

201318011A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田代真人
平成 26 年(2014)3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田代真人
平成 26 年(2014)3 月

目 次

平成 25 年度

I 総括研究報告書

- 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 P.1
研究代表者 田代真人

II 分担研究報告書

1. ウイルスの宿主域規定要因と人への順化機構、ウイルス病原性の分子基盤の解明 P.21
研究分担者 河岡義裕
2. 喘息発作によるインフルエンザ重症化動物モデルの作製 P.25
研究分担者 長谷川秀樹
研究協力者 川口晶、鈴木忠樹
3. 鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスの抗インフルエンザ薬感受性に関する研究 P.33
研究分担者 小田切孝人
研究協力者 高下恵美、徐紅、江島美穂、藤崎誠一郎、
伊東玲子、三浦 舞、今井正樹、岸田典子
菅原裕美、佐藤 彩、土井輝子
4. 鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルス検出系の構築ならびに国内検査体制の整備 P.37
研究分担者 影山 努
研究協力者 高山郁代、高橋 仁、中内美名
5. 鳥型からヒト型への変異に関する分子基盤とその監視技術の開発 P.43
研究分担者 鈴木康夫
6. ウイルスの伝播経路の解明、鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構 P.47
ー中国で発生した H7N9 亜型鳥インフルエンザのウイルス学的性状解析ー
研究分担者 西藤岳彦

7. 「仙台市とフィリピンで流行した Influenza C virus の流行動態把握とウイルスの
性状比較および分子進化の検討」 P.49

研究分担者 押谷 仁

研究協力者 小田切 崇、岡本道子

8. 動物インフルエンザウイルスがパンデミックウイルスに変異するメカニズムの
解析 P.53

研究分担者 堀本泰介

- III 成果刊行物 P.57

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

研究代表者 田代真人

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 センター長

研究要旨

2003 年以来東アジアから北アフリカまで拡大し、東南アジアやエジプトで鳥の間で定着してしまっただ強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスについて、パンデミックを起こす可能性、その際の病原性と健康被害、社会・経済的影響に関するリスク評価の方法論の確立を進めた。現在の強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、偶発的に感染したヒトにおいても強毒性である。さらに、数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおかしくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的にはヒトにおいても強毒型に留まり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。その結果、未曾有の膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。鳥型 H5N1 ウイルスはわずか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と考えられる。

一方、2013 年 2 月から中国東部で弱毒型 H7N9 鳥インフルエンザウイルスのヒトでの流行が発生し、5 月までに中高年齢を中心に 100 名を超える重症患者（致命率 30%）が確認された。夏季には新たな患者発生報告は無かったが、10 月から第 2 波の流行が起こり、第 1 波以上の健康被害が報告されている。患者の 8 割は鳥市場への訪問歴があるが、鳥での感染は殆ど確認できておらず、感染原、感染経路は不明である。このウイルスの遺伝子解析および生物学的性状を解析したところ、ヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示された。ウイルスそのものの病原性は高くは無く、パンデミックの健康被害は H5N1 ほどではないと判断される。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

最悪のシナリオと考えられる H5N1 や、現時点ではパンデミックの可能性が比較的高い H7N9 などによるパンデミックに対する事前対応と事前準備、パンデミック時の緊急対応の確立が必須であるが、比較的軽微に終始した 2009 年の (H1N1) 2009 パンデミックへの誤解から、最悪のシナリオによるパンデミックへの警戒と準備が疎かになっていることが憂慮さ

れる。(H1N1)2009 パンデミックの際の国の対応に関する法的基盤の欠如、および東日本大震災の教訓から、国は健康危機に対処する法的基盤として 2012 年に新型インフルエンザ等対策特別措置法を制定し、健康危機に関する緊急事態が生じた場合の、対応方針の再検討を行っている。しかし、H5N1 の危険性、事前対応に関する認識と方法が不十分であり、その有効性に疑問を抱かざるを得ない。

本研究では、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するために、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、技術的基盤の確立を目指して研究を進めた。

A. 研究目的

過去の新型インフルエンザ大流行では、トリ型ウイルスがブタを介してヒト型ウイルスに変化して出現し、大きな健康被害と社会・経済への影響をもたらしてきた。新型インフルエンザ大流行による健康被害を最小限に留め、社会・経済機能を維持するためには、国内外の緊急事態に即応する新型インフルエンザ危機管理体制を確立する必要がある。

2009 年に出現したブタウイルス由来の H1N1 パンデミックは多くの専門家にとって予想外であったが、その出現経過は解明されていない。新型ウイルスが弱毒型であったこと、多くの人々が新型ウイルスに対する共通防御免疫を持っていたこと等の幸運が重なって、大きな健康被害も生じず、社会的影響も軽微に終始した。そのため、従来の新型インフルエンザ事前準備と緊急対応計画と実施における問題点が十分に反省されず、必要な危機対応体制の抜本的な再構築が曖昧となっており、強毒型 H5N1 等の重大な新型インフルエンザに対する対策が後退してことが懸念されている。特に、健康

危機の緊急事態において、国による行政対応に関する法的基盤が欠落していることが大きな問題であり、この解決を優先させる必要がある。

一方、2003 年以来世界で拡大中の H5N1 高病原性鳥インフルエンザは、既に東南アジアやエジプトの鳥の間に定着して流行を続けている。現在の強毒性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスは未だ鳥型ウイルスであるが、数カ所の遺伝子変異によって容易にヒト型に変化し、ヒトにおけるパンデミックを起こす可能性が指摘された。しかも、ヒト型への変化に必要と考えられる遺伝子変異の幾つかは、自然界において既に起こっており、何時パンデミックウイルスに変化してもおかしくない状況である。その際には、ウイルス感染はヒトにおいては上気道感染の要素が増すであろうが、基本的には強毒型のままであり、全身感染とサイトカインストームを起こす性状が維持されると想定される。鳥型 H5N1 ウイルスはわずかに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と考えられる。

