

いる。このサイトカインストームを誘導する大元のウイルス因子とその特性が判明すれば、計算科学を用いた病原性予測が可能になると考えている。

E. 結論

計算科学を株サーベイランスの強化に活用する新しい方法論を研究し、未報告の変異株の感染伝播能の予測、及び動物由来の新型株のヒト伝播能力を高める二次変異の予測を行った。その後のサーベイランスの結果は予測結果を支持した。この手法は適用範囲と迅速性に優れる。既存の方法では解析不可能な案件の解析に有効であり、株サーベイランスを強化する新しい技術として今後の発展が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表 ○ : IFV, 無印 : 計算科学

- 1) ○Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of a large outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir in the 2103–14 influenza season in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (in press)
- 2) Kuroda M, Niwa S, Sekizuka T, Tsukagoshi H, Yokoyama M, Ryo A, Sato H, Kiyota N, Noda M, Kozawa K, Shirabe K, Kusaka T, Shimojo N, Hasegawa S, Sugai K, Obuchi M, Tashiro M, Oishi K, Ishii H, Kimura

H. Molecular evolution of the VP1, VP2, and VP3 genes in human rhinovirus species C. *Sci Rep.* 5:8185, 2015.

- 3) Nomaguchi M, Nakayama EE, Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T, Sato H, Adachi A. Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 α . *Microbes Infect. Microbes Infect.* 16:936-44, 2014.
- 4) Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Yokoyama M, Sato H, Masuda T, Adachi A. Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 pol gene modulate viral replication ability. *J Virol.* 88:4145-60, 2014.
- 5) Burwitz B, Wu H, Reed J, Hammond K, Newman L, Bimber B, Nimiyongskul F, Leon E, Maness N, Friedrich T, Yokoyama M, Sato H, Matano T, O'Connor D, and Sacha J. Tertiary mutations stabilize CD8+ T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus. *J.Virol.* 88:3598-604, 2014.
- 6) Motozono C, Yokoyama M, Sato H, and Ueno T. Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths. *Microbes and*

Infection 16:320-7, 2014.

- 7) Kudoh A, Takahama S, Sawasaki T, Ode H, Yokoyama M, Okayama A, Ishikawa A, Miyakawa K, Matsunaga S, Kimura H, Sugiura W, Sato H, Hirano H, Ohno S, Yamamoto N, Ryo A. The phosphorylation of HIV-1 Gag by atypical protein kinase C facilitates viral infectivity by promoting Vpr incorporation into virions. *Retrovirology*. 11:9, 2014.

2. 学会発表

高下恵美、江島美穂、藤崎誠一郎、横山勝、中村一哉、白倉雅之、菅原裕美、佐藤彩、佐藤裕徳、小田切孝人、全国地方衛生研究所. 2013/14 シーズンにおける NA 阻害剤耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの地域流行. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 2014 年 11 月 10-12 日 (月-水)、横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

成人層および高齢者層に対する 2014-15 年季節性インフルエンザ ワクチン接種後の抗体価反応

研究分担者 齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授

研究協力者

近藤大貴、菖蒲川由郷、日比野亮信、八神錬 新潟大学大学院医歯学総合研究科

尾ヶ井マサヨ

女池南風苑・看護介護科長

樋熊紀男

女池南風苑・施設長

研究要旨

2014-2015 年シーズンの三価インフルエンザワクチン接種前後の成人・高齢者の A(H1N1)pdm09 抗原、A(H3N2)抗原、B(山形)抗原に対する血清抗体価の調査を行った。スタッフ 103 名(平均年齢 43 才)と、高齢入所者 46 名(平均年齢 86 才)のワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集素阻害反応(HI 法)で測定し、ワクチン接種による変化を評価した。成人では A(H1N1)pdm, A(H3N2), B いずれも接種後には 70-90%を超える有意抗体価 (HI 抗体 40 倍以上) の保有率を認め、GMT の値も上昇した。高齢者では接種後に A(H1N1)pdm09 と A(H3N2)は、80%以上の有意抗体価 (HI 抗体 40 倍以上) の保有率を認めたが、B 型は接種後に保有率が 52%に上昇したものの、やや反応が悪い傾向があった。接種後の副反応については、当該施設の約半数が発赤を訴えたが、重篤な全身反応は認められなかった。全体的にみると今シーズンのワクチンは、免疫原性の国際的な評価基準を満たしていた。

