

- (2) 中国で流行しているEV71はgenogroup C4がほとんどであることを明らかにした (清水)
- (3) 2009年に中国で新興したフタトゲチマダニ媒介性の新種のブニヤウイルス科フレボウイルス属のウイルス (SFTSV) の血清診断や実験室診断を確立するためには、組換え蛋白作成に供するNP及びGP遺伝子を化学合成した (森川)
- (4) 流行している急性呼吸器ウイルスの検出、分離技術向上のために、呼吸器のプロテアーゼとウイルス感染の関係を解析すると共に、ウイルス感受性細胞の開発を開始した (松山)
- (5) レジオネラ症患者から分離されたレジオネラ属菌株を収集し、P F G E型解析を開始した (倉)

台湾CDC:

- (1) ベクター媒介性ウイルス感染症：台湾ではデング熱が流行している。その媒介蚊、ウイルスのgenotypeの疫学調査を行った (高崎)
- (2) 無症候性*E. histolytica*株KU27と肝膿瘍患者由来のKU48、腸アメーバ症患者由来のKU50、の比較ゲノミクスより、KU27で特異的に欠損しているORFを明らかにしていた。台湾株の検索を行った (津久井)
- (3) 台湾東北部、宜蘭県蘇澳の無尾港水鳥保護区を調査地として、渡り鳥飛来時期である2011年5月および9月に疾病媒介蚊調査を実施した。コガタアカイエカほか6属15種類、合計1,450個体の成虫が採集し、日本脳炎ウイルス分離、蚊媒介性の鳥マラリア原虫の検出を試みている (津田)
- (4) 活動性非結核性抗酸菌 (特に、*Mycobacterium avium* complex : MAC) 感染症の迅速簡便血清診断 (所要：約3時間) を開発に関し、台湾でのサーベイを行った (小林)
- (5) 結核菌の薬剤耐性：薬剤耐性パターン及び病原体のgenotypeの比較による国を超えての菌の伝播の調査 (小林)

インドNICED:

- (1) インドで問題となっているvariant-type コレラ菌の遺伝解析を行った (森田)
- (2) 新しいタイプの赤痢ワクチンを開発し、インドで開発したウサギモデルでの効果を調べた (三戸部)
- (3) インド西ベンガル州の180の仔ウシ、未出産の雌ウシ、成ウシ、並びに51の酪農場労働者の糞便検体から*Giardia*の種型別を行った。遺伝子型別法として β -giardin遺伝子のPCR-RFLP及び配列解析を用いた。ウシにおける*G. duodenalis*の感染は12.2%に、特に若年の仔ウシ見られた。 (野崎)
- (4) インドのHIVウイルスのgenotypingの比較解析。ウイルスゲノムの変異とHLAとの関連性の進化的解析を開始した (俣野)

ベトナム NIHE チーム:

- (1) ベトナムでは、地域固有のEV71のgenogroup C5および中国本土で多く検出されているgenogroup C4等の遺伝子型が検出された(清水)
- (2) ベトナムにおけるNDM-1耐性菌、風疹、狂犬病、レプトスピラ等に関する共同研究の同意に達した

IV. 平成24～25年度の課題

- (1) アジア地区ではEV71、デング熱等の大流行が起こっている。各国からの解析技術の支援が求められているので対応する
- (2) デング熱や日本脳炎等のウイルスの媒介蚊の調査を行い、わが国への侵入の可能性を調査する
- (3) インド等で流行しているコレラ等の下痢性疾患のgenotypeを解析し、旅行者を通して持ち込まれる菌との比較解析を行う
- (4) 各国での薬剤耐性菌(特にNDM-1)の現状把握とわが国への侵入に関する調査を行う
- (5) ベトナム等で問題となっている狂犬病(わが国の旅行者が罹患する可能性あり)の実態把握と迅速検査法の開発

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) アジア特に東アジアを中心として感染症対策に関与する研究機関と国立感染症研究所とのネットワークを構築することにより、病原体のゲノム情報を基本としてデータベース化を行い、その情報を利用することにより発生するあるいは移動する病原体を迅速に把握することを可能にし、厚生行政に役立たせることができる
- (2) わが国への病原体の侵入あるいは拡散を未然に防止することができる。そのことはわが国民の健康被害を最小限に食い止める
- (3) 海外への渡航者へ各国の感染症の現状を伝えることにより予防のための情報を供与できる

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H: Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* (in press)
2. Taguri T, Oda Y, Sugiyama K, Nishikawa T, Endo T, Izumiyama S, Yamazaki M, Kura F. A rapid detection method using flow cytometry to monitor the risk of *Legionella* in bath water. *J Microbiol Methods*. 2011 Jul;86(1):25-32.
3. Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Fukushi, S Saijo M, Kurane, I Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Shigeru Morikawa, S. Reston Ebola Virus Antibodies in Bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(8):1559-60
4. Khan, S. M., Debnath, C., Pramanik, A. K., Xiao, L., Nozaki, T., and Ganguly, S. Molecular evidence for zoonotic transmission of *Giardia duodenalis* among dairy farm workers in West Bengal, India. *Vet Parasitol.* 178, 342-345. 2011
5. Moi, M.L., Lim, C.K., Kotaki, A., Takasaki, T. and Kurane, I.: Detection of higher levels of dengue viremia using Fc{gamma}R-expressing BHK-21 cells than Fc{gamma}R-negative cells in secondary infection but not in primary infection. *Journal of Infectious Diseases*. 203(10): 1405-1414, 2011.

