

厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資する
サーベイランス及びゲノム解析に関する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川秀樹
令和3年(2021)3月

目 次

I. 総括研究報告書

新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究 長谷川 秀樹	4
---	---

II. 分担研究報告書

検体からのウイルス分離・増殖効率を改善する細胞株の探索・性状解析 渡邊 真治	8
改良中和試験法を用いた A/H3N2 亜型野外流行株の抗原性解析 中村 一哉	10
A(H1N1)pdm09 および B 型インフルエンザウイルスの 赤血球凝集阻止試験をもちいた抗原性解析 岸田 典子	14
インフルエンザウイルス分離株についての遺伝子解析 藤崎 誠一郎	17
抗原変異が誘導されにくいインフルエンザワクチン株の開発 桑原 朋子	20
抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向調査ならびに監視体制の強化 高下 恵美	23
成人層および高齢者層に対する 2020-21 年季節性インフルエンザワクチン接種後の抗体価反応 齋藤 玲子 研究協力者 渡辺明美 (新潟大学)、尾ヶ井マサヨ (女池南風苑・看護介護科長) 金沢宏 (女池南風苑・施設長)	26
鳥インフルエンザウイルスの性状解析に関する研究 白倉 雅之 協力研究者：有田知子、鈴木康司、高山郁代	32
COVID-19 とインフルエンザの同時流行に備えた検査法整備 高山 郁代	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 別紙 4 研究成果の刊行に関する一覧表	39

I. 総括研究報告書

新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資する サーベイランス及びゲノム解析に関する研究

研究代表者 長谷川 秀樹

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

本研究班は、国内およびアジア地域での新型及び季節性インフルエンザウイルス株サーベイランス体制を維持強化し、インフルエンザウイルスの抗原性解析法の改良、ウイルス分離効率の向上、抗ウイルス薬に対する耐性株出現状況の把握、動物種を超えてウイルスが安定定着する遺伝的要因の解析など幅広い研究を行い WHO 世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）や国内でのインフルエンザ対策やワクチン株選定に有用なデータを示し貢献した。また、新型インフルエンザウイルスの海外発生の継続的な監視および病原体の迅速な入手と解析を継続し、ワクチン製造候補株の更新に貢献した。この研究により、わが国の新型インフルエンザ対策を遅滞なく進めることができた。さらに、インフルエンザワクチンの血清学的な評価研究をおこない、ワクチンの有効性の評価やワクチン株の適正な選定に貢献した。

A. 研究目的

- (1) 季節性および新型インフルエンザウイルス株サーベイランス体制の維持・強化。国内においては地衛研、海外においては周辺諸国及び GISRS と連携し、流行ウイルス株の収集力と解析方法の改良とそれらの国際標準化を促進する。
- (2) 地衛研から分与された臨床検体を用いてウイルスの分離効率の改善が期待できる細胞株の検討や分離株を用いて抗原解析法の改良を試みる。
- (3) WHO インフルエンザ協力センターとしての国際貢献およびわが国のワクチン株選定への基礎データを得る研究を行い、国内および世界のインフルエンザ対策に直接的に参画し、研究から得られた成果、情報を適宜提供し、国内外のインフルエンザ対策に貢献する。

B. 研究方法

- A/H3N2 亜型ウイルスの分離・増殖効率を改善する細胞株として、上気道咽頭由来の Detroit 562 細胞について AH1pdm09 ウイルス、B ビクトリア系統ウイルス、B 山形系統ウイルスの増殖性の評価を行った。
- A (H3N2) 流行株の抗原性解析系として確立した中和試験法 Focus Reduction Assay (FRA) の更

なる改良と標準化を行った。

- 2019/20, 2020/21 シーズンに国内および海外から収集した分離ウイルス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。
- 地衛研における薬剤耐性株検出検査の精度評価試験を実施した。
- 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、2020-2021 年シーズン HA インフルエンザワクチン(4 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。

(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倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

- ① サーベイランスに用いてきた MDCK 細胞の代替えとなる細胞を検索し、咽頭由来株化細胞の Detroit 562 細胞について検討し、サーベイランスに導入可能か検討した。A/H3N2 亜型ウイルスだけでなく、A/H1N1pdm09 亜型ウイルス、

B型山形系統ウイルスおよびB型ビクトリア系統ウイルスも、同程度増殖し使用できる事になった。

- ② 近年の H3N2 亜型ウイルスのノイラミニダーゼ (NA) は 151 番目アミノ酸アスパラギン酸がグリシンや他のアミノ酸に置換 (NA D151X) することで NA のシアル酸結合能及び感染能を獲得することを確認した。これは、中和試験法でのヘマグルチニン (HA) の正確な抗原性評価を妨げることから、MN/FRA の中和反応時に NA 阻害薬であるオセルタミビルを添加する新手法を取り入れた。
- ③ 2019/20, 2020/21 シーズンのインフルエンザウイルス分離株について遺伝子解析を実施した結果、A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2) ウイルス、B型 Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し抗原性が異なる集団も存在するため、来シーズンへ向けての流行ウイルスの監視が必要である。
- ④ 2019-2020 年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの効果は A/H1N1pdm09 を除き、成人層、高齢者層共に良好であった。今年度から A/H1N1pdm09 と A/H3N2 のワクチン株が変更となったが、A/H1N1pdm09 は抗体価上昇が低く終わった結果であった。来年度も同じ株が選択されれば抗体価は徐々に上昇していくと考えられる。一方で、A/H3N2 は新しい株に変更になったにもかかわらず、高い抗体価の上昇が認められ、免疫原性が高いことが示唆された。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。
- ⑤ 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試験の一環として、インドネシア及びネパール国において分離された株の遺伝子解析及び抗原性解析を実施した。

D. 考察

国内および WHO のインフルエンザ株サーベイランスおよびワクチン候補株の検索と選定を支援するための抗原解析法の技術改良や HA, NA 蛋白の変異検索など基礎的研究を進め、これらの基盤強化への貢献をした。

また、本研究班では薬剤耐性株検出検査精度の調査の調査を行い、本研究の目標達成に前進が見られた。さらに、各年度の国産ワクチンの有効性評価の一環として、免疫原性を国際基準に照らし合わせて評価した。

E. 結論

- 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。
- 前年度に確立した A/H3N2 亜型分離株抗原性解析法に感染細胞減数試験法 (Focus reduction

assay, FRA) をさらに改良し正確な抗原性解析ができる系を構築し検証した。

- ワクチン接種者のヒト血清を用いることで、フェレット感染血清では捉えることができなかった A(H1N1)pdm09 の抗原性の変化を捉えた。
- A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2) ウイルス、B型 Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し抗原性が異なる集団も存在するため、来シーズンへ向けての流行ウイルスの監視が必要である。
- 地衛研での薬剤耐性株検出検査精度が良好であることが確認できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ariyoshi T, Tezuka J, Yasudo H, Sakata Y, Nakamura T, Matsushige T, Hasegawa H, Nakajima N, Ainai A, Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Ohga S, Hasegawa S. Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection. *Immun Inflamm Dis.* 2021 1
- Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, Ainai A, van Riet E, Tabata K, Saito K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Maruno T, Usami K, Uchiyama S, Ogawa-Goto K, Hasegawa H. An influenza HA stalk reactive polymeric IgA antibody exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody. *PLoS One.* 2021 1, 16(1), e0245244.
- Yamazaki T, Biswas M, Kosugi K, Nagashima M, Inui M, Tomono S, Takagi H, Ichimonji I, Nagaoka F, Ainai A, Hasegawa H, Chiba J, Akashi-Takamura S. A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza. *Front Immunol.* 2020 12, 11, 606518
- Abe M, Katano H, Nagi M, Higashi Y, Sato Y, Kikuchi K, Hasegawa H, Miyazaki Y. Potency of gastrointestinal colonization and virulence of *Candida auris* in a murine endogenous candidiasis. *PLoS One.* 2020 12, 15(12), e0243223.
- Nakano T, Ohara Y, Fujita H, Ainai A, Yamamura ET, Suzuki T, Hasegawa H, Sone T, Asano K. Double-Stranded Structure of the Polyinosinic-Polycytidylic Acid Molecule to Elicit TLR3 Signaling and Adjuvant Activity in Murine Intranasal A(H1N1)pdm09 Influenza Vaccination. *DNA Cell Biol.* 2020 9, 39(9), 1730-1740
- Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. *Elife.* 2020 9, 9, e60067
- Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Nakajima N, Gregg RW, Katsura H, Tomita Y, Maemura T, da Silva Lopes TJ, Watanabe T, Shoemaker JE, Hasegawa H,

Yamayoshi S, Kawaoka Y. Pathogenesis of Influenza A(H7N9) Virus in Aged Nonhuman Primates. J Infect Dis. 2020 9, 222(7), 1155-1164

- Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. Jpn J Infect Dis. 2020 9, 73(5), 386-390
- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828
- Emi-Sugie M, Shoda T, Futamura K, Takeda T, Aina A, Hasegawa H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Robust production of IL-33 and TSLP by lung endothelial cells in response to low-dose dsRNA stimulation. J Allergy Clin Immunol. 2020 4, S0091-6749(20), 30570-4
- Aina A, van Riet E, Ito R, Ikeda K, Senchi K, Suzuki T, Tamura SI, Asanuma H, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Multihartina P, Setiawaty V, Pangesti KNA, Hasegawa H. Human immune responses elicited by an intranasal inactivated H5 influenza vaccine. Microbiol Immunol. 2020 4, 64(4), 313-325

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

Ⅱ. 分担研究報告書

検体からのウイルス分離・増殖効率を改善する細胞株の探索・性状解析

研究分担者 渡邊 真治

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・室長

研究要旨

季節性インフルエンザウイルス（A/H1N1pdm09 亜型、A/H3N2 亜型、B 型山形系統および B 型ビクトリア系統）は、ヒトの上気道でよく増殖することから、従来使用されているイヌ腎由来株化細胞[Madin-Darby Canin Kidney (MDCK) 細胞] (hCK 細胞)ではなく、ヒト鼻中隔扁平上皮細胞 RPMI2650 細胞での増殖性を調べた。その結果、いずれのウイルスも hCK 細胞)と同程度の増殖性を示した。

A. 研究目的

流行期ごとの季節性インフルエンザウイルスの性状（抗原性や抗ウイルス薬感受性）を理解することは、適切なワクチン株を選定する、あるいは抗ウイルス薬耐性株の出現・拡がりに対する対策を施す上で、大変重要である。そのため、流行期の患者臨床検体からのインフルエンザウイルス分離が必須となる。インフルエンザウイルスの分離にはイヌ腎由来株化細胞 [Madin-Darby Canin Kidney (MDCK) 細胞] が長く慣習的に使用されている。しかしながら近年、特に季節性ウイルスのひとつである A/H3N2 亜型ウイルスについて、MDCK 細胞を用いての分離・増殖効率の低下傾向が報告されてきており、野外流行株の分離捕捉率の低下、またこれによる流行株性状の正確な把握が妨げられることが懸念されている。そこで、季節性インフルエンザウイルス全般の分離・増殖効率の改善を見込める細胞株を探索・樹立し、その細胞株をインフルエンザ流行株分離用基材として地方衛生研究所に配布、活用してもらうことでインフルエンザウイルス株サーベイランスへ貢献することを目的とした。

