

D. 考察

成人群では、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)においてワクチン接種後に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と考えられるが、A(H1N1)pdm09では接種前後での4倍以上の抗体価の上昇を認めたものの割合では国際基準の40%を下回っており数値上では有効性が低い結果となった。しかし該当施設ではほとんどのスタッフが昨シーズンも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この結果の1つの要因と考えられる。一方でB/山形系統ならびにB/ビクトリア系統ではワクチン接種前の40倍以上の抗体保有率は2-9%と低く、接種後も14-20%程度にとどまる結果となった。この結果と昨年の結果を比較すると、昨シーズンの山形系B/Massachusetts/2/2012では、接種前の40倍以上の抗体保有率は74.8%、接種後78.6%(接種前 GMT=43.7、接種後 GMT=51.3)と高く、今シーズンのワクチンはB型の防御には若干の不安を残す結果となったが、このように低い結果となった原因は不明である。

高齢者群においては、A/H1N1pdm09、A/H3N2に対して、40倍以上のHI抗体価保有率を認めたものの割合は接種後63-71%でこちらも国際基準の60%を上回っており防御の効果が期待できるが、成人群同様B型の両系統は接種後20%程度とかなり低めであり防御効果に不安を残す結果となった。昨シーズンは、高齢者層でB型の接種後抗体価保有率は52.2%と成人より低かったが、今シーズンは20%程度とそれよりさらに低い結果となった。一方で、接種前の抗体価保有率をみると、今シーズンの山形系では0-2%と、接種前の値も極端に低い。昨シーズンは39.1%であったことを考えると、昨年から今年にかけてワク

チン株が変更(B/Massachusetts/2/2012(クレード2)→B/プーケット/3073/2013(クレード3))になったことを加味してもこの前値は低すぎるため、我々の用いた測定系に何らかの問題がある可能性も否めない。

またワクチン接種後少なからず抗体価の上昇が認められたのは高齢者群で成人群と比較して大きな差こそ見られなかったものの、数値上では高齢者の方が反応性は良かったと考えられる。(表1・Mean fold increase)

副反応については成人群、高齢者群ともに局所の発赤・腫れを申告したものの割合が増加し、特に接種者の半数以上が発赤を申告していた。その他の副反応でも昨シーズンより申告をした割合が上昇していた。今シーズンからは抗原が1種類増え、4価のワクチンになったことが何かしら影響しているとも考えられるが、実際のところは不明である。しかし昨シーズン同様重篤な副反応はみとめられなかったため、今シーズンのインフルエンザワクチンも安全に接種できると考えられる。

E. 結論

2015-2016年シーズンのワクチン接種後、成人、高齢者共にA型ではおおむね良好なワクチン効果が得られたが、B型では接種後も40倍以上の抗体価を示したものの割合は低く、若干の不安を残す結果が得られた。また副反応も昨シーズンより局所の発赤・腫れを申告する割合が上昇したが、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・看護介護科長の尾ヶ井マサヨ様ならび

にスタッフの方々に感謝いたします。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

A/カリフォルニア/7/2009

施設	ワクチン種類	対象者	人数	年齢	GMT		Mean fold increase	抗体価 >40倍以上保有		接種前後 4倍以上上昇
					Pre	Post		Pre	Post	
女池南風苑	全体	スタッフ	100	42.0±12.0	34.8	54.3	2.1	58.0%	76.0%	13.0%
		入所者	46	87.2±7.6	20.3	37.1	2.7	37.0%	63.0%	19.6%
	デンカ生研ワクチン	スタッフ	50	42.3±11.6	33.4	53.5	2.3	54.0%	70.0%	18.0%
		入所者	23	85.7±7.2	13.5	24.7	3.0	26.1%	43.5%	21.7%
	阪大微研ワクチン	スタッフ	50	41.6±12.5	36.3	55.0	1.8	62.0%	82.0%	8.0%
		入所者	23	88.7±7.8	30.5	55.7	2.5	47.8%	82.6%	17.4%

