

原として含有されている。しかし莢膜ポリサッカライドのみでは2歳未満の小児に対して特異免疫誘導できない等の欠点がある。小児用のコンジュゲートワクチン(PCV7)が開発され、本邦でも接種率が急激に高まっており、今回の検討では、5歳未満小児市中肺炎入院数と、肺炎球菌性肺炎入院数の減少傾向があり、特にPCV7含有血清型は著明な減少を認めた。しかし、海外では、ワクチン使用後の非ワクチン型による侵襲性感染症の増加が問題となっている。

現行肺炎球菌ワクチンの欠点を補う目的で、肺炎球菌表層タンパク質抗原の一つである肺炎球菌表面タンパク質A

(PspA)による肺炎球菌臨床分離株の分類を行い、さらにPspA融合タンパク質を抗原とするワクチンの効果を調べた。中耳貯留液、鼻汁、副鼻腔分泌液、咽頭分泌物から分離される肺炎球菌のほとんどは、PspA1あるはPspA2のいずれかに分類され、PspA型の分離頻度は、莢膜血清型とは関連を示さず、これらのことからPspAを含めた肺炎球菌ワクチンは、血清型に関係なく肺炎球菌を広くカバーすることが可能であり、次世代の肺炎球菌ワクチン抗原として有用であると考えられた。PspA1およびPspA2を融合した融合PspAタンパク質Cによる免疫マウスでは、PspAクレード1～5の肺炎球菌すべての肺炎モデルにおいて有意な生存率の改善が認められ、免疫血清中IgGは臨床分離肺炎球菌株への広域で高い結合能を示し

た。これらの結果から、融合PspAタンパク質Cは新規の肺炎球菌ワクチンの有望な抗原になり得ると考えられた。

肺炎球菌とインフルエンザ菌は中耳炎、肺炎、髄膜炎など様々な感染症の重要な原因菌である。この両菌は近年感染症難治化の原因とされるバイオフィルムを産生することが明らかとなった。莢膜は細菌の病原性とバイオフィルム産生のいずれにも関与しているとされているが、本研究により、肺炎球菌とインフルエンザ菌では莢膜はバイオフィルム産生に対し抑制的に関与していることが示唆され、呼吸器細菌感染症における遷延化の病態を理解する上で重要な知見と考えられた。

F. 研究成果

論文発表

1. Okumura A., Morishima T.
et.al: Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol.* 56(1):25-30, 2013
2. Yashiro M., Morishima T. et.al:
Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. *Crit Care Med.* 41(1):171-81, 2013
3. Okumura A., Morishima T.
et.al: Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respi Viruses.* , 2012
4. Sakabe S, Takano R,
Nagamura-Inoue T, Yamashita N,
Nidom CA, Quynh Le MT,
Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y.
Differences in cytokine production in human macrophages and in virulence in mice are attributable to the acidic polymerase protein of highly pathogenic influenza A virus subtype H5N1. *J Infect Dis* 207:262-271, 2013.
5. Takano R, Kiso M, Igarashi M, Le QM, Sekijima M, Ito K, Takada A, Kawaoka Y. Molecular mechanisms underlying oseltamivir resistance mediated by an I117V substitution in the NA of H5N1 avian influenza viruses. *J Infect Dis* 207:89-97, 2013.
6. Uraki R, Kiso M, Shinya K, Goto H, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Takahashi K, Daniels RS, Hungnes O, Watanabe T, Kawaoka Y. Virulence determinants of pandemic A(H1N1)2009 influenza virus in a mouse model. *J Virol* 87:2226-2233, 2013.
7. Inagaki A, Goto H, Kakugawa S,
Ozawa M, Kawaoka Y. Competitive incorporation of homologous gene segments of influenza A virus into virions. *J Virol* 86:10200-10202, 2012.
8. Hamamoto I, Takaku H, Tashiro M,
Yamamoto N.: High yield production of influenza virus in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells with stable knockdown of IRF7. *PLoS One* 8(3): e59892, 2013
9. 高橋裕明, 矢野拓弥, 福田美和, 山内昭則, 大熊和行, 庵原俊昭, 中野貴司, 松田正, 鳥越貞義, 二井立恵, 伊佐地真知子, 渡辺正博, 落合仁, 酒徳浩之, 加藤孝, 前田一洋, 奥野良信, 神谷齊: 小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による効果と安全性の検討. *感染症誌.* 87 (2) : 195-206. 2013
10. Takashi Nakano, Akihisa Okumura,
Takuya Tanabe, Shimpei Niwa,
Masato Fukushima, Rie Yonemochi,
Hisano Eda, Hiroyuki Tsutsumi.
Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during early post-marketing phase vigilance. *Scand J Infect Dis.* 2013 : Early online publishing.
11. 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 and 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* 93, 541-550, 2012
12. Nomura N, Sakoda Y, Soda K,
Okamatsu M and Kida H. An H9N2 influenza virus vaccine prepared from a Non-Pathogenic isolate from

