

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
(英語) Research on the measures against novel influenza

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学 特命教授 森島恒雄  
所属 役職 氏名：(英語) Tsuneo Morishima, Okayama University, Specially-appointed Professor

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
開発課題名：(英語) Research on the measures against novel influenza  
研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学医学部小児科学講座 教授 奥村彰久  
所属 役職 氏名：(英語) Akihisa Okumura, Department of Pediatrics, Aichi Medical University, Professor

分担研究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
開発課題名：(英語) Research on the measures against novel influenza  
研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学小児科学分野 主任教授 河島尚志  
所属 役職 氏名：(英語) Hisashi Kawashima, Tokyo Medical University, Chief Professor

分担研究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
開発課題名：(英語) Research on the measures against novel influenza  
研究開発分担者 (日本語) 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授 亀井聡  
所属 役職 氏名：(英語) Satoshi Kamei, Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Professor and Chairman

分担研究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
開発課題名：(英語) Research on the measures against novel influenza  
研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授 松川昭博  
所属 役職 氏名：(英語) Akihiro Matsukawa, Department of Pathology and Experimental Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical

Sciences, Professor

分 担 研 究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the measures against novel influenza

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬理学 教授 西堀正洋

所属 役職 氏名 : (英 語) Masahiro Nishibori, Department of Pharmacology, Okayama University  
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Professor

分 担 研 究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the measures against novel influenza

研究開発分担者 (日本語) かわぐち心臓呼吸器病院 病院長 竹田晋浩

所属 役職 氏名 : (英 語) Shinhiro Takeda, Kawaguchi Cardiovascular and Respiratory Hospital,  
Hospital Director

分 担 研 究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the measures against novel influenza

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 教授 川名明彦

所属 役職 氏名 : (英 語) Akihiko Kawana, National Defense Medical College, Professor

分 担 研 究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the measures against novel influenza

研究開発分担者 (日本語) 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  
小田切孝人

所属 役職 氏名 : (英 語) Takato Odagiri, National Institute of Infectious Diseases, Center  
for Influenza Virus Research, Center Chief

分 担 研 究 (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the measures against novel influenza

研究開発分担者 (日本語) 国立感染症研究所 感染病理部 部長 長谷川秀樹

所属 役職 氏名 : (英 語) Hideki Hasegawa, National Institute of Infectious Diseases, Department  
of Pathology, Director

## II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

2016年度総括報告 主任研究者 森島恒雄（岡山大学）

### 1) 重症インフルエンザにおけるガイドラインの作成または改訂

- A. 成人インフルエンザによる肺傷害診療ガイドラインの改訂：関連学会との改訂作業が順調に進み、2017年3月の段階ではほぼ改訂版が完成した。現在厚生労働省と最後の調整が進んでいる（川名）。
  - B. 小児インフルエンザ肺傷害の診療ガイドラインの作成：2013年作成された日本小科学会の同疾患診療指針を基に、新たな知見を加え、初期診療から集中治療までシームレスな診療を可能にすべく、調整が進んでいる。最終的な完成は平成29年度になる予定（河島、清水）。
  - C. 成人のインフルエンザ脳症ガイドラインの作成：わが国で初めて成人のインフルエンザ脳症全国網羅的疫学調査が実施された。現在その解析が進行中で、その成果は最終年度（29年度）に報告する予定である（亀井）。
  - D. 小児のインフルエンザ脳症ガイドラインの改訂：2009年改訂されたガイドラインの見直しが進んでいる。具体的には頻度が増加している痙攣重積型（二相性）脳症に対する治療、とくにホスフェニトインの有用性やMERS脳症の記述などである。今後関連学会と調整を図りガイドラインをまとめていく（奥村）。
- 以上のように、各診療ガイドラインの準備はほぼ予定どおり進行している。

### 2) 新規治療薬の開発

西堀（薬理学）松川（病理学）岡山大学小児科（森島ら）により、従来の抗HMGB1抗体の重症肺炎に対する効果を報告してきた。今年度以下のことが新たに明らかになった。

- A. AH7N9ウイルスなど従来の抗インフルエンザ薬の効果が低いインフルエンザの侵入が危惧される状況の下、抗インフルエンザ薬（ペラミビル）と抗HMGB1抗体との併用で重症肺炎（マウスモデル）の致命率を著明に改善できることが明らかになった。また、その機序も明らかになった。現在、投稿準備を進めている。
- B. 今年度新たにマウスの脳症モデルにおいて、抗HMGB1抗体が脳の血管障害（透過性の亢進など）を抑制することが明らかになった。現在投稿準備を進めつつ、この脳症治療効果について、特許申請を進めていく（平成29年度も継続）。

### 3) 世界のインフルエンザの動向把握と治療/診療体制整備

鳥インフルエンザを含む世界の動向が示された（小田切）。特に中国におけるAH7N9や我が国におけるAH1N1薬剤耐性ウイルスの動向などが示された。重症インフルエンザの病理像（特に肺障害）の特徴と2009pdm以降の変遷が示された（長谷川）。一方、世界の治療結果と比較しつつ、2009年以降、ECMO治療法の進歩がと診療体制整備がわが国の重症インフルエンザ肺傷害の予後を劇的に改善させている現状が明らかにされた。これらの情報は（1）のガイドライン整備にも生かされている。

(英文)

Annual report of 2016 Morishima Tsuneo (Chief Investigator)

(1) Clinical Guidelines for management of severe influenza:

- A. On lung injuries of adult caused by influenza, revision of the guideline 2013 ed. has been almost completed by the end of March 2017 (by Dr ..Kawana)
- B. On lung injuries of children, renewal of clinical guideline which has been published in 2013 by Japanese Pediatric Society (JPS) is now in the proses of revision in collaboration with JPS. We try to make the guideline seamless from primary care to intensive care unit (Drs Kawashima and Shimizu).
- C. Clinical guideline of influenza associated encephalopathy (IAE) for adult has not been available. Therefore, we have conducted nation-wide clinical survey on IAE in adult. We are going to analyze the surveillance data by the end of 2017(Dr Kamei).
- D. Clinical guideline of IAE for children has been revised in 2009. Thereafter, several evidences have been reported including therapeutic effect of Fosphenytoin in AESD. Therefore, we will revise the IAE guideline for children by the end of 2017(Dr. Okumura).

