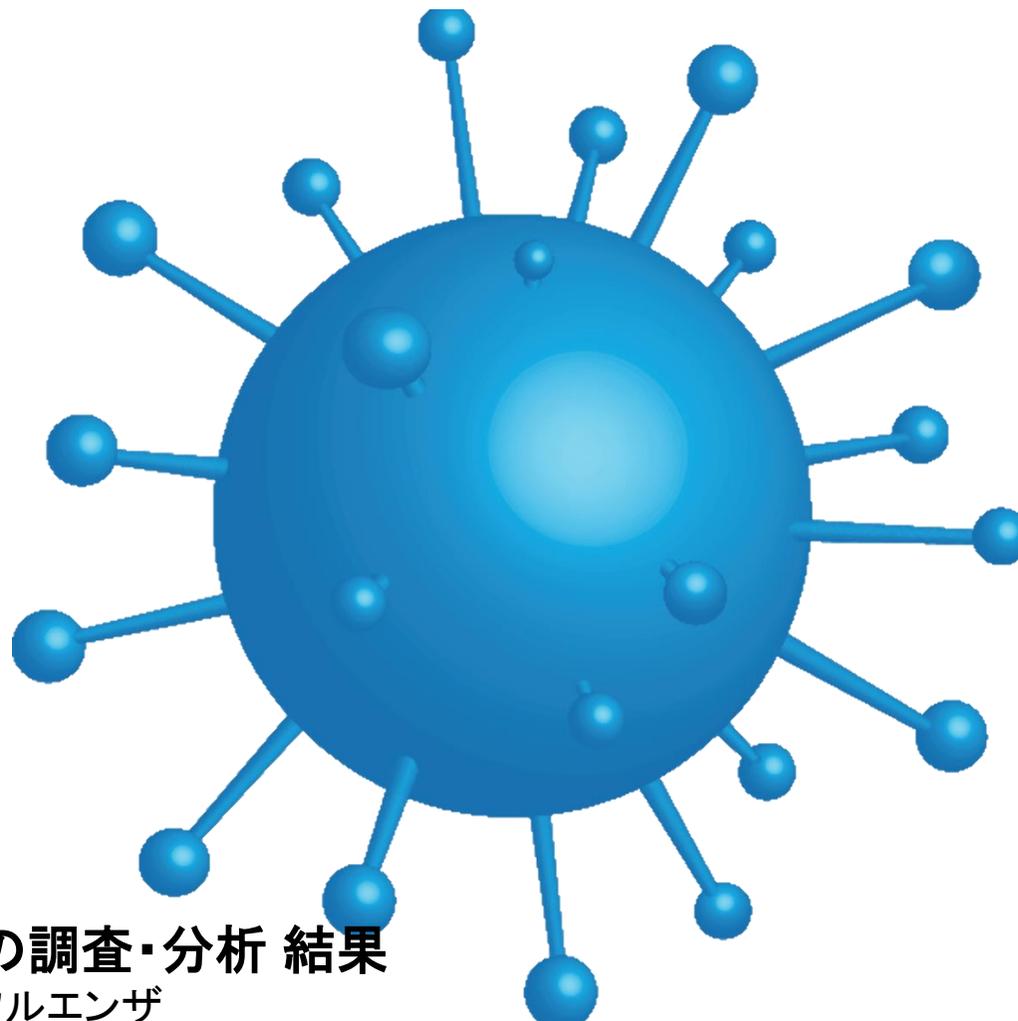


Deloitte.

デロイト トーマツ



研究・実用化動向の調査・分析 結果

疾患別分析結果 インフルエンザ

有限責任監査法人トーマツ

平成30年度日本医療研究開発機構委託調査

5. 調査・分析結果

5-2. インフルエンザ

0. summary

インフルエンザは熱・頭痛などの症状を起こし定期的に流行するウイルスである

Summary

疾患名

インフルエンザ

【疾患の背景・概要】

項目		内容
基本的な情報	患者数	<ul style="list-style-type: none">国内で報告された分だけで、毎年1,000万人～1,500万人が感染している感染力は高く、飛沫感染で伝播する国内は他の先進国と比較して罹患率が高い国内ではワクチンによる予防がされており、罹患した場合は、タミフル、リレンザ、ゾフルーザなどの治療薬が一般的に処方されている
	感染力	
	地理的特性	
	予防・治療	
配分額		<ul style="list-style-type: none">国内では、インフルエンザの研究課題へ2015-2017年に約46億円が配分されている。国内における疾患別の配分額では3番目に多い
対策の経緯		<ul style="list-style-type: none">国内の季節性インフルエンザについては、厚生労働省で毎年対策が策定されている国内では鳥インフルエンザや新型インフルエンザと同様に、感染症として対策が法的に定められている
最新の研究		<ul style="list-style-type: none">2009年のパンデミック以降、米国をはじめ世界で論文数が増加した特に、中国の論文数が増加しており、現在では論文数が2位となっている日本も3位の論文であり、平均CiteScoreも感染症の中では高水準である

【現在のインフルエンザにおける気づき】

- 2008年のインフルエンザのパンデミックを契機に、他分野からのインフルエンザ領域へ研究者の流入があった可能性がある
 - 世界的に2000年初頭から2010年頃までに研究者数・研究論文数が増えている
 - 日本でも2007年以前と2010年以降で論文数が約2倍に増加している
 - 2010年前後では、論文の題名にも“パンデミック”との記載が一過性に増えている
- 季節性のインフルエンザに対して、亜種に左右されないワクチンの開発が進められている
 - 普遍的なHAステムドメインに対しての、インフルエンザワクチンの開発が行われている

日本は世界と比較してインフルエンザの罹患数は多く、他の先進国と比べて季節性インフルエンザの研究を多く行う傾向がある

1. 基本的な情報 (1/3)

日本は季節性インフルエンザの患者数が1,600万人近くと特に多い

基本データ・プロフィール

患者数(年間)	国内で、約1,585万人 (2016/2017シーズン13週目までのデータ) ¹										
死亡者数(年間)	国内での届出上:1,463人 ² 超過死亡数:2016-2017シーズンは観測されず ²										
致死率・感染力	<ul style="list-style-type: none">国内での、致命率約0.01% (「基本データ」項より、「死亡数」/「患者数」として算出)感染力は高い³咳やくしゃみによる飛沫感染が主な原因と思われる³										
感染経路	主に飛沫感染、接触感染 ⁴										
地理的・人種の特徴	世界的に流行 ⁵ する一方、地域によって流行する時期が異なる(熱帯地域では通年流行報告があるなど) ³ <table border="1"><thead><tr><th></th><th>日本</th><th>アメリカ</th><th>ドイツ</th><th>イギリス</th></tr></thead><tbody><tr><td>2016-2017年罹患率⁷</td><td>13.2%</td><td>7.7%</td><td>4.1%</td><td>3.5%</td></tr></tbody></table>		日本	アメリカ	ドイツ	イギリス	2016-2017年罹患率 ⁷	13.2%	7.7%	4.1%	3.5%
	日本	アメリカ	ドイツ	イギリス							
2016-2017年罹患率 ⁷	13.2%	7.7%	4.1%	3.5%							

予防方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、ワクチンによる予防(毎年流行予測を基に製造)⁵
診断方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、迅速抗原検出キット(免疫法)によるインフルエンザA、Bの検出が可能である⁶
治療方法	<ul style="list-style-type: none">国内では、タミフル、リレンザ、ゾフルーザなどの治療薬が一般的に処方されている⁵

