. インフルエンザウイルスおよび宿主細胞（MDCK 細胞および発育鶏卵 CAM）の *N*-結合型糖鎖構造を HPLC マッピング、MALDI-TOF-MS により解析した。その結果、インフルエンザウイルススパイクの *N*-グリカン糖鎖構造は宿主細胞膜が持つ糖鎖構造を反映していることを明らかにした。

4. エジプトのニワトリから分離された H5N1 株から、ヒト型レセプター (Neu5Ac α 2-6Gal β 1-) にも結合できる株（鳥型およびヒト型両方のレセプターへ結合できる株）を見出した。この結果は、ニワトリの体内でもヒト型レセプター適応変異が起こり得ることを強く示唆するものであり、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト世界への伝播を予知・予防する上で重要な知見である。

5. ブタは、鳥およびヒトインフルエンザウイルスが感染できる中間宿主として重要である。本研究では、ブタの上気道、下気道、肺における *N*-グリカンの詳細な解析を行った。その結果、ブタの呼吸器官において、ヒトの上気道に多く発現す

るヒト型シアロ糖鎖レセプター (Neu5Ac α 2-6Gal β 1-) が鳥型シアロ糖鎖レセプター (Neu5Ac α 2-3Gal β 1-) に比べ 3~5 倍多いことを見出した。この結果から、ブタは、高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 を鳥型からヒト適応性変異を起こさせ得る中間宿主として位置づけられる可能性を明らかにした。

6. 日本産の梅から古式法により製造される梅肉エキスに存在する新物質ムメフラールは、抗インフルエンザウイルス活性を持つことを明らかにした。その阻害様式は、ウイルスの宿主への吸着（抗 HA 機能）、増殖（PFU で評価）、宿主からの発芽（NA の機能）を阻害することを見出した。このエキスは、2009 パンデミック (H1N1) にも有効であることを確認した。

7. インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼスパイクの機能（シアリダーゼ活性）を阻害する新しい分子を合成し、その活性を見出した。これは、シアル酸の誘導體で、C9 *N*-acyl Neu5Ac2en の構造を持つ。これは、これまで臨床に使われている 4-guanizino-Neu5Ac2en（ザナミビル）に匹敵する強力な抗シアリダーゼ活性を持つことを見出した。

D. 考察

イムノクロマト技術による鳥インフルエンザウイルスの鳥およびヒト型レセプター結合特異性を簡便且つ迅速に測定するキットは、世界初であり、これまでの遺伝子、抗原性の監視に加えて本法の開発は高い意義を持つと考えられる。家禽やブタにおける H5N1 の流行過程でヒト型レセプター結合性変異を獲得する可能性を明らかにしたので、今後、中間宿主におけるレセプター結合性のヒト型変異を監視する必要が明らかとなった。

E. 結論

高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合性獲得変異を高価な機器、複雑な操作無しで、迅速に検出する技術を開発した。今回、エジプトにおけるニワトリから分離された H5N1 がヒト型レセプター結合性を獲得したことを見出したので、今後は、本デバイスを実際のエジプト分離株 (H5N1) で評価できる体制を構築する。また、新たな、抗インフルエンザウイルス活性を持つ天然、化学合成分子を見出したので、さらに、次世代の抗インフルエンザ薬開発の評価を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nongluk Sriwilaijaroen, Sachiko Kondo, Hirokazu Yagi, Hiroaki Hiramatsu, Shin-ichi Nakakita, Keita Yamada, Hiromi Ito, Jun Hirabayashi, Hisashi Narimatsu, Koichi Kato and Yasuo Suzuki: Bovine milk whey for preparation of natural *N*-glycans: structural and quantitative analysis. *Open Glycoscience in press* (2012)
2. Hirokazu Yagi, Noriko Takahashi, Takashi Suzuki, Shinya Watanabe, Ayumi Tanigawa, Yasuo Suzuki, Koichi Kato: Comparative analyses of glycosylation profiles of influenza A viruses grown in different host cells. *Open Glycoscience in press* (2012)
3. Kaori Suzuki, Tetsuo Koyama, Sangchai Yingsakmongkon, Yasuo Suzuki, Ken Hatano, Koji Matsuoka: Synthesis and biological evaluation of sialic acid derivatives containing a long hydrophobic chain at the anomeric position and their C-5 linked polymers as potent influenza virus inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, in press* (2012)
4. Yohei Watanabe, Madiha S. Ibrahim, Hany F. Ellakany, Norihito Kawashita, Rika Mizuike, Hiroaki Hiramatsu, Nongluk Sriwilaijaroen, Tatsuya Takagi, Yasuo Suzuki and Kazuyoshi Ikuta: Acquisition of

Human-Type Receptor Binding Specificity by New H5N1 Influenza Virus Sublineages during Their Emergence in Birds in Egypt. *PLoS Pathogens*, 7, issue 5, e-1002068 (2011)

5. Nongluk Sriwilaijaroen, Sachiko Kondo, Hirokazu Yagi, Nobuhiro Takemae, Takehiko Saito, Hiroaki Hiramatsu, Koichi Kato, Yasuo Suzuki: *N*-glycans from porcine trachea and lung: Predominant Neu5Ac2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor. *PLoS ONE*, 6, issue 2, e-16302 (2011)

6. Nongluk Sriwilaijaroen, Akiko Kadowaki, Yuriko Onishi, Nobuyuki Gato, Makoto Ujike, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Yasuo Suzuki: Mumefural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus. *Food Chem.*, 127, 1-9 (2011)

7. Magesh Sadagopan, Sriwilaijaroen Nongluk, Moriya Setsuko, Hiromune Ando, Miyagi Taeko, Yasuo Suzuki, Hideharu Ishida and Makoto Kiso: Evaluation of a set of C9 *N*-acyl Neu5Ac2en mimetics as viral sialidase selective inhibitors. *International J. Medicinal Chemistry*, Vol. 2011, Article ID 539245, 7 pages, doi:10.1155/2011/539245 (2011)

2. 学会発表

1. Yasuo Suzuki, Nongluk Sriwilaijaroen, Sachiko Kondo, Hirokazu Yagi, Nobuhiro Takemae, Takehiko Saito, Hiroaki Hiramatsu, Koichi Kato : Porcine as an intermediate host of influenza viruses: Predominant Neu5Ac2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor. IUMS (International Union of Microbiological Societies 2011 Congress), Sapporo, The unlimited world of Microbes, Virology section., Sept. 11-16, 2011.

