

によるH275Y耐性変異の1次スクリーニングを行った。検出されたH275Y耐性変異ウイルスに関しては、引き続き国立感染症研究所において、詳細な遺伝子解析および抗原性解析を行った。さらに、MUNANA基質を用いた蛍光法によって、H275Y耐性変異ウイルスのオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルおよびラニナミビルに対する感受性試験を実施し、IC₅₀値を算出した。

C. 研究結果

2013年2月中旬までに、全国31都道府県の43地方衛生研究所で490株のA(H1N1)pdm09ウイルスが解析され、そのうち41株のH275Y耐性変異ウイルスが検出された。H275Y耐性変異ウイルスはいずれもオセルタミビルおよびペラミビルに対して著しく感受性が低下していた。一方で、ザナミビルおよびラニナミビルに対しては感受性を保持していた。オセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスが検出された患者のほとんどは検体採取前に抗インフルエンザ薬の投与を受けておらず、薬剤により患者の体内で耐性ウイルスが選択された可能性は否定される。国内における薬剤未投与例からの耐性ウイルスの検出率はシーズン毎に増加傾向にあり、海外の状況も同様である。

2013/2014シーズンには、米国および中国においてもH275Y耐性変異ウイルスの検出が相次いで報告されている。日本国内で検出された耐性ウイルスの詳細な遺伝子解析から、国内の耐性ウイルスは中国の耐性ウイルスと共通の祖先に由来する可能性が示唆された。また、2009年の(H1N1)2009パンデミックの際にヨーロッパの重症患者の一部で報告された、鳥型レセプターへの結合性を高めるようなヘムアグルチニン(HA)遺伝子の変異(D222G、Q223R)は起こって

おらず、耐性ウイルスの病原性が増強している所見はない。

国内で分離されたオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスについて抗原性解析を行った結果、2013/14シーズンのワクチン株A/California/7/2009の抗原性と一致していることが明らかになった。したがって、今シーズンのワクチンは、オセルタミビル・ペラミビル耐性A(H1N1)pdm09ウイルスに対する有効性が期待される。

D. 考察

国内外におけるH275Y耐性変異ウイルスの検出率は、過去数シーズンにわたって1-2%程度であったが、2月中旬までの2013/2014シーズンの国内における耐性ウイルスの検出率は8%に達した。一方、札幌市における耐性ウイルスの検出率は83%、北海道全体における耐性ウイルスの検出率は79%であった。現在のところ、耐性ウイルスの検出は札幌市を中心とした地域流行にとどまっており、北海道以外の地域における耐性ウイルスの検出率は3%となる。しかし、札幌市を訪問後に居住地で発症し、札幌で流行する耐性ウイルスと遺伝的に同一の耐性ウイルスが検出される症例が増えており、今後、全国的に耐性ウイルスの流行が拡大することが危惧される。

E. 結論

国内では、札幌市を中心にH275Y耐性変異ウイルスの検出が続いている。H275Y耐性変異をもつインフルエンザウイルスに関して、小児ではオセルタミビル投与群と非投与群の間で有熱期間に差がなかったという報告があり、抗インフルエンザ薬の投与に際しては、各地域での耐性ウイルスの検出状況に注意を払う必要がある。したがって、国内における耐性ウイルスの発生状況を迅速に把握し、自治体および医療機関に速やかに情

報提供するために、引き続き全国地方衛生研究所と国立感染症研究所における耐性ウイルスの監視体制を強化する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

T.Kageyama, S.Fujisaki, E.Takashita, H.Xu, S.Yamada, Y.Uchida, G.Neumann, T.Saito, Y.Kawaoka and M.Tashiro. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. Euro surveillance, 18, 20453,2013

R.Uraki, M.Kiso, K.Iwatsuki-Horimoto, S.Fukuyama, E.Takashita, M.Ozawa and Y.Kawaoka. A novel bivalent vaccine based on a PB2-knockout influenza virus protects mice from pandemic H1N1 and highly pathogenic H5N1 virus challenges. Journal of virology, 87,7874-7881,2013