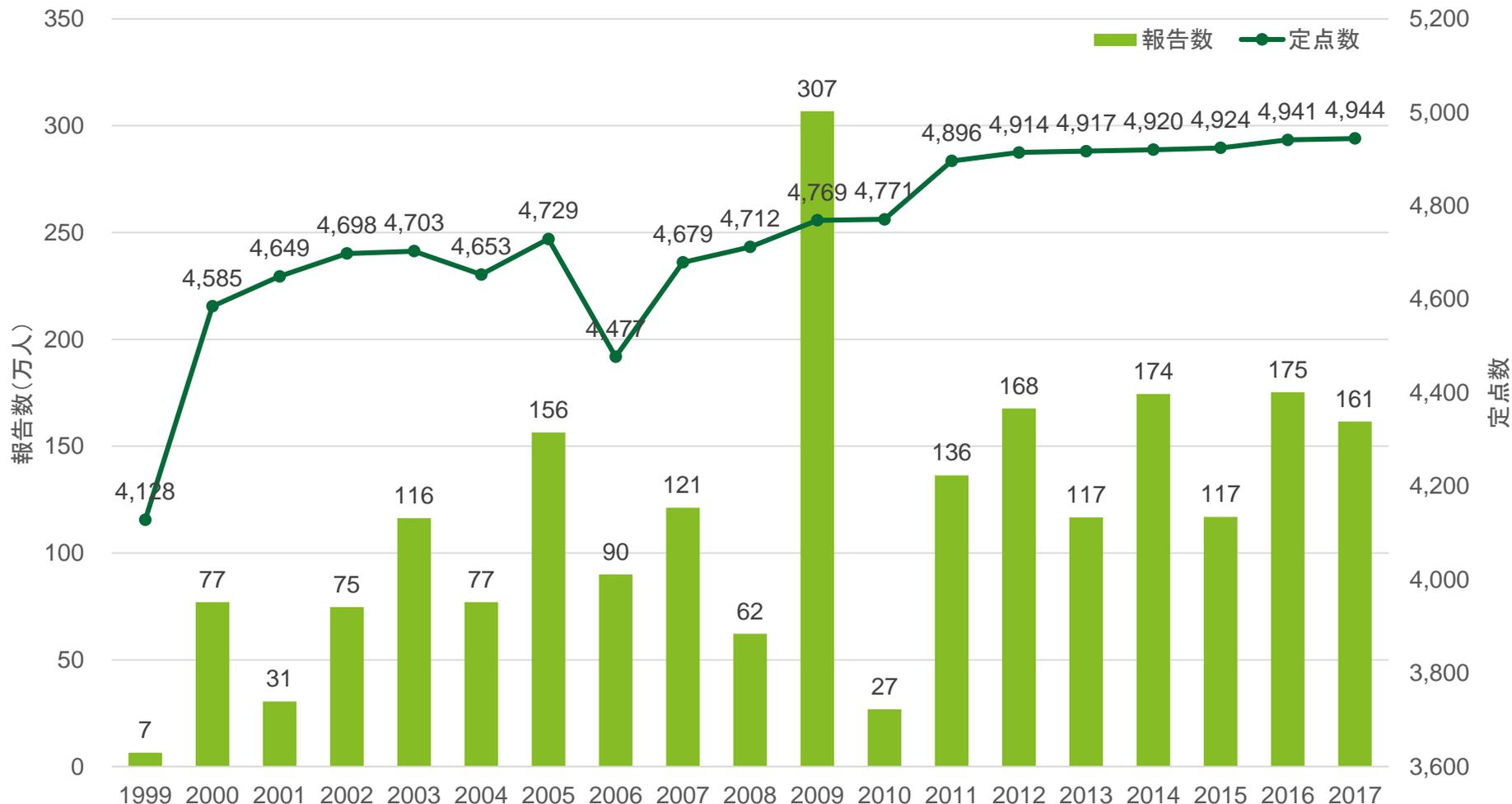
出典

- 厚生労働省 今期のインフルエンザについて: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/dl/fludoco1617.pdf>
- 厚生労働省人口動態調(2016年): https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20160&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&stat_infid=000031622828&result_back=1&second2=1
- WHO Influenza (seasonal): [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures: <https://academic.oup.com/cid/article/45/3/353/359457>
- 厚生労働省 インフルエンザQ&A: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html>
- 日本臨床検査薬協会 インフルエンザ: <http://www.jacr.or.jp/topics/01influ/02.html>
- 株式会社MICIN 新技術等実証計画の認定申請書: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/committee/dai2/siryou6-2.pdf>

1. 基本的な情報 (2/3)

インフルエンザの患者数は年毎にばらつきはあるものの、増加傾向にある

【参考】インフルエンザの感染報告数(定点把握 報告数)



出典: 国立感染症研究所 感染症発生動向調査年別報告数一覧(定点把握)

1. 基本的な情報 (3/3)

鳥インフルエンザは亜種により診断・予防・治療の確立状況が異なり、致命率が高い

【参考】鳥インフルエンザの基本的な情報

	鳥インフルエンザ(H5N1)	鳥インフルエンザ(H7N9)	鳥インフルエンザ(H5N1及びH7N9を除く)
患者数(年間)	0人 ¹⁰	0人 ¹⁰	0人 ¹⁰
死亡者数(年間)	-	-	-
致死率、感染力	<ul style="list-style-type: none"> 致死率53% (世界で死亡454例)¹ ヒト-ヒトの伝搬は認められていない¹ (生死共に)鳥との接触によりヒトに稀に感染する² 感染力は低く、調理後の鶏肉を食したことで感染した例は認められていない² 	<ul style="list-style-type: none"> 致死率39% (世界で死亡612例)¹ 調理後の鶏肉を食すことのリスクは低い⁷ ヒト-ヒトでの感染力は低い⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> H5N6: 致死率71% (中国で14例)¹
感染経路	<ul style="list-style-type: none"> 主に飛沫感染、接触感染³ 		
地理的・人種の特徴	<ul style="list-style-type: none"> 東南アジアを中心に、中東・ヨーロッパ・アフリカの一部地域などで感染が確認され、ヒトでの症例はアジア、中東、アフリカ等に報告あり⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> 鳥類で中国・香港において感染が確認され、ヒトでの症例は中国で報告あり⁶ 	-
予防方法	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンによる予防は可能² 変異に対応したワクチンをその都度作成する必要がある 	<ul style="list-style-type: none"> 現在商用のワクチンは存在しておらず、開発中である⁷ 	-
診断方法	<ul style="list-style-type: none"> FDA承認済の診断法(RT-PCR・抗体など)あり⁵ 厚生労働省として診断方法の指定はされていない⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> 季節性インフルエンザ診断では検出効率が低く、効率的な診断方法はRT-PCRに限られる⁸ 厚生労働省として診断方法の指定はされていない⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> 主にRT-PCR⁹
治療方法	<ul style="list-style-type: none"> タミフルでの治療がWHOに推奨されている² 厚生労働省はタミフルを推奨⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> タミフル・リレンザでの治療がWHOに推奨されている⁷ 厚生労働省はタミフルを推奨⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> タミフルやリレンザがタイプにより効率が異なるが治療に使用可能⁹

出典

1. 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン第2版 (2017): <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000190793.pdf>
2. WHO H1N5 FAQ: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/h5n1_research/faqs/en/
3. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures: <https://academic.oup.com/cid/article/45/3/353/359457>
4. 厚生労働省 鳥インフルエンザH5N1について: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144523.html>
5. H5N1 Avian Influenza: An Emerging Disease: <https://www.labcompare.com/10-Featured-Articles/127675-H5N1-Avian-Influenza-An-Emerging-Disease/>
6. 厚生労働省 鳥インフルエンザH7N9について: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144470.html>
7. WHO Frequently Asked Questions on human infection caused by the avian influenza A(H7N9) virus: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/faq_H7N9/en/
8. Rapid Diagnostic Tests for Identifying Avian Influenza A(H7N9) Virus in Clinical Samples: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285248/>
9. WHO Influenza (Avian and other zoonotic): [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))
10. 国立感染症研究所感染症発生動向調査事業年報 (2016年) 第1-1表: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/7794-syulist2016.html>

2. 配分額

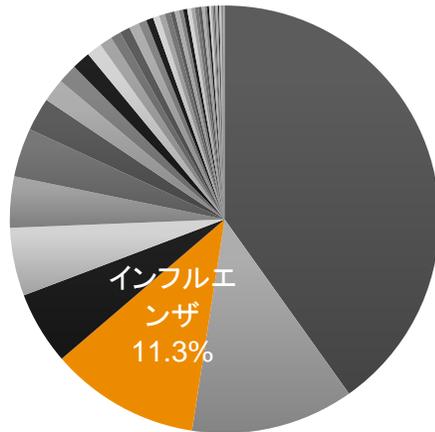
インフルエンザの研究課題へは2015-2017年に約46億円が配分されている

配分額

【過去3年間の配分の状況】

	3機関計	AMED	厚労科研	KAKEN
配分額 (円)	4,615,388,680	2,071,427,680	399,096,000	2,144,865,000
採択課題 (件)	498	31	39	428

【AMEDの配分額に占める割合】

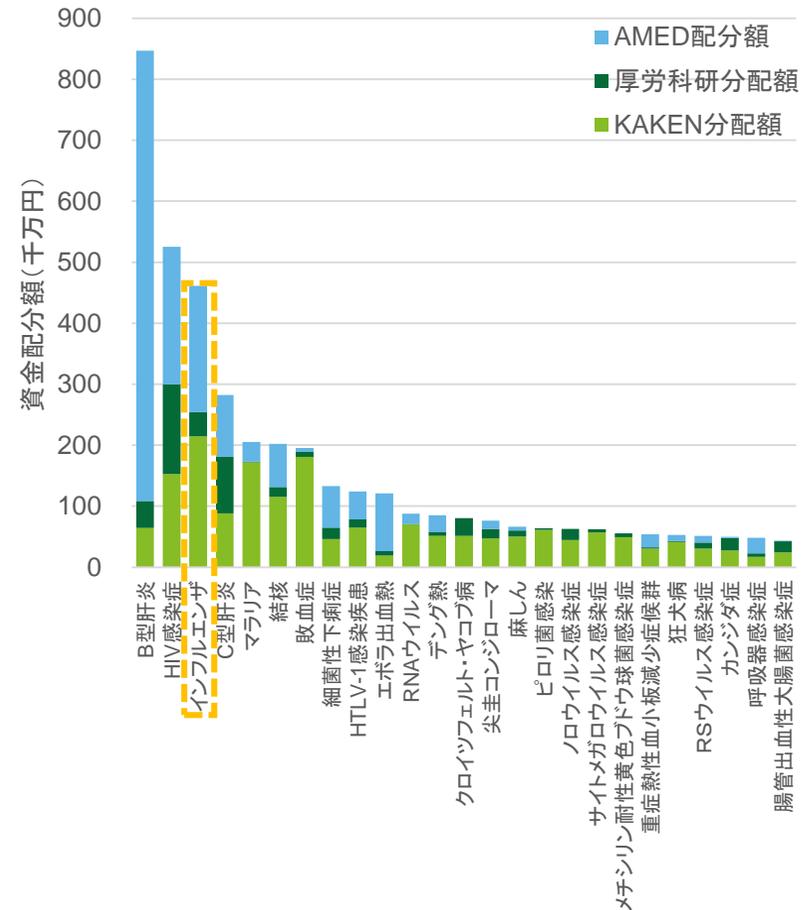


【分析・集計の手順】

- 2015~2017年の感染症分野の課題を抽出(AMED配分額データについては、感染症の課題を多く取り扱っていると考えられる事業*の課題を抽出、KAKEN、厚労科研は疾患名・病原体名*が入っている課題を抽出)
- 疾患名・病原体名*で課題名・研究内容等を検索し、採択課題(配分額)を疾患名で分類

*の詳細は別紙参照

主な疾患の資金配分額



3. 対策の経緯 (1/2)