2. Yasuo Suzuki: Health Science of Japanese
Apricot - Japanese apricot fruit juice concentrate
contains anti-influenza compound, mume-fural- 1st
Symposium on Functionality and Utilization of
Japanes Apricot, Prunus mume, March 16, 2012,
Gwangyang, Chonnam Korea.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

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）

平成 23 年度分担研究報告書

ウイルスの伝播経路の解明、鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構

研究分担者 西藤岳彦（独）農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所

研究要旨

2010 年 10 月から 2011 年 3 月にかけて、国内各地で発生した家禽および野鳥における高病原性鳥インフルエンザの起因ウイルスの HA 遺伝子の塩基配列を決定し、系統樹解析を行うことによって、これらのウイルスがお互いに非常に近縁であることを明らかにした。また、WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group による clade 分類でクレード 2.3.2.1 に属することを示した。

A. 研究目的

H5N1 亜型の高病原鳥インフルエンザウイルス (Highly pathogenic avian influenza virus:HPAIV) は、2003 年以降アジアを中心に家禽での世界的な流行を引き起こすとともに、人への感染事例も多発しており 2003 年以降、2012 年 1 月末現在で 578 例の確定症例と 341 例の死亡者を記録している。このため、本ウイルス感染症は、家畜衛生上の問題にとどまらず、人獣共通感染症として注目されているとともに、インフルエンザパンデミックウイルス出現の観点からもその発生動向については監視が重要な病原体である。このため、国内で家禽や野鳥で HPAI が発生した際には、発生の拡大を防止し、また人への感染リスクを検討するために、そのウイルス学的性状の解明は重要な課題である。

本年度は、2010 年 11 月から 2011 年 3 月にかけて国内で発生した HPAI の起因ウイルスについて、その赤血球凝集素 (HA) タ

ンパク質の塩基配列を解読し、分子疫学的手法を用いた解析を行って、起因ウイルス間の関連を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

- (1) 緊急病性鑑定として、（独）農研機構動物衛生研究所での亜型同定試験、病原性推定の依頼のあった H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス計 27 株を解析に供した。内訳は、家禽発生由来株 24 株、飼育鳥由来株 2 株、野鳥由来株 1 株であった。
- (2) 27 株のウイルスの HA 遺伝子を PCR によって増幅し、増幅産物をダイレクトシーケンスすることによって、塩基配列を解読した。
- (3) 解読した塩基配列と公共のデータベース（NCBI, Influenza virus resource:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/>）に登録されている H5 亜型 HA 遺伝子配列を用いて近隣接合

法によって系統樹解析を行うとともに、国内分離株間での相同性を計算した。

C. 研究結果

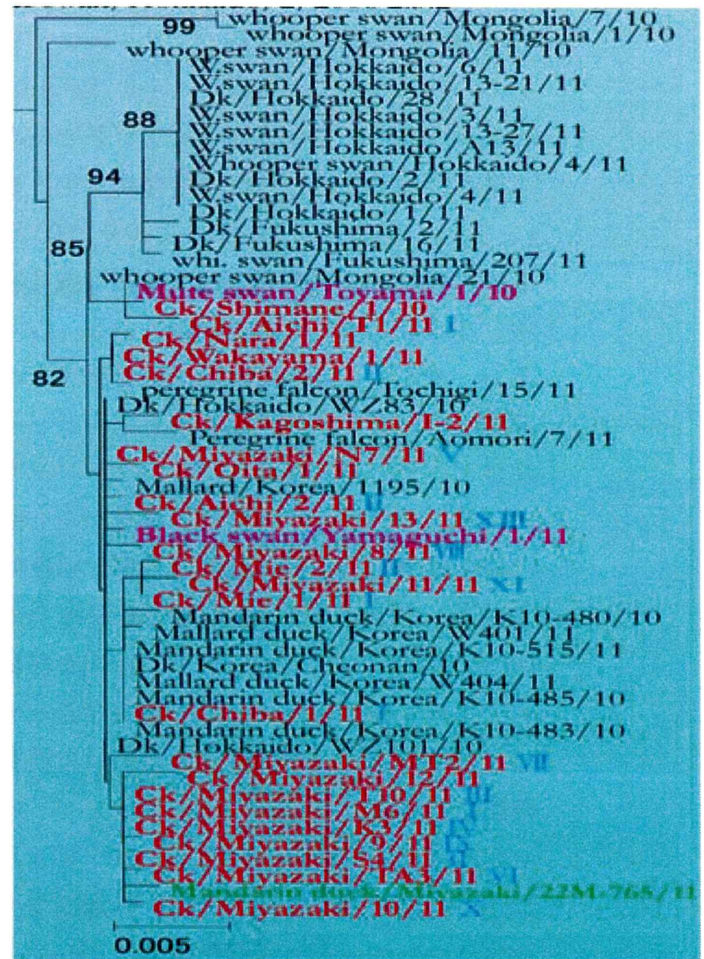
2010年11月から2012年3月までに9県24農場で発生したHPAIの起因ウイルス24株および富山、山口県での飼育鳥（コブハクチョウ、コクチョウ）由来2株、宮崎県のオシドリから分離された1株の計27株について、HA遺伝子の塩基配列の解読とアミノ酸配列の推定を行った。推定アミノ酸配列において、すべての株のHAタンパク質のHA1とHA2領域の開裂部位には塩基性アミノ酸の重複が認められたことから（表）、これらのウイルスは鶏に対して強毒型であると推定された。HAタンパク質のレセプター結合部位において、 α 2-6結合シアル酸に対する結合性を増強させるようなアミノ酸置換は認められなかった。

上述の27株について、HA遺伝子の塩基配列、推定アミノ酸配列の相互の相同性を計算したところ、すべての株間で99%以上の値が得られ、相互に非常に近縁な株であることが示された。