(2) Study on the new therapeutic agent for severe influenza:

In our previous study, we have confirmed the therapeutic effects of anti-high mobility group box-1 (HMGB1) monoclonal antibody treatment on influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia in mice. Here, we present two additional important results in 2016 (Drs. Morishima, Nishibori, Matsukawa).

- A. A synergistic effect of peramivir and  $\alpha$ -HMGB1 in the treatment of severe lung injuries in mice: We have examined therapeutic effects in combination with peramivir and  $\alpha$ -HMGB1. The results shows the synergistic effect on severe lung injuries in mice infected with AH1N1. The treatment significantly attenuated histological changes and neutrophil infiltration in the lungs of H1N1-inoculated mice. This was associated with inhibition of HMGB1 and suppression of inflammatory cytokine/chemokine expression and oxidative stress enhancement.
- B.  $\alpha$ -HMGB1 Treatment of Brain Edema Induced by Influenza Infection and LPS: In this study, we evaluated the effects of  $\alpha$ -HMGB1 treatment on brain edema induced by influenza A virus and LPS in mice. The results showed that administration of  $\alpha$ -HMGB1 significantly alleviated brain edema. We also observed suppression of oxidative stress. In summary, anti-HMGB1 treatment may improve the prognosis in patients with IAE by attenuating brain edema and reducing the inflammatory responses involved in HMGB1.

(3) Influenza activity in the world:

Influenza activity such as AH5N1, AH7N9 and drug-resistant strains of AH1pdm have been reported by Dr. Odagiri. Dr. Hasegawa has shown the pathological difference in severe lung injuries caused by AH1pdm between the autopsy cases in 2009 and recent fatal cases, suggesting that the pathogenicity of the AH1pdm virus has changed. Dr. Takeda has shown that the mortality of severe lung injuries caused by influenza has improved dramatically by ECMO therapy in Japan, probably due to the spread of knowledge, skill and the early access to the ECMO center.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 11 件、国際誌 28 件)

#### 国内誌

1. 野坂 宜之, 森島 恒雄, 熱帯感染症およびその他の感染症 鳥インフルエンザと腎障害. 腎と透析 (0385-2156)81 巻 4 号 Page689-691(2016.10)
2. 川名明彦. インフルエンザのインターネット・サーベイランス. *medicina*. 2017 ; 54(1): 131-133
3. 川名明彦. インフルエンザワクチン. 日本薬剤師会雑誌 2017 ; 69(2): 129-133
4. 川名明彦. 鳥インフルエンザ A(H7N9)感染症. 化学療法の領域 2017 ; 33(2): 228-235
5. 川名明彦. インフルエンザの診断の進め方 . 医学と薬学 2017 ; 74(3): 251-254
6. 奥村彰久, 辻健史, 倉橋宏和, 夏目淳, 齋藤伸治, 東海小児神経研究会. 2009-2010 シーズン以降の小児のインフルエンザ脳症の実態. *Neuroinfection*. 2016, 2, 115-120.
7. 奥村彰久. よくみる子どものけいれん. 日本小児科医会会報. 2016, 51, 113-5.
8. 河島尚志, 森地振一郎, 山中岳: 【インフルエンザの予防・感染対策・治療の最前線】 インフルエンザと急性脳症. *医薬ジャーナル* 2016, 52(10), 2291-2297,
9. 河島尚志, 森地振一郎, 小穴信吾, 山中岳: 【内科医も知っておきたい子どもの感染症(II)-たかが風邪、されど風邪】 油断できない合併症 インフルエンザ脳症. *医学と薬学* 2016, 73(3): 249-256
10. 河島尚志. インフルエンザ脳症を含む急性脳症における治療戦略. *NEUROINFECTION* 2016, 21: 54-58
11. 亀井 聡. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 の改訂ポイント. *Mebio*. 2016, 33 巻 3 号, 10-7.

#### 国際誌

1. Nosaka N, Hatayama K, Fujii Y, Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. Letter to the Editor regarding the paper by Sun G et al: Elevated serum levels of neutrophil elastase in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neuro Sci* 2015;349:190-195.
2. Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Shibata M, Takahashi K, Sato Y, Kiso M, Yamayoshi S, Ito M, Enya S, Otake M, Kangawa A, da Silva Lopes TJ, Ito H, Hasegawa H, Kawaoka Y. The microminipigs as an animal model for influenza A virus infection. *J Virol*. 2017 Jan 3;91(2).
3. Arafa AS, Yamada S, Imai M, Watanabe T, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Imamura T, Nakajima N, Takahashi K, Zhao D, Oishi K, Yasuhara A, Macken CA, Zhong G, Hanson AP, Fan S, Ping J, Hatta M, Lopes TJ, Suzuki Y, El-Husseiny M, Selim A, Hagag N, Soliman M, Neumann G, Hasegawa H, Kawaoka Y. Risk assessment of recent Egyptian H5N1 influenza viruses. *Sci Rep*. 2016 Dec 6;6:38388
4. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M. TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29430.
5. Hayashi K, Yoshida H, Sato Y, Tobiume M, Suzuki Y, Ariyoshi K, Hasegawa H, Nakajima