鳥における流行は依然制圧される見通しは無く、更にブタにおける不顕性感染も確認されており、何時でも新型インフルエンザが出現して大流行することが危惧されている。その際には、全身感染とサイトカインストームによる多臓器不全という、「インフルエンザ」の概念を超える致死的重症疾患の可能性がある。その結果、多数の患者、死亡者が出て、医療サービスの崩壊などの健康危機が危惧される。さらに、2 次的な交通・物流機構の麻痺による食糧やエネルギー供給のライフラインや社会サービスなどが低下し、社会・経済機能や治安体制の破綻、更には地球レベルの危機が懸念されている。

一方、2013 年 2 月から中国東部で弱毒型 H7N9 鳥インフルエンザウイルスのヒトでの流行が発生し、5 月までに中高年齢を中心に 100 名を超える重症患者（致死率 30%）が確認された。夏季には新たな患者発生報告は無かったが、10 月から第 2 波の流行が起こり、第 1 波以上の健康被害が報告されており、2014 年 3 月初旬で、患者数いる。患者の 8 割は鳥市場への訪問歴があるが、鳥での感染は殆ど確認できておらず、感染原、感染経路は不明である。このウイルスの遺伝子解析および生物学的性状を解析したところ、ヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示された。現時点では、ヒトからヒトへの連続的な感染伝播は確認されておらず、パンデミックが差し迫っている状況ではないが、パンデミック出現の可能性は否定できない。ウイルスそのものの病原性は高くは無く、パンデミックの健康被害は H5N1 ほどではないと判断される。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす

原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

本研究は、H1N1 パンデミックにおける反省・教訓に基づき、地球レベルの視点に立って、新型インフルエンザ大流行の際の健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的として、3 年計画で研究を進めているが、特に本年度は、これまでの研究進捗状況を踏まえて、①新型インフルエンザの候補である動物インフルエンザの監視体制とパンデミック出現リスク評価方法の確立、②新型インフルエンザの可能性のある動物インフルエンザの制圧、管理方法の確立による新型インフルエンザの事前回避、③新型インフルエンザの出現予知と早期検知方法および流行動向監視方法の開発、④新型インフルエンザが発生した際には、発生局所における封じ込め、制圧の方策の開発と実施準備、⑤ウイルスの迅速性状解析に基づく大流行の可能性・被害予測のリスク評価法の確立、⑥緊急ワクチン開発・製造・供給及び効果・副作用の予測とモニター、⑦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、⑧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、などの時系列的な緊急対策・行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的基盤と実用化応用を確立すること、を目的とする。

この研究によって、新型インフルエンザ出現および大流行の可能性の予知と早期検知、健康被害の程度の推定に関する科学的なリスク評価、およびそれに基づく基本的な危機対応の実施が可能となり、限られたリソースの中で、重複や無駄を省いた必要かつ十分な事前準備と緊急対応計画の策定および実施が期待される。

B. 研究組織

田代真人	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
河岡義裕	東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野教授
長谷川秀樹	国立感染症研究所 感染病理学部長
小田切孝人	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 第1室長
影山 努	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 第2室長
鈴木康夫	中部大学生命健康学部 ウイルス学生化学教授
西藤岳彦	(独)動物衛生研究所 インフルエンザ・プリオン病研究センター
押谷 仁	東北大学医学部大学院 微生物学教授
堀本泰介	東京大学大学院 農学生命学研究科准教授

C. 研究方法

本研究は3年間の計画の3年目に当たり、全体の研究目的を達成するために、各研究分担者が協力しながら、以下の研究を並行して進めた。また、2013年3月に中国から報告された鳥H7N9ウイルスのヒト感染にかんして、ウイルス学的な詳細な解析とリスク評価を行った。各研究方法の詳細については、分担研究報告に記載されている。

D. 研究結果

各研究者の分担項目と研究結果概要は以下のとおりである。詳細については、分担研究報告に記載されている。

田代真人

1. ウイルス学の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し、そのゆうようせいを検証した。

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であることを提起した。

3. H7N9 ウイルスの遺伝子および生物学的性状を解析した結果、ウイルスはヒトへの馴化が進んでおり、パンデミックを起こす可能性を持つことが示された。現時点では、ヒトからヒトへの連続的な感染伝播は確認されておらず、パンデミックが差し迫っている状況ではないが、パンデミック出現の可能性は否定できない。ウイルスそのものの病原性は高くは無く、パンデミックの健康被害は H5N1 ほどではないと判断された。しかし、中高年齢の患者で、サイトカインストームを起こす原因は不明であり、パンデミックに備えた十分な事前準備は必要である。

河岡義裕

2009年から2010年にかけて、ベトナムにてヒトおよび鳥から分離された H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスについて、ニワトリ肺線維芽細胞 (DF-1)、ヒト II 型肺胞上皮培養細胞 (A549) における増殖性の比較を行った。その結果、DF-1 細胞では効率よく増殖するが、A549 細胞では増殖性に差が認められた。A549 細胞での増殖性が高いヒト分離株、A549 細胞での増殖性が低い鳥分離株を用いて解析を行った結果、両株の増殖の

差に関与する3つのアミノ酸を特定した。本研究で明らかになったアミノ酸は、分離されたH5N1ウイルスのリスク評価を行う上で、マーカーとして利用できる可能性がある。

長谷川秀樹

呼吸器ウイルス感染症は気管支喘息の重大な増悪因子になると考えられており、喘息はインフルエンザの重症化因子である可能性が指摘されている。しかし、インフルエンザウイルス感染時の喘息発作の病態とその形成機序については不明な点が多い。本研究は喘息モデル動物を用いて喘息発作とインフルエンザウイルス感染との関係性を明らかにすることを目的とした。その結果、喘息発作とウイルス感染の生じるタイミングが、喘息とインフルエンザウイルス肺炎の重症度に重要であることが明らかになった。

小田切孝人

中国で発生した鳥インフルエンザA(H7N9)は、発生から1年近く経った現在も依然としてヒトへの感染例が報告されている。日本国内においても鳥インフルエンザA(H7N9)の流行に備えた事前準備が必要である。そこで、日本国内で使用されている抗インフルエンザ薬について、A(H7N9)ウイルスの感受性を調べた。その結果、中国でヒトから分離されたA(H7N9)ウイルスは、4種類のNA阻害剤（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル）すべてに対して感受性を示し、治療効果が期待されることが明らかになった。一方で、すべてのNA阻害剤に対して感受性の低下を示すA(H7N9)ウイルスも検出され、耐性ウイルスの発生状況を迅速に把握するために、継続的に耐性ウイルスの監視を行う必要性が示唆された。また、耐性ウイルスの監視に際しては、表現型解析