HA遺伝子の系統樹解析の結果は、相同性解析の結果を支持しており、これら27株を含む2010年から2011年にかけて国内で家禽、野鳥から分離されたウイルスが一つのクラスターを形成することが示された。このクラスターは、WHO/FAO/OIE H5N1 Evolution working groupの提唱するclade 2.3.2.1に属しており、このクラスター中にはGenBankに登録されている同じ時期に韓国で野鳥から分離された株や、モンゴルでの白鳥分離株、2010年10月に北海道大沼で北海道大学のグループがカモの糞から分離したH5N1亜型ウイルスも属しており、家禽での発生由来株とこれらのウイルスとの近縁性も極めて高いことが示された。

株名	HA1	HA2
Ck/Shimane/1/10(島根)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/M6/11(宮崎1例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/S4/11(宮崎2例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Kagoshima/I-2/11(鹿児島1例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Aichi/T1/11(愛知1例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/T10/11(宮崎3例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/K3/11(宮崎4例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/N7/11(宮崎5例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/TA3/11(宮崎6例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/MT2/11(宮崎7例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Oita/1/11(大分)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/8/11(宮崎8例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/9/11(宮崎9例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/10/11(宮崎10例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/11/11(宮崎11例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Aichi/2/11(愛知2例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Wakayama/1/2011(和歌山)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Mie/1/2011(三重1例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/12/11(宮崎12例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Mie/2/2011(三重2例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Nara/1/2011(奈良)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Miyazaki/13/2011(宮崎13例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Chiba/1/2011(千葉1例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
Ck/Chiba/2/2011(千葉2例目)	P Q R E R R R K R	G L F G
M.swan/Toyama/1/10(富山/コブハクチョウ)	P Q R E R R R K R	G L F G
Black swan/Yamaguchi/1/11(山口/コクチョウ)	P Q R E R R R K R	G L F G
Mandarin duck/Miyazaki/22M-765/2011(宮崎/オシドリ)	P Q R E R R R K R	G L F G

表 2010/2011年分離H5N1亜型ウイルスとそのHAタンパク質開裂部位のアミノ酸配列



また、このクラスターの中で、北海道、福島の野鳥から分離された一群のウイルス

が、ひとつのサブクラスターを高いブートストラップ値（94%）で形成することが示された。

D. 考察

2010-2011年にかけての国内でのH5亜型HPAIの発生の多発は、件数において過去の2004、2007年の発生を上回っているだけでなく、同時に全国16県にわたって発見された死亡野鳥から同亜型のウイルスが分離されたことも特徴的であった。さらに家禽からの分離ウイルスはこれら死亡野鳥からの分離ウイルスや韓国で分離されたウイルスと高い相同性を示していた。このことから、2010-2011年の渡り鳥の越冬の時期に、シベリアから極東地域に渡ってきた渡り鳥の間で、clade 2.3.2.1のウイルスが循環し、それらが各地の留鳥や小型ほ乳類、または物理的運搬によって農家に侵入して発生の多発を招いたと考えられた。

E. 結論

2003年以降引き続くHPAIの流行によって、ウイルスが野鳥の中でも維持されるように変化している可能性がある。今後も野鳥における本ウイルスの動態監視がHPAI発生予防のために重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Reintroduction of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus by migratory water birds, causing poultry outbreaks in 2010-2011 winter season in Japan.

Sakoda Y, Ito H, Uchida Y, Okamatsu M, Yamamoto N, Soda K, Nomura N, Kuribayashi S, Shichinohe S, Sunden Y, Umemura T, Usui T, Ozaki H, Yamaguchi T, Murase T, Ito T, Saito T, Takada A, Kida H.

J Gen Virol. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

H5N1 highly Pathogenic avian influenza virus infections in wild birds and poultry in 2010-2011 winter seasons in Japan.

Sakoda Y, Ito H, Uchida Y, Saito T, Ito T, Kida Hiroshi

XV International Congress of Virology, 札幌, 2011年9月

Outbreaks of H5n1 subtype highly pathogenic avian influenza virus in poultry during 2010-2011 in Japan.

Uchida Y, Mase M, Takemae N, Hikono H, Kanehira K, Tagawa Y, Saito T.

XV International Congress of Virology, 札幌, 2011年9月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「被災地におけるインフルエンザ流行に関する検討」

研究分担者：押谷 仁 東北大学医学系研究科 微生物学分野 教授

協力研究者：鈴木陽、神垣太郎、当広謙太郎（東北大学）

研究要旨

1. **分子生物学的解析**：避難所および被災地の医療機関にてインフルエンザを疑った患者より検体採取を行い、独自のインフルエンザモニタリングを行った。震災前後での A 型インフルエンザウイルス (H3N2) の流行株の変異、および B 型インフルエンザウイルスの外部から流入を確認した。
2. **疫学解析**：避難所におけるインフルエンザ発症者の解析を行った。避難所は高齢者が多いが初発患者は青年層の男性であり、その後「同室内」および「家族内」で感染していたと推測される。

＝ 1. 分子生物学的解析 ＝

A. 研究目的

自然災害後には、劣悪な生活環境や心理的なストレスよりさまざまな感染症が流行する事が危惧され、インフルエンザもその代表格として挙げられる。そのような非日常的な状況下における感染症対策として症候群サーベイランスが行われる事があっても、病原体の特定が行われる事は非常に希である。その理由のひとつとして、病原体検査体制の不備があげられる。そのような背景より、自然災害後の病原体別の疫学に関する知見は限られている。

東日本大震災は仙台市内および周辺地域でインフルエンザが流行している最中の 2011 年 3 月 11 日に発生した。しかし、医療機関の被災、検体輸送が困難であった事より、通常のインフルエンザサーベイランスは機能が保てなくなり、被災地におけるインフルエンザの流行状況を把握する事が不可能となった。

そこで、我々研究室独自の研究ネットワークを活用し、震災直後の被災地におけるインフルエンザウイルス流行をモニタリングした。

B. 研究方法

東日本大震災直後の 3 月 15 日から 2 ヶ月後の 5 月 19 日まで、宮城県内の避難所および仙台市急患センターや開業小児科医療機関にてインフルエンザが疑われた患者より検体採取を行った。検体輸送はスタッフ自らが行った。検体保存が可能な状況下では咽頭・鼻腔内ぬぐい液の採取を行い、それが困難な場合はインフルエンザ迅速診断キットの抽出液の残液を収集した。それらを材料とし conventional one-step RT-PCR もしくは real-time one step RT-PCR によるインフルエンザウイルスの検出を行った。陽性検体に関しては赤血球凝集素 (Haemagglutinin: HA) 部分遺伝子の解析を