- a migratory duck confers protective immunity in mice against challenge with an H9N2 virus isolated from a girl in Hong Kong. *J Vet Med Sci* 74, 441-447, 2012
13. Nomura N, Sakoda Y, Endo M, Yoshida H, Yamamoto N, Okamatsu M, Sakurai K, Hoang NV, Nguyen LV, Chu HD, Tien TN and Kida H. Characterization of avian influenza viruses isolated from domestic ducks in Vietnam in 2009 and 2010. *Arch Virol* 157, 247-257, 2012
 14. Arikata M, Itoh Y, Okamatsu M, Maeda T, Shiina T, Tanaka K, Suzuki S, Nakayama M, Sakoda Y, Ishigaki H, Takada A, Ishida H, Soda K, Pham VL, Tsuchiya H, Nakamura S, Torii R, Shimizu T, Inoko H, Ohkubo I, Kida H and Ogasawara K. Memory immune responses against pandemic (H1N1) 2009 influenza virus induced by a whole particle vaccine in cynomolgus monkeys carrying Mafa-A1*052ratio02. *PLoS One* 7, e37220, 2012
 15. Isoda N, Tsuda Y, Asakura S, Okamatsu M, Sakoda Y and Kida H. The nucleoprotein is responsible for intercerebral pathogenicity of A/duck/Mongolia/47/2001 (H7N1) in chicks. *Arch Virol* 157, 2257-2264, 2012
 16. Kajihara M, Sakoda Y, Soda K, Minari K, Okamatsu M, Takada A and Kida H. The PB2, PA, HA, NP, and NS genes of a highly pathogenic avian influenza virus A/whooper swan/Mongolia/3/2005 (H5N1) are responsible for pathogenicity in ducks. *Virology* 10, 45, 2013
 17. Okamatsu M, Sakoda Y, Hiono T, Yamamoto N and Kida H. Potency of a vaccine prepared from A/swine/Hokkaido/2/1981 (H1N1) against A/Narita/1/2009 (H1N1) pandemic influenza virus strain. *Virology* 10, 47, 2013
 18. Yamamoto N, Soda K, Sakoda Y, Okamatsu M and Kida H. Proteins of duck influenza virus responsible for acquisition of pathogenicity in chickens. *Virus Res*, in press. 2013.
 19. Shichinohe S, Okamatsu M, Yamamoto N, Noda Y, Nomoto Y, Honda T, Takikawa N, Sakoda Y and Kida H. Potency of an inactivated influenza vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 virus against a challenge with antigenically drifted highly pathogenic avian influenza viruses in chickens. *Vet Microbiol*, 164 39-45, 2013
 20. Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T. Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Mod Pathol*. 2012 Nov 23. doi: 10.1038/modpathol.2012.193. [Epub ahead of print]
 21. Sasaki I, Hoshino K, Sugiyama T, Yamazaki C, Yano T, Iizuka A, Hemmi H, Tanaka T, Saito M, Sugiyama M, Fukuda Y, Ohta T, Sato K, Aina A, Suzuki T, Hasegawa H, Toyama-Sorimachi N, Kohara H, Nagasawa T, Kaisho T. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Blood*. 2012 Oct 11. [Epub ahead of print]
 22. van Riet E, Aina A, Suzuki T, Hasegawa H. Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. *Vaccine*. 2012 Aug 31;30(40):5893-900. Epub 2012 Jul 24.
 23. 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. 2012 Jan 13.
24. Aina 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. 2012 Feb;84(2):336-44.
25. Hamada N, Imamura Y, Hara K, Kashiwagi T, Imamura Y, Nakazono Y, Chijiwa K, and Watanabe H. Intrahost emergent dynamics of oseltamivir-resistant virus of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in a fatally immunocompromised patient. J Infect Chemother 18:865-871, 2012.
26. Nakazono Y, Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. The RNA polymerase PB2 subunit of influenza A/HongKong/156/1997(H5N1) restricts the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. PLoS ONE 7(2) e32634: 1-9, 2012.
27. Kenri T, Ohya H, Horino A, Shibayama K. Identification of *Mycoplasma pneumoniae* type 2b variant strains in Japan. J. Med. Microbiol. 2012 Nov;61(Pt 11):1633-5
28. 鈴木里和 堀野敦子 見理 剛 佐々木裕子 柴山恵吾、安井良則 谷口清州. 2011 年流行時における *Mycoplasma pneumoniae* 感染症による入院患者の臨床的検討 IASR Vol. 33 p. 162-163: 2012 年 6 月号
29. Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. Vaccine, 30(22): 3304-3310, 2012
30. Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine, 31: 845-849, 2013
31. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71:2006-10.
32. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. Ann Rheum Dis 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]
33. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著. 二木芳人、大石和徳、川上和義、谷口清州、渡辺彰、渡邊浩. 成人予防接種のガイドンス. 日本内科学会雑誌. 101 : 3585-3597、2012
34. 原田真菜、中村明日香、李翼、新妻隆広、木下恵司、大日方薫、大石和徳、和田昭仁、石和田稔彦、清水俊明. 7 価肺炎 球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した1例. 小児感染免疫. 24: 253-257, 2012
35. 明田幸宏、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン 診断と治療. 100 (3) : 455-458、2012
36. 竹内壇、大石和徳. <特集関連情報> タイにおける豚レンサ球菌感染症.

- 病原微生物検出情報. 33(8) : 9-10、2012
37. 田村和世、大石和徳. 話題の疾患と治療 肺炎球菌ワクチン. 感染炎症免疫. 42(4) : 63-65、2012
 38. 竹内壇、大石和徳. 豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*)による人獣共通感染症. 感染症. 43(1) : 24-28、2013
 39. 大石和徳. 二次細菌感染対策とは?. インフルエンザの最新知識 Q&A 167-170, 2012 医薬ジャーナル社
 40. 朴 貞玉、大石和徳. マウス二次性肺炎球菌性肺炎に対する PspA ワクチンの感染防御効果. 69-80, 2012. 医薬ジャーナル社.
 41. Takei S, Hotomi M, Yamanaka N. Minimal biofilm eradication concentration of antimicrobial agents against nontypeable *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear fluids of intractable acute otitis media. *J Infect Chemother*. 2013, in press.
 42. Hotomi M, Togawa A, Kono M, Ikeda Y, Takei S, Hollingshead SK, Briles DE, Suzuki K, Yamanaka N. PspA family distribution, antimicrobial resistance and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolated from upper respiratory tract infections in Japan. *PLoS One*. 2013;8(3):e58124.
 43. Hotomi M, Togawa A, Takei S, Sugita G, Sugita R, Kono M, Fujimaki Y, Kamide Y, Uchizono A, Kaneshada K, Sawada S, Okitsu N, Tanaka Y, Saijo Y, Yamanaka N. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK-0901 test for detection of pneumococcal antigen in middle ear fluids and nasopharyngeal secretions. *PLoS One*. 2012;7(3):e33620.
 44. Mahadevan M, Navarro-Locsin G, Tan HKK, Yamanaka N, Sonsuwan N, Wang P, Dung NTN, Restuti RD, Hashim SSM, Vijayasekaran S. A review of the burden of disease due to otitis media in the Asia-Pacific. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012, 76:623-635
 45. Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect*. 140:1111-21, 2012.
 46. Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis* 66: 51-55, 2013.
 47. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著 : 二木 芳人、大石 和徳、川上 和義、谷口 清州、渡辺 彰、渡邊 浩「専門医部会 成人予防接種のガイドンス。」日本内科学会雑誌、101:3585-3597, 2012.
 48. Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H. Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Chemother*, 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
 49. Hamada N, Imamura Y, Hara K, Kashiwagi T, Imamura Y, Nakazono Y, Chijiwa K, and Watanabe H. Intrahost emergent dynamics of oseltamivir-resistant virus of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in a fatally immunocompromised patient. *J Infect Chemother* 18:865-871, 2012.
 50. Nakazono Y, Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. The RNA polymerase PB2 subunit of

influenza A/HongKong/156/1997(H5N1) restricts the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. PLoS ONE 7(2) e32634: 1-9, 2012.

