

総括 と 来年度の課題

- ・ Claudin-4 binderであるC-CPEをprototypeとして用い、高結合性claudin-4アンタゴニスト創出のためのC-CPE構造変異体ライブラリを構築した。
- ・ C-CPE構造変異体ライブラリから既存のC-CPEに比してclaudin-4への結合性が高いclaudin-4高結合性C-CPE変異体の取得に成功した。
- ・ Claudin-4高結合性C-CPE変異体とモデル抗原である卵白アルブミン（OVA）との融合タンパク質は、既存のC-CPEを利用したものと比べて高い免疫賦活化作用およびワクチン効果を発揮した。
- ・ Claudin-4高結合性C-CPE変異体を修飾したリポソームを作製した。

来年度の課題

- ・ Claudin-4高結合性C-CPE変異体修飾リポソームによる経口ワクチン活性の解析。
- ・ 疾病関連抗原を封入したリポソームを作製し、疾病抗原特異的免疫応答および感染予防効果の評価。

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：新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究
課題番号：H23-新興- 指定 - 019
予定期間：H23年度からH25年度まで
研究代表者：富澤 一郎
所属研究機関：国立感染症研究所
所属部局：企画調整主幹
職名：企画調整主幹
年次別研究費(交付決定額)：
1年目 10,000,000 円 2年目 10,000,000 円 計 20,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業についての適切な企画及び評価を行い、事業の効果的実施が可能となるようにする。
- (2) 同研究事業について、課題相互間の重複等を少なくすることにより、研究の効率的な実施が可能となるようにする。
- (3) PO等の研究班会議に出席より、研究者へのアドバイスをを行い、研究の支援を行う。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施のために
 - ・新規公募課題応募者に対しヒアリングを開催
 - ・研究成果発表会の開催
 - ・研究支援システムの開発
- (2) 研究者への支援のため
 - ・研究班会議等への参加（情報収集とアドバイス・調整）
 - ・研究デザインの整理
を実施。
これらによって、研究事業の適切かつ円滑な実施が期待される。
また、各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行うことにより、適切な評価に資することが期待される。

Ⅲ. 2年間の研究成果

・研究代表者（富澤一郎）

(1) 研究評価業務支援システムの開発及び同システムを用いた各評価委員への評価依頼

昨年度の中間・事後評価委員会の御意見にも出されていた、研究評価業務支援システムを、2年間の研究により開発した。具体的には、中間・事後評価及び事前評価のそれぞれについて、評価委員が、Web上で研究計画書、研究成果概要を読み、評価（点数評価、コメント記載）が行うことができ、これをもとに自動集計するシステムを開発した。

また、本年度は、このシステムを用いた評価を各委員にお願いすることにより、随時、適切に評価ができるよう、評価体制の整備に努めた。

(2) ヒアリング、研究成果発表会の開催

事前評価委員会開催前に、ヒアリングを実施し、事前評価委員が公募課題の内容をより深く理解することを支援することとしている（平成25年2月22日）。

同様に、中間・事後評価委員会開催前に、研究成果発表会を開催し、中間・事後評価委員が研究内容をより深く理解することを支援することとしている（平成25年1月25日）。

(3) 新規研究課題設定に関する支援

新興・再興感染症（特に基礎研究分野）研究の課題設定にあたり、専門家から意見を聴取するとともに、必要な文献調査等を実施した。これにより、平成25年度（来年度）の研究課題の案を作成し、厚生労働省担当課とも打合せを行い、当該研究課題の設定の支援を行った。

(4) 研究成果概要のとりまとめ

中間・事後評価委員会開催前に、各研究班から研究成果概要を提出していただき、それを中間・事後評価委員へ送付した。これは、中間・事後評価委員が研究内容を事前に理解し、1次評価するのに役立ったと考えられる。また、中間・事後評価委員会終了後、成果概要を1冊にとりまとめ、研究成果報告書の別添として公表することとしている（平成24年度内）。

また、上記と併せ、研究成果アーカイブズを作成し、セキュリティに配慮した上で研究代表者等、関係者に研究成果発表会の内容をweb上で閲覧できるようにする予定。

(5) 班会議への専門家の参加（研究班へのアドバイス、評価委員への報告）

専門家(Program Officer)に、オブザーバーとして班会議に参加していただき、研究班へアドバイスしていただくとともに、班会議の内容を評価委員へ報告した。これにより、研究のより良い実施に貢献するとともに、評価委員による評価の一助になったと考えられる。

(6) 研究班間の調整・連携強化

結核研究を対象に、各研究班間の調整を行い、相互に研究班に参加するなど、連携の強化を図った。

・研究分担者(竹田 誠)