さらに、前シーズン (2013-2014) において本人が罹患したと申告したスタッフの 6 名のうち 3 名は、A(H1N1)pdm の接種前の HI 抗体価が 160 倍以上と高く、A(H1N1)pdm に罹患したと推測された。

2015 年 1 月 29 日現在、当教室では全国 6 府県 (北海道、新潟県、群馬県、京都府、長崎県、沖縄) の医療機関からインフルエンザ疑い患者の検体を 331 件採集し、A(H3N2)が 98 件 (98.0%)、A(H1N1)pdm が 2 件 (2.0%)、B 型が 0 件 (0.0%) と、A/H3N2 がほとんど占めた。A(H1N1)pdm 2 件は全て薬剤感受性であった。

A. 研究目的

流行するインフルエンザウイルスは、抗原性や型・亜型が年ごとに変化するため、インフルエンザワクチンと流行するインフルエンザの抗原性が一致しないことがしばしばある。このため、WHO が 1 年ごとに

次のシーズンに流行するウイルス株を予測しその情報をもとに、次のシーズンのインフルエンザのワクチン株が決定される。2014-2015 年シーズンの日本のインフルエンザワクチンは、三価のインフルエンザワクチン、

* A/California/7/2009(H1N1)pdm09

* A/New York/39/2012(H3N2)

* B/Massachusetts/2/2012(山形)

が使用されている。本調査では、高齢者施設のスタッフ(成人)、入所者(高齢者層)に対して、2014-2015 シーズンにおけるワクチン接種前後の抗体価の変化を赤血球凝集素阻害試験(HI 法)で測定し、ワクチン接種による HI 抗体価の変化を評価した。また、スタッフについては、聞き取り調査による前シーズンのインフルエンザの罹患の状況と HI 抗体価との関連性をみた。

さらに、ワクチン接種後の副反応を検討した。

B. 研究方法

新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者に対し、研究についてのインフォームドコンセントを得たうえで、年齢、前シーズンのワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴について聴取した。調査の参加者には、2014 年 11 月にデンカ生研社製の 2014-2015 年シーズン HA インフルエンザワクチン(三価)を用法に基づき皮下接種した。接種前と接種 3-4 週間後の 2 回、血清を採血した。血清は採取後すぐに血清分離し、抗体価検査を行うまで-20℃にて新潟大学で保管した。ワクチン接種前後の抗体価は、赤血球凝集抑制試験(HI)法にて定法にのっとり、モルモット赤血球と、デンカ生研社製の A/H1N1pdm 抗原(A/カリフォルニア/7/2009)、H3N2 抗原(A/ニューヨーク/39/2012)、B 抗原(B/マサチューセッツ/02/201)を用いて測定した。

抗体価の解析は高齢者施設のスタッフを“成人群”とし、高齢者施設の入所者を“高齢者群”として、大きく 2 群に分けて評価した。さらに、スタッフについては、聞き

取り調査による前年度にインフルエンザに罹患した群(罹患群)、と罹患しなかった群に分け、罹患したと答えた群で、罹患したと答えた型と、今回測定した HI 抗体価を比較した。

接種後 48 時間以内の副反応について自己申告(入所者の場合はスタッフの観察による)にて、「発疹、発赤、腫れ、痛み、その他(全身症状)」の有無を報告してもらい、スタッフ群と入所者群で副反応症状を訴えたものの割合を検討した。

(倫理面への配慮)

患者・協力者には十分な説明を行い書式にて署名にて了解を得た。なお本調査は新潟大学医学部倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

成人群のペア血清は 103 件、高齢者群のペア血清は 46 件採取された。成人群の平均年齢は 43.2±11.7 歳、高齢者群の平均年齢は 86.4±8.2 歳であった(表 1)。

40 倍以上の抗体価保有率は、成人群で A/California/7/2009 接種前 85.4%、接種後 98.1%、A/New York/39/2012 接種前 85.4%、接種後 96.1%、B/Massachusetts /2/2012 接種前 74.8%、接種後 78.6%であり、3 種の抗原共に前値から国際基準の 70%を超していた(表 1、図 1)。