B. 研究方法

現在感染研では、MDCK および MDCK-SIAT1 (SIAT1) 細胞あるいは hCK 細胞（季節性インフルエンザウイルスのレセプターを多く発現している細胞）をウイルスの分離・増殖に使用しており、一定の効果を上げている。しかしながら、特に SIAT1 細胞および hCK 細胞は培養維持費が高額である点で、地衛研での恒常的な使用については難しい面がある。また 1 種類の細胞でウイルス分離出来る方が、地衛研での細胞の維持の点からも望ましい。季節性インフルエンザウイルスは、上気道でよく増殖することから、筆者はヒト呼吸器系由来、特に上気道の株化細胞に着目している。今回、ヒト鼻中隔扁平上皮細胞 RPMI2650 細胞における季節性ウイルスの増殖性について検討した。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

ヒト鼻中隔扁平上皮株化細胞 RPMI2650 細胞において、いずれの季節性ウイルスも MDCK 細胞由来の hCK 細胞と比較して、同程度増殖性する

がことが明らかとなった。

D. 考察

今回使用したヒト鼻中隔扁平上皮株化細胞 RPMI2650 細胞は、hCK 細胞と比較して同程度増殖することが明らかとなり、自然界でのヒトでの増殖を反映していると考えられた。今後は、検体からの分離効率や分離されたウイルスの塩基配列への変異誘導効率などを検討する予定である。

E. 結論

これまで咽頭由来の Detroit 562 細胞で季節性ウイルスの増殖性を検討してきたが、Detroit 562 細胞においては従来使用されている hCK (MDCK 細胞由来) 細胞より増殖性は低かった。今回使用したヒト鼻中隔扁平上皮株化細胞 RPMI2650 細胞では、hCK 細胞と比較して同程度増殖することが明らかとなり、自然界でのヒトでの増殖を反映していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. Jpn J Infect Dis. 2020 9, 73(5), 386-390
- Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. Elife. 2020 9, 9, e60067
- Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M,

Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. Pathogens. 2020 9, 9(9), 725

- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

改良中和試験法を用いた A/H3N2 亜型野外流行株の抗原性解析

研究分担者 中村一哉

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

有効性の高いインフルエンザワクチンの製造、供給には流行株の性状を正確に捉え、流行株の抗原性に一致したウイルス株をワクチン製造用株として選定することが肝要であるが、近年のA/H3N2亜型野外流行株は赤血球凝集活性が極めて弱く、赤血球凝集阻止（HI）試験による抗原性解析が行えない状況にあり、A/H3N2亜型分離株抗原性解析はHI試験代替手法として導入したウイルス感染細胞巢減数試験法（Microneutralizing/Focus Reduction Assay, MN/FRA）を用いて実施している。本分担研究では、今期A/H3N2亜型分離株について、上述 MN/FRAによる抗原性解析試験を行い野外流行株抗原性状の正確な捕捉に寄与した。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスはその性状を変化させ続け、毎時期のワクチン戦略に常に懸案をもたらす。インフルエンザ流行株の性状を時期に即して正確に捕捉することはインフルエンザ感染制御戦略において基本的かつ肝要な事項である。特に流行株の抗原性を解析し、これに合致したウイルス株をワクチン製造に供することを目的にウイルス株サーベイランスが国内外の連携の下精力的に行われている。2014年春期以降 HA による赤血球凝集活性が極めて低く、HI 試験を用いた抗原性解析に供試できない H3N2 亜型株が急速に分布を広げたことを受け、近年では中和試験法およびその改良変法であるウイルス感染細胞巢減数試験法（Microneutralizing/Focus Reduction Assay, MN/FRA）を代替手法として H3N2 亜型分離株の抗原性解析を実施している。本研究は、今期 A/H3N2 亜型分離株抗原性解析において MN/FRA を実践実施し、

MN/FRA での抗原性解析試験精度の維持・向上およびインフルエンザウイルス A/H3N2 亜型野外流行株の抗原性状の正確な捕捉に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

1) 細胞株

インフルエンザウイルスの受容体を人為的に強発現させた細胞株である MDCK-SIAT1 細胞（SIAT1）はロンドン WHO 協力センターから提供を受けた。SIAT1 の維持は、5%FCS と抗生物質を添加した D-MEM 培地を用いた静置培養にて、標準手順書に記載の手法に従って行った。

2) 供試ウイルス株

2019/2020 および 2020/2021 シーズンに WHO 協力センターから分与された参照株、全国地方衛生研究所（地衛研）においてインフルエンザ患者の検体から分離された後、当センターに分与提供された野外分離株を SIAT1 細胞で再増殖後、あるいは協力

医療機関より提供された臨床検体から当センターで分離したウイルス株を用いた。

3) ウイルス分離・継代

SIAT1細胞を25cm²細胞培養用フラスコに播種し、単層形成後に分与ウイルス株をD-MEM培地で1000倍に希釈したもの、あるいは臨床検体原液を0.5ml接種した。ウイルス接種後の培養維持には血清不含、30g/mlアセチル化トリプシン添加のD-MEM培地を使用し、34℃、5%CO₂の恒温条件下で72時間静置培養した。接種72時間後に培養液を回収遠心し、得られたウイルス液を供試材料とした。

4) ウイルス感染力価測定 (Focus assay)

各供試株について、200nM濃度オセルタミビルを添加した希釈用培地を用いて100.5倍階段希釈列を作製し、前日にSIAT1細胞を2.5x10⁴/ウェル播種、一晚培養した96穴プレートの各ウェルに添加した。1時間の吸着反応後、半流動体ゲルAvicel®を各ウェルに添加した。34℃のCO₂インキュベーター内で18-20時間静置培養後、被験プレートを固定、細胞透過処理後、抗インフルエンザウイルスNP抗体とペロキシダーゼ標識2次抗体を用いた酵素免疫抗体法により、ウイルス感染細胞巣 (focus) を呈色させ、形成 focus をImmunoSpotアナライザー (CTL社) を用いて自動計数した。各ウェルの focus 数およびそのウェルの希釈倍数に基づいてウイルス感染力価 (Focus forming unit, FFU) を算出した。

5) MN/FRA

200nM濃度オセルタミビルを添加した希釈用培地を用いて参照血清の2倍階段希釈列を作製し、前日にSIAT1細胞を2.5x10⁴/ウェル播種、一晚培養した96穴プレートの各ウェルに添加した。これに一定量のウイルス液を加え、1時間の中和反応後、半流動体ゲルAvicel®を各ウェルに添加

した。34℃のCO₂インキュベーター内18-20時間静置培養後、被験プレートを固定、細胞透過処理を行い、上述4)の記載に準じて、酵素免疫抗体法で呈色させた形成 focus をImmunoSpotアナライザー (CTL社) を用いて自動計数した。中和抗体価は focus 形成数の有意な減数が観察された血清希釈倍数に基づいて算定した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、鼻腔スワブ等の臨床検体を用いるに際し、国立感染症研究所倫理審査委員会の審査を経て承認を受けた。供試検体は匿名処理を行い、検体提供者特定および個人情報流出の防止に配慮している。また、フェレット血清作製にかかる動物実験倫理に関しては、国立感染症研究所動物実験委員会の審査を経て承認を受けた。

C. 研究結果

2020年の季節性インフルエンザの流行規模は国内外ともに極めて小さく抗原性解析に供する分離株の入手数も少なかった。入手したA/H3N2亜型分離株について実施したMN/FRAによる抗原性解析結果を以下に示す(表1)。通常、参照抗血清と供試株のHA遺伝子グループが一致している場合、高い反応性(抗体価)を示す傾向にあり、両者の抗原性は類似していると判定される。例えばHA遺伝子グループ3C.2a1b+131Kに属するA/Kanagawa/ZC1805/2019に対する抗血清との反応性に着目した場合、同じ遺伝子グループに属する供試株は同等の反応性(相同抗体価2倍差以内の抗体価)を示しており、供試株はA/Kanagawa/ZC1805/2019と抗原性が類似しているものと確認できる。

2020/21シーズンのワクチン株には遺伝

子グループ 3C.2a1b+135K+137F に属する A/Hong Kong/2671/2019 株が選定され、分離株も多くはこの遺伝子グループに属していた。同じ 3C.2a1b+135K+137F 遺伝子グループに属する A/Hong Kong/45/2019 細胞株に

対する抗血清と供試分離株との反応性を検討した結果、分離株の大半は A/Hong Kong/45/2019 細胞株と抗原的に類似していた一方、抗原的に相違した株の存在も確認された。

