

平成28年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書
〔追跡評価用〕

平成28年 4月 26日現在

研究代表者 氏名	河岡 義裕	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	東京大学・医科学研究所・教授
研究課題名	新型インフルエンザウイルスの出現機構とその制圧		
課題番号	18002014		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 河岡 義裕（東京大学・医科学研究所・教授） 研究分担者 新矢 恭子（神戸大学・医学部・准教授）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成18年度	89,000 千円
平成19年度	89,000 千円
平成20年度	89,000 千円
平成21年度	89,000 千円
平成22年度	89,000 千円
総計	445,000 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

2003 年以来、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスがアジアを中心に猛威を振るっている。800 人を超えるヒトが、このウイルスに感染し、そのうちの半数以上が死亡している。今のところ、このウイルスはヒトからヒトへ効率よく伝播することができない。しかし、ひとたびその能力を獲得すれば、スペイン風邪規模（世界中で4千万人以上が死亡）のパンデミックが起こる恐れがある。従って、鳥インフルエンザウイルスの病原性発現機構やヒト適応機構の解明は、極めて重要な課題である。H5N1 鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックの危機に備えるため、本特別推進研究では、様々な H5N1 鳥インフルエンザウイルスの生物性状が解析し、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの伝播・増殖性に関わる因子を多数特定した。研究代表者らは本特別推進研究終了後も継続して、パンデミックを起こす可能性のある鳥インフルエンザウイルスの性状解析とパンデミック・インフルエンザの出現機構の解明に取り組んでいる。H5N1 鳥インフルエンザウイルスの研究においては、リアソートメントと変異導入によって、同ウイルスがフェレット間で飛沫伝播することを明らかにするとともに、その飛沫伝播に関わるアミノ酸変異部位を同定した。また、パンデミック・インフルエンザ出現の重要な要因であるウイルス遺伝子のリアソートメントについては、インフルエンザウイルス粒子中に取り込まれたウイルス遺伝子の立体構造を解析することにより、リアソータントのメカニズムの一端を明らかにした。さらに、2013 年に中国で初めてヒトへの感染が報告された H7N9 鳥インフルエンザウイルスについては、様々な動物モデルを用いた性状解析を行い、本ウイルスがフェレット間で限定的ながらも飛沫伝播することを報告した。加えて、このウイルスはノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことを示した。このような鳥インフルエンザウイルスは、ヒトでパンデミックを起こす可能性は高いと考えられる。以上の成果は、野外で流行している鳥インフルエンザウイルスのパンデミックポテンシャルを理解する上で重要な知見であり、将来のパンデミック発生の阻止ならびにその発生時の適切な危機管理対策へとつながることが期待されている。

本特別推進研究期間中の 2009 年に発生したブタ由来 H1N1 インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) によるパンデミックを受け、研究代表者らは、その性状を解析し、A/H1N1pdm ウイルスが季節性インフルエンザウイルスに比べて病原性が強いこと、このウイルスに対して抗インフルエンザ薬が効果を有することを世界に先駆けて報告した。研究代表者らは研究期間終了後も A/H1N1pdm ウイルスの性状解析を続け、カニクイザルなどの動物モデルを用いた実験により、A/H1N1pdm ウイルスの病原性および増殖性に関わるアミノ酸変異を明らかにするなど、パンデミック・インフルエンザに対する基礎的な理解や予防・治療のための基盤創出に資する研究をさらに進展させている。

