

- (11) 次世代シーケンサーで得られたデングウイルス感染蚊の経時的な遺伝子発現レベルをリアルタイム RT-PCR で比較・検討する。
- (12) タイ国のデング熱流行地域における感染蚊動態ならびに非流行地域における媒介蚊のウイルス感染調査を試みる。また、感染・非感染地域での薬剤抵抗性蚊の動態調査を行う。
- (13) チクングニアウイルス動物モデルの再現実験、低力価ウイルス接種時のマーモセットの生体反応の検討。
- (14) デング熱に関する意識調査：2年間に行った意識調査（在留邦人、一般国民、海外派遣企業）の結果を解析し、今後の情報提供にあたっての基礎資料とする。
- (15) 東南アジアでの日本人デング熱患者の実態調査：マニラ以外にジャカルタの医療機関でも日本人患者の実態調査を行い得られた情報を解析し、情報提供のための基礎資料とする。
- (16) ホームページやパンフレットの改訂：以上の意識調査や実態調査から得られた結果をもとに、ホームページやパンフレットの内容を改訂する。また、動画による情報提供法も計画する。
- (17) 情報提供による効果判定：平成 23 年度に意識調査を行った東南アジア在留邦人を対象に、本研究班で作成したパンフレットなどによる情報提供を行い、提供後の知識レベルや対策状況の変化を調査する。
- (18) 蚊媒介性感染症の予防マニュアル作成：本研究班での調査結果をもとに医療従事者向けの「蚊媒介性感染症の予防マニュアル」を作成し、トラベルクリニックなどに配布する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 遺伝子情報取得のみで国外流行株が作製でき、国内侵入時の対策への貢献が期待される。
- (2) デングウイルスの日本国内への侵入に備えて、第一線の病院、検疫施設で利用可能な診断法を供給することにより、迅速な封じ込め活動に貢献する可能性がある。
- (3) 感染症流行予測事業において 50 歳代の日本脳炎中和抗体保有率が低い。旅行者ワクチンの意味も含めて成人への細胞培養日脳ワクチン接種の有効性、必要接種回数などのデータを提供し、ワクチン政策特に旅行者ワクチン施策立案の一助となる。
- (4) ヒトスジシマカによる国内でのデング熱流行リスクを総合的検討し、媒介蚊対策への立案に貢献できる。
- (5) マーモセットは、感染症分野だけでなく、アレルギー分野、再生医療分野で利用され始めているが、その免疫学的情報はまだ十分でない。これを明らかにすることで、日本発の創薬、先端医療開発に寄与する。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**【A】 発表論文**

▪ 研究代表者 (高崎智彦)

- (1) Meng Ling Moi, Tsutomu Omatsu, Shigeru Tajima, Chang-Kweng Lim, Akira Kotaki, Makiko Ikeda, Fumiue Harada, Mikako Ito, Masayuki Saijo, Ichiro Kurane, Tomohiko Takasaki. Detection of dengue virus non-structural protein 1 (NS1) by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travelers. *J. Travel Medicine* (in press).
- (2) Takanori Hirayama, Yasutaka Mizuno, Nozomi Takeshita, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Tsutomu Omatsu, Kouichi Sano, Ichiro Kurane and Tomohiko Takasaki. Detection of Dengue Virus Genome in Urine by Real-Time Reverse Transcriptase PCR: a Laboratory Diagnostic Method Useful after Disappearance of the Genome in Serum. *J Clin Microbiol.* 50(6):2047-2052. (2012)
- (3) Tsutomu Omatsu, Meng Ling Moi, Tomohiko Takasaki, Shinichiro Nakamura, Yuko Katakai, Shigeru Tajima, Mikako Ito, Tomoyuki Yoshida, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari & Ichiro Kurane. Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *J Med Primatol.* 1–8. (2012)
- (4) Tomohiko Takasaki. Imported dengue fever/dengue hemorrhagic fever cases in Japan. *Tropical Medicine and Health.* 39(4 Suppl):13-15. 2011.
- (5) Omatsu T, Moi ML, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, Akari H, Kurane. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity. *J Gen Virology.* 92:2272-2280. 2011
- (6) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. *J Clin Virol.* 52(3):225-230.2011

▪ 研究分担者 (小西英二)

- (1) Eiji Konishi, Yoko Kitai, Koichi Nishimura, and Seiya Harada: Follow-up survey of Japanese encephalitis virus infection among humans in Kumamoto Prefecture, south-west Japan: status during 2009–2011. *Jpn J Infect Dis.* 2012 Sep;65(5):448-50.
- (2) Miwa Kuwahara, Yoko Kitai, Takashi Kondo, Eiji Konishi. Survey of antibodies specific for West Nile virus in horses from 2006 to 2010 in Japan. *Jpn J Infect Dis.* In press, 2012

▪ 研究分担者 (森田公一)

- (1) Kenta Okamoto, Hitomi Kinoshita, Maria del Carmen Parquet, Muhareva Raekiansyah, Daisuke Kimura, Katsuyuki Yui, Mohammed Alimul Islam, Futoshi Hasebe, Kouichi Morita. Dengue virus strain DEN2 16681 utilizes a specific glycochain of syndecan-2 proteoglycan as a receptor. *Journal of General Virology.* Vol. 93(4): 761-770. 2012

▪ 研究分担者 (澤辺京子)

- (1) Haruhiko Isawa, Ryusei Kuwata, Shigeru Tajima, Keita Hoshino, Toshinori Sasaki, Tomohiko Takasaki, Mutsuo Kobayashi, Kyoko Sawabe. Construction of an infectious cDNA clone of *Culex* Flavivirus, an insect-specific flavivirus from *Culex* mosquitoes. *Arch Virol.* 157:975-979. 2012

(2) Kuwata R, Hoshino K, Isawa H, Tsuda Y, Tajima S, Sasaki T, Takasaki T, Kobayashi M, Sawabe K. Establishment and characterization of a cell line from the mosquito *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae). *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 48(6):369-376. 2012

・研究分担者 (濱田篤郎)

(1) 濱田篤郎 : 国際化社会における企業の感染症対策. 総合健診 39 : 849-853, 2012

・研究分担者 (鈴木隆二)

(1) Kitaura K, Fujii Y, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Shimada S, Kametani Y, Shiina T, Takabayashi S, Katoh H, Ogasawara K, Kurane I, Suzuki R. A new method for quantitative analysis of the T cell receptor V region repertoires in healthy common marmosets by microplate hybridization assay. *J Immunol Methods.* 2012;384(1-2):81-91

(2) Fujii Y, Hayasaka D, Kitaura K, Takasaki T, R Suzuki, Kurane I. T cell clones expressing different T cell receptors accumulate in the brains of dying and surviving mice following peripheral infection with Far Eastern strain of tick-borne encephalitis. *Viral immunology.* 24(4):291-302. 2011.