行った。インフルエンザウイルスの分離体制が整備された3月24日以降は、マイナス80℃に保存していた検体を MDCK 細胞に接種しウイルス分離を行った。細胞変性効果陽性検体については、赤血球凝集阻止 (HI) 試験にてウイルス同定を行った。

C. 研究結果

震災発生後の2011年第11週から第20週までに、仙台市及び周辺地域より計251検体を

表1. ウイルスモニタリング施設医療機関における採取サンプル数

週番号 (採集期間)	医療機関			合計
	避難所 急患センター	東北大学 急患センター	仙台市 急患センター	
11th week (3/14-3/20)	6	34	16	56
12th week (3/21-3/27)	16	0	10	26
13th week (3/28-4/3)	6	0	13	19
14th week (4/4-4/10)	5	5	4	14
15th week (4/11-4/17)	0	0	12	12
16th week (4/18-4/24)	0	0	5	5
17th week (4/25-5/1)	0	0	19	19
18th week (5/2-5/8)	0	0	14	14
19th week (5/9-5/15)	0	0	2	2
20th week (5/16-5/22)	0	0	0	0
合計	33	39	95	110

収集した (表1)。震災直後は、避難所や東北大学病院の急患センターから検体を収集していたが、5週目以降は仙台市急患センターや外来小児科施設から採取した検体が主となった。

それらの検体より、インフルエンザウイルス A (H3N2) が112件、A (H1N1) pdm2009 が1件、B が80件検出された。震災直後より A (H3N2) の流行が見られ、4月中旬より B の流行が観察された。(表2)

表2. ウイルスモニタリングからのインフルエンザウイルス検出

検体採取日	インフルエンザウイルス検出数*			サンプル数
	A(H3N2)	A(H1N1) pdm 2009	B	
11th week (3/14-3/20)	22	1	2	60
12th week (3/21-3/27)	23	0	0	28
13th week (3/28-4/3)	20	0	4	27
14th week (4/4-4/10)	18	0	1	25
15th week (4/11-4/17)	9	0	9	19
16th week (4/18-4/24)	4	0	15	21
17th week (4/25-5/1)	12	0	49	72
18th week (5/2-5/8)	4	0	8	16
19th week (5/9-5/15)	0	0	4	7
20th week (5/16-5/22)	0	0	0	2
合計	112	1	92	277

A (H3N2) の HA1 領域 (781bp) による系統樹解析においては、2010-2011 年前半に当研究室にて分離された A (H3N2) はほぼ全て Victoria group に属していたが、震災後に検出された株の多くが Perth group に属していた (図1)。HI 試験の結果、2010/11 シーズンのワクチン株との抗原性の変化は見られなかった。

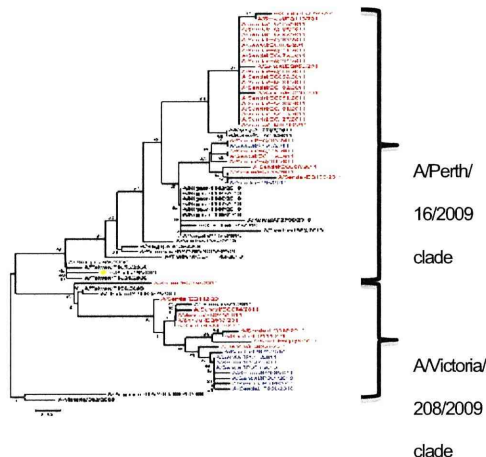
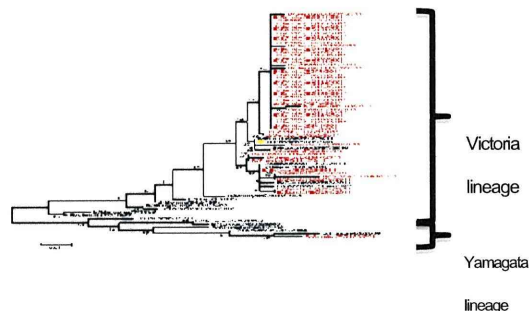


図1 A型インフルエンザウイルス (H3N2) の系統樹

一方、仙台市内の学校が再開した4月中旬より小学校でBのアウトブレイクが観察された。Victoria 系統株が主であったが、西日本からボランティア活動のために来仙していた患者より Yamagata 系統株が検出された。(図2)

図2 B型インフルエンザウイルスの系統樹



D. 考察

今回の震災は、宮城県および周辺地域の A 型インフルエンザウイルス (H3N2) 流行に重なってしまった。しかし、震災後の混乱のため通常のインフルエンザサーベイランスが十二分に機能せず、正確な流行状況を把握する事が出来なかった。当研究室の器材の破損はほとんどなかったため、被災3日目から PCR お

よびシーケンサーの稼働を確認し、検査体制の立て直しを行った。また、これまでインフルエンザ関連の共同研究を行ってきた研究ネットワークを活用する事で、流行の規模は測れないものの、流行株のモニタリングを実施する事が可能となった。

被災直前から流行していた A(H3N2) は、5 月に入るまで流行していた。震災前後で系統樹上では流行株の変化が生じていたが、抗原性の変異等は見られなかった。

一方 B においては、学校が再開された復興期において流行がはじまった。これは、震災直後は社会活動が制限されたため social distancing と同等の状況下にあったが、学校の開始と同時に学童を中心に流行したと考えられる。また、ボランティアによる外部から被災地へのウイルスの持ち込みが確認された。感染症対策は被災者が中心となっているが、今後は被災地を訪れる人々の健康管理にも注意をはらう必要がある。

E. 結論

東日本大震災の経験より、復興活動によるウイルスの伝播や復興期におけるウイルス流行の可能性が示唆され、災害直後のみならず復興期においてもウイルスモニタリングが重要であると考えられた。