本特別推進研究では、様々な細胞ならびに動物モデルを用いて、インフルエンザウイルスの生物性状を解析し、病原性、ヒトへの伝播・増殖性に関わるウイルス因子を多数特定するなど、インフルエンザに関する多くのウイルス学的知見を得た。しかしその一方で、ウイルス感染により引き起こされる宿主応答とウイルスの病原性の関連についてはほとんど明らかにされてこなかった。研究代表者らは、ウイルス感染による宿主応答の全体像を宿主細胞ネットワークとして体系化し、病原体と感染細胞および個体との攻防を理解することを目的としたプロジェクトを開始し、大きく進展させている。これまでに、代表研究者らは、1) 免疫沈降法と質量分析法ならびに siRNA による遺伝子発現抑制法を用いたインフルエンザウイルス増殖に関与する宿主因子の同定、2) インフルエンザウイルス感染に対し感受性を有する変異マウスの作出、3) 感染部位においてウイルス量がある一定値を越えた場合にのみ、過剰な免疫反応が起こり、組織障害が悪化し重症化に至るといった閾値モデルの提唱といった成果を報告している。

以上の研究期間終了後に得られた知見や技術は、ウイルス感染症の新たな概念の確立と新規予防法および治療法の開発につながることを期待されている。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

論文発表：原著論文（173編）

2011（47編）Nat Struct Mol Biol :1編、Proc Natl Acad Sci U S A :1編、PLoS Pathog:1編、他
 2012（36編）Nature:1編、Science:1編、Nat Commun:1編、Proc Natl Acad Sci U S A :2編、PLoS Pathog:1編、他
 2013（35編）Cell:2編、Nature:2編、Nat Commun:1編、Proc Natl Acad Sci U S A :1編、他
 2014（32編）Nat Biotechnol :1編、Cell Host&Microbe:2編、Nat Commun:1編、PLoS Pathog:2編、他
 2015（23編）Science:1編、Nat Commun:3編、Proc Natl Acad Sci U S A :1編、PLoS Pathog:1編、他
 2016（13編）Proc Natl Acad Sci U S A :1編、Cell Host&Microbe:2編、Nat Microbiol:2編、他

国際会議等への招待講演

以下に研究代表者の主な招待講演を記載する。

- Kawaoka Y. Influenza pathogenesis. Keystone Symposia Molecular and Cellular Biology, Hong Kong May 2011
- Kawaoka Y. Pandemic Influenza Virus. Molecular Basis of the 2009 Oct. 2011
- Kawaoka Y. The Pathogenesis of Avian and Human Influenza. XIV International Symposium on Respiratory Viral Infections Mar. 2012
- Kawaoka Y. Pandemic Influenza. International Expert Meeting H5N1 Apr. 2012
- Kawaoka Y. An epic journey to publish ferret H5N1 transmission studies. Influenza Vaccines for the World Oct. 2012
- Kawaoka Y. An epic journey to publish ferret H5N1 transmission studies. Current and Future Trends in Genome-based Immunity, Infection and Cancer Jan. 2013
- Kawaoka Y. Understanding the molecular changes in hemagglutinin that support the airborne transmission of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses in ferrets. Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim: Vaccines and Protective Immunity Mar. 2013
- Kawaoka Y. Transmissibility of Avian(H5N1) Influenza Virus in Mammals: Where we Stand I. XV International Symposium on Respiratory Viral Infections Mar. 2013
- Kawaoka Y. The Pathogenesis of Influenza Virus Infections: the Contributions of Virus and Host Factors. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection Jun. 2013
- Kawaoka Y. vRNP Structure and How Does the Polymerase Work. Options for the Control of Influenza VIII Sep. 2013
- Kawaoka Y. Basic overview to understand influenza H7N9 epidemic. 18th Congress of the Asian Society of Respiratory Nov. 2013
- Kawaoka Y. Emerging Infectious Diseases, France Apr. 2014
- Kawaoka Y. 2014 American Society Thoracic Society, U.S.A. May 2014
- Kawaoka Y. Development of Improved CVV Candidate Vaccine Viruses, Influenza Vaccine Improvement Workshop. Jun. 2014
- Kawaoka Y. Influenza Virus Transmission., XVIth International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 2014
- Kawaoka Y. New emerging respiratory virus where do we go? The fifth ESWI influenza conference, Riga, Latvia, Sep. 2014
- Kawaoka Y. Influenza or Ebola - which is the greater threat? Australian Society of Microbiology 2015, Australia, July 2015