E.Takashita, S.Fujisaki, N.Kishida, H.Xu, M.Imai, M.Tashiro, T.Odagiri and 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 and Other Respiratory Viruses, 7,1390-1399,2013

T.Watanabe, M.Kiso, S.Fukuyama, N.Nakajima, M.Imai, S.Yamada, S.Murakami, S.Yamayoshi, K.Iwatsuki-Horimoto, Y.Sakoda, E.Takashita, R.McBride, T.Noda, M.Hatta, H.Imai, D.Zhao, N.Kishida, M.Shirakura, RP.de Vries, S.Shichinohe, M.Okamatsu, T.Tamura, Y.Tomita, N.Fujimoto, K.Goto, H.Katsura, E.Kawakami, I.Ishikawa, S.Watanabe, M.Ito, Y.Sakai-Tagawa,

Y.Sugita, R.Uraki, R.Yamaji, AJ.Eisfeld, G.Zhong, S.Fan, J.Ping, EA.Maher, A.Hanson, Y.Uchida, T.Saito, M.Ozawa, G.Neumann, H.Kida, T.Odagiri, JC.Paulson, H.Hasegawa, M.Tashiro and Y.Kawaoka. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. Nature, 501,551-555,2013

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

E.Takashita, M.Ejima, R.Itoh, M.Miura, A.Ohnishi, H.Nishimura, T.Odagiri and M.Tashiro. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. Euro surveillance, 19,20666,2014

2. 学会発表

高下恵美、小田切孝人：5シーズンにわたる日本国内の抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 第54回日本臨床ウイルス学会、2013年6月

E.Takashita, M.Ejima, S.Fujisaki, N.Kishida, H.Xu, M.Imai, M.Tashiro, T.Odagiri : A cell-based screening system to evaluate the susceptibility of influenza viruses to T-705 (favipiravir). 15th International Negative Strand Virus Meeting, June 2013

R.Uraki, M.Kiso, K.Iwatsuki-Horimoto, S.Fukuyama, E.Takashita, M.Ozawa, Y.Kawaoka : A PB2-KO influenza virus-based bivalent vaccine protects mice against pandemic H1N1 and highly pathogenic H5N1 virus challenge. 15th

International Negative Strand Virus
Meeting, June 2013

E.Takashita, S.Fujisaki, N.Kishida, H.Xu,
M.Imai, M.Tashiro, T.Odagiri : Detection of
antiviral-resistant influenza viruses in Japan
during pandemic and post-pandemic
periods. Options for the Control of
Influenza VIII, September 2013

高下恵美：小児における抗インフルエン
ザ薬耐性ウイルスの検出 第45回日本
小児感染症学会学術集会、2013年10月

高下恵美、徐紅、江島美穂、藤崎誠一郎、
岸田典子、今井正樹、伊東玲子、菅原裕
美、土井輝子、佐藤彩、三浦舞、田代眞
人、小田切孝人：ノイラミニダーゼ阻害
薬耐性変異をもつA(H7N9)および
A(H3N2)インフルエンザウイルス 第61
回日本ウイルス学会学術集会、2013年11
月

藤崎誠一郎、岸田典子、徐紅、今井正樹、
高下恵美、菅原裕美、土井輝子、佐藤彩、
伊東玲子、三浦舞、江島美穂、小口晃央、
花巻朝子、山崎秀司、藤田信之、田代眞
人、小田切孝人、全国地方衛生研究所：
2012/13シーズンのインフルエンザ流行
株と2013/14シーズンのワクチン株 第
61回日本ウイルス学会学術集会、2013
年11月

高下恵美：インフルエンザウイルスのフ
ァビピラビル (T-705) 感受性 3rd
Negative Strand Virus-Japan、2014年1
月

G. 知的財産権の出願・登録状況

2. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

「地方自治体との連携による新型インフルエンザ等の早期検出およびリスク評価のための診断検査、株サーベイランス体制の強化と技術開発に関する研究」

「2013-14 年シーズンのインフルエンザワクチンの血清学的評価」

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 日比野亮信、菖蒲川由郷、近藤大貴（新潟大学大学院医歯学総合研究科）、
熊熊紀男（女池南風苑・施設長）、高橋キイ子（女池南風苑・看護師長）