表1 MN/FRA を用いた A/H3N2 亜型分離株の抗原性解析結果

2020年2月以降の分離株抗原性解析結果

参照株 HA遺伝子群	参照抗血清 (相同抗体価)	供試分離株の HA遺伝子群	株数(%)				
			*参照抗血清との反応性(中和抗体価)が相同抗体価に比し 2倍以内低下	4倍低下	8倍低下	16倍以上低下	計
3C.3a	A/Kansas/14/2017 細胞分離株 (40-80)	3C.2a1b+131K+197R	0	0	1(20.0%)	4(80.0%)	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	1(100.0%)	1(100.0%)
		3C.2a1b+135K+137F	1(5.9%)	0	8(47.1%)	8(47.1%)	17(100.0%)
		3C.3a	6(100.0%)	0	0	0	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	1(100.0%)	0	1(100.0%)
3C.2a1b+131K	A/Kanagawa/ZC1805/2019 細胞分離株 (160)	3C.2a1b+131K+197R	5(100.0%)	0	0	0	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	1(100.0%)	0	1(100.0%)
		3C.2a1b+135K+137F	6(35.3%)	9(52.9%)	1(5.9%)	1(5.9%)	17(100.0%)
		3C.3a	0	0	0	6(100.0%)	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	1(100.0%)	0	0	0	1(100.0%)
3C.2a1b+131K	A/South Australia/34/19 細胞分離株 (320-640)	3C.2a1b+131K+197R	5(100.0%)	0	0	0	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	1(100.0%)	0	1(100.0%)
		3C.2a1b+135K+137F	12(70.6%)	4(23.5%)	0	1(5.9%)	17(100.0%)
		3C.3a	0	0	0	6(100.0%)	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	1(100.0%)	0	0	1(100.0%)
3C.2a1b+135K	A/Kanagawa/ZC1841/2019 細胞分離株 (80-320)	3C.2a1b+131K+197R	0	3(60.0%)	1(20.0%)	1(20.0%)	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	1(100.0%)	0	0	1(100.0%)
		3C.2a1b+135K+137F	16(94.1%)	1(5.9%)	0	0	17(100.0%)
		3C.3a	0	0	6(100.0%)	0	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	1(100.0%)	0	1(100.0%)
3C.2a1b+135K	A/Kanagawa/ZC1841/2019 鶏卵分離株 (320-640)	3C.2a1b+131K+197R	0	0	0	5(100.0%)	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	1(100.0%)	1(100.0%)
		3C.2a1b+135K+137F	7(41.2%)	3(17.6%)	5(29.4%)	2(11.8%)	17(100.0%)
		3C.3a	0	0	6(100.0%)	0	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	0	1(100.0%)	1(100.0%)
3C.2a1b+135K	A/Hong Kong/45/19 細胞分離株 (40-160)	3C.2a1b+131K+197R	1(25.0%)	3(75.0%)	0	0	4(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	0	0
		3C.2a1b+135K+137F	15(93.8%)	0	0	1(6.3%)	16(100.0%)
		3C.3a	0	0	6(100.0%)	0	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	1(100.0%)	0	1(100.0%)
3C.2a1b+131K+83E+198P	A/Hong Kong/2671/19 鶏卵分離株 (320-640)	3C.2a1b+131K+197R	0	0	0	5(100.0%)	5(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	0	0
		3C.2a1b+135K+137F	1(5.9%)	1(5.9%)	1(5.9%)	14(82.4%)	17(100.0%)
		3C.3a	0	0	0	6(100.0%)	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	0	1(100.0%)	1(100.0%)
3C.2a1b+131K+83E+198P	A/Hong Kong/2671/19 (NIB121) 鶏卵分離株 (1280)	3C.2a1b+131K+197R	0	0	0	4(100.0%)	4(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	0	0
		3C.2a1b+135K+137F	0	0	1(6.3%)	15(93.8%)	16(100.0%)
		3C.3a	0	0	0	6(100.0%)	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	0	0	0	1(100.0%)	1(100.0%)
3C.2a1b+131K+83E+198P	A/YOKOHAMA/68/20 細胞分離株 (160)	3C.2a1b+131K+197R	3(75.0%)	1(25.0%)	0	0	4(100.0%)
		3C.2a1b+135K+198P	0	0	0	0	0
		3C.2a1b+135K+137F	10(100.0%)	0	0	0	10(100.0%)
		3C.3a	0	0	0	6(100.0%)	6(100.0%)
		3C.2a1b+131K+83E+186S	1(100.0%)	0	0	0	1(100.0%)

* 中和抗体価が2倍以内の低下: 参照株に抗原性が類似
4倍、8倍低下: 参照株と抗原性が相違傾向
16倍以上低下: 参照株と抗原性が大きく乖離

ワクチン製造用の株である A/Hong Kong/2671/2019(NIB121)に対する抗血清と野外株の反応性に着目した場合、ほぼ全ての供試株が A/Hong Kong/2671/2019(NIB121) 株と抗原的に乖離している状況であった。これは近年インフルエンザワクチンの懸案となっているワクチン製造用株の鶏卵への馴化の結果生じる抗原性変化によるものであり、野外流行株の抗原性変遷を反映したものではない。しかし、ワクチン抗原と野外流行株の抗原性が合致しないという問題は依然存在することを示唆しており、これについての今後の改善対処が求められるものである。

2019 冬季流行期には遺伝子グループ 3C.2a1b+131K あるいは 3C.2a1b+135K+137F に属する株が同程度の割合で野外流行の主流を占め、互いに異なる抗原性を示していた。2020 年の野外流行株もその傾向が観察されていたが、遺伝子グループ 3C.2a1b+131K から新たに派生した 3C.2a1b+131K+83E+186S グループに属する株の局所的な出現が認められた。現時点ではこれら新規出現株に由来 3C.2a1b+131K グループの株との顕著な抗原性相違は確認されていないが、A/H3N2 野外株の今後の流行態様には引き続き留意していく必要がある。

D. 考察

本研究では、MN/FRA を用いて 2020 年以降に分離されたインフルエンザ A/H3N2 亜型野外分離株の抗原性解析を実施した。近年の A/H3N2 亜型野外株は遺伝的にも抗原的に多様化が著明であり、至適なワクチン株選定に向けては野外流行株の抗原性状の迅速かつ正確な捕捉が求められている。本期間を通じて実施された抗原性解析試験からは、分離株の遺伝学的情報から推定される抗原性の変遷を感度良く捉えられており、本手法を用いた抗原性解析の精度の高さが確認できた。

E. 結論

MN/FRA を用いた A/H3N2 亜型株抗原性解析試験の高い精度や信頼性を実際の 2019/20、2020/21 シーズンインフルエンザ分離株サーベイランス業務での実践を通じて示した。得られた抗原性解析結果は次期 2021/22 シーズンワクチン推奨株の選定に際しての検討資料として有効に活用された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

A(H1N1)pdm09 および B 型インフルエンザウイルスの 赤血球凝集阻止試験をもちいた抗原性解析

研究分担者 岸田典子

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

A(H1N1)pdm09 および B 型の 2021/22 シーズンインフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とし 2020/21 シーズンに国内から収集した A(H1N1)pdm09 および B 型分離株の抗原性解析をフェレット感染血清と 2020/21 シーズンインフルエンザワクチン接種者血清を用いて赤血球凝集阻止試験により実施した。2020/21 シーズンはインフルエンザウイルスの流行がほとんど見られず、抗原性解析を実施できた分離株の数は極めて少なかった。解析結果から、A(H1N1)pdm09 の 183P-5A1 の遺伝子グループの野外分離株は 2020/21 シーズンワクチン株とは抗原性が一致していた。しかしながら、183P-5A2 遺伝子グループの株に対してはワクチン株で作製したフェレット感染血清とワクチン接種者血清ともに反応性が大きく低下していたことから、WHO は A(H1N1)pdm09 については、HA に 156K のアミノ酸を持つ 183P-5A2 のグループの A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 類似株を北半球の 2021/2022 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。B 型については流行株の抗原性に前シーズンから変化が認められなかったことからワクチン株の変更はなく B/Washington/02/2019 類似株と B/Phuket/3073/2013 類似株を引き続き北半球の 2021/2022 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスは頻繁に遺伝子変異し、それにもなつて抗原性が変化するため、ワクチン株は毎年見直す必要がある。本研究課題では、国内外の A(H1N1)pdm09 および B 型の分離株について、赤血球凝集阻止(HI)試験を用いた抗原性解析を行い、その情報にもとづいて適切な季節性インフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2020 年 9 月から 2021 年 2 月までの A(H1N1)pdm09 と B 型の分離株または臨床検体を国内の地方衛生研究所から提供を受け、フェレット感染血清をもちいた HI 試験による抗原性解析を行った。さらに 2020/21 シーズンの国内ワクチン接種者血清と国内外の流行株との反

応性を HI 試験により調べた。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 : 2021 年 4 月 15 日時点で地方衛生研究所において分離され当室で解析が実施できた 2020/21 シーズンの国内分離株は長崎/8/2020 のみであった。2020/21 シーズンのワクチン製造株である Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909) および同じ遺伝子グループに属する細胞分離株沖縄/93/2019 のフェレット感染血清と長崎/8/2020 株はよく反応しワクチン類似株であった。遺伝子的には HA に 183P、129D、185I、260D、D187A 及び Q189E のアミノ酸を持つグループ 183P-5A1 に属した。国内のワクチン

接種者血清を用いた解析では、ヒト血清は同じ遺伝子グループ 183P-5A1 に属する細胞分離株ともよく反応した。しかしながら、2019/20 シーズンに比較的大きく流行した HA に 156K を持つ遺伝子グループ 183P-5A2 に属する分離株に対して反応性が GMT で 2 倍程度低下した。

前シーズンの B 型インフルエンザの流行規模も極めて小さかったが、2020/21 シーズンはほとんど流行が見られなかった。4 月 15 日時点で地方衛生研究所から B 型分離株は報告されていない。

B/Victoria 系統：2020/21 シーズンのワクチン株 (B/Victoria/705/2018 (BVR-11)、3 アミノ酸欠損) を接種したヒト血清は、2019/2020 シーズンに分離された同じ 3 アミノ酸欠損の細胞分離株とは GMT で 2 倍程度反応性が低下していた。

B/Yamagata 系統：前シーズンに続いて分離解析できた株はなかった。2020/21 シーズンワクチン株 (B/Phuket/3073/2013) を接種したヒト血清を用いた解析では、2019 年の野外分離株とは GMT で 2 倍程度反応性が低下していた。

以上の結果は WHO の 2021/22 北半球ワクチン選定会議に情報提供された。

D. 考察

A(H1N1)pdm09：2020/21 シーズン分離された遺伝子グループ 183P-5A1 に属する長崎/8/2020 株はワクチン株のフェレット感染血清とよく反応した。しかしながら、フェレット血清とワクチン接種者血清ともに 183P-5A2 に属する分離株に対しては反応性が大きく低下した。抗原部位の 156K のアミノ酸置換が影響していると考えられる。ビクトリア系統及び山形系統ともにワクチン接種者血清と細胞で分離された野外株の反応性は低下しており、卵馴化による HA のアミノ酸置換の影響と考えられた。

以上から、A(H1N1)pdm09 は 183P-5A2 のグループに属する株に対してはワクチン効果が減弱する可能性が考えられた。また B 型については卵馴化にともなった変異によるワクチン効果

の減弱が危惧された。

E. 結論

WHO は、A(H1N1)pdm09 については、156K のアミノ酸置換を有する 183P-5A2 のグループの A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 類似株を、B/Victoria 系統と B/Yamagata 系統については、変更なく、B/Washington/02/2019 類似株と B/Phuket/3073/2013 を北半球の 2021/22 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. *Jpn J Infect Dis.* 2020 9, 73(5), 386-390
- Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. *Elife.* 2020 9, 9, e60067
- Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M, Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. *Pathogens.* 2020 9, 9(9), 725

- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

インフルエンザウイルス分離株についての遺伝子解析

研究分担者 藤崎 誠一郎

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

2019/20, 2020/21 シーズンのインフルエンザウイルス分離株について遺伝子解析を実施した。A(H1N1)pdm09 ウイルスは全て 6B.1A クレード内の 183P-5 サブクレードに属した。A(H3N2)ウイルスはほとんどがクレード 3C.2a1 に属し、更に複数の集団に分岐した。B 型では、Victoria 系統は全てクレード 1A.3 に、Yamagata 系統はクレード 3 に属した。A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し一部は抗原性部位を含むことから、引き続きウイルス伝播の動向に注意が必要である。