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

制度担当府省等：国立研究開発法人日本医療研究開発機構
 研究種目：革新的先端研究開発支援事業
 研究課題：インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発
 研究期間：平成26年度～平成31年度
 研究経費：826,099,000円

制度担当府省等：国立研究開発法人日本医療研究開発機構
 研究種目：革新的医薬品等開発推進研究事業
 研究課題：エボラ出血熱の制圧を目指した次世代ワクチン等の開発研究
 研究期間：平成26年度～平成29年度
 研究経費：475,833,000円（米国ウィスコン州立大学マディソン校へ業務委託費として403,041,137円を送金した。）

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

以下に主な発見・知見を記載する。

- H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）に4カ所のアミノ酸変異が生じると、同ウイルスはフェレット間を飛沫伝播することを示した。また、H5N1 ウイルスのフェレット間での伝播には、HA のヒト型レセプターへの認識だけではなく、HA の安定性も重要であることがわかった。（**Nature** 486:420-428, 2012.）
- 様々なモデル動物を用いて、2013年に中国で出現した H7N9 鳥インフルエンザウイルスの性状解析を行った。その結果、H7N9 ウイルスは哺乳類で良く増殖できる能力を持つこと、フェレット間で限定的ながらも飛沫伝播すること、人類は H7N9 ウイルスに対する免疫を持たないこと、さらに、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことが明らかになった。（**Nature** 501:551-555, 2013.）
- 1918年に発生したスペイン風邪ウイルスに非常に近いアミノ酸配列をもつ鳥ウイルスを人工的に作出した。通常、鳥インフルエンザウイルスは、マウスやフェレットなどに全く病原性を示さないが、人工1918類似鳥ウイルスは、これらの哺乳動物に対して強い病原性を示した。さらに、このウイルスは僅かな変異によって、フェレット間を飛沫伝播することがわかった。（**Cell Host&Microbe** 15:692-705, 2014.）
- 透過電子顕微鏡を用いた電子線トモグラフィー法により、インフルエンザウイルス粒子内に取り込まれたウイルス遺伝子の立体構造を明らかにした。得られた立体構造から、8種類のウイルス遺伝子分節が核酸様のヒモ状構造物を介して互いに結合し、1つの超複合体を形成することを明らかにした。（**Nat Commun** 3:639, 2012.）
- カニクイザルモデルを用いて、A/H1N1pdm ウイルスの中には病原性の比較的強い株と弱い株が存在すること、その病原性には HA が関わっている可能性が高いことを示した。さらに、NS1 や PB1-F2 蛋白質における変異が、A/H1N1pdm ウイルスの増殖性や病原性に寄与する可能性を示した。（**J Virol** 85:13195-13203, 2011; **J Virol** 85:4596-4601, 2011; **J Virol** 86:9361-9368, 2012; **J Virol** 87:2226-2233, 2013.）

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

本特別推進研究では、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒトへ伝播するメカニズムを解明した。さらに、2009年にパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルスの生物性状および、その薬剤耐性ウイルスの出現メカニズムを明らかにするなどパンデミックの制圧に資する多くのウイルス学的知見を得た。本研究を通して得られた成果は、将来のパンデミック出現予測、感染拡大阻止、新規薬剤の開発に役立つだけでなく、他の多くの感染症の制圧にも大きく寄与するものと思われる。

本研究成果は、国際的にも高く評価されており、主要論文の被引用数は1000を超えている（**Nature** 460:1021-1025, 2009の被引用数は1168; **Nature** 440:435-436, 2006の被引用数は1137）。さらに、一連の研究成果が注目されたことで、**Nature**誌などの総合学術雑誌や**Lancet**誌などの医学雑誌から総説の執筆を依頼された。このことは、本研究成果が関連領域の学術分野のみならず、他の生命科学分野にも注目されていることを示している。

