

表 1 . 2013 - 2014 年 インフル
エ
ン
ザ
ワ
ク
ン
接
種
前
後
の
抗
体
価
の
評
価

Titer of A/California/7/2009(H1N1) responses after influenza vaccine

Facility	Subject	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increase of HI titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=100	42.0±12.3	57.4	91.9	2.1	71.0	93.0	9.0
	Elderly	N=46	87.4±7.0	45.1	81.2	2.4	58.7	78.3	21.7

Titer of A/Texas/50/2012(H3N2) responses after influenza vaccine

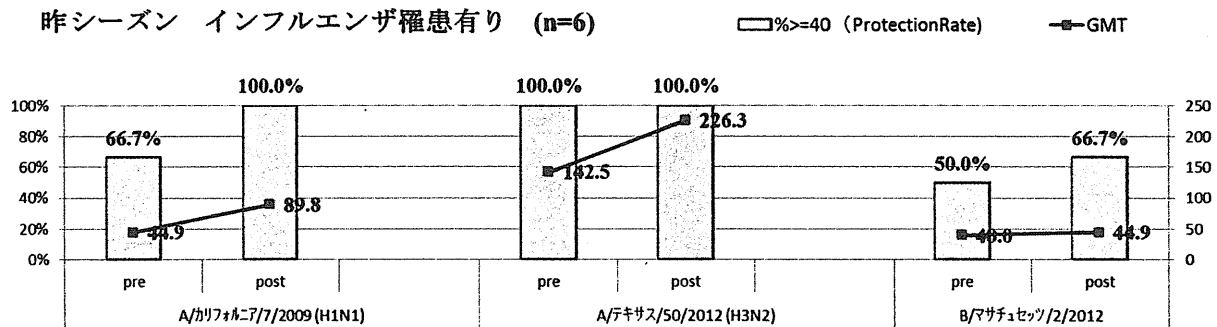
Facility	Subject	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increase of HI titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=100	42.0±12.3	54.3	96.5	2.2	70.0	93.0	18.0
	Elderly	N=46	87.4±7.0	33.4	73.1	3.2	52.2	84.8	30.4

Titer of B/Massachusetts/2/2012(Yamagata) responses after influenza vaccine

Facility	Subject	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increase of HI titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=100	42.0±12.3	49.9	69.2	1.5	74.0	86.0	6.0
	Elderly	N=46	87.4±7.0	17.2	33.9	2.9	26.1	52.2	28.3

図 1 昨シーズン (スタッフ) の成人 (ス
タ
ッ
フ
の
み) インフルエ
ン
ザ
罹
患者と非罹患者の HI 抗体価の推
ワ
ク
チ
ン
接
種
前
後
の
抗
体
価
の
推
移

昨シーズン インフルエ
ン
ザ
罹
患者有り (n=6)



昨シーズン インフルエ
ン
ザ
罹
患者無し (n=91)

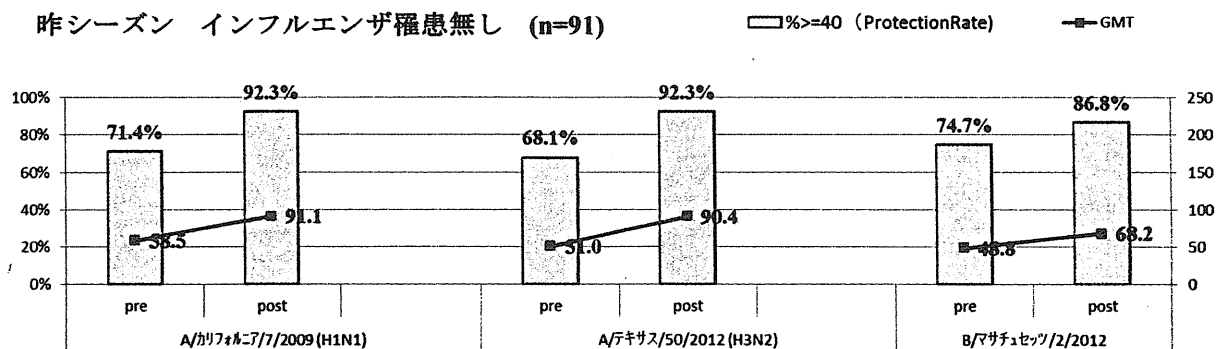


表 2 . イ ン フ ル エ ン ザ ワ ク チ ン
接 種 後 の 副 反 応 (複 数 回 答)

インフルエンザワクチン副反応 (複数回答)

	発疹	発赤	腫れ	痛み	その他
成人層(n=100)	3	48	41	27	8
%	3.0%	48.0%	41.0%	27.0%	8.0%
高齢者層(n=46)	0	22	3	1	0
%	0.0%	47.8%	6.5%	2.2%	0.0%
全体(n=146)	3	70	44	28	8
%	2.1%	47.9%	30.1%	19.2%	5.5%

表 3 . 2 0 1 3 - 1 4 年 シ ー ズ ン 新
潟 大 学 に お け る イ ン フ ル エ ン ザ
検 出 状 況 (2 0 1 4 年 2 月 5 日 現 在)