(1) 国際共同研究に資する情報収集

第10回世界麻疹風疹実験室ネットワーク会議に研究協力者の駒瀬勝啓が参加し、麻疹を中心に、研究に関する情報を収集した。麻疹風疹実験室ネットワーク会議においては、麻疹とともに風疹排除を目標とすることが紹介され、西太平洋地域では2015年までに風疹症例を人口100万人当たり10人未満、CRS症例を100万出生数あたり10例未満とすることが報告された。麻疹や風疹(CRS)撲滅を今後も重要な国際的目標とすることについては、2012年11月のWHO総会において、決議されている。実験室ネットワークの活動においては、検査診断率の向上、麻疹ウイルス、風疹ウイルスの遺伝子解析の報告数の増加等の2011-12年での進捗が報告され、新規技術の有用性の検証データが示された。ウイルス遺伝子(型)解析がウイルスの伝播ルートの証明に有効であることが確認され、より多くの報告をもとめると共に、遺伝子検出技術の精度管理法とその実施について具体的に話し合われた。また、排除に近い時期において検査診断における偽陽性が増加することが指摘され、それに対する対応法が検討された。このように各国の状況や新規技術に関して情報交換ができ、我が国における感染症対策を検討する上で非常に有意義であった。

・分担研究者(宮川昭二)

- (1) 台湾CDCとの研究協力等については、9月に開催されたシンポジウムにおいて、両研究所から災害時での感染症対策や新興再興感染症などについて32題の発表が行われ、専門家間で感染症対策及び研究等について活発な意見交換が行われた。
- (2) 中国及び韓国との研究協力等については、毎年11月に感染研、中国CDC及び韓国CDCの三機関で「予防接種(EPI)」、「腸管感染症」及び「バイオテロ対策等感染症対策における現状と課題」をテーマに三機関の専門家から研究発表及び討議が行われる。

IV. 平成25年度の課題

以下の項目が、今後の課題や望ましい項目として挙げられる。

(1) 研究評価業務の改善

より適切な研究企画・評価の実施、研究者、評価委員、研究事業事務局の負担軽減のため、研究評価業務の一層の改善が望まれる。特に、本年度開発した、評価システムの円滑な推進のための改善を加えていく必要があると思料される。

(2) 新規公募課題の取りまとめ

POとの緊密な連携のもとに、平成26年度の新規公募課題として取り上げるべき内容を検討することが必要と考えられる。

(3) 研究評価業務支援システムの試行及び実施

本年度開発した、研究評価支援システムについて試行を行い、運用に係る問題点の明確化、改善を加え、本格的な実施が可能となるようにすることが必要と考えられる。

(4) 一層の研究支援

研究業務の分析を行い、研究業務の支援を行うことが望ましいと考えられた。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 研究事業の適切かつ円滑な実施への貢献。特に、より適切な研究企画と評価への貢献
- (2) 研究成果を厚生労働省へ適宜情報提供し、行政施策へ反映

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 研究評価業務支援システム書を作成。

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

課題公募 (MHLW)



ヒアリング (MHLW・本研究班)



事前評価委員会・課題選択 (MHLW)



研究評価支援システムの導入

各研究班 → 研究実施・班会議・報告書



研究成果発表会 (本研究班)



中間・事後評価委員会 (MHLW)

研究評価支援システムの導入



POの班会議参加
感染症情報の収集 (本研究班)

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成 16 年 4 月 慶應義塾大学医学部公衆衛生学教室 非常勤助教

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：アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究

課題番号：H23-新興-指定-020

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：倉根一郎

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：

職名：副所長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 110,000,000円，2年目 100,430,000円

I. 研究の意義

- (1) 高病原性鳥インフルエンザ、デング熱、下痢性疾患、狂犬病等のアジアで発生している感染症が旅行者等を通しわが国に進入する危険性が常に存在している。
- (2) それらの発生状況を常時に把握し、わが国への侵入あるいは拡散を防止する事前対応が必要である。
- (3) そのため、感染研では東アジア地区(中国、韓国、台湾、ベトナム)やインド等に存在する感染症を専門とする国立の研究機関やWPRO, ASEANとのネットワークを形成し連携を強化する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) アジアで問題となっている感染症、①コレラ等の腸管系下痢症、②麻疹、インフルエンザ, ARS等の呼吸器系感染症、③デング熱、JE等のベクター媒介性疾患等の新興感染症を対象に研究プロジェクトを組織し、アジア地域とのネットワークを構築する
- (2) 病原体検査法の標準化および共通のマニュアルの作成、病原体の分子疫学的解析の共同研究、病原体情報の効率的交換の促進を図る。
- (3) アジアの各地域の研究機関に研究委託を行い、そこで分離される病原体の分布、病原体の遺伝学的特徴等の調査・解析、そのデータベースの構築を行う
- (4) 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が可能となる。それにより、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ことを意味する。