A/スイス/9715293/2013

施設	ワクチン種類	対象者	人数	年齢	GMT		Mean fold increase	抗体価 >40倍以上保有		接種前後 4倍以上上昇
					Pre	Post		Pre	Post	
女池南風苑	全体	スタッフ	100	42.0±12.0	32.8	97.1	4.9	59.0%	91.0%	43.0%
		入所者	46	87.2±7.6	11.8	47.9	7.9	8.7%	71.7%	60.9%
	デンカ生研ワクチン	スタッフ	50	42.3±11.6	31.6	104.1	5.4	62.0%	90.0%	50.0%
		入所者	23	85.7±7.2	10.9	28.7	4.6	8.7%	56.5%	43.5%
	阪大微研ワクチン	スタッフ	50	41.6±12.5	32.0	86.9	4.5	56.0%	92.0%	36.0%
		入所者	23	88.7±7.8	12.7	80.0	11.2	8.7%	87.0%	78.3%

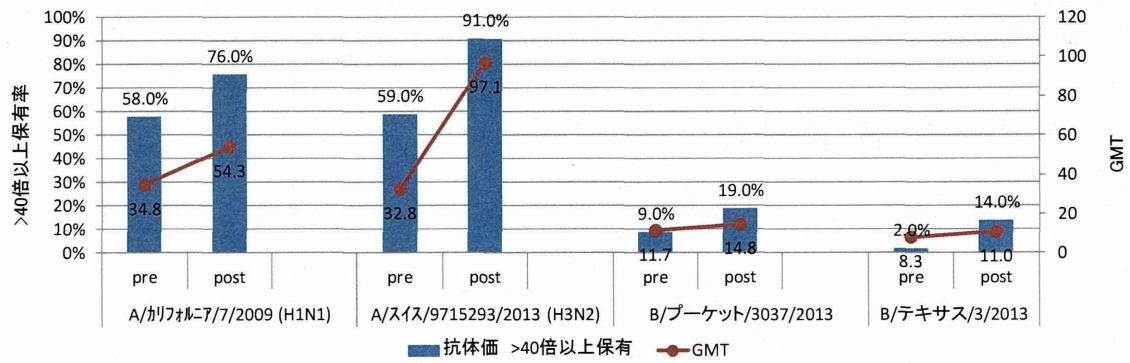
B/プーケット/3037/2013

施設	ワクチン種類	対象者	人数	年齢	GMT		Mean fold increase	抗体価 >40倍以上保有		接種前後 4倍以上上昇
					Pre	Post		Pre	Post	
女池南風苑	全体	スタッフ	100	42.0±12.0	11.7	14.8	1.5	9.0%	19.0%	6.0%
		入所者	46	87.2±7.6	5.9	11.3	2.4	2.2%	15.2%	26.1%
	デンカ生研ワクチン	スタッフ	50	42.3±11.6	11.8	14.7	1.4	10.0%	20.0%	4.0%
		入所者	23	85.7±7.2	5.8	9.7	2.1	4.3%	13.0%	8.7%
	阪大微研ワクチン	スタッフ	50	41.6±12.5	10.6	14.7	1.6	8.0%	18.0%	8.0%
		入所者	23	88.7±7.8	6.0	13.1	2.7	0.0%	17.4%	43.5%