と遺伝子型解析の両方を並行して実施することで、耐性ウイルスを見逃す危険性を回避できることが示された。

影山 努

中国での鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスのヒトへの初感染例の報告を受け、real-time RT-PCR法を用いたユーラシア系統H7亜型ウイルスに対する高感度かつ特異的なHA遺伝子検出系を迅速に構築した。本検出系は、全国地方衛生研究所ならびに検疫所へ検査用試薬や陽性コントロールとともに配布にされ、直ちに日本全国でH7N9ウイルスに対する核酸検出検査が可能な体制が整えられた。

鈴木康夫

これまで開発してきたイムノクロマト技術による鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合特異性獲得変異の簡便・迅速測定キットを海外（H5N1発生国でヒトへ伝播が起こっている国、エジプト、ベトナムなど）にも適用し、ヒト型レセプター結合性変異獲得を実際に監視する体制を構築した。これに加えて、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合性獲得変異を高感度に検出する糖鎖マイクロレイの試作デバイスを開発した。このデバイスは、高感度、短時間に鳥型、ヒト型レセプター結合特異性を検出できるのみならず、20種類の異なるシアロ糖鎖構造に対する結合特異性も検索可能である。また、A、B型インフルエンザウイルスのヘマグルチニンおよびノイラミニダーゼの両者を阻害する全く新しい阻害機構を持つインフルエンザウイルスレセプター疑似分子を開発した。この分子は、今後発生するパンデミックインフルエンザにも適応できるものであり、感染予防、治療の療法に効果を発揮できるものである。これ

らの技術、新規分子は、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適用出来るものであり、展開が期待される。

西藤岳彦

2013年3月に中国で報告されたH7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスのヒト感染事例に関して、ヒトから分離されたH7N9 亜型ウイルス(A/Anhui/1/2013)の遺伝的性状、鶏、ハト、ウズラに対する感染性を検討した。A/Anhui/1/2013は、国内で2011年に野生のカモから分離された同亜型のウイルスとは遺伝的に明確に区別された。本ウイルスは、ウズラに対して高い感染性を示すことが明らかにされた。

押谷 仁

研究1：「被災地におけるインフルエンザ流行に関する検討」

分子生物学的解析：避難所および被災地の医療機関にてインフルエンザを疑った患者より検体採取を行い、独自のインフルエンザモニタリングを行った。震災前後でのA型インフルエンザウイルス(H3N2)の流行株の変異、およびB型インフルエンザウイルスの外部から流入を確認した。

疫学解析：避難所におけるインフルエンザ発症者の解析を行った。避難所は高齢者が多いが初発患者は青年層の男性であり、その後「同室内」および「家族内」で感染していたと推測された。

研究2：「インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09の分子進化」

2009年から2011年に仙台市内で流行したA(H1N1)pdm09のHAおよびNA遺伝子の分子生物学的解析を行った。2009-2010シーズ

ンと比較し、2010-2011シーズンの分離ウイルスにて遺伝子の多様性が観察された。

研究3：「B型インフルエンザウイルスの Restriction Fragment Length Polymorphism」

臨床検体から直接、山形系統およびビクトリア系統を特異的に識別するRFLPの確立に成功した。

研究4：「仙台市とフィリピンで流行した Influenza C virus の流行動態把握とウイルスの性状比較および分子進化の検討」

2008年以降仙台市内で流行したInfluenza C virusと、2009年以降フィリピンで流行した同ウイルスの分子生物学的解析を行った。仙台、フィリピンともに研究期間中に分離されたウイルスでは抗原性の変化は見られなかったが、異なるリアソートメントを起こしながらそれぞれの地域でInfluenza C virusが流行していることが示唆された。

堀本泰介

過去のインフルエンザパンデミックウイルスは、豚を中間宿主として発生した。本研究では、豚以外の哺乳動物がパンデミックウイルス誕生の中間宿主となる可能性を明らかにする一環として、野生動物および伴侶動物のインフルエンザウイルス感染について血清疫学解析を実施している。本年度は、実際にH5N1高病原性鳥インフルエンザの汚染国であるインドネシアの野良猫について調査した。その結果、H5N1ウイルス特異抗体陽性個体を2頭検出した。さらに、1頭からはヒトH1N1ウイルス抗体も検出した。これらの結果は、猫が新たなパンデミックウイルス出現の

混合宿主になりうる可能性を示すものである。

E. 考察

(1) 中国における H7N9 型鳥インフルエンザの実態と教訓 (2013. 6. 4 現在の情報)

中国において、H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染・死亡報告が続いている。2013 年 3 月 31 日に中国政府は、中国東部で 3 名が H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスに感染して肺炎を起こし、2 名が死亡したと発表した。また患者から分離されたウイルスの遺伝子全塩基配列を公表した。直ちに遺伝子解析がなされ、このウイルスがヒトに感染し易くなっていることが示された。これらの報告から世界保健機関 WHO は、H7N9 ウイルスは被害程度の大きなパンデミックを起こす危険性が高いとのリスク評価を行い、世界中が注視、警戒を強めることとなった。政府も、2012 年 5 月国会で成立した新型インフルエンザ等対策特別措置法を 4 月 24 日に前倒しで施行するとともに、4 月 26 日には H7N9 を指定感染症として、その対応を強化することとなった。

1. H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルス感染患者の発生と拡大

最初の患者は、2 月中旬から 3 月初めにかけて上海市と隣接する安徽省で見つかった。インフルエンザ流行期と重なったこともあって、未知の病原体の検索とウイルス学的診断に時間がかかり、H7N9 亜型のインフルエンザウイルスが同定されたのは 3 月下旬である。中国政府は、3 月 31 日に最初の 3 名の患者発生と 2 名の死亡を発表した（後に残り 1 名も死亡）。同時に、これらの患者から分離された 3 株のウイルスについ