調査 地域	総検 体数	A型					B型		陰性	型別 不可	調査中
		H1N1pdm09 内訳			H1N1pdm09	H3N2	ビクトリア系 統	山形系統			
		感受性	H275Y 変異	合計 割合							
北海道	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)	2 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12	0	3
新潟県	47	1 (100.0%)	0 (0.0%)	100.0%	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	2	0	41
群馬県	8	3 (100.0%)	0 (0.0%)	100.0%	3 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0	5
京都府	20	14 (100.0%)	0 (0.0%)	100.0%	14 (73.7%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	1	0
長崎県	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0%)	0	1	0
合計	94	18 (100%)	0 (0.0%)	/	18 (62.1%)	5 (17.2%)	2 (6.9%)	4 (13.8%)	14	2	49

は、2006/07シーズンからB型ワクチン株で問題視されていたが、2008年以降はA(H3N2) ワクチン株でも顕著になってきている。現行のインフルエンザワクチンが卵で製造される限り、この問題の根本的な解決は極めて困難であり、ワクチンの製造基剤を変えるしかない。現在、国内および諸外国では培養細胞を用いたインフルエンザワクチンの製造に切り替えつつあり、これら細胞培養インフルエンザワクチンに期待したい。

5. B型の2株を含めた4価ワクチンの導入の要望

ここ2シーズンは山形系統とビクトリア系統のB型ウイルスが国内外ともに混合流行していることから、来シーズンにどちらの系統のウイルスが流行するかを予想することは、現在のサーベイランスでは極めて困難である。米国では両系統のB型ワクチンを含む4価ワクチンの導入が開始されており、WHOも4価ワクチン用としてビクトリア系統からはB/プリズベン/60/2008株を推奨している。わが国では生物学的製剤規準によって、総タンパク量の上限(240 μ g)が規定されているので、現状では4価ワクチンの導入は不可能である。しかし、ビクトリア系統と山形系統の2系統のウイルスが混合流行している事態を踏まえて、わが国でも、欧米諸国と同様に両系統のワクチンを含む4価ワクチンの導入を急ぐべきである。そのためには、速やかに臨床試験を実施し、十分な安全性を確保しつつ生物学的製剤規準の見直しが急務である。

国立感染症研究所

インフルエンザワクチン株選定会議事務局

インフルエンザウイルス研究センター

小田切孝人 田代真人

<通知>

平成25年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について

健発0419第3号

平成25年4月19日

国立感染症研究所長

厚生労働省健康局長

生物学的製剤基準(平成16年3月30日厚生労働省告示第155号)の規定に係る平成25年度のインフルエンザHAワクチン製造株を下記のとおり決定したので通知する。

記

A型株

A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09

A/テキサス/50/2012(X-223)(H3N2)

B型株

B/マサチューセッツ/2/2012(BX-51B)

<特集関連情報>

2012/13シーズン夏季に長崎で採取されたA/H3N2インフルエンザウイルスのシーケンス解析結果の報告

新潟大学では、インフルエンザウイルスの調査を各地の臨床医と協力して行っている。2013年7月にインフルエンザ感染症例があり、その臨床検体からA/H3N2インフルエンザが分離されたため、遺伝子解析の結果を報告する。

2013年7月9日(第28週)に長崎県長崎市内の医療機関を、発熱(37.9°C)、鼻汁、頭痛を主訴として受診した成人症例(49歳)が1例あり、インフルエンザ迅速診断キットによりA型陽性と判定された。採取された鼻腔ぬぐい臨床検体が新潟大学へ輸送された。MDCK細胞でウイルス分離培養を行い、リアルタイムPCRにより型別判定した結果、A/H3N2(M2蛋白部位)が検出された。

患者は7月6日に、A型インフルエンザと他院で診断された小学生と幼稚園児(5歳)の甥2名に親族の集まりで会い、その時に感染したと考えられる。2名の甥は兄弟で、患者の居住する地域から約20km離れた場所で生活している。5歳児が通う幼稚園ではインフルエンザ感染症例があり、5歳児の感染後、小学生の兄へ家族内感染したと考えられる。さらに、兄弟の母親もインフルエンザ様症状が出現しているが、確定診断はされていない。甥の家族内でその後新たな感染例はなく、また患者の家族内でも、他の感染者は出現していない。

このインフルエンザ分離株A/Nagasaki(長崎)/13N001/2013(以下13N001とする)の遺伝子解析結果を以下に示す。HA遺伝子を用いた系統樹解析の結果、13N001は2013/14シーズンのインフルエンザA/H3N2ワクチン株であるA/Texas/50/2012と同じサブクレード3C¹⁾に属していた(次ページ図1)。A/Texas/50/2012と比較し、MDCK分離株では、N128T, A138S, N144D, N145S, P198S(A/Victoria/361/2011に対してはA198S)のアミノ酸変異がみられた。なお、A138S置換は臨床検体(オリジナル検体:次ページ図1のclinical sample)にはみられなかったため、MDCK細胞による培養中の変異と考えられる。アミノ酸変異のあった144位、145位は抗原決定部位Aであり、198位は抗原決定部位Bである²⁻⁴⁾。2012/13シーズンに新潟大学でウイルス分離しシーケンスを行ったA/H3N2インフルエンザの57株すべてがサブクレード3Cに属しており、145位と198位のアミノ酸変異を有した。また、2012/13シーズンのワクチン株であったA/Victoria/361/2011血清(ホモ価640)に対するHI試験では、57株中HI価320の株が3.5%、160の株が24.6%、80の株が54.4%、40の株が17.5%と全体の約30%が抗原性の一致を示したが、残りの70%は抗原性がやや異なると