(3) Kitaura K, Fujii Y, Hayasaka D, Matsutani T, Shirai K, Nagata N, Lim CK, Suzuki S, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I. High Clonality of Virus-Specific T Lymphocytes Defined by TCR Usage in the Brains of Mice Infected with West Nile Virus. *J Immunol.* 187:3919-3930. 2011

(4) Matsutani T, Fujii Y, Kitaura K, Suzuki S, Tsuruta Y, Takasaki T, Ogasawara K, Nishimoto N, Kurane I, Suzuki R. Increased positive selection pressure within the complementarity determining regions of the T-cell receptor β gene in New World monkeys. *Am J Primatol.* 73(10):1082-1092. 2011

・分担研究者 (モイ メンリン)

(1) Moi ML, Takasaki T, Saijo M, Kurane I. Dengue virus infection-enhancing activity of undiluted sera obtained from patients with secondary dengue infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, in press (2012).

(2) Tsutomu Omatsu, Meng Ling Moi, Tomohiko Takasaki, Shinichiro Nakamura, Yuko Katakai, Shigeru Tajima, Mikako Ito, Tomoyuki Yoshida, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari & Ichiro Kurane. Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *J Med Primatol.* 1-8. (2012)

(3) Ujiie M, Moi ML, Takeda N. Dengue maculopathy in a traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 85(6):965-6. (2011)

(4) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using Fc γ R-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. *Journal of Clinical Virology*, 52(3):225-230 (2011).

・分担研究者 (江下優樹)

(1) Tomomitsu SATHO, Yuki NAGANO, Yuki ESHITA, Yujin HISATOMI, Akira SAKATA, Takeshi MIYATA, Nobuhiro KASHIGE, Fumio MIAKE, Lucky R RUNTUWENE, Shuetsu FUKUSHI, Masayuki SAIJYO, Ichiro KURANE, Shigeru MORIKAWA and Tetsuya MIZUTANI (2012): Inhibitory effects of JNK on *Aedes albopictus* early larval development. *Urban pest management*, 2(1): 7-13.

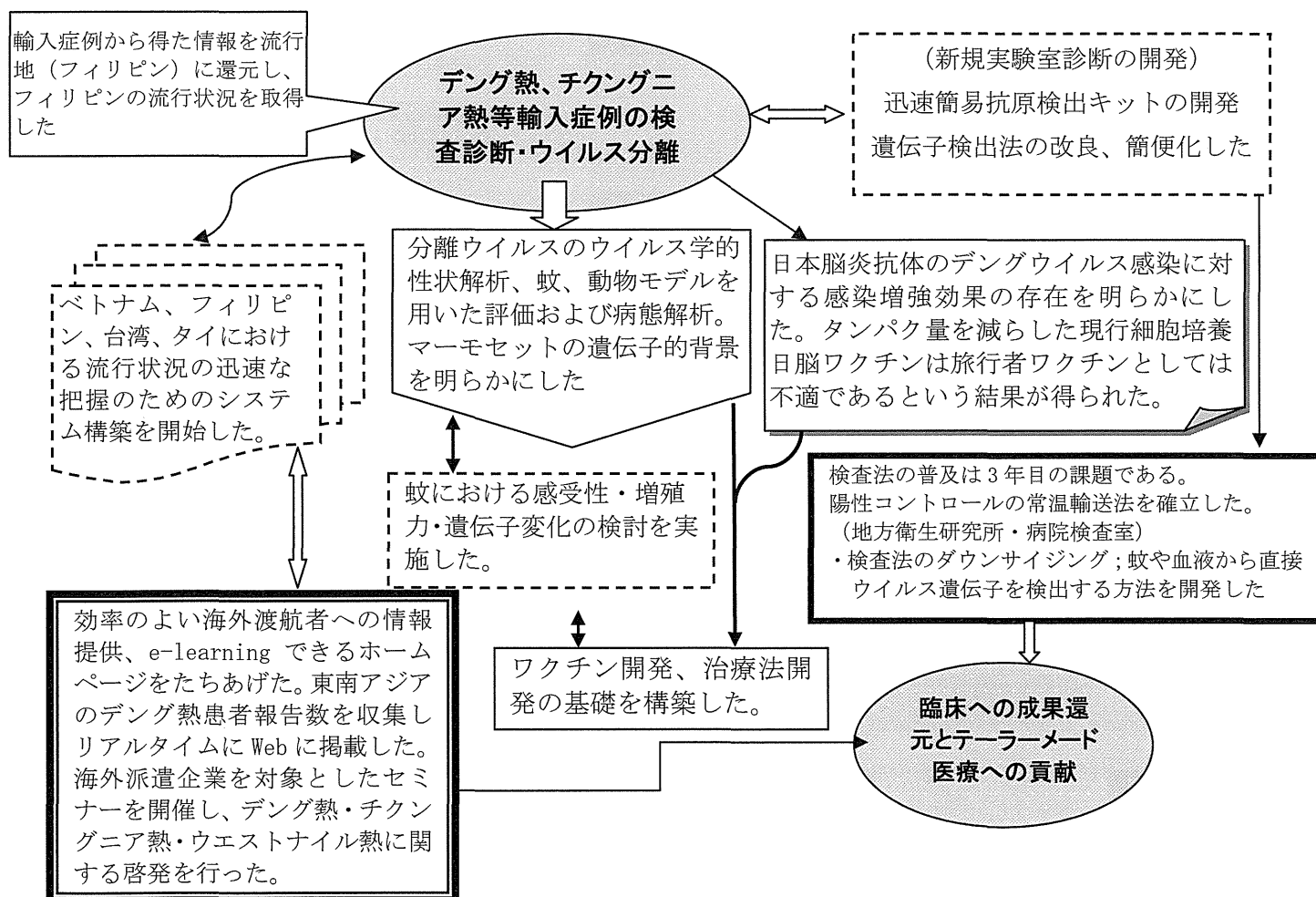
(2) Rawewan Srisawat, Narumon Komalamisra, Chamnarn Apiwathnasorn, Pungasem Paeporn, Sittiruk Roytrakul, Yupha Rongsriyam, Yuki Eshita (2012): Field-collected permethrin-resistant *Aedes aegypti* from central Thailand

contain point mutations in the domain IIS6 of the sodium channel gene (KDR). Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 43(6): 1380-1386, 2012.