A. 研究目的

国内外から流行株を収集し、それらの遺伝子配列に基づいた進化系統樹解析、抗原性および薬剤耐性アミノ酸の検出を行う。これらの結果から、特定のアミノ酸が抗原性や薬剤耐性に与える影響を解析し次シーズンの流行予測および適切なワクチン株の選定に役立てる。

B. 研究方法

2019/20, 2020/21 シーズンに国内および海外（ラオス、台湾、モンゴル、韓国、ミャンマー、ネパール）から収集した分離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。具体的には、2019/20 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 385 株、A(H3N2) を 156 株、B 型を 154 株、2020/21 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 2 株、A(H3N2) を 2 株、解析を行った（2021 年 3 月時点）。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 ウイルス: HA 遺伝子系統樹上で、近年の流行株は 6B.1（代表株: A/Singapore/GP1908/2015）内の 6B.1A に属し、さらに S183P を含む複数の群(183P-1: N451T、183P-2: L233I、183P-4: N129D+A141E、183P-5: N260D、183P-6: T120A、183P-7: K302T+I404M)を形成する。2019/20, 2020/21 シーズンの分離株は全て 183P-5 に属し、183P-5A(N129D, T185I)または 183P-5B(K160M, T216K, E235D, H296N, V520A)に属した。NA タンパク質に H275Y 置換を有するオセルタミビル耐性株は散発的に検出されているが、耐性株の流行は確認されていない。A(H3N2)ウイルス: ほとんどの株が HA 遺伝子系統樹上の 3C.2a（代表株: A/Hong Kong/4801/2014）内サブクレード 3C.2a1（N171K+I406V+G484E、代表株: A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016）に属し、ごく一部の株が 3C.2a2（T131K+R142K+R261Q）と 3C.3a（L3I+S91N+N144K+F193S+D489N）に属した。3C.2a1 内では多くが、3C.2a1b（N121K+K92R+H311Q）にて分岐した 3C.2a1b+135K(E62G+T135K+R142G)、3C.2a1b+131K（E62G+R142G+T131K+V529I）に属した。さらに、3C.2a1b+135K は 137F(T128A+S137F+A138S+F193S)

と
198P(T128A+A138S+G186D+D190N+F193S+S198P)に、
3C.2a1b+131K は 83E(K83E+Y94N+I522M)と
197R(Q197R+S219F+V347M)に分岐した。

B 型ウイルス：Yamagata 系統は、解析した 2 株は HA タンパク質に S150I, N165Y, N202S, S229D を持つクレード 3 (代表株：B/Phuket/3073/2013) に属した。Victoria 系統の分離株は近年、HB/Brisbane/60/2008 株を代表とするサブクレード 1A に属する。1A 内に 1A.1 (2 アミノ酸 (162,163 位) 欠損 +1180V+R498K、代表株：B/Maryland/15/2016)、1A.2 (3 アミノ酸 (162-164 位) 欠損)、1A.3 (3 アミノ酸 (162-164 位) 欠損 +K136E) が形成されており、全ての株が 1A.3 に属した。

D. 考察

以前より、流行株における遺伝子変異の蓄積が注視されていたが、2019/20 シーズンは、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B Victoria 系統ウイルスに抗原部位のアミノ酸置換を含む、多様な集団が形成された。ヒト血清およびフェレット血清で検出可能な抗原性の変化には限界があるため、遺伝子情報から示唆されるウイルス性状の変化を敏感に捉えることは重要と考えられる。20/21 シーズンは新型コロナウイルスの影響からインフルエンザウイルスの流行が極めて少ない。次に出現するインフルエンザウイルスにどのような変化が現れるのか、通年のウイルス解析が必要である。

E. 結論

A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2)ウイルス、B 型 Victoria 系統ウイルスの遺伝子が多様化し抗原性が異なる集団も存在するため、来シーズンへ向けての流行ウイルスの監視が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takayama I, Nguyen BG, Dao CX, Pham TT, Dang

TQ, Truong PT, Do TV, Pham TTP, [Fujisaki S](#), Odagiri T, Hasegawa H, Nakajima N. Next-Generation Sequencing Analysis of the Within-Host Genetic Diversity of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses in the Upper and Lower Respiratory Tracts of Patients with Severe Influenza. *mSphere*. 2021 1, 6(1), e01043-20.

- ・ Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, [Fujisaki S](#), Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. *Elife*. 2020 9, 9, e60067
- ・ Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, [Fujisaki S](#), Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. *Antiviral Res*. 2020 8, 180, 104828
- ・ Harada N, Shibata W, Koh H, Takashita E, [Fujisaki S](#), Okamura H, Nanno S, Yamada K, Nakamae H, Hino M, Kakeya H. Successful treatment with baloxavir marboxil of a patient with peramivir-resistant influenza A/H3N2 with a dual E119D/R292K substitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020 7, 20(1), 478

2. 学会発表

- ・ なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- ・ なし

抗原変異が誘導されにくいインフルエンザワクチン株の開発

研究分担者 桑原 朋子

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・招聘型主任研究官

研究要旨

現行の季節性インフルエンザワクチンには、発育鶏卵（鶏卵）で分離されたウイルスが用いられるが、近年、特に A(H3N2)ウイルスにおいては、鶏卵で継代すると、ウイルスの抗原部位に変異が入り、その結果、流行株とワクチン株の抗原性が乖離してしまう現象が起こっている。これまでに我々は、鶏卵で分離してもウイルスの抗原部位に変異を持たない A/Saitama/103/2014(H3N2)株（埼玉株）の分離に成功し、埼玉株 NA にシアル酸レセプター結合能があり、鶏卵において NA を介したレセプター結合により増殖が可能であることを明らかにした。さらに、最新の研究活動において、HA を埼玉株以外の HA に置き換えた際にも埼玉株 NA があれば、HA への鶏卵馴化による変異を回避できるかどうかを検証したところ、5 代継代後も HA に変異は認められなかった。以上の結果から、埼玉株 NA のワクチン開発において汎用性が高いことが示唆された。

A. 研究目的

WHO の季節性インフルエンザワクチン推奨株は、WHO Collaborating Centre (WHOC)により鶏卵で分離されたウイルスの中から選定される。我々、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も WHOC の一つであり、より有効性の高いワクチン株の選定に貢献するため、全国の地方衛生研究所や提携医療機関から分与された臨床検体を鶏卵に接種し、ワクチン候補株の分離を行っている。しかしながら、近年の A(H3N2)ウイルスにおいては、鶏卵で増殖しづらく、鶏卵で増殖しても主要抗原である HA に変異が入り、ウイルスの抗原性が変化してしまう現象が起きている。ワクチン株の抗原性の変化は、ワクチン株と流行株の抗原性の乖離を意味しており、これによりワクチンの有効性も低下することが報告されている。このような背景のもと、我々は、鶏卵で A/Saitama/103/2014 (H3N2)(埼玉株)を分離した。通常、鶏卵でワクチン株を分離する際には、臨床検体を直接鶏卵に接種し継代するが、我々は埼玉株を分離する際に、臨床検体が少量であったため、まず当研究所で細胞ワクチン開発用に品質管理している

MDCK 細胞で継代し、十分なウイルス量を確保した後に鶏卵で継代した。鶏卵で分離した埼玉株の遺伝子を調べたところ、HA には臨床検体と比較して、抗原部位ではない場所 1ヶ所に変異が入っていた。一方で、HA とともにウイルス粒子上に存在する NA には、複数の変異が入っていることが明らかになった。このウイルスのフェレット感染血清を作製し、流行株との反応性を調べたところ、鶏卵分離埼玉株は、流行株と類似の抗原性を保持していることが明らかになった。これは、HA の抗原部位に変異が入っていなかったためであると推測された。また、NA には多数の変異が入っていたことから、埼玉株の鶏卵における増殖には、NA が重要な役割を果たすのではないかと考えた。

そこで、本研究では、鶏卵分離埼玉株の NA に着目し、その性状を明らかにすることにより、鶏卵で継代しても HA の抗原部位に変異が入りづらいワクチン株の開発につながるのではないかと考え、鶏卵分離埼玉株 NA の性状解析を行った。

これまでに、本研究において、埼玉株 NA はシアル酸結合能を有し、鶏卵において NA を介して増殖できることが明らかになった。さらに、

この NA のシアル酸結合の獲得には、NA の T148I 変異が必須であることも明らかにした。そこで、今回、埼玉株 NA を持っていれば、これまでに鶏卵で継代すると HA に鶏卵馴化の変異を獲得することが知られている他の A(H3N2)ウイルスの HA に置き換えた際にも、HA への変異を回避することができるのかをリバーシジェネティクス法を用いて検証した。

B. 研究方法

1) ウイルスの作製

これまでに HA に鶏卵馴化の変異を獲得することが知られている A(H3N2)株、A/香港/4801/2014 (香港株) と A/Victoria/361/2011 (ビクトリア株) の HA を発現するプラスミドを作製し、リバーシジェネティクス法(Neumann et.al. , PNAS, 1999)を用いてウイルスを作製した。

2) 鶏卵におけるウイルスの継代

鶏卵の 10 日卵に 100FFU でウイルスを接種し、35°C で 72 時間培養した。一連の作業を 5 回繰り返し、鶏卵で 5 代継代した。ウイルス力価は以下の方法で測定した。MDCK 細胞を 96well プレートに単層培養し、10 倍階段希釈したウイルスを 100 μ l ずつ接種した。34°C で 1 時間培養後、2 \times MEM と 3.2% Avicel RC/CL 溶液の混合液を 100 μ l ずつ重層した。34°C でさらに 20 時間培養した後、細胞を PBS で洗浄し、10%ホルマリン溶液で固定した。細胞固定後、0.5% Triton-X-100 in 20mM Glycine PBS 溶液で細胞核を透過し、1 次抗体と 2 次抗体で染色し、True BlueTM (KPL) 溶液で plaque を可視化した。抗体には抗 A 型インフルエンザウイルス NP マウスモノクローナル抗体と抗マウス IgG HRP 抗体を用いた。

(倫理面への配慮)

- ・ 該当なし

C. 研究結果

リバーシジェネティクス法により、香港株 HA と埼玉株 NA、ビクトリア株 HA と埼玉株 NA を持つウイルスをそれぞれ作製した。これらのウ

イルスを鶏卵にそれぞれ 100FFU 接種し、5 代継代し、回収したウイルスの HA と NA の塩基配列を調べたところ、どちらのウイルスにおいても、鶏卵で 5 代継代後 HA に鶏卵馴化による変異は認められなかった。また、それぞれの HA において、これまでに報告されていた鶏卵馴化の変異も認められなかった。しかしながら、香港株の HA と埼玉株 NA を持つウイルスにおいては、NA の 1 箇所に G401S 変異が認められた。