- N. Histopathologic findings of lung with A/H1N1pdm09 infection-associated ARDS in the post-pandemic season. *Jpn J Infect Dis.* 2017 Mar 24;70(2):197-200.
6. Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2016 Jan 21;69(1):83-6.
  7. Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Neya S, Hoshino T Structural and computational study on inhibitory compounds for endonuclease activity of influenza virus polymerase. *Bioorg Med Chem.* 2015 Sep 1;23(17):5466-75.
  8. Takayama I, Hieu NT, Shirakura M, Nakauchi M, Fujisaki S, Takahashi H, Nagata S, Long NT, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T. Novel Reassortant Avian Influenza A(H5N1) Virus in Human, Southern Vietnam, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016 Mar;22(3).
  9. Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study *J Infect Chemother.* 2016 Apr 22. pii: S1341-321X(16)30032-0.
  10. Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, Suzuki Y. A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase-Inhibitor Interactions. *J Med Chem.* 2016 May 4.
  11. Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit. *Biochemistry.* 2016 May 10;55(18):2646-60.
  12. Onodera T, Hosono A, Odagiri T, Tashiro M, Kaminogawa S, Okuno Y, Kurosaki T, Ato M, Kobayashi K, Takahashi Y. Whole-Virion Influenza Vaccine Recalls an Early Burst of High-Affinity Memory B Cell Response through TLR Signaling. *J Immunol.* 2016 Apr 6. pii: 1600046
  13. Li C, Hatta M, Burke DF, Ping J, Zhang Y, Ozawa M, Taft AS, Das SC, Hanson AP, Song J, Imai M, Wilker PR, Watanabe T, Watanabe S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Russell CA, James SL, Skepner E, Maher EA, Neumann G, Klimov AI, Kelso A, McCauley J, Wang D, Shu Y, Odagiri T, Tashiro M, Xu X, Wentworth DE, Katz JM, Cox NJ, Smith DJ, Kawaoka Y Selection of antigenically advanced variants of seasonal influenza viruses. *Nat Microbiol.* 2016 May 23;1(6):16058
  14. Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jun 16;21(24)
  15. Suzuki Y, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E Development of an Influenza A Master Virus for Generating High-Growth Reassortants for A/Anhui/1/2013(H7N9) Vaccine Production

16. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29430
17. Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res*. 2016 Aug;132:170-7
18. Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study. *J Infect Chemother*. 2016 Nov;22(11):777-779
19. Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Moise L, Martin WD, Yamamoto N, Terahara K, Hagiwara H, Odagiri T, Tashiro M, Lertmemongkolchai G, Takeyama H, Groot AS, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids for low immunogenicity of H7N9 vaccines. *Sci Rep*. 2017 Apr 28;7(1):1283
20. Yokoyama M, Fujisaki S, Shirakura M, Watanabe S, Odagiri T, Ito K, Sato H. Molecular Dynamics Simulation of the Influenza A(H3N2) Hemagglutinin Trimer Reveals the Structural Basis for Adaptive Evolution of the Recent Epidemic Clade 3C.2a. *Front Microbiol*. 2017 Apr 10;8:584.
21. Naito T, Mori K, Ushirogawa H, Takizawa N, Nobusawa E, Odagiri T, Tashiro M, Ohniwa RL, Nagata K, Saito M. Generation of a Genetically Stable High-Fidelity Influenza Vaccine Strain. *J Virol*. 2017 Feb 28;91(6). pii: e01073-16.
22. Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T. Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev*. 2016, 38, 414-8.
23. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation. *Brain Dev*. 2016, 38, 597-600.
24. Yamanaka G, Morishita, N., Oana, S., Takeshita, M., Morichi, S., Ishida, Y., Kashiwagi, Y., Kawashima, H. Single-photon emission computed tomography is ambiguous imaging method on initial diagnosis for acute encephalopathy, *Neuropediatrics* 2016, 47(1),39-45
25. Morichi S, Morishita N, Takeshita M, Ishida Y, Oana S, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Kawashima H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) levels in the cerebrospinal fluid of children with influenza-associated encephalopathy, *Journal of Infection and Chemotherapy* 2017,23(2),80-84
26. Ogawa K, Suzuki Y, Takahashi K, Kamei S, Ishikawa H. Clinical Study of Eleven Patients with Midbrain Infarction-Induced Oculomotor Nerve Palsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016, 25, 1631-8.
27. Ito T, Itakura J, Takahashi S, Sato M, Mino M, Fushimi S, Yamada M, Morishima T, Kunkel SL, Matsukawa A. Sprouty-Related Ena/Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Homology 1-Domain-

Containing Protein-2 Critically Regulates Influenza A Virus-Induced Pneumonia. Crit Care Med. 2016 Jul;44(7):e530-43. doi: 10.1097/CCM.0000000000001562.

28. Izushi Y, Teshigawara K, Liu K, Wang D, Wake H, Takata K, Yoshino T, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M. Soluble form of the receptor for advanced glycation end-products attenuates inflammatory pathogenesis in a rat model of lipopolysaccharide-induced lung injury. J Pharmacol Sci., 130(4):226-34, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国内