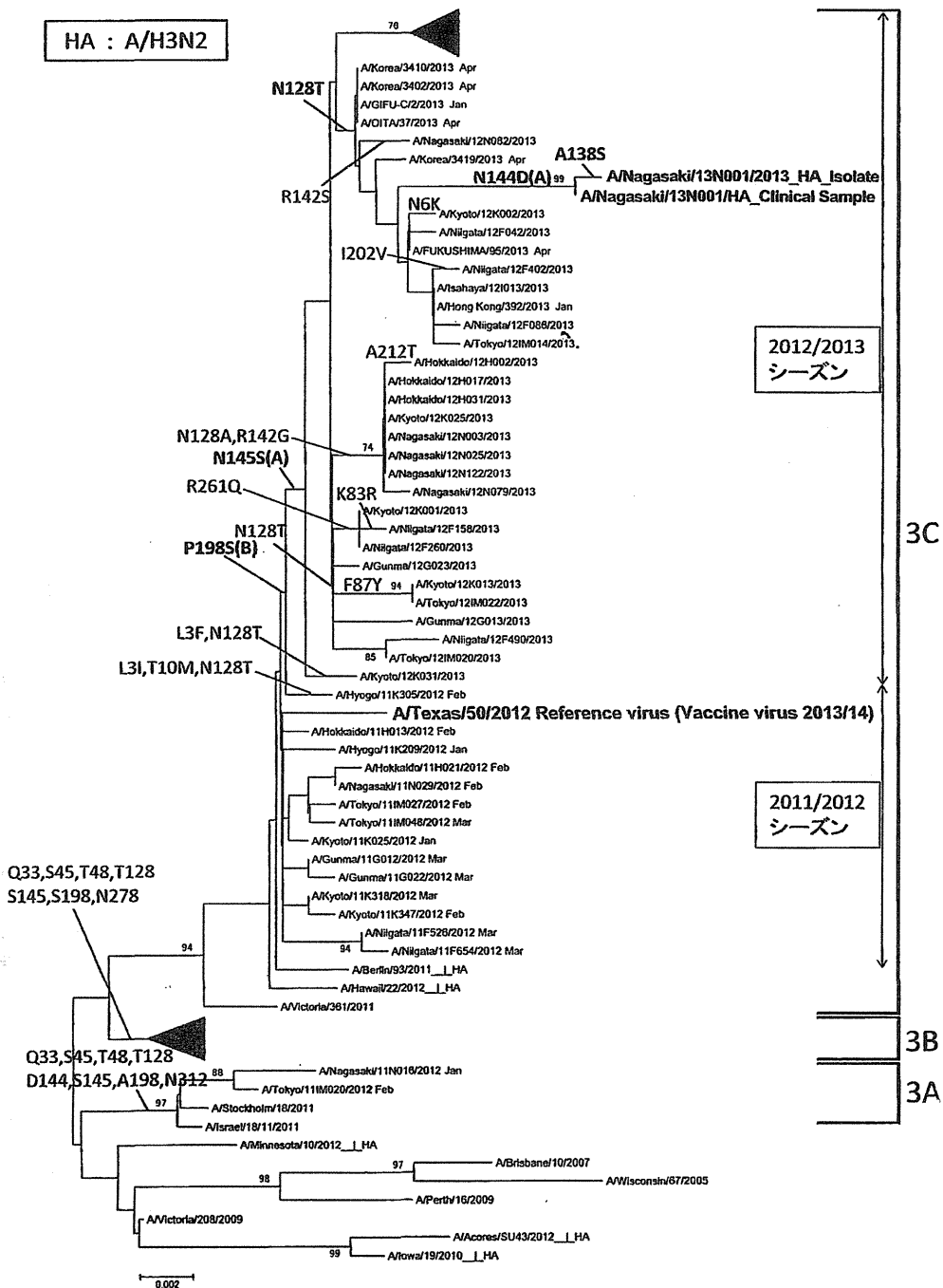


図1. Phylogenetic analysis of influenza H3N2 HA gene

アミノ酸変異はA/Texas/50/2012と比較したものである
アミノ酸変異の表記後の()のアルファベットは抗原決定部位を表す

いう結果であった。これら57株の中には、今回みられた144位変異をもつ3C株は存在しなかった。遺伝子データベースGISAID (<http://platform.gisaid.org/epi3/>)でBLAST searchを行った結果、13N001とHA遺伝子が100%一致する株の登録はなかった。このことから、13N001はサブグループ3Cの中で新しいHA

遺伝子変異を有するA/H3N2株である。他のサブグループ3C株との違いである144位1カ所のアミノ酸置換により、ワクチン株A/Texas/50/2012から抗原性が変異しているかどうかについては、今後解析していく予定である。