D. 考察

今回の結果から、埼玉株 NA を持つウイルスでは、埼玉株以外のウイルスの HA においても鶏卵馴化の変異を回避することが示唆された。さらに、香港株 HA を持つウイルスにおいては、HA ではなく NA の 1 箇所に変異が認められた。このことから、鶏卵馴化による変異の圧は NA に働いていることも示唆された。

E. 結論

埼玉株 NA を持つウイルスでは、HA に鶏卵馴化の変異を獲得しなかったことから、埼玉株 NA の鶏卵馴化による影響を受けにくいワクチンの開発への汎用性が高いことが示唆された。現行の季節性インフルエンザワクチンには、リバーシジェネティクス法で作製されたウイルスはワクチン株として用いられていないが、将来的に、この方法を用いて流行株の HA と埼玉株 NA を持つワクチン株を作製し、鶏卵で継代しても抗原変異を起こしづらいワクチン株として使用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. Jpn J Infect Dis. 2020 9, 73(5), 386-390
- ・ Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M,

Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. Pathogens. 2020 9, 9(9), 725

- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- なし

抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向調査ならびに監視体制の強化

研究分担者 高下恵美

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

日本を含む東アジア地域における抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向の監視を目的として、日本、韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴルおよびラオスの分離株について、4種類のノイラミニダーゼ（NA）阻害薬（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル）ならびにエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルに対する感受性を調べた。その結果、日本国内において、オセルタミビル・ペラミビル耐性 A(H1N1)pdm09 株が 13 株（1.5%）検出された。耐性株は薬剤未投与患者からも検出されており、ヒトからヒトへの感染伝播の可能性が示唆された。バロキサビル耐性変異株は検出されなかった。

日本国内の耐性株サーベイランスにおいて、全国地方衛生研究所（地衛研）が実施している薬剤耐性株検出系について、検査精度の維持・向上を目的として NA 遺伝子型解析の外部精度管理を実施し、評価項目に基づいて個別に助言を行った。また、検査の効率化を目的として PA 遺伝子型解析の新規技術開発・地衛研への技術移転および助言を行った。以上により、日本国内における薬剤耐性株の監視体制がさらに強化された。

A. 研究目的

日本国内において、インフルエンザの治療あるいは予防には、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）蛋白質を標的とする NA 阻害薬のオセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル、ならびに PA 蛋白質を標的とするエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルが使用されている。日本は世界最大の抗インフルエンザ薬使用国であり、薬剤耐性株の出現リスクが高い。したがって耐性株の発生動向の把握は公衆衛生上極めて重要である。そこで、本研究では、薬剤耐性株の監視を目的として、日本を含む東アジア地域における抗インフルエンザ薬耐性株の発生動向を調査した。

日本国内における耐性株サーベイランスは、国立感染症研究所（感染研）と全国地方衛生研究所（地衛研）が共同で実施している。地衛研では、NA 遺伝子型解析ならびに PA 遺伝子型解

析により耐性株の検出を行っている。NA 遺伝子型解析について、昨年度までの 53 地衛研に続き、今年度は 3 地衛研に対して、検査精度の維持・向上を目的とした外部精度管理および助言を行った。また、PA 遺伝子型解析について、今年度は 2 地衛研に対して、検査の効率化を目的として開発した新規技術の移転および助言を行った。

B. 研究方法

感染研において、日本、韓国、台湾、ネパール、ミャンマー、モンゴルおよびラオスの分離株について、MUNANA 基質を用いた蛍光法または NA-XTD 基質を用いた化学発光法により、オセルタミビル、ペラミビル、ザナ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。また、Focus reduction assay により、バロキサビルに対する感受性試験を

施し、IC50 値を算出した。さらに次世代シーケンス解析により、既知の薬剤耐性マーカーの有無を検索した。

地衛研において、TaqMan RT-PCR 法または NA 遺伝子シーケンス法によるオセルタミビル・ペラミビル耐性変異株の検索を行い、新たに開発した RNase H2-dependent PCR 法または PA 遺伝子シーケンス法によるバロキサビル耐性変異株の検索を行った。また、2 地衛研に対して、TaqMan RT-PCR 法の合成 RNA 陽性コントロールおよびプライマー・プローブミックスを配布した。さらに、1 地衛研に対して、RNase H2-dependent PCR 法の陽性コントロール cDNA をプロトコールとともに配布した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

NA 阻害薬耐性株について、A(H1N1)pdm09 ウイルスは国内株 839 株および海外株 25 株、A(H3N2) ウイルスは国内株 63 株および海外株 24 株、B 型ウイルスは国内株 119 株および海外株 7 株について解析を行った。その結果、日本国内において、オセルタミビル・ペラミビル耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスが 13 株 (1.5%) 検出された。また、エンドヌクレアーゼ阻害薬耐性株について、A(H1N1)pdm09 ウイルスは国内株 324 株および海外株 55 株、A(H3N2) ウイルスは国内株 212 株および海外株 82 株、B 型ウイルスは国内株 319 株および海外株 26 株について解析を行った。その結果、バロキサビル耐性変異ウイルスは検出されなかった。国内株の解析結果は感染研ウェブサイト上で公表し、自治体や医療機関に広く情報提供を行った。また、海外株の解析結果は、各国のナショナルインフルエンザセンターに対して随時報告した。

NA 遺伝子型解析の外部精度管理では、評価項目を (1) 反応条件および解析条件は正しく設定されているか、(2) H275 陽性コントロール

および Y275 陽性コントロールを結んだ線が直線状になっているか、(3) H275 陽性コントロールおよび Y275 陽性コントロールにそれぞれ濃度依存性があるか、(4) 陰性コントロールが両陽性コントロールの直線との交点付近にあるか、の 4 点とした。2 地衛研については評価項目のいずれかに問題があり、個別に問題解決のための助言を行った。PA 遺伝子型解析については、新たに開発した RNase H2-dependent PCR 法について、2 地衛研への技術移転および助言を行った。

D. 考察

抗インフルエンザ薬耐性株は薬剤未投与患者からも検出されており、ヒトからヒトへの感染伝播の可能性が示唆された。

NA 遺伝子型解析ならびに PA 遺伝子型解析では、地衛研に個別に助言を行うことで改善が認められた。

E. 結論

日本国内において検出された耐性ウイルスはヒトからヒトへの感染伝播が起こった可能性があり、今後も引き続き耐性株の監視を行う必要がある。

地衛研における薬剤耐性株検出系の検査精度の維持には、継続的な外部精度管理が効果的である。また検査が効率化されることで抗インフルエンザ薬耐性株の監視体制がさらに強化された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takashita E. Influenza Polymerase Inhibitors: Mechanisms of Action and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 3, 11(5), a038687
- ・ Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus

Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019. Jpn J Infect Dis. 2020 9, 73(5), 386-390

- Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M, Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. Pathogens. 2020 9, 9(9), 725
- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

- 川上千春、七種美和子、清水耕平、小澤広規、宇宿秀三、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、岸田典子、渡邊真治、過去3シーズンに流行した AH1pdm09 インフルエンザウイルスの解析、第52回日本小児感染症学会、2020年11月、大阪
- Emi Takashita, Antiviral resistance: frequency of resistance, impact on patient, risk of transmission, APACI 2020 Webinar Series on Pandemic Preparedness, December 2020, Web

G. 知的財産権の出願・登録状況

- なし

成人層および高齢者層に対する 2020-21 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 渡辺明美（新潟大学）、尾ヶ井マサヨ（女池南風苑・看護介護科長）
金沢宏（女池南風苑・施設長）

研究要旨

2020-2021 年シーズンの 4 価季節性インフルエンザワクチン接種による成人・高齢者の A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統、B/山形系統の抗原に対する免疫原性の調査を行った。成人層 98 名(平均年齢 44.5 歳)と、高齢者層 54 名(平均年齢 85.7 歳)のワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集阻止試験(HI 法)で測定し、ワクチン接種による変化を評価した。

成人層で、B 型二系統は、接種後の抗体価 40 倍以上の保有率が 70%を上回ったものの、A/H1N1pdm09 と A/H3N2 は 60%台であった。高齢者層では A/H3N2 と B/ビクトリア抗原で、接種後の抗体価 40 倍以上の保有率は 60%を上回り、国際基準(成人層：70%以上、高齢者層：60%以上)を満たした。今シーズンは、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更されたが、概ね 4 価とも良好な抗体価上昇を認めた。本調査では、国内メーカー二社のワクチンを使用した。成人層、高齢者層ともに二社間で概ね差は無かった。接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛み、痒みが全体の 5 割から 7 割を占めたが、一過性であり、重篤な副反応はみられなかった。

A. 研究目的

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 が毎年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。

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09 および A(H3N2)に加えて B 型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、WHO も 2012-2013 年シーズンから B 型 2 系統を含んだ 4 価ワクチンを推奨している。米国においても 2013-2014 年シーズンから 4 価のインフルエンザワクチンが製造承認されている。

わが国においても米国から 2 シーズン遅れる形で 2015-2016 年シーズンのワクチンより A 型 2 株に加えて B 型 2 株を含めた 4 価のワクチンが導入された。2020-2021 年シーズンのインフルエンザワクチンは、以下の通りである。

* A/Guangdong-Maonan (広東-茂南) /SWL1536 /2019 (CNIC-1909)(H1N1pdm09)

* A/HongKong (香港) /2671/2019 (NIB-121)(H3N2)

* B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)

* B/Victoria (ビクトリア) /705/2018 (BVR-11)(ビクトリア系統)

(下線は前年度から変更された株)

昨シーズンに比べ、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更となった。本調査では、高齢者施設の成人層(<65 歳)お

よび高齢者層(≥65歳)に対して、2020-2021年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阻止試験(HI法)にて測定し、ワクチン接種後のHI抗体価の変化を評価した。さらに、国内の2社(デンカと阪大ビケン)の免疫原性についても調査した。

さらには、ワクチン株と流行株の一致をみるため、全国の各地の医療機関に迅速診断キットを使ったインフルエンザの検体採取を依頼し、インフルエンザウイルスの抗原性解析を試みた。

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、昨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、2020年10~11月にデンカ社製(デンカ)または阪大微研社製(微研)の2020-2021年シーズンHAインフルエンザワクチン(4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、赤血球凝集阻止試験(HI)法にてガチョウ赤血球と、デンカ生研社製のワクチン抗原 A/Guangdong-Maonan (広東-茂南)/SWL1536 /2019 (CNIC-1909) (H1N1pdm09)、A/HongKong (香港) /2671/2019 (NIB-121)(H3N2)、B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)、B/Victoria (ビクトリア) /705/2018 (BVR-11)(ビクトリア系統) を用いて測定した。