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。

目的

- ・アジアの CDC (疾病制御センター) 様機能を持つ研究機関と感染研との連携強化を図る。ネットワーク化
- ・アジアで流行している感染症の正確な情報を得るための検査法の基盤を構築する。検査法の標準化、精度管理、及び情報交換を行う
- ・分子疫学的解析を可能にするため病原体のゲノム情報に基づいたデータベース化を構築する

対象病原体

腸管系感染症 (細菌、ウイルス、寄生虫)

呼吸器系感染症 (インフルエンザ関連、麻疹、EV71, レジオネラ等)

ベクター媒介性疾患や新興感染症 (デング熱、ダニ媒介性疾患等)

対象国 ; 中国 CDC、台湾 CDC)、ベトナム NIHE、インド NICED,

研究内容 ; 病原体情報の解析法の標準化、病原体の特徴付けを行い、解析結果のデータベース化をおこなう。アジア各国で分離される病原体解析は原則として各国に委託する。

成果:

1. アジアで問題となる上記感染症に関して各国の研究機関との共同研究契約ができた
2. 各病原体の収集を開始し、各病原体の解析に用いるべき genotyping 手法に関して合意し、その標準化を行った
3. いくつかの病原体に関し、実際に解析を開始し、わが国の分離株との比較を始めた

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和53年東北大学医学部卒業

昭和53年4月1日－昭和55年3月31日：東北大学医学部附属脳疾患研究施設脳神経内科研修医

昭和55年4月1日－昭和58年1月12日：東北大学歯学部口腔微生物学講座、医員

昭和58年1月12日－昭和60年4月30日：米国マサチューセッツ大学医学部内科感染症免疫学部門、

昭和60年5月1日－平成1年12月31日：同助教授；

平成2年1月1日－平成7年5月31日：同准教授；

平成7年6月1日－平成10年3月31日：近畿大学医学部細菌学講座教授

平成10年4月1日－平成22年9月30日：国立感染症研究所ウイルス第一部部長

平成22年4月1日－現在：国立感染症研究所副所長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東北大学歯学部口腔微生物学講座、熊谷勝男教授

米国マサチューセッツ大学医学部内科感染症免疫学部門、Francis A. Ennis 教授

近畿大学医学部細菌学講座教授 共同研究者、神戸大学小西英二助教授

・主な研究課題

ウイルス性脳炎の免疫機序

デングウイルスに対する細胞性免疫応答

デング出血熱の病態形成機構

日本脳炎ウイルスに対する細胞性免疫応答

天然痘・サル痘、ウイルス性出血熱、蚊媒介性ウイルス感染症

・これまでの研究実績(英文原著 310編)

1)Moi, M.L., Lim,C.K., Kotaki, A., Takasaki, T. and Kurane, I.: Detection of higher levels of dengue viremia using Fc{gamma}R-expressing BHK-21 cells than Fc{gamma}R-negative cells in secondary infection but not in primary infection. Journal of Infectious Diseases. 203(10): 1405-1414, 2011.

2) Moi, M.L., Lim, C.K., Tajima, S., Kotaki, A., Saijo, M., Takasaki, T. and Kurane, I.: Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. Journal of Clinical Virology. 52(3):225-230, 2011

3) Fujii, Y., Hayasaka, D., Kitaura, K., Takasaki, T., Suzuki, R. and Kurane I.: T-cell clones expressing different T-cell receptors accumulate in the brains of dying and surviving mice after peripheral infection with far eastern strain of tick-borne encephalitis virus. Viral Immunology. 24(4):291-302, 2011.

4) Kitaura, K., Fujii, Y., Hayasaka, D., Matsutani, T., Shirai, K., Nagata, N., Lim, C.K., Suzuki, S., Takasak, T., Suzuki, R. and Kurane, I.: High clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus. Journal of Immunology. 187(8):3919-3930, 2011.

細胞培養ワクチン

流行株予測とワクチン株選定

情報・臨床検体・株

リバーシジェネ
ティクス法

臨床検体の
収集

シードウイルス
分離・製造

迷入ウイルス
否定試験

力価測定等
品質管理

ウイルスの遺伝的・
抗原的安定性、安全
性等の確認

大量製造系
(メーカー)

地方衛生研究所
海外NIC

国内外から流行
ウイルスの収集

サーベイランス技
術研修、キットの
供給

ウイルス学的解析
(増殖性、抗原性、
病原性)