研究要旨

2013-2014 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/H1N1pdm09 抗原、A/H3N2 抗原、B 抗原に対する血清抗体価の調査を行った。医療従事者 100 名（平均年齢 42.0 才）と、高齢入所者 46 名（平均年齢 87.4 才）のワクチン接種前後の抗体価を HI 法で測定し、成人と高齢者における変化を評価した。結果として、成人では A/H1N1pdm09, A/H3N2, B でいずれも接種後には 80-90%を超える有意抗体価（HI 抗体 40 倍以上）の保有率を認め、GMT の上昇も有意であった。高齢者では接種後に A/H1N1pdm09 と A/H3N2 は 70%以上の良好な抗体価保有率（HI 抗体 40 倍以上）をみとめたが、B 型に関しては 52%の保有率で十分な抗体価が得られない傾向があった。接種後の副反応については、医療従事者、高齢者共に半数近くが局所の発赤を訴えたが、重篤な全身反応は見られなかった。

さらに、前シーズン（2012-2013）において本人が罹患したと申告した医療従事者の 6 名は、A/H3N2 の接種前の HI 抗体価の平均値が 142.5 と高く H3N2 に罹患したと推測された。接種後の HI 抗体価は 226.3 と 1.2 倍の上昇が有りブースター効果が見られた。

2014 年 2 月 5 日現在、当教室では全国 5 府県（北海道、新潟県、群馬県、京都府、長崎県）の医療機関からインフルエンザ疑い患者の検体を 94 件採集し、A/H1N1pdm09 が 18 件（62.1%）、A/H3N2 が 5 件（17.2%）、B 型ビクトリア系統が 2 件（6.9%）、B 型山形系統が 4 件（13.8%）と、A/H1N1pdm09 が過半数を占めた。なお、A/H1N1pdm09 は全て感受性株で H275Y 変異は認められなかった。

A. 研究目的

本調査では、高齢者施設の医療従事者（成人層）と入所者（高齢者層）を対象に、2013-14 年シーズンの日本の三価インフルエンザワクチン、A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）pdm09、A/テキサス/50/2012（H3N2）、B/マサチューセッツ/02/2012（山形系）に対する、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）で評価した。また、聞き取り調査により前シーズンにインフルエンザに罹患したと考えられる成人につ

いて HI 抗体価のサブ解析を行った。

B. 研究方法

新潟市内の高齢者施設の医療従事者と入所者に対し、研究についての十分なインフォームドコンセントを取った上で、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、2013 年 10-11 月にデンカ生研社製の 2013-14 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。接種後48時間以内の副反応について自己申告で報告してもらった。

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/テキサス/50/2012)、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医療従事者を“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、成人群では前年度のインフルエンザ罹患の情報により、前シーズン(2012-2013)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て抗体価のサブ解析を行った。抗体価の評価にはワクチン接種前後の幾何平均抗体価(GMT)と40倍以上の抗体保有率(HI抗体価保有率)を用いた。接種後の抗体価の上昇幅の評価は、接種後の抗体上昇比(mean fold increase)と、抗体価応答率(ワクチン接種後に4倍以上の抗体価上昇があった人の割合)を用いた。

(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

高齢者施設において、成人群のペア血清は100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42.0±12.3歳、高齢者群の平均年齢は87.4±7.0歳であった(表1)。

ワクチン接種前後の平均HI抗体価(GMT)については、成人群で

A/California/7/2009 接種前 57.4、接種後 91.9、A/Texas/50/2012 接種前 54.3、接種後 96.5、B/ Massachusetts/2/2012 接種前 49.9、接種後 69.2であった。一方で、Mean fold increase は、A/California/7/2009 2.1、A/Texas/50/2012 2.2、B/ Massachusetts/2/2012 1.5と反応は国際基準(成人層 mean fold increase >2.5)に比べるとやや低めであったが、接種前値が高いため頭打ち現象がみられたと考えられる。