51. Qin L, Zhou Z, Hu B, Yamamoto T, and Watanabe H. Antimicrobial susceptibilities and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from community acquired respiratory tract infection patients in Shanghai City, China. J Infect Chemother, 18: 508-514, 2012.
52. Toyotome T, Yamaguchi M, Iwasaki A, Watanabe A, Taguchi H, Qin L, Watanabe H, Kamei K. Fetuin A, a serum component, promotes growth and biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. Int J Med Microbiol, 302: 108-116, 2012.

学会発表

1. Yashiro M., Morishima T. et.al: Difference in the profile of locally produced cytokines/chemokines in pneumonia and encephalitis of mice 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting, March, 2013, Singapore
2. 山田睦子、八代将登、森島恒雄ら：インフルエンザ感染における局所サイトカイン・ケモカインの動態.第 60 回日本ウイルス学会.2012 年 11 月／大阪
3. 藤井洋輔、八代将登、森島恒雄ら：インフルエンザ感染における局所サイトカイン・ケモカインの動態.第 116 回日本小児科学会.2013 年 4 月／広島
4. 市古有里絵、岩附研子、野田岳志、河岡義裕「ハムスターにおけるインフルエンザウイルス飛沫伝播モデルの確立」2nd Negative Strand Virus-Japan Symposium, 沖縄、2013 年 1 月 15 日
5. Hamamoto I, Takaku H, Tashiro M. Yamamoto N. High yield production of influenza A virus in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells with stable knockdown of IRF7. 4th Influenza Vaccines for the World, Valencia, Spain, October 2012
6. 浜本いつき、原田勇一、中村一哉、高橋仁、許斐奈美、浅沼秀樹、田代真人、山本典生 「無血清培地に馴化させた MDCK 細胞のインフルエンザワクチンシードウイルス分離用細胞としての検討」第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012 年 11 月
7. 原田勇一、高橋 仁、中村一哉、浜本いつき、Roth Bernhard、Trusheim Heidi、許斐奈美、浅沼秀樹、板村繁之、田代真人、山本典生 「インフルエンザワクチンシードウイルス分離用細胞の評価」第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012 年 11 月
8. 高橋 仁、原田勇一、中村一哉、浜本いつき、Bernhard Roth、Heidi Trusheim、板村繁之、田代真人、山本典生 「インフルエンザワクチンシードウイルスに求められる遺伝的安定性の検討」第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012 年 11 月
9. Hamamoto I, Yamamoto N, Tashiro M. High yield production of influenza A virus in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cells with stable knockdown of IRF7.United States-Japan Cooperative Medical Science Program, USJCMSP, Singapore, March 2013
10. Hiroshi Kida, Yoshihiro Sakoda. How should we control highly pathogenic avian influenza, 8th International Symposium on Avian Influenza (2012, London)
11. 「鳥とヒトのインフルエンザ克服を目指して」喜田宏 第86回日本感染症学会総会 (2012年、長崎)
12. Hiroshi Kida: For the control of HPAI and preparedness for

- pandemic influenza)
Thailand-Japan Conference on Animal Health 2012 (2012, Bangkok)
13. Hiroshi Kida: For the control of highly pathogenic avian Influenza. The Japan-China International Conference of Virology, Hokkaido University Graduate School of Medicine (2012, Sapporo)
 14. Hiroshi Kida: For the control of highly pathogenic avian Influenza. The 6th International Veterinary Vaccine and Diagnostics Conference (2012, Cairns)
 15. Hiroshi Kida: For the control of highly pathogenic avian Influenza and preparedness for pandemic influenza. 2012 Avian Influenza Prevention and Control Conference (2012, Tansui)
 16. 喜田宏 「鳥インフルエンザの正体とその克服法」日本食品科学工学会第59回大会 (2012年、札幌)
 17. 喜田宏 「緊急提言: 高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスの根絶作戦」第53回日本熱帯医学会シンポジウム (2012年、帯広)
 18. Hiroshi Kida: For the control of highly pathogenic avian influenza and preparedness for pandemic influenza. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (2012, Awaji)
 19. 岡松正敏、迫田義博、本橋友里恵、山本直樹、栗林沙弥、喜田宏 「2011年に日本で野鳥から分離されたH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスのカラス、スズメおよびクマネズミに対する病原性」第154回日本獣医学会学術集会 (2012年、盛岡)
 20. 安部優里、迫田義博、三津橋和也、田村友和、長島尚史、岡松正敏、長井誠、喜田宏 「北海道で分離された牛ウイルス性下痢ウイルス1aおよび1b亜型株の遺伝子と抗原性の解析」第154回日本獣医学会学術集会 (2012年、盛岡)
 21. 喜田宏 「パンデミックインフルエンザにどう備えるか」シンポジウム「When, Where and How? Influenza Pandemic: スペシャリストが考える近未来」第61回日本感染症学会・第59回日本化学療法学会 合同学会 (2012年、東京)
 22. 喜田宏 「ウイルス学の立場から見た“新型”インフルエンザ」, 緊急討論「“新型”インフルエンザからいかに国民を守るか~新型特措法の問題を含めて~」第61回日本感染症学会・第59回日本化学療法学会合同学会 (2012年、東京)
 23. 喜田宏 「H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) の猖獗をどうする」第60回日本ウイルス学会 (2012年、大阪)
 24. 山本直樹、迫田義博、曾田公輔、岡松正敏、喜田宏 「非病原性鳥インフルエンザウイルス A/duck/Hokkaido/Vac-1/2004 (H5N1) のニワトリに対する病原性獲得に与るウイルス因子の同定」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
 25. 岡松正敏、迫田義博、本橋友里恵、山本直樹、栗林沙弥、市川貴也、谷川力、喜田宏 「2011年に日本で野鳥から分離されたH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスのカラス、スズメおよびクマネズミに対する病原性」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
 26. 七戸新太郎、岡松正敏、迫田義博、喜田宏 「鳥インフルエンザウイルスがブタに感染するとSA α 2, 6Galレセプターを認識するウイルスが選択される」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
 27. 西達也、岡松正敏、野村直樹、

