

## 新型及び季節性インフルエンザワクチン株の選定に資する サーベイランスの強化とゲノム解析に関する研究

研究代表者 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・センター長

### 研究要旨

世界保健機関(WHO)は世界インフルエンザ監視対応ネットワーク(GISRS)を構築し、季節性インフルエンザおよび動物由来の新型インフルエンザの地球規模での発生動向監視を行っている。感染研インフルエンザウイルス研究センター（感染研インフルセンター）は、GISRSの中核を担うWHOインフルエンザ協力センター(WHO-CC)の一つとして、東アジア諸国のサーベイランス支援および当該地域から収集した流行株の解析情報をWHOへ提供し、WHOが推奨するワクチン株の選定会議へ東アジア地域代表として参画している。わが国の流行状況もWHOの施策に反映させるためには、国内でのインフルエンザサーベイランス体制が盤石であり、かつ精度の高い信頼性のある解析情報を発信できる体制の維持が重要である。GISRS経由で収集した海外情報は国内のインフルエンザワクチン株選定にとって必須であり、本研究はその役割を担っているために、国のインフルエンザワクチン対策にとって重要な位置をしめている。そのため、本研究では、流行株分離用検体および分離株の収集力の向上、分離株の抗原解析法の改良および国際標準化を行った。また、薬剤耐性株の検出精度を向上させるために、コア・サポート地衛研と連携し外部制度管理試験(EQA)の試行を行い、全国規模での実施に備えた。また、卵馴化による抗原変異の影響の極めて少ないA(H3N2)ワクチン製造用株(A/埼玉/103/2014-CEXP002)の開発に成功し、WHOから次シーズンのワクチン候補株として推奨され、国内の2017/18シーズン用のワクチン株として選定された功績は大きい。一方、パンデミック対策として、動物由来のインフルエンザウイルスの鳥型レセプターとヒト型レセプターへの親和性を簡便、短時間で鑑別できる検査系を構築し、パンデミックリスク評価系を完成させた。さらに、ワクチンの有効性やワクチン株の適正な選定に貢献するために、ワクチン接種者の血清抗体を用いた評価研究をおこない、B型ワクチンの免疫原性の改善が必要であることを提言した。

### A. 研究目的

- 国内インフルエンザ株サーベイランス体制の維持と強化を地方衛生研究所（地衛研）と連携して進め、インフルエンザワクチン株の検索と選定を適正
- WHOのワクチン株選定への参画と選定法改良への支援を行う。
- 国内における流行株の回収力の向上および臨床検体の収集体制を地衛研と連

携して行う。

- ・ 近隣諸国および東南アジア諸国からの流行株、臨床検体の収集力を強化し、収集ウイルスの解析情報を発信、ワクチン株選定に有効活用する。
- ・ 感染研において臨床検体から卵分離株を回収し、ワクチン製造に使用できるウイルスを恒常的に供給する。
- ・ A(H3N2)流行株の抗原解析法の改善と適正評価をし、海外の WHO-CC と連携して解析法の国際標準化を進める。
- ・ 全国地衛研における薬剤耐性株のサーベイランス精度を向上させるために、外部制度管理試験 (EQA) の試行をコア・サポート地衛研と共同で行い、これを足掛かりとして全国規模での EQA 実施を支援する。
- ・ 血清学的な評価からもワクチン株選定を支援する。
- ・ 新型インフルエンザの発生の初動対応の一部として、パンデミックリスク評価を迅速にするために、ウイルスのレセプター親和性の迅速鑑別試験系の構築を行う。

## B. 研究方法

### 1)地衛研との連携

6つの地方ブロックのうち、4つのブロック(北海道・東北・新潟地区、関東・甲・信・静地区、東海・北陸地区、九州地区)で開催された会議へ赴き、サーベイランス担当者と協議した。