・分担研究者 (倉根一郎)

- (1) Tsutomu Omatsu, Meng Ling Moi, Tomohiko Takasaki, Shinichiro Nakamura, Yuko Katakai, Shigeru Tajima, Mikako Ito, Tomoyuki Yoshida, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari & Ichiro Kurane. Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. J Med Primatol. 1-8. (2012)
- (2) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, 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) Omatsu T, Moi ML, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, Akari H, Kurane I. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity. J Gen Virology. 92:2272-2280. 2011

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等



●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

昭和 57 年：大阪医科大学卒業、2 年間臨床研修（耳鼻咽喉科）

昭和 60 年：大阪医科大学微生物学教室（中井益代教授）にてヒトレトロウイルスの研究

昭和 61 年：米国 Harbor-UCLA Medical Center 小児科感染症部門に留学（2 年半）HIV-1 の研究
(David T. Imagawa 研究室)

平成元年：大阪医科大学耳鼻咽喉科助手

平成 2 年：ユニチカ中央病院耳鼻咽喉科医長

平成 3 年：近畿大学医学部細菌学教室講師

平成 10 年より国立感染症研究所 ウイルス第一部 第 2 室室長 現在に至る。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1. 倉根一郎（国立感染症研究所）

2. 小西英二（神戸大学医学部）

3. 江下優樹（大分大学医学部）

4. 中井益代（大阪医科大学）

5. David T. Imagawa (UCLA)

・主な研究課題

1. デング熱、ウエストナイル熱、日本脳炎に関する診断法の開発
2. デングウイルス、ウエストナイルウイルスに対するワクチン開発と評価のための動物モデルの開発
3. デング出血熱に関する病態に関する研究
4. 日本脳炎ウイルスのヒトへの感染および自然界における生態に関する研究
5. ウイルスの超微構造解析

・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. ***Moi ML, Takasaki T, Saijo M, Kurane I. Dengue virus infection-enhancing activity of undiluted sera obtained from patients with secondary dengue infection. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, referee reading, in press (2012).***
2. ***Takanori Hirayama, Yasutaka Mizuno, Nozomi Takeshita, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Tsutomu Omatsu, Kouichi Sano, Ichiro Kurane and Tomohiko Takasaki. Detection of Dengue Virus Genome in Urine by Real-Time Reverse Transcriptase PCR: a Laboratory Diagnostic Method Useful after Disappearance of the Genome in Serum. J Clin Microbiol. 50(6):2047-2052. (2012)***
3. ***Ujiie M, Moi ML, Kobayashi T, Takeshita N, Kato Y, Takasaki T, Kanagawa S. Dengue virus type-3 infection in a traveler returning from Benin to Japan. Journal of Travel Medicine, 19(4):255-257 (2012).***
4. ***Omatsu T, Moi ML, Takasaki T, Nakamura S, Katakai Y, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Akari H, Kurane I. Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*)***

- after inoculation with dengue virus*. Journal of Medical Primatology, 41(5):289-296 (2012).
5. **Moi ML, Lim CK, Chua KB, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using FcγR-expressing cells.** PLoS Neglected Tropical Diseases, 6(2):e1536 (2012).
 6. **Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity.** J Gen Virology. 92:2272-2280. 2011
 7. **Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity.** J Clin Virol. 52(3) :225-230. 2011
 8. **Discrepancy in Neutralizing Antibody Titers between Plaque Reduction Neutralizing Tests Using Fc{gamma}R-negative and Fc{gamma}R-expressing BHK-21 cells.** Clin Vaccine Immunol. 17(3):402-407.2010
 9. High clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus. J Immunol. 2011.187:3919-30.
 10. **Meng Ling Moi, Chang-Kweng Lim, Akira Kotaki, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane. Detection of Higher Levels of Dengue Viremia Using FcγR-expressing BHK-21 Cells than FcγR negative Cells in Secondary Infection but Not in Primary Infection.** The Journal of Infectious Diseases. 203: 1405-1414. 2011
 11. Mohammed MA, Galbraith SE, Radford AD, Dove W, Takasaki T, Kurane I, Solomon T. Molecular phylogenetic and evolutionary analyses of Muar strain of Japanese encephalitis virus reveal it is the missing fifth genotype. Infect Genet Evol. 11(5):855-862. 2011
 12. Yamamoto K, Matumoto K, Lim CK, Moi ML, Kotaki A, Takasaki T. Chikungunya fever from Malaysia. Intern Med. 49(5):501-505, 2010
 13. Ling Moi M, Takasaki T, Kotaki A, Tajima S, Lim CK, Sakamoto M, Iwagoe H, Kobayashi K, Kurane I. Importation of Dengue Virus Type 3 to Japan from Tanzania and Cote d'Ivoire. Emerg Infect Dis. 16(11):1770-1772. 2010
 14. Meng Ling Moi, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Development of an antibody-dependent enhancement assay for dengue virus using stable BHK-21 cell lines expressing FcγRIIA. J Virol Methods. 163:205-209.2010.
 15. Tomohiko Takasaki, Akira Kotaki, Chang-Kweng Lim, Shigeru Tajima, Tsutomu Omatsu, Meng Ling Moi, Ichiro Kurane. Arbovirus infections: the challenge of controlling an ever-present enemy. Journal of Disaster Reserch. 4(9) 322-328. (2009)
 16. Meng Ling Moi, Lim CK, Takasaki T, Kurane I. Involvement of the Fcγ receptor IIA cytoplasmic domain in antibody enhancement of dengue virus infection. J Gen Virol. 91 : 103-111. 2009.
 17. Lim CK, Nishibori T, Watanabe K, Ito M, Kotaki A, Tanaka K, Kurane I, Takasaki T. Chikungunya virus isolated from a returnee to Japan from sri lanka: isolation of two sub-strains with different characteristics. Am J Trop Med Hyg. 81(5):865-868. 2009.
 18. Beti ernawati Dewi, Tomohiko Takasaki, Sigeru Tajima, T Mirawati Sudiro, R.P. Larasati, Andrew Lee Corwin, Ichiro Kurane. Genotypic and phenotypic characterization of DENV-3 isolated from patients

- with different disease severities in Indonesia. *Dengue Bulletin* 33: 45-59. 2009.
19. Takasaki T, Kotaki A, Nishimura K, Sato Y, Tokuda A, Lim C-K, Ito M, Tajima S, Nerome R, Kurane I. Dengue virus type 2 isolated from an imported dengue patients in Japan: First isolation of dengue virus from Nepal. *J Travel Med.* 2008 15:46-49.
 20. 水野泰孝、加藤康幸、工藤宏一郎、高崎智彦、倉根一郎. 遷延する関節痛より確定診断に至ったチクングニヤ熱の本邦初症例. *感染症学雑誌* 81(5)600-601 (2007).
 21. Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):738-739.
 22. Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada KI, Yabe S, Takasaki T, Kurane I, Totsuka K, Negishi M. Clinical Features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Sep;75(3):470-474.
 23. Tomohiko Takasaki, Sadao Yabe, Reiko Nerome, Mikako Ito, Ken-Ichiro Yamada, Ichiro Kurane. Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21(31) 4514-4518, 2003
 24. Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. *Journal of Virological Methods* 102, 61-66. 2002
 25. ウエストナイルウイルス対策ブックレット、動画 DVD の作製「あなたと地域ができる対策－ウエストナイルウイルス」の刊行 (2007年3月26日)