インフルエンザは定期的に大流行しており、厚労省では毎年対策を講じている

これまでの経緯

<p>歴史</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1900年頃から科学的に確認される¹ ■ 毎年の流行の他、これまで数回の世界的大流行が発生している¹ ■ 1918年:スペインインフルエンザ(H1N1)は死亡者が世界で2,000万-4,000万人、日本で40万人ほどと推定される¹ ■ 1957年:アジアインフルエンザ(H2N2)の大流行¹ ■ 1968年:香港インフルエンザ(H3N3)の大流行¹ ■ 2009年:H1N1 2009の大流行¹ 	<p>既存の取り組み</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1241 312 1338 501"> <p>内閣府</p> </td> <td data-bbox="1348 312 1974 501"> <ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 ✓ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku.html </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1241 508 1338 696"> <p>厚労省</p> </td> <td data-bbox="1348 508 1974 696"> <ul style="list-style-type: none"> • 今冬のインフルエンザ総合対策（毎年策定） ✓ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1241 704 1338 918"> <p>総務省</p> </td> <td data-bbox="1348 704 1974 918"> <ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策行動計画 ✓ 未発生期・海外発生期・国内発生早期・国内感染期・小康期の発生段階毎に取りうる対策をあらかじめ定めておく ✓ http://www.soumu.go.jp/main_content/000281297.pdf </td> </tr> </table>	<p>内閣府</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 ✓ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku.html 	<p>厚労省</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 今冬のインフルエンザ総合対策（毎年策定） ✓ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html 	<p>総務省</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策行動計画 ✓ 未発生期・海外発生期・国内発生早期・国内感染期・小康期の発生段階毎に取りうる対策をあらかじめ定めておく ✓ http://www.soumu.go.jp/main_content/000281297.pdf
<p>内閣府</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策政府行動計画 ✓ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku.html 								
<p>厚労省</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 今冬のインフルエンザ総合対策（毎年策定） ✓ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html 								
<p>総務省</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新型インフルエンザ等対策行動計画 ✓ 未発生期・海外発生期・国内発生早期・国内感染期・小康期の発生段階毎に取りうる対策をあらかじめ定めておく ✓ http://www.soumu.go.jp/main_content/000281297.pdf 								
<p>サーベイランス</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 毎年、国立感染症研究所がWHOと協力し、サーベイランスを行っている^{3,4} <ul style="list-style-type: none"> ✓ パンデミック時においてもオセルタミビル耐性ウイルスの発生頻度は低かった⁴ ✓ 分離されている耐性株の多くはザナミビルやラニナミビルが有効である⁴ ✓ 抗インフルエンザ薬で治療後、採取したウイルスの1-4%は耐性株である^{3,4} ✓ 特定の薬剤に耐性を持つウイルスは確認されているが、他インフルエンザと比較して病原性・感染性が強いウイルスは確認されていない⁴ ✓ 一般的に薬剤耐性をもつウイルスは野生型よりも安定性・適応性が低いのが例外も報告されている⁵ 	<p>社会への影響 (経済損失)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新型インフルエンザ大型流行により想定されるGDP損失 (LOWY Institute for International Policyによる推定値)² <ul style="list-style-type: none"> ■ 約3.3% (Moderate) ■ 約8.2% (Severe) ■ 約15.7% (Ultra) 						

出典

1. 厚生労働省 インフルエンザQ&A: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html>
2. 厚生労働省の新型インフルエンザ対策専門家会議資料: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/090217keikaku-12.pdf>
3. 国立感染症研究所抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2019年04月02日: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
4. 厚生労働省 インフルエンザQ&A: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html>
5. 国立感染症研究所 2013/14シーズンに札幌市で検出された抗インフルエンザ薬耐性A(H1N1)pdm09ウイルス: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/4232-pr4081.html>

3. 対策の経緯 (2/2)

季節性は感染症法、新型は対策措置法で対策が定められている

【参考】日本政府によるインフルエンザの法的整備

法分類	詳細
感染症としての対象	<p>インフルエンザは以下の分類で感染症として定義されている</p> <ul style="list-style-type: none">• 二類: H5N1<ul style="list-style-type: none">✓ 直ちに全数届出• 四類: H5N1以外の鳥インフルエンザ<ul style="list-style-type: none">✓ 直ちに全数届出• 五類: 鳥インフルエンザ・新型インフルエンザを除くインフルエンザ<ul style="list-style-type: none">✓ 次の月曜日に基幹届出• 指定感染症: H7N9• 新型インフルエンザ: 新型、再興インフルエンザ
疾患特有法制度	<ul style="list-style-type: none">• 新型インフルエンザ等対策特別措置法<ul style="list-style-type: none">✓ この法律は、国民の大部分が現在その免疫を獲得していないこと等から、新型インフルエンザ等が全国的かつ急速にまん延し、かつ、これにかかった場合の病状の程度が重篤となるおそれがあり、また、国民生活及び国民経済に重大な影響を及ぼすおそれがあることに鑑み、新型インフルエンザ等対策の実施に関する計画、新型インフルエンザ等の発生時における措置、新型インフルエンザ等緊急事態措置その他新型インフルエンザ等に関する事項について特別の措置を定めることにより、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成十年法律第百十四号。以下「感染症法」という。)その他新型インフルエンザ等の発生の予防及びまん延の防止に関する法律と相まって、新型インフルエンザ等に対する対策の強化を図り、もって新型インフルエンザ等の発生時において国民の生命及び健康を保護し、並びに国民生活及び国民経済に及ぼす影響が最小となるようにすることを目的とする。(第一条)• 新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済に関する特別措置法<ul style="list-style-type: none">✓ 厚生労働大臣が行う新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済に関する特別の措置を講ずることにより、新型インフルエンザ予防接種による健康被害の迅速な救済を図ることを目的とする。(第一条)✓ 厚生労働大臣は、自らが行う新型インフルエンザ予防接種を受けた者が、疾病にかかり、障害の状態となり、又は死亡した場合において、当該疾病、障害又は死亡が当該新型インフルエンザ予防接種を受けたことによるものであると認定したときは、次条及び第五条に定めるところにより、給付を行う。(第三条)

4. 研究動向(1/17)

インフルエンザ関連の論文数はアメリカが多く投稿しており、日本の投稿数は3位であった

インフルエンザ 2002-2018年の合計論文数 Top20

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
1	United States	19,565
2	China	6,754
3	Japan	3,728
4	Australia	2,533
5	Canada	2,295
6	Germany	2,055
7	France	1,942
8	Italy	1,655
9	Netherlands	1,636
10	Hong Kong	1,137

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
11	Spain	1,095
12	United Kingdom	933
13	Taiwan	892
14	Switzerland	760
15	Thailand	668
16	Sweden	620
17	Belgium	600
18	Singapore	541
19	Russia	525
20	Israel	518

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、論文数を年毎に集計
3. 2.の結果をもとに、2002-2018年に発表された論文の合計数を算出し、論文数の合計が上位20か国を抽出

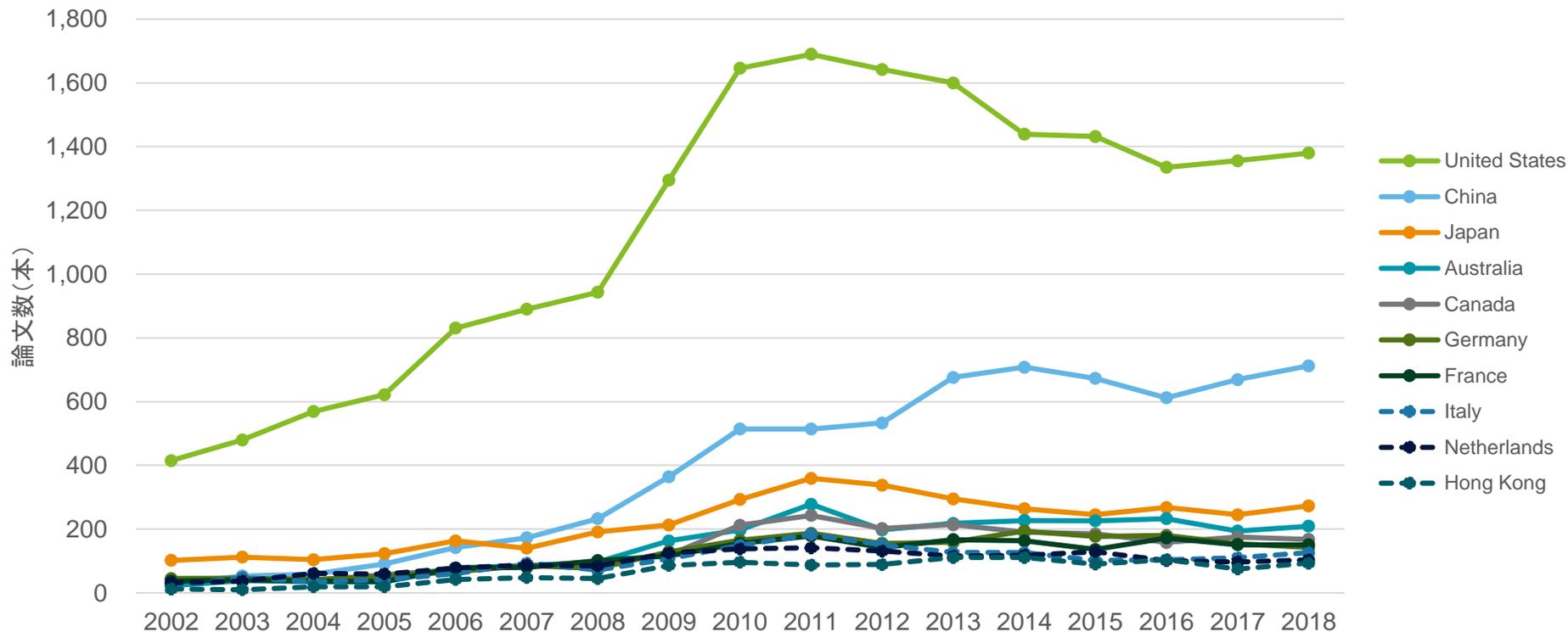
*詳細は別紙参照

4. 研究動向 (2/17)

アメリカでは2011年をピークに減少傾向にあるが、中国では年々増加傾向にある

論文数の推移

インフルエンザに関する論文数の推移



世界の論文数	1,251	1,547	1,761	2,146	3,022	2,843	3,029	4,923	6,211	6,359	5,920	5,875	5,629	5,233	4,955	4,946	5,077
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