III. 2年目の研究成果

・研究代表者

- (1) 中国 CDC, 台湾 CDC, ベトナム NIHE, インド NICED との共同研究契約を締結した
- (2) 各国の研究所のプロジェクト担当者や感染研のカウンターパートの話し合いを調整し、問題となる共通の感染症に関する共同研究を行った。共同研究発表会を開催した；台湾とは2012.9.20, 中国とは2012.11.21に東京で行った。ベトナムとは2013.2.19, インドとは2013.3.15に行う予定。

中国 CDC チームとの共同成果；中国側の成果も一緒にまとめた。(日本の担当者名を示す)

- (1) 細菌性腸管感染症としてソンネ型赤痢菌のMLVA法の解析を行った。中国株との比較を開始した(泉谷)
- (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。中国で重症例が多いがその原因究明は今後の課題である(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 (SF TSV) 感染症の流行把握を行った。わが国へSFTSVが分与されることになった。この研究班ができたため病原体分与が可能となった。大きな成果である (森川)
- (4) 両国で流行している急性呼吸器ウイルスの疫学情報の交換を行った。今後、検出、分離技術向上を進めていくこととなった (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。中国側の対応が少し遅いことが問題となっている (倉)
- (6) 中国の流行株を含む異なる遺伝子型の麻疹ウイルスの中和エピトープを解析し、H蛋白上の3つのエピトープがすべての遺伝子型ウイルスで保存されているがわかった。麻疹ウイルスの中和エピトープの一部は常に保存され、ワクチンは今後も麻疹予防に有効であると予想された (駒瀬)

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の疫学調査を行い、わが国の患者株との比較解析を行った (高崎)
- (2) 日本で得られた病原性・非病原性赤痢アメーバ株の比較ゲノミクスから、AIG1 family proteinの一つが非病原性株で欠損していることを見出していた。台湾株の遺伝子サンプルをテストしたところ、このAIG1 family protein ORFの欠損が非病原性株で有意に多い現象であることが明らかになった (津久井)
- (3) 台湾東北部を調査地として、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個体の成虫を採集して解析した。日本脳炎ウイルスの分離はされなかったが、蚊媒介性の鳥マラリア原虫が1サンプルから分離された (津田)
- (4) 台湾CDCにおいてINH耐性結核菌でこれまでに耐性との関連が明らかにされていない変異*ahpC*のC-10T、*KatG*のY337C、*Ndh*のI68Tを持つ株を複数見出した。 (小林)
- (5) *B. holmesii*に特異的な遺伝子診断系 (LAMP法) を開発し、台湾CDCに技術移転した。台湾CDCでは2012年から*B. holmesii*の病原体サーベイランスを実施し、これまでに1名の感染者を認めた。 (蒲池)

インド:

- (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) *G. duodenalis*の感染はウシの>12%に見られ、新規のAssemblage E subgenotype、次いでAが最も高頻度に発見された。ウシからヒトへの感染伝播が酪農場で起こっていることが示された。 (野崎)
- (4) 「インドにおけるHIV-1のHLA関連変異に関する研究」を行った。HLAタイピング法の確立を進め、第一弾としてHIV-1感染インド人15名のHLA遺伝子型を同定した。 (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が減少し、中国本土で多く検出されているgenogroup C4にシフトしていた (清水)
- (2) ベトナムの臨床分離NDM-1型カルバペネマーゼ産生アシネトバクターの分子疫学解析を行った。これまでにベ

トナム NIHE で NDM-1 産生株を 13 株分離した。(柴山)

- (3) コレラ菌の遺伝子型別を整備する上で、国際的な標準法であるパルスネットに準じた PFGE の解析環境の整備を行っている。また、2007-2009 年にベトナムで発生したコレラの断続的な流行について、こちら側で MLVA 等による解析を進めた (泉谷)
- (4) 高感度の Nested PCR 法を開発し、ベトナムで過去に採取された血清から麻疹ウイルス遺伝子を検出する事に成功した。(駒瀬)

IV. 平成 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。特に EV71 による重症例が目立つ。病原性との関連性の解析を行う
- (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解析する
- (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継続する
- (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継続する
- (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を行い、公衆衛生への貢献を行う

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) (総計 67 報の英語原著)