研究期間中および研究期間終了後に発表した代表的な総説論文

- Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in humans. Gambotto A, Barratt-Boyes SM, de Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y. **Lancet** 371:1464-1475, 2008.
- Strategies for developing vaccines against H5N1 influenza A viruses. Horimoto T, Kawaoka Y. **Trends Mol Med** 12:506-154, 2006.
- Emergence and pandemic potential of H1N1 influenza virus. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. **Nature** 459:931-939, 2009.
- Designing vaccines for pandemic influenza. Horimoto T, Kawaoka Y. **Curr Top Microbiol Immunol** 333:165-176, 2009.
- H5N1 influenza viruses: Outbreaks and biological properties. Neumann G, Chen H, Gao GF, Shu Y, Kawaoka Y. **Cell Res** 20:51-61, 2010.
- Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. Watanabe T, Watanabe S, Kawaoka Y. **Cell Host Microbe** 7:427-439, 2010.
- Pathogenesis of the 1918 pandemic influenza virus. Watanabe T, Kawaoka Y. **PLoS Pathog** 7:e1001218, 2011.
- The pathogenesis of influenza virus infections: The contributions of virus and host factors. Fukuyama S, Kawaoka Y. **Curr Opin Immunol**. 23:481-486, 2011.
- The role of receptor binding specificity in interspecies transmission of influenza viruses. Imai M, Kawaoka Y. **Curr Opin Virol** 2:160-167, 2012.
- Influenza viruses: An introduction. Kawaoka Y, Neumann G. **Methods Mol Biol** 865:1-9, 2012.
- Packaging of influenza virus genome: Robustness of selection. Noda T, Kawaoka Y. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 109:8797-8798, 2012.
- Egyptian H5N1 influenza viruses - cause for concern? Neumann G, Macken CA, Karasin AI, Fouchier RA, Kawaoka Y. **PLoS Pathog** 8:e10029322012, 2012.
- Influenza A virus isolation, culture and identification. Einfeld AJ, Neumann G, Kawaoka Y. **Nature Protocol** 9:2663-2681, 2014.
- Watanabe T, Watanabe S, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. Pandemic potential of avian influenza A(H7N9) viruses **Trends Microbiol** 22:623-631, 2014.
- At the centre: influenza A virus ribonucleoproteins. Einfeld AJ, Neumann G, Kawaoka Y. **Nat Rev Microbiol** 13:28-41, 2015.
- Transmission of influenza A viruses. Neumann G, Kawaoka Y. **Virology** 480:234-246, 2015.
- Influenza virus-host interactomes as a basis for antiviral drug development. Watanabe T, Kawaoka Y **Curr Opin Virol** 14:71-78, 2015.