＝ 2. 疫学解析 ＝

A. 研究目的

避難所においては非常に密集した状況下での生活を強いられるため、感染症が持ち込まれると急速に拡大してしまう可能性が考えられる。東日本大震災が宮城県内でインフルエンザが流行している時期に発生したため、避難所におけるインフルエンザ感染対策が急務となった。そこで、東日本大震災の津波の影響で避難所での集団生活を強いられた宮城県の山元町において各避難所における感染症対策をサポートすると同時に、集団発生の事例の解析を行った。

B. 方法

2011 年 3 月 18 日から 4 月 9 日までに、東北大学微生物学分野のスタッフが山元町の避難

所をおとずれ、臨床症状よりインフルエンザを疑われた患者を対象に聞き取り調査を行った。それらの患者より、年齢、性別、発症日、家族構成、避難所での生活場所に関する情報収集を行った。発症日が 3 日以内であれば患者間で疫学的関連性があると仮定し、部屋、家族構成と発症の関連について統計ソフト「R 2.14.0 igraph」を用いて解析を行った。

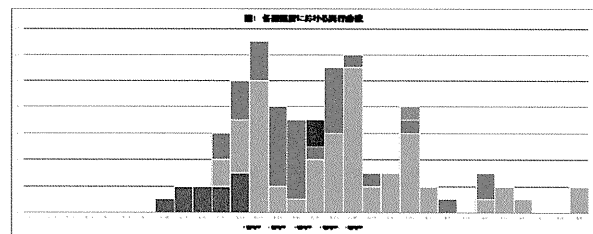
C. 結果

山元町 5 ヶ所の避難所にて 3 月 23 日から 4 月 11 日の間に合計 105 例のインフルエンザ症例の発生を確認し、聞き取り調査を行った(表 1)。

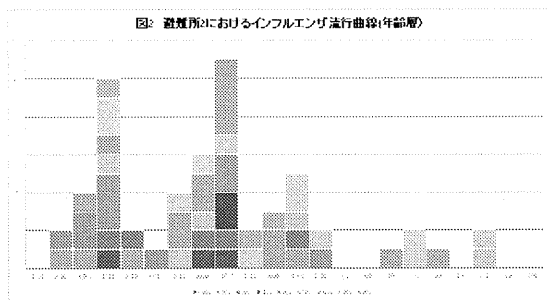
表1 各避難所におけるインフルエンザ患者数

避難所	初発患者発症日	避難者数	インフルエンザ患者数	発症率(%)	
避難所1	老人ホーム	3月18日	130	10	7.7
避難所2	コミュニティーセンター	3月21日	533	60	11.3
避難所3	中学校	3月21日	524	31	5.9
避難所4	中学校	3月26日	117	2	1.7
避難所5	コミュニティーセンター	3月26日	207	2	1

インフルエンザは、被災から 1 週間以降に、各避難所へ持ち込まれていた(図 1)。



本来コミュニティーセンターであった避難所 2 のみ全避難者の年齢に関する情報を入手できた。避難者全体 47%が 60 歳以上(中央値 58 歳)と高齢者の割合が高く、それに合わせるように発症者の 44%が 60 歳以上であった。年齢と発症日の関連をみると、青年層が早期に発症し、その後高齢者に移行していた(図 2)。



この傾向は、避難所3においても確認された。更に、すべての避難所での初発例は、30代の男性であった。

避難所2および3における発症者の関連をEpidemic tree法を用いて図式化してみると、発症者間で「同室者」および「家族内感染」のリンクがインフルエンザの感染伝播を説明しうることが確認された。

D. 考察

当研究室がおこなった感染症アセスメントによると、東日本大震災後に感染症対策が必要な病原体としてインフルエンザウイルスおよびノロウイルスおよびロタウイルスが挙げられた。

宮城県内でのインフルエンザの流行時期に一致して、山元町の避難所内にもインフルエンザが持ち込まれていた。それぞれの施設内で患者隔離等の感染症対策を施行していたためか、発症率が最大11%と爆発的な流行にはいたらなかった。発症者の属性をみると、全体の年齢層が高いことを反映して高齢者の発症が多かったが、すべての避難所において初発症例は青年層の男性であった。これは、それらの年齢層が外部と接触する機会が一番多かったためと考えられる。

E. 結論

高齢者が多い避難所におけるインフルエンザ対策として、外部と接触する機会が多い青年層の男性の健康管理が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 当広謙太郎、第60回東北公衆衛生学会、「震災後のインフルエンザモニタリング」平成23年7月22日、福島県立医科大学
- 当広謙太郎、第65回日本細菌学会東北支部総会、「震災後のインフルエンザモニタリング」平成23年8月19日、山形大学
- 鈴木陽、「震災後のインフルエンザモニタリング」日本外来小児科学会、平成23年8月27日、神戸

➤

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

3. その他

なし

動物インフルエンザウイルスがパンデミックウイルスに変異するメカニズムの解析

研究分担者 堀本泰介 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授

研究要旨

インフルエンザパンデミックウイルスは、鳥ウイルスが豚で変異する、あるいは鳥ウイルスとヒトウイルスとの遺伝子交雑により誕生するというメカニズムが推定される。つまり、予め哺乳動物によるウイルス馴化が必要である。本研究では、豚以外の哺乳動物がパンデミックウイルス誕生の中間宿主となる可能性を考え、野生動物および伴侶動物のインフルエンザウイルスに対する感受性を血清特異抗体の検索により評価した。その結果、国内の野生アライグマが高病原性 H5N1 鳥インフルエンザに、またペット犬が人の季節性ウイルスおよび 2009 パンデミックウイルスに感染した証拠を発見した。これらの成績は、公衆衛生学的見地から豚以外の哺乳動物に対するサーベイランスの必要性を示すものである。

A. 研究目的

インフルエンザは人や鳥に限らず他の動物にも見られる感染症である。例えば、産業動物である豚や馬のインフルエンザは時に経済的被害を与え、犬や猫の伴侶動物にもウイルスは感染する。また、高病原性 H5N1 鳥ウイルスに感染した野生動物も数多く見つかっている。本年度は、豚以外の哺乳動物が新たなパンデミックウイルスを作り出す中間宿主になりうるかどうかを検証する一環として、国内の野生動物および伴侶動物の鳥インフルエンザウイルスおよびヒトインフルエンザウイルスに対する感受性を調査することを目的とした。