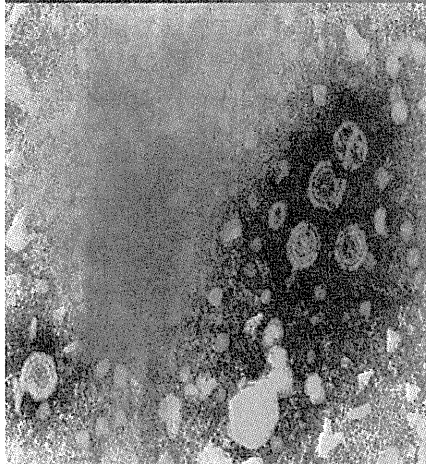
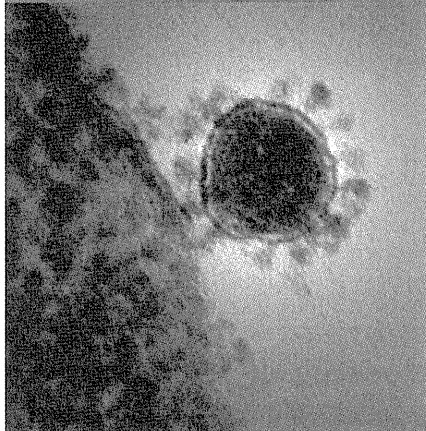
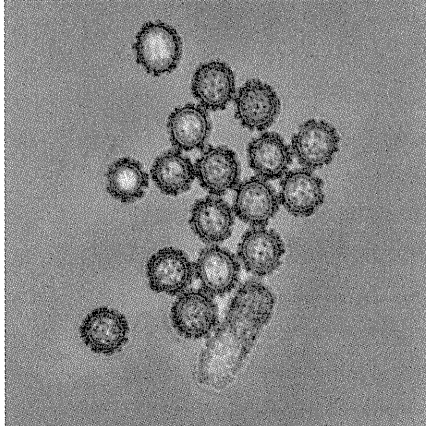
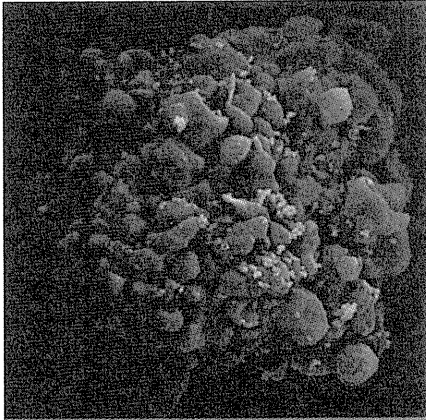
- 市川貴也、Huy Duc Chu、Long Pham Thanh、Long Van Nguyen、Nam Van Hoang、Tien Ngoc Tien、櫻井 健二、迫田 義博、喜田宏 「ベトナムの家禽から分離されたインフルエンザウイルスの遺伝子と抗抗原性の解析」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
28. 田村友和、長島尚史、山本直樹、岡松正敏、Nicolas Ruggli、迫田義博、喜田宏 「豚コレラウイルス非構造蛋白Nproのアミノ酸を置換したウイルスの感染に対する豚の自然免疫応答と病原性の解析」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
29. 長島尚史、迫田義博、田村友和、山本直樹、岡松正敏、Nicolas Ruggli、喜田宏 「豚コレラウイルスの豚における増殖とサイトカイン応答」第60回日本ウイルス学会学術集会 (2012年、大阪)
30. Hiroshi Kida: Points for the control of HPAI and preparedness for pandemic influenza. 2012 Japan, USA and Taiwan Joint Conference on Avian Influenza Prevention and Control, Animal Health Research Institute, Council of Agriculture, Executive Yuan (2012, Taipei)
31. Hiroshi Kida: For the control of highly pathogenic avian and pandemic influenza The 17th FAVA Congress (2013, Taipei)
32. 日尾野隆大、岡松正敏、西原祥子、高瀬明、迫田義博、喜田宏 「ニワトリのインフルエンザウイルスはニワトリ気管上皮に発現するフコシル化 α 2,3シアル酸糖鎖をレセプターとして認識する」2nd NSV-J (2013年、沖縄)
33. 七戸新太郎、岡松正敏、迫田義博、喜田宏 「鳥インフルエンザウイルスがブタに感染するとSA α 2,6Galレセプターを認識するウイルスが選択される」2nd NSV-J (2013年、
- 沖縄)
34. Masatoshi Okamatsu, Yoshihiro Sakoda, Yurie Motohashi, Naoki Yamamoto, Saya Kuribayashi, Takaya Ichikawa, Hiroshi Kida. Susceptibility of jungle crows (*Corvus macrorhynchos*), sparrows (*Passer montanus*), and black rats (*Rattus rattus*) to infection with influenza A/whooper swan/Hokkaido/4/2011 (H5N1). The 4th International Young Researcher Seminar in Zoonosis Control (2012, Sapporo)
35. 日尾野隆大、岡松正敏、西原祥子、高瀬明、迫田義博、喜田宏 「ニワトリのインフルエンザウイルスはニワトリ気管上皮に発現するフコシル化 α 2,3シアル酸糖鎖をレセプターとして認識する」第155回日本獣医学会学術集会 (2013年、東京)
36. 迫田義博、三津橋和也、田村友和、長島尚史、岡松正敏、Ruggli Nicolas、Parchariyanon Sugira、Pinyochon Wasana、喜田宏 「タイで分離されたEND陰性豚コレラウイルスの遺伝子と病原性の解析」第155回日本獣医学会学術集会 (2013年、東京)
37. 七戸新太郎、岡松正敏、迫田義博、喜田宏 「鳥インフルエンザウイルスがブタに感染するとSA α 2,6Galレセプターを認識するウイルスが選択される」第155回日本獣医学会学術集会 (2013年、東京)
38. 西 達也、岡松 正敏、野村 直樹、市川貴也、Huy Duc Chu、Long Pham Thanh、Long Van Nguyen、Nam Van Hoang、Tien Ngoc Tien、櫻井 健二、迫田 義博、喜田宏 「ベトナムの家禽から分離されたインフルエンザウイルスの遺伝子と抗抗原性の解析」感染症若手フォーラム (2013年、北広島)
39. 安部優里、迫田義博、田村友和、長井誠、岡松正敏、喜田宏 「北海道で分離された牛ウイルス性下痢ウ