抗体価の解析は高齢者施設における65歳未満を“成人層”とし、65歳以上を“高齢者層”として、大きく2つのグループに分けて評価した。

ワクチン接種後48時間以内に発生した、ワクチン後の副反応症状について、自記式、または、高齢で自記ができない者については、介護者が観察または聞き取りをして記録した。

(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

成人層のペア血清は98名分、高齢者層のペア血清は54名分採取された。成人層の平均年齢は44.5歳、高齢者層の平均年齢は85.7歳であった。

成人層におけるワクチン接種後の40倍以上の抗体価保有率は、A/H1N1pdm09が61.2%、A/H3N2が68.4%、B山形系統が77.6%、Bビクトリア系統が78.6%であった。EMEAが定める有効な抗体価の基準である70%を超したワクチン株は、B型二系統であった(表1、図1)。Aの亜型二種は、70%には達しなかったが、60%台であった。昨シーズンに比べ、3価A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更となったが、全体的に免疫原性は悪くなかった。

高齢者層ではワクチン接種後の40倍以上の抗体価保有率はA/H1N1pdm09が48.1%、A/H3N2が61.1%、B山形系統が48.1%、Bビクトリア系統が70.4%であった。EMEAの定める高齢者の国際基準の60%を越したワクチン株は、A/H3N2と、B/ビクトリア系統であった(表1、図1)。

抗体陽転率(ワクチン接種前後での抗体価4倍以上の上昇率)でワクチンの免疫原性を評価すると、成人層では、A/H1N1pdm09が39.8%、A/H3N2が7.1%、B山形系統が5.1%、Bビクトリア系統が10.2%であった。EMEAの定めた40%以上という国際基準に4価とも及ばなかったが、そのなかでA/H1N1pdm09が最も反応が良かった(表1)。一方、高齢者層ではA/H1N1pdm09が37.0%、A/H3N2が24.1%、B山形系統が25.9%、Bビクトリア系統が46.3%であった。国際基準にはBビクトリア系統のみ上回った。接種前の抗体価が成人層と比べ低いためか、高齢者層の抗体陽転率は少し良い傾向を示した。

成人層、高齢者層共に、デンカ生研、阪大微

研の二社の製品で抗体価獲得率を比較した。その結果、製造会社別で成人層、高齢者層ともに両社間に大きな差は見られなかった。二社ともに成人層は B 型二系統で、高齢者層では、B ビクトリア系統で、ワクチン接種後の 40 倍以上の抗体価保有率が、国際基準を満たしていた(表 1、図 1)。

ワクチン後の副反応について、成人層と高齢者層で比較したところ、今回は、成人層で最も頻度が高い副反応は「腫れ」で 63.0%、高齢者は「かゆみ」69.0%であった(図 2)。次に、頻度の高い副反応は、成人層と高齢者層で共に「局所の発赤」でそれぞれ 61.0%、61.0%であった。成人層では、痛みとかゆみも 40%前後報告された。そのほか重篤な全身反応は認められなかった。高齢者層は、成人層に比べ、副反応の申告者数が少ない傾向が認められた。

D. 考察

2020-2021 年シーズンのワクチンは、成人層、高齢者層ともに、B/ビクトリア系統はワクチン接種後に国際基準を上回った。しかし、全体的に、反応は 50-60%であったので、免疫原性としては極端に低い株はなく、特に問題は無いと考えられる。2019-20 年シーズンは良好な A/H1N1pdm09 を除く 3 株において、ワクチン接種後 40 倍以上の HI 抗体保有率が国際基準を満たしたため、前年度に比べるとやや抗体価の上昇が劣る可能性がある。

デンカ生研、阪大微研の二社の製品で抗体価獲得率を比較したが、成人層、高齢者層ともに両社間に大きな差は見られなかったため、メーカー間の免疫原性の差はないと考えられた。

これまでの調査と同様に、接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛み、痒みが全体の 5 割から 7 割を占めた。しかし高齢者でかゆみの頻度が非常に高かったがこの理由については不明である。教室で回収した記入用紙を確認したところ、記載には間違いはなかったが、高齢者施設での記入ミスの可能性もある。また、重篤な全身反応は今年度も認められなかった。以上のことから、2020-2021 年シーズンもインフルエンザワクチンが安全に接種されたと考えられる。

(追記)

全国の各地の 8 医療機関にインフルエンザ検体採取を依頼したが新型コロナ流行の影響でインフルエンザの患者の発生がほとんどなかった。結果として、インフルエンザ様症状の患者の 20 サンプルを受領したが全てインフルエンザ陰性であった(1例は新型コロナ陽性)。このため、インフルエンザウイルスの抗原性解析は実施できなかった。

E. 結論

成人層で、B 型二系統は、70%を上回ったものの、A/H1N1pdm09 と A/H3N2 は接種後の抗体価 40 倍以上の保有率は 60%台であった。高齢者層では A/H3N2 と B/ビクトリア抗原で、接種後の抗体価 40 倍以上の保有率は 60%を上回り、国際基準(成人層：70%以上、高齢者層：60%以上)を満たした。今シーズンは、A/H1N1pdm09、A/H3N2 と B/ビクトリア系統のワクチン株が変更されたが、概ね 4 価とも良好な抗体価上昇を認めた。本調査では、国内メーカー二社のワクチンを使用した。成人層、高齢者層ともに二社間で概ね差は無かった。調査の結果は、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の皆さまに感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Osada H, Chon I, Phyu WW, Wagatsuma K, Nagata N, Kawashima T, Sato I, Saito T, Kodo N, Masaki H, Asoh N, Tuchiashi Y, Shirahige Y, Ono Y, Shimada Y, Hamabata H, Saito K, Saito R. Development of cycling probe based real-time PCR methodology for influenza A viruses possessing the PA/I38T amino acid substitution associated with reduced baloxavir susceptibility. *Antiviral Res.* 2021 2, 9:105036. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105036. Epub ahead of print. PMID: 33577807. 2021 Feb

2) Saito R, Osada H, Wagatsuma K, Chon I, Sato I, Kawashima T, Saito T, Kodo N, Ono Y, Shimada Y, Phyu W, Shobugawa Y. Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018-2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions. Antiviral Res. 2020 11 25:104951. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104951. Epub ahead of print. PMID: 32987032. 2020 Nov

2. 学会発表

なし

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

表1 2019-2020年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

			GMT		Mean	≥4 fold	≥1:40	≥1:40
			Pre	Post	Fold	increase	(Pre)	(Post)
					Increase	(%)	(%)	(%)
成人層 (<65 歳)	全体 N=98	A/H1N1pdm09	7.2	30.4	4.5	39.8	25.5	61.2
		A/H3N2	25.0	37.9	1.8	7.1	49.0	68.4
		B 山形系	32.2	45.0	1.5	5.1	65.3	77.6
		B ビクトリア系	25.9	42.6	1.7	10.2	53.1	78.6
	デンカ生 研 N=48	A/H1N1pdm09	5.6	27.5	5.9	43.8	22.9	60.4
		A/H3N2	21.6	36.2	2.0	10.4	43.8	62.5
		B 山形系	24.3	38.1	1.6	6.3	62.5	75.0
		B ビクトリア系	21.7	38.1	1.9	14.6	52.1	72.9
	阪大微研 N=50	A/H1N1pdm09	9.1	33.4	3.1	36.0	28.0	62.0
		A/H3N2	28.8	39.6	1.6	4.0	54.0	74.0
		B 山形系	42.3	52.8	1.4	4.0	68.0	80.0
		B ビクトリア系	30.6	47.5	1.6	6.0	54.0	84.0
高齢者層 (≥65 歳)	全体 N=54	A/H1N1pdm09	3.5	18.5	7.4	37.0	18.5	48.1
		A/H3N2	10.8	30.3	4.1	24.1	31.5	61.1
		B 山形系	7.9	24.4	2.9	25.9	25.9	48.1
		B ビクトリア系	10.7	43.4	10.0	46.3	35.2	70.4
	デンカ生 研 N=25	A/H1N1pdm09	3.5	30.1	11.0	48.0	8.0	60.0
		A/H3N2	15.6	48.1	5.3	36.0	40.0	76.0
		B 山形系	6.4	23.2	3.5	28.0	20.0	44.0
		B ビクトリア系	8.7	60.1	18.9	60.0	24.0	72.0
	阪大微研 N=29	A/H1N1pdm09	3.5	12.1	4.2	27.6	27.6	37.9
		A/H3N2	7.9	20.3	3.2	13.8	24.1	48.3
		B 山形系	9.6	25.4	2.4	24.1	31.0	51.7
		B ビクトリア系	12.7	32.8	2.4	34.5	44.8	69.0

注：A/H1N1pdm09 は A/広東-茂南/SWL1536/2019 (CNIC-1909)、A/H3N2 は A/香港/2671/2019 (NIB-121)、B 山形系は B/Phuket/3073/2013、B ビクトリア系統は B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)