デングウイルスNS1抗原検出

- 商業ベースのELISAキット、イムノクロマトキットの評価
- PCR法やや遅れて検出されるが、PCR法よりも長く(発病後10日から2週間)検出される。

自前のNS1抗原検出イムノクロマトキットを作成し、良好な結果を得た。



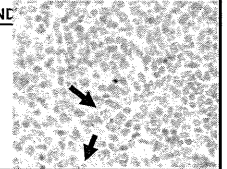
NS1抗原+IgM抗体検出コンボキットの作製へ!

コモンマームセットにおけるCHIKV感染実験

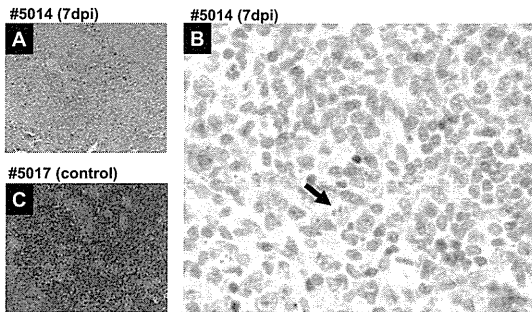
血清中のウイルスカ価の検討

ID#	Days post inoculation (PFU/ml)								
	pre	1	2	3	4	7	10	14	21
# 5013	ND	-	7.6×10^4	-	ND	†	†	†	†
# 5014	ND	-	3.1×10^4	-	ND	-	†	†	†
# 5015	ND	5.1×10^5	-	4.0×10^2	-	ND	ND	†	†
# 5016	ND	9.8×10^5	-	8.1×10^3	-	ND	ND	ND	ND
# 5017	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND

ND: not detected, -: Not done, †: sacrifice for pathological study



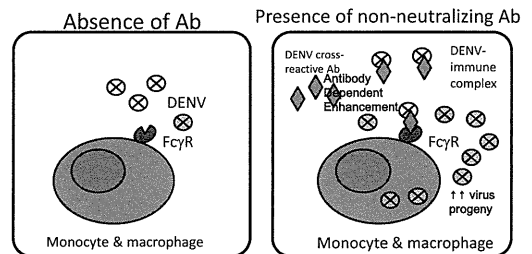
マームセット脾臓の病理像



(A) At 7 dpi, the proliferation of lymphocytes around the central artery and macrophage accumulation in red pulp were observed. (B) In the cytoplasm of macrophages, viral antigens were detected. (arrow) (C) No viral antigens were

デングウイルスキメラワクチンはまだ成功せず

Construction of CYD-TD; Sanofi Pasteur



2型ウイルス感染を防御できなかった! (タイでの臨床試験で)

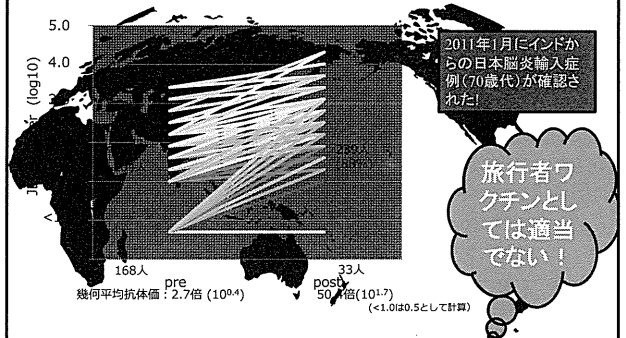
Arune Satcharoen et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetraivalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. The Lancet

Discrepancy in neutralizing antibody titers to DENV-1 between FcγR-negative and FcγR-expressing cells

Patient serum number	Infecting serotype	Neutralizing titers to DENV-1		
		BHK	FcγRIIA	
Primary DENV Infection				
Early phase	1	DENV-1	<5	<5
Late phase	3	DENV-1	160	160
	5	DENV-3	10	<5
	6	DENV-4	320	10
Secondary DENV Infection				
Early phase	7	DENV-1	10	<5
	8	DENV-1	<5	<5
	9	DENV-2	10	<5
	10	DENV-3	320	160
Late phase	11	DENV-1	320	40
	12	DENV-2	320	40
	13	DENV-3	160	<5
	14	DENV-4	640	10

Moi et al., Clin Vac Immunol (2010) 17:402

細胞培養日脳ワクチン(先行品)接種後のJEVに対する中和抗体価の推移(旅行者ワクチンとしての評価)



ワクチン接種1年後には抗体価は約1/4に低下し、陰転率は21.4%であった。

アルボウイルス陽性コントロール遺伝子の 製造・配布: RNA stable tubeの評価

RNAの室温保存チューブ(RNA stable)



苛酷度試験

項目	Control	30°C	40°C
DEH1	25.8	24.2	26.2
DEH2	17.2	18.1	19.6
DEH3	19.8	19.5	19.7
DEH4	20.9	20.8	21.4
DEH5	Control	20.0	40.0
DEH1	26.0	21.0	26.1
DEH2	20.0	20.0	21.0
DEH3	19.7	19.8	21.7
DEH4	21.7	21.3	21.4
DEH5	Control	30°C	40°C
DEH1	27.6	26.1	26.1
DEH2	22.0	19.8	19.4
DEH3	21.2	18.7	19.0
DEH4	21.1	20.8	20.7
DEH5	Control	30°C	40°C
DEH1	23.5	21.6	24.5
DEH2	18.3	18.6	17.8
DEH3	22.6	19.7	19.9
DEH4	18.0	17.0	17.3
DEH5	Control	30°C	40°C
DEH1	23.1	21.0	24.9
DEH2	19.9	19.9	19.9
DEH3	18.6	18.6	17.3
DEH4	20.7	20.4	22.8

安定性試験

1ヶ月	control	stable
DEH1	23.1	25.4
DEH2	19.9	19.8
DEH3	18.6	17.8
DEH4	20.9	20.8
DEH5	Control	stable
DEH1	24.6	25.6
DEH2	19.5	19.3
DEH3	18.6	18.0
DEH4	19.5	17.0
DEH5	Control	stable
DEH1	23.5	25.5
DEH2	17.2	21.2
DEH3	21.4	22.6
DEH4	16.7	18.3
DEH5	Control	stable
DEH1	27.8	29.1
DEH2	20.8	21.2
DEH3	NT	22.3
DEH4	18.6	18.9
DEH5	Control	stable
DEH1	20.6	21.4
DEH2	20.9	21.2
DEH3	NT	17.6
DEH4	19.0	19.3