1. Shuetsu Fukushi, Hideki Tani, Tomoki Yoshikawa, Masayuki Saijo and Shigeru Morikawa. Serological Assays Based on Recombinant Viral Proteins for the Diagnosis of Arenavirus Hemorrhagic Fevers. *Viruses* 4, 2097-211. 2012
2. 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* 18: 337-339, 2012
3. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation Analysis of Mycobacterial *rpoB* Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant *Mycobacterium smegmatis* Antimicrobial Agent Chemother. Vol.56: 2008-2013, 2012.
4. G. Chowdhury, G.P.Pazhani, D. Dutta, S. Guin, S. Dutta, S. Ghosh, H. Izumiya, M. Asakura, S. Yamasaki, Y. Takeda, E. Arakawa, H. Watanabe, A.K. Mukhopadhyay, M.K. Bhattacharya, K. Rajendran, G.B. Nair, T. Ramamurthy: *Vibrio fluvialis* in patients with diarrhea, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis*. 18, 1868-71, 2012.
5. Tran DN, Pham NT, Tran TT, Khamrin P, Thongprachum A, Komase K, Hayakawa Y, Mizuguchi M, Ushijima H. Phylogenetic analysis of rubella viruses in Viet Nam during 2009-2010. *J Med Virol*. 84(4):705-10. 2012
6. Tomohiko Takasaki, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Tsutomu Omatsu, Fumiue Harada, Chang-Kweng Lim, Meng Ling Moi, Mikako Ito, Makiko Ikeda, Ichiro Kurane. Demographic features of imported dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Japan from 2006 to 2009. *WHO Dengue Bulletin* 35. 217-222. 2012

7. VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

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を行い各国との間で共同研究成果の発表会を行った。人的な繋がりが強化された
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、共同研究成果が得られた。アジアにおける感染症解析ネットワークの開始である。
 - a) 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) 感染症の流行把握を行った。わが国へ SFTSV が分与されることになった。この研究班ができたため病原体分与が可能となり、迅速連携の道筋ができた
 - b) ベトナム、中国等で重症例が出ている EV71 の genogroup を決定できた。genogroup C4 にシフトしていることが明らかになった。重症化との関連性の調査を継続することとなっている。
 - c) 世界的に問題となりつつある NDM-1 型カルバペネマーゼ産生菌のベトナムにおける実態解析が進行した : これまでにベトナム NIHE で NDM-1 産生株を 13 株分離した。アジアにおける動向解析の足がかりとなる

●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 320編)

- 1) Tomohiko Takasaki, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Tsutomu Omatsu, Fumiue Harada, Chang-Kweng Lim, Meng Ling Moi, Mikako Ito, Makiko Ikeda, Ichiro Kurane. Demographic features of imported dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Japan from 2006 to 2009. WHO Dengue Bulletin 35. 217-222. 2012
- 2))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.
- 3) 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 Fc γ R-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. Journal of Clinical Virology. 52(3):225-230, 2011
- 4) 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.

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：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 2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を確立するという、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の監視と、ウイルスの抗原性、遺伝子解析、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。
- (2) ワクチン製造所社と協力して、新型ワクチンの臨床試験の実施と承認申請への支援。ワクチン株の緊急開発とワクチン製剤の品質管理の体制を構築し、新型インフルエンザ出現後 6 カ月以内に全国民分の有効で安全な細胞培養ワクチンを製造・供給できる体制を確立。

III. 2 年間の研究成果

- ・ 研究代表者(田代真人)
 - (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) 細胞培養ワクチンの臨床第 1+2 および 3 相試験を実施。ワクチンメーカーによる実生産施設の建設と、動物感染モデルによるワクチンの評価等の承認申請に必要な試験の実施。
- ・ 研究分担者(小田切孝人)
 - (1) 2010/11 シーズンおよび 2011/12 に国内外からインフルエンザ流行株をそれぞれ 467 株、834 株収集し、フェレット抗血清で詳細な抗原性解析を実施。各シーズンの代表株を特定しワクチン株を選定した。2012/13 シーズン向けには H3N2 および B 型ワクチン株を変更。これらの解析情報を WHO 本部および各 WHO インフルエンザ協力センターと共有し、WHO ワクチン推奨株選定および国内向けのワクチン選定のための基幹情報としても活用。