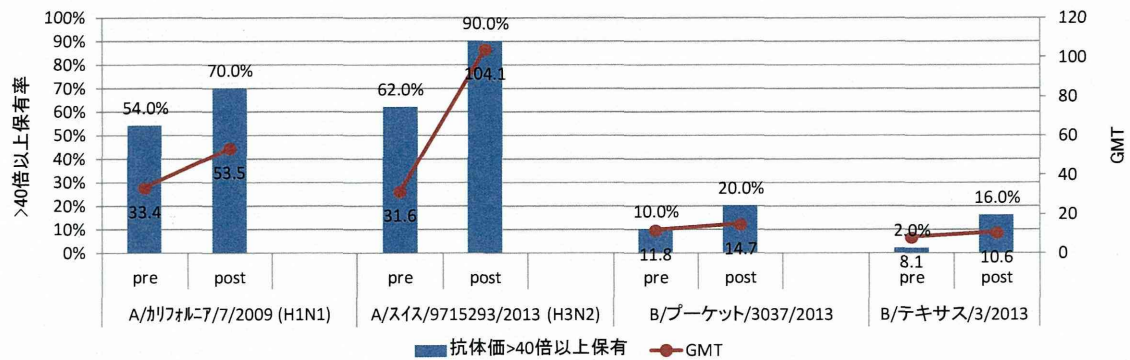
B/テキサス/3/2013

施設	ワクチン種類	対象者	人数	年齢	GMT		Mean fold increase	抗体価 >40倍以上保有		接種前後 4倍以上上昇
					Pre	Post		Pre	Post	
女池南風苑	全体	スタッフ	100	42.0±12.0	8.3	11.0	1.7	2.0%	14.0%	12.0%
		入所者	46	87.2±7.6	7.9	12.3	2.0	8.7%	21.7%	10.9%
	デンカ生研ワクチン	スタッフ	50	42.3±11.6	8.1	10.6	1.5	2.0%	16.0%	6.0%
		入所者	23	85.7±7.2	7.4	10.9	2.1	8.7%	26.1%	8.7%
	阪大微研ワクチン	スタッフ	50	41.6±12.5	7.6	11.3	1.8	2.0%	12.0%	18.0%
		入所者	23	88.7±7.8	8.3	13.9	1.9	8.7%	17.4%	13.0%

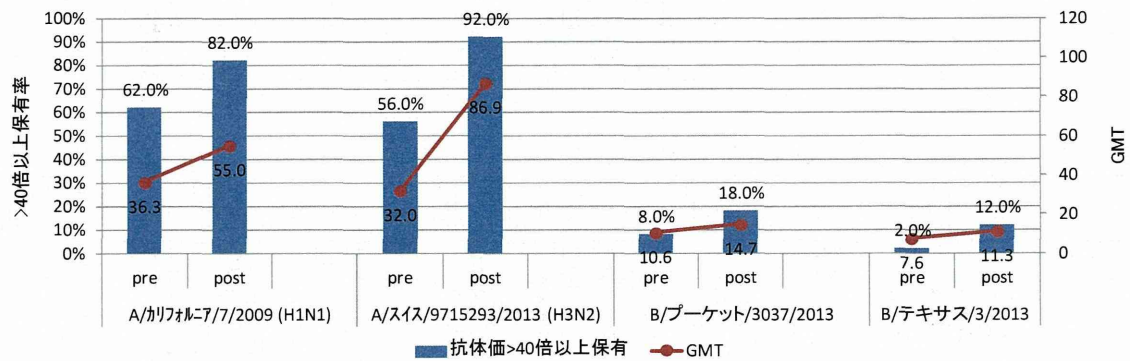
A. スタッフ全体



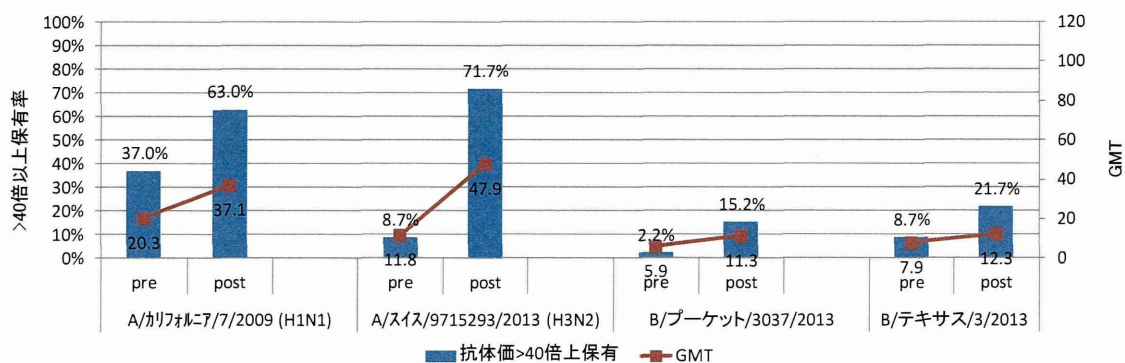
B. スタッフ(デンカ生研ワクチン)