一方、高齢者では A/California/7/2009 接種前 80.4%、接種後 89.1%、A/New York/39/2012 接種前 71.7%、接種後 91.3%、B/Massachusetts/2/2012 接種前 39.1%、接種後 52.2%であり、A/H1N1psm09 と A/H3N2 は前値も高く接種後の抗体価も国際基準の 60%を超していた。しかしながら、B 型は結果的に 52%に保有率が上昇したものの国際基準の 60%にはわずかに及ばなか

った。

成人群のワクチン接種前後のHI抗体価の幾何平均 (GMT) については、A/California/7/2009 接種前 94.0、接種後 146.6、A/New York/39/2012 接種前 68.1、接種後 130.7、B/ Massachusetts/2/2012 接種前 43.7、接種後 51.3 であった (表 1, 図 1)。

Mean fold increase は、A/California/7/2009 2.0、A/New York/39/2012 2.5、B/Massachusetts/2/2012 1.2 と、国際基準 (成人層 mean fold increase >2.5) の値と比べるとやや低めであったが、3種の抗原とも接種前が高かったため、接種後は抗体価の上昇が頭打ちになったと推察される。

一方、高齢者の HI 抗体価の幾何平均は、A/California/7/2009 接種前 80.0、接種後 116.6、A/New York/39/2012 接種前 47.2、接種後 98.8、B/ Massachusetts/2/2012 接種前 22.2、接種後 35.5 であった。

Mean fold increase は、A/California/7/2009 1.8、A/New York/39/2012 2.8、B/Massachusetts/2/2012 2.1 であった。A(H3N2) と B 型では、国際基準 (高齢者 mean fold increase >2.0) を満たす良好な反応であった。その一方、A(H1N1)pdm09 は、接種前の値が高かったため、接種後の反応が国際基準に及ばなかったと考えられる。

接種後の反応を、抗体価応答率 (抗体価 4 倍以上の上昇率) で評価すると、成人群では、A/California/7/2009 で 13.6%、A/New York/39/2012 で 20.4%、B/Massachusetts/2/2012 で 1.0% であった (表 1)。高齢者群では A/California/7/2009 で 15.2%、A/New York/39/2012 で 28.3%、B/Massachusetts/2/2012 で 10.9% と数値上、高齢者群のほうが反応は良い傾向にあったが、mean fold

increase と同様、成人層は高齢者層より接種前の HI 抗体価が高い為、抗体価反応率が低くなったと考えられる。

次に、成人群で、前シーズン (2013-2014) にインフルエンザに罹患したと申告した 6 名 (罹患群) の HI 抗体価を解析した (表 2)。自己申告で A 型に罹患したと申告した 2 名のうち 1 名 (No.1) は A/California/7/2009 の接種前抗体価が 320 倍と高かったが、もう 1 名は A/California/7/2009 と A/New York/39/2012 の HI 抗体価が、共に 80 倍でどちらに罹患したのか判断できなかった。一方、不明と答えた 2 名は A/California/7/2009 の抗体価が 160 倍以上と高く、先シーズンは H1N1pdm09 に罹患したと考えられた。B 型に罹患したと答えた 2 名 (No.4, 6) は両名とも HI 抗体価が 40 倍と上昇は認めなかった

ワクチン接種後の副反応について、成人 103 名と高齢者 46 名で比較したところ、最も多い副反応は成人層、高齢者共に局所の発赤でそれぞれ 49.5%、28.3% であった (表 3)。次に多いのが局所の腫れで、成人で 35.0%、高齢者で 4.3% であった。成人では局所の痛みが 31.1% についても割合が高かった。その他、全身的な重度の副反応は認められなかった。

[追加情報]

2014-15 年シーズンの新潟大学国際保健学分野におけるインフルエンザ検出状況

新潟大学国際保健学分野では、全国 6 道府県 (北海道、新潟県、群馬県、京都府、長崎県、沖縄県) の医療機関と連携し、インフルエンザの調査を行っている。2015 年 1 月 29 日現在では、インフルエンザ疑いの患者を、迅速診断キットでスクリーニングし、同意を得たのちに鼻腔・咽頭検体を 331 件