遺伝子解析
新規解析法の
開発

分析情報

国・地方自治体
WHO GISN

ワクチン株選定

平成 23 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 : 細胞培養インフルエンザワクチンの実用化および流行予測とワクチン株選定に関する研究
 課題番号 : H23-新興-指定-021
 予定期間 : H23 年度から H25 年度まで
 研究代表者 : 田代真人
 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 : センター長
 年次別研究費(交付決定額) : 1 年目 120,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) 季節性および新型インフルエンザの出現予知、流行予測および的確なワクチン株の選定には、現行のインフルエンザ流行動向調査のモニター方法の改善と継続的实施が必要。
- (2) 新型インフルエンザ出現後 6 カ月以内に、国民全員に有効・安全なワクチンを供給できる体制の確立という、国の 5 カ年計画に対応する必要性。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 国および WHO の要請に基づき、国内外のインフルエンザ流行動向を監視するとともに、ウイルス検体の抗原性、ウイルス遺伝子、病原性、伝播性、抗ウイルス剤感受性、住民の免疫保有等の解析を通して、的確な流行予測とリスク評価に基づく適切なワクチン株の開発・選定を可能とする。
- (2) 新型インフルエンザ出現後 6 カ月以内、国民全員分の有効で安全な細胞培養ワクチンを製造・供給するために、ワクチン製造所社と協力して、臨床試験の実施と承認申請への支援、およびワクチン株の緊急開発、ワクチン製剤の品質管理方法を確立する。

III. 1 年間の研究成果

・ 研究代表者

- (1) 抗原解析、遺伝子解析、病原性解析、伝播性解析などの解析方法の改良および流行予測とリスク評価方法を開発するとともに、WHO および国の次シーズン向けワクチン株を選定した。
- (2) 昨年度の非臨床試験成績に基づき、細胞培養ワクチンの臨床第 1+2 相試験を実施。

・ 研究分担者(小田切孝人)

- (1) 国内外のウイルス株[A(H1N1)pdm09, 223 株、A(H3N2), 217 株、B, 227 株]について、抗原性と遺伝子解析を行った結果、いずれの型、亜型でも、2010/11 シーズンのワクチン株類似株が流行の主流であった。

- ・ 研究分担者(岸田典子)

(1) 国内外での 2010/11 シーズンワクチン接種前後のペア血清を用いて、ワクチン株、流行株、と抗原変異株との反応性を赤血球凝集抑制試験により調べ、ワクチン効果を評価をした。その結果、A(H1N1)pdm09 と A(H3N2)についてはワクチン効果が期待できるが、B 型については効果が低いことが示唆された。

- ・ 研究分担者(藤崎誠一郎)

(1) 本年度の B 型分離株から薬剤耐性株を検出した。NA 遺伝子解析の結果、新規の薬剤耐性アミノ酸置換が示唆された。現在、このウイルスについて遺伝子解析と共に NA タンパクの酵素活性測定を行い、薬剤耐性能に寄与するアミノ酸部位の同定を進めている。

- ・ 研究分担者(原田勇一)

(1) 本年度の分離ウイルス株は、MDCK 細胞での継代過程で抗原変異を起こすものではなく、抗原的に安定していた。またワクチン力価測定用の SRD 試験実施のために、細胞培養法により製造されたウイルス抗原の調製を行った。

- ・ 研究分担者(高橋 仁)

(1) MDCK 細胞での 10 継代を経た B/Yamagata 系統 5 株では、HA、NA 遺伝子の変異は生じなかったが、鶏卵継代では、HA 遺伝子の抗原性に影響するエピトープ部位に変異が認められた。

- ・ 研究分担者(信澤枝里)

(1) 鶏卵培養用 H1N1pdm09 ワクチン株を MDCK 細胞で 10 代継代し、細胞馴化株 (10^7 pfu/ml) を分離して、ウイルス遺伝子および抗原性の安定性を検証した。

- ・ 研究分担者(浅沼秀樹)

(1) A/H1N1pdm09 陽性の臨床検体から MDCK 細胞および鶏卵でウイルスを分離をし、継代により高い HA 価を示し、かつ抗原性の変化が認められなかった株を得た。これを不活化してマウスに接種した結果、細胞培養ワクチンは鶏卵ワクチンと同等の免疫誘導と防御効果を示した。

- ・ 研究分担者(山本典生)

(1) 無血清培地馴化 MDCK 細胞 (MDCK-ATCC) マスターセルバンク (MCB)、ワーキングセルバンク (WCB) について、各種品質確認試験を行った結果、特に問題は見られなかった。さらに WCB から製造過程で想定される継代数を経た細胞 (EOPC) を作製した。迷入ウイルス検出系の感度を比較検討し、高い感度で検出できる系を特定した。

(2) 細胞培養インフルエンザワクチン開発ガイドライン, ポイント・ツー・コンシダー, 細胞培養ワクチン製造施設バイオセーフティガイドラインを作成。

- ・ 研究分担者(中村一哉)

(1) MDCK 細胞株 2 種についてウイルスの分離効率を検討した。両細胞種共に、ウイルス分離効率は 100%だが、ウイルス増殖効率が低いことも明らかにした。

- ・ 研究分担者(浜本いつき)