て、遺伝子の全塩基配列を国際的な遺伝子データベース GISAID に登録し公表した。2003 年の SARS 流行の際には、中国が初期情報を隠蔽したために国際的な対応が遅れ、流行地域と健康被害を広げてしまったとの批判が起こったが、今回は、積極的な情報公開を行っている。

この間にも、揚子江河口地域を中心に数十名の患者が発生していたことが、ウイルス学的診断法が確立した 4 月になって次々と明らかにされた。その後も 10 の省・市にわたる広い地域で患者発生が確認されている。更に、4 月 6 日に江蘇省から台湾に戻った人が、4 月 11 日に発症した。感染後の潜伏期に入国し、その後発症した例であり、我が国にも同様の事態が起こる可能性がある。6 月 4 日までに確認されている H7N9 鳥インフルエンザの感染患者は 132 人、そのうち 39 人が死亡している。

現在の患者報告体制では、疑い患者の検体に対する検査（5～15 日を要している）で H7N9 ウイルスの感染が確認されると、発症日に溯って患者発生が報告されるので、公表される数字はリアルタイムの動向を示しているわけではない。また、現時点での見かけの致死率は 30%強であるが、現在入院中の患者の多くが重体であるので、今後死亡者の数は増えると予想される。

中国における医療体制、特に農村地域における医療アクセスの状況と高額な医療費負担を考えると、医療機関を受診し、ウイルス検査によって確定診断された患者報告数は、氷山の一角であろう。

2. H7N9 患者の特徴

患者のほとんどが急速に進行するウイルス性肺炎で、ウイルス感染に対する過剰な生体防御応答（広義のサイトカインストー

ム)による多臓器不全を起こしている。10年前から続いている H5N1 鳥強毒型ウイルスによる感染とは異なり、全身感染は認められないものの、同様の重篤な経過をたどっている。解剖例の報告が無いので詳細な病態は不明だが、季節性インフルエンザでは通常起こり得ない事態である。

患者の大多数は中年～高齢者で、平均年齢は 60 歳と高く、男女比は 2.7:1 である。その多くは様々な基礎疾患を持つてはいるが、高齢である以外には特定の危険要因は認められていない。若年成人層でも数名の患者報告はあるが、高齢者に比べて予後は良い。3 名の小児患者は何れも軽症で回復している。

一方、北京市で女兒患者が確認された際に、周囲の住民に対するウイルス学的調査が行われ、近所に住む男児の感染が確認された。この男児は発症しておらず不顕性感染とされているが（従って患者数には含まれていない）、発症前の潜伏期に発見されて早期治療を受けたために、発症には至らなかった可能性もある。北京では他に感染者は出ておらず、鳥における感染報告もないため、この 2 名の感染源や感染経路は不明である。

患者の大半が中高年という年齢分布は、感染患者の 90%以上を小児と 40 歳未満の若年成人が占め、高齢者患者の報告がほとんど無い H5N1 高病原性鳥インフルエンザとは大きく異なる特徴である。若年層における不顕性感染や軽症患者を見落としている可能性も疑われるが、インフルエンザ様症状で医療機関を受診した 2 万人の患者の中で、H7N9 ウイルス感染者は 6 名しか見つからない。また、130 名の H7N9 感染患者との接触者 2 万人以上が調べられたが、感染した人は確認されていない。ほとんど

の症例は互いに離れた地域で発生しており、患者同士には直接の接触歴は無い。それぞれ別の感染源から感染したと考えられるが、それらの感染源や感染経路は分かっていない。

一方、家族内で複数の患者が発生した例が数件報告されている。しかし、家族同士でウイルス伝播が起こったのか、家族以外から別々に感染を受けたのは不明である。これまで、患者周囲での感染患者の発生や拡大傾向が認められないことから、WHO は「ヒトからヒトへの継続的なウイルス伝播を示す直接的な証拠は無い」との慎重な言い回しで発表している。もしヒトからヒトへの感染伝播が起こっているとしても、未だその伝播効率は低く、感染者の多くは軽症ないし不顕性感染に留まっていると判断される。もしそうであるならば、分母となる軽症患者の数が増えるので、実際の致死率は大幅に低いことになろう。

3. 過去の H7 鳥インフルエンザ

H7N9 亜型の鳥インフルエンザウイルスは、これまでもアジアからヨーロッパにかけて野鳥（特にカモ）の間で時々検出されている。これらのウイルスは鳥の弱毒型であり、ニワトリなどが感染を受けても発症や死亡しないので、流行が見逃されていた可能性はある。過去においては、H7N9 ウイルスがヒトに感染した記録は無く、誰もこのウイルスに対して免疫を持っていないと考えられる。

一方、同じ H7 亜型に属する強毒型の H7N1, H7N3, H7N7 亜型の鳥インフルエンザは、アジア、ヨーロッパ、中米などでしばしばニワトリの間で流行し、強毒型 H5N1 と同様に多数のニワトリを斃死させてきた。しかし、鳥では強毒型であるにも関わらず、感

染を受けた患者のほとんどは結膜炎や軽症の「かぜ」様症状に留まり、注目されることは無かった。しかし、2003年オランダで強毒型 H7N7 がニワトリで大流行した際には、約 70 名の感染患者のうち 1 名が肺炎で死亡し、更に家族にも感染が広がった。一方、強毒型 H7N3 鳥インフルエンザの流行が現在もメキシコで続いているが、ヒトへの感染は確認されていない。

10 年前から WHO は、H5N1 や H9N2 と並んで H7 亜型についてもパンデミックの可能性を考慮して、プレパンデミックワクチン候補ウイルス株の開発・準備を進めてきた。しかし一般には、H7 亜型ウイルスによるパンデミックは軽微なものであるため、重篤な健康被害を伴う最悪のシナリオと想定される強毒型鳥 H5N1 由来のパンデミックに比べれば、心配する必要は無いと考えられていた。

しかし、今回の中国における H7N9 鳥インフルエンザが、鳥では弱毒型であるにもかかわらず、感染患者の大半が重篤な肺炎から多臓器不全を起こし、高い致死率を示すことは、従来の想定を覆すものがある。

4. ウイルス遺伝子の解析

3月31日に中国疾病制御センターが3株の H7N9 ウイルスの遺伝子全塩基配列を公表した。これに応じて、国立感染症研究所では直ちに遺伝子情報を解析し、ウイルスの性状を予測して WHO 等に報告した。