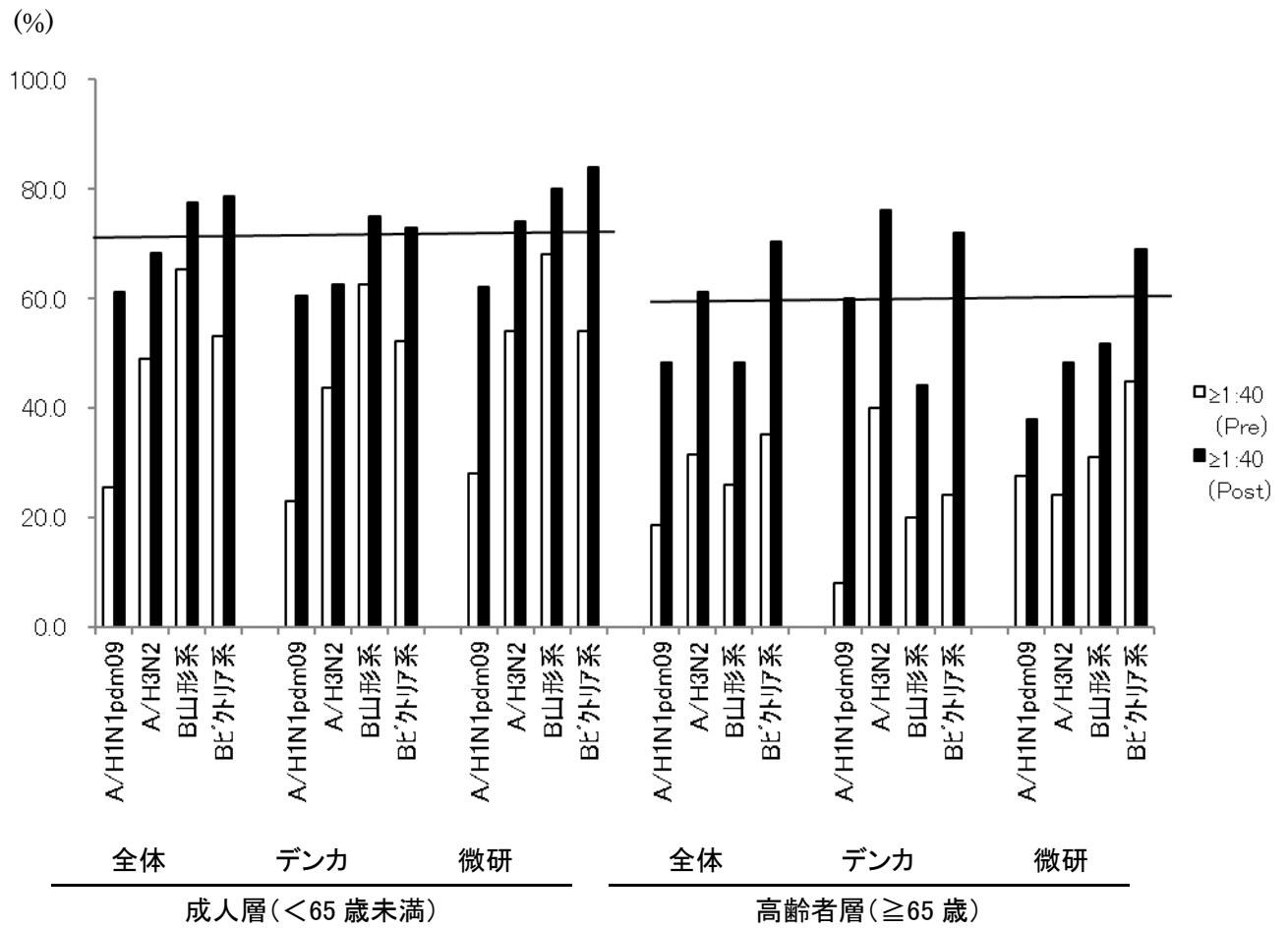


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(成人層、高齢者層)
 グラフ内の線は成人では40倍以上の抗体価獲得率70%を示し、高齢者では60%を示す

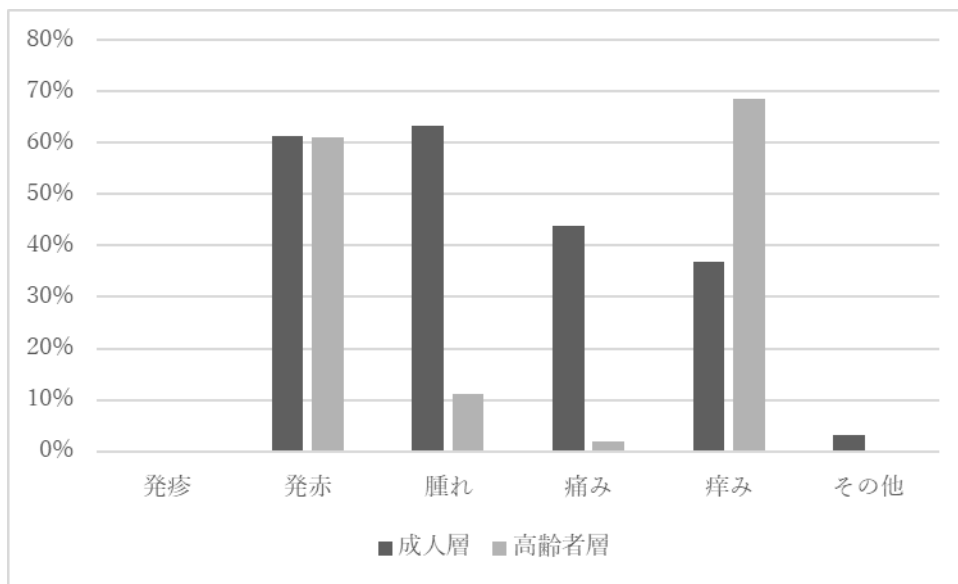


図2 インフルエンザワクチン接種後の副反応の出現率 成人層と高齢者層

鳥インフルエンザウイルスの性状解析に関する研究

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

協力研究者：有田知子、鈴木康司、高山郁代

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

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、鳥インフルエンザウイルスのリスク評価のため、またワクチン製造候補株選定のため、バングラデシュ国において分離された H5N1 型高病原性鳥インフルエンザウイルス及び携帯品非加熱家きん肉から分離された H9N2 型鳥インフルエンザウイルスの次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析及び抗原性解析を行った。その結果、解析に用いたウイルス株は、既存のワクチン製造候補株に対する抗血清に良く反応した。

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、2020年1月20日現在、17カ国で、861例の感染者数が確認され、そのうち455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。また、鳥インフルエンザ A(H5N6)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。

本研究では、鳥インフルエンザウイルスのヒトへのリスク評価として、バングラデシュ由来の高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルス、及び国内において携帯品非加熱家きん肉から分離された H9N2 亜型鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析、抗原性解析を実施した。

B. 研究方法

1) ウイルス：

1-1) 高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)

米国 CDC 及び St. Jude Children's Research Hospital より分与された下記の株を実験に使用した。

A/duck/Bangladesh/25683/2015(H5N1),
A/duck/Bangladesh/35439/2018(H5N1),
A/duck/Bangladesh/35835/2018(H5N1),
A/duck/Bangladesh/35924/2018(H5N1),
A/duck/Bangladesh/35986/2018(H5N1),
A/duck/Bangladesh/38175/2019(H5N1),
A/duck/Bangladesh/17D1012/2018(H5N1)

1-2) 鳥インフルエンザウイルス A(H9N2)

動物検疫所より分与された下記の株を使用した。本株は、ベトナム国ホーチミン由来の携帯品非加熱家きん肉から分離された株である。

A/ckicken/Japan/AQ-HE31-26/2020(H9N2)

これらのウイルス株を発育鶏卵を用いて増殖

させ、七面鳥赤血球 (TRBC) を用いて赤血球凝集 (HA) 価を測定し、ストックした。

2) 全ゲノム解析：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 を Multi-segment RT-PCR により増幅後、NEBNext Ultra DNA 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) HI 試験：七面鳥赤血球 (TRBC) を用いて定法に基づいて行った。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

1) 高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)

1-1) 遺伝子解析：

バングラデシュ国由来株は、すべて H5 Clade 2.3.2.1a に属することが分かった。これらの株は、これまでにバングラデシュ国において、トリから分離報告されている株と類似していた。また、全ゲノム解析を実施した結果、特に、哺乳動物においてウイルス増殖を増強させる変異及び抗ウイルス薬に耐性を示す変異は認められなかった。

1-2) 抗原性解析：

Clade 2.3.2.1a に属するワクチン製造候補株である SJ007 (A/duck/Bangladesh/19097/2013) 株との反応性を調べた結果、分与されたバングラデシュ国由来株は SJ007 株に対するフェレット抗血清に良く反応した。

2) 鳥インフルエンザウイルス A(H9N2)

1-1) 遺伝子解析：

本株は、H9 ウイルス系統である Y280/G9 系統に

属することが分かった。近年、ベトナム国において分離報告されている株と類似していた。

1-2) 抗原性解析：

H9 Y280/G9 系統に属するワクチン製造候補株である A/chicken/Hong Kong/G9/97 株との反応性を調べた結果、本株は、A/chicken/Hong Kong/G9/97 株に対するフェレット抗血清に良く反応した。

D. 考察

本研究において、解析に用いた株は、現時点では、各々、既存のワクチン製造候補株に対するフェレット抗血清に良く反応した。従って、現時点においては、新たな RG ワクチン製造候補株作製が必要ないことが示唆された。しかしながら、該当国においては、鳥インフルエンザウイルスが、鳥において流行を繰り返していることから、今後、抗原変異株の出現が想定される。

E. 結論

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試験の一環として、バングラデシュ国由来の高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルス及びベトナム国由来の鳥インフルエンザ A(H9N2)ウイルスの遺伝子解析及び抗原性解析を実施した。これらの国においては、未だ鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が絶えず報告されていることから、今後も継続的なグローバル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

- Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March

2019. Jpn J Infect Dis. 2020 9, 73(5), 386-390

- Takashita E, Fujisaki S, Yokoyama M, Shirakura M, Morita H, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Sato H, Doi I, Sato Y, Takao S, Shimazu Y, Shimomura T, Ito T, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group Of Japan. In Vitro Characterization of Multidrug-Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses Carrying a Dual Neuraminidase Mutation Isolated from Immunocompromised Patients. Pathogens. 2020 9, 9(9), 725
- Takashita E, Abe T, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Mitamura K, Ichikawa M, Yamazaki M, Watanabe S, Hasegawa H, Influenza Virus Surveillance Group of Japan, Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E23K substitution detected from a child without baloxavir treatment. Antiviral Res. 2020 8, 180, 104828

2. 学会発表

- なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- なし

COVID-19 とインフルエンザの同時流行に備えた検査法整備

研究分担者 高山 郁代

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

本研究では、冬季の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）とインフルエンザウイルスの同時流行に備えて、これら 2 ウイルスを同時に検査できる遺伝子検査法の整備を目的とした。今回は、SARS-CoV-2 遺伝子検査法を改変した結果、インフルエンザ型/亜型同定検査法と同一条件で検査を実施できるようになり、検査効率の向上が見込まれた。

A. 研究目的

本年度は、SARS-CoV-2 発生から初めての冬季を迎えることになり、インフルエンザウイルスとの同時流行が懸念されていた。同時流行した場合、適切な治療や隔離を早期に実施するためには、これら 2 ウイルスを同時に検査できる体制が必須と考えられた。SARS-CoV-2 のリアルタイム PCR 法による遺伝子検査法は、インフルエンザウイルスの型/亜型同定検査法と異なるプロトコルで、同時にこれらウイルスの検査を実施することが出来なかった。そのため、本研究で SARS-CoV-2 遺伝子検査法を改変し、インフルエンザ型/亜型同定検査と同一条件で検査を実施できるよう検討を実施した。

B. 研究方法

SARS-CoV-2 病原体検出マニュアルに記載された N 遺伝子に対するリアルタイム PCR 検査法 N2 セットをインフルエンザ診断マニュアルの反応条件に合わせて改変し、検出感度や特異度に問題が見られないか検討を実施した。

具体的には、SARS-CoV-2 遺伝子検査法の反応試薬の種類の変更、1 反応当たりの試薬量のスケールアップ、温度等の反応条件の変更を試みた。検討に使用した検出系は、マニュアルに記載された TAMRA もしくは BHQ をクエンチャー