(1) A549 細胞の IFN 産生関連遺伝子群の siRNA ライブラリーをスクリーニングした結果、IRF7 発現抑制によりインフルエンザウイルス産生量が増加した。IRF7 ノックダウン MDCK 細胞で A549 細胞と同様の結果が得られ、従来の MDCK 細胞の 2~4 倍のウイルス産生が認められた。

IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 国内外のウイルス流行株の収集と性状解析に基づく流行株の予測とリスク評価法の確立。
- (2) 血清学的調査によるワクチンの交叉反応性の評価。
- (3) ウイルスタンパクの立体構造予測、抗原性変化、薬剤耐性関与アミノ酸部位の特定などウイルス遺伝子に基づく解析。
- (4) リバーシジェネティクス法での改変・作製ウイルスについて、遺伝的、抗原的安定性を検証。
- (5) 各所社のワクチン抗原を用いた SRD 試験法を確立し実施。
- (6) 細胞馴化株の性状解析、母体ウイルスとしての妥当性の検討。
- (7) MCB, WCB, EOPC について、品質確認のための試験（がん原性試験等）実施。各メーカーの大量製造系との適合性を検討。迷入ウイルス検出系について、ウイルスの種類を増やして検討。
- (8) 多くの亜型ウイルスの分離効率を検討するとともに、他の細胞株での分離効率を評価して、ウイルス分離に有用な細胞株を選定し、ワクチンシード調製実用化への作業手順の至適化。
- (9) shRNA-IRF7 導入 MDCK 細胞株を樹立し、定量 RT-PCR 法でウイルス増殖効率を検討。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) インフルエンザ流行予測と新型インフルエンザリスク評価法の確立。
- (2) ワクチン株選定方法の改善に寄与。
- (3) 培養ワクチン実用化により、有効なワクチンが短期間に大量製造可能とな、緊急対応に寄与。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) WHO ワクチン推奨株選定会議（毎年夏冬 2 回）への報告
- (2) Y. Harada, A. Ninomiya-Mori, Y. Takahashi, M. Shirakura, N. Kishida, T. Kageyama, Y. Tada, M. Tashiro, T. Odagiri, : Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 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, 8330–8337 (2011)
- (3) H. Takahashi, Y. Harada, N. Shimasaki, K. Nakamura, I. Hamamoto, N. Yamamoto, T. Odagiri, S. Itamura, M. Tashiro : INEFFICIENT ABILITY OF LLC-MK2 CELLS IN SUPPORTING THE GROWTH OF INFLUENZA VIRUSES ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS: ANALYSIS OF ADAPTATION OF VIRUSES TO LLC-MK2 CELLS AND UNDERLYING MECHANISM International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 2011
- (4) 山本典生 : 細胞培養インフルエンザワクチンの開発, 化学療法の領域; 39(12): 78–84, 2011
- (5) 山本典生 : 新型インフルエンザウイルス, クリネス; 313:8–9, 2011 細胞培養インフルエンザワクチンの安全性に関する Points to Consider (案, H23 改訂版)

VII. III (1 年間の研究成果)の概要図等

別添

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1969-1977 東北大学医学部医学科
 1977-1984 山形大学医学部細菌学講座助手
 1984-1987 ドイツ・ギーセン大学ウイルス学研究所研究員
 1987-1993 自治医科大学医学部ウイルス学講座助教授
 1993-2009 国立予研ウイルス第 1 部長/国立感研ウイルス製剤部長/ウイルス第 3 部長
 2001- WHO インフルエンザ協力センター長
 2003- WHO SARS 研究ネットワーク、WHO H5 インフルエンザ診断研究ネットワーク
 2004-2009 WHO 麻疹風疹世界特別研究施設長
 2009- 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

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東北大学/山形大学/神戸大学 石田名香雄教授、本間守男教授
 ギーセン大学/マールブルク大学教授 Rudolf Rott, Hans-Dieter Klenk, Christoph Scholtissek
 英国国立医学研究所長 Alan Hey, John Skehel
 ケンブリッジ大学/ロッテルダム大学教授 Abraham Osterhaus, Derek Smith, Collins Russell
 米国 CDC Nancy Cox
 香港大学医学部教授 Marik Peiris

・主な研究課題

- ・ パラミクソウイルスの構造と病原性発現機序の分子基盤
- ・ 麻疹ウイルスの分子病理学、分子病態機構および麻疹ワクチンの有効性と安全性に関する科学的基盤
- ・ インフルエンザウイルスの病原性発現の分子機構・インフルエンザの分子疫学および流行疫学
- ・ インフルエンザの感染防御免疫およびワクチンの開発研究・新型インフルエンザ対策の科学的基盤

・これまでの研究実績

英文論文 183 編、和文論文 12 編

- 1 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.
- 2 Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Nakauchi, M., Obuchi, M., Ujike, M., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M. : Establishment of a diagnostic system for the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in Japan using conventional and real-time RT-PCR assays. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press, 2011)