採取した。採取した臨床検体または MDCK 培養株から RNA を抽出し、cDNA を合成したのちに、Real-Time PCR (サイクリングプローブ法)にて A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B 型山形系統、B 型ビクトリア系統を判別した。

結果は A(H3N2)が 98 件(98.0%)、A(H1N1)pdm09 が 2 件(2.0%)と、ほぼ A(H3N2)のみの検出結果であった。A(H1N1)pdm 2 件は全て薬剤感受性であった。B 型はキット陽性が 1 例あったが、現在当教室で検査中である(表 4)。

D. 考察

成人群では、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B いずれに対してもワクチン接種後に 40 倍以上の HI 抗体保有率は 70-90%を超え、インフルエンザの罹患が予防できる可能性が高い。しかし 3 種類の抗原ともに接種前からすでに抗体保有率が高かったことも影響していると考えられる。該当施設ではほとんどのスタッフがワクチンを接種しており、接種前から抗体を保有していたことが原因と考えられる。

高齢者群においては、A/H1N1pdm09、A/H3N2 に対して、接種後 80-90%の高い HI 抗体保有率を認めたが、B 型では接種前 39.1%と低く、接種後も 52.2%とやや低めであり、高齢者層で B 型の抗体保有率が低い傾向は前年度の結果と変らなかった。B 型は、A 型に比べてなぜ HI 抗体価が低いのか疑問が残る。昨シーズンに B 型に罹患したと自己申告したスタッフの HI 抗体価前値も低めであったこともあわせ、HI 抗体で現在のワクチン株に対する免疫原性を正しく評価できているかわからず、今後検討すべきと考えられる。しかしながら、全体的にみると今シーズンのワクチンは、免疫原

性の国際的な評価基準を満たしていた。流行株の抗原性が一致すればワクチンによる一定程度の感染回避が見込まれる。

副反応については、約半数が局所の発赤を報告したが、その割合は例年とほぼ同様であり、かつ重篤な副反応はみとめられなかった。このため、インフルエンザワクチンは安全に接種できると言える。

当教室が行っている 2014-2015 年シーズンのインフルエンザ調査によると、全国的に A(H3N2)の流行がみられる。国立感染症研究所の発表でも全国的に A(H3N2)が優勢である。また、今シーズンの A(H1N1)pdm09 はオセルタミビル感受性であり、NA 蛋白は H275 である。昨シーズンにみられたオセルタミビル耐性株は検出されていない。

E. 結論

2014-2015 年シーズンのワクチン接種後、成人、高齢者共におおむね良好なワクチン効果が得られた。重篤な副反応はみられなかった。インフルエンザは毎年流行株が異なるため、今後もワクチン接種が必要である。調査を行った情報は、次のシーズンのワクチン株の選定のために有益であるため、今後も調査の継続が必要である。

謝辞：調査にご協力いただいた女池南風苑スタッフの方々に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 齋藤玲子、近藤大貴、日比野亮信、八神錬、菖蒲川由郷 抗インフルエンザ薬の現状と展望 化学療法の領域. 30 巻 12 号 96-102 頁, 2014 年
 - 2) 齋藤玲子、近藤大貴、日比野亮信、八

神錬、菖蒲川由郷 抗インフルエンザ
薬の耐性とその対策 医薬ジャーナル
50 巻 10 号 101-105 頁, 2014 年

2. 学会発表

- 1) 近藤 大貴、日比野亮信、八神錬、菖蒲川由郷 Clyde Dapat、川島崇、木村眞司、佐藤勇、真崎宏則、西藤岳彦、竹前喜洋、鈴木宏、齋藤玲子. 2013-14 年シーズンに本邦で検出されたインフルエンザ A (H1N1) pdm09 H275Y 変異株 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 2014 年 11 月 神奈川県横浜市
- 2) 齋藤 玲子 ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルス 第 63 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会 2014 年 10 月 東京都

G. 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. 2014-2015 年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

Titer of A/California/7/2009(H1N1) responses after influenza vaccine									
Facilities	Object person	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increasing HA titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=103	43.2±11.7	94.0	146.6	2.0	85.4	98.1	13.6
	User	N=46	86.4±8.2	80.0	116.6	1.8	80.4	89.1	15.2