このウイルスは、中国や東アジアで鳥の間で維持されている 3 種類の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子が交雑して出来た、新規の鳥型 H7N9 ウイルスであった。これまでヒトに感染した記録は無く、誰もこのウイルスに対して免疫を持っていないと考えられる。

一方、鳥インフルエンザウイルスにおいて強毒型（致死性の全身感染）か弱毒型（呼吸器・消化管表層に限局した不顕性の局所感染）であるかを規定する最も重要な遺伝子部位（HA タンパクの解裂部位）は、鳥強毒型の H5N1 とは異なって、典型的な弱毒型であった。また、病原性に関わるそれ以外の遺伝子部位についても、ヒトの季節性インフルエンザウイルスを越える変化はなかった。

マウスやフェレットに感染させると、季節性のインフルエンザウイルスに比べてやや病原性は強い傾向にあるが、この様なウイルスがヒトに感染すると致死率 30% を越える重症肺炎を起こすことは、過去の H7 亜型ウイルスの経験からは理解しにくいことである。

注目すべきは、このウイルスが鳥よりもヒトに感染し易く変化していることである。一般に鳥インフルエンザウイルスは、ヒトの細胞には感染しにくく、またヒトの体内では増殖しにくい。「種の壁」と言われるその本体が、分子レベルで明らかにされており、鳥ウイルスが「種の壁」を越えてヒトに感染し易くなるには、2 つの重要な遺伝子変異が必要とされている。

まず、ウイルスが標的細胞に感染するには、細胞表面に存在するレセプターに結合する必要があるが、鳥型ウイルスはヒトの細胞表面にあるヒト型レセプターには結合しにくい。しかし、患者から分離された H7N9 ウイルスは、特定の遺伝子変異によって、鳥型レセプターよりもヒト型レセプターに結合し易く変化していた。

次に、ウイルスが増殖するのに好都合な温度は、鳥型ウイルスとヒト型ウイルスでは異なっている。鳥型ウイルスは鳥の体温（42℃）で効率良く増殖するが、ヒトの上

気道（鼻、のど）の体温（34℃前後）では増殖しにくい。しかし、この H7N9 ウイルスでは、ある遺伝子変異によって、ヒトの体温と同じ低温で増殖し易い様に変化していた。

この 2 つの重要な変化は、その後報告された 9 株の患者分離ウイルスについても認められている。これらの鳥ウイルス由来の H7N9 ウイルスは、既にヒトに感染・増殖し易く変化していたのである。残りわずかの突然変異が加われば、ヒトからヒトへの効率のよい感染伝播能力を獲得し、より完全な人型に変化して、パンデミックを起こす危険が高いと判断された。

一方、患者分離ウイルス 17 株の遺伝子解析からは、これらのウイルスは共通の祖先から 2~3 系統に分岐していることが示された。各系統のウイルスの抗原性の相違については未だ解析されていないが、ワクチン開発においては、どのウイルス株を用いるべきかの判断が必要となろう。

更に、上海市の患者から分離された 1 株のウイルスについては、遺伝子上からは、現在国内で使用されている 4 種類の抗インフルエンザ薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）に耐性であることが示されている。また、上海市の別の患者を看護した家族が感染発症した症例に関する報告によると、早期からタミフルが投与されたにもかかわらず、重症肺炎で死亡している。このウイルスの遺伝子塩基配列は公表されていないが、第 1 例と同じウイルスであった可能性もある。さらに、上海市と台湾の患者については、タミフルで治療中に耐性ウイルスが出現した症例も数件報告されている。今後、耐性ウイルスがどの程度広がっているのかを注視してゆく必要がある。一方、それ以外の検査されたウイルス株は全てのノイラミニ

ダーゼ阻害薬に感受性なので、疑わしい患者に対してはこれらの薬剤による早期治療が必要であろう。

また、ウイルス遺伝子解析により H7N9 ウイルスの抗原決定部位の構造を予測したところ、ヒトに対して免疫を誘導するために必要な T リンパ球を刺激するための抗原決定部位が少ないか欠如している可能性が示唆された。一般的に、H7 亜型ウイルスについては、感染患者における免疫応答が弱く、H7N7 などの試作ワクチンの臨床試験でもヒトに対する免疫誘導能力が低いことが報告されている。もし H7N9 ウイルスについても同様に、ヒトに対する免疫原性が低いのであれば、有効な H7N9 ワクチンの開発には大きな困難が予想される。

以上が、ウイルス遺伝子の塩基配列の解析から得られた主要情報である。現在、これらの解釈、予測を実際に検証する作業が行われている。

5. 感染源と感染経路の検索

今回の H7N9 鳥インフルエンザウイルスは、何時、何処で、どの様に出現したのかは不明である。現在このウイルスが、何処で、どの様な宿主動物によって維持されており、どの様な経路でヒトに感染するのかを解明することが、感染対策を策定する上での喫緊の課題である。

病原体が鳥インフルエンザウイルスであり、患者の多くがニワトリなどとの接触歴を持つことから、まず鳥類が人への感染源となる宿主として疑われた。しかし、今回の H7N9 ウイルスは鳥に対して弱毒型であるので、強毒型 H5N1 ウイルスとは異なって、感染を受けた鳥はほとんど発症せず、死亡しない。従って、ウイルスに感染した鳥を見つけ出すことは不可能に近い。

そこで、患者発生地域を中心に、生きた鳥を扱う市場、養鶏場、野生の鳥類など、8万羽以上の健康に見える鳥についてウイルスの検索が行われた。その結果、わずか数カ所の市場のニワトリ 46羽と鳩 1羽から H7N9 ウイルスが検出され、市場の環境中からも同じウイルスがわずかに確認されているに過ぎない。野生の鳩 1羽からもウイルスが分離されたが、その意義づけは確定していない。

公表されている鳥由来のウイルス 7 株の遺伝子塩基配列の比較では、鳥のウイルスが患者由来のウイルスと似ていることから、生きた鳥市場において、ニワトリからヒトへウイルスが伝播感染したと推定されている。上海市では、すべての鳥市場を閉鎖して消毒を行ったところ、その後 2 週間以上にわたって新たな感染患者が出現していないことから、鳥市場における鳥からの感染伝播説が有力視されている。