- 3 The WHO-ECDC writing committee :Public health implications of oseltamivir resistance emergence in pre-pandemic influenza A(H1N1) viruses during the 2007-2009 seasons J. Influenza. Resp. Viral Infect 2011
- 4 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.83:1121-1127, 2011
- 5 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 an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia J. Med. Virol. 82: 128-137, 2010.
- 6 Writing Committee of WHO 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: 1156-1167, 2010.
- 7 Nakajima, N., Hata, S., Sato, Y., Tobiume, M., Katano, H., Kaneko, K., Nagata, N., Kataoka, M., Aina, A., Hasegawa, H., Tashiro, M., Odai, T., Urasawa, N., Ogino, T., Hanaoka, H., Watanabe, M., Sata, T. :First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan : Detection of high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. Jpn. J. Infect. Dis. 63; 2010-2015, 2010.
- 8 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 Emerg. Infect. Dis. 16; 926-935, 2010
- 9 Shiino, T., Okabe, N., Yasui, Y., Sunagawa, A., Ujike, M., Obuchi, M., Kishida, N., Xu, H., Takashita, E., Anraku, A., Ito, R., Doi, T., Ejima, M., Sugawara, H., Horikawa, H., Yamazaki, S., Kato, Y., Fujita, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Watanabe, H. :Molecular evolutionary analysis of the influenza A(H1N1)pdm viruses, May-September, 2009: Temporal and spatial spreading profile of viral isolates in Japan PLoS ONE 5(6): e11057. 2010
- 10 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, Japan during the 2007-2008 season. Jpn. J. Infect. Dis. 62: 83-86, 2009.

- 11 Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M.: Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 199; 1629-1637, 2009
- 12 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: 83-88, 2009
- 13 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, 3121-3125, 2009.
- 14 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.
- 15 Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H.: PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 27; 6276-6279, 2009
- 16 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: 751-761, 2009
- 17 WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group; : 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.
- 18 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 I influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology J.* 6:124, 2009
- 19 Bertozzi, S., Kelso, A., Tashiro, M., Savy, V., Farrar, J., Osterholm, M., Jameel, S., Muller, C.P.: Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461; 20-21, 2009
- 20 Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J.: The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses *Science* 320: 340-346, 2008

平成23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：沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果）の研究

課題番号 : H23-新興-指定-025
 予定期間 : H23年度から H24年度まで
 研究代表者 : 庵原俊昭
 所属研究機関 : 国立病院機構三重病院
 所属部局 : 医局
 職名 : 院長
 年次別研究費(交付決定額) : 1年目 99,500,000 円

I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザウイルスのパンデミックに備え、プライミング接種時にクレードの異なる株（ヘテロプライミング）を用いることで幅広い交叉免疫が誘導されるかを証明することは、パンデミック時のワクチン接種を検討するときの重要な資料となる。
- (2) 沈降インフルエンザワクチン H5N1 の1回接種でプライミング効果が示されれば、パンデミック時に少ないワクチン量で多くの国民にワクチン接種が可能となり、国民に安心と安全を提供できる。
- (3) 株を交叉させてプライミング&ブースティングすることで、効果的にプライミングできる株が同定でき、今後国家備蓄するプレパンデミックワクチン製造株を選択する資料となる。
- (4) 化学及び血清研究所(化血研)が製造した沈降インフルエンザワクチン H5N1（ベトナム株とインドネシア株）の1000人規模での安全性を検討することで、国民に安全を提供できる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 今までの沈降インフルエンザワクチン H5N1 によるプライミング効果の検討は、2回接種とも同じ株を用いて行われ、プライミングした株に対する抗体誘導は良好だが、異なる株に対する抗体誘導は劣っていた。パンデミック出現時には、プライミング接種で幅広い交叉免疫性が期待されること、プライミング時の1回目と2回目接種が異なる株により行われる可能性もあることから、異なる株を用いてプライミング（ヘテロプライミング、異種株連続接種）したときの、抗体誘導および交叉免疫性を確認する。
- (2) 2007年に承認された沈降インフルエンザワクチン H5N1（ベトナム株使用）は、プライミング後の抗体反応から $15 \mu\text{g}/\text{dose}$ が承認用量であるが、 $5 \mu\text{g}/\text{dose}$ でもプライミング効果が認められている。パンデミック時には多くの国民にプライミング接種とブースティング接種が勧められるが、備蓄されているワクチンの量や製造スケジュールから、少ない接種量で効果的なプライミングが期待される。1回の接種でプライミング効果を認め、ヘテロブスターにより幅広い交叉免疫が認められれば、備蓄しているプレパンデミックワクチン株とパンデミックをおこしたインフルエンザウ

イルスの亜型が同じならば、プレパンデミックワクチンとパンデミックワクチンの接種により効果的な新型インフルエンザウイルス対策が期待される。

(3) わが国が開発した沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、クレードが異なる株を用いてもいずれの株もプライミング効果があることが示されている。しかし、ブースティング後の交叉免疫性を含め、効果的にプライミングされる株は同定されていない。今回の検討でプライミング効果が高い株が同定されることが期待される。

(4) 阪大微研、北里三共の沈降インフルエンザワクチン H5N1 は、それぞれ 3000 人規模の安全性が確認されている。今回化血研の沈降インフルエンザワクチン H5N1 を、まず 1000 人規模で接種することで、化血研性沈降インフルエンザワクチン H5N1 の安全性が確認でき、大規模接種時の安全性が提供できる。