NA遺伝子の系統樹解析の結果、13N001はA/Texas/

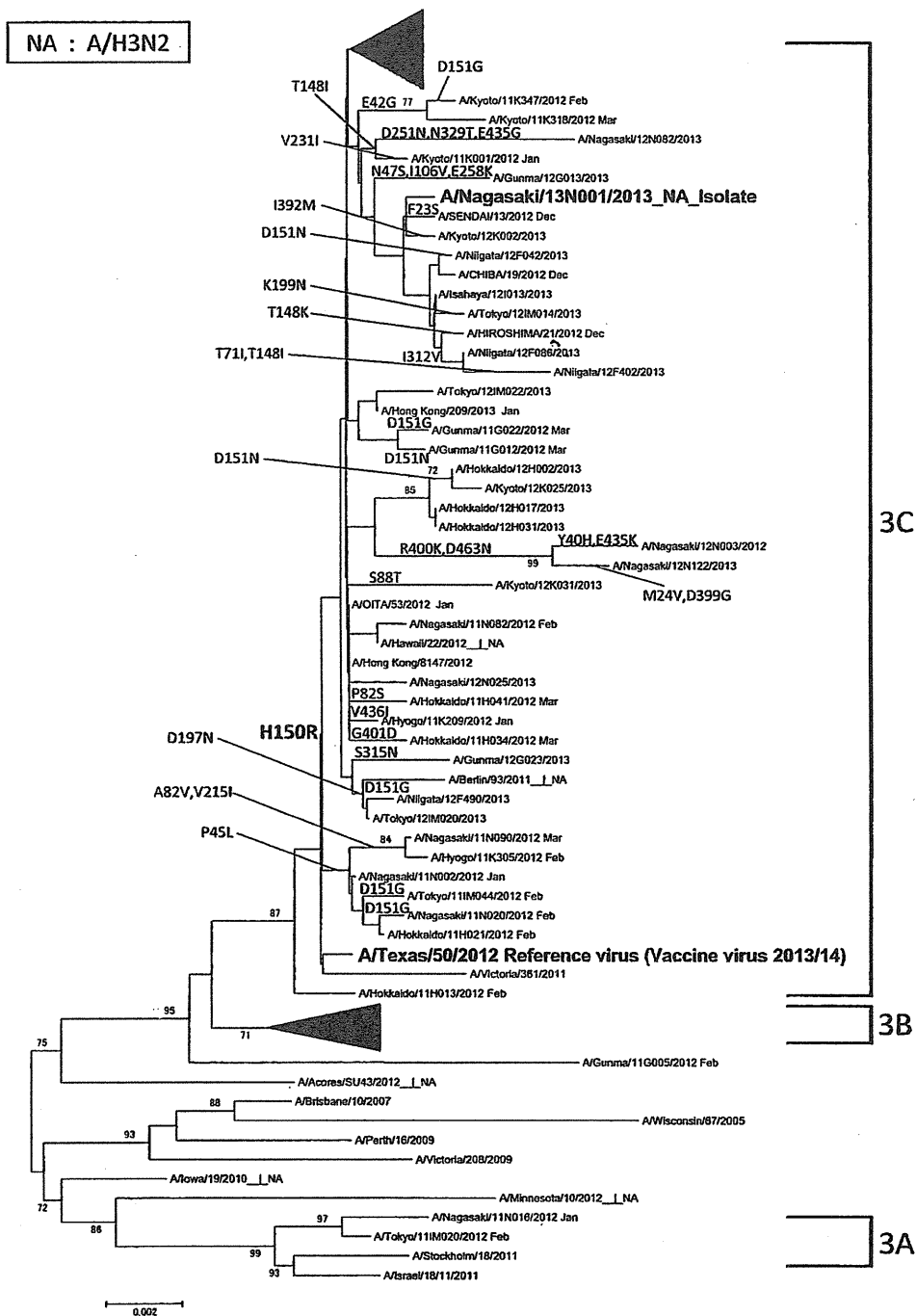


図2. Phylogenetic analysis of influenza H3N2 NA gene
 アミノ酸変異はA/Texas/50/2012と比較したものである

50/2012と同じサブクレード3Cに属し、さらにH150R変異があった(図2)。もともとクレード3C株は150位がアルギニン(R)であるのに対し、A/Texas/50/2012のみヒスチジン(H)に変異しているため、13N001に特異的な変異ではないと考えられる。また、ノイラミニダーゼ阻害薬剤に対して耐性となるアミノ酸変異は

みられなかった^{5,6)}。

なお13N001は、リアルタイムPCRによりM2遺伝子S31N変異によるアマンタジン耐性が確認されている。

昨シーズン(2012/13)の日本ではA/H3N2を主とした流行がみられた⁷⁾。2013年6~8月のオーストラ

リアでは、A/H1N1pdm09とA/H3N2の混合流行がみられ、今のところA/H1N1pdm09がやや優勢であるものの、地域差が存在する⁹⁾。オーストラリアの状況より、2013/14シーズンの日本においてもA/H1N1pdm09とA/H3N2の混合流行となる可能性がある。また、季節外れの夏季に検出されたウイルス株が今冬流行する可能性もあるため、今後の発生動向を注視する必要がある。