- イルスの遺伝子と抗原性の解析」
感染症若手フォーラム（2013年、
北広島）
40. 市川貴也、迫田義博、丸山隼輝、日尾野隆大、曾田公輔、岡松正敏、喜田宏「低病原性鳥インフルエンザウイルスのニワトリに対する病原性獲得メカニズム」感染症若手フォーラム2013（2013年、北広島）
 41. 長谷川秀樹：次世代ワクチンとしての経鼻インフルエンザワクチン。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）2012年11月
 42. 山本典生、浅沼秀樹、佐藤佳代子、中内美奈、高橋 仁、許斐奈美、相内章、長谷川秀樹、田代真人：細胞培養もしくは鶏卵で製造されたインフルエンザワクチンの品質管理試験および免疫応答への影響。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）2012年11月
 43. 川口 晶、鈴木忠樹、相内 章、佐藤由子、信澤枝里、田代真人、長谷川秀樹：喘息発作誘発モデルを用いたインフルエンザウイルス感染症の病態解析。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）2012年11月
 44. 池田千将、伊藤 良、相内 章、鈴木忠樹、田村慎一、田代真人、浅沼秀樹、長谷川秀樹：基礎免疫を有する個体に対する経鼻投与型インフルエンザワクチン効果。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）2012年11月
 45. 泉地恭輔、相内 章、鈴木忠樹、浅沼秀樹、長谷川秀樹：経鼻投与型インフルエンザワクチンによるマウス母子免疫の解析。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）2012年11月
 46. 鈴木忠樹、川口 晶、相内 章、田村慎一、伊藤 良、小田切孝人、田代真人、長谷川秀樹：インフルエンザワクチン経鼻接種により鼻腔内に誘導される分泌型IgA抗体の性状解析。第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 47. 相内 章、池田千将、伊藤 良、鈴木忠樹、泉地恭輔、田村慎一、田代真人、浅沼秀樹、長谷川秀樹：感染あるいはワクチン接種歴が経鼻投与型インフルエンザワクチンにより誘導される抗体応答に対して与える影響。第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 48. Elly van Riet, Ainai A, Ito R, Senchi K, Suzuki T, Tamura S-I, Tashiro M, Hasegawa H: Characteristics of IgA versus IgG human monoclonal antibodies cloned from human plasma cells induced upon intranasal H5N1 vaccination. 第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 49. Hasegawa H, Ainai A, Suzuki T, Tamura S-I, Tashiro M, Kurata T: Analysis of protective immune responses after intranasal administration of an inactivated whole-virion influenza vaccine in human. 第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 50. 浅沼秀樹、相内 章、佐藤佳代子、許斐奈美、岸田典子、長谷川秀樹、山本典生、田代真人：野外株より細胞培養インフルエンザワクチンの種候補株を選定する基準の検討。第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 51. 山崎達也、二宮大輔、長島麻里亜、荒井由佳、手嶋保智、長谷川秀樹、相内 章、藤本 陽、千葉 丈：インフルエンザ中和抗体発現プラスミドを用いた受動免疫法の応用研究～長期的なウイルス防御効果と免疫不全マウスへのウイルス防御効果の検討～第16回日本ワクチン学会学術総会（横浜）2012年11月
 52. 柏木 孝仁、原 好勇、中園 陽子、今村 宜寛、濱田 信之、渡邊 浩「インフルエンザウイルスのPB2サブユニットによるRNAポリメラーゼの阻害効果」第60回日本ウイルス学会

- 学術集会、大阪、2012. 11. 14.
53. 原 好勇、中園 陽子、柏木 孝仁、今村 宜寛、濱田 信之、渡邊 浩 「インフルエンザウイルス RNP の活性発現には PB2-PA の組み合わせが重要である」 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012. 11. 14
 54. 濱田 信之、原 好勇、松尾 勇作、今村 宜寛、柏木 孝仁、後藤 憲志、大津 寧、本廣 孝、渡邊 浩 「重症心身障害児施設でのヒト・メタニューモウイルス集団感染における新規迅速診断キットの有用性」 第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
 55. 原 好勇、柏木 孝仁、濱田 信之、渡邊 浩 「インフルエンザウイルスの PB2 と PA は遺伝子再集合を制御する」 第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
 56. 柏木 孝仁、原 好勇、今村 宜寛、濱田 信之 「インフルエンザウイルスの遺伝子再集合を応用した阻害薬の開発」 第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
 57. N Fuji et al., Transmission dynamics of Human rhinovirus for three year periods in pediatric cases of severe respiratory illness, Acute Respiratory Infections Panel Meeting, United States-Japan Cooperative Medical Science Program, 13 March 2013, Singapore
 58. Tadatsugu Imamura, Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2013 “Molecular analysis of Enterovirus 68 in the Philippines”
 59. N Fuji et al., Genetic Diversity of Rhinoviruses in the Philippines, Asia Africa Research Forum 2013, 23-24 January 2013, Tokyo
 60. Tadatsugu Imamura 急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、感染予防・制御に関する研究 “Molecular epidemiology and evolution of Enterovirus 68 in the Philippines, 2008-2011”
 61. Tadatsugu Imamura XV International Symposium on Respiratory Viral Infections “Molecular epidemiology and evolution of Enterovirus 68 in the Philippines, 2008-2011”
 62. N Fuji et al., Human Rhinoviruses among Severe Respiratory Infections in the Philippines, XV International Symposium on Respiratory Viral Infections, 14-17 March 2013, Rotterdam, the Netherlands
 63. 見理 剛. 次世代型 DNA シークエンサーによるマイコプラズマゲノムの解析研究. 日本マイコプラズマ学会 第 39 回 学術集会 2012 年 5 月 24-25 日 盛岡市.
 64. Hotomi M, Kono M, Sugita G, Togawa A, Ikeda Y, Yamanaka N: Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic ODK-0901 test for detecting pneumococcal antigen in middle ear fluids and nasopharyngeal secretions. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Iguacu Falls, Brazil, 2012
 65. Hotomi M, Arai J, Kono M, Yamanaka N: Reduction of opaque phase variant of *Streptococcus pneumoniae* by sub-MIC levels of macrolides. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Iguacu Falls, Brazil, 2012
 66. Kono M, Hotomi M, Hollingshead S, Briles D, Yamanaka N: Memory of PspA specific immune responses in offspring delivered from immunized mother mice. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Iguacu Falls, Brazil, 2012.