高齢者ではA/California/7/2009 接種前 45.1、接種後 81.2、A/Texas/50/2012 接種前 33.4、接種後 73.1、B/ Massachusetts/2/2012 接種前 17.2、接種後 33.9であった。Mean fold increase は、A/California/7/2009 2.4、A/Texas/50/2012 3.2、B/ Massachusetts/2/2012 2.9と、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。

40倍以上の抗体価保有率は、成人群でA/California/7/2009 接種前 71.0%、接種後 93.0%、A/Texas/50/2012 接種前 70.0%、接種後 93.0%、Massachusetts/2/2012 接種前 74.0%、接種後 86.0%であり、3種の抗原とも前値から高く、結果的に接種後の抗体価保有率もすべてで国際基準の70%を超過する良好な結果であった。一方、高齢者ではA/California/7/2009 接種前 58.7%、接種後 78.3%、A/Texas/50/2012 接種前 52.2%、接種後 84.8%、B/Massachusetts/2/2012 接種前 26.1%、接種後 52.2%であり、A/H1N1psm09とA/H3N2は前値も高く接種後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HIの前値の有効抗体保有率が2割強と低く、結果的に抗体価は上昇したものの60%にはわずかに及ばなかった。例年みられるように成人層の抗体価の保有率は、高齢者層に比して高く、接種後の抗体価保有率も高かった。

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 9.0%、A/Texas/50/2012 で 18.0%、B/Massachusetts/2/2012 で 6.0%であった。高齢者群では A/California/7/2009 で 21.7%、A/Texas/50/2012 で 30.4%、B/Massachusetts/2/2012 で 28.3%と数値上、高齢者群のほうが反応は良い傾向にあったが、成人層では接種前値が高いため頭打ち効果が影響して逆に上昇率が悪くなっていると考えられた。

次に、成人群を前シーズン（2012-2013）にインフルエンザに罹患した 6 名（罹患群）と罹患しなかった 100 名において HI 抗体価を解析した（図 1）。罹患したと申告した群は、HI 抗体価の平均値は A/California/7/2009 接種前 44.9、接種後 89.8、A/Texas/50/2012 接種前 142.5、接種後 226.3、B/Massachusetts/2/2012 接種前 40.0、接種後 44.9 であった。40 倍以上の抗体価保有率は、罹患群で A/California/7/2009 接種前 66.7%、接種後 100.0%、A/Texas/50/2012 接種前 100.0%、接種後 100.0%、B/Massachusetts/2/2012 接種前 50.0%、接種後 66.7%であり、A/H3N2 の接種前の HI 抗体価が高かったことから昨シーズンに罹患したと申告した成人は、A/H3N2 に罹患したものと判断された。非罹患群の HI 抗体価は成人の全体的な値と変わりが無かった。

ワクチン接種後の副反応について、成人 100 名と高齢者で比較したところ、最も多い副反応が成人層、高齢者共に局所の発赤で、それぞれ 48.0%、47.8%であった（表 2）。次に多いのが局所の腫れで、成人で 41.0%、高齢者で 6.5%であった。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]

2013-14 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

2014 年 2 月 5 日現在、当教室では全国 5 府県（北海道、新潟県、群馬県、京都府、長崎県）の医療機関からインフルエンザ疑い患者の検体を 94 件採集した。臨床検体そのものまたは MDCK 培養株から、RNA を抽出し、cDNA を合成し、サイクリングプローブ法にて（リアルタイム PCR）、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B 型山形系統、B 型ビクトリア系統を判別した。A/H1N1pdm09 については、同じくサイクリングプローブ法で NA 遺伝子にオセルタミビル・ペラミビル耐性となる H275Y 変異をもつかどうか判定した。

結果は、A/H1N1pdm09 が 18 件（62.1%）、A/H3N2 が 5 件（17.2%）、B 型ビクトリア系統が 2 件（6.9%）、B 型山形系統が 4 件（13.8%）と、A/H1N1pdm09 が過半数を占めた（表 3）。なお、A/H1N1pdm09 は全て感受性株で H275Y 変異は認められなかった。各型・亜型の地理的な分布には差があるがまだまだシーズンのはじめで有り、H275Y 変異株の出現も含めて今後の動向を監視する必要がある。