1. 畑山 一貴, 野坂 宜之, 塚原 紘平, クナウプ 絵美里, 氏家 良人, 森島 恒雄. 小児急性脳症(けいれん重積型)に対する ICU 治療とレドックス制御. 日本集中治療医学会. (2016.01). 国内.
2. 野坂 宜之, 畑山 一貴, クナウプ 絵美里, 塚原 紘平, 氏家 良人, 森島 恒雄. 急性脳症 小児けいれん重積型脳症に対する ICU 治療とサイトカイン・ケモカイン. 日本集中治療医学会. (2016.01). 国内.
3. 森島恒雄 シンポジウム「インフルエンザを考える」 重症インフルエンザ：病態解析から治療法の確立へ 獣医学術学会年次大会 2017年2月25日 金沢. 国内.
4. 長谷川 秀樹 重症インフルエンザの病理 第38回日本呼吸療法医学会学術集会 名古屋 2016.7.16-17. 国内.
5. 岩附 研子, 中島 典子, 長谷川 秀樹, 河岡 義裕 近年のヒト分離H3N2インフルエンザウイルスに対するハムスターの感受性 第159回日本獣医学会学術集会 藤沢 2016.9.6-8. 国内.
6. Noriko Nakajima, Akihiko Hamamatsu, Kino Hayashi, Yuko Sato, Toshio Kumasaka, Minoru Tobiume, Hideki Hasegawa Severe lung injury associated with A/H1N1 pdm09 infection in the post-pandemic season. 第64回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25. 国内.
7. 新規粘膜アジュバントとしてのCpG-ODN G9.1の経鼻インフルエンザワクチンへの応用,口頭,浅沼秀樹, 立石恒一郎, 藤橋浩太郎, 佐藤佳代子, 長谷川秀樹, 前山順一, 伊保澄子, 山本三郎, 山本典生, 小田切孝人, 第20回日本ワクチン学会, 2016/10/22. 国内
8. ヒト由来マクロファージ様細胞の活性化に基づくインフルエンザワクチンの免疫原性定量法の構築, 口頭, 佐藤佳代子, 浅沼秀樹, 小田切孝人, 田代真人, 板村繁之, 第20回日本ワクチン学会, 2016/10/23, 国内
9. Detection of influenza A(H1N1)pdm09 viruses exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir in the 2015/16 season., 口頭, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Doi I, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan., 第64回日本ウイルス学会. 2016/10/24, 国内.
10. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2015/2016 season and vaccine viruses for the 2016/17 season., 口頭, Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, The Influenza Surveillance Group of Japan., 第64回日本ウイルス学会, 2016/10/24, 国内.
11. Evaluation of efficacy of an inactivated whole-virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165)



- (H3N2)influenza vaccine in ferret.,ポスター,Noriko Kishida, Masaki Imai, Akira Ainai,ReikoSaito,KazuyaNakamura,TomokoKuwahara,SeiichiroFujisaki,Emi TakashitaMasayukiShirakura,YoshikoKashiwagi,MasatoTashiro,TakatoOdagiri,Shinji Watanabe,第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
12. New lineage-specific monoclonal antibodies to measure the HA content of two influenza Bvirus components in quadrivalent influenza vaccine.,ポスター,Norikoshimasaki, TakatoOdagiri, Shigeyuki Itamura,第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
  13. Influence of nasal washing upon the induction of neutralizing antibody responses byintranasal vaccination against influenza.,ポスター,Akira Ainai,Yoshihiko Terauchi,Tadaki Suzuki,Shinji Saito,Kaori Sano,KoshiroTabata,MakotoFujii,Shin-ichi Tamura, TakatoOdagiri, MasatoTashiro, HidekiHasegawa.第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
  14. Viraletiologyofsevereacuterespiratoryinfectionin hospitalizedchildren in Mongolia.,ポスター,MinaNakauchi,Tsednbal Naranzul,BadarchDarmaa,Bayasgalan Namuutsetseg, Pagbajab Nymadawa,Takato Odagiri,TsutomuKageyama.,第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
  15. Etiologyofinfluenza-likeillness admittedtoBachMai Hospital in Hanoi,Vietnam.ポスター,Tsutomu Kageyama, Vu Thi Tuong Van, Nguyen GiaBinh, PhuongTruong Thai, PhamThi Phuong Thuy,Thanh Do Van,Dao Xuan Co, Phuong Phan Thu,DoDuyCuong, Le Thi Ngan,Bui Minh Vuong, Le TrungDung, Pham TheThac,Jin Takasaki,Ikuyo Takayama,Shinji Saito,Takato Odagiri, Noriko Nakajima,第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
  16. The developmentofpoint-of-care test toidentify human influenza andRS virus usingreal-time direct RT-LAMP assay with micro-fluidic chip.,ポスター,Ikuyo Takayama, KunihiroOba,Shohei Semba,MinaNakauchi,Hitoshi Takahashi,Shinji Saito,ToshihiroYonekawa,Yuji Segawa, Hidetoshi Watanabe, Tsugunori Notomi,Takato Odagiri, Tsutomu Kageyama,第64回日本ウイルス学会,2016/10/23,国内
  17. 2015/16シーズンに検出されたオセルタミビル・ペラミビルに強い耐性を示すインフルエンザウイルス,口頭,高下恵美,小川理恵,藤崎誠一郎,白倉雅之,三浦秀佳,中村一哉,岸田典子,桑原朋子,菅原裕美,佐藤彩,秋元未来,渡邊真治,小田切孝人. 第48回日本小児感染症学会,2016/11/19,国内.
  18. 新型インフルエンザ診療の基本および合併症,口頭,川名明彦,第32回日本環境感染学会,2016/2/24,神戸(神戸ポートピアホテル). 国内.
  19. 新型インフルエンザ治療ガイドライン,口頭,川名明彦,第32回日本環境感染学会,2016/2/24,神戸(神戸ポートピアホテル) 国内.
  20. 急性脳症 Up to Date. 奥村彰久. 第624回日本小児科学会東京都地方会講話会 2016/1/9、東京. 国内.
  21. 消化管感染症と重症合併症 脳炎・脳症. 奥村彰久. 第12回日本小児消化管感染症研究会、2016/2/6、東京.
  22. 小児の脳炎・脳症：現在と未来. 奥村彰久. 第90回日本感染症学会総会、仙台、2016.4.15.