しかし、全国 132 人の感染患者のうちの 25% は鳥との接触歴が無く、また、既に患者発生が広範囲に広がったにもかかわらず、これらの多くの鳥市場ではウイルスは検出されていない。更に、これらの市場に鳥を供給している農村地域の養鶏場ではウイルスは全く検出されていない。これらの状況は、鳥ないし鳥市場のみでは、ヒトへの感染源や感染経路を十分に説明出来ないことを示している。

鳥由来の H7N9 ウイルスの遺伝子は、患者分離ウイルスのものと良く似ているが、細かく見ると両者の間には共通の違いが認められる。また、すべての鳥分離ウイルスでは、患者のウイルスで認められた 2 つの重要な変化のうちの 1 つしか起こっていなかった。鳥のウイルスが鳥からヒトに別個に感染した場合には、これらの突然変異の全

てが同時に起こる可能性は極めて低いと考えられる。

患者分離ウイルスが既にほぼヒト型に変化していることを考えると、鳥型 H7N9 ウイルスは数カ月前から哺乳動物（ヒトを含む）によって伝播・維持されている可能性が示唆される。むしろ、これらの哺乳動物から鳥に感染させた可能性も考えられる。すなわち、哺乳動物を中間宿主として、既に多くのヒトに不顕性ないしは軽症のインフルエンザ様症状で感染が広がっている可能性がある。ブタ、ネコ、イヌ、ネズミなどの哺乳動物およびヒトに対して、ウイルス調査を徹底して実施すべきであろう。

6. 対応と今後の見通し

世界保健機関 WHO は、中国における疫学情報、患者情報およびウイルス性状解析の結果を勘案し、4月12日に、H7N9 ウイルスは健康被害の大きなパンデミックを起こす危険性が高いとのリスク評価を発表して、世界各国に対して警戒を強める様に勧告した。しかし、現時点では、中国への渡航制限や渡航自粛、また中国からの入国制限を行うことは勧告していない。

わが国でも、これに応じて、次々と準備対策が進められている。政府は新型インフルエンザ等対策特別措置法を4月24日に前倒しで施行した。実際にこの法律に基づく危機管理対応が執られるのは、国民の健康・安全が脅威にさらされ、社会・経済活動の破綻が危惧されるような、重篤な感染症による健康危機の事態においてであり、現時点では H7N9 鳥インフルエンザはその対象とはなっていない。

一方、4月26日には H7N9 を指定感染症と検疫感染症に指定し、国内での発生に備えて、検疫、検査、届け出、隔離、治療な

どの対応体制を準備・強化することとなった。台湾での輸入例と同様に、中国で感染を受けた人が、潜伏期に日本に入学し、国内で発症する可能性がある。しかし現時点では、ヒトからヒトへの伝播効率は低く、継続的な感染伝播は起こっていないと判断される。従って、もしも国内にウイルスが持ち込まれたとしても、発症した患者を早期発見して隔離し、適切に治療すれば封じ込めは可能であり、国内での感染拡大は防げると考えられる。

現在までの中国における疫学的調査・解析結果からは、H7N9 ウイルスはヒトからヒトへの継続した感染伝播はしていないと評価されている。従って、現在の H7N9 ウイルスがそのまま人の間で感染を拡大してパンデミックを起こす可能性は低いと判断できる。

しかし、インフルエンザウイルスでは遺伝子の突然変異が非常に頻繁に起こるので、何時でもパンデミックを起こすようなウイルスに変化する可能性がある。前述のとおり、H7N9 ウイルスは既にヒトに感染し易い様に変化しており、何時パンデミックを起こしても不思議ではない様に思われる。さらに、フェレットでの感染実験（ヒトのインフルエンザに近い動物感染モデル）では、飛沫感染によるウイルス感染伝播を起こすことが示された。

従って、残りわずかの突然変異が加わると、ヒトからヒトへの効率の良い伝播能力を獲得して、パンデミックの引き金が引かれることが危惧される。その時期を予測することは困難であるが、宿主動物（鳥が有力視されているが、ヒトを含む哺乳動物での不顕性感染の可能性も否定できない）での感染伝播が続く限り、その危険が高まることはインフルエンザウイルス研究者の一

致した見解である。

上海市では 5 月中旬以来新たな患者の発生は報告されていない。ヒトへの感染源と考えられる鳥市場を閉鎖した効果との評価がされているが、先に述べたとおり、鳥市場以外の感染経路も疑われるので、その判断は時期尚早であろう。

一般に鳥インフルエンザの流行は、ヒトの季節性インフルエンザと同様に、冬季に活発であるが、夏季には低下する。これに一致してヒトへの感染にも季節性があり、2003 年以来続いている H5N1 でも認められている。従って、今後夏に向かって、鳥（または未知の哺乳類）における H7N9 インフルエンザの活動が下火になり、これに伴って患者発生も自然に減少するものと予想される。しかし、ウイルスの火種が完全に消えるわけではなく、秋から冬にかけて再び活動化して、より大規模な患者発生をもたらす可能性がある。

一方、過去のパンデミックは春～夏にかけて出現したことが多く、特に第一波の流行は冬季とは限らないことを明記しておくべきである。

7. 今後の課題

4 月 20 日には、各都道府県・政令指定都市の地方衛生研究所および検疫所は、H7N9 ウイルスに対する診断体制を確立しており、患者発生の際の診断、検査、報告の流れは整備されている。また、H5N1 に備えて、数年前から、国民の約 45%分の抗インフルエンザ薬が国家備蓄されている。今回の H7N9 ウイルスは、数株を除いて抗インフルエンザ薬に感受性であるので、適切に早期治療が行われれば、健康被害を減少することが期待できる。万一、重症患者が出ても、体外式膜型人工肺 (ECMO) なども普及しているの

で、救命治療の効果も期待できよう。

ワクチンに関しては、既に国立感染症研究所において、H7N9 ワクチン製造株の開発を進めており、必要な際には、これを用いてワクチンメーカーが製造を開始することとなる。パンデミック等の緊急時に、短期間で大量のワクチンを製造・供給できるように、政府では5年前から、国内外のワクチンメーカーと協力して、細胞培養ワクチンの開発・実用化を進めている。しかし、現時点では、全てのメーカーが製造承認を取得するには今年度一杯はかかる見通しである。それまでは、発育鶏卵を用いた現行の製造方法を用いてワクチン製造を行うこととなる。