B. 研究方法

アライグマは、わが国で急速に野生化が進み、野鳥、畜産業、人と頻繁に接触する有害鳥獣であり、インフルエンザウイルス

に感受性を持つ。今回、国内の野生のアライグマが高病原性 H5N1 ウイルスに感染していた可能性を調査するため、西日本 3 地域、東日本 1 地域で 2005 年以降に捕獲されたアライグマ 988 頭の血清検体 (RDE 処理、非働化) を用い、各 clade の H5N1 ウイルスを抗原としたマイクロ中和試験法、WB 法などにより H5N1 抗体を検索した。

わが国では、ペットの犬にインフルエンザウイルスが感染し問題となったことはない。しかし、海外では高病原性 H5N1 鳥ウイルスが犬に致死感染を引き起こした事例や、ウマ H3N8 ウイルス、鳥 H3N2 ウイルスが犬に伝播し、イヌインフルエンザとして感染拡大した例がある。さらに、2009 パンデミック H1N1 ウイルスが人の感染患者から犬へ伝播した例も報告された。犬に感染したウイルスが馴化し新型ウイルス出現の母体となる可能性も否定できない。今回、

国内のペット犬にインフルエンザウイルスが感染している可能性を調査するため、2009年10月から2010年2月の間に、山口大学動物医療センターに各種疾患のため来院した162頭から採取した血清300検体中を用い、マイクロ中和法によりインフルエンザウイルス抗体を検索した。使用したウイルス抗原は、2009パンデミックH1N1、季節性H1N1、季節性H3N2、鳥H3N2、イヌH3N8、および高病原性H5N1ウイルスである。

(倫理面への配慮)

本研究は、野生動物および伴侶動物の血清検体のみを対象にし人血清検体を用いていないため倫理審査には該当しない。伴侶動物の検体に関しては飼い主の研究使用承諾は受けている。

C. 研究結果

アライグマ抗体検査

(1)3地域(西日本2、東日本1)の血清10検体からH5N1特異中和抗体を検出した。

(2)各cladeのH5N1ウイルスを用いた抗原交差性試験により、西日本の陽性検体(2006年4、5月、2007年6月、2008年1月に捕獲)はclade 2.2ウイルス、東日本の陽性検体(2008年5、7月捕獲)はclade 2.3.2ウイルスの感染によることが強く示唆された。

ペット犬抗体調査

(1)パンデミックH1N1ウイルスに対する中和抗体は4頭(5検体)で陽性であった。

このうち1頭(2検体)は季節性H1N1ウイルスに対しても同程度の中和活性を示した。

(2)季節性H3N2ウイルスに対する中和抗体は1頭(2検体)で陽性であった。(3)鳥H3N2、イヌH3N8、および高病原性H5N1ウイルスに対する抗体は全ての検体で陰性であった。

D. 考察

(1)アライグマ陽性検体がみられた3地

域のうち2地域は、これまでに家禽、野鳥での感染報告はない。(2)西日本の抗体陽性アライグマの捕獲時期から、clade 2.2ウイルスが宮崎県などで検出される1年近く前にはわが国に侵入していたと考えられる。(3)アライグマの食性・行動性から、人知れず感染死した渡り鳥(あるいは留鳥)の捕食により感染した可能性がある。(4)低い陽性検出率から、アライグマ間にはH5N1ウイルスの侵淫はないと考えられる。(5)養鶏場への感染源になる可能性から、野生動物の侵入防止対策を再確認すべきある。(6)野生動物の調査は、過去のウイルス侵入をモニターできる有効な手段である。(7)パンデミックH1N1ウイルスはペットのイヌに感染する。1頭には呼吸器症状が見られたが関連性は不明である。(8)イヌは季節性H3N2ウイルスにも感染する。(9)イヌH3N8ウイルスおよびイヌH3N2ウイルス(鳥H3N2ウイルスに抗原性が近い)は、少なくとも本検査集団には侵淫していない。

E. 結論

わが国で野生化したアライグマがH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染していたことを明らかにした。家庭動物(ペット犬)は季節性ウイルス、新型ウイルスに感染する。これらの成績は、インフルエンザパンデミック対策における野生動物、伴侶動物の公衆衛生学的重要性を発信する

F. 研究発表

1. 論文発表

Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, Kawaoka Y: Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 17(4):714-717, 2011.

Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Suzuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivaitter P, Chen LM, Donis R, Kawaoka Y: Adaptation of a duck influenza A virus in quail. J. Virol. 86(3):1411-1420, 2012.

堀本泰介：哺乳動物のインフルエンザ
日本獣医師会雑誌 64(3):177-183, 2011.

堀本泰介：インフルエンザウイルスの病原性
化学療法の領域 27(12): 41-46, 2011.

2. 学会発表

Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Tamura D, Kiso M, Kawakami E, Hatakeyama S, Ebihara Y, Koibuchi T, Fujii T, Takahashi K, Shimojima M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Sakabe S, Iwasa A, Takahashi K, Ishii T, Gorai T, Tsuji K, Iwamoto A, Kawaoka Y. Sero-prevalence of pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus among schoolchildren and their parents in Tokyo, Japan. XVth International Congress of Virology, Sapporo, 2011. Sept.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yasuo Suzuki	Avian and human influenza virus receptors and their distribution.	A.M. Wu (ed.)	The molecular immunology and complex carbohydrates-3 Advances in Experimental Medicine and Biology	Springer-Verlag New York Inc.	New York	2011	443-452