- 国内.
23. 急性脳症における脳波. 奥村彰久. 第 58 回日本小児神経学会学術集会、2016/6/3、東京. 国内.
  24. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. Akihisa Okumura. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, 2016/7/2、東京.
  25. 急性脳炎・脳症：最近の話題. 奥村彰久. 第 27 回日本小児神経学会中国・四国地方会、2016/7/16、岡山. 国内.
  26. ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の 1 例. 奥村彰久、池野充、安部信平、倉橋宏和、高須倫彦、清水俊明. 第 21 回日本神経感染症学会学術大会、2016/10/22、金沢. 国内.
  27. インフルエンザの重症化の病態と予防, 口頭, 河島尚志, 豊島区こども救急出動医研修会, 2016/2/4, 国内
  28. サイトカインからみた感染症の重症化解析, 口頭, 河島尚志, 関西医科大学大学院講座第 719 講 関西医科大学小児科勉強会, 2016/3/23, 国内
  29. 特別講演『急性脳症におけるサイトカンと病態』、口頭, 河島尚志, 第 7 回小児炎症研究会, 2016/7/16, 国内
  30. インフルエンザ重症化の病態解析と最近の知見, 口頭, 河島尚志, 下野五疾病医療連携研究会, 2016. 11. 26, 国内
  31. インフルエンザ脳症に代表される急性脳症の病態と治療～サイトカインを中心として, 口頭, 河島尚志、沼部博直, 第 21 回 SRL 感染症フォーラム, 2016/12/10, 国内
  32. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with acute meningitis and encephalopathy, Morichi S, Morishita N, Takashita M, Ishida Y, Oana S, Yamanak G, Kashiwagi Y, Kawashima H、第 178 回東京医科大学医学会総会, 2016/6/4、国内
  33. 小児期における急性脳症罹患児の髄液・血清中サイトカイン解析, 口頭, 森地振一郎, 千代反田雅子, 小穴信吾, 山中岳, 河島尚志、第 21 回日本神経感染症学会学術集会、2016/10/21-22、国内
  34. 中枢神経系の細菌感染症. 口頭, 亀井 聡, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 金沢東急ホテル, 2016/10/21-22, 国内.
  35. インフルエンザワクチン接種後に生じ視神経病変を伴わなかった抗 MOG 抗体高力価陽性 NMOSD の 1 例. 口頭, 二宮 智子, 石川 晴美, 見附 和鷹, 津田 浩昌, 亀井 聡, 金子 仁彦, 高橋 利幸, 中島 一郎, 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子コンベンションセンター, 2016/11/3-5, 国内.
  36. 高熱後に脊髄炎を呈した抗 MOG 抗体・抗 SS-A 抗体陽性の女性例. 口頭, 見附 和鷹, 石川 晴美, 二宮 智子, 津田 浩昌, 塩田 宏嗣, 亀井 聡, 金子 仁彦, 高橋 利幸, 中島 一郎, 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子コンベンションセンター, 2016/11/3-5, 国内.
  37. Spred-2 による炎症の制御 (口頭)、松川昭博 第 105 回日本病理学会総会 2016. 5. 12-14 (仙台). 国内.
  38. 2016 年全国調査によるインフルエンザ関連急性呼吸不全の現状. 口頭、大下慎一郎, 志馬伸朗, 中川 聡, 西田 修, 竹田晋浩. 日本呼吸療法医学会学術集会 2016/7/17

39. 日本における呼吸 ECMO の成績 : ECMO プロジェクトレジストリーからの中間報告. 口頭、青景 聡之 原嘉孝 大下慎一郎 安部隆三 清水直樹 藤野裕士 竹田晋浩. 日本集中治療医学会 学術集会 2017/3/9
40. ECMO プロジェクト委員会報告、口頭、竹田晋浩、日本集中治療医学会学術集会、2017/3/10、国内

#### 国外

1. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre-and post-administration of favipiravir., ポスター, Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
  2. Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus A(H3N2) influenza vaccine in ferret., ポスター, Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T., Watanabe S, Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
  3. Characterizations of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from patients including fatal or severe cases in Nepal and India, early 2015., ポスター, Nakamura K, Shirakura M, Fujisaki S, Kishida N, Kuwahara T, Takashita E, Takayama I, Nakauchi M, Chadha M, Potdar V, Upadhyay BP, Shakya G, Odagiri T., Kageyama T, Watanabe S., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
  4. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 season., ポスター, Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watanabe S, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
  5. Gene analysis of influenza A(H1N1)pdm09viruses isolated from hospitalized cases in the2015/16 seasons., ポスター, Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T , Watababe S, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. ,海外
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
1. 公開シンポジウム「新興感染症と向き合う最新の研究と市民の対策」主催：内閣官房、後援：文部科学省、厚生労働省 において市民に向け「2009 年新型インフルエンザ流行などの教訓」についてパネラーとして講演した 2107/3/10 於東京

#### (4) 特許出願

本年度の特許出願はない。なお、平成 29 年度は「抗 HMGB1 抗体のインフルエン脳症を含む急性脳症における治療効果」に関連した特許出願を予定している。

(様式10)

【16fk0108205j0102】

平成 29年 5月 31日

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
(英語) Research on the measures against novel influenza

補助事業担当者 (日本語) 感染病理部 部長 長谷川秀樹  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pathology, Director, Hideki Hasegawa

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究課題名 : (日本語)  
(英語)