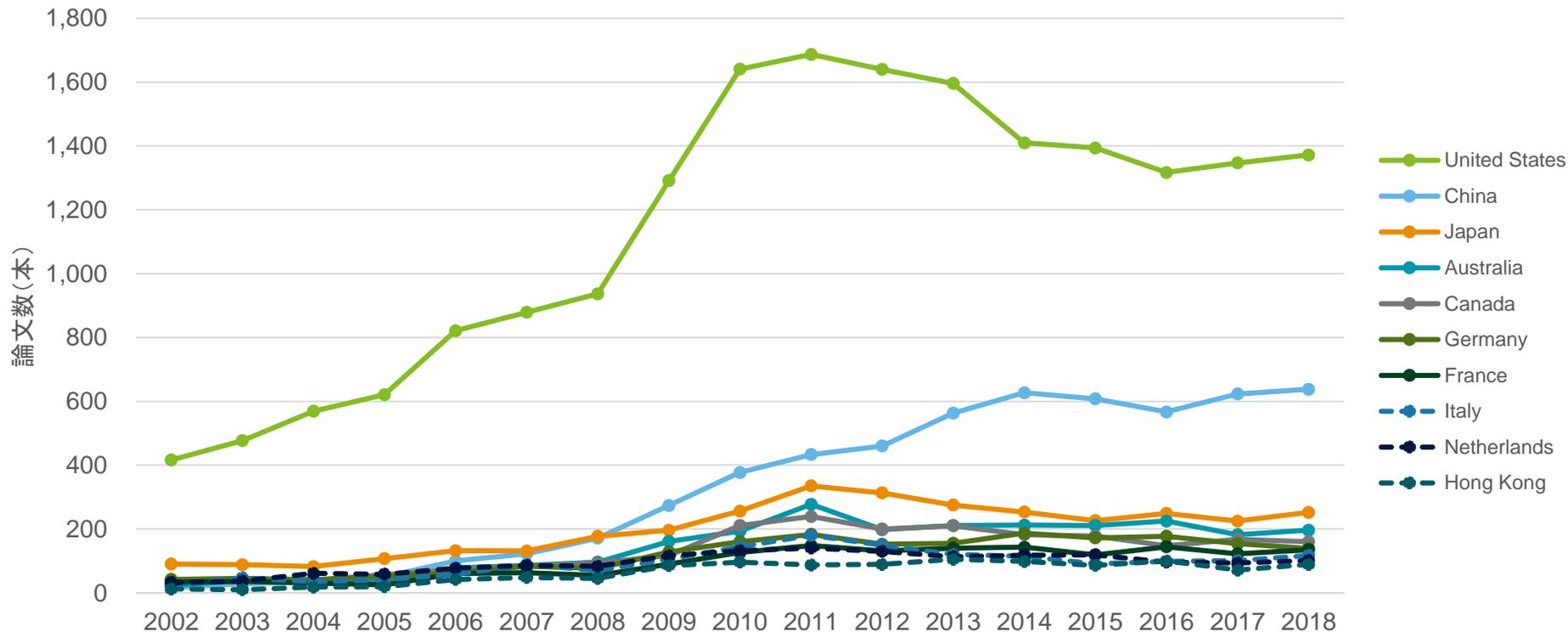
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (3/17)

全世界の英語論文の割合が増加しており、2018年の英語以外の論文数は10%以下である

論文数の推移(英語論文のみ)

インフルエンザに関する論文数の推移(英語論文のみ)



世界の論文数	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
	1,052	1,206	1,358	1,564	2,227	2,353	2,553	3,736	4,913	5,439	5,224	5,159	5,014	4,655	4,544	4,591	4,708

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

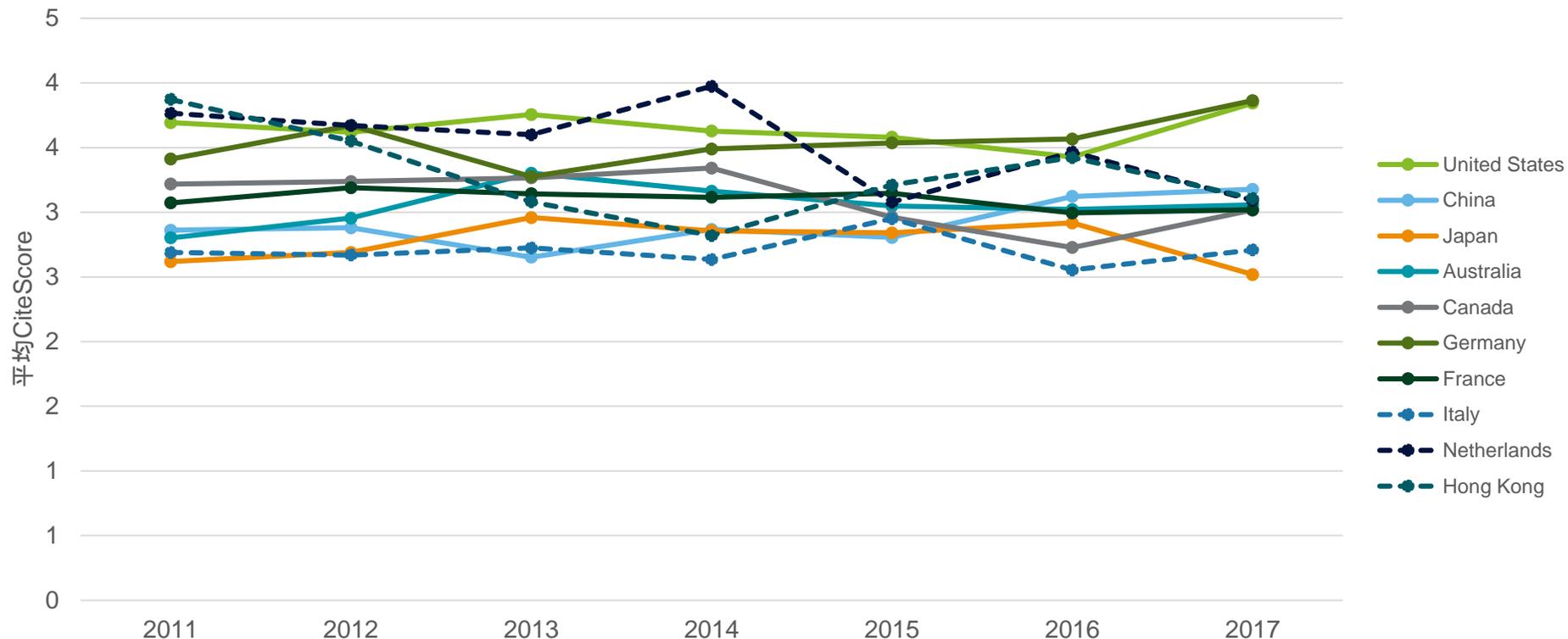
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (4/17)

ドイツとアメリカがCiteScoreが一定して高い傾向にある一方、日本はCiteScoreが2.5前後で推移している

CiteScoreの推移

インフルエンザに関する論文のCiteScoreの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

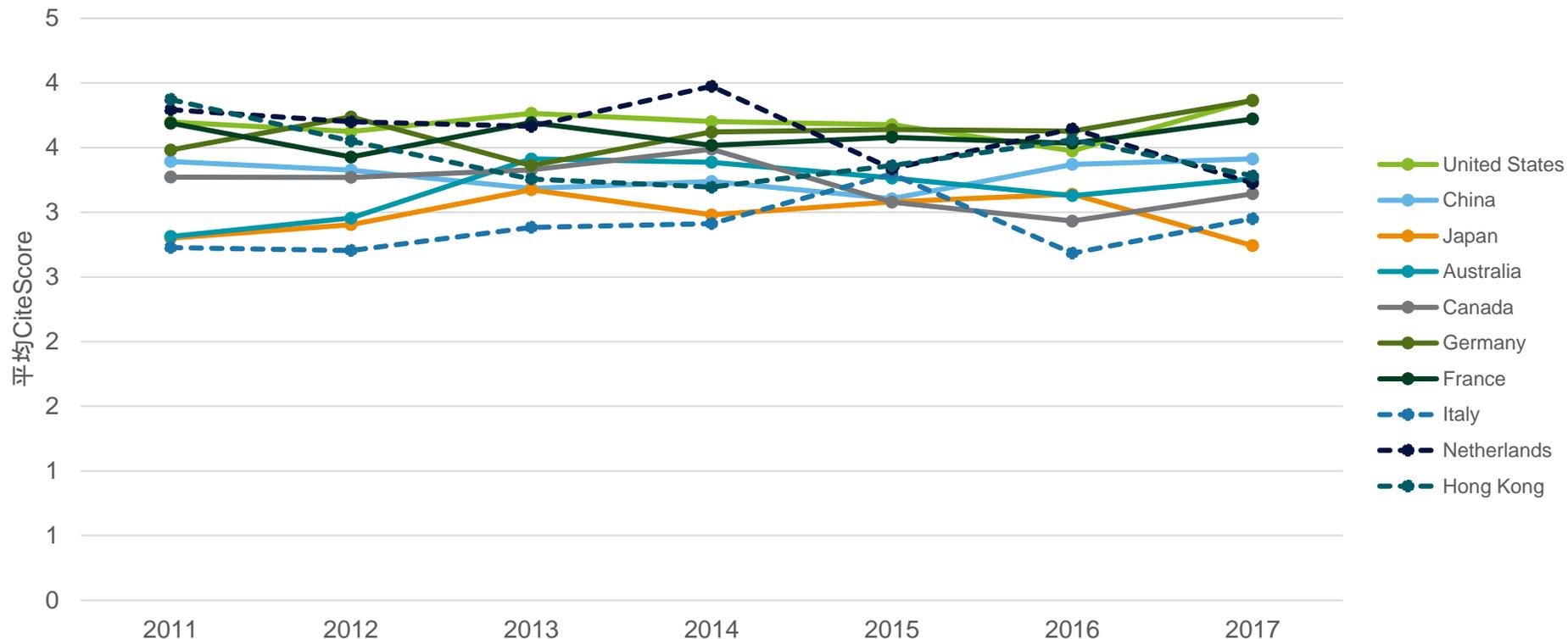
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (5/17)