67. Watanabe H and Qin L. The relationship between biofilm formation and capsule in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.
68. Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N and Watanabe H. The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.
69. 高橋大輔、北島牧子、秋田真依、山田真衣子、首藤敏夫、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩 「尿管理に関連した環境改善に向けた取り組み」第28回日本環境感染学会総会、横浜、2013. 3. 1.
70. 棚町千代子、橋本好司、田代尚崇、堀田吏乃、矢野知美、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩、石井一成、中島収 「当院に設置してある製氷機で作成された製氷の細菌汚染調査」第28回日本環境感染学会総会、横浜、2013. 3. 1.
71. 原 好勇、中園 陽子、柏木 孝仁、今村 宜寛、濱田 信之、渡邊 浩 「インフルエンザウイルス RNP の活性発現には PB2-PA の組み合わせが重要である」第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012. 11. 14.
72. 柏木 孝仁、原 好勇、中園 陽子、今村 宜寛、濱田 信之、渡邊 浩 「インフルエンザウイルスの PB2 サブユニットによる RNA ポリメラーゼの阻害効果」第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012. 11. 14.
73. 秦 亮、上村勇作、酒井義郎、渡邊 浩 「Gene Expression Relevant to CPS Impaired *Streptococcus pneumoniae* in Biofilms and Planktonic Conditions」第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第60回日本化学療法学会西日本支部総会 合同大会、福岡、2012. 11. 7.
74. 酒井義朗、内藤哲哉、鶴田美恵子、三浦美穂、秦 亮、日高秀信、升永憲治、渡邊 浩 「ワルファリンとリネゾリドにおける相互作用の検討」第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第60回日本化学療法学会西日本支部総会 合同大会、福岡、2012. 11. 5.
75. 渡邊 浩 「医療安全講習会、胸部外科医のための感染予防・アウトブレイク対策」第65回日本胸部外科学会定期学術集会、福岡、2012. 10. 17.
76. 渡邊 浩 「シンポジウム3、予防接種の新たな時代へ—すべての渡航者にワクチンを、トラベルクリニックと予防接種」第16回日本渡航医学会学術集会、大阪、2012. 7. 21.
77. 渡邊 浩 「ランチョンセミナー、 Dengue熱の臨床と予防」第16回日本渡航医学会学術集会、大阪、2012. 7. 21.
78. 渡邊 浩 「シンポジウム2、渡航医学の普及に向けて—トラベルクリニックサポート事業、我が国における渡航医学の現状」第16回日本渡航医学会学術集会、大阪、2012. 7. 21.
79. Qin L and Watanabe H 「Hospital Environmental Microbiology and Nosocomial Infections」 The annual joint congress of 21st National Conference on Nosocomial Infection of Chinese Preventive Medicine Association and 8th Shanghai International Forum of

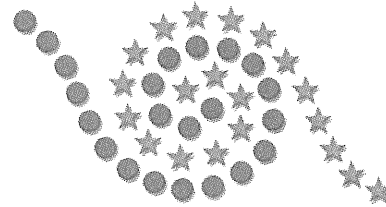
- Infection Control(SIFIC). Ji'nan, China. 2012.5.25.
80. 渡邊 浩 「教育講演 8、インフルエンザ菌感染症とバイオフィーム；その治療」第 60 回 日本化学療法学会学術集会、長崎、2012. 4. 27.
81. 秦 亮、日高秀信、渡邊 浩 「肺炎球菌バイオフィーム産生についての臨床的検討」第 60 回 日本化学療法学会学術集会、長崎、2012. 4. 27.
82. 酒井義朗、鶴田美恵子、三浦美穂、秦 亮、日高秀信、升永憲治、渡邊 浩 「感染症カンファランス導入による抗菌薬使用状況の変化」第 60 回 日本化学療法学会学術集会、長崎、2012. 4. 26.
83. 濱田信之、原 好勇、松尾勇作、今村宜寛、柏木孝仁、後藤憲志、大津寧、本廣 孝、渡邊 浩 「重症心身障害児施設でのヒト・メタニューモウイルス集団感染における新規迅速診断キットの有用性」第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
84. 原 好勇、柏木孝仁、濱田信之、渡邊 浩 「インフルエンザウイルスの PB2 と PA は遺伝子再集合を制御する」第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
85. 柏木孝仁、原 好勇、今村宜寛、濱田信之 「インフルエンザウイルスの遺伝子再集合を応用した阻害薬の開発」第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 26.
86. 秦 亮、渡邊 浩 「中国上海における一般病院由来インフルエンザ菌の薬剤感受性及び水平伝播についての研究」第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 25.
87. 豊留孝仁、秦 亮、渡辺 哲、渡邊 浩、亀井克彦 「血清糖タンパク質 fetuin A が *Aspergillus fumigatus* 生育に及ぼす影響」第 86 回 日本感染症学会総会、長崎、2012. 4. 25.
88. 重松紗有、堺 みゆき、曾原洋二、田島絵美、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩 「当院における清拭車運用状況と清拭車廃止に向けての取り組み」第 27 回日本環境感染学会総会、福岡、2012. 2. 4.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得（出願）
- ① 細胞培養組成物、インフルエンザウイルスの生産方法、インフルエンザウイルスにつき特許出願 特願 2012-93016 (出願日 2012 年 4 月 16 日)
- ② 長谷川秀樹、谷本武史：混合免疫賦活剤を含む新規ワクチン 特願 2008-094360 (出願日 平成 20 年 3 月 31 日、登録日 平成 25 年 2 月 8 日)
2. 実用新案登録
なし



United States – Japan
Cooperative Medical Sciences Program

Acute Respiratory Infections Panel Meeting

Singapore
March 13, 2013



Sponsors:



National Institute of
Allergy and
Infectious Diseases



Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan

*Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of
Japan*

Ministry of Foreign Affairs of Japan

Images courtesy of NIAID and from CDC (public domain).