補助事業分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名 : (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・森島恒雄 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Shibata M, Takahashi K, Sato Y, Kiso M, Yamayoshi S, Ito M, Enya S, Otake M, Kangawa A, da Silva Lopes TJ, Ito H, Hasegawa H, Kawaoka Y. The microminipigs as an animal model for influenza A virus infection. *J Virol*. 2017 Jan 3;91(2).
2. Arafa AS, Yamada S, Imai M, Watanabe T, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Imamura T, Nakajima N, Takahashi K, Zhao D, Oishi K, Yasuhara A, Macken CA, Zhong G, Hanson AP, Fan S, Ping J, Hatta M, Lopes TJ, Suzuki Y, El-Husseiny M, Selim A, Hagag N, Soliman M, Neumann G, Hasegawa H, Kawaoka Y. Risk assessment of recent Egyptian H5N1 influenza viruses. *Sci Rep*. 2016 Dec 6;6:38388
3. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M. TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep*. 2016 Jul 8;6:29430.
4. Hayashi K, Yoshida H, Sato Y, Tobiume M, Suzuki Y, Ariyoshi K, Hasegawa H, Nakajima N. Histopathologic findings of lung with A/H1N1pdm09 infection-associated ARDS in the post-pandemic season. *Jpn J Infect Dis*. 2017 Mar 24;70(2):197-200.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 長谷川 秀樹 日本小児循環器学会・心筋生検研究会 joint session:小児心筋炎をめぐる基礎と臨床のクロストーク--Cross-talk between basic sciences and clinical researches in pediatric myocarditis- 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会 東京 2016.7.6-8
2. 長谷川 秀樹 重症インフルエンザの病理 第 38 回日本呼吸療法医学会学術集会 名古屋 2016.7.16-17
3. 岩附 研子, 中島 典子, 長谷川 秀樹, 河岡 義裕 近年のヒト分離 H3N2 インフルエンザウイルスに対するハムスターの感受性 第 159 回日本獣医学会学術集会 藤沢 2016.9.6-8
4. Noriko Nakajima, Akihiko Hamamatsu, Kino Hayashi, Yuko Sato, Toshio Kumasaka, Minoru Tobiume, Hideki Hasegawa Severe lung injury associated with A/H1N1 pdm09 infection in the post-pandemic season. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10.23-25

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

### (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

#### I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
(英語) Research on the measures against novel influenza

補助事業担当者 (日本語) 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・小田切孝人

所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Center for Influenza Virus Research, Center Chief, Takato Odagiri

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語) 脅威となるインフルエンザのウイルス学的解析  
(英語) Characterizations of seasonal and pandemic potential influenza viruses.

補助事業分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

#### II. 成果の概要 (総括研究報告)

##### 和文

当該年度シーズン(2016/17 シーズン)に国内外から通年で収集した各亜型インフルエンザウイルスについて、遺伝子解析および抗原性解析を行い、前シーズンからの変化を調べた。

その結果、2016/17 シーズンはA(H3N2)が流行の主流であったが、流行ウイルスの性状はA(H1N1)pdm09 以外は、前シーズンから変化していないことが明らかになった。

A(H1N1)pdm09 亜型では、ヒトのワクチン接種後に誘導される血清抗体との反応性から、最近の流行ウイルスはA/California/7/2009 ワクチンウイルスからA/Michigan/45/2015 およびA/Singapore/GP1908/2015 類似ウイルスに抗原変異していることが示された。これにより、本亜型のワクチンの変更の必要性が示唆された。

国内医療機関で使用されている4種類の抗インフルエンザ薬に対する感受性試験を実施し、薬剤耐性ウイルスの出現状況を調べた結果、国内では検出されなかったが、海外諸国では散発的に少数の耐性ウイルスが検出された。

一方、新型インフルエンザとしてヒト社会に出現し、新たなパンデミックを引き起こす脅威のある鳥インフルエンザのヒト感染状況や流行ウイルスの性状について、世界保健機関(WHO)の世界インフルエンザ監視対応ネットワークから情報収集した。ヒトでの致死率が高い高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)および A(H5Nx)のヒト感染例は最近は少なく、世界的にも数人程度となっている。しかし、中国で流行している A(H7N9)の流行は、今シーズンは第5波に入り、ヒト感染例が 530 人を超え、191 人が死亡している (死亡率 36%)。さらに、流行ウイルスの一部からは、高病原性 A(H7N9)ウイルスが検出され、中国の生鳥マーケットでは、低病原性と高病原性両方のウイルスが混合流行している。現時点で、高病原性 A(H7N9)ウイルスへのヒト感染は 3 例発生している。また、最近の A(H7N9)ウイルスは 2013 年の発生当時に開発されたワクチン株から抗原変異しており、新たにワクチン製造株の開発が必要となっている。このため、A(H7N9)ウイルスに対する警戒と準備は、最優先で進める必要がある。

これら国内外の季節性、動物由来インフルエンザウイルスの解析情報は、本研究班で共有され各分担研究者が担当する治療ガイドラインの策定や改訂に有効活用された。

### 英文

Seasonal influenza viruses collected in Japan and neighboring countries in 2016-2017 season were antigenically and genetically characterized. In this season, A(H3N2) activity was globally predominant and the circulating viruses as well as B viruses were not changed since last season. Recent A(H1N1)pdm09 viruses, however, were antigenically distinguished from vaccine virus A/California/7/2009, suggesting to be changed A(H1N1)pdm09 vaccine virus.