英語論文に限定すると日本など各国の平均CiteScoreが上昇している

CiteScoreの推移(英語論文のみ)

インフルエンザに関する論文のCiteScoreの推移(英語論文のみ)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

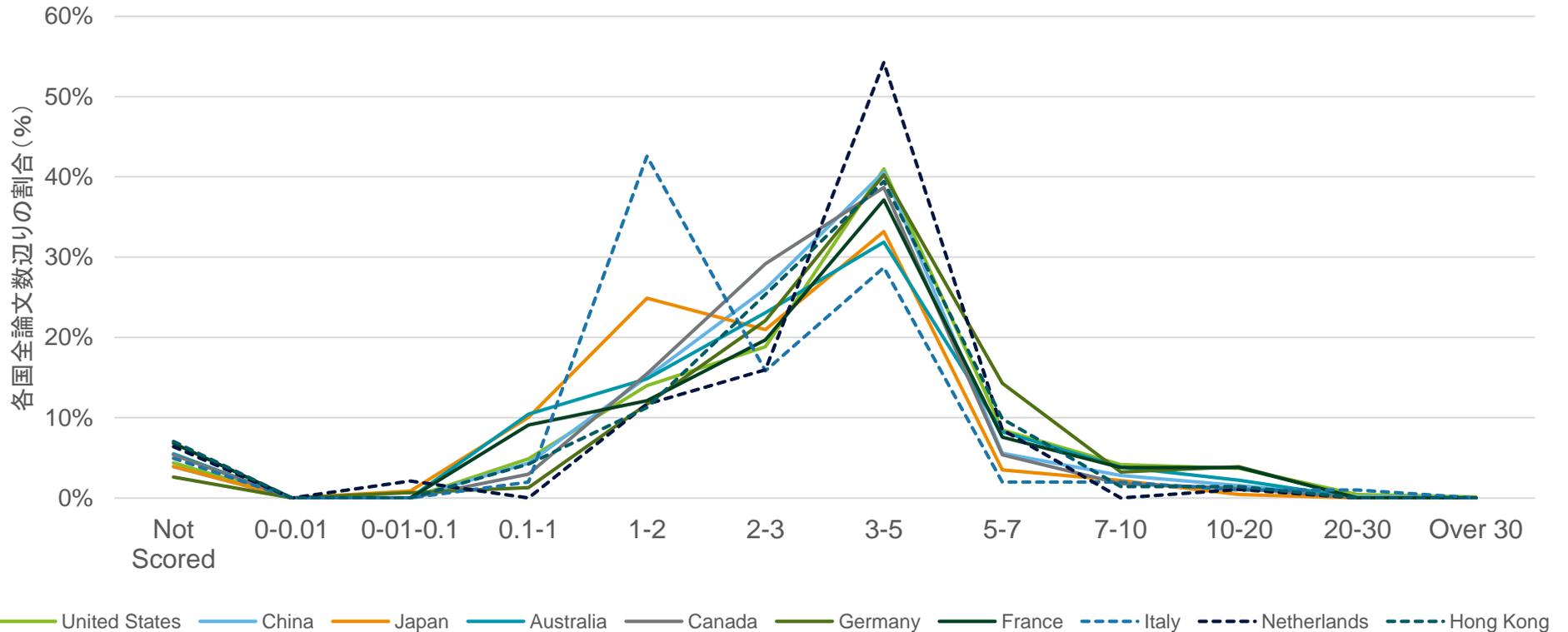
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (6/17)

他の疾患と比較しCiteScore10以上の学術誌への投稿が多く、日本の投稿はじめ10以上の高レンジにある学術誌からの低いレンジの学術誌まで満遍なく投稿されている

CiteScoreの分布

インフルエンザに関する論文のCiteScoreの分布(2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

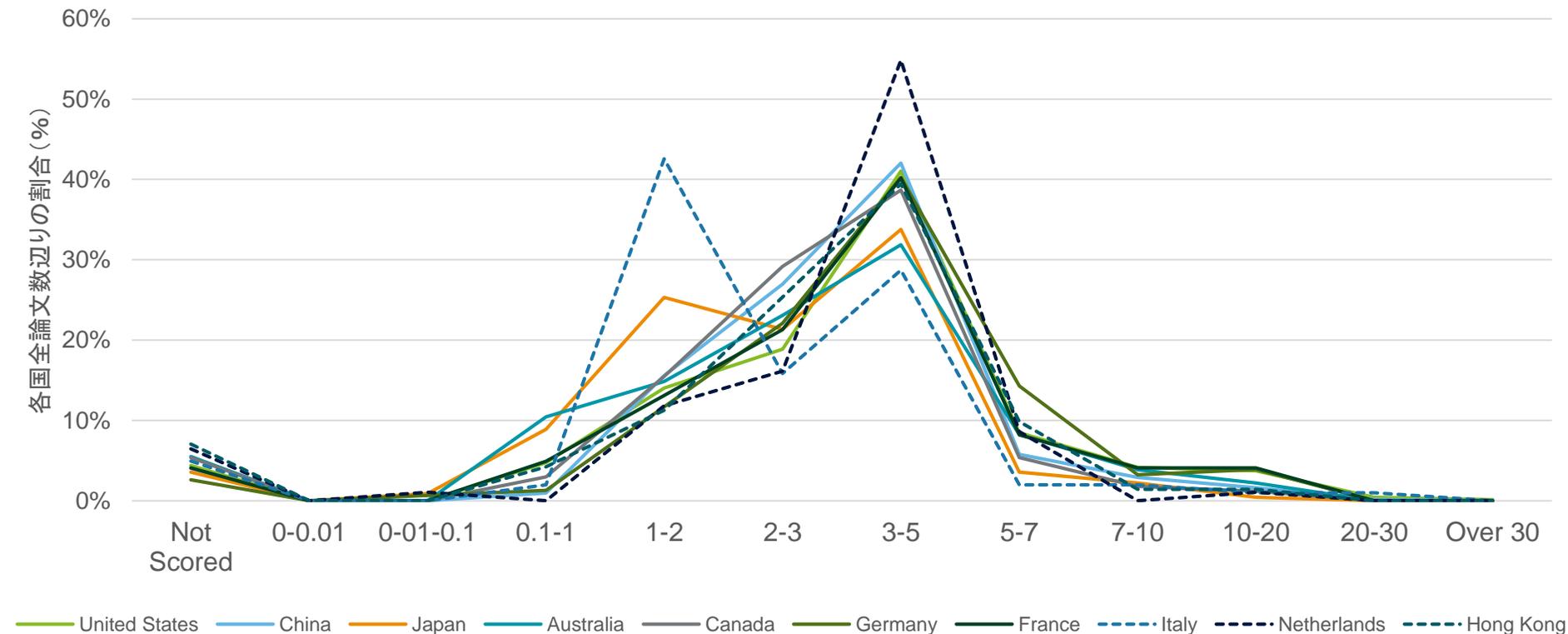
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (7/17)

英語論文に限定すると日本など各国で高CiteScore誌への投稿率が上昇している

CiteScoreの分布(英語論文のみ)

インフルエンザに関する論文のCiteScoreの分布(英語論文のみ、2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (8/14)

近年は分子生物学、疫学、創薬関連の他、個別化医療やユニバーサルワクチンなどの論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例1 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

分野	論文名	掲載誌	国名
分子生物学	An in vitro fluorescence based study of initiation of RNA synthesis by influenza B polymerase.	nucleic acids research	France
	Dynamic regulation of T follicular regulatory cell responses by interleukin 2 during influenza infection.	nature immunology	USA
	Alveolar macrophages are critical for broadly-reactive antibody-mediated protection against influenza A virus in mice.	nature communications	USA
	Pandemic H1N1 influenza A viruses suppress immunogenic RIPK3-driven dendritic cell death.	nature communications	USA
	Role of influenza A virus NP acetylation on viral growth and replication.	nature communications	Germany
	Influenza virus genome reaches the plasma membrane via a modified endoplasmic reticulum and Rab11-dependent vesicles.	nature communications	Spain/ France
	Structural basis of an essential interaction between influenza polymerase and Pol II CTD.	nature	France
細菌叢	Wild Mouse Gut Microbiota Promotes Host Fitness and Improves Disease Resistance.	cell	USA
	The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon.	science	USA
疫学	Counteracting structural errors in ensemble forecast of influenza outbreaks.	nature communications	USA
	Viral evolution: Closely monitoring influenza virus.	nature reviews microbiology	-
	The evolution of seasonal influenza viruses.	nature reviews microbiology	UK
	Individual-specific edge-network analysis for disease prediction.	nucleic acids research	China

4. 研究動向 (9/17)

近年は分子生物学、疫学、創薬関連の他、個別化医療やユニバーサルワクチンなどの論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例2 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