16th U.S.-Japan CMSP Acute Respiratory Infections Panel Meeting

March 13th – Venue: Atrium 1

	Start	End	Chairman	Presenters	Affiliation	Title
	7:00	8:00				
	8:00	8:05		Rachelle Salomon & Noboru Yamanaka	ARI USJCMSP Secretariat Professor and chairman, Wakayama Medical University	Welcome
Session 1: Influenza-present and future	8:05	8:25	Rachelle Salomon Masato Tashiro	Robert Webster	St Jude Children's Research Hospital Department of Infectious Diseases	The continuing threat of H5N1 and H9N2 influenza viruses
	8:25	8:45		Ling Chen	State Key Lab of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, China	Rapid generation of human-like neutralizing monoclonal antibodies in urgent preparedness for influenza pandemics and virulent infectious diseases
	8:45	9:05		Reiko Sito	Department of Public Health, Niigata University	Epidemiology of influenza in Lebanon
	9:05	9:25		Takahito Kashiwagi	Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine	The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase.
	9:25	9:35	Free Discussion			
	9:35	9:55	Robert Webster Reiko Sito	Masato Tashiro	Division of Virology, National Institute of Infectious Disease	Development of tissue culture cell-based influenza vaccines in Japan.
	9:55	10:15		Hideki Hasegawa	Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases	Analysis of protective immune responses after intranasal administration of an inactivated whole-virion influenza vaccine in human
	10:15	10:35		David A. G. Skibinski	Singapore Immunology Network (SigN), Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)	A novel Escherichia coli derived pandemic influenza vaccine that induces neutralizing antibodies and Th1 responses in mice and ferrets
	10:35	10:55		Rachelle Salomon	Influenza, SARS, & Related Viral Respiratory Diseases Section Respiratory Diseases Branch, Division of Microbiology and Infectious Diseases, NIAID/NIH/DHHS	NIAID Perspectives on Universal Influenza Vaccines
	10:55	11:15		Ted M. Ross	Microbiology & Molecular Genetics, University of Pittsburg	Developing a Universal, Broadly Reactive Influenza Virus Vaccine
		11:15	11:25	Free Discussion		
	11:25	12:30				

Session 2: Co-infection of influenza and bacteria-epidemiology and mechanisms	12:30	12:50	David Stephens Hiroshi Watanabe	Gavin Smith	Professor, Program in Emerging Infectious Diseases, Duke-NUS Graduate Medical School	What drives the diversification of H5N1 influenza virus?	
	12:50	13:10		Naruhiko Ishiwada	Department of Infection Control and Treatment, Chiba University	Incidence of childhood pneumonia and serotype distribution in Streptococcus pneumoniae isolates after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Japan	
	13:10	13:30		Kazunori Oishi	Surveillance center, National Institute of Infectious Disease	Cross-protection by the fusion PspA protein vaccine against pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae with five different PspA clades in mice	
	13:30	13:50		Samir K Saha	Child Health Research Foundation, Department of Microbiology, Dhaka Shishu Hospital	Invasive Pneumococcal Diseases in Bangladesh - Possible Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine	
	13:50	14:00	Free Discussion				
Session 3: Pathogenesis of viral and bacterial infections	14:00	14:20	Gavin Smith Keigo Shibayama	David S Stephens	Emory University School of Medicine	Linking innate immune pathways to antibody responses of protein-polysaccharide conjugate vaccines: Comparison of meningococcal polysaccharide versus meningococcal conjugate vaccines in healthy adults	
	14:20	14:40		Socorro Lupisan	Research Institute for Tropical Medicine, Metro Manila, Philippines	Etiology of Community Acquired Pneumonia in Adults Requiring Hospital Admission to a Tertiary Hospital in the Central Philippines	
	14:40	15:00		Hiroshi Watanabe	Department of Infectious Disease, Krume University School of Medicine	The relationship between biofilm formation and capsule in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae	
	15:00	15:20		Muneki Hotomi	Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University	Distributions of pneumococcal serotypes, PspA families and antimicrobial resistances among upper respiratory tract infections during pre-vaccine periods in Japan.	
	15:20	15:40		Masanobu Hiraoka	Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University	Microbiota of nasopharynx	
	15:40	15:50	Free Discussion				
	15:50	16:10	Kazunori Oishi Ted Ross	Naoko Fuji	Department of Microbiology, Tohoku University	Transmission dynamics of Human rhinovirus for three year periods in pediatric cases of severe respiratory illness	
	16:10	16:30		Tadatsugu Imamura	Department of Microbiology, Tohoku University	Molecular epidemiology and evolution of Enterovirus 68 in the Philippines, 2008-2011	
	16:30	16:50		Tsuyoshi Kennri	Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases	Current situation of Mycoplasma pneumoniae infections in Japan	
	16:50	17:10		Masato Yashiro	Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences	Difference in the profile of locally produced cytokines/chemokines in encephalitis and pneumonia of mice.	
	17:10	17:30	Free Discussion				
17:30	Until						

Abstracts

The continuing threat of H5N1 and H9N2 influenza viruses

Robert G Webster PhD
St Jude Children's Research Hospital
Department of Infectious Diseases
Division of Virology
262 Danny Thomas Place
Memphis, TN 38105-3678

The highly pathogenic H5N1 avian influenza virus has spread to over 63 countries in Eurasia and continues to evolve. Multiple clades and subclades continue to emerge in the regions where the highly pathogenic H5N1 viruses have become endemic including Egypt, Bangladesh, Indonesia and Southeast Asia. The H5N1 viruses of particular concern are the clade 2.3.2.1 that has been isolated from wild birds in multiple regions of Eurasia. While the highly pathogenic H5N1 viruses that arose over a decade ago in Southern China have, to date infected 620 persons and killed 367 the virus has not acquired the ability to spread consistently from human to human. The identification of specific mutations in the hemagglutinin of highly pathogenic H5N1 virus independently by the Kawaoka and Fouchier groups alerts us to the potential of human to human transmission. The upsurge of human cases in Cambodia in 2013 is of concern.