謝辞：今回の株の報告において、適切なアドバイスをご教授いただきました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の藤崎誠一郎先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) IASR 33: 288-294, 2012
- 2) Both GW, *et al.*, J Virol 48 (1): 52, 1983
- 3) Underwood FA, J Gen Virol 62: 153-169, 1982
- 4) Dapat IC, *et al.*, PLoS One: e36455, 2012
- 5) Samon M, Antiviral Res 98 (2): 174-185, 2013
- 6) McKimm-Breschkin JL, Influenza and Other Respiratory Viruses 7 (Suppl. 1): 25-26, 2012
- 7) IASR「インフルエンザウイルス分離・検出速報 2012/13シーズン」
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>
- 8) Australian Influenza Surveillance Report, No.4, 2013, reporting period: 20 July to 2 August 2013
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm>

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

日比野亮信 近藤大貴 Clyde Dapat

Isolde C Dapat 佐藤康平 八神 鍊

菖蒲川由郷 齋藤玲子

長崎県長崎市

田上病院 黒木麗喜

まさき内科呼吸器クリニック 真崎宏則

<特集関連情報>

中国における鳥インフルエンザA(H7N9) ウイルス感染症の発生

WHOの発表では、2013年10月24日現在、中国本土および台湾から137例の症例が報告されており、うち45例が死亡、4例が入院中で、88例が退院している。年齢・性別が判明した131例では年齢中央値は61歳(4歳~91歳)、性別は女性が31%(40人)であった。

現在報告されている初発例の発症日は2013年2月19日であり、3月中旬までは散發的に、3月下旬~4月中旬までは継続して症例の発症が報告された。4月下旬からは症例の報告が減少し、5月21日以降しばらく発症はなかったが、7月に入って2例の発症があった。7

月27日発症の症例の後途絶えていたが、10月に入って新たに10月7日および10月16日発症の2例が報告されている(次ページ図)。

中国本土では、症例は上海市から1例目が報告された後、3月には浙江省、江蘇省、安徽省、4月には河南省、北京市、湖南省、山東省、福建省、江西省からそれぞれの発症が報告され、7月に入って新たに河北省と広東省で1例ずつ、10月に入って浙江省で2例の発症が報告された。現時点で報告地域は2市10省となっている。症例は、浙江省(48例)、上海市(34例)、江蘇省(27例)で多く報告されている。台湾からの症例は、4月に報告された1例で、江蘇省に滞在し、上海を経て帰国した後3日目に発症した。

症例の多くが少なくとも一つの併存症を持っており、発熱と咳が最もよく認められた症状であり、両側性のすりガラス状陰影と浸潤影が最もよくみられた所見であった。確定例の大半は肺炎に罹患し、その70%が急性呼吸促進症候群(ARDS)を発症していた。一方では、軽症から中等症の症例が病院定点サーベイランスで検出されていることから、重症例として検出された確定例は、中国国内での全症例のうちの氷山の一角であることが推察されている。ほとんどの症例が抗ウイルス剤の投与を受けていたが、発症後7日目(中央値)に開始されていた。ウイルスの検出は下気道検体からのほうが、鼻咽頭スワブより感度が良いことが指摘されている。

症例130例のうち、75%の症例に発症日前14日以内の家禽との接触歴があり、また鳥への曝露から発症までの推定潜伏期の中央値は3.1日(95%信頼区間:2.6-3.6)であった。浙江省で2013年4~5月に実施された鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス(以下H7N9ウイルス)に対する血清HI抗体価の調査において、一般の健康人ではほとんどが抗体陰性であったが、家禽市場で働く健康人6%(25/396)に抗体陽性者が認められ、家禽市場の従業者で不顕性感染が起きていることが示唆されている。確定例に対する接触者調査からはいくつかの家族内クラスターにおいて、限定的なヒト-ヒト感染が確認されており、その曝露から発症まで潜伏期は6~7日であった。

一方、周囲の養鶏場や農場のニワトリ約4万羽が調べられたが、すべてH7N9ウイルス感染は陰性であり、また患者発生地域でも、一部の鳥市場の46羽に感染が確認されたのみである。また、多数のブタが調査されたが、陽性例はみつかっていない。したがって、ヒトへの感染源としてニワトリが疑われているものの、H7N9ウイルスの中間宿主動物やヒトへの伝播経路は不明である。5月初めに流行地域の鳥市場を閉鎖した後には、新たな患者発生は大幅に減少しているが、感染源と推定されるニワトリを処分した効果なのか、夏季に向かいインフルエンザの活動が低下する季節的要