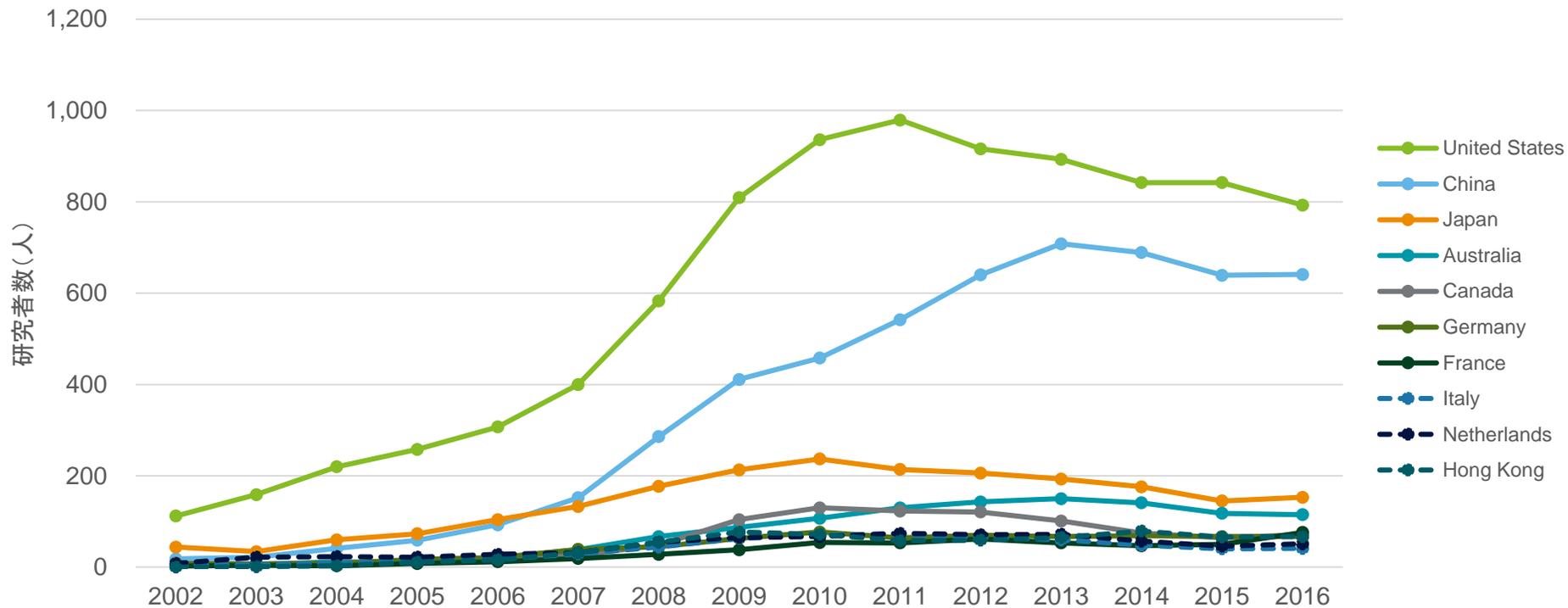
分野	論文名	掲載誌	国名
創薬	Computational design of trimeric influenza-neutralizing proteins targeting the hemagglutinin receptor binding site.	nature biotechnology	USA
	A broadly protective therapeutic antibody against influenza B virus with two mechanisms of action.	nature communications	USA
	Potent peptidic fusion inhibitors of influenza virus.	science	USA
	Massively parallel de novo protein design for targeted therapeutics.	nature	USA
個別化インフルエンザ対策	Calculated risk: a new single-nucleotide polymorphism linked to severe influenza disease.	nature medicine	USA
	Human Genetic Determinants of Viral Diseases.	annual review of genetics	USA
	SNP-mediated disruption of CTCF binding at the IFITM3 promoter is associated with risk of severe influenza in humans.	nature medicine	USA
ユニバーサルワクチン	From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine.	trends in immunology	USA
	Influenza: A broadly protective antibody.	nature	USA
	Chasing Seasonal Influenza - The Need for a Universal Influenza Vaccine.	new england journal of medicine	Australia

4. 研究動向 (10/17)

各国で研究者は増加しており、特に中国では研究者が著しく増加している

研究者数の推移

インフルエンザの研究者数の推移



世界の研究者数	303	405	615	749	969	1,328	2,070	2,900	3,351	3,504	3,591	3,569	3,406	3,199	3,208
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 3年の内に3回以上論文の著者リストに含まれる著者名を研究者と定義し、1.で抽出された論文の全ての著者を当該論文のFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、研究者数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

4. 研究動向 (11/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【1/3】

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	h7n9	0	391	1482.265
2	kb	3	87	25.427
3	quadrivalent	3	77	24.729
4	iavs	9	144	16.692
5	ph1n1	12	144	11.758
6	iav	87	585	6.685
7	nanoparticles	20	103	5.125
8	platforms	15	72	4.904
9	knockdown	16	77	4.809
10	rig	22	104	4.780
11	sensor	17	69	4.092
12	online	20	77	3.802
13	sensing	19	70	3.733
14	broadly	59	218	3.703
15	brisbane	18	62	3.516
16	platform	73	233	3.182
17	h275y	23	72	3.175

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	mechanistic	30	93	3.085
19	observational	36	111	3.081
20	ebola	38	118	3.075
21	glycan	34	102	3.022
22	screen	36	108	3.017
23	continuously	25	74	3.003
24	highlighting	26	78	2.968
25	aivs	48	137	2.858
26	sectional	46	129	2.809
27	a549	48	136	2.798
28	docking	37	103	2.787
29	egypt	26	72	2.741
30	clade	112	301	2.695
31	insights	92	243	2.637
32	fitness	47	123	2.620
33	socio	25	65	2.553
34	seroprevalence	32	82	2.549

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数=頻出ワードの出現論文数*(2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (12/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【2/3】

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	head	45	116	2.548
36	regulator	30	76	2.547
37	stem	59	147	2.471
38	abundance	25	62	2.447
39	computational	52	127	2.435
40	divergent	30	72	2.423
41	coinfection	26	62	2.401
42	pose	75	180	2.396
43	impacts	44	104	2.387
44	qualitative	36	84	2.373
45	signature	27	64	2.372
46	provinces	29	68	2.346
47	vlp	33	78	2.331
48	oropharyngeal	33	76	2.308
49	contributing	50	114	2.305
50	highlight	122	281	2.302
51	therapeutics	64	147	2.297

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	ah3n2	67	155	2.296
53	stratified	28	64	2.285
54	bayesian	39	89	2.285
55	dengue	42	95	2.279
56	robust	140	318	2.277
57	china	249	560	2.250
58	inform	49	110	2.227
59	seasonal	580	1283	2.213
60	quantify	50	109	2.207
61	stalk	49	108	2.183
62	highlights	98	214	2.181
63	promising	176	383	2.174
64	ards	26	56	2.173
65	droplet	28	61	2.170
66	regulates	32	68	2.168
67	dogs	36	77	2.160
68	differentially	35	76	2.151

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
3. 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
4. 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
5. 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (13/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【3/3】

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	upregulated	37	80	2.150
70	critically	41	88	2.146
71	california	89	191	2.137
72	intrinsic	55	116	2.123
73	quantification	34	73	2.122
74	balance	45	94	2.115
75	adaptive	141	297	2.111
76	guinea	33	69	2.106
77	systematically	35	74	2.089
78	additionally	135	283	2.089
79	breeding	34	72	2.088
80	spectrometry	43	90	2.083
81	universal	128	267	2.080
82	glycans	43	88	2.077
83	excessive	37	76	2.072
84	modeling	92	190	2.069
85	depth	31	64	2.067

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	homeostasis	29	60	2.063
87	aimed	135	279	2.060
88	rico	55	112	2.055
89	injury	78	161	2.055
90	across	216	444	2.052
91	ic50	74	153	2.052
92	india	33	68	2.051
93	laiv	51	104	2.045
94	label	41	84	2.043
95	articles	34	70	2.042
96	challenging	57	116	2.030
97	sampled	72	147	2.028
98	performance	140	282	2.022
99	environments	41	83	2.022
100	vtps	38	78	2.018

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
3. 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
4. 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
5. 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (14/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【1/3】

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	ebola	17	101	6.064
2	quadrivalent	16	61	3.771
3	iavs	31	113	3.652
4	conclusions	20	52	2.564
5	meta	23	57	2.529
6	iav	166	419	2.522
7	ah3n2	46	109	2.387
8	upregulated	24	55	2.266
9	differentially	23	53	2.265
10	triggers	21	44	2.104
11	nanoparticles	34	69	2.054
12	h7n9	129	262	2.029
13	a549	45	91	2.010
14	provinces	23	45	1.975
15	interface	37	73	1.952
16	cov	20	40	1.951
17	resident	31	60	1.912

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	overexpression	23	43	1.906
19	quantification	25	48	1.896
20	machinery	24	45	1.883
21	upregulation	23	41	1.828
22	classification	20	37	1.806
23	simulated	25	46	1.802
24	preclinical	25	45	1.763
25	collectively	41	73	1.762
26	transcripts	22	39	1.740
27	broadly	80	138	1.729
28	notably	52	90	1.723
29	middle	58	99	1.714
30	regulating	40	66	1.673
31	regulator	28	47	1.672
32	h9n2	123	205	1.671
33	zoonotic	91	151	1.665
34	observational	42	69	1.663

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数=頻出ワードの出現論文数*(2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (15/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)[2/3]

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	kb	33	54	1.650
36	driving	24	39	1.639
37	modulating	24	40	1.634
38	complexity	28	45	1.626
39	nf	36	59	1.619
40	capability	25	40	1.617
41	metabolic	33	53	1.610
42	dual	48	76	1.603
43	socio	25	40	1.603
44	herein	68	108	1.601
45	diverse	97	155	1.598
46	facilitating	24	38	1.592
47	suboptimal	28	44	1.591
48	stalk	42	66	1.587
49	income	26	42	1.587
50	adjusted	69	110	1.583
51	updated	29	46	1.579

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	platform	91	142	1.557
53	therapeutics	57	89	1.557
54	markets	49	76	1.552
55	enriched	30	47	1.546
56	pooled	23	36	1.544
57	continuously	29	45	1.544
58	discovery	58	89	1.543
59	ndv	28	44	1.543
60	compound	82	125	1.525
61	ifns	24	37	1.524
62	enables	39	59	1.523
63	interacting	27	42	1.518
64	progeny	39	59	1.503
65	inform	44	66	1.493
66	promising	154	229	1.492
67	signaling	140	209	1.490
68	candidate	122	181	1.483

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数=頻出ワードの出現論文数*(2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (16/17)

abstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【3/3】

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	balance	38	56	1.473
70	h1n1pdm09	42	61	1.473
71	pathways	120	177	1.469
72	endosomal	24	35	1.464
73	ic50	62	91	1.460
74	extracted	36	53	1.459
75	logistic	57	83	1.456
76	interplay	28	40	1.454
77	puerto	46	67	1.450
78	quantify	45	65	1.445
79	dynamic	75	109	1.442
80	prevalent	65	94	1.439
81	dengue	39	56	1.428
82	confers	22	32	1.424
83	rico	46	66	1.421
84	genomes	57	81	1.420
85	downstream	37	53	1.419