The other avian influenza virus of particular concern is H9N2 for this virus has acquired 'mammalian-like' characteristics and is widespread in the domestic commercial poultry industries across much of Eurasia. From time to time the H9N2 viruses spread to humans and caused mild infections. The H9N2 viruses are also continuing to evolve and the interplay between H5N1 and H9N2 in masking infection of the highly pathogenic H5N1 is of continuing concern.

Rapid generation of human-like neutralizing monoclonal antibodies in urgent preparedness for influenza pandemics and virulent infectious diseases

Prof. Ling Chen

State Key Lab of Respiratory Disease, Guangzhou, China
190 Kaiyuan Avenue, Guangzhou Science City, Guangzhou, China

The outbreaks of infectious diseases such as H5N1 and H1N1 influenza viruses have been associated with significant mortality and morbidity in humans. Neutralizing antibodies from people who have recovered from an infection have been shown to confer therapeutic protection to people infected with the same pathogen. However, survivors may not always be available to provide antibodies in the form of plasma or for cloning monoclonal antibodies (mAbs) during an outbreak. Since the genome and the immunoglobulin genes of rhesus macaque share great homology with that of human's, we carried out a study to address if neutralizing mAbs of highly homologous to human (human-like) against a pathogen could be readily generated without the use of human subjects. Using H5N1 influenza virus as a model, we first immunized rhesus macaques with recombinant adenoviruses carrying a synthetic gene encoding target antigen hemagglutinin (HA). Following a quick screening of an antibody phage display library derived from B cells of immunized monkeys, we cloned selected macaque immunoglobulin heavy chain and light chain variable regions into the human IgG constant region which achieved over 97% human homology in the resulting human-macaque chimeric antibody. Selected mAbs showed potent neutralizing activities against three clades (0, 1, 2) of H5N1 influenza viruses tested, via mechanisms of either blocking receptor binding or inhibiting post-attachment process. Mice can be effectively protected by mAbs administered even up to 3 days after lethal infection with H5N1 influenza virus A/Vietnam/1194/04. In particular, mAb 4E6 demonstrated sub-picomolar binding affinity to HA and superior in vivo protection efficacy without the loss of body weight and lung damage and even without detectable live virus in the lungs. Our work demonstrated an option to generate high affinity and high potency neutralizing mAbs for potential human application in urgent preparedness against outbreaks of new influenza or other virulent infectious diseases. Further analysis on 4E6 for its potent and cross-clade neutralization on more H5N1 viruses may provide new information to generate more potent and broadly neutralizing antibodies to H5N1 influenza viruses.

Epidemiology of influenza in Lebanon

Reiko Saito¹⁾, Hassan Zaraket²⁾, Clyde Dapat¹⁾, Hiroki Kondo¹⁾, Isolde C. Dapat¹⁾, Kousuke Saito¹⁾, Ghassan Dbaibo³⁾, Carelle Tabet³⁾, Mireille Lteif³⁾, and Hiroshi Suzuki⁴⁾

- 1) Department of Public Health, Niigata University
- 2) Division of Virology, Department of Infectious Diseases, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA
- 3) Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, American University of Beirut, Lebanon
- 4) School of Nursing, Niigata Seiryō University, Niigata, Japan

Epidemiology of influenza in Middle East is limited. In this ongoing project, we have conducted surveillance of influenza viruses in Lebanon from 2008-2012. Nasopharyngeal swabs were collected from influenza-like-illness (ILI) patients at the Infectious Diseases outpatient clinic at the American University of Beirut in Beirut, Lebanon. Samples were screened by diagnostic kits and identified by virus isolation and hemagglutination-inhibition test at Niigata University, Niigata, Japan. Isolates were characterized by cycling probe real-time PCR, drug susceptibility assay, sequencing and phylogenetic analysis.

A total of 510 samples were collected during the five-year study period. Of these, 119 isolates were obtained with 104 type A and 15 type B. Influenza activity peaked mainly in January and February except in 2009 when A(H1N1)pdm09 circulated in the community in June and October- November.

All three seasonal A(H1N1) strains collected in 2008-2009 had the H275Y mutation in NA. In 2009, circulating strains were replaced with A(H1N1)pdm09 viruses, and remained as the main circulating strains in 2010-2011 and was still detected in 2011-2012 albeit at smaller proportion. A(H3N2) viruses co-circulated and became predominant in 2011-2012.

Influenza B viruses were detected with type A viruses in 2008-2009 and 2010-2011. One type B was in Victoria-lineage and the rest of three were in Yamagata-lineage in 2008-2009. In 2010-2011, all ten type B viruses belonged to Victoria-lineage.

Continuous surveillance in Lebanon is important to clarify influenza activity in the Middle East and to understand the dynamics of influenza outbreaks between Europe and Asia.

The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase

Takahito Kashiwagi, Koyu Hara, Yoko Nakazono, Yusaku Uemura, Yoshihiro Imamura, Nobuyuki Hamada and Hiroshi Watanabe

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

Introduction: Influenza A virus has an eight segmented RNA-genome which causes a genetic reassortment to generate newly pandemic influenza A viruses. Mathematically, 256 (= 2⁸) types of new influenza viruses can be generated when eight genomes derived from two different influenza strains merge into one viral particle in the host animals. On the other hand, the reassortment of influenza virus is strongly restricted has been shown by several reports. Recently we also showed that H5N1 PB2 subunit severely impaired both H1N1 and H3N2 RNP activities, might play an important role for the restriction of the genomic reassortant. Thus inhibition of RNP activity and reassortment may be a unique target for the next drug.

Materials and Methods: In this report, we have extended a previous result that the H5N1 PB2 subunit severely impaired the RNP activity, and applied the PB2 subunit as a competitor against influenza RNA polymerase. To investigate the competitive effect of the PB2 subunit against to the influenza RNP, we have performed RNP reconstitution assay in 293T cell with/without inhibitors, and measured its RNP activity by luciferase reporter assay.

Results and Discussion: N-terminal H5N1 PB2 subunit competitively inhibited the RNP activity. Moreover we have determined the important amino acid on the PB2 subunit for the strongly inhibitory effect. Our results suggested that the N-terminal fragment of H5N1 PB2 subunit becomes a new agent as an inhibitor, because of the different mechanisms of the drug from NA inhibitors. We propose that we must have various ways to fight the threat infectious diseases such as influenza virus, and continue this kind of research to accumulate the fundamental data.