B型インフルエンザワクチン株の選定方法に関する研究

分担研究者 今井 正樹 岩手大学農学部共同獣医学科・准教授

研究要旨： 現行のインフルエンザワクチンは、孵化鶏卵で増やしたウイルスから製造されている。しかしB型ウイルスの場合、孵化鶏卵で増殖させると、そのヘマグルチニン（HA）蛋白質の糖鎖が欠失し、これによって元の流行株から抗原性が変化することがわかっている。本研究では、孵化鶏卵で長期間継代しても抗原性が変化しないワクチン製造用B型ウイルス株を作出する技術の開発を目指した。HAの141番目のアミノ酸をグルタミンからアルギニンに置換したB型ウイルスは、孵化鶏卵で増やしてもHAの糖鎖付加部位が維持されることが報告されている。そこで今回は、この変異がHAの糖鎖付加部位の維持に関わるのかどうかを明らかにするために、変異HA蛋白質を発現するB型ウイルスを作出し、その性状を解析した。変異ウイルスを孵化鶏卵で10代継代したところ、このウイルスのHAは、継代6代目か7代目で糖鎖が欠失することがわかった。今後は、孵化鶏卵で10代継代しても糖鎖付加部位が安定的に維持されるよう、別の変異をHA蛋白質に導入する予定である。

A. 研究目的

現行の季節性インフルエンザワクチンは、孵化鶏卵で増やしたウイルスから製造されている。しかし、季節性ウイルスの流行株を孵化鶏卵で継代すると、その卵馴化株は、元の流行株からは抗原性が大きく変化することが明らかにされている。B型インフルエンザウイルスの場合、孵化鶏卵に馴化させるとヘマグルチニン（HA）蛋白質の糖鎖結合部位（196番目または197番目のアスパラギン（N））に変異が入り、これによって糖鎖が欠失して抗原性が変化することが示されている。したがって、このような卵馴化株から製造されたB型ワクチンで誘導された中和抗体は、流行株との交叉反応性が低いと考えられている。

本研究では、より有効なB型インフルエンザワクチンを開発するために、孵化鶏卵で分離・継代してもHAの糖鎖が欠損せず元の抗原性が保持されているB型ワクチン製造用株の開発を目指した。

B. 研究方法

(1)組換えB型インフルエンザウイルスの作出と孵化鶏卵での継代：2009/2010インフルエンザシーズンにワクチン株に選定されたB/Victoria系統のB/Brisbane/60/2008株から

197番目のアミノ酸に糖鎖付加部位をもつHA遺伝子とNA遺伝子をクローニングした。リバーシジェネティクス法を用いて、HAとNA遺伝子がB/Brisbane/60/2008由来で、残りの遺伝子がB/Yamagata/1/73株由来のリアソータントウイルス(Bris/Yamaウイルス)を作製した。同様に、2012/2013シーズンにワクチン株に選定されたB/Yamagata系統のB/Wisconsin/1/2010株から196番目のアミノ酸に糖鎖付加部位をもつHA遺伝子とNA遺伝子をクローニングし、リアソータントウイルス(WI/Yamaウイルス)を作出した。これらのリアソータントウイルスは、10代目まで孵化鶏卵で継代して、継代毎に回収したウイルスのHA遺伝子の塩基配列を決定した。

C. 研究結果と考察

B型ウイルスHA蛋白質の196番目あるいは197番目のアミノ酸に糖鎖が付加されるためには、そのアミノ酸がアスパラギン（N）であることが必須である。Bris/Yamaウイルスを孵化鶏卵で継代したところ、そのHAは継代1代目で、197番目のアミノ酸がNからアスパラギン酸(D)、グリシン（G）またはセリン（S）に変異して、糖鎖欠損型に変化することがわかった（表1）。同様に、WI/YamaウイルスのHAも継代1代目で糖鎖欠損型に変化した（表2；196

番目のアミノ酸がNからSに変異)。

HA蛋白質の141番目のアミノ酸をGからアルギニン(R)に置換したB型ウイルスは、孵化鶏卵で増殖させてもHA蛋白質の糖鎖付加部位が保持されることが示された(Chen et al., Vaccine 2008)。そこで、この変異が糖鎖付加部位の維持に関わるかどうかを明らかにするために、変異HA蛋白質を発現するリアソータントウイルス(G141R-Bris/YamaウイルスとG141R-WI/Yamaウイルス)を作出し、このウイルスを孵化鶏卵で長期間継代した。G141R-Bris/Yamaウイルスを孵化鶏卵で10代継代したところ、この変異ウイルスのHAは、6代目で糖鎖欠損型に変化することがわかった(表1;197番目のアミノ酸がNからDに変異)。一方、G141R-WI/YamaウイルスのHAは、継代7代目で糖鎖欠損型に変化した(表2;196番目のアミノ酸がNからDに変異)。

限られた数量の孵化鶏卵から一定のワクチン量を生産供給するには、孵化鶏卵で効率よく増えるウイルス株が必要である。この株を開発するためには、少なくとも10代程度孵化鶏卵で継代することが必須である。しかしB型ウイルスの場合、孵化鶏卵に馴化させるとHAの糖鎖が欠失し、これによって元の流行株からは抗原性が大きく変化する。本研究で作出した変異HA(141番目のアミノ酸をGからR)を発現するB型ウイルスは、継代6代目か7代目でHAの糖鎖が欠失することがわかった。今後は、141番目のアミノ酸変異に加えて別の変異をHA遺伝子に導入したウイルスを作出し、この変異ウイルスが孵化鶏卵による長期継代後も糖鎖付加部位を安定的に維持するのかどうかを検討する予定である。