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. Nature 460: 1021-1025, 2009.	2009年にパンデミックを起こしたH1N1ウイルスの性状を様々なモデル哺乳動物を用いて解析し、このウイルスが肺でよく増殖し、ウイルス性肺炎を引き起こす可能性が高いことを明らかにした。また、現行のノイラミニダーゼ阻害薬の一つであるオセルタミビルがウイルス増殖を抑制することを明らかにした。	1168
2	Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Influenza virus receptors in the human airway. Nature 440:435-436, 2006.	ヒト粘膜上皮におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布を解析した結果、ヒト上部気道にはヒト型レセプターが多く検出されることがわかった。また、肺胞部には鳥型レセプターが多く検出された。これらのレセプター分布は死亡した患者体内のウイルス分布と一致した。	1137
3	Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. Kobasa D, Jones, SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, Hatta Y, Kim JH, Halfmann P, Hatta M, Feldmann F, Alimonti JB, Fernando L, Li Y, Katze MG, Feldmann H, Kawaoka Y. Nature 445:23, 2007.	1918年のスペイン風邪ウイルスを、リバーズジェネティクス法により人工合成した。このウイルスはマカカ属のサルに強い致死性の肺炎を引き起した。また、感染したサルは、ウイルスに対する自然免疫反応の調節に異常を起こしていることがわかった。	872
4	Hemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso K, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haire LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y. Nature 444:378-382, 2006.	H5N1鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター認識に、HA蛋白質の182番目と192番目のアミノ酸が重要であることがわかった。	534
5	Drosophila RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication. Hao L, Sakurai A, Watanabe T, Sorensen E, Nidom CA, Newton MA, Ahlquist P, Kawaoka Y. Nature 454:890-893, 2008.	ハエ細胞に感染できるように改変したインフルエンザウイルスを人工合成した。RNA干渉法により、ハエが持つ約1万3千の遺伝子の働きを一つずつ抑制し、どの遺伝子が人工ウイルスの増殖に関わるかを解析した。その結果、ウイルスが同細胞で増えるために必要だと思われる約110個の宿主遺伝子を同定した。	321
6	Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. JAMA 297, 1435-1442, 2007.	オセルタミビル耐性B型インフルエンザウイルスをオセルタミビル服用前の患者から検出し、ウイルスが患者の体内で耐性を得たのではなく、耐性ウイルスがヒトからヒトへ伝播していたことがわかった。	192
7	Biological and structural characterization of a host-adapting amino acid in influenza virus. Yamada S, Hatta M, Staker B, Watanabe A, Imai M, Shinya K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Ozawa M, Watanabe T, Li C, Kim J-H, Myler PJ, Phan I, Raymond A, Smith E, Stacy R, Nidom CA, Lank SM, Wiseman RW, Bimber BN, O'Connor DH, Neumann G, Stewart LJ, Kawaoka Y. PLoS Pathog 6:e1001034, 2010.	2009年にパンデミックを起こしたH1N1ウイルスは、PB2蛋白質の591番目のアミノ酸に変異が生じたために、ヒトの体内で効率よく増えられるようになったことを明らかにした。	161
8	Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses creates hybrid viruses with substantial virulence. Li C, Hatta M, Nidom CA, Muramoto Y, Watanabe S, Neumann G, Kawaoka Y. Proc Natl Acad Sci U S A 107:4678-4683, 2010.	リバーズジェネティクス法を用いて、H5N1鳥ウイルスと季節性H3N2ヒトウイルス間のリアソータント、合計254種類の作出を試み、産生されたウイルスについて性状解析を行った。	93
9	T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, Shinya K, Sakabe S, Le QM, Ozawa M, Furuta Y, Kawaoka Y. Proc Natl Acad Sci U S A 107:882-887, 2010.	インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害するT-705を投与したマウスにおいて、オセルタミビル感受性あるいは耐性H5N1ウイルスの致死感染からの防御が認められた。	86
10	Characterization of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 pandemic influenza A viruses. Kiso M, Shinya K, Shimojima M, Takano R, Takahashi K, Katsura H, Kakugawa S, Le MQ, Yamashita M, Furuta Y, Ozawa M, Kawaoka Y. PLoS Pathog 6:e1001079, 2010.	オセルタミビルに対して耐性を示す2009(H1N1)ウイルスの病原性と伝播性について、フェレットモデルを用いて検討した。その結果、オセルタミビル耐性株は、オセルタミビル感受性株と同様に感染性と伝播性を保持していることが分かった。	78