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	competitive	26	37	1.418
87	screened	59	83	1.418
88	verified	26	37	1.418
89	highlighting	32	46	1.415
90	boost	45	64	1.415
91	coinfection	26	36	1.414
92	antigenicity	41	58	1.408
93	precise	33	47	1.406
94	pro	68	95	1.406
95	reporter	38	53	1.405
96	explore	95	134	1.404
97	tertiary	27	38	1.402
98	circulate	46	64	1.401
99	sequencing	139	195	1.399
100	liquid	39	55	1.399

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

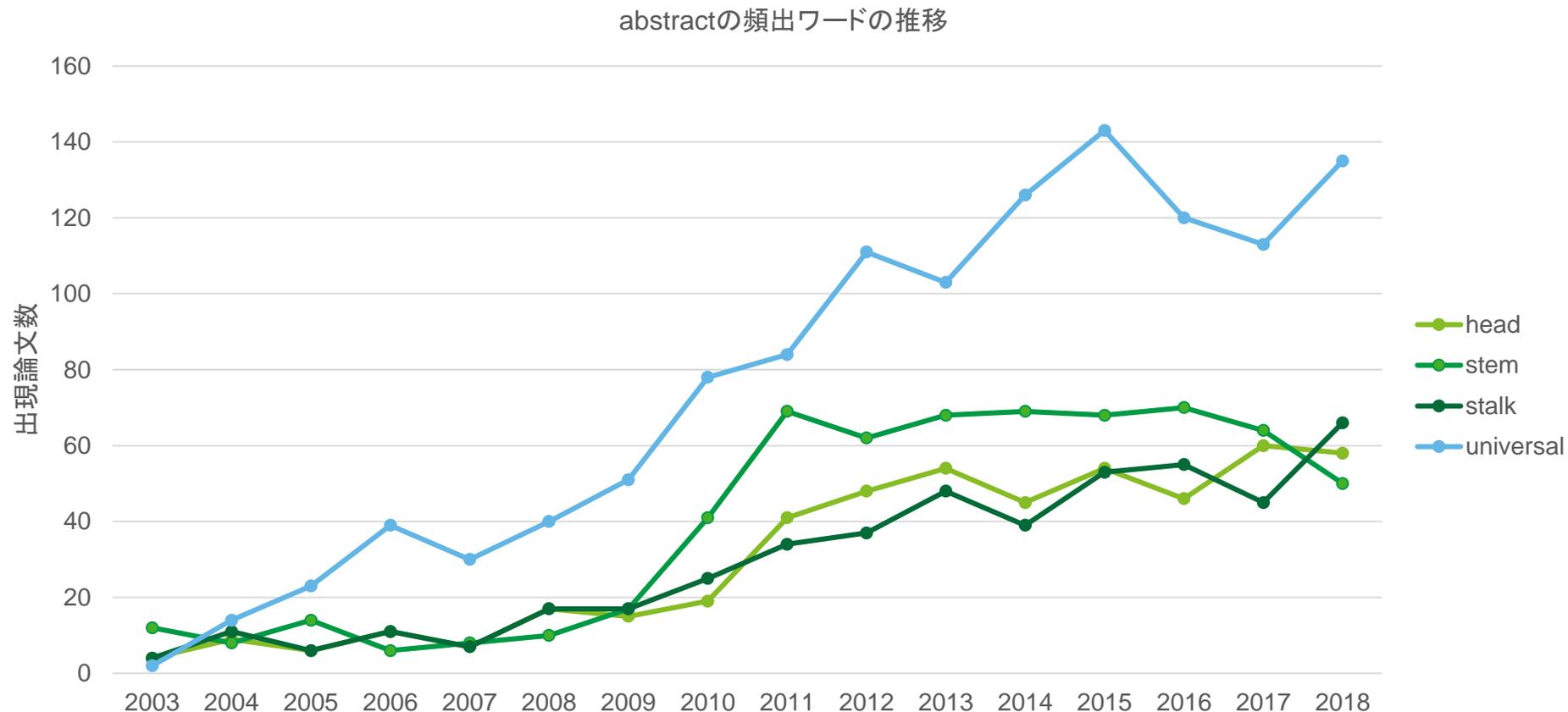
* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (17/17)

下記キーワードに注目し、次項の仮説を設定した

abstractの頻出ワードの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く)し、各単語がタイトルに含まれる論文数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

5. 仮説検証

インフルエンザの研究動向について、これまでのデータを参考に仮説を立て検証した

1. 基本的な情報～4. 研究動向を踏まえた考察

	研究の背景・動向	仮説	検証方法	検証結果
仮説 1	<ul style="list-style-type: none">✓ 「head」「stem」「stalk」がabstractに増加している✓ ウイルスの構造を指す単語が増加していることから、部位特異的に有効な予防・治療法の開発が行われていると推測される	<ul style="list-style-type: none">✓ インフルエンザウイルスの構造を理解することでワクチンや治療薬の開発に役立てる研究が増加している	<ul style="list-style-type: none">✓ influenza + stalkの論文検索調査	<ul style="list-style-type: none">✓ ヘマグルチニン・ノイラミダーゼの特定部位をターゲットした抗体の分析や、これらの構造を考慮したユニバーサルワクチンの研究開発が実施されている
仮説 2	<ul style="list-style-type: none">✓ 「Universal」が2011年以降abstractに増加しており、近年特に増加が大きい✓ ユニバーサルワクチンが話題であり、研究が活発に行われていると推測される	<ul style="list-style-type: none">✓ インフルエンザを横断的に予防するワクチンを開発する研究が流行している	<ul style="list-style-type: none">✓ influenza + universalの論文検索調査	<ul style="list-style-type: none">✓ ユニバーサルワクチンの抗原や抗体候補の研究が数多く発表されており、多数の総説にもまとめられている
仮説 3	<ul style="list-style-type: none">✓ 日本ではワクチン作成時に卵で作成しているが、時間的に大きな負担となっている	<ul style="list-style-type: none">✓ 卵によるタンパクワクチンからペプチドワクチンへの推移がある	<ul style="list-style-type: none">✓ 「Protein」、「Peptide」等の単語の年次推移を確認する	<ul style="list-style-type: none">✓ Proteinの増加は確認できたが、Peptideの増加は確認できなかった

5. 仮説検証_仮説1の検証

ヘマグルチニン・ノイラミダーゼの特定部位をターゲットした抗体の分析や、これらの構造を考慮したユニバーサルワクチンの研究開発が実施されている

influenza + stalkのPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
抗体の作用 機序	Subdominance and poor intrinsic immunogenicity limit humoral immunity targeting influenza HA stem.	2019
	Neuraminidase inhibition contributes to influenza A virus neutralization by anti-hemagglutinin stem antibodies.	2019
	Assessing the Protective Potential of H1N1 Influenza Virus Hemagglutinin Head and Stalk Antibodies in Humans.	2019
	Chimeric Hemagglutinin-Based Influenza Virus Vaccines Induce Protective Stalk-Specific Humoral Immunity and Cellular Responses in Mice.	2019
	Novel correlates of protection against pandemic H1N1 influenza A virus infection.	2019
	Hemagglutinin Stalk-Reactive Antibodies Interfere with Influenza Virus Neuraminidase Activity by Steric Hindrance.	2019
	Differential Effects of Influenza Virus NA, HA Head, and HA Stalk Antibodies on Peripheral Blood Leukocyte Gene Expression during Human Infection.	2019
ユニバーサル ワクチンの 開発	Influenza A Reinfection in Sequential Human Challenge: Implications for Protective Immunity and "Universa" Vaccine Development.	2019
	Sequential Immunization With Live-Attenuated Chimeric Hemagglutinin-Based Vaccines Confers Heterosubtypic Immunity Against Influenza A Viruses in a Preclinical Ferret Model.	2019
	Development of Influenza B Universal Vaccine Candidates Using the "Mosaic" Hemagglutinin Approach.	2019
	Universal Influenza Virus Vaccines That Target the Conserved Hemagglutinin Stalk and Conserved Sites in the Head Domain.	2019
新規抗体・ 化合物の 報告	Broadly Cross-Reactive, Nonneutralizing Antibodies against Influenza B Virus Hemagglutinin Demonstrate Effector Function-Dependent Protection against Lethal Viral Challenge in Mice.	2019
	Novel small molecule targeting the hemagglutinin stalk of influenza viruses.	2019
その他	Genetic analysis identifies potential transmission of low pathogenic avian influenza viruses between poultry farms.	2019
	Molecular Basis of Arthritogenic Alphavirus Receptor MXRA8 Binding to Chikungunya Virus Envelope Protein.	2019
	Structure of an Influenza A virus N9 neuraminidase with a tetrabrachion-domain stalk.	2019
	Broad Hemagglutinin-Specific Memory B Cell Expansion by Seasonal Influenza Virus Infection Reflects Early-Life Imprinting and Adaptation to the Infecting Virus.	2019
	Universal monoclonal antibody-based influenza hemagglutinin quantitative enzyme-linked immunosorbent assay.	2019
	Anti-Influenza A Virus Activities of Type I/III Interferons-Induced Mx1 GTPases from Different Mammalian Species.	2019
	Antigenic drift originating from changes to the lateral surface of the neuraminidase head of influenza A virus.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証(1/2)