H7N9 ワクチンに関しては、現時点では、ウイルスの抗原性に関する解析結果が揃っていないので、本格的な製造開始にはまだ時間がかかる。更に、幾つかの新たな問題の解決が必要となるかもしれない。

第一は、先に述べたように、H7N9 ウイルス抗原の免疫誘導能が低い可能性である。H5N1 ワクチンについても、ヒトに対する免疫原性が低いのでアジュバント（免疫増強剤）の添加が必要であるが、H7N9 ではこれ以上に免疫原性が低いことが推定されている。有効なワクチン剤型の開発と選択、臨床試験の実施、安全性と有効性の評価と検証など、検討を要する緊急課題が多い。

第二は、患者の大多数が中高年者であり、重症化している点である。4年前の（H1N1）2009 パンデミックの際には、ほとんどの成人～高齢者が H1N1pdm09 ウイルスと強く交差する感染防御免疫の記憶を持っていたので、これらの年齢層の人は軽症に留まった。しかし、現在の H7N9 インフルエンザでは、中高年者に患者が集中し、かつ重症肺炎や多臓器不全などで重症化している。過去に

獲得した何らかの交叉性免疫が、H7N9 ウイルスに対して感染防御に働くのではなく、むしろ逆に、H7N9 ウイルスの感染増殖を促進し、免疫アレルギー反応を強く誘導して、かえって病態を悪化させる可能性も指摘されている。

もしこの様な機序が働いているとすると、ワクチン接種によって、かえって病気を悪化させてしまうことも懸念される。50 数年前の不活化麻疹ワクチンや不活化 RS ウイルスワクチンにおける苦い教訓を繰り返さない様に、慎重な検討が必要である。

H7N9 鳥インフルエンザが今後どのような事態に至るのかは、現時点では予想不可能である。しかし、最悪のシナリオを想定して、それに対して十分に対応できるように、現時点から事前準備を進めることに異論はないであろう。甘い予想に基づいた不十分な準備をしていたために、「想定外」の事態に対応できず、膨大な被害を出してしまった東日本大震災と福島第一原発事故の教訓を生かさねばならない。

一方、最近日本ではほとんど話題にも上らなくなっているが、H5N1 鳥強毒型インフルエンザの脅威を忘れてはならない。2003 年以来ずっと継続して広範囲の鳥の中で維持されており、2009 年のブタ由来の（H1N1）2009 パンデミックや、今回の H7N9 鳥インフルエンザとは独立して流行している。鳥に対する様々な対策が講じられた結果、幾つかの地域ではその排除に成功しているが、流行地においてはヒトへの感染も続いており、死亡者も増加の一途をたどっている（6月4日現在の感染患者638人、死亡374人）。

H5N1 ウイルス感染患者では、重症肺炎から全身感染が起こり、脳、腎臓、肝臓、心臓、腸管や、胎盤感染から胎児感染へも進展する。更に、ウイルス感染に対する過剰

生体応答（サイトカインストーム）によって多臓器不全となり、致死率は約 60%と高い。ウイルス学的にも、最悪のインフルエンザウイルスである。この様な鳥型の H5N1 ウイルスが、遺伝子変異によってヒト型に変化してパンデミックを起こした場合には、甚大な健康被害と社会機能・経済活動の破綻に至ることが予測されている。

従って、2004 年以来、WHO、国連をはじめ多くの国際機関や世界各国は、最悪のパンデミックに備えた準備対策計画を立て、その準備を進めてきた。しかし、2009 年の (H1N1)2009 パンデミックの際には、被害は比較的軽微であったにもかかわらず、多くの国では過剰対応が執られたために様々な混乱が生じた。後日、これに対して様々な分野から強い批判がなされた。

その結果、「H5N1 のパンデミックは起こらない。パンデミック準備対応は不必要かつ無駄である」との誤解が広がっている。多くの国でパンデミック準備対策の維持、推進が後ろ向きとなり、世界的にも非常に危うい状況となっている。

この間にも、H5N1 ウイルスは徐々にヒト型への変化を遂げつつある。中国の H7N9 ウイルスに認められるような、「種の壁」を越えるために必要な遺伝子変異を持つウイルスも検出されている。さらに、インドネシアのブタからは、H5N1 鳥ウイルスとヒトの H1N1pdm09 ウイルスの遺伝子が交雑したウイルスも検出されている。

鳥型の H5N1 ウイルスがヒト型に変化し、パンデミックを起こすようになるには、どの遺伝子がどのように変異する必要があるのか？ これ答える研究結果が昨年、東大の河岡教授、ロッテルダムの Fouchier 教授らによって発表された。残り僅か 1~3 ヶ所の突然変異が起これば、ヒトからヒトへの飛

沫感染伝播を起こすことが示されたのである。しかも、遺伝子変異の起こり方によっては強い病原性が維持される可能性も高い。まさに、最悪のシナリオによるパンデミックの可能性があること、それは容易に起こりうることが明らかにされたのである。

現時点では、H5N1 よりも H7N9 ウイルスの方が、パンデミックを起こす可能性は高いと判断される。しかし、一旦パンデミックが起こった際には、健康被害の大きさと社会・経済活動に対する影響は、H5N1 の方がはるかに大きいと予想される。従って、今回の H7N9 インフルエンザの脅威を機会に、パンデミック対策の本命とも言える H5N1 に対する事前準備と緊急対応の再構築について、十分な検討とその実施が必要である。

F. 研究発表

分担研究者の研究発表については、各分担報研究報告書に記載。

Shirakura, M., Kawaguchi, A., Tashiro, M., Nobusawa, E.

The composition of hemagglutinin and neuraminidase affects antigen yield of A(H1N1)pdm09 candidate vaccine viruses. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66 65-68 2013

Kobayashi, M., Takayama, I., Kageyama, T., Tsukagoshi, H., Saitoh, M., Ishioka, T., Yokota, Y., Kimura, H., Tashiro, M., Kozawa, M.