- ・ 研究分担者(岸田典子)
 - (1) A(H3N2) ワクチン製造株の卵馴化による変化を調べ、HA の 228 番目のアミノ酸置換が馴化による抗原性変異に関与することを示した。また、B 型ワクチン株では卵馴化により HA の 197 番目のアミノ酸置換が起こり糖鎖欠損で、抗原性が大きく変化することを明らかにした。
- ・ 研究分担者(藤崎誠一郎)
 - (1) NA 阻害薬に感受性低下を示す B 型ウイルス 2 株 (B/高知/41/2011、B/高知/61/2011) を検出した。2 株は新しい耐性アミノ酸置換(P139S、E105K) マーカーを有し、国内外へ報告した。
- ・ 研究分担者(原田勇一)
 - (1) 浮遊系 MDCK 細胞で分離・継代したウイルス株は、一般に抗原的に安定である。
- ・ 研究分担者(高橋 仁)
 - (1) ウイルスの型・亜型、培養細胞や鶏卵などの培養基材の組み合わせにより、分離ウイルスの遺伝的安定性に変化が生じた。その中での特徴的な遺伝子変異のデータを集積した。
- ・ 研究分担者(信澤枝里)
 - (1) 細胞培養ワクチン用のウイルス候補として、H1N1pdm09 ワクチン(鶏卵培養用)シード株を MDCK 細胞で 10 代継代した細胞馴化株、A/Udorn/371/72(H3N2) 低温馴化株、A/Puerto Rico/8/34(H1N1) について検討した。MDCK 細胞での感染価はそれぞれ 10^7 、 10^8 、 10^9 pfu/ml であった。
- ・ 研究分担者(浅沼秀樹)
 - (1) 同一患者検体より鶏卵または細胞で分離した A/H1N1pdm09 株および B 型株を種ウイルスとしてワクチンを作製し、SRD 試験で HA 含有量を検討した結果、鶏卵分離ウイルスは、SRD 用の羊抗血清に高い反応性を示したが、細胞分離ウイルスは同抗血清にほとんど反応性が認められなかった。細胞培養ワクチンウイルスは、ワクチン推奨株と抗原性が一致していても、SRD 法による HA 含有量の定量が困難である。
 - (2) 鶏卵および培養細胞で分離・増殖させたウイルス株からワクチンを作製し、マウスを用いて免疫誘導能および防御効果を検討した。製造媒体による防御効果への影響は認められなかったため、鶏卵から培養細胞に、製造を変更しても、同等以上の効果が期待できると考えられた。
- ・ 研究分担者(山本典生)
 - (1) 無血清培地に馴化した MDCK 細胞を増殖させてマスターセルバンク (MCB)、ワーキングセルバンク (WCB) を構築した。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。これらについて品質を確認するための各種試験結果では特に問題を認めなかった。
 - (2) 迷入ウイルス検出系の感度低下がウイルス配列のバリエーションによるプライマー・プローブ配列とのミスマッチと考えられたため、Genbank から出来るだけ多数のウイルス配列情報を取得し、より保存性の高い領域を同定して、プライマー・プローブのデザイン改良を行った。
- ・ 研究分担者(中村一哉)
 - (1) ヒト胎児網膜芽細胞由来の Per. C6 を用いて臨床検体からのウイルス分離効率を検討した。A/H1N1pdm09 ウイルスの分離効率は顕著に低いが、A/H3N2 と B/Victoria 系統のウイルスについては高い分離率と増殖性を認めた。
- ・ 研究分担者(浜本いつき)
 - (1) IRF7 を安定的にノックダウンすることにより、従来の MDCK 細胞よりも効率良くウイルスが増殖する新規 MDCK 細胞を樹立した。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 2012/13 シーズンの国内外の流行株を収集し、流行予測および次年度ワクチン株選定を行う。
- (2) 薬剤感受性解析、遺伝子解析を実施し、抗原性の変化および薬剤耐性に関するアミノ酸部位の特定・作用機序の解析を進める。
- (3) 本研究で同定した新規 NA 阻害薬耐性アミノ酸置換 E105K、P139S の NA 阻害薬耐性能獲得機序について詳細な解析を進める。
- (4) 平成 24 年度の A/H3 および B 型のワクチン株の有効性の評価を行う。
- (5) 臨床検体からシードウイルス分離用候補細胞を用いてウイルスを分離・継代し、ウイルスの遺伝的安定性、抗原性の解析を行う。
- (6) LLC-MK2 と MDCK を用いた RG 系、MDCK のみを用いた RG 系等について検討と評価を行う。また、力価が高いウイルスを純化し、RG 系を構築し、高い増殖性が維持されるかを検討する。
- (7) 鶏卵培養法ワクチンと細胞培養法ワクチンについて、免疫誘導能および SRD 用抗血清との反応性の観点から比較を行う。
- (8) 感染研で独自に構築した無血清培地馴化 MDCK 細胞の MCB, WCB, EOPC について、品質を確認するための特性試験、安全性試験を行う。また迷入ウイルス検出系の開発を進める。
- (9) 動物感染モデルによる細胞培養ワクチンの有効性の評価を行う。新型インフルエンザが H5N1 とは異なる亜型のウイルスで発生する可能性を考慮し、H9N2 等、H5N1 以外の亜型について解析する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 抗原性、遺伝子解析することで、ワクチン候補株の適切な選定を行うことが期待できる。
- (2) ヒト血清によるワクチン抗体の交叉反応性を評価することで、ワクチン株の変更の要否が判断でき、変更の際は、科学的成績をもとに国への助言が可能となる。
- (3) 細胞培養法ワクチンのシードウイルス配布体制、大量製造体制、品質管理体制を構築することにより、新型インフルエンザ対応の基盤を確立することが可能となる。それにより国民の新型インフルエンザによる健康被害を大きく減少させることができる。
- (4) 生産体制整備事業とも連動し、細胞培養ワクチン製造において留意すべきポイントの抽出や細胞培養ワクチンの動物攻撃モデルによる評価等を行って、実用化のプロセスを促進する。それにより国のワクチン行政の推進に大きく貢献する。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