ユニバーサルワクチンの抗原や抗体候補の研究が数多く発表されており、多数の総説にもまとめられている

influenza + universalのPubMed検索結果から近年の論文例【1/2】

分野	論文名	年度
抗体の抑制メカニズム	Hemagglutinin Stalk-Reactive Antibodies Interfere with Influenza Virus Neuraminidase Activity by Steric Hindrance.	2019
	Neuraminidase inhibition contributes to influenza A virus neutralization by anti-hemagglutinin stem antibodies.	2019
ユニバーサルワクチン 候補抗体	Broadly Cross-Reactive, Nonneutralizing Antibodies against Influenza B Virus Hemagglutinin Demonstrate Effector Function-Dependent Protection against Lethal Viral Challenge in Mice.	2019
	Assessing the Protective Potential of H1N1 Influenza Virus Hemagglutinin Head and Stalk Antibodies in Humans.	2019
	Nucleoprotein vaccine induces cross-protective cytotoxic T lymphocytes against both lineages of influenza B virus.	2019
	Sequential DNA immunization of chickens with bivalent heterologous vaccines induce highly reactive and cross-specific antibodies against influenza hemagglutinin.	2019
ユニバーサルワクチン 抗原候補	Chimeric protein consisting of 3M2e and HSP as a universal influenza vaccine candidate: from in silico analysis to preliminary evaluation.	2019
	Development of a universal influenza vaccine using hemagglutinin stem protein produced from Pichia pastoris.	2019
	The optimized fusion protein HA1-2-FliCΔD2D3 promotes mixed Th1/Th2 immune responses to influenza H7N9 with low induction of systemic proinflammatory cytokines in mice.	2019
	Why Are CD8 T Cell Epitopes of Human Influenza A Virus Conserved?	2019
	Single mucosal vaccination targeting nucleoprotein provides broad protection against two lineages of influenza B virus.	2019
	The Role of Matrix Protein 2 Ectodomain in the Development of Universal Influenza Vaccines.	2019
	Universal Influenza Virus Vaccines That Target the Conserved Hemagglutinin Stalk and Conserved Sites in the Head Domain.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証

ユニバーサルワクチンの抗原や抗体候補の研究が数多く発表されており、多数の総説にもまとめられている

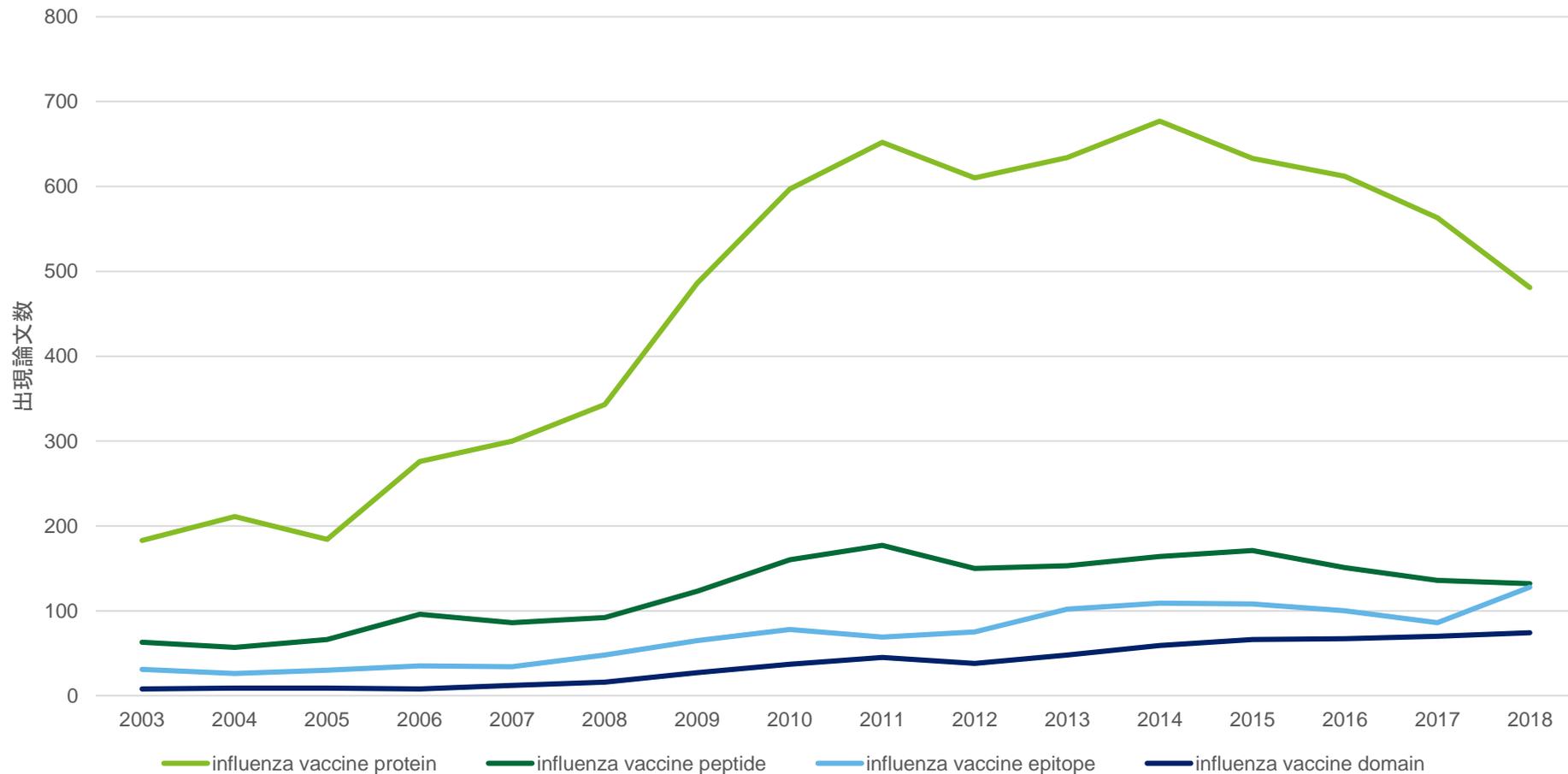
influenza + universalのPubMed検索結果から近年の論文例【2/2】

分野	論文名	年度
Review: universal vaccine	Influenza vaccine: Where are we and where do we go?	2019
	Broadly protective influenza vaccines: design and production platforms.	2019
	Immunodominance and Antigenic Variation of Influenza Virus Hemagglutinin: Implications for Design of Universal Vaccine Immunogens.	2019
	Development of a Universal Influenza Vaccine.	2019
	Making Universal Influenza Vaccines: Lessons From the 1918 Pandemic.	2019
	Universal Influenza Vaccine Approaches Using Full-Length or Head-Only Hemagglutinin Proteins.	2019
	Preparing for the Next Influenza Pandemic: The Development of a Universal Influenza Vaccine.	2019
	Dynamic Perspectives on the Search for a Universal Influenza Vaccine.	2019
Review: その他	Immune Responses to Avian Influenza Viruses.	2019
	Influenza Virus-Specific Human Antibody Repertoire Studies.	2019
	New Vaccine Design and Delivery Technologies.	2019
その他	In silico re-assessment of a diagnostic RT-qPCR assay for universal detection of Influenza A viruses.	2019
	Universal monoclonal antibody-based influenza hemagglutinin quantitative enzyme-linked immunosorbent assay.	2019
	Rapid assessment of enhanced safety surveillance for influenza vaccine.	2019
	Redefining influenza seasonality at a global scale and aligning it to the influenza vaccine manufacturing cycle: A descriptive time series analysis.	2019
	Global Funders Consortium for Universal Influenza Vaccine Development.	2019

5. 仮説検証_仮説3の検証

Proteinの増加は確認できたが、Peptideの増加は確認できなかった

influenza + vaccine + protein/peptide/epitope/domainのPubMed検索結果の論文数推移



【分析・集計の手順】

1. PubMedに掲載されている論文より、各キーワード*を含む論文を抽出し、論文数を年毎に集計

【参考】

HAタグはインフルエンザの研究応用による技術利用がなされている

研究応用による技術利用

- HAタグによる抗原抗体反応を利用したタンパク解析等の遺伝子工学の発展¹

【背景】

HAタグは、ヘマグルチニン(HA: hemagglutinin)に含まれるアミノ酸9残基(YPYDVPDYA)に由来し、11kDaと低分子のタグペプチドである。A型インフルエンザウイルスのHAは、早期から生化学分野で研究が進められたタンパク質であり、低分子であることから、目的タンパク質の生物活性または生体内分布に与える影響が少なく、組換えタンパク質に融合するタグとして遺伝子工学の分野で早期から広く利用されてきた。

【それまでの技術との違い】

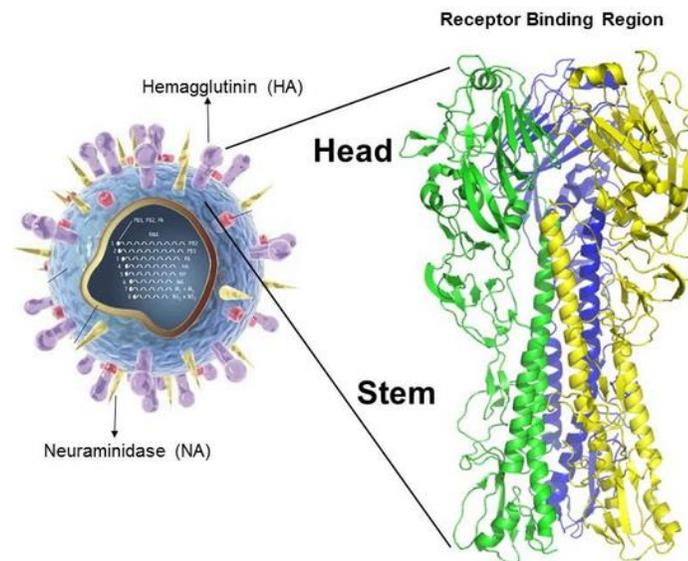
HAをはじめタグ分子は、単離したいタンパクの末端にタグ分子を発現させた融合タンパク質は、それまでにタンパクの精製には必要であったタンパクごとの抽出条件の検討を経ることなく単離および精製を可能とした。

【現在の活用状況】

HAタグの他にMycタグ、HisタグやFlagタグ等の多様なタグが存在している。それらはWestern blotting解析、免疫組織化学染色での局在解析、免疫沈降によるタンパクの精製を通じて、今日の遺伝子工学、分子細胞学の発展に寄与している。

出典:

1. Ziqing Jiang(2015): <http://dx.doi.org/10.17952/24APS.2015.036>
2. Wilson IA *et al.*(1984) PMID: [6204768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6204768/)



ヘマグルチニンの局在と構造²