に持つ 2 種類のプローブならびにリバースプライマーが ver.1 と ver.2 の 2 種類の配列の場合に対し検討した。検出感度の評価は、SARS-CoV-2 N 遺伝子に対する合成 RNA と臨床検体由来のウイルス RNA の 2 種類のテンプレートを使用して実施した。特異度の評価は、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2)ウイルス、B 型インフルエンザウイルスの分離ウイルス由来の RNA を用いて実施した。また、その他の呼吸器感染症を引き起こす A 型および B 型 RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1、2、3 および 4 型、ヒトボカウイルス、ヒトコロナウイルス NL63、OC43、HKU1 および 229E、ヒトアデノウイルス、ライノウイルスの臨床検体由来のウイルス核酸も特異度の評価に用いた。

（倫理面への配慮）

本研究でウイルス核酸の抽出に使用した臨床検体については、検査系の構築等を目的とした研究に使用することに対して同意を得られたものであり、倫理面での配慮がなされている。

C. 研究結果

病原体検出マニュアルに記載された SARS-CoV-2 リアルタイム PCR 検査法をインフ

ルエンザ型/亜型同定検査法の反応プロトコルに合わせて改変させたところ、検出感度は変化しなかった。また、PCR 増幅曲線の形状はむしろきれいに検出され、Cq 値も全体的に 2 サイクル程度低めに検出され、結果判定がしやすくなった。

特異度の検討では、検討に使用したプレート全てに対して増幅を示さず、改変した検査法でも SARS-CoV-2 特異的な反応性を示した。

最後に、検出系プライマー配列内に変異を持つ SARS-CoV-2 の臨床検体由来 RNA を用いた検討も実施したが、変異の大きな影響は見られず、正しく結果判定できることが確認された。以上の検討結果から、本研究で改変した SARS-CoV-2 遺伝子検査法を用いるとインフルエンザ型/亜型同定検査法と同一プレートで SARS-CoV-2 遺伝子検査を実施することが可能となり、検査効率の向上が見込まれた。

D. E. 考察ならびに結論

本年度は、インフルエンザの流行がほとんど見られず、当初懸念された COVID-19 との同時流行は起こらなかった。しかし、同時流行の可能性はまだ残されており、本研究で整備した SARS-CoV-2 とインフルエンザ型/亜型同定検査法を同一プレートで実施できる方法は有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takayama I, Nguyen BG, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Truong PT, Do TV, Pham TTP, Fujisaki S, Odagiri T, Hasegawa H, Nakajima N.

Next-Generation Sequencing Analysis of the Within-Host Genetic Diversity of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses in the Upper and Lower Respiratory Tracts of Patients with Severe Influenza. mSphere. 2021 1, 6(1), e01043-20.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4 研究成果の刊行に関する一覧表

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.	Influenza Polymerase Inhibitors: Mechanisms of Action and Resistance.	Cold Spring Harb Perspect Med.	11(5)	a038687	2021
Osada H, Chon I, Phyu WW, Wagatsuma K, Nagata N, Kawashima T, Sato I, Saito T, Kodo N, Masaki H, Asoh N, Tuchihashi Y, Shirahige Y, Ono Y, Shimada Y, Hamabata H, Saito K, Saito R.	Development of cycling probe based real-time PCR methodology for influenza A viruses possessing the PA/I38T amino acid substitution associated with reduced baloxavir susceptibility.	Antiviral Res.	9	105036	2021
Ariyoshi T, Tezuka J, Yasudo H, Sakata Y, Nakamura T, Matsushige T, Hasegawa H, Nakajima N, Ainai A, Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Ohga S, Hasegawa S.	Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection.	Immun Inflamm Dis.	doi: 10.1002/iid3.406.		2021
Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, Ainai A, van Riet E, Tabata K, Saito K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Maruno T, Usami K, Uchiyama S, Ogawa-Goto K, Hasegawa H.	An influenza HA stalk reactive polymeric IgA antibody exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody.	PLoS One.	16(1)	e0245244.	2021
Takayama I, Nguyen BG, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Truong PT, Do TV, Pham TTP, Fujisaki S, Odagiri T, Hasegawa H, Nakajima N.	Next-Generation Sequencing Analysis of the Within-Host Genetic Diversity of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses in the Upper and Lower Respiratory Tracts of Patients with Severe Influenza.	mSphere.	6(1)	e01043-20.	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Yamazaki T, Biswas M, Kosugi K, Nagashima M, Inui M, Tomono S, Takagi H, Ichimonji I, Nagaoka F, Aina A, Hasegawa H, Chiba J, Akashi-Takamura S.	A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza.	Front Immunol.	11	606518	2020
Abe M, Katano H, Nagi M, Higashi Y, Sato Y, Kikuchi K, Hasegawa H, Miyazaki Y.	Potency of gastrointestinal colonization and virulence of <i>Candida auris</i> in a murine endogenous candidiasis.	PLoS One.	15(12)	e0243223.	2020
Saito R, Osada H, Wagatsuma K, Chon I, Sato I, Kawashima T, Saito T, Kodo N, Ono Y, Shimada Y, Phyu W, Shobugawa Y.	Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018–2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions.	Antiviral Res.	25	104951	2020
Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan.	Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019.	Jpn J Infect Dis.	73(5)	386–390	2020
Nakano T, Ohara Y, Fujita H, Aina A, Yamamura ET, Suzuki T, Hasegawa H, Sone T, Asano K.	Double-Stranded Structure of the Polyinosinic-Polycytidylic Acid Molecule to Elicit TLR3 Signaling and Adjuvant Activity in Murine Intranasal A(H1N1)pdm09 Influenza Vaccination.	DNA Cell Biol.	39(9)	1730–1740	2020
Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T.	Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution.	Elife.	9	e60067	2020

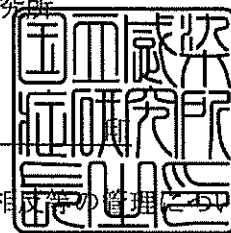
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Yamazaki T, Biswas M, Kosugi K, Nagashima M, Inui M, Tomono S, Takagi H, Ichimonji I, Nagaoka F, Aina A, Hasegawa H, Chiba J, Akashi-Takamura S.	A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza.	Front Immunol.	11	606518	2020
Abe M, Katano H, Nagi M, Higashi Y, Sato Y, Kikuchi K, Hasegawa H, Miyazaki Y.	Potency of gastrointestinal colonization and virulence of <i>Candida auris</i> in a murine endogenous candidiasis.	PLoS One.	15(12)	e0243223.	2020
Saito R, Osada H, Wagatsuma K, Chon I, Sato I, Kawashima T, Saito T, Kodo N, Ono Y, Shimada Y, Phyu W, Shobugawa Y.	Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018–2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions.	Antiviral Res.	25	104951	2020
Takashita E, Yasui Y, Nagata S, Morita H, Fujisaki S, Miura H, Shirakura M, Kishida N, Nakamura K, Kuwahara T, Sugawara H, Sato A, Akimoto M, Kaido T, Watanabe S, Hasegawa H; Influenza Virus Surveillance Group of Japan.	Detection of a Peramivir-Resistant Influenza B/Yamagata-Lineage Virus Imported from Indonesia in Aichi, Japan, March 2019.	Jpn J Infect Dis.	73(5)	386–390	2020
Nakano T, Ohara Y, Fujita H, Aina A, Yamamura ET, Suzuki T, Hasegawa H, Sone T, Asano K.	Double-Stranded Structure of the Polyinosinic-Polycytidylic Acid Molecule to Elicit TLR3 Signaling and Adjuvant Activity in Murine Intranasal A(H1N1)pdm09 Influenza Vaccination.	DNA Cell Biol.	39(9)	1730–1740	2020
Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Whittaker L, Ermetal B, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Barr I, Subbarao K, Barrat-Charlaix P, Neher RA, Bedford T.	Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution.	Elife.	9	e60067	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
Emi-Sugie M, Shoda T, Futamura K, Takeda T, Ainai A, Hasegawa H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A.	Robust production of IL-33 and TSLP by lung endothelial cells in response to low-dose dsRNA stimulation.	J Allergy Clin Immunol.	S0091-6749(20)	30570-4	2020
Ainai A, van Riet E, Ito R, Ikeda K, Senchi K, Suzuki T, Tamura SI, Asanuma H, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Multihartina P, Setiawaty V, Pangesti KNA, Hasegawa H.	Human immune responses elicited by an intranasal inactivated H5 influenza vaccine.	Microbiol Immunol.	64(4)	313-325	2020

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・センター長
(氏名・フリガナ) 長谷川 秀樹・ハセガワ ヒデキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

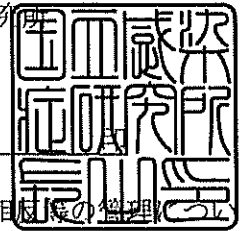
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・室長
(氏名・フリガナ) 渡邊 真治 (ワタナベシンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

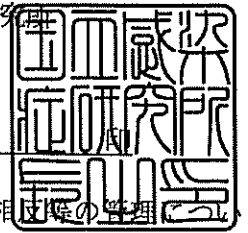
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 高下 恵美・タカシタ エミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

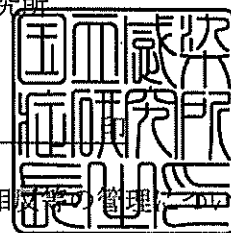
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 岸田典子・キシダノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

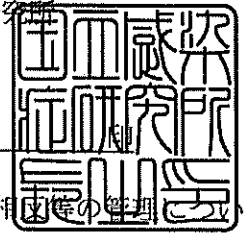
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 中村 一哉・ナカムラ カズヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

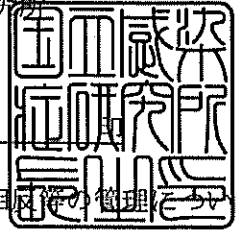
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 藤崎 誠一郎・フジサキ セイイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

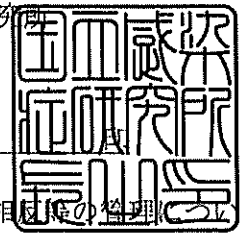
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口[○]にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所
 所属研究機関長 職名 所長
 氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
- 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
 (氏名・フリガナ) 白倉 雅之・シラクラ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

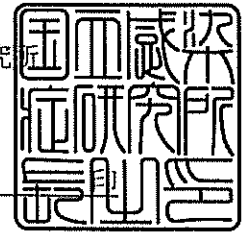
(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 高山 郁代・タカヤマ イクヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

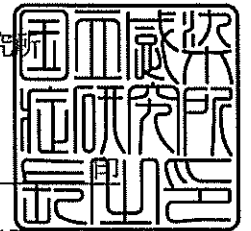
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所
 所属研究機関長 職名 所長
 氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
 (氏名・フリガナ) 桑原 朋子・クワハラ トモコ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医歯学系 教授
(氏名・フリガナ) 齋藤 玲子 (サイトウ レイコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。