発表論文

- 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

- 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.
- 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
- Seiichiro Fujisaki, Emi Takashita, Masaru Yokoyama, Tae Taniwaki, Hong Xu, Noriko Kishida, Hironori Sato, Masato Tashiro, Masaki Imai, Takato 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.
- Ruth Harvey, Michelle Hamill, James S. Robertson, Philip D. Minor, Galina M. Vodeiko, Jerry P. Weir, Hitoshi Takahashi, Yuichi Harada, Shigeyuki Itamura, Pearl Bamford, Tania Dalla Pozza, Othmer G. Engelhard :Application of deglycosylation to SDS PAGE analysis improves calibration of influenza antigen standards Biologicals. 40(1): 96-99, 2012
- 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, Tsutomu Kageyama, Yoshikazu Tada, Masato Tashiro, Takato 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
- 山本典生 細胞培養法による新型インフルエンザワクチン製造におけるバイオセーフティと GMP クリーンテクノロジー, 22(7):1-5, 2012
- 原田勇一、板村繁之 インフルエンザワクチン 日本臨牀, 日本臨牀社, 69 (9): 1567-1570, 2011
- 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
- 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

ガイドライン

- WHO Expert Working Group on Surveillance of Antiviral Susceptibility for GISRS: Influenza antiviral susceptibility surveillance in GISRS; Capacity, Methodology and Reporting. WER,2012

- ・ 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 (H23 改訂版)

マニュアル

- ・ 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
- ・ 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

知的財産権の申請

- ・ 浜本いつき、田代真人、山本典生 細胞培養組成物、インフルエンザウイルスの生産方法及びインフルエンザウイルス 特願 2012-93016 (出願日 2012年4月16日)

Ⅶ. Ⅲ (2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・ギーゼ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

ギーゼン大学/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/ロツテルダム大学教授 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