D. 結論

HAの141番目のアミノ酸に変異を導入したB型ウイルスを作出し、孵化鶏卵で10代継代した。その結果、この変異ウイルスのHAは、継代6代目か7代目で糖鎖が欠失することがわかった。今後は、別の変異をHA遺伝子に導入して、この変異が糖鎖付加部位の維持に寄与するのかがどうかを検討する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

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., de Vries, R.P., Shichinohe, S., Okamatsu, M., Tamura, T., Tomita, Y., Fujimoto, N., Goto, K., Katsura, H., Kawakami, E., Ishikawa, I., Watanabe, S., Ito, M., Sakai-Tagawa, Y., Sugita, Y., Uraki, R., Yamaji, R., Einfeld, A.J., 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.

Yang, T., Kataoka, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Kishida, N., Shirakura, M., Imai M., Asanuma, H., Takeda, N., Wakita, T., Li, T.: Characterization of self-assembled virus-like particles of ferret hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses. *J. Gen. Virol.* 94:2647-2656, 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.* 66:549-551, 2013

Wilker, P. R., Dinis, J. M., Starrett, G., Imai, M., Hatta, M., Nelson, C. W., O'Connor, D.H., Hughes, A.L., Neumann, G., Kawaoka, Y., Friedrich, T.C.: Selection on haemagglutinin imposes a bottleneck during mammalian transmission of reassortant H5N1 influenza viruses. *Nat. Commun.* 4:2636, 2013

Imai, M., Herfst, S., Sorrell, E.M., Schrauwen, E.J., Linster, M., De Graaf, M., Fouchier, R.A., Kawaoka, Y.: Transmission of influenza A/H5N1 viruses in mammals. *Virus Res.* 178:15-20, 2013

2. 学会発表

今井正樹 中国で発生した鳥インフルエンザ A(H7N9)について 第47回日本ウイルス学会北海道支部会夏季シンポジウム、北海道奈井江町、7月(2013)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 孵化鶏卵で継代したリアソータントウイルスのHA蛋白質の197番目のアミノ酸

ウイルス	孵化鶏卵での継代歴						
	1代目	2代目	3代目	6代目	7代目	8代目	10代目
Bris/Yamaウイルス(野生株)	D/N/G/S ¹	D/N/G/S					
G141R-Bris/Yamaウイルス(変異株)	N	N	N	N/D ²	N/D	D/N	D

¹アスパラギン(N)、アスパラギン酸(D)、グリシン(G)、セリン(S)の4つのアミノ酸の混合を示す。

²アスパラギン(N)とアスパラギン酸(D)の2つのアミノ酸の混合を示す。

表2 孵化鶏卵で継代したリアソータントウイルスのHA蛋白質の196番目のアミノ酸

ウイルス	孵化鶏卵での継代歴						
	1代目	2代目	3代目	6代目	7代目	8代目	10代目
WI/Yamaウイルス(野生株)	N/S ¹	N/S					
G141R-WI/Yamaウイルス(変異株)	N	N	N	N	N/D ²	N/D	N/D

¹アスパラギン(N)とセリン(S)の2つのアミノ酸の混合を示す。

²アスパラギン(N)とアスパラギン酸(D)の2つのアミノ酸の混合を示す。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y.	Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans.	Nature	Jul 10		2013
Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T	Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan	Influenza Other Respi Viruse	Jun 8		2013
Ainai A, Tamura SI, Suzuki T, van Riet 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	Hum Vaccin Immunother.	9(9)		2013

Dwyer D, Barr I, Hurt A, Kelso A, Reading P, Sullivan S, Buchy P, Hongjie YuH, Zheng J, Shu Y, Wang D, Lam, Aguinon A, Oliva RQ, Odagiri T, Tashiro M, Verasahib K, Yusof MA, Nymadawa P, Alexander B, Gourinat AC, Grangeon JP, Jennings L, Huang S, Horwood, Lucero PM, Roque V Jr, Suy LL, Cardon P, Tandoc III A, Olveda RM, Kang C, Park YJ, Cutter J, Lin R, Low C, Mai LTQ, Balish A, Kile J, Mei S, McFarland J, Moen A, Olsen S, Samaan G, Xu X, Chea N, Diorditsa S, Feldon K, Fox K, Jamsran M, Konings F, Lewis HC, McPherson M, Nilles E, Olowokure B, Partridge J	Seasonal influenza vaccine policies, recommendations and use in the World Health Organization's Western Pacific Region	Western Pacific Global Influenza Surveillance and Response System	4 (3)		2013
Kishida N, Imai M, Xu H, Taya K, Fujisaki S, Takashita E, Tashiro M and Odagiri T	Seroprevalence of a novel influenza A (H3N2) variant viruses in the Japanese population	Jpn.J.Infect.Dis	66	549-551	2013
E Takashita, M Ejima, R Itoh, M Miura, A Ohnishi, H Nishimura, T Odagiri, M Tashiro	A community cluster of influenza a(h1n1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in japan, november to december 2013	Eurosurveillance	19(1)		2014
Nobuhiro Takemae, Tung Nguyen, Long Thanh Ngo, Yasuaki Hiromoto, Yuko Uchida, Vu Phong Pham, Tsutomu Kageyama, Shizuko Kasuo, Shinichi Shimada, Yasutaka Yamashita, Kaoru Goto, Hung Vo Van, Do Thi Hoa, Tsuyoshi Hayashi, Aya Matsuu, Takehiko Saito	Antigenic variation of H1N1, H1N2 and H3N2 swine influenza viruses in Japan and Vietnam	Archives of Virology	158(4)	859-876	2013
Tsutomu Kageyama, Seichi Fujisaki, Emi Takashita, Hong Xu, Shinya Yamada, Yuko Uchida, Gabriele Neumann, Takehiko Saito, Yoshihiro Kawaka, Masato Tashiro	Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013	Euro Surveill	18(15)	20459	2013