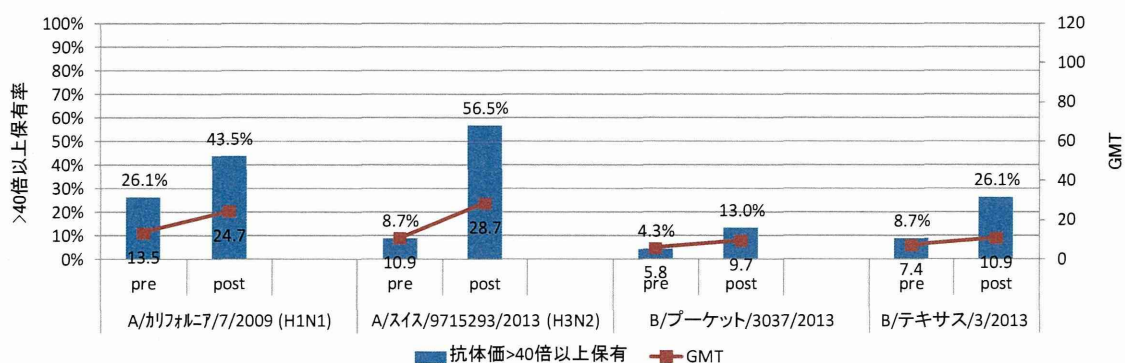
C. スタッフ(阪大微研ワクチン)



D. 入所者全体



E. 入所者(デンカ生研ワクチン)



F. 入所者(阪大微研ワクチン)

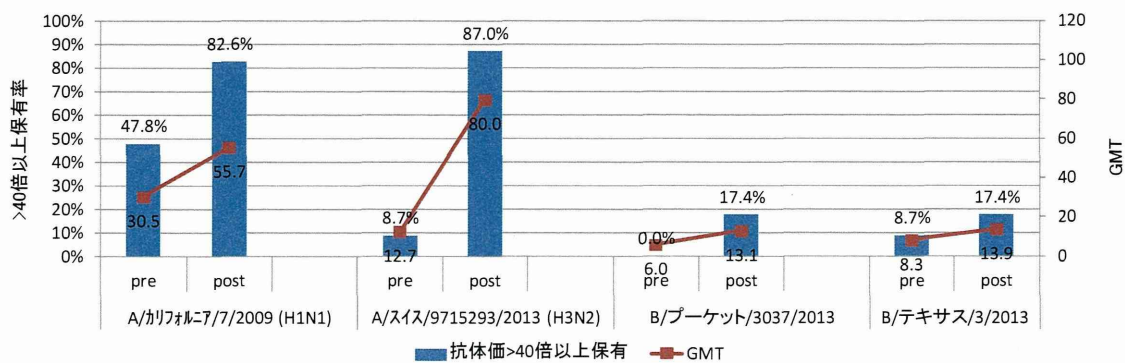


図1 成人層(スタッフ)と高齢者層(入所者)のワクチン接種前後のHI抗体価の推移(40倍以上の抗体価保有率%と、抗体価幾何平均 GMT)

表 2 インフルエンザワクチン接種後の副反応（複数回答）

副反応	発疹		発赤		腫れ		痛み		その他	
	2014/2015	2015/2016	2014/2015	2015/2016	2014/2015	2015/2016	2014/2015	2015/2016	2014/2015	2015/2016
シーズン										
スタッフ	3	4	51	53	36	42	32	37	7	14
(%)	2.9%	4.0%	49.5%	53.0%	35.0%	42.0%	31.1%	37.0%	6.8%	14.0%
入所者	0	0	13	40	2	11	0	0	0	0
(%)	0.0%	0.0%	28.3%	87.0%	4.3%	23.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
全体	3	4	64	93	38	53	32	37	7	14
(%)	2.0%	2.7%	43.0%	63.7%	25.5%	36.3%	21.5%	25.3%	4.7%	9.6%

2014/2015シーズン:スタッフ(n=103), 入所者(n=46)
 2015/2016シーズン:スタッフ(n=100), 入所者(n=46)

動物由来インフルエンザウイルスのレセプター 結合特異性に関する研究

研究分担者 白倉 雅之

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・主任研究官

研究要旨

現在、主に東南アジアや中近東では高い致死率を伴う高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。さらに、2013 年に発生した鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスは、季節に応じて発生と消失を繰り返している。このような背景から、迅速かつ的確にウイルスの詳細な性状解析を実施し、ヒトへの感染リスク評価を実施することは、重要な意義を持つと考えられる。本研究では、動物由来インフルエンザウイルスのリスク評価のため、レセプター結合特異性実験を試みた。その結果、ウイルスのレセプター特異性を簡便に判定することが可能となった。今後、ウイルスの遺伝子解析、抗原性解析に加え、レセプター結合特異性を含めた継続的な動物由来インフルエンザウイルスのサーベイランスを実施することが重要であると考えられる。