要望のある施設には
すでにこの方法でウ
イルス遺伝子を送付
している。

我が国への侵入が危惧される蚊媒介性ウイルス感染症対策の確立に関する研究班

成果のまとめ

2013/1/24

成果概要研究発表会

- ▶ 輸入症例の増加に伴い、海外渡航者に蚊媒介性ウイルス感染症の周知法を作出した。
- ▶ より簡便な検査法を開発し、発展させている(蚊および人)。検査法の普及法も確立しつつある。
- ▶ デングウイルスの霊長類モデルとしてのマーマセットの免疫学的背景を明らかにし、その変動を測定する方法を確立した。
- ▶ マーマセットは、チクングニアウイルスに対しても感受性があることを確認した。
- ▶ Fcγレセプター発現BHK細胞を用いることにより、候補ワクチンの効果の見直しができる可能性を示した。
- ▶ デングウイルスの日本産ヒトスジマカ蚊への感受性を確認した。マウスに短時間のデングウイルス血症を起こすことができ、短時間に多数の感染蚊作製が可能となった。
- ▶ 細胞培養日本脳炎不活化ワクチン(先行品)が旅行者ワクチンとして満足できるものではない可能性を示した。

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『成果概要』

研究課題：高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-011

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 23,400,000円 2年目 20,344,000円

I. 研究の意義

- (1) 強毒性 H5N1 パンデミックでは、膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。
- (2) 鳥型 H5N1 ウイルスは数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり、最悪のシナリオは現実的に起こり得る。
- (3) 動物とヒトの境界領域での監視強化と的確な出現・流行予測方法の開発および健康被害に対するリスク評価方法の確立が必須。
- (4) H1N1 新型インフルエンザと東日本大震災の教訓に基づき、最悪の事態にも対処できるように、強毒型パンデミックへの事前準備と緊急対応計画の再構築に貢献。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 最悪のシナリオによるインフルエンザ大流行を踏まえて、健康被害を最小限に抑え、社会機能・経済活動の崩壊を回避するための、事前計画と緊急対応計画の再構築と実施に貢献。
- (2) そのための、①新型ウイルスの流行動向監視、出現予測、早期検知体制の確立、②ウイルスの迅速性状解析による大流行出現の可能性および被害予測に関するリスク評価法の確立、③緊急ワクチン開発・製造・供給および効果・副反応の予測とモニター、④抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑤感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発など、時系列的な緊急対策・行動計画の策定と実施に必要な理論的、技術的基盤を確立。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者(田代真人)

- (1) ウイルス学および疫学的パラメーターを用いて、①ヒト型ウイルスへの変化とパンデミック出現リスク評価方法、および②健康被害と社会的影響の各リスク評価のためのツールを開発。
- (2) 大きな健康被害と社会的影響をもたらす緊急事態となる H5N1 パンデミックへの対応には、プレパンデミックワクチン事前接種による交差性免疫の賦与が必須。

・研究分担者(河岡義裕)

- (1) 2009年、2010年のベトナムの H5N1 鳥インフルエンザ罹患者について、同一患者から異なる日に得られたウイルス、あるいは同一患者の異なる部位から得られたウイルスの塩基配列解析で、感染直後に患者体内で変

化した患者固有の特異的アミノ酸変異と、感染後の日数変化に伴い出現したアミノ酸変異を確認。

- (2) これらの株間には増殖性に大きな差があり、さらに、増殖に関与していると思われる新たなアミノ酸変化も認められた。感染患者の中で急速にヒト型に変化する可能性を示している。

・研究分担者(長谷川秀樹)

- (1) 蛍光タンパク質再構成 (BiFC) 法を用いてインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼに存在する PA-PB1 結合、PB1-PB2 結合を生きた細胞内で可視化するバイオプローブを作成し、三量体形成をリアルタイムでモニタリングするシステムを構築。

・研究分担者(小田切孝人)

- (1) H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスに対する 4 つの抗インフルエンザ薬 (タミフル、ラピアクタ、リレンザ、イナビル) 感受性試験系の構築を完了。
- (2) 北米ブタ由来の H3N2v ウイルスに対する抗体保有状況を 1 歳から 87 歳までの年齢群について調査し、14 歳未満の小児は抗体を欠き、感染ハイリスクが高く、ワクチン優先接種群と特定。

・研究分担者(影山努)

- (1) A、B 型、H1pdm、H3、H5 亜型インフルエンザウイルスのリアルタイム RT-PCR 法および RT-LAMP 法による遺伝子検出検査法の評価検討。最近の季節性インフルエンザおよび H5N1 鳥インフルエンザの流行株を高感度にかつ特異的に検出できる事を確認。
- (2) 未知の亜型のインフルエンザウイルスが検出された場合でも、シーケンス法により半日以内に亜型同定が可能な診断系を構築。

・研究分担者(鈴木康夫)

- (1) H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異を簡便に検出するイムノクロマトの監視デバイスを開発。
- (2) H1N1pdm09 を含むヒトインフルエンザウイルスの HA および NA 機能の両者を特異的に阻害する新しい化学合成シアロ糖鎖ポリマー発見。
- (3) グアバ茶の抽出成分や日本の伝統ウメエキス中に H1N1pdm09 を含む新規インフルエンザウイルス感染阻害物質を同定。

・研究分担者(押谷 仁)

- (1) 社会・経済機能が破綻した東日本大震災直後の宮城県内のインフルエンザ流行動向監視を行い避難所内におけるウイルス伝播知見を収集。
- (2) 薬剤耐性新型ウイルスの HA および NA 遺伝子の塩基配列を同定し、ウイルスの進化を観察。

・研究分担者(西藤岳彦)

- (1) 2010~11 年に、国内で発生した HPAI ウイルスの全ゲノムを解析し、7 つの遺伝子分節が 2008 年前後に韓国や日本の家禽、渡り鳥で分離された clade 2.3.2.1 のウイルスに由来し、PA 遺伝子はそれ以前に野鳥に侵入していた H5N1 の PA 遺伝子に由来することを解明。これは、H5N1 ウイルスが野鳥の間での遺伝子再集合を示す。また、ブタインフルエンザに関して、国外から導入されるブタからウイルスが分離されることを証明。

・研究分担者(堀本泰介)