Novel reassortant influenza A (H1N2) virus derived from A(H1N1)pdm09 virus isolated from swine, Japan, 2012.

Emerg. Infect. Dis. 19 1972-1974 2013

- 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-like gene. *PLoS ONE* 10 1371 2013
- Hamamoto, I., Harazaki, K., Inase, N., Takaku, H., Tashiro, M., Yamamoto, N.
Cyclosporin A inhibits propagation of influenza virus by interfering with a late event in the virus life cycle. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66(4) 276-283 2013
- Takashita, E., Ejima, M., Fujisaki, S., Kishida, N., Xu, H., Imai, M., Yamashita, K., Kim, N., Sato, A., Sugawara, H., Itoh, R., Doi, T., Nakauchi, M., Takayama, I., Kageyama, T., Tashiro, M., Odagiri, T., The Influenza Virus Surveillance Group of Japan
Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan. *Influenza. Other Respir Viruses.* 7(6) 1390-1399 2013
- Fujisaki, S., Imai, M., Takashita, E., Taniwaki, T., Xu, H., Kishida, N., Yokoyama, M., Sato, H., Tashiro, M., Odagiri, T.
Mutations at the monomer-monomer interface far from the active site of influenza B virus neuraminidase cause reduced susceptibilities to neuraminidase-inhibitor drugs. *J. Infect. Chemother* 19(5) 891-895 2013
- Fouchier, R.A.M., Garcia-Sastre, A., Kawaoka, Y., Barclay, W.S., Bouvier, N.M., Brown, I.H., Capua, I., Chen, H., Compans, R.W., Couch, R.B., Cox, N.J., Doherty, P.C., Donis, R.O., Feldmann, H., Guan, Y., Katz, J., Kiselev, O., Klenk, H.-D., Kobinger, G., Liu, J., Liu, X., Lowen, A., Mittenleiter, T.C., Osterhaus, A.D.M.E., Palese, P., Peiris, J.S.M., Perez, D.R., Richit, J.A., Schultz-Cherry, S., Steel, J., Subbarao, K., Swayne, D.E., Takimono, T., Tashiro, M., Taubenberger, J.K., Thomas, P.G., Tripp, R.A., Tumpey, T.M., Webby, R.J., Webster, R.G.
Avian flu transmission research resumes. *Science* 339(6119) 520-521 2013
- McKimm-Breschkin, J.L., Williams, J., Barrett, S., Jachno, K., McDonald, M., Mohr, P., Saiito, T., Tashiro, M.
Reduced susceptibility to all neuraminidase inhibitors of influenza H1N1 viruses with haemagglutinin mutations and mutations in non-conserved residues of the neuraminidase. *J. Antimicrobial Chemotherapy.* 68(10) 2210-2221 2013
- Kushibuchi, I., Kobayashi, M., Kusaka, T., Tsukagoshi, H., Ryo, A., Yoshida, A., Ishii, H., Saraya, T., Kurai, D., Yamamoto, N., Kanou, K., Saitoh, M., Noda, M., Kuroda, M., Morita, Y., Kozawa, K., Oishi, K., Tashiro, M., Kimura, H.
Molecular evolution of attachment

- glycoprotein (G) gene in human respiratory syncytial virus detected in Japan 2008-2011. *Infect. Genetics Evol.* 18 168-173 2013
- Ainai, A., Tamura, S-I., Suzuki, T., vanRiet, E., Ito, R., Odagiri, T., Tashiro, M., Kurata, T., Hasegawa, H. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 9(9) 1-8 2013
- Kageyama, T., Fujisaki, S., Takashita, E., Xu, H., Yamada, S., Uchida, Y., Neumann, G., Saito, T., Kawaoka, Y., Tashiro, M. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *EuroSurveill.* 18(15) 11 2013
- Sriwilaijaroen, N., Magesh, S., Ando, H., Ishida, H., Sakai, M., Ishitsubo, E., Hori, T., Moriya, S., Ishikawa, T., Kuwata, K., Odagiri, T., Tashiro, M., Hiramatsu, H., Tsukamoto, K., Miyagi, T., Tokiwa, H., Kiso, M., Suzuki, Y. A novel potent and highly specific inhibitor against influenza viral N1-N9 neuraminidases. *Nature Chem. Biol.* 2013submitted
- Watanabe, T., Kiso, M., Fukuyama, S., Nakajima, N., Imai, M., Yamada, S., Murakami, S., Yamayoshi, S., Iwatsuki-Horimoto, K., Sakoda, Y., Takashita, E., McBride, R., Noda, T., Hatta, M., Imai, H., Zhao, D., Kishida, N., Shirakura, M., deVries, R.P., Shichinohe, S., Okamatsu, M., Kawakami, E., Ishikawa, I., Watanabe, S., Ito, M., Sakai-Tagawa, Y., Sugita, Y., Uraki, R., Yamaji, R., Eisfeld, A., Zhong, G., Fan, S., Ping, J., Maher, E.A., Hanson, A., Uchida, Y., Saito, T., Ozawa, M., Neumann, G., Kida, H., Odagiri, T., Paulson, J.C., Hasegawa, H., Tashiro, M., Kawaoka, Y. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 501 551-555 2013
- Kishida, N., Imai, M., Xu, H., Taya, K., Fujisaki, S., Takashita, E., Tashiro, M., Odagiri, T. Seroprevalence of a novel influenza A(H3N2) variant virus in the Japanese population. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66 549-511 2013
- Members of the Western Pacific Region Global Influenza Surveillance and Response System; Dwyer, D., Barr, I., Hurt, A., Kelso, A., Reading, P., Sullivan, S., Buchy, P., Yu, H., Zheng, J., Shu, Y., Wang, D., Lam, W., Aguon, A., Oliva, R.Q., Odagiri, T., Tashiro, M., Verasahib, K., Yusof, M.A., Nymadawa, P., Alexander, B., Gourinat, A.-C., JGrangeon, J.-P., Jennings, L., Huang, S., Horwood, P., Lucero, M., Roque, V. Jr., Suy, L.L., Cardon, P., Tandoc, A. III., Olveda, R.M., Chun, K., Park, Y.-J.,