D. 考察

高齢者施設の医療従事者（成人群）100 名と高齢者施設の入所者 46 名（高齢者群）について、2013-2014 年シーズンのインフルエンザワクチン接種前後の A/H1N1pdm09、A/H3N2、B に対する HI 抗体価をそれぞれ測定し評価した。

成人群では A/H1N1pdm09、A/H3N2、B いずれに対しても 40 倍以上 HI 抗体価保有率は接種後に 80-90%を超える高さであり、ワクチンの免疫原性は十分であると言える。しかし、ワクチン接種前の抗体価がすでに高いことも寄与していると考えられる。当該施設ではほとんどのスタッフが毎年ワクチン接種をしており、さらに前年度と比べ 3 種類のインフルエンザワクチンの抗原性に大きく変化がなかったこともあり、接種前の抗体価がすでに獲得されていたと考えられる。高齢者では、

A/H1N1pdm09、A/H3N2、では接種後の HI 抗体価保有率が 70-80%と良好であったが、B 型が接種前 26.1%と低く、接種後も 52.2%とやや低めであった。前年度は、3 種類の抗原とも、成人層、高齢者層ともに接種後に 70-90%の抗体価保有率を持っていたが、今年度はやや高齢者が B 型で低い傾向にあった。しかし、全体的にみるとワクチンの免疫原性は国際基準をみたとおり、良好であったと判断できる。

前年度にインフルエンザに罹患したと申告した成人層（スタッフ）は A/H3N2 での接種前抗体価が高く、接種後もブースターが見られ、A/H3N2 に罹患したと考えられた。スタッフの所属は施設内のそれぞれ異なる階（2 階と 3 階）であり、施設の入所者（高齢者）にはインフルエンザ罹患は見られなかったため、院内感染対策が有効になされて流行蔓延が防がれたと考えられた。院内感染は、多くの場合、スタッフの持ち込みによる場合が多いため、今後ともワクチン接種率を高く保ち、患者が出た場合にはスタッフの場合は早めの治療と欠勤措置による隔離、高齢者の場合は、部屋の隔離や医療スタッフの標準感染予防策の施行が有効であると考えられる。

ワクチンの有効性の評価には 1) 免疫原性評価、2) 発症予防（ワクチン効果）、3) 安全性（副反応評価）がある。今回の調査では 1) と 3) を評価した。免疫原性について十分な反応が得られ、さらに安全性に（副反応）についても、局所の反応のみで全身的な重篤な症状はみられなかったため、インフルエンザワクチンの安全性が示された。2) の発症予防については、インフルエンザ罹患の有無を用いてワクチン効果を算出する必要があるが、当該施設ではほとんどのスタッフも高齢者もワクチン接種を行っているため、非接種群が得られずワクチン効果の評価はできなかった。しかし、過去の我々の調査から高齢者施設のワクチン接種率が下がるとインフルエンザ流行が見ら

るため、今後もスタッフ、入所者共にワクチン接種率は高く保たねばならない。

全国的な 2013-2014 年シーズンの流行状況は、当教室の調査では A/H1N1pdm09 が優勢な状況である。国立感染症研究所の病原体検出情報でも今シーズンは同様に全国的に A/H1N1pdm09 が優勢ある。また、今シーズンは札幌市でオセルタミビル・ペラミビル耐性となる H275Y 変異株の検出が報告され、全国的な耐性株の蔓延が懸念されている。当教室の調査では A/H1N1pdm09 は感受性で有り、H275Y 変異株は検出されていない。同研究所によると、これら札幌で地域的に発生した H275Y 変異株は樹形図解析から中国由来であることが示唆されている。しかし、国立感染症研究所と地方衛生研究所の報告によると、2013 年末から、大阪、三重、山形などで札幌との疫学リンクのない H275Y 変異株が見つかっており、今後も変異株の蔓延が心配されている。

E. 結論

2013-2014 年シーズンワクチンの免疫原性の評価を行い、成人、高齢者共におおむね良好な結果が得られた。インフルエンザワクチン株は毎年流行する株に応じて国立感染症研究所がワクチン株を変更している。このため、毎年接種後に血清採血を行ってワクチンの免疫原性の調査を行う必要がある。今後も継続的な調査が必要である。