- (1) 2011 年に H5N1 鳥インフルエンザが発生した養鶏場の周辺に生息する野生アライグマが同じ H5N1 ウイルスに感染していた。
- (2) ペット犬が A 型、B 型のヒトインフルエンザウイルスに感染することを解明。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 増殖特異性に関与しているアミノ酸変異について、ヒトへの適応の関係について解析。
- (2) ポリメラーゼ形成と機能を評価するために構築したシステムをポリメラーゼ変異体や阻害剤を用いて検討。
- (3) 季節性および動物由来のウイルスに対する抗インフルエンザ薬感受性試験系の改良および耐性株の判定基準のガイドライン作成。
- (4) H3N2v ワクチン製造の可否を含めた事前準備、ガイドライン作成。
- (5) これまでに構築した遺伝子検出検査法に対して、引き続き最新の流行株を用いて検出感度や特異性について検証を行い、各検査系の精度管理を実施。
- (6) パンデミックとなる可能性があるブタ型ウイルスあるいは鳥型ウイルス等に対して、型・亜型同定がより迅速かつ特異的に行えるよう検査系の改良。
- (7) 鳥型ウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異検出・監視デバイスプロトタイプの改良と、実際に自然界で分離される高病原性鳥インフルエンザウイルスへの適用応用
- (8) 新規抗インフルエンザ剤の大量合成と、感染阻害機構の解明、動物レベルにおける感染阻害評価の検討。
- (9) 薬剤耐性インフルエンザウイルスの監視と、その出現機構を解明。
- (10) 2012年に米国で多発したブタインフルエンザのヒト感染事例を教訓に、国内や動物検疫で摘発された事例からの分離ウイルスについて、遺伝子解析などのリスク解析。
- (11) H5N1 ウイルスが流行している海外のサンプルの調査。
- (12) パンデミックの予測、リスク評価にもとづいたプレパンデミックワクチンの活用による健康被害の最小化と社会機能の維持の戦略を確立。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 本研究で、高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒトに適応するために重要なアミノ酸を特定することにより、新型インフルエンザ出現の可能性を予知または早期発見することができ、迅速な対応施策立案に貢献することができる。
- (2) これまでの遺伝子、抗原性変異のみの監視では検出不可能であった、ヒト型受容体変異を地球規模で直接監視する体制確立が可能となる。
- (3) ワクチンを補填し、これまでの抗インフルエンザ薬耐性株にも有効で、備蓄可能な次世代抗インフルエンザ薬の開発基盤が達成される。
- (4) 社会・経済機能を破綻させないためのインフルエンザ流行動向監視体制および事前準備の提言。
- (5) 万一、社会・経済機能が破綻した状況下での地域レベルでのインフルエンザ対策の提言。
- (6) 適切な投与方法を定めた抗インフルエンザ薬の使用指針の提言。
- (7) インフルエンザパンデミック対策における哺乳動物の公衆衛生学的重要性を発信し、対策を提言。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 発表論文

田代真人

- ・ M.Ujike, M.Ejima, A.Anraku, K.Shimabukuro, M.Obuchi, N.Kishida, Xu Hong, E.Takashita, S.Fujisaki,

- K. Yamashita, H. Horikawa, Y. Kato, A. Oguchi, N. Fujita, M. Tashiro, T. Odagiri, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and Characterization of Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Japan, 2009–2010 Emerging Infect Dis.: 17, 470–479, 2011
- Nakauchi M, Ujike M, Obuchi M, Takashita E, Takayama I, Ejima M, Oba K, Konomi N, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T; the influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. J Med Virol. 2011 Jul;83(7):1121–1127
 - Kishida N, Fujisaki S, Yokoyama M, Sato H, Saito R, Ikematsu H, Xu H, Takashita E, Tashiro M, Takao S, Yano T, Suga T, Kawakami C, Yamamoto M, Kajiyama K, Saito H, Shimada S, Watanabe S, Aoki S, Taira K, Kon M, Lin JH, Odagiri T Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of postvaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. Clin Vaccine Immunol. 2012 Jun;19(6):897–908
 - S. Fujisaki, E. Takashita, Masaru Yokoyama, T. Taniwaki, Hong Xu, N. Kishida, H. Sato, M. Tashiro, M. Imai, T. Odagiri. A single E105K mutation far from the active site of influenza B virus neuraminidase contributes to reduced susceptibility to multiple neuraminidase-inhibitor drugs Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012 (In Press)
 - Klimov AI, Garten R, Russell C, Barr IG, Besselaar TG, Daniels R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Smith D, Tashiro M, Xu X, Webby R, Wang D, Ye Z, Yuelong S, Zhang W, Cox N; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Southern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2012. WHO recommendations for the viruses to be used in the 2012 Southern Hemisphere Influenza Vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from February to September 2011 Vaccine. 2012 Oct 5;30(45):6461–71.
 - Shirakura M, Kawaguchi A, Tashiro M, Nobusawa E. :The HA and NA affects the antigen yield of influenza A(H1N1)pdm09 candidate vaccine viruses. JJID , 2012 (in press).
 - 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. 7(3):552–62, 2012
 - Yuichi Harada, Ai Ninomiya-Mori, Yoshimasa Takahashi, Masayuki Shirakura, Noriko 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(46): 8330–8337, 2011
- 河岡義裕
- 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 (in press).
 - 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 (in press).

- Noda T, Sugita Y, Aoyama K, Hirase A, Kawakami E, Miyazawa A, Sagara H, Kawaoka Y. Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. *Nat Commun*3:639, 2012.
- Victor ST, Watanabe S, Katsura H, Ozawa M, Kawaoka Y. A replication-incompetent PB2-knockout influenza A virus vaccine vector. *J Virol* 86:4123-4128, 2012.
- Watanabe T, Imai M, Watanabe S, Shinya K, Hatta M, Li C, Neumann G, Ozawa M, Hanson A, Zhong G, Fukuyama S, Kawakami E, Simmons HA, Schenkman D, Brunner K, Capuano SV 3rd, Weinfurter JT, Kilander A, Dudman SG, Suresh M, Hungnes O, Friedrich TC, Kawaoka Y. Characterization in vitro and in vivo of pandemic (H1N1) 2009 viruses isolated from patients. *J Virol* 86:9361-9368, 2012.
- 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.
- Katsura H, Iwatsuki-Horimoto K, Fukuyama S, Watanabe S, Sakabe S, Hatta Y, Murakami S, Shimojima M, Horimoto T, Kawaoka Y. A replication-incompetent virus possessing an uncleavable hemagglutinin as an influenza vaccine. *Vaccine* 30:6027-6033, 2012.
- Kiso M, Ozawa M, Le MT, Imai H, Takahashi K, Kakugawa S, Noda T, Horimoto T, Kawaoka Y. Effect of an asparagine-to-serine mutation at position 294 in neuraminidase on the pathogenicity of highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *J Virol* 85:4667-4672, 2011.
- Ozawa M, Victor ST, Taft AS, Yamada S, Li C, Hatta M, Das SC, Takashita E, Kakugawa S, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. Replication-incompetent influenza A viruses that stably express a foreign gene. *J Gen Virol*92:2879-2888, 2011.
- Watanabe T, Shinya K, Watanabe S, Imai M, Hatta M, Li C, Wolter BF, Neumann G, Hanson A, Ozawa M, Yamada S, Imai H, Sakabe S, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ito M, Fukuyama S, Kawakami E, Gorai T, Simmons HA, Schenkman D, Brunner K, Capuano SV 3rd, Weinfurter JT, Nishio W, Maniwa Y, Igarashi T, Makino A, Travanty EA, Wang J, Kilander A, Dudman SG, Suresh M, Mason RJ, Hungnes O, Friedrich TC, Kawaoka Y. Avian-type receptor-binding ability can increase influenza virus pathogenicity in macaques. *J Virol.* 85:13195-13203, 2011.
- 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. *Clin Vaccine Immunol* 18:860-866, 2011.
- Ozawa M, Basnet S, Burley LM, Neumann G, Hatta M, Kawaoka Y. Impact of amino acid mutations in PB2, PB1-F2, and NS1 on the replication and pathogenicity of pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses. *J Virol*85:4596-4601, 2011.