Monitoring of antiviral resistant viruses against four neuraminidase inhibitors used in Japan indicated that no resistant virus was found in Japan, while a few resistant viruses were sporadically detected in some countries. Information of human infection cases with avian influenza viruses and characterized data of the causative viruses were shared by WHO global influenza surveillance and response network. A(H5N1) and A(H5Nx) virus infection cases were rare and only a few cases were reported globally, China and Egypt. However, A(H7N9) human-infected cases have dramatically increased in 5<sup>th</sup> wave season in China and fatality rate has been reported 36%. Majority of recent circulating A(H7N9) viruses were antigenically drifted from vaccine virus developed in 2013, so that other new candidate vaccine viruses were required to develop for those antigenic changed viruses. Moreover, high pathogenic A(H7N9) viruses have been detected in poultry live markets and from human infection cases. Although sustained human-to-human infection with those viruses were not reported so far, monitoring and vaccine virus preparation of A(H7N9) viruses are high priority measures.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 15 件)

1. Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Ohmiya S, Sato K, Ito H, Chiba F, Nishimura H, Shindo S, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of an A(H1N1)pdm09 virus imported from India, March 2015. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Jan 21;69(1):83-6.
2. Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Neyra S, Hoshino T Structural and computational study on inhibitory compounds for endonuclease activity of influenza virus polymerase. *Bioorg Med Chem*. 2015 Sep 1;23(17):5466-75.
3. Takayama I, Hieu NT, Shirakura M, Nakauchi M, Fujisaki S, Takahashi H, Nagata S, Long NT, Odagiri T, Tashiro M, Kageyama T. Novel Reassortant Avian Influenza A(H5N1) Virus in Human, Southern

- Vietnam, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016 Mar;22(3).
4. Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study *J Infect Chemother.* 2016 Apr 22. pii: S1341-321X(16)30032-0.
  5. Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, Suzuki Y. A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase-Inhibitor Interactions. *J Med Chem.* 2016 May 4.
  6. Fudo S, Yamamoto N, Nukaga M, Odagiri T, Tashiro M, Hoshino T Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit. *Biochemistry.* 2016 May 10;55(18):2646-60.
  7. Onodera T, Hosono A, Odagiri T, Tashiro M, Kaminogawa S, Okuno Y, Kurosaki T, Ato M, Kobayashi K, Takahashi Y. Whole-Virion Influenza Vaccine Recalls an Early Burst of High-Affinity Memory B Cell Response through TLR Signaling. *J Immunol.* 2016 Apr 6. pii: 1600046
  8. Li C, Hatta M, Burke DF, Ping J, Zhang Y, Ozawa M, Taft AS, Das SC, Hanson AP, Song J, Imai M, Wilker PR, Watanabe T, Watanabe S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Russell CA, James SL, Skepner E, Maher EA, Neumann G, Klimov AI, Kelso A, McCauley J, Wang D, Shu Y, Odagiri T, Tashiro M, Xu X, Wentworth DE, Katz JM, Cox NJ, Smith DJ, Kawaoka Y Selection of antigenically advanced variants of seasonal influenza viruses. *Nat Microbiol.* 2016 May 23;1(6):16058
  9. Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Watanabe S, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jun 16;21(24)
  10. Suzuki Y, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E Development of an Influenza A Master Virus for Generating High-Growth Reassortants for A/Anhui/1/2013(H7N9) Vaccine Production in Qualified MDCK Cells. *PLoS One.* 2016 Jul 25;11(7):e0160040
  11. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takayama I, Sangsriratanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M TMPRSS2 Independency for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep.* 2016 Jul 8;6:29430
  12. Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:170-7
  13. Ishikane M, Kamiya H, Kawabata K, Higashihara M, Sugihara M, Tabuchi A, Kuwabara M, Yahata Y, Yamagishi T, Odagiri T, Sugiki Y, Ohmagari N, Matsui T, Oishi K Seasonal influenza vaccine (A/New York/39/2012) effectiveness against influenza A virus of health care workers in a long term care facility attached with the hospital, Japan, 2014/15: A cohort study. *J Infect Chemother.* 2016 Nov;22(11):777-779
  14. Wada Y, Nithichanon A, Nobusawa E, Moise L, Martin WD, Yamamoto N, Terahara K, Hagiwara H, Odagiri T, Tashiro M, Lertmemongkolchai G, Takeyama H, Groot AS, Ato M, Takahashi Y. A humanized mouse model identifies key amino acids for low immunogenicity of H7N9 vaccines. *Sci Rep.* 2017 Apr 28;7(1):1283



15. Yokoyama M, Fujisaki S, Shirakura M, Watanabe S, Odagiri T, Ito K, Sato H. Molecular Dynamics Simulation of the Influenza A(H3N2) Hemagglutinin Trimer Reveals the Structural Basis for Adaptive Evolution of the Recent Epidemic Clade 3C.2a. *Front Microbiol.* 2017 Apr 10;8:584.  
Naito T, Mori K, Ushirogawa H, Takizawa N, Nobusawa E, Odagiri T, Tashiro M, Ohniwa RL, Nagata K, Saito M. Generation of a Genetically Stable High-Fidelity Influenza Vaccine Strain. *J Virol.* 2017 Feb 28;91(6). pii: e01073-16.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre-and post-administration of favipiravir., ポスター, Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
2. Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus A(H3N2) influenza vaccine in ferret., ポスター, Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S, Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
3. Characterizations of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from patients including fatal or severe cases in Nepal and India, early 2015., ポスター, Nakamura K, Shirakura M, Fujisaki S, Kishida N, Kuwahara T, Takashita E, Takayama I, Nakauchi M, Chadha M, Potdar V, Upadhyay BP, Shakya G, Odagiri T, Kageyama T, Watanabe S., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
4. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 season., ポスター, Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watanabe S, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
5. Gene analysis of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 seasons., ポスター, Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watababe S, Odagiri T., Options IX for the Control of Influenza. August 2016. , 海外
6. 新規粘膜アジュバントとしての CpG-ODN G9.1 の経鼻インフルエンザワクチンへの応用, 口頭, 浅沼秀樹, 立石恒一朗, 藤橋浩太郎, 佐藤佳代子, 長谷川秀樹, 前山順一, 伊保澄子, 山本三郎, 山本典生, 小田切孝人, 第 20 回日本ワクチン学会, 2016/10/22, 国内
7. ヒト由来マクロファージ様細胞の活性化に基づくインフルエンザワクチンの免疫原性定量法の構築, 口頭, 佐藤佳代子, 浅沼秀樹, 小田切孝人, 田代真人, 板村繁之, 第 20 回日本ワクチン学会, 2016/10/23, 国内
8. Detection of influenza A(H1N1)pdm09 viruses exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir in the 2015/16 season., 口頭, Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Doi I, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan., 第 64 回日本ウイルス学会. 2016/10/24, 国内.
9. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2015/2016 season and vaccine viruses for the 2016/17 season., 口頭, Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, The Influenza Surveillance