Titer of A/New York/39/2012(H3N2) responses after influenza vaccine									
Facilities	Object person	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increasing HA titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=103	43.2±11.7	68.1	130.7	2.5	85.4	96.1	20.4
	User	N=46	86.4±8.2	47.2	98.8	2.8	71.7	91.3	28.3

Titer of B/Massachusetts/2/2012(Yamagata) responses after influenza vaccine									
Facilities	Object person	Number	Age	GMT			Proportion of subjects protected (%)		Rate of 4 times increasing HA titer
				Pre	Post	Mean fold increase	Pre	Post	
Meikenannhuenn	Staff	N=103	43.2±11.7	43.7	51.3	1.2	74.8	78.6	1.0
	User	N=46	86.4±8.2	22.2	35.5	2.1	39.1	52.2	10.9

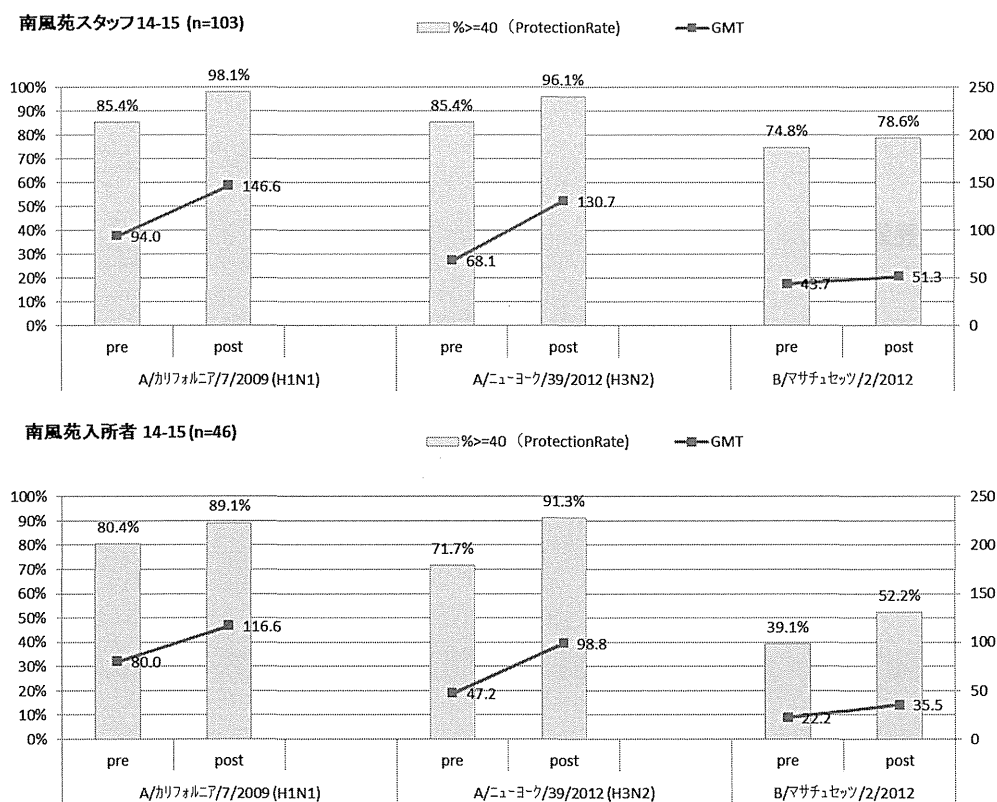


図 1. 成人層（スタッフ）と高齢者層（入所者）のワクチン接種前後の HI 抗体価の推移（40 倍以上の抗体価保有率%と、抗体価幾何平均 GMT）

表 2. 昨シーズンにインフルエンザ罹患ありと回答したスタッフの HI 抗体価(n=6)

番号	自己申告インフルエンザ罹患	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)		A/ニューヨーク/39/2012 (H3N2)		B/マサチューセッツ/2/2012 (山形系)	
		pre	post	pre	post	pre	post
1	A	320	640	20	80	80	80
2	不明	640	640	160	320	40	40
3	A	80	160	80	160	40	80
4	B	40	40	10	20	40	40
5	不明	160	320	20	80	40	80
6	B	40	40	160	320	40	40

表 3. インフルエンザワクチン接種後の副反応 (複数回答)