2)流行ウイルスの抗原性解析法の改善と中和試験法の導入を実施した。

### 3)遺伝子系統樹解析

3シーズンで収集した国内外の流行株について遺伝子配列を決定し、アミノ酸解析、進化系統樹解析を実施した。

### 4)フェレット感染血清の作製

抗原性解析に用いるフェレット感染血清を作製した。

### 5)卵分離株の収集

2014/15—2017/18 の3シーズンに地衛研から分与された臨床検体から、卵分離株の回収および増殖性の改善条件設定を試みた。

### 6)ヒト血清抗体の測定によるワクチンの有効性の評価

インフォームドコンセントを得た新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者から3シーズン継続的にワクチン接種前後のペア血清を採取した。HI 試験法にて抗体価測定を行った。

### 7)レセプター特異性鑑別診断系の構築

$\alpha 2,3$  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-  $\alpha$  -PGA、Neu5Ac  $\alpha 2-6$ Gal  $\beta 1-4$ GlcNAc  $\beta 1$ -pAP-  $\alpha$  -PGA) を用いた Solid-phase binding assay を行った。

8)ウイルス分離効率の高い培養細胞の検索をした。

9)地衛研と共同で薬剤耐性株のモニターと試験法の EQA 予備試験を実施した。

### (倫理面への配慮)

ワクチン接種前後の成人層および老人層の血清抗体の採取においては、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および感染研の倫理委員会にて承認された。

## C. 研究結果

1. 国内インフルエンザ株サーベイランス体制の連携強化および近隣諸国との連携

6つのブロックのうち、4つのブロック(北海道・東北・新潟地区、関東・甲・信・静地区、東海・北陸地区、九州地区)で開催された会議へ赴き、サーベイランス担当者と協議した。株サーベイランスにはウイルス分離が必須であ

ること、また、ワクチン候補株には卵分離株が必須であるため、感染研に臨床検体を供与することの理解を得た。

一方、近隣諸国、とくに東南アジアとの交流を深めるためにWHO西太平洋事務局が主催する各国のナショナルインフルエンザセンター(NIC)が招聘されるNIC会議にコアメンバーとして参加し、日本および東アジア地域から収集した流行株情報を含む北半球でのインフルエンザの流行株情報の総括を行った。

## 2. WHO インフルエンザワクチン株選定への貢献

国内およびアジア地域の流行株の解析情報を年2回(2月北半球用、9月南半球用)開催されるWHOのワクチン株選定会議へ提出し、それらの情報が反映されたワクチン株の選定に参画した。2015年および2017年9月のWHOワクチン選定会議では、議長としてワクチン株選定を行った。

## 3. 国内インフルエンザワクチン株選定への支援

WHO ワクチン株選定会議へWHO-CC 東京センター長として参加していることから、世界中のインフルエンザ流行株の解析情報が入手できる。また、適切なワクチン候補株を適時に優先供与される。この利点を基盤にして、国内流行株の解析状況、ワクチン候補株の準備状況、WHO ワクチン推奨株の情報など、全ての成績と情報を国内ワクチン株の選定会議に提供した。また、本選定会議の議長としてワクチン株の選定を行った。

## 4. 国内外流行株の抗原性解析

国内外から収集したA(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B型流行株について、HI試験法にて抗原性解析を行い、ワクチン株との抗原性の

乖離度を評価した。A(H3N2)ワクチンについては、製造過程で起こる卵馴化による抗原変異によって、流行株とは大きく抗原性が乖離していたことを示した。

また、A(H3N2)ウイルスについては、HI試験法の変法としてマイクロ中和法を採用して実施した。成績の信頼性についても検証を行い、導入したマイクロ中和法は適正であり、今後も継続して採用できることを確認した。

## 5. 流行株の遺伝子系統樹解析

主に国内分離株およびアジア周辺諸国から入手した流行株について、遺伝子解析を行い、系統樹作成、特徴的なグループの出現の有無などを評価し、ワクチン株選定の資料として提供した。

## 6. 卵分離株の収集の試み

我が国では卵分離株の収集が少ないため、ワクチン製造株を国内外へ提供する機会が少ない。わが国発の世界標準となるワクチン株を供給するため、臨床検体から卵分離株の回収を実施し、手法の改善にも取り組んだ。その結果、回収のきわめて困難なA(H3N2)亜型から、WHO かも推奨されたワクチン株A/Saitama/105/2015の収集と改良に成功した。これは、2017/18シーズン用の国内ワクチン株に選定されたが、国の決定株とはならなかった。