- Group of Japan., 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/24, 国内.
10. Evaluation of efficacy of an inactivated whole-virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) influenza vaccine in ferret., ポスター, Noriko Kishida, Masaki Imai, Akira Ainai, Reiko Saito, Kazuya Nakamura, Tomoko Kuwahara, Seiichiro Fujisaki, Emi Takashita Masayuki Shirakura, Yoshiko Kashiwagi, Masato Tashiro, Takato Odagiri, Shinji Watanabe, 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  11. New lineage-specific monoclonal antibodies to measure the HA content of two influenza B virus components in quadrivalent influenza vaccine., ポスター, Noriko shimasaki, Takato Odagiri, Shigeyuki Itamura, 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  12. Influence of nasal washing upon the induction of neutralizing antibody responses by intranasal vaccination against influenza., ポスター, Akira Ainai, Yoshihiko Terauchi, Tadaki Suzuki, Shinji Saito, Kaori Sano, Koshiro Tabata, Makoto Fujii, Shin-ichi Tamura, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa. 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  13. Viral etiology of severe acute respiratory infection in hospitalized children in Mongolia., ポスター, Mina Nakauchi, Tsednbal Naranzul, Badarch Darmaa, Bayasgalan Namuutsetseg, Pagbajab Nymadawa, Takato Odagiri, Tsutomu Kageyama., 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  14. Etiology of influenza-like illness admitted to Bach Mai Hospital in Hanoi, Vietnam. ポスター, Tsutomu Kageyama, Vu Thi Tuong Van, Nguyen Gia Binh, Phuong Truong Thai, Pham Thi Phuong Thuy, Thanh Do Van, Dao Xuan Co, Phuong Phan Thu, Do Duy Cuong, Le Thi Ngan, Bui Minh Vuong, Le Trung Dung, Pham The Thac, Jin Takasaki, Ikuyo Takayama, Shinji Saito, Takato Odagiri, Noriko Nakajima, 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  15. The development of point-of-care test to identify human influenza and RS virus using real-time direct RT-LAMP assay with micro-fluidic chip.,ポスター, Ikuyo Takayama, Kunihiro Oba, Shohei Semba, Mina Nakauchi, Hitoshi Takahashi, Shinji Saito, Toshihiro Yonekawa, Yuji Segawa, Hidetoshi Watanabe, Tsugunori Notomi, Takato Odagiri, Tsutomu Kageyama, 第 64 回日本ウイルス学会, 2016/10/23, 国内
  16. 2015/16 シーズンに検出されたオセルタミビル・ペラミビルに強い耐性を示すインフルエンザウイルス, 口頭, 高下恵美, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 三浦秀佳, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 菅原裕美, 佐藤彩, 秋元未来, 渡邊真治, 小田切孝人, 第 48 回日本小児感染症学会, 2016/11/19, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

(様式10)

【16fk0108205j0302】  
平成29年5月31日

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)  
成果報告書

### I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 新型インフルエンザ等への対応に関する研究  
(英語) Research on the measures against novel influenza

補助事業担当者 (日本語) 防衛医科大学校 教授 川名明彦  
所属 役職 氏名：(英語) National Defense Medical College, Professor, Akihiko Kawana.

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語) 記載不要  
(英語)

補助事業分担者 (日本語) 記載不要  
所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 防衛医科大学校・内科学講座（感染症・呼吸器）・川名明彦  
総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. 川名明彦. 中東呼吸器症候群 (MARS). 呼吸と循環. 2016 ; 64(8): 815-819
2. 川名明彦. MARS(中東呼吸器症候群)の現状とその病態. 呼吸器内科 2016 ; 29(5): 434-438
3. 川名明彦. コロナウイルス感染症(SARS,MARS を中心に) . 日本臨床 2016 ; 74(12): 1967-1971
4. 川名明彦. 人獣共通感染症 MERS(中東呼吸器症候群) . 臨床と研究 2016 ; 93(12): 10-14
5. 川名明彦. インフルエンザのインターネット・サーベイランス. medicina. 2017 ; 54(1): 131-133
6. 川名明彦. インフルエンザワクチン. 日本薬剤師会雑誌 2017 ; 69(2): 129-133
7. 川名明彦. 注目される新興感染症～MERS を中心に～. 日本内科学雑誌 2017 ; 106(3): 552-556
8. 川名明彦. 鳥インフルエンザ A(H7N9)感染症. 化学療法の領域 2017 ; 33(2): 228-235
9. 川名明彦. インフルエンザの診断の進め方 . 医学と薬学 2017 ; 74(3): 251-254

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 注目される新興感染症～MARS を中心に～, 口頭, 川名明彦, 平成 28 年度日本内科学会生涯教育講演会. 2016/5/29, 大阪（大阪国際会議場）
2. 新型インフルエンザ診療の基本および合併症, 口頭, 川名明彦, 第 32 回日本環境感染学会, 2016/2/24, 神戸（神戸ポートピアホテル）
3. 新型インフルエンザ治療ガイドライン, 口頭, 川名明彦, 第32回日本環境感染学会, 2016/2/24, 神戸（神戸ポートピアホテル）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 重症例を中心とした新型インフルエンザの診療について, 口頭, 川名明彦, 厚生労働省平成 28 年度新型インフルエンザの診療と対策に関する研修. 2016/11/6, 東京（イイノホール）

(4) 特許出願