:

Ⅲ. 1 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

(1) 化血研に沈降インフルエンザワクチン H5N1 ベトナム株（クレード 1）およびインドネシア株（クレード 2.1）の製剤化を依頼し、同時に化血研、阪大微研、北里三共に H5N1 ウイルスベトナム株、インドネシア株、チンハイ株（クレード 2.2）、安徽株（クレード 2.3）の抗体価測定を依頼し、研究体制を整備した。

(2) 臨床研究を行う施設を研究分担者と協議選択した。

:

・研究分担者(伊藤澄信)

(1) 異種株連続接種試験、初回接種単回投与試験、安全性確認試験の 3 種類の臨床研究プロトコールを作成し、倫理審査委員会で研究の実施が承認された。

(2) 臨床研究を行う国立病院機構 8 病院（国立病院機構三重病院、国立病院機構東京医療センター等）の同意をとり、臨床研究を開始する準備を整えた。

(3) 沈降インフルエンザワクチン H5N1 接種に当たり、厚生労働省結核感染症課・審査管理課および環境省との意見調整を行った。

:

Ⅳ. 平成 24 年度の課題

(1) ワクチン接種は平成 24 年 1 月から開始され、異種株連続接種試験、初期接種単回投与試験の血清抗体価測定は平成 24 年度までに行われる。このため、24 年度中の早急なデータ解析が必要である。

(2) 安全性確認試験も平成 24 年 1 月から開始されるため、早急なデータ解析が必要である。

:

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 異種株接種によりプライミング効果と幅広い交叉免疫性が認められれば、パンデミック出現時のワクチン接種方式選定の基礎データとなる。

(2) 単回接種によりプライミング効果が認められ、異種株によるブースター効果が認められるならば、新型インフルエンザウイルスとしてH5N1亜型が出現したとき、備蓄しているインフルエンザワクチンを多くの人に接種でき、パンデミック出現時の迅速かつ効果的な対応に貢献できる。

(3) パンデミック前から沈降インフルエンザワクチンH5N1の安全性を確認しておくことで、パンデミック時により多くの人に安全性情報が提供できる。

:

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。

(1) 庵原俊昭

(1) 庵原俊昭 : インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域 27:2684-2693, 2011

(2) 伊藤澄信

著書

(1) 伊藤澄信 : ワクチン開発の臨床・非臨床ガイドラインについて. 医薬品の品質管理とウイルス安全性. 日本医薬品等ウイルス安全性研究会編、文光堂(東京) 2011, P195-208

:

Ⅶ. Ⅲ (1 年間の研究成果) の概要図等

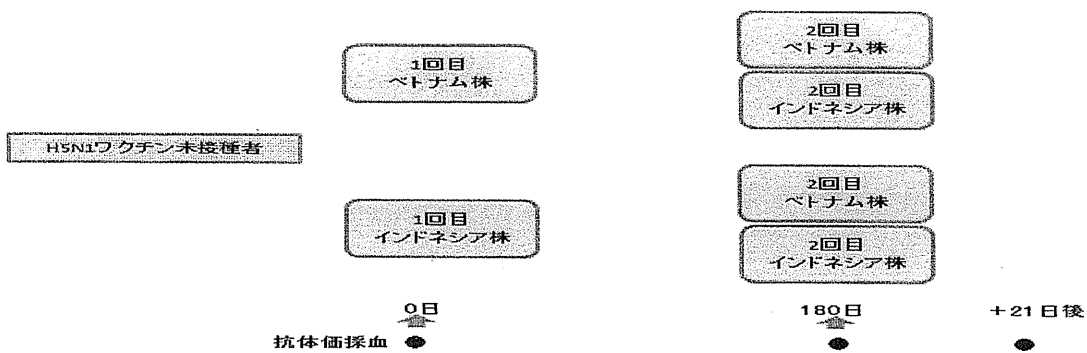
※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

1) 異種株連続接種試験



ベトナム株に対する抗体上昇
 インドネシア株に対する抗体上昇
 安徽株に対する抗体上昇

2) 初期接種単回投与試験



ベトナム株に対する抗体上昇
 インドネシア株に対する抗体上昇
 安徽株に対する抗体上昇

3) 安全性試験



初回接種から 2 回目接種後 30 日までの安全性の確認

●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

庵原俊昭

昭和49年～昭和63年 三重大学小児科

昭和63年～平成23年(現在) 国立病院機構三重病院(旧:国立療養所三重病院)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・井澤 道(元三重大学小児科教授、元三重大学学長)
- ・神谷 齊(国立病院機構三重病院名誉院長)
- ・高橋理明(大阪大学名誉教授)
- ・Stanley Plotkin(ペンシルバニア大学名誉教授)
- ・中山哲夫(北里生命科学研究所)
- ・駒瀨勝啓(国立感染症研究所ウイルス3部)
- ・伊藤澄信(国立病院機構本部総合研究センター)
- ・伊藤正寛(京都市衛生研究所)
- ・奥野良信(大阪大学微生物病研究会)