	発疹	発赤	腫れ	痛み	その他
スタッフ(n=103)	3	51	36	32	7
	2.9%	49.5%	35.0%	31.1%	6.8%
入所者(n=46)	0	13	2	0	0
	0.0%	28.3%	4.3%	0.0%	0.0%
全体(n=149)	3	64	38	32	7
	2.0%	43.0%	25.5%	21.5%	4.7%

表 4. 2014-15 年シーズン新潟大学におけるインフルエンザ検出状況 (2015 年 1 月 29 日現在)

地域	初診時臨床検体	迅速診断キット結果				分離株						陰性	検査中	
		A	B	陰性		A/H1N1 pdm09 (%)	H275Y (%)	A/H3N2 (%)	B Victoria (%)	B Yamagata (%)	A+B (%)			合計
北海道	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新潟	235	170	0	65	1	0	47	0	0	0	48	2	185	
群馬	13	12	0	1	0	0	12	0	0	0	12	0	1	
京都	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	
長崎	72	71	1	0	0	0	29	0	0	0	29	1	42	
沖縄	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
合計	331	261	1	66	2	0	98	0	0	0	100	3	228	

培養細胞で増殖性を高めるマーカー遺伝子の特定に関する研究

研究分担者 今井 正樹 岩手大学農学部共同獣医学科・准教授

研究要旨

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）は、そのウイルスのレセプターである糖鎖からシアル酸を切り離す作用を持つ酵素である。A/H3N2 亜型季節性インフルエンザウイルスの NA 蛋白質の 151 番目にアミノ酸変異を導入すると、その酵素活性が低下することが報告されている。本研究では、NA の酵素活性がインフルエンザウイルスのヒト気道上皮における増殖にとって必須であるのか否かを明らかにするために、NA の 151 番目のアミノ酸に変異を導入した A/H3N2 ウイルスを作成し、その変異ウイルスのヒト気道上皮細胞における増殖能を解析した。その結果、変異ウイルスは野生株よりもヒト気道上皮細胞における増殖能が著しく劣っていることがわかった。このことは、A/H3N2 ウイルスがヒト気道上皮細胞で効率良く増殖するには、NA の酵素活性が必須であることを示している。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスは宿主細胞表面上に存在するシアル酸を含む糖鎖をレセプターとして認識する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）は、ウイルスが細胞表面から出芽する際、糖鎖からシアル酸を切断してウイルス粒子を細胞外へ遊離させる働きをもつ酵素である。最近、イヌ腎臓由来の Madin-Darby canine kidney (MDCK)細胞を用いて A/H3N2 亜型季節性インフルエンザウイルスを分離・継代すると NA の 151 番目のアスパラギン酸（Asp）に変異が入り、これによって NA の酵素活性が低下することが報告された。この成績は、NA の酵素活性が MDCK 細胞における H3N2 ウイルスの増殖にとって必須でないことを示唆している。一方、実際の季節性インフルエンザウイルスの感染の場であるヒト呼吸器上皮細胞において、NA の酵素活性がウイルス増殖にとって必須で

あるのか否かは明らかにされていない。

本研究では、インフルエンザウイルスの増殖における NA の酵素活性の役割を明らかにするために、NA の 151 番目のアミノ酸に変異を導入した H3N2 ウイルスを作成し、その変異ウイルスのヒト気道培養細胞における増殖性状を解析した。

B. 研究方法

- (1) 分化したヒト気管／気管支上皮細胞：
市販のヒト気管あるいは気管支上皮細胞を *in vivo* のヒト気道と同様の形態になるように、分化誘導剤存在下、気相-液相境界面で1ヶ月間培養した。
- (2) A/H3N2 インフルエンザウイルス：
平成 24 年度（2012/13 シーズン）にインフルエンザワクチン株として選定された A/Victoria/361/2011(H3N2;Vic361)を用いた。

C. 研究結果と考察

MDCK 細胞で分離・継代した Vic361 株の NA 遺伝子の塩基配列を決定し NA のアミノ酸配列を推定したところ、151 番目のアミノ酸残基において野生型 (Asp) と変異型[アスパラギン (Asn) またはグリシン (Gly)]が混在していることがわかった。