副反応も局所反応のみで重篤な症状はみられずワクチン接種の安全性が示された。

抗インフルエンザ剤の有効性を減じてしまう耐性株の蔓延は臨床的に大きな問題である。これまでのところ、今シーズンは H275Y 変異株の大流行はないものの、過去には季節性 A/H1N1 で 100%が変異株に置き換わる現象が見られたため今後も注意深くサーベイランスを続ける必要がある。

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

日比野亮信、近藤大貴、Clyde Dapat Isolde Dapat、佐藤康平、八神錬、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) Vol. 34 11月号 p. 339-342、2013年

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 2013-2014 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 | | | | | | | | | |
|---|---------|--------|-----------|------|------|--------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|
| 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 |

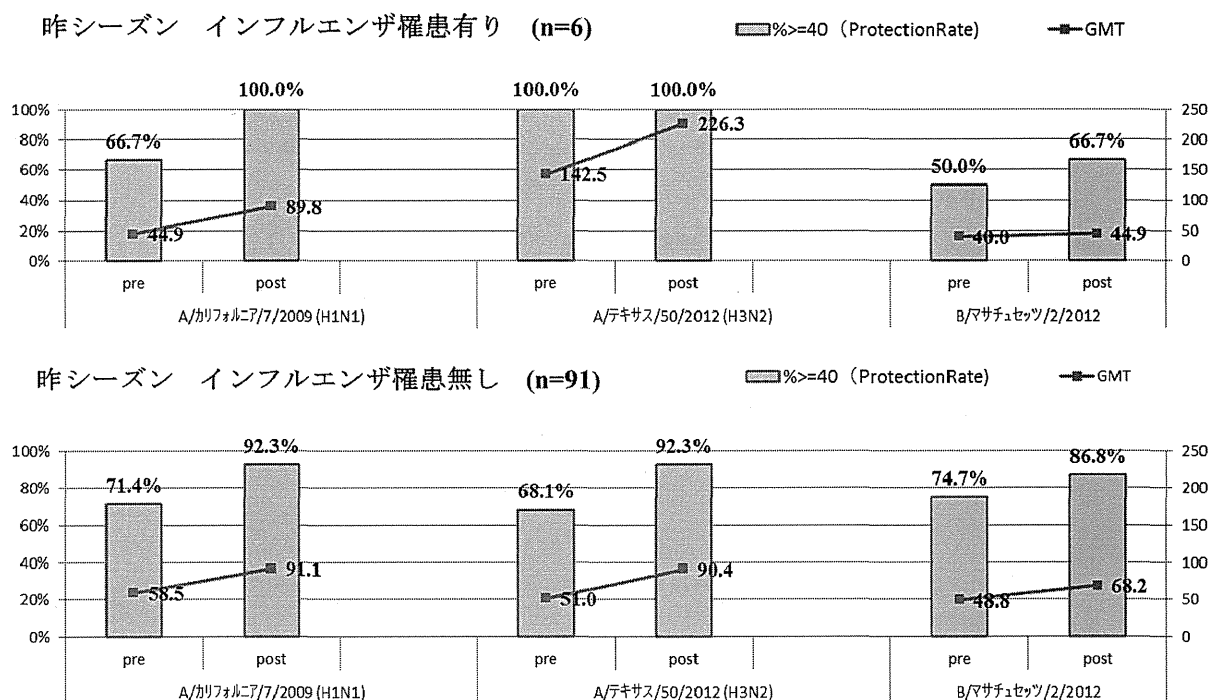


図1. 昨シーズンの成人（スタッフのみ）インフルエンザ罹患者と非罹患者のHI抗体価のワクチン接種前後の抗体価の推移

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. 2013-14年シーズン新潟大学におけるインフルエンザ検出状況（2014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 |

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°C 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/H1N1pdm09 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) 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