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sriwilaijaroen, N., Kadowaki, A., Onishi, Y., Gato, N., Ujike, M., Odagiri, T., Tashiro, M., Suzuki, Y.	Mumefural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus.	Food Chem. Food Chemistry	127	1-9 doi:10.1016/j.foodchem.2010.12.031	2011
Nakauchi, M., Ujike, M., Obuchi, M., Takashita, E., Takayama, I., Ohba, K., Konomi, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Kageyama, T., and the working group for influenza virus surveillance in Japan	Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -sensitive 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay.	J. Med. Virol.	83(7)	1121-1127	2011
Ikeno, D., Kimachi, K., Ibaragi, K., Kudo, Y., Goto, S., Odoh, K., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y.	Differences in the priming effect of various clades/subclades of inactivated H5N1 vaccine on booster injection with heterologous clades of vaccine strains.	Vaccine	29	4156-4161	2011.
Shindo, N., Brown, C., Ciancio, B., Cox, N., Daniel, R., Fasce, R., Fukuda, K., Hay, A., Hayden, F., Hungnes, O., Kelso, A., Klimov, A., Kramarz, P., Lina, B., Meijer, A., Nicoll, A., Phin, N., Opp, M., Schmaltz, C., Schweiger, B., Tashiro, M., Van der Sande, M., Van der Velden, K., Weber, T., Zambon, M.,	Public health implications of oseltamivir resistance: Emergence in pre-pandemic influenza A(H1N1) viruses during the 2007-2009 seasons.	Influenza and other respiratory viruses		In press	2011
Featherstone, D. A., Rota, P. A., Icenogle, J., Mulders, M. N., Jee, Y.-M., Ahmed, H., Bispo de Filippis, A. M., Ramamurty, N., Gavrillin, E., Byabamazima, C., Dosseh, A., Xu, W., Komase, K., Tashiro, M., Brown, D., Bellini, W. J., Strebel, P.	Expansion of the Global Measles and Rubella Laboratory Network 2005-09.	J. Infect. Dis.	204(suppl 1)	S491-S498v	2011
Ainai, A., Hasegawa, H., Tashiro, M.	Cross-protective immunity against influenza virus infections induced by intranasal vaccination together with a TLR3-mucosal adjuvant.	HumanVaccine	7	174-182	2011

Nakauchi, M., Yasui, Y., Miyoshi, T., Minagawa, H., Tanaka, T., Tashiro, M., Kageyama, T.	One-step, real-time reverse transcriptase-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses.	J. Virol. Methods	171	156-162	2011
Nakauchi, M., Yoshikawa, T., Nakai, H., Sugata, K., Yoshikawa, A., Asano, Y., Ihira, M., Tashiro, M., Kageyama, T.	Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus.	J. Med. Virol.	83	10-15	2011
Ujike, M., Ejima, M., Anraku, A., Shimabukuro, K., Obuchi, M., Kishida, N., Xu, H., Takashita, E., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, A., Oguchi, A., Fujita, N., Tashiro, M., Odagiri, T., The working group for influenza virus surveillance in Japan.	Monitoring and characterization of Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus from May 2009 to Feb 2010, Japan.	Emer. Infect. Dis.	DOI: 10.3201/eid1703.101188		2011
Fujitsuka, A., Tsukagoshi, H., Arakawa, M., Goto-Sugai, K., Ryo, A., Okayama, Y., Mizuta, K., Nishina, A., Yoshizumi, M., Kaburagi, Y., Noda, M., Tashiro, M., Okabe, N., Mori, M., Yokota, S., Kimura, H.	A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness.	BMC Infect. Dis.	11(168)	doi:10.1186/1471-2334-11-168	2011
Hurt, A., Chotpitayasonndh, T., Cox, N., Daniels, R., Fry, A., Gubareva, L., Hayden, F., Hui, D., Hungnes, O., Lackenby, A., Lim, W., Meijer, A., Penn, C., Tashiro, M., Uyeki, T., Zambon, M.	Antiviral resistance during the A(H1N1) 2009 influenza pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives.	Lancet Infect. Dis.	doi:10.1016/S1473-3099(11)70318-8		2011
Kishida, N., Fujisaki, S., Yokoyama, N., Sato, H., Saito, R., Ikematsu, H., Xu, H., Takashita, E., Tashiro, M., Takao, S., Yano, T., Suga, T., Kawakami, C., Abe, K., Kajiyama, K., Saito, H., Shimada, S., Watanabe, S., Aoki, S., Taira, K., Yamada, T., Lin, J.-H., Odagiri, T.	Evaluation of influenza A/H3N2 and B vaccines for 2010/11 season on the basis of cross-reactivity of post-vaccination human serum antibodies against influenza A/H3N2 and B viruses isolated in MDCK cells and embryonated hens eggs.	Clin. Vaccine Immunol.		In press	2012
Harada, Y., Ninomiya-Mori, A., Takahashi, Y., Shirakura, M., Kishida, N., Kageyama, T., Tada, Y., Tashiro, M., Odagiri, T.	Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 1 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice.	Vaccine.	29(46)	8330-8337	2011.
Featherstone, D. A., Rota, P. A., Icenogle, J., Mulders, M. N., Jee, Y.-M., Ahmed, H., Bispo de Filippis, A. M., Ramamurthy, N., Gavrilin, E., Byabamazima, C., Dosseh, A., Xu, W., Komase, K., Tashiro, M., Brown, D., Bellini, W. J., Strebel, P.	Global Progress Toward Measles Eradication and Prevention of Rubella and Congenital Rubella Syndrome.	J Infect Dis.	204	(suppl 1): NP. doi:10.1093/infdis/jir372,	2011