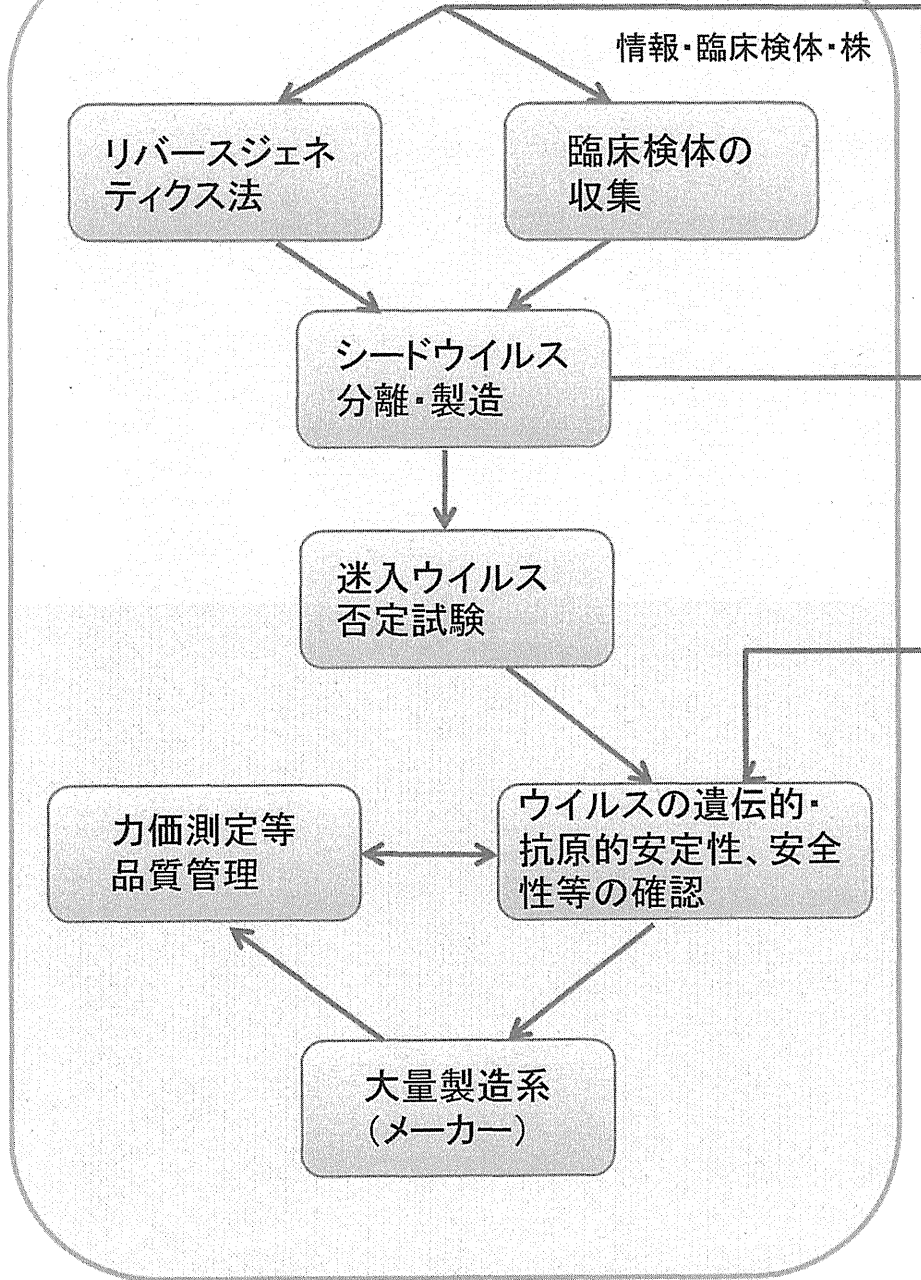
英文論文 221 編、和文論文 12 編

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.

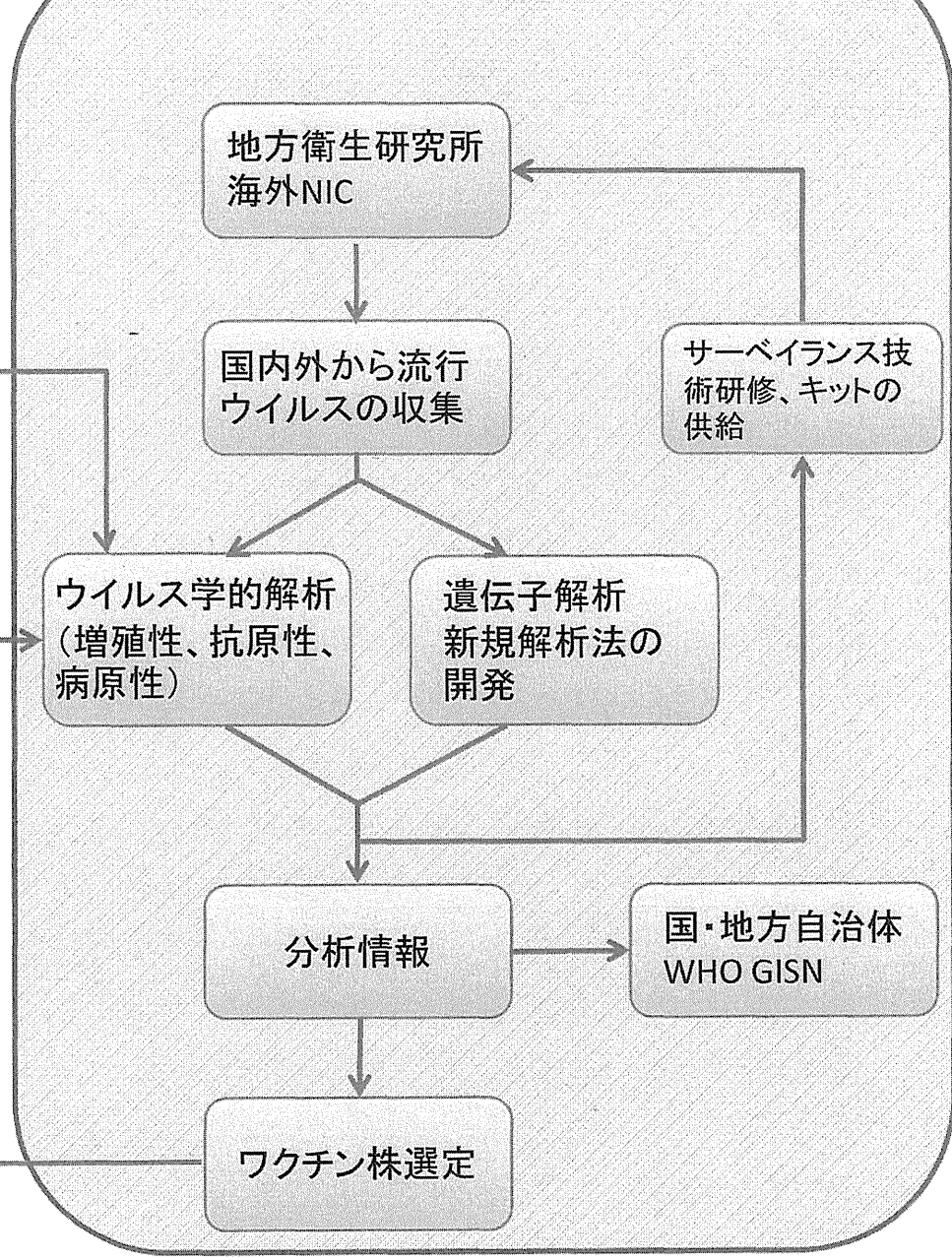
- 2 Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Nakauchi, M., Obuchi, M., Ujike, M., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M. :Establishment of a diagnostic system for the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in Japan using conventional and real-time RT-PCR assays. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press, 2011)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