A. 研究目的

現在、主に東南アジアや中近東では高い致死率を伴う高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。世界保健機関（WHO）の報告によれば、2016 年 1 月 20 日現在、16 カ国で、846 例の感染者数が確認され、そのうち 449 名が死亡している。さらに、2013 年 3 月に中国で発生した鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスは、中国さらに他の周辺諸国に拡大している。WHO の報告では、2016 年 1 月 19 日現在、693 例の感染者数が確認され、そのうち 277 名の死亡例が報告されている。また、現在のところ、ヒトへの感染例は報告されていないが、鳥インフルエンザ A(H5N8)ウイルスが、我が国をはじめ、中国、台湾、韓国などのアジア諸国、またヨーロッパ諸国、北米にまで拡大している。

これらのウイルスがヒトからヒトへ容易に伝播可能なウイルスに変異し、新型インフルエンザの出現が危惧されている。

インフルエンザウイルスは、HA 蛋白を使って宿主細胞表面のレセプターに結合して感染を開始する。HA 蛋白とレセプター分子との結合特異性は、ウイルスが分離された宿主動物によって異なる。ヒトの季節性インフルエンザウイルスの HA 蛋白はシアル酸がガラクトースに $\alpha 2,6$ 結合した糖鎖（Neu5Ac $\alpha 2,6$ Gal : ヒト型レセプター）を、鳥から分離されたインフルエンザウイルスの HA 蛋白はシアル酸がガラクトースに $\alpha 2,3$ 結合した糖鎖（Neu5Ac $\alpha 2,3$ Gal : 鳥型レセプター）を、特異的に認識する。それらの HA 蛋白のレセプター認識特異性と一致して、ヒトの上気道ではヒト型レセプターが、鳥ウイルスの主な増殖部位である腸管で

は鳥型レセプターが、豊富に発現している。このように、HA 蛋白のレセプター認識特異性と宿主が発現するレセプターの種類との相関がインフルエンザウイルスの宿主域を規定していると考えられている。従って、鳥インフルエンザウイルスがヒト上気道細胞に効率良く感染するためには、その HA 蛋白のレセプター特異性が鳥型からヒト型へ変換する必要がある。このようなヒトへの適応変異を早期に検出することが、パンデミック対策の上でも非常に重要となる。

本研究では、動物由来インフルエンザウイルスのヒトへの感染リスク評価のため、レセプター結合特異性実験を試みた。また、次世代シーケンサーによるウイルス全ゲノム解析を実施した。

B. 研究方法

1) ウイルス：中国 CDC より分与された A/Anhui/1/2013 (H7N9)、台湾 CDC より分与された A/Taiwan/1/2014 (H7N9)を使用した。比較対照ウイルス株として、NIBRG-14 (A/Vietnam/1194/2004: H5N1)、A/California/4/2009 (H1N1pdm09)、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)を使用した。これらのウイルスを発育鶏卵あるいは MDCK 細胞を用いて増殖させ、ニワトリ赤血球 (CRBC) を用いて赤血球凝集 (HA) 価を測定し、ストックした。

2) 遺伝子解析：ウイルス全ゲノム解析は、次世代シーケンサーを使用して行った。ウイルス培養液から QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN)を用いて RNA を抽出した。抽出した RNA から NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs) を使用して DNA ライブラリーを調製後、MiSeq (Illumina) にて解析した。得られた塩基配列は、CLC Genomics Workbench を使用して、リファレンス配列との Assemble を行い、コンセンサス配列の作成と変異解析を行った。

3) レセプター結合特異性実験： $\alpha 2,3$ または $\alpha 2,6$ 結合した 2 種類の合成シアロ糖鎖ポリマー (Neu5Ac $\alpha 2-3$ Gal $\beta 1-4$ GlcNAc $\beta 1$ -pAP- α -PGA、Neu5Ac $\alpha 2-6$ Gal $\beta 1-4$ GlcNAc $\beta 1$ -pAP- α -PGA：中部大学 生命健康科学部 鈴木康夫教授より分与) を用いた Solid-phase binding assay を行った。上記、合成シアロ糖鎖ポリマーを各々、96 well plate にコーティング後、ウイルス培養液 (HA 価 32-64) を吸着させ、抗インフルエンザウイルス NP 抗体を使用した ELISA 法により結合ウイルスを検出した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