## 7. ワクチン接種前後のペア血清の抗体価測定によるワクチンの有効性の評価

使用したワクチン株に対するヒト血清中の抗体価を測定し、ワクチンの免疫原性をもとに2社の国産ワクチンの有効性を評価した。

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)ワクチンでは国際基準を満たす抗体価上昇が認められたが、B型ワクチンでは2系統(山形系統、ビクトリア系統)いずれに対しても低い抗体価しか検出さ

れなかった。

海外で供給されるワクチンに比べて国産ワクチンの免疫原性の低さが際立つため、特に B 型ワクチンについては、免疫原性の向上に向けた改善の必要性が明確になった。

#### 8. レセプター特異性鑑別診断系の構築

新型インフルエンザが発生した際に、初動対応として、ヒト社会で流行拡大するかパンデミックリスク評価を迅速に行う必要がある。そのために、鳥由来ウイルスの場合は、レセプター特異性を識別する迅速診断系が強力なツールとなる。本研究では、 $\alpha 2,3$  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を用いた **Solid-phase binding assay** 法を確立し、鳥インフルエンザウイルス A(H7N9)について検討した。本亜型ウイルスは両方のレセプターを認識でき、ヒト型レセプターをさらに効率よく認識する変異の追加でパンデミックポテンシャルが上がる可能性を確認した。

#### D. 考察

国内サーベイランス体制については、地衛研との連携と意思疎通の向上を図ることで、円滑にサーベイランスを運用できるようになっている。また、地衛研から臨床検体をよりスムーズに収集できる協力体制ができたことから、ワクチン製造に用いることができる、卵分離株の収集体制が構築され、今後は、日本発の分離株を用いた世界標準ワクチン株の供給も可能となる。さらに、卵分離が極めて困難な A(H3N2)ウイルスの回収効率を上げるために、細胞培養ワクチン製造の種ウイルスを分離する安全性が検証された細胞 (NIID-MDCK) を用いて初期分離、その後卵で継代したワクチン候補株の供給を世界に先駆けて行った。わが国では、このような経歴のウイルスもワクチン製造に採用でき

ることを厚労省審査管理課および医薬品医療機器総合機構から確認されており、今後は細胞分離と卵継代を組み合わせたワクチン製造用種ウイルスの収集法を検討する契機となった。

A(H3N2)ウイルスの抗原性解析に中和試験法を採用せざるを得ない事態になっていることから、マイクロ中和法 (感染研採用)、プラーク減少法およびフォーカ減少法 (アトランタ CC、ロンドン CC 採用) と、各 WHO 協力センター間でも手法が異なり、結果もそれに応じて異なる問題が発生している。これへの対応として、各センターが参加した WG で、手法の統一化を進めている。

日本も 4 価のインフルエンザワクチンを採用した。一番の懸念事項は、2 種類の B 型ワクチンが互いに干渉し合い双方の抗体が十分に誘導されなくなることである。本研究でワクチン接種前後のペア血清の抗体価を測定し、少なくとも検討した 2 社のワクチンでは、B 型には効果が期待できないレベルでしか免疫原性がないことを確認した。海外の 4 価ワクチンではこのようなことは報告されていないことから、今後も本研究班で国内ワクチンの免疫原性について追及していく必要がある。国内ワクチンが恒常的に低い免疫原性である場合は、現行のワクチンの力価や剤形について見直しが必要になる。

#### E. 結論

- ・ 国内地衛研および周辺諸国の NIC と連携して、インフルエンザ株サーベイランスの強化と活性化を図った。
- ・ WHO ワクチン選定および国内ワクチン選定へのタイムリーな情報提供による貢献をした。
- ・ ワクチン製造に採用可能な卵分離株の供給体制と手法の改良を進めた。