・主な研究課題

- 1)免疫不全者への水痘ワクチン接種の免疫原性と安全性の研究
- 2)麻しんワクチン、MR ワクチンの免疫原性と安全性の研究
- 3)ワクチン歴による麻疹、ムンプス、水痘発症者の病態に関する研究
- 4)各種インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性および交叉免疫性に関する研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の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)庵原俊昭:インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域 27:2684-2693, 2011

2)庵原俊昭:沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発と今後. インフルエンザ 11:63-68, 2010

3)庵原俊昭:パンデミックインフルエンザワクチン:プロトタイプワクチンと2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン. 臨床と微生物 37:233-239, 2010

4)庵原俊昭:沈降新型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後. ウイルス 60:69-78, 2010

5)伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田

美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日本小児科学会雑誌 114:485-491, 2010

6) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策. 日本小児科医会会報 39:120-123, 2010

7) Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Kodera U, Ihara T: Detection of measles virus RNA by SYBR green real-time RT-PCR assay. *Pediatr Intern* 52:611-615, 2010

8) Akiyoshi K, Suga T, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito M, Ihara T: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. *Jpn J Infect Dis* 63:225-228, 2010

9) 坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊：インフルエンザ菌 b 型感染症の過去 10 年間における入院例の検討. 日本小児科学会雑誌 113:58-63, 2009

10) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 81:1094-1101, 2009

11) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27:3234-3236, 2009

12) Watanabe M, Nakagawa N, Ito M, Ihara T: Sensitivity of rapid immunoassay for influenza A and B in the early phase of the disease. *Pediatr Intern* 51:211-215, 2009

13) 庵原俊昭、落合 仁：ムンプスー再感染と vaccine failure. *小児内科* 41:1012-1016, 2009

14) Sharma LB, Ohgimoto S, Kato S, Kurazone S, Ayata M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H: Contribution of matrix, fusion, hemagglutinin, and large protein genes of the CAM-70 measles virus vaccine strain to efficient growth in chicken embryonic fibroblasts. *J Virol* 83:11645-54, 2009

15) 庵原俊昭：わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. 日本医師会雑誌 137:2077-2080, 2009

16) Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 80: 517-523, 2008

17) 落合 仁、庵原俊昭、神谷 齊、吉田菜穂子、中山哲夫：ムンプス流行時期による星野株接種後 30 日以内の急性耳下腺腫脹例の検討. *小児科臨床* 61:805-809, 2008

18) 庵原俊昭：プレパンデミックワクチン. *病原微生物検出情報* 29(7), 187-189, 2008

19) 寺田喜平、尾内一信、庵原俊昭、岡田賢司、沼崎 啓：麻疹・風疹混合(MR)ワクチンの 2 回接種における安全性と有効性. *感染症学会雑誌* 82:414-418, 2008

20) 庵原俊昭：プレパンデミックインフルエンザワクチンの臨床試験計画. *臨床とウイルス* 36:276-281, 2008

21) 庵原俊昭：パンデミック用プロトタイプワクチン (プレパンデミックワクチン) とパンデミックワクチン. *小児科臨床* 61:2169-2175, 2008

22) 庵原俊昭、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間. 日本小児科医会会報 36:163-166, 2008

- 23) Ohgimoto K, Ohgimoto S, Ihara T, Mizuta H, Ishido S, Ayata M, Ogura H, Hotta H: Difference in production of infectious wild-type measles and vaccine viruses in monocyte-derived dendritic cells. *Virus Research* 123: 1-8, 2007
- 24) 落合 仁、庵原俊昭、中野貴司、一見良司：小学校流行時におけるムンプスワクチン有効性の検討。小児科臨床 60: 489-494, 2007
- 25) 落合 仁、庵原俊昭、中野貴司：ワクチン歴によるムンプス発症時の IgM 抗体・IgG 抗体の比較検討。小児科臨床 60: 501-506, 2007
- 26) 落合 仁、庵原俊昭：亀山市一保育園における水痘流行時の水痘ワクチンの有効性の検討。外来小児科 10: 236-241, 2007
- 27) Kamada M, Nagai T, Kumagai T, Igarashi M, Ihara T, Okafuji T, Ochiai H, Sakiyama H, Shiomura K, Suzuki E, Torigoe S, Miyazaki C, Miyata A, Yuri K, Ito Y, Nakayama T, Kase T, Okuno Y: Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in alleviating the febrile illness of culture-confirmed influenza in children in the 2000-2001 influenza season. *Vaccine* 24: 3618-3623, 2006
- 28) Ito M, Watanabe M, Nakagawa N, Ihara T, Okuno Y: Rapid detection and typing of influenza A and B by loop-mediated isothermal amplification: Comparison with immunochromatography and virus isolation. *J Virol Methods* 135: 272-275, 2006
- 29) 庵原俊昭：麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向。医療 60: 483-488, 2006
- 30) 五島典子、中野貴司、長尾みづほ、庵原俊昭：インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討。小児感染免疫 38: 371-376, 2006
- 31) Nashida Y, Kumamoto T, Azuma E, Hirayama M, Araki M, Yamada H, Dida F, Iwamoto S, Tamaki S, Ido M, Ihara T, Komada Y: Development of a dendritic cell vaccine against measles for patients following hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 82: 1104-1107, 2006
- 32) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, Motegi Y, Ihara T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 43: 1625-1631, 2005
- 33) 渡辺正博、落合 仁、庵原俊昭：小児インフルエンザ感染症に対するリン酸オセルタミビル 3 日間投与の経験。小児感染免疫 17: 17-22, 2005
- 34) 落合 仁、庵原俊昭、中野貴司：2002/2003 年シーズンにおける保育園・幼稚園でのインフルエンザの流行とワクチンの有効性。小児科臨床 58: 2175-2180, 2005
- 35) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol* 73: 97-104, 2004
- 36) Nakano T, Ihara T, Kamiya H: Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese Hospital. *Scand J Infect Dis* 34: 426-429, 2002
- 37) Torigoe S, Ihara T, Kamiya H: IL-12, IFN- γ , and TNF- α released from mononuclear cells

- inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella. *Microbiol Immunol* 44: 1027-1031, 2000
- 38) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17, 2051-2058, 1999
- 39) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17: 1369-1375, 1999
- 40) Torigoe S, Tabata N, Yamada M, Koide W, Ito M, Ihara T, Kamiya H: Prolonged viremia and immune response to human herpesvirus 7 in an infant with liver dysfunction. *Pediatrics* 100:398-400, 1997
- 41) Ihara T, Ochiai H, Kitamura K, Ito M, Sakurai M, Kamiya H: Markedly elevated levels of beta2-microglobulin in urine with measles viremia in patients with measles. *Clin Diag Virol* 4, 285-291, 1995
- 42) Kitamura K, Ohta T, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, Tanaka K: Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet* 344:Sept. 17, 830, 1994
- 43) Ihara T, Yasuda N, Isaji M, Torigoe S, Ito M, Kamiya H, Sakurai M: Impaired cell-mediated immunity to cytomegalovirus (CMV) in leukemic children with prolonged CMV viremia. *Leukemia Res* 18, 485-491, 1994
- 44) Fujiwara T, Ihara T, Yamawaki K, Ito M, Kamiya H, Sakurai M: Effect of varicella-zoster virus antigen-antibody complexes on hydrogen peroxide generation by human polymorphonuclear leukocytes. *Acta Paediatr Jpn* 36, 341-346, 1994
- 45) Ito M, Mizutani K, kamiya T, Ihara T, Kamiya H, Sakurai M, Sugano T, Matsumoto Y: Inhibition of varicella-zoster Virus (VZV) glycoprotein expression by a human monoclonal antibody against VZV glycoprotein III. *J Infect Dis* 168:1256-9, 1993
- 46) Ihara T, Yasuda N, Kitamura K, Ochiai H, Kamiya H, Sakurai M: Prolonged viremic phase in children with measles. *J Infect Dis*, 166, 941, 1992
- 47) Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M: A viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 89, 147-149, 1992
- 48) Ihara T, Yasuda N, Torigoe S, Sakurai M: Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes to varicella-zoster virus antigen. *Microb Pathog* 10, 451-458, 1991
- 49) Ihara T, Kamiya H, Starr SE, Arbeter AM, Lange B: Natural killing of varicella-zoster virus (VZV)-infected fibroblasts in normal children, children with VZV infections, and children with Hodgkin's disease. *Acta Paediatr Jpn* 31, 523-528, 1989
- 50) Ihara T, Ito M, Starr SE: Human lymphocyte, monocyte, and polymorphonuclear leukocyte mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected targets. *Clin Exp Immunol* 63, 179-187, 1986
- 51) Ito M, Ihara T, Gross C, Starr SE: Human leukocytes kill varicella-zoster virus-infected

- fibroblasts in the presence of murine monoclonal antibodies to virus specific glycoproteins. J Virol 54, 98-103, 1985
- 52) Ihara T, Starr SE, Ito M, Douglas SE, Arbeter AM: Human polymorphonuclear leukocyte-mediated cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected fibroblasts. J Virol 51, 110-116, 1984
- 53) Ihara T, Starr SE, Arbeter AM, Plotkin SA: Effects of interferon on natural killing and antibody-dependent cellular cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected and uninfected cells. J Interfer Res 3, 263-269, 1983
- 54) Torigoe S, Hirai S, Oitani K, Ito M, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Ueda S, Yamanishi K: Application of live attenuated measles and mumps vaccine in children with acute leukemia. Biken J 24, 147-151, 1981
- 55) Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Takahashi M: Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. Pediatrics 60, 805-809, 1977
- 56) Kamiya H, Ihara T, Hattori M, Iwasa T, Sakurai M, Izawa T, Yamada A, Takahashi M: Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical applications of the test. J Infect Dis 136, 784-788, 1977
- 57) Hattori A, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Izawa T, Takahashi M: Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies. Lancet 2:210, 1976.

・平成24年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況

※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。