比較対照ウイルスとして用いた A/California/4/2009 (H1N1pdm09)、A/Narita/1/2009 (H1N1pdm09)は、ヒト型レセプターである $\alpha 2,6$ 結合した糖鎖のみに結合性を示した。一方、NIBRG-14 (A/Vietnam/1194/2004: H5N1)は、鳥型レセプターである $\alpha 2,3$ 結合した糖鎖のみに結合性を示した。この結果は、既に論文等で報告されている結果と一致し、本実験の信頼性が示された。

次に、2013 年、2014 年にヒトから分離された A(H7N9)ウイルスを用いて実験を行った。A/Anhui/1/2013 (H7N9)、A/Taiwan/1/2014 (H7N9)の 2 つのウイルスは、鳥型レセプターである $\alpha 2,3$ 結合した糖鎖のみならず、ヒト型レセプターである $\alpha 2,6$ 結合した糖鎖にも結合性を示した。

D. 考察

今回、解析に用いた A(H7N9)ウイルスの 2 株は、遺伝子解析の結果、HA 遺伝子にヒト型レセプターに親和性を示すアミノ酸変異である Q226L(H3 numbering)を有していた。さらに、Q226L に加えてヒト型レセプターへの結

合能を高める別の変異 (G186V: H3 numbering)をも有していた。しかしながら、レセプター結合特異性実験の結果から、依然として、鳥型レセプターに対して強い結合性を示した。このことは、このウイルスがヒト型レセプターに優先的に結合するためには、これらのアミノ酸変異に加えて、レセプター結合特異性を変換させる別の変異が必要であることが示唆された。

E. 結論

本研究により、動物由来インフルエンザウイルスのヒトへの感染リスク評価のための方法の一つとして、ウイルスのレセプター結合特異性を簡便に調べることが可能となった。今後は、主に鳥インフルエンザウイルスを中心とした動物由来インフルエンザウイルスの遺伝子解析、抗原性解析に加え、レセプター結合特異性を加えた継続的なサーベイランスの実施が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takayama I, Hieu NT, Shirakura M, Nakauchi M, Fujisaki S, Takahashi H, Nagata S, Long NT, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T. Novel Reassortant Avian Influenza A(H5N1) Virus in Human, Southern Vietnam, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016 Mar; 22(3): 557-559.

Li TC, Yang T, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Ishii K, Kishida N, Shirakura M, Asanuma H, Takeda N, Wakita T. Ferret Hepatitis E Virus Infection Induces Acute Hepatitis and Persistent Infection in Ferrets. *Vet Microbiol.* 2016 Feb 1; 183: 30-36.

Nakamura K, Shirakura M, Suzuki Y, Naito T, Fujisaki S, Tashiro M, Nobusawa E. Development of a high-yield reassortant vaccine virus derived from the A/Anhui/1/2013 (H7N9) strain. *Vaccine.* 2016

Jan 12; 34(3): 328-333.

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.* 2016 Jan 21; 69(1): 83-86.

Ainai A, Hasegawa H, Obuchi M, Odagiri T, Ujike M, Shirakura M, Nobusawa E, Tashiro M, Asanuma H. Host adaptation and the alteration of viral properties of the first influenza A/H1N1pdm09 virus isolated in Japan. *PLoS One.* 2015 Jun 16; 10(6): e0130208.

Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May; 59(5): 2607-2617.

2. 学会発表

Watanabe S, Nakamura K, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kishida N, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Odagiri T; The Influenza Surveillance Group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2014/2015 season and vaccine viruses selected for the 2015/16 season. 第63回日本ウイルス学会. 2015年11月. 福岡. 高下恵美, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 中村一哉, 白倉雅之, 岸田典子, 桑原朋子, 菅原裕美, 佐藤彩, 三浦秀佳, 秋元未来, 渡邊真治, 小田切孝人. 2014/15 シーズンにおける日本国内の抗インフルエンザ薬耐性ウイルス検出状況. 第