- ・ ウイルス分離・増殖効率を改善する細胞株の探索を継続した。
- ・ A/H3N2 亜型分離株抗原性解析法に感染細胞巢減数試験法 (Focus reduction assay, FRA) を確立。次期 2018/19 シーズンワクチン推奨株選定に大きく貢献した。
- ・ 2009 年以降、(H1N1)pdm09 の抗原性は変化していることを、ワクチン接種者のヒト血清で捉えた。
- ・ B 型ピクトリア系統に出現した 2 アミノ酸欠損変異株の国内流行に注視が必要。
- ・ コア・サポート地衛研において試験的な EQA を実施し、薬剤耐性株検出系の検査精度が昨年度より上昇していることを確認した。
- ・ 2017-2018 年シーズンのワクチンは接種後の抗体価上昇が低く、免疫原性の低いことを明らかにした。今後も調査を継続し、情報発信する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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. PNAS (2015 May) [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1503885112](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1503885112)
- 2) 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2607-17. doi: 10.1128/AAC.04836-14. Epub 2015 Feb 17.

- 3) 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. See comment in PubMed Commons below., *J Virol.* 2015 May 1;89(9):5154-8. doi:10.1128/JVI.00124-15. Epub 2015 Feb 11.
- 4) 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.* 2015 Jul 9;523(7559):217-20.
- 5) Aina 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. doi: 10.1371/journal.pone.0130208.
- 6) 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, March 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2016 Jan 21;69(1):83-6. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.460
- 7) 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
- 8) 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). doi: 10.3201/eid2203.151360
- 9) Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T., Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir., *Antiviral Res.*, 132, 170-7, 2016
- 10) Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T, Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit., *Biochemistry.*, 55(10), 2646-60, 2016
- 11) Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan., Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016., *Euro surveill.*, 21(24), 2016
- 12) Onodera T, Hosono A, Odagiri T, Tashiro M, Kaminogawa S, Okuno Y, Kurosaki T, Ato M, Kobayashi K, Takahashi Y., Whole-Virion Influenza Vaccine Recalls an Early Burst of High-Affinity Memory B Cell Response through TLR Signaling., *J Immunol.*, 196(10), 4172-84, 2016
- 13) Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K, Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study., *J Infect Chemother.*, 22(11), 777-9, 2016
- 14) Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, 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: Insight into Neuraminidase-Inhibitor Interactions., *J Med Chem*, 59(10), 4563-77, 2016
- 15) Li C, Hatta M, Burke DF, Ping J, Zhang Y, Ozawa M, Taft AS, Das SC, Hanson AP, Song J, Imai M, Wilker PR, Watanabe T, Watanabe S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Russell CA, James SL, Skepner E, Maher EA, Neumann G, Klimov AI, Kelso A, McCauley J, Wang D, Shu Y, Odagiri T, Tashiro M, Xu X, Wentworth