リバーズジェネティクス法を用いて、NA 蛋白質 151 番目の Asp を Asn または Gly に置換した 2 種類の変異株を作出し、それら変異株のヒト気管/気管支上皮細胞細胞における増殖能を調べた。その結果、これら変異株は野生株と比較して、ヒト気管/気管支上皮細胞細胞における増殖速度が著しく低下していた。このことは、季節性 H3N2 ウイルスがヒト気道上皮細胞で効率良く増殖するには、NA の酵素活性が必要であることを示している。

D. 結論

A/H3N2 亜型の季節性インフルザウイルスがヒト呼吸器上皮細胞で効率良く増殖するには、NA の酵素活性が必須である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fan S, Hatta M, Kim JH, Halfmann P, Imai M, Macken CA, Le MQ, Nguyen T, Neumann G & Kawaoka Y. Novel residues in avian influenza virus PB2 protein affect virulence in mammalian hosts. *Nat. Commun.* 5:502, 2014
- 2) Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G,

Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ & Kawaoka Y. Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential. *Cell Host Microbe.* 15:692-705, 2014

- 3) Herfst S, Imai M, Kawaoka Y & Fouchier RA. Avian influenza virus transmission to mammals. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 385:137-155, 2014

2. 学会発表

小林知也、今井正樹、内藤郁慶、松山州徳、村上賢二 北東北地方のコウモリから検出されたベータコロナウイルス遺伝子の解析 第 157 回日本獣医学会、札幌市、9 月(2014)

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

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
Adam Meijer, Helena Rebelo-de-Andrade, Vanessa Correia, Terry Besselaar, Renu Drager Dayal, Alicia Fry, Vicky Gregory, Larisa Gubareva, Tsutomu Kageyama, Angie Lackenby, Janice Lo, Takato Odagiri, Dmitriy Pereyaslov, Marilda M. Siqueira, Emi Takashita, Masato Tashiro, Dayan Wang, Sun Wong, Wenqing Zhang, Rod S. Daniels, Aeron C. Hurt	Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012–2013	Antiviral Research.	Oct;110	31–41	2014
Barr IG, Russell C, Besselaar TG, Cox NJ, Daniels RS, Donis R, Engelhardt OG, Grohmann G, Itamura S, Kelso A, McCauley J, Odagiri T, Schultz-Cherry S, Shu Y, Smith D, Tashiro M, Wang D, Webby R, Xu X, Ye Z, Zhang W; Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza	WHO recommendations for the viruses used in the 2013–2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013.	Vaccine	Aug 20;32(37)	4713–25	2014
Burwitz B, Wu H, Reed J, Hammond K, Newman L, Bimber B, Nimiyoungskul F, Leon E, Maness N, Friedrich T, Yokoyama M, Sato H, Matano T, O'Connor D, and Sacha J	Tertiary mutations stabilize CD8+ T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus.	J Virol.	88	:3598–604	2014
Fan S, Hatta M, Kim JH, Halfmann P, Imai M, Macken CA, Le MQ, Nguyen T, Neumann G & Kawaoka Y	Novel residues in avian influenza virus PB2 protein affect virulence in mammalian hosts.	Nat. Commun.	5	502	2014