細胞培養ワクチン



流行株予測とワクチン株選定



3 年目研究課題

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：新型インフルエンザ H1N1 のウイルスの病原性等の解析に関する研究 (22180201)課題番号：H22-新興-一般 -001予定期間：H22 年度から H24 年度まで研究代表者：信澤枝里所属研究機関：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：室長

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 25,000,000 円 2 年目 22,000,000 円 3 年目 19,998,000 円 計 66,998,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 新型インフルエンザウイルス 2009H1N1pdm(pdm ウイルス)の重症例の感染病態は、アレルギー疾患に関連する例が多く、気管支喘息は重症化要因の一つと認識されている。しかし、感染時の喘息発作の病体形成機序に関する研究は進んでいない。
- (2) pdm ウイルス HA(pdmHA)の抗原領域構造の詳細、ヒトの免疫応答に関する情報は少ないが、今後のウイルスの変異に迅速に対応するためには必須の情報である。現状と必要性に関しては、(3)～(7)に記す。
- (3) pdmHA の抗原構造の詳細は明らかではない。
- (4) pdm ウイルス感染、ワクチン接種で誘導される中和抗体のエピトープ構造や交叉反応性は明らかではない。
- (5) pdm ウイルスワクチンに対する低/無応答者の抗体応答に関する詳細な情報はない。
- (6) pdmHA とヒト中和抗体との多様な認識パターン構造の研究は、未だなされていない。
- (7) pdmHA が抗体や受容体と結合する際に重要な役割を果たす残基の変異のミクロな構造変化や結合エネルギーの微小変化に関する情報が少ない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 気管支喘息モデル動物を用いて pdm ウイルスの感染実験を行い、その病態の免疫学的・病理学的解析により喘息発作とウイルス感染との関連を明らかにする。→pdm ウイルス感染重症化例の治療に貢献。
- (2) pdmHA の抗原領域地図を完成させる。→pdmHA 特異的なエピトープ構造が明らかになり、抗原変異に関わる重要アミノ酸残基の特定が可能になる。
- (3) pdm ウイルス感染、ワクチン接種により産生されるヒト抗体が、結合する pdmHA エピトープ構造の詳細や交叉反応性を明らかにする。→pdm ウイルスの抗原変異予測、流行規模の大きさの推定およびワクチン設計に有効。
- (4) ワクチン接種により誘導されるヒト液性免疫応答(低/無抗体応答者の割合の把握等)の詳細を把握し、より効率的なワクチン接種法の開発に役立てる。
- (5) pdmHA と中和抗体の相互作用に関する原子レベルでの詳細な情報を得る
- (6) 計算機を用いた動力学シミュレーション実験により、抗原-抗体、HA-レセプターの相互作用に重要な役割を果たすアミノ酸残基の特定