- DE, Katz JM, Cox NJ, Smith DJ, Kawaoka Y., Selection of antigenically advanced variants of seasonal influenza viruses., *Nat. Microbiol.*, 1(6), 16058, 2016
- 16) Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M., TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus., *Sci. Rep.*, 6, 29430, 2016
- 17) Yokoyama M, Fujisaki S, Shirakura M, Watanabe S, Odagiri T, Ito K, Sato H., Molecular Dynamics Simulation of the Influenza A(H3N2) Hemagglutinin Trimer Reveals the Structural Basis for Adaptive Evolution of the Recent Epidemic Clade 3C.2a., *Front Microbiol.*, 8, 584, 2017
- 18) Naito T, Mori K, Ushirogawa H, Takizawa N, Nobusawa E, Odagiri T, Tashiro M, Ohniwa RL, Nagata K, Saito M., Generation of a Genetically Stable High-Fidelity Influenza Vaccine Strain., *J Virol.*, 91(6), pii:e01073-16, 2017
- 19) Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Moise L, Martin WD, Yamamoto N, Terahara K, Hagiwara H, Odagiri T, Tashiro M, Lertmemongkolchai G, Takeyama H, Groot AS, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids for low immunogenicity of H7N9 vaccines. *Sci Rep.* 2017 Apr 28;7(1):1283
- 20) Gubareva LV, Besselaar TG, Daniels RS, Fry A, Gregory V, Huang W, Hurt AC, Jorquera PA, Lackenby A, Leang SK, Lo J, Pereyaslov D, Rebelo-de-Andrade H, Siqueira MM, Takashita E, Odagiri T, Wang D, Zhang W, Meijer A, Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016. *Antiviral Res.* 2017 Aug 10;146:12-20.
- 21) Nakamura K, Shirakura M, Fujisaki S, Kishida N, Burke DF, Smith DJ, Kuwahara T, Takashita E, Takayama I, Nakauchi M, Chadha M, Potdar V, Bhushan A, Upadhyay BP, Shakya G, Odagiri T, Kageyama T, Watanabe S Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from Nepalese and Indian outbreak patients in early 2015. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017 Sep;11(5):399-403
- 22) Imai M, Watanabe T, Kiso M, Nakajima N, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Yamada S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Shirakura M, Takashita E, Fujisaki S, McBride R, Thompson AJ, Takahashi K, Maemura T, Mitake H, Chiba S, Zhong G, Fan S, Oishi K, Yasuhara A, Takada K, Nakao T, Fukuyama S, Yamashita M, Lopes TJS, Neumann G, Odagiri T, Watanabe S, Shu Y, Paulson JC, Hasegawa H, Kawaoka Y. A Highly Pathogenic Avian H7N9 Influenza Virus Isolated from a Human Is Lethal in Some Ferrets Infected via Respiratory Droplets. *Cell Host Microbe.* 2017 Nov 8;22(5):615-626. e8.
- 23) Terauchi Y, Sano K, Ainai A, Saito S, Taga Y, Ogawa-Goto K, Tamura SI, Odagiri T, Tashiro M, Fujieda M, Suzuki T, Hasegawa H. IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine

administration. Hum Vaccin Immunother.  
2018 Feb 9:1-11.

## 2. 学会発表

- 1) Shinji Watanabe, Kazuya Nakamura, Seiichiro Fujisaki, Masayuki Shirakura, Emi Takashita, Noriko Kishida, Tomoko Kuwahara, Aya Sato, Ogawa Rie, Hiromi Sugawara, Miki Akimoto, Hideka Miura, Takato Odagiri, 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
- 2) E Takashita, S Fujisaki, N Gabriele, Y Furuta, Y Kawaoka, M Tashiro, T Odagiri. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015
- 3) C Kawakami, E Takashita, S Fujisaki, M Saikusa, S Usuku, T Odagiri, K Mitamura. Genetic analysis of influenza B viruses isolated during the five seasons in Yokohama. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015
- 4) 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、福島、2015
- 5) C Kawakami, K Shimizu, S Usuku, K Mitamura, E Takashita, S Fujisaki, T Odagiri. Gene Analysis of Influenza B Viruses in Yokohama during the Past 5 Seasons. The 4th isirv Antiviral Group Conference, Texas, USA, 2015
- 6) E Takashita, M Kiso, S Fujisaki, M Yokoyama, K Nakamura, M Shirakura, H Sato, T Odagiri, Y Kawaoka and M Tashiro. 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. The 4th isirv Antiviral Group Conference, Texas, USA, 2015
- 7) 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.
- 8) Yasushi Suzuki, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Eri Nobusawa Development of a high-growth PR8 master virus for influenza vaccine production in cell culture systems. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015
- 9) Akira Aina, Shinji Saito, Tadaki Suzuki, Norihiro Harada, Shin-ichi Tamura, Yoshikazu Yuki, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Haruko Takeyama, Hideo Tsukada, Hiroshi Kiyono, Hideki Hasegawa Impact of a nasal mucoadhesive excipient on enhancement of immune responses induced by intranasal vaccination against influenza. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015