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

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 |

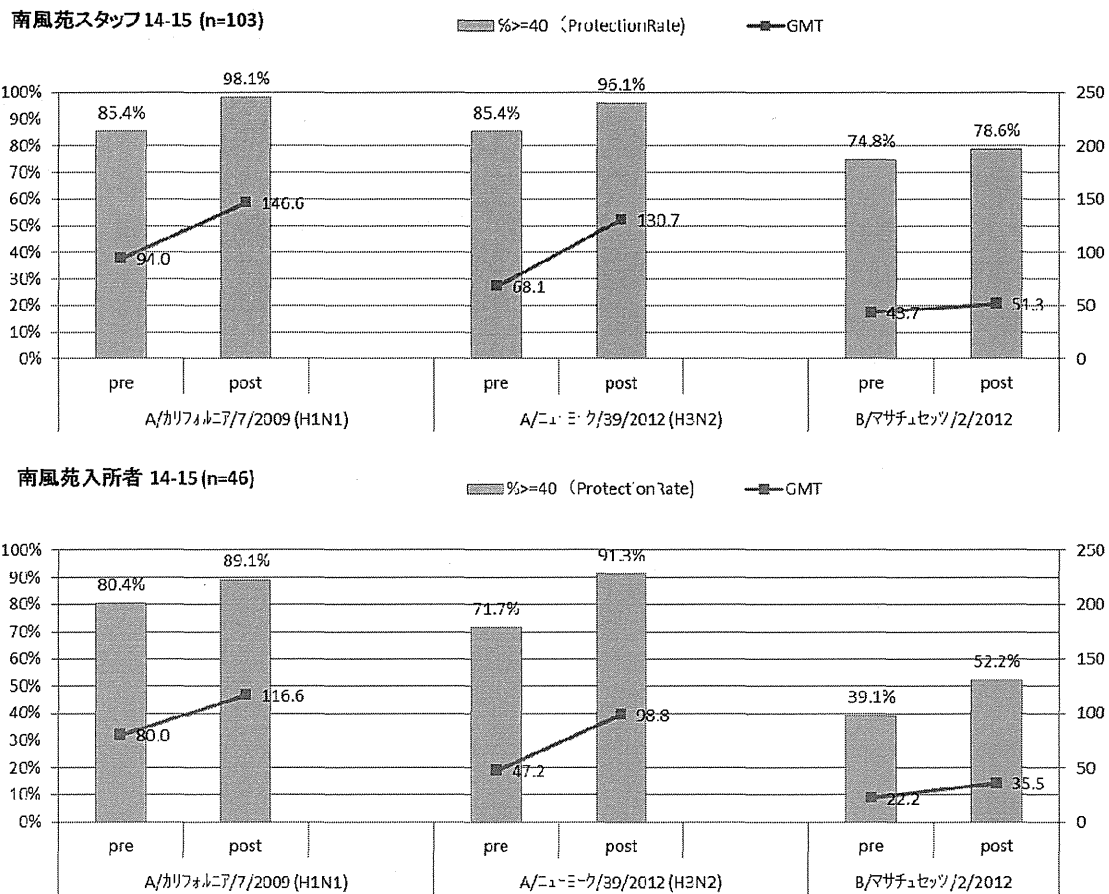


図1. 成人層(スタッフ)と高齢者層(入所者)のワクチン接種前後のHI抗体価の推移(40倍以上の抗体価保有率%と、抗体価幾何平均GMT)

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 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 新潟 | 235 | 170 | 0 | 65 | 1 (2.1%) | 0 (0.0%) | 47 (97.9%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 48 | 2 | 185 |
| 群馬 | 13 | 12 | 0 | 1 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 12 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 12 | 0 | 1 |
| 京都 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 10 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 10 | 0 | 0 |
| 長崎 | 72 | 71 | 1 | 0 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 29 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 29 | 1 | 42 |
| 沖縄 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 | 0 | 0 |
| 合計 | 331 | 261 | 1 | 66 | 2 (2.0%) | 0 (0.0%) | 98 (98.0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 100 | 3 | 228 |