長谷川秀樹

- 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]
- Ovan 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.

- 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 Mar 16;7(3):552-62. Epub 2012 Jan 13.
- Ainaï 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.

小田切孝人

- Makoto Ujike, Miho Ejima, Akane Anraku, Kozue Shimabukuro, Masatsugu Obuchi, Noriko Kishida, Xu Hong, Emi Takashita, Seiichiro Fujisaki, Kazuyo Yamashita, Hiroshi Horikawa, Yumiko Kato, Akio Oguchi, Nobuyuki Fujita, Masato Tashiro, Takato Odagiri, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and Characterization of Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Japan, 2009-2010 *Emerging Infect Dis.* : 17, 470-479, 2011
- Nakauchi M, Ujike M, Obuchi M, Takashita E, Takayama I, Ejima M, Oba K, Konomi N, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T; the influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. *J Med Virol*. 2011 Jul;83(7):1121-1127
- 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 for booster injection with heterologous clades of vaccine strains *Vaccine*. :29: 4156-4161, 2011
- Nakauchi M, Ujike M, Obuchi M, Takashita E, Takayama I, Ejima M, Oba K, Konomi N, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T; influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. *J Med Virol*. 2011 Jul;83(7):1121-1127.
- 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 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*. 2011 Oct 26;29(46):8330-8337
- 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*. 2011;64(3):237-41.
- Kazuo Ohnishi, Yoshimasa Takahashi, Naoko Kono, Noriko Nakajima, Fuminori Mizukoshi, Shuhei Misawa, Takuya Yamamoto, Yu-ya Mitsuki, Shu-ichi Fu, Nakami Hirayama, Masamichi Ohshima, Manabu Ato, Tsutomu Kageyama, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Kazuo Kobayashi, Shigeyuki Itamura, and Yasuko Tsunetsugu-Yokot. Newly Established Monoclonal Antibodies for Immunological Detection of H5N1 Influenza Virus. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 65, 19-27, 2012
- Kishida N, Fujisaki S, Yokoyama M, Sato H, Saito R, Ikematsu H, Xu H, Takashita E, Tashiro M, Takao S, Yano T, Suga T, Kawakami C, Yamamoto M, Kajiyama K, Saito H, Shimada S, Watanabe S, Aoki S, Taira K, Kon M, Lin JH, Odagiri T Evaluation of influenza virus A/H3N2 and B vaccines on the basis of cross-reactivity of postvaccination human serum antibodies against influenza viruses A/H3N2 and B

isolated in MDCK cells and embryonated hen eggs. Clin Vaccine Immunol. 2012 Jun;19(6):897-908

- Klimov AI, Garten R, Russell C, Barr IG, Besselaar TG, Daniels R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Smith D, Tashiro M, Xu X, Webby R, Wang D, Ye Z, Yuelong S, Zhang W, Cox N; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Southern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2012. WHO recommendations for the viruses to be used in the 2012 Southern Hemisphere Influenza Vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from February to September 2011 Vaccine. 2012 Oct 5;30(45):6461-71.

影山 努

- Ikuyo Takayama, Mina Nakauchi, Seiichiro Fujisaki, Takato Odagiri, Masato Tashiro, and Tsutomu Kageyama. Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A(H1N1)pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay. J Virol Methods. 2012, in press
- Kazuo Ohnishi, Yoshimasa Takahashi, Naoko Kono, Noriko Nakajima, Fuminori Mizukoshi, Shuhei Misawa, Takuya Yamamoto, Yu-ya Mitsuki, Shu-ichi Fu, Nakami Hirayama, Masamichi Ohshima, Manabu Ato, Tsutomu Kageyama, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Kazuo Kobayashi, Shigeyuki Itamura, Yasuko Tsunetsugu-Yokota. Newly established monoclonal antibodies for immunological detection of H5N1 influenza virus. Jpn J Infect Dis. 2012, 65(1):19-27
- 今井正樹、高下恵美、岸田典子、藤崎誠一郎、徐紅、中内美名、高山郁代、松井清彦、影山努、小田切孝人、押部智宏、小淵正次、加瀬哲男、川上千春、高橋雅輝、平良勝也、安井善宏、皆川洋子、調恒明. 高病原性鳥インフルエンザ診断マニュアル(第3版) 国立感染症研究所 2012, http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/avian_influenza_2003.pdf
- 今井正樹、高下恵美、岸田典子、藤崎誠一郎、徐紅、中内美名、高山郁代、松井清彦、影山努、小田切孝人、押部智宏、小淵正次、加瀬哲男、川上千春、高橋雅輝、平良勝也、安井善宏、皆川洋子、調恒明. インフルエンザ診断マニュアル(第2版) 国立感染症研究所 2012, http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza_2003.pdf

鈴木康夫

- Sriwilaijaroen, N., Fukumoto, S., Kumagai, K., Hiramatsu, H., Odagiri, T., Tashiro, M., Suzuki, Y.: Antiviral effects of Psidium Guajava Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. Antiviral Res., 94 (2), 139-146 (2012).
- Suzuki, K., Koyama, T., Yingsakmongkon, S., Suzuki, Y., Hatano, K., Matsuoka, K.: 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, 20, 446-454 (2012).
- Watanabe, Y., Ibrahim, M.S., Suzuki, Y., Ikuta, K. (Review): Avian Influenza A virus (H5N1): the changing nature. Trends in Microbiology, 20 (1), 11-20 (2012).
- Watanabe, Y., Ibrahim, M.S., Ellakany, H.F., Kawashita, N., Mizuike, R., Hiramatsu, H., Sriwilaijaroen, N., Takagi, T., Suzuki, Y., Ikuta, K.: 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).
- Sriwilaijaroen, N., Kondo, S., Yagi, H., Takemae, N., Saito, T., Hiramatsu, H., Kato, K., Suzuki, Y.: 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).
- 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., 127, 1-9 (2011).