- 10) 相内章、鈴木忠樹、池田千将、寺内芳彦、齊藤慎二、田村慎一、小田切孝人、田代眞人、長谷川秀樹 経鼻インフルエンザワクチン接種直前の鼻腔洗浄が誘導される抗体応答に与える影響 第 19 回日本ワクチン学会、犬山、2015
- 11) 島崎典子、原田勇一、落合雅樹、板村繁之、小田切孝人 4 価インフルエンザ HA ワクチン B 型 2 系統 HA 抗原量を適正に測定するための一元放射免疫拡散試験法の評価及び実施手順の確立 第 19 回日本ワクチン学会、犬山、2015
- 12) Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre-and post-administration of favipiravir. Options IX for the Control of Influenza. August 2016. Chicago, USA.
- 13) Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus seasonal influenza vaccine in ferret. Options IX for the control of influenza, Chicago, USA, 2016
- 14) Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus A(H3N2) influenza vaccine in ferret. Options IX for the Control of Influenza. August 2016. Chicago, USA.
- 15) Nakamura K, Shirakura M, Fujisaki S, Kishida N, Kuwahara T, Takashita E, Takayama I, Nakauchi M, Chadha M, Potdar V, Upadhyay BP, Shakya G, Odagiri T, Kageyama T, Watanabe S. Characterizations of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from patients including fatal or severe cases in Nepal and India, early 2015. Options IX for the Control of Influenza. August 2016. Chicago, USA.
- 16) Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watanabe S, Odagiri T. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 season. Options IX for the Control of Influenza. August 2016. Chicago, USA.
- 17) Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watababe S, Odagiri T. Gene analysis of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 seasons. Options IX for the control of influenza, Chicago, USA, 2016
- 18) Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, The Influenza Surveillance Group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2015/2016 season and vaccine viruses for the 2016/17 season. 第 64 回日本ウイルス学会. 2016 年 10 月. 札幌.

- 19) Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Evaluation of efficacy of an inactivated whole-virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) influenza vaccine in ferret. 第 64 回日本ウイルス学会. 2016 年 10 月. 札幌.
- 20) Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Doi I, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of influenza A(H1N1)pdm09 viruses exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir in the 2015/16 season. 第 64 回日本ウイルス学会. 2016 年 10 月. 札幌.
- 21) 高下恵美, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 三浦秀佳, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 菅原裕美, 佐藤彩, 秋元未来, 渡邊真治, 小田切孝人. 2015/16 シーズンに検出されたオセルタミビル・ペラミビルに強い耐性を示すインフルエンザウイルス. 第 48 回日本小児感染症学会. 2016 年 11 月. 岡山.
- 22) Takashita E, Shirakura M, Fujisaki S, Nakamura K, Kuwahara T, Kishida N, Watanabe S, Odagiri T Antiviral susceptibility of avian influenza A(H7N9) viruses isolated from humans. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月.
- 23) Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Akimoto M, Miura H, Ogawa R, Sugawara H, Watanabe K, Miura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, The influenza surveillance group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2016/17 season and vaccine viruses for the 2017/18 season. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月.
- 24) Takahashi H, Fujimoto T, Horikoshi F, Uotani T, Okutani M, Hamamoto I, Odagiri T, Nobusawa E. Development of the cell-culture candidate vaccine viruses and quality evaluation method for production of cell-based influenza vaccines. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月.
- 25) Kuwahara T, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Takahashi H, Suzuki N, Sato A, Ogawa R, Miura H, Akimoto M, Sugawara H, Watanabe S, Odagiri T. Characterization of cell-derived and egg-passaged influenza A/Saitama/103/2014 (H3N2) strain. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月.
- 26) 小田切孝人 鳥インフルエンザの疫学について 新型インフルエンザの診療と対策に関する研修、東京、2017 年 11 月.
- 27) Odagiri T Avian influenza viruses and pandemic preparedness in Japan. The 11<sup>th</sup> Korea-Japan-China Forum for Communicable Diseases Control and Prevention. Seoul, 2017. November.
- 28) 小田切孝人、倉根一郎 2017/18 シーズンのインフルエンザ A(H3N2) ワクチン株について 第 21 回日本ワクチン学会、福岡、2017 年 12 月.

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

**H. 健康危険情報**

該当なし