WHO Writing Group, William K. Ampofo, W. K., Baylor, N., Cobey, S., Cox, N., Daves, S., Edwards, S., Ferguson, N., Grohmann, G., Hay, A., Katz, J., Kullabutr, K., Lambert, L., Lewandowski, R., Mishra, A. C., Monto, A., Sequeira, M., Tashiro, M., Waddell, A. L., Wairagkar, N., Wood, J., Zambon, M., Zhang, W.	Improving influenza vaccine virus selection Report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14–16 June 2011	Influenza and Other Respiratory Viruses.	DOI:10.1111/j.1750-2659.2011.00277x		2011
Ohnishi, K., Takahashi, Y., Kono, N., Nakajima, N., Mizukoshi, F., Misawa, S., Yamamoto, T., Mitsuki, Y. Fu, S., Hirayama, N., Ohshima, M., Ato, M., Kageyama, T., Odagiri, T., Tashiro, M., Kobayashi, K., Itamura, S., Tsunetsugu-Yokota, Y.	Immunological detection of H5N1 influenza viruses by newly established monoclonal antibodies	Jpn. J. Infect. Dis.	65 (1)	19-27	2012
Asanuma, H., Zamri, N. B., Sekine, S., Fukuyama, Y., Tokuhara, D., Gilbert, R. S., Fukuiwa, T., Sata, T., Tashiro, M., Fujihashi, K.	A novel combined adjuvant for nasal delivery elicits mucosal immunity to influenza in aging.	Vaccine	30	803-812	2012
Klimov, A. I., Garten, R., Russell, C., Barr, I. G., Besseler, T. G., Daniels, R., Engelhardt, O.G., Kelso, A., McCauley, J., Odagiri, T., Smith, D., Tashiro, M., Xu, X., Webby, R., Wang, D., Ye, Z., Shu, Y., Zhang, Z., Cox, N.	WHO recommendations for the viruses to be used in the 2012 Southern Hemisphere Influenza Season: Epidemiology, antigenic and genetic characterises of pandemic influenza A(H1N1)pdm09, seasonal A(H3N2) and B influenza viruses.	Vaccine		In press	2012
Yoshida, A., Kiyota, N., Kobayashi, M., Nishimura, K., Tsutsui, R., Tsukagoshi, H., Hirano, E., Yamamoto, N., Ryo, A., Saitoh, M., Harada, S., Inoue, O., Kozawa, K., Tanaka, R., Noda, M., Okabe, N., Tashiro, M., Mizuta, K., Kimura, H.	Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010	J. Med. Microbiol.			(2011 submitted).
WHO/OIE/FAO F5N1 Evolution Working Group	Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): updated nomenclature.	J. Influenza. Other Resp. Virus.	6	1-5	2012
Dapat C, Suzuki Y, Kon M, Tamura T, Saito R, Dapat IC, Yamazaki O, Odagiri T, Fujisaki S, Suzuki H.	Phylogenetic analysis of an off-seasonal influenza virus A (H3N2) in Niigata, Japan, 2010.	Jpn J Infect Dis.	64(3)	237-41	2011
Takayama I, Sato H, Watanabe A, Omi-Furutani M, Sugai A, Kanki K, Yoneda M, Kai C;	The nucleocapsid protein of measles virus blocks host interferon response.	Virology,		In press	2012
Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S.	Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies.	Journal of Virological Methods.		In press	2012
N,Sriwilajaroen., S,Kondo., H,Yagi., H,Hiramatsu., S,Nakakita., K,Yamada., H,Ito., J,Hirabayashi., H,Narimatsu., K,Kato., and Y,Suzuki.	Bovine milk whey for preparation of natural N-glycans: structural and quantitative analysis.	Open Glycoscience		In press	2012

Hirokazu Yagi, Noriko Takahashi, Takashi Suzuki, Shinya Watanabe, Ayumi Tanigawa, Yasuo Suzuki, Koichi Kato	Comparative analyses of glycosylation profiles of influenza A viruses grown in different host cells.	Open Glycoscience	In press	In press	2012
Kaori Suzuki, Tetsuo Koyama, Sangchai Yingsakmongkon, Yasuo Suzuki, Ken Hatano, Koji Matsuoka	Synthesis and biological evaluation of sialic acid derivatives containing a long hydrophobic chain at the anomeric position and their C-5 linked polymers as potent influenza virus inhibitors.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	In press	In press	2012
Yohei Watanabe, Madiha S. Ibrahim, Hany F. Ellakany, Norihito Kawashita, Rika Mizuike, Hiroaki Hiramatsu, Nogluk Sriwilajaroen, Tatsuya Takagi, Yasuo Suzuki and Kazuyoshi Ikuta	Acquisition of Human-Type Receptor Binding Specificity by New H5N1 Influenza Virus Sublineages during Their Emergence in Birds in Egypt.	PLoS Pathogens, ,	7 issue 5, e-1002068 (2011)		2011
Nongluk Sriwilajaroen, Sachiko Kondo, Hirokazu Yagi, Nobuhiro Takemae, Takehiko Saito, Hiroaki Hiramatsu, Koichi Kato, Yasuo Suzuki	N-glycans from porcine trachea and lung: Predominant NeuAc α 2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor.	PLoS ONE	6, issue 2, e-16302		2011
Magesh Sadagopan, Sriwilajaroen Nongluk, Moriya Setsuko, Hiromune Ando, Miyagi Taeko, Yasuo Suzuki, Hideharu Ishida and Makoto Kiso	Evaluation of a set of C9 N-acyl Neu5Ac2en mimetics as viral sialidase selective inhibitors.	International J. Medicinal Chemistry	Vol. 201, Article ID 539245,	doi:10.1155/2011/539245 (2011)	2011
Yanagita H, Yamamoto N, Fuji H, Liu X, Ogata M, Yokota M, Takaku H, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T.	Mechanism of Drug Resistance of Hemagglutinin of Influenza Virus and Potent Scaffolds Inhibiting Its Function.	ACS Chem Biol	Jan 13	491-495	2012
Ainai A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H.	Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine.	J Med Virol	84(2)	336-344	2012
Nakao R, Hasegawa H, Ochiai K, Takashiba S, Ainai A, Ohnishi M, Watanabe H, Senpuku H.	Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis elicit a mucosal immune response.	PLoS One	6(10)	e26163. Epub 2011 Oct 14.	2011
Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Sawa H, Hasegawa H.	A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase.	Biochem Biophys Res Commun	414(4)	719-26. Epub 2011 Oct 6	2011
Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H.	Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection.	Front Microbiol	2	175	2011
Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T.	Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection.	Mod Pathol	25(1)	1-13	2012

Sakoda Y, Ito H, Uchida Y, Okamatsu M, Yamamoto N, Soda K, Nomura N, Kuribayashi S, Shichinohe S, Sunden Y, Umemura T, Usui T, Ozaki H, Yamaguchi T, Murase T, Ito T, Saito T, Takada A, Kida H.	Reintroduction of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus by migratory water birds, causing poultry outbreaks in 2010-2011 winter season in Japan.	J Gen Virol.	[Epub ahead of print]		2011 Nov 23
Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, Kawaoka Y	Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan.	Emerg. Infect. Dis.	17(4)	714-717	2011
Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Susuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivaille P, Chen LM, Donis R, Kawaoka Y	Adaptation of a duck influenza A virus in quail.	J. Virol.	86(3)	1411-1420	2012
堀本泰介	哺乳動物のインフルエンザ	日本獣医師会雑誌	64(3)	177-183	2011
堀本泰介	インフルエンザウイルスの病原性	化学療法の領域	27(12)	41-46	2011