押谷 仁

- Kentaro Tohma, Akira Suzuki, Kanako Otani, Michiko Okamoto, Nao Nukiwa, Taro Kamigaki, Kazuhisa Kawamura, Hiroshi Nakagawa, and Hitoshi Oshitani. Monitoring of Influenza Viruses in the Aftermath of the Great East Japan Earthquake, Jpn. J. Infect. Dis., 2012

西藤岳彦

- Yuko Uchida, Yasushi Suzuki, Masayuki Shirakura, Akira Kawaguchi, Eri Nobusawa, Taichiro Tanikawa, Hirokazu Hikono, Nobuhiro Takemae, Masaji Mase, Katsushi Kanehira, Tsuyoshi Hayashi, Yuichi Tagawa, Masato Tashiro, Takehiko Saito: Genetics and infectivity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from chickens and wild birds in Japan during 2010-11 Virus Research 2012 <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.09.004>

堀本泰介

- Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Susuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivallier P, Chen LM, Donis R, and Kawaoka Y: Adaptation of a duck influenza A virus in quail. J. Virol. 86(3):1411-1420, 2012.
- Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, and Kawaoka Y: Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. Emerg. Infect. Dis. 17(4):714-717, 2011.
- 堀本泰介: 伴侶動物・野生動物のインフルエンザ 野生動物学 文永堂, 印刷中
- 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.

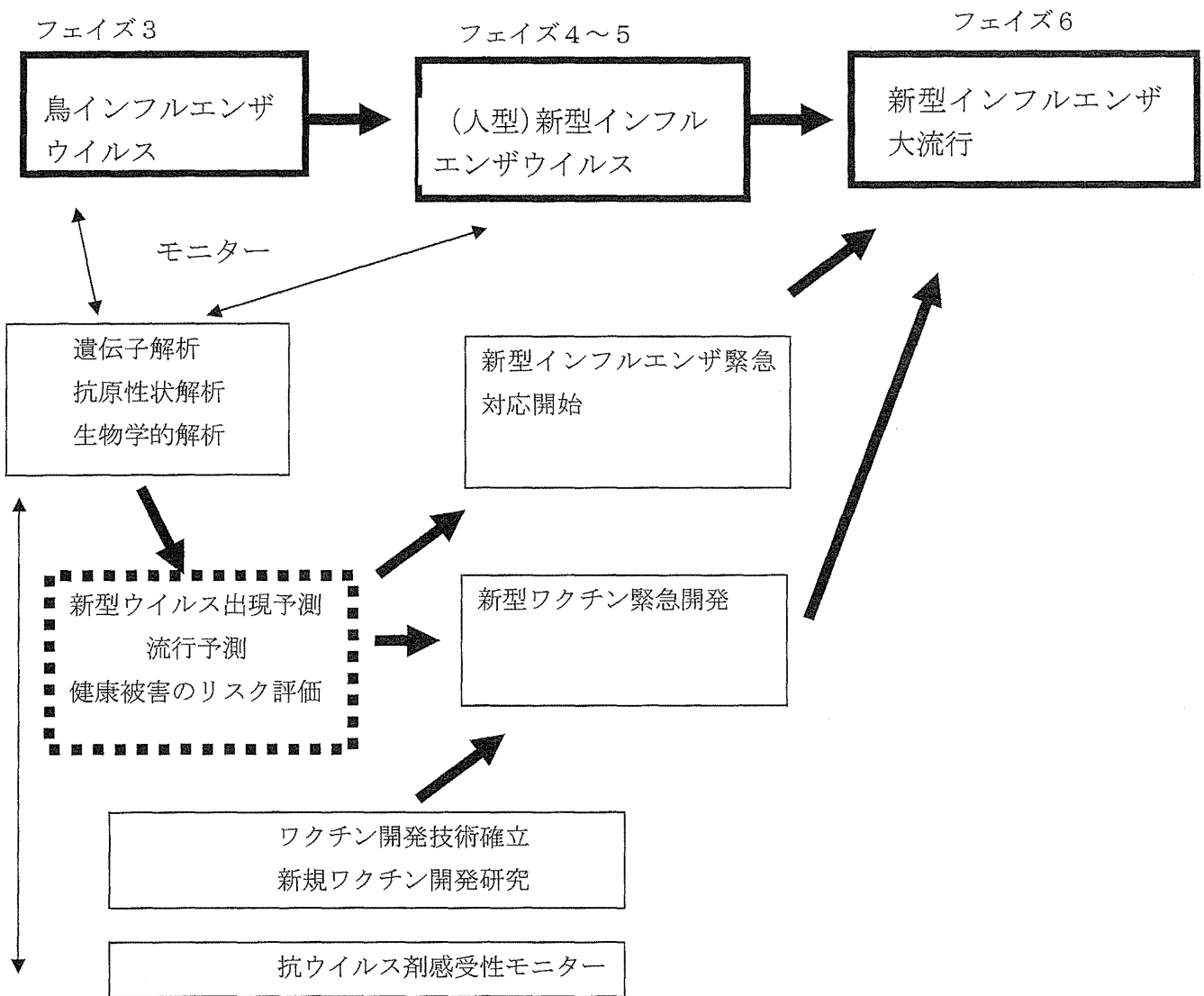
(2) ガイドライン

- 小田切孝人、田代真人 WHO Expert Working Group on Surveillance of Antiviral Susceptibility for GISRS: Influenza antiviral susceptibility surveillance in GISRS; Capacity, Methodology and Reporting. WER, 2012

(3) アニュアル

- 小田切孝人、田代真人、感染研病原体検出マニュアル: インフルエンザ診断マニュアル (第2版)、2012、3月
- 小田切孝人、田代真人、感染研病原体検出マニュアル: 高病原性鳥インフルエンザ診断マニュアル(第3版)、2012、3月

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等



●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

※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。

英文論文 183 編、和文論文 12 編

1. 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 2010. *Influenza and Other Resp. Virus.* 6: 142-152, 2012.
2. Obuchi, M., Toda, S., Tsukagoshi, H., Oogane, T., Abiko C., Funatogawa, K., Mizuta, K., Shirabe,