Herfst S, Imai M, Kawaoka Y & Fouchier RA	Avian influenza virus transmission to mammals. <i>Curr.</i>	Top. Microbiol. Immunol.	385	137-155	2014
Hiroi S, Morikawa S, Nakata N, Maeda A, Kanno T, Irie S, Ohfuji S, Hirota Y, Kase T	Trivalent influenza vaccine-induced antibody response to circulating influenza A (H3N2) viruses in 2010/11 and 2011/12 seasons.	Human Vaccines & Immunotherapeutics (in press)	(in press)		
Kudoh A, Takahama S, Sawasaki T, Ode H, Yokoyama M, Okayama A, Ishikawa A, Miyakawa K, Matsunaga S, Kimura H, Sugiura W, Sato H, Hirano H, Ohno S, Yamamoto N, Ryo A	The phosphorylation of HIV-1 Gag by atypical protein kinase C facilitates viral infectivity by promoting Vpr incorporation into virions.	Retrovirology	11	9	2014
Kuroda M, Niwa S, Sekizuka T, Tsukagoshi H, Yokoyama M, Ryo A, Sato H, Kiyota N, Noda M, Kozawa K, Shirabe K, Kusaka T, Shimojo N, Hasegawa S, Sugai K, Obuchi M, Tashiro M, Oishi K, Ishii H, Kimura H	Molecular evolution of the VP1, VP2, and VP3 genes in human rhinovirus species C	Sci Rep.	5	8185	2015
Kumagai T, Nakayama T, Okuno Y, Kase T, Nishimura N, Ozaki T, Miyata A, Suzuki E, Okafuji T, Okafuji T, Ochiai H, Nagata N, Tsutsumi H, Okamoto M, Sakoda Y, Kida H, Ihara T	Humoral immune response to influenza A(H1N1)pdm2009 in patients with natural infection and in vaccine recipients in the 2009 pandemic.	Viral Immunology	27(8)	368-374	2014
Motozono C, Yokoyama M, Sato H, and Ueno T	Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths.	Microbes and Infection	16	320-7	2014
Morikawa S, Hiroi S, Kase T	Detection of respiratory viruses in gargle specimens of healthy children.	Journal of Clinical Virology	(in press)		
Nomaguchi M, Nakayama EE, Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T, Sato H, Adachi A	Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 α	Microbes Infect.	16	936-44	2014
Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Yokoyama M, Sato H, Masuda T, Adachi A	Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 pol gene modulate viral replication ability.	J Virol.	88	4145-60	2014

Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M	A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013.	Euro Surveill.	Jan 9;19(1)		2014
Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M, and the Influenza Virus Surveillance Group of Japan.	Characterization of a large outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir in the 2103-14 influenza season in Japan.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	(in press)		
Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ & Kawaoka Y	Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential.	Cell Host Microbe.	15	692-705	2014
Yasuko Tsunetsugu-Yokota, Kengo Nishimura, Shuhei Misawa, Mie Kobayashi-Ishihara, Hitoshi Takahashi, Ikuyo Takayama, Kazuo Ohnishi, Shigeyuki Itamura, Hang L. K. Nguyen, Mai T. Q. Le, Giang T. Dang, Long T. Nguyen, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama	Development of a sensitive novel diagnostic kit for the highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus.	BMC Infect Dis.	3;14(1)	362-	2014
Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y, Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S	Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus.	PLoS One.	Mar 25;9(3)	e92777	2014
川上千春、小澤広規、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(2013年9月～2014年5月)	横浜市衛生研究所報	53	59-67	2015
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—2013/14シーズン—	北海道立衛生研究所報	65	印刷中	2014

齋藤玲子、近藤大貴、日比野亮信、八神錬、菖蒲川由郷	抗インフルエンザ薬の耐性とその対策	医薬ジャーナル	50巻 10号	101-105	2014
齋藤玲子、近藤大貴、日比野亮信、八神錬、菖蒲川由郷	抗インフルエンザ薬の現状と展望	化学療法の領域	30巻12号	96-102	2014
高橋雅輝、岩渕香織、梶田弘子、佐藤直人、齋藤幸一	感染症発生動向調査事業における病原体検出状況(平成25年度)ーインフルエンザ2012/2013シーズン及び2013/2014シーズンー	平成25年度版岩手県環境保健研究センター年報	第13号	71-79	2015
中村一哉、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、岸田典子、徐紅、佐藤彩、菅原裕美、土井輝子、伊東玲子、江島美穂、三浦舞、今井正樹、田代真人、渡邊真治、小田切孝人、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	2013/14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	35	254-258	2014
久場由真仁、喜屋武向子、高良武俊、新垣絵理、加藤峰史、岡野祥、久高潤、新垣あや子、大野惇	2013/14シーズンにおけるインフルエンザウイルスの流行ー沖縄県	病原微生物検出情報	35(11)	262-263	2014
安井善宏、中村範子、安達啓一、尾内彩乃、廣瀬絵美、伊藤雅、小林慎一、山下照夫、皆川洋子	愛知県におけるインフルエンザウイルス流行状況と分子疫学的解析ー2009/10～2013/14シーズンー	愛知県衛生研究所報	65	印刷中	2015
吉富秀亮、吉山千春、濱崎光宏、石橋哲也、堀川和美	福岡県における2013/14シーズンのインフルエンザウイルス検出状況	福岡県保健環境研究所年報	第41号	印刷中	2015