47 回日本小児感染症学会. 2015 年 10 月. 福島.
Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M,
Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T,
Kawaoka Y, Tashiro M. Characterization of a
Large Cluster of Influenza A(H1N1)pdm09
Virus Cross-Resistant to Oseltamivir and
Peramivir during the 2013-2014 Influenza
Season in Japan. 4th isirv-AVG Conference;
Influenza and other Respiratory Virus
Infections: Advances in Clinical Management.
June 2015. Texas, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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
Takayama I, Hieu NT, Shirakura M, Nakauchi M, Fujisaki S, Takahashi H, Nagata S, Long NT, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T.	Novel Reassortant Avian Influenza A(H5N1) Virus in Human, Southern Vietnam, 2014.	Emerging Infectious Diseases.	22(3)	557-559	2016
Nakamura K, Shirakura M, Suzuki Y, Naito T, Fujisaki S, Tashiro M, Nobusawa E.	Development of a high-yield reassortant influenza vaccine virus derived from the A/Anhui/1/2013 (H7N9) strain.	Vaccine	34(3)	328-33	2016
Li TC, Yang T, Yoshizaki S, Ami Y, Suzaki Y, Ishii K, Kishida N, Shirakura M, Asanuma H, Takeda N, Wakita T.	Ferret Hepatitis E Virus Infection Induces Acute Hepatitis and Persistent Infection in Ferrets.	Vet. Microbiol.	183	30-36	2016
Katsura H, Fukuyama S, Watanabe S, Ozawa M, Neumann G, Kawaoka Y.	Amino acid changes in PB2 and HA affect the growth of a recombinant influenza virus expressing a fluorescent reporter protein.	Sci. Rep.	6	19933	2016
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
Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M.	A Mutant H3N2 Influenza Virus Uses an Alternative Activation Mechanism in TMPRSS2 Knockout Mice by Loss of an Oligosaccharide in the Hemagglutinin Stalk Region.	J. Virology.	89(9)	5154-58	2015
Zhao D, Fukuyama S, Sakai-Tagawa Y, Takashita E, Shoemaker JE, Kawaoka Y.	C646, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of histone acetyltransferase, attenuates influenza A virus infection.	Antimicrob. Agents. Chemother.	60(30)	1902-6	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
Bedford T, Riley S, Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS, Gunasekaran CP, Hurt AC, Kelso A, Klimov A, Lewis NS, Li X, McCauley JW, Odagiri T, Potdar V, Rambaut A, Shu Y, Skepner E, Smith DJ, Suchard MA, Tashiro M, Wang D, Xu X, Lemey P, Russell CA	Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift.	Nature	523(7559)	217-20	2015
Sriwilajaroen N, Suzuki K, Takashita E, Hiramatsu H, Kanie O, Suzuki Y.	6SLN-lipo PGA specifically catches (coats) human influenza virus and synergizes neuraminidase-targeting drugs for human influenza therapeutic potential.	J. Antimicrobial Chemotherapy.	70(10)	2797-809	2015
Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T, Fry A, Gregory V, Leang SK, Huang W, Lo J, Pereyaslov D, Siqueira MM, Wang D, Mak GC, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC, Tashiro M.	Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014.	Antiviral Research	117	27-38	2015
Ainai A, Hasegawa H, Obuchi M, Odagiri T, Ujike M, Shirakura M, Nobusawa E, Tashiro M, Asanuma H	Host adaptation and the alteration of viral properties of the first influenza A/H1N1pdm09 virus isolated in Japan.	PLoS ONE	10(6)	e0130208	2015
Zhao D, Fukuyama S, Yamada S, Lopes TJ, 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	11337-46	2015
Shoemaker JE, Fukuyama S, Einfeld 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
Asanuma H, Ohori J, McGhee JR, Fujihashi K.	Past Efforts and Future Prospects for a Nasal Influenza Vaccine.	Clin. Immun. Endoc. & Metabolic Drugs	Vol2(1)	13-26	2015
Tadaki Suzuki, Akira Kawaguchi, Akira Ainaia, Shin-ichi Tamura, Ryo Ito, Pretty Multihartina, Vivi Setiawaty, Krisna Nur Andriana Pangesti, Takato Odagiri, Masato Tashiro, and Hideki Hasegawa	Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus.	Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	112(25)	7809-14	2015
Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Neya S, Hoshino T	Structural and computational study on inhibitory compounds for endonuclease activity of influenza virus polymerase.	Bioorg. Med. Chem.	23(17)	5466-75	2015