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

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 |
|---|---|----------------------|------------------|---------|------|
| Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. | Characterization of an A (H1N1)pdm09 Virus Imported from India in March 2015. | Jpn. J. Infect. Dis. | 69(1) | 83-6 | 2016 |
| 高橋雅輝、岩渕香織 佐藤直人、五日市恵里、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26年度)インフルエンザ2013/2014シーズン及び2014/2015シーズン | 岩手県環境保健研究センター年報 | 第14号平成26年度(2014) | 95-103 | 2016 |
| 芦塚由紀、吉富秀亮、中村麻子、濱崎光宏、堀川和美、世良暢之 | 福岡県における2014/15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42号 | 69-73 | 2016 |
| 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(2014年9月～2015年5月) | 横浜市衛生研究所報 | 54 | 55-62 | 2016 |
| 久場由真仁・喜屋武向子・新垣絵理・高良武俊・加藤峰史・岡野祥 | 沖縄県における2014/15シーズンのインフルエンザ流行の特徴 | 沖縄県衛生環境研究所報 | 49号 | 77-80 | 2016 |
| 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 | 88-91 | 2015 |
| 安井善宏、尾内彩乃、小林慎一、山下照夫、皆川洋子、土屋啓三、深瀬文昭、有賀みはる、片岡泉、糟谷慶一、片岡博喜 | 2015/16シーズン初めに保育園集団かぜから分離されたAH1pdm09インフルエンザウイルス-愛知県 | 病原微生物検出情報 | 36(11) | 224-225 | 2015 |
| 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 |
| 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-2009/10～2013/14シーズン | 愛知県衛生研究所報 | 65 | | 2015 |
| 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)-インフルエンザ2012/2013シーズン及び2013/2014シーズン | 岩手県環境保健研究センター年報 | 第13号平成25年度(2013) | 71-79 | 2015 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------|-------------|------|
| 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 cluster(outbreak) of influenza A(H1N1)pdm09 virus cross-resistant to oseltamivir and peramivir during(in) the 2013-14 influenza season in Japan. | Antimicrob. Agents. Chemother. | 59(5) | 2607-17 | 2015 |
| Morikawa S, Hiroi S, Kase T | Detection of respiratory viruses in gargle specimens of healthy children. | J. Clin. Virol. | 64 | 59-63 | 2015 |
| 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 |
| 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. | 11(2) | 386-390 | 2015 |
| Fukuyama S, Katsura H, Zhao D, Ando T, Shoemaker JE, Ishikawa I, Yamada S, Neumann G, Watanabe S, Kitano H, Kawaoka Y. | Multi-spectral fluorescent reporter influenza viruses (Color-flu) as powerful tools for in vivo studies. | Nat. Commun. | 6 | 6600 | 2015 |
| Zhao D, Fukuyama S, Yamada S, Lopes T.J, Maemura T, Katsura H, Ozawa M, Watanabe S, Neumann G, Kawaoka Y. | Molecular determinants of virulence and stability of a reporter-expressing H5N1 Influenza A virus. | J. Virology. | 89 | 11337-11346 | 2015 |
| Shoemaker JE, Fukuyama S, Eisfeld AJ, Zhao D, Kawakami E, Sakabe S, Maemura T, Gorai T, Katsura H, Muramoto Y, Watanabe S, Watanabe T, Fuji K, Matsuoka Y, Kitano H, Kawaoka Y | An ultrasensitive mechanism regulates influenza virus-induced inflammation. | PLoS Pathog. | 11(6) | e1004856 | 2015 |
| Ping J, Lopes T.J.S, Nidom CA, Ghedin E, Macken CA, Fitch A, Imai M, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. | Development of high-yield influenza A virus vaccine viruses. | Nat. Commun. | 6 | 8148 | 2015 |
| Hanson A, Imai M, Hatta M, McBride R, Imai H, Taft A, Zhong G, Watanabe T, Suzuki Y, Neumann G, Paulson JC, Kawaoka Y. | Identification of Stabilizing Mutations in an H5 HA Influenza Virus Protein. | J. Virology. | doi: 10.1128/JVI.02790-15 | | 2015 |
| 中村一哉、岸田典子、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、桑原朋子、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、小川理恵、菅原裕美、渡邊真治、小田切孝人、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 | 2014/15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 | 36(11) | 202-207 | 2015 |