Miho Kobayashi, Ikuyo Takayama, Tsutomu Kagayama, Hiroyuki Tsukagoshi, Mika Saitoh, Taisei Ishioka, Yoko Yokota, Hirokazu Kimura, Masato Tashiro, Kunihisa Kozawa.	. Novel Reassortant Influenza A(H1N2) Virus Derived from A(H1N1)pdm09 Viruses Isolated from Swine, Japan, 2012	Emerg Infect Dis.	19(12)	1972-1974,	2013
Yang, T., Kataoka, M., Ami, Y., Suzuki, Y., Kishida, N., Shirakura, M., Imai M., Asanuma, H., Takeda, N., Wakita, T., Li, T.	Characterization of self-assembled virus-like particles of ferret hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses.	J. Gen. Virol.	94	2647-2656	2013
Wilker, P. R., Dinis, J. M., Starrett, G., Imai, M., Hatta, M., Nelson, C. W., O'Connor, D.H., Hughes, A.L., Neumann, G., Kawaoka, Y., Friedrich, T.C	Selection on haemagglutinin imposes a bottleneck during mammalian transmission of reassortant H5N1 influenza viruses	Nat. Commun	4	2636	2013
Imai, M., Herfst, S., Sorrell, E.M., Schrauwen, E. J., Linster, M., De Graaf, M., Fouchier, R.A., Kawaoka, Y	Transmission of influenza A/H5N1 viruses in mammals.	Virus Res	178	15-20	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 away from the active site of influenza B virus neuraminidase reduces susceptibility to neuraminidase inhibitor drugs.	J Infect Chemother	19	891-895	2013
R.Uraki, M.Kiso, K.Iwatsuki-Horimoto, S.Fukuyama, E.Takashita, M.Ozawa and Y.Kawaoka	Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013	Euro surveillance	18	7874-7881	2013
N.Kishida, M.Imai, H.Xu, K.Taya, S.Fujisaki, E.Takashita, M.Tashiro and T.Odagiri.	Seroprevalence of a novel influenza A (H3N2) variant virus in the Japanese population.	Japanese journal of infectious diseases	66	549-551	2013

小田切孝人、田代真人	中国でヒトに感染した鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルスの性状、検査系の開発およびワクチン開発とその問題点	ウイルス	63(2)	233-240	2013
駒込理佳、三好正浩、長野秀樹、岡野素彦	北海道におけるインフルエンザウイルスの流行状況—2012/13シーズン—	北海道立衛生研究所報	64		2013
川上千春、百木智子、七種美和子、宇宿秀三、森田昌弘、水野哲宏	横浜市におけるインフルエンザの流行(2012年9月～2013年5月)	横浜市衛生研究所報	52	69-75	2013
吉富秀亮・石橋哲也・中村朋史・世良暢之	2012/13シーズンに分離されたインフルエンザウイルスの抗原性及び系統解析	福岡県保健環境研究所報	40	90-93	2013
安井善宏、尾内彩乃、中村範子、小林慎一、山下照夫、皆川洋子	愛知県で2013/14シーズンに初めて分離されたB型インフルエンザウイルス(Victoria系統)の性状	病原微生物検出情報	34(12)	376-377	2013
岸田典子、徐紅、高下恵美、藤崎誠一郎、今井正樹、伊東玲子、佐藤彩、土井輝子、江島美穂、金南希、菅原裕美、小田切孝人、田代真人、全国地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ	国内インフルエンザ流行株の抗原性解析および薬剤体制株の検出状況(途中経過)	病原微生物検出情報	34(5)	141-142	2013
岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、徐紅、土井輝子、伊東玲子、佐藤彩、菅原裕美、江島美穂、金南希、三浦舞、今井正樹、小田切孝人、田代真人、小口晃央、大下龍蔵、藤田信之、全国地方衛生研究所インフルエンザ株サーベイランスグループ	2012/13シーズンのインフルエンザ分離株の解析	病原微生物検出情報	34(11)	328-334	2013
日比野亮信、近藤大貴、Clyde Dapat Isolate Dapat、佐藤康平、八神鍊、菖蒲川由郷、齋藤玲子、黒木麗喜、真崎宏則。	2012/13シーズン夏季に長崎で採取されたA/H3N2インフルエンザウイルスのシーケンス解析結果の報告	病原体検出情報(IASR)	34(11)	339-342	2013