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Experimental adaptation of an influenza H5 haemagglutinin confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. <i>Nature</i> 486:420-428, 2012.	H5N1 鳥インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) に合計 4 個の変異が起こると、このウイルスはフェレット間を飛沫伝播するようになることがわかった。H5N1 ウイルスのフェレット間での伝播には、HA のヒト型レセプターへの認識だけではなく、HA の安定性も重要であることが明らかになった。	766
2	Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Eisfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neumann G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y. <i>Nature</i> 501:551-555, 2013.	中国でヒトから分離された H7N9 鳥インフルエンザウイルスの性状解析を行った。H7N9 ウイルスはフェレット間で限定的ながらも飛沫伝播すること、ヒトは H7N9 ウイルスに対する免疫を持たないこと、同ウイルスは、ノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が比較的低いことが明らかになった。それに対して、ファビピラビルは本ウイルスの増殖を強く抑制した。	220
3	Identification of novel influenza A virus proteins translated from PA mRNA. Muramoto Y, Noda T, Kawakami E, Akkina R, Kawaoka Y. <i>J Virol</i> 87:2455-2462, 2013.	インフルエンザウイルス感染細胞内に、ウイルスポリメラーゼ複合体を構成する PA 蛋白質に対する抗体と反応するが、PA 蛋白質より分子量が小さい 2 種類の蛋白質が存在すること、それらは PA mRNA の PA と同じフレームに存在する 11 番目および 13 番目の AUG コドンから発現することが明らかになった。	104
4	Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. Noda T, Sugita Y, Aoyama K, Hirase A, Kawakami E, Miyazawa A, Sagara H, Kawaoka Y. <i>Nat Commun</i> 3:639, 2012.	走査型透過電子顕微鏡を用いた電子線トモグラフィ法により、インフルエンザウイルス粒子内に取り込まれたウイルス遺伝子 (リボヌクレオ蛋白質複合体) の立体構造を明らかにした。その構造から、8 種類のウイルス遺伝子分節が核酸様のヒモ状構造物を介して互いに結合し、1 つの超複合体を形成することが明らかになった。	65
5	Strand-specific real-time RT-PCR for distinguishing influenza vRNA, cRNA, and mRNA. Kawakami E, Watanabe T, Fujii K, Goto H, Watanabe S, Noda T, Kawaoka Y. <i>J Virol Methods</i> 173:1-6, 2011.	インフルエンザウイルスの vRNA, cRNA, mRNA を区別するための strand 特異的 real-time RT-PCR 法を確立した。	63
6	RAB11A is essential for influenza genome transport to the plasma membrane. Eisfeld AJ, Kawakami E, Watanabe T, Neumann G, Kawaoka Y. <i>J Virol</i> 85:6117-6126, 2011.	RAB11A は、インフルエンザウイルスのリボ核蛋白質複合体 (vRNP) の形質膜への輸送にとって、必須な宿主蛋白質であることが明らかになった。	63
7	Impact of amino acid mutations in PB2, PB1-F2, and NS1 on the replication and pathogenicity of pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses. Ozawa M, Basnet S, Burley LM, Neumann G, Hatta M, Kawaoka Y. <i>J Virol</i> 85:4596-4601, 2011.	NS1 や PB1-F2 蛋白質における変異が、2009(H1N1) ウイルスの増殖性や病原性に寄与する可能性を示した。	57
8	Amino acid changes in hemagglutinin contribute to the replication of oseltamivir-resistant H1N1 influenza viruses. Ginting TE, Shinya K, Kyan Y, Makino A, Matsumoto N, Kaneda S, Kawaoka Y. <i>J Virol</i> 86:121-127, 2012.	NA 蛋白質に H274Y の変異を持つオセルタミビル耐性のソ連型 A(H1N1)ウイルスは、オセルタミビル感受性ウイルスと比べると増殖能が低い。しかし、HA 蛋白質に 3 ヶ所の変異 (T82K, K141E, R189K) が加わると、オセルタミビル耐性ウイルスの増殖能は向上することがわかった。	47
9	Host regulatory network response to infection with highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. Li C, Bankhead A 3rd, Eisfeld AJ, Hatta Y, Jeng S, Chang JH, Aicher LD, Proll S, Ellis AL, Law GL, Waters KM, Neumann G, Katze MG, McWeeney S, Kawaoka Y. <i>J Virol</i> 85:10955-10967, 2011.	H5N1 鳥インフルエンザウイルスを感染させたヒト気道上皮細胞における宿主応答を網羅的に解析した。	41
10	Mutations in PA, NP, and HA of a pandemic (H1N1) 2009 influenza virus contribute to its adaptation to mice. Sakabe S, Ozawa M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y. <i>Virus Res</i> 158:124-129, 2011.	PA, NP, および HA における変異が、2009(H1N1)ウイルスのマウスにおける病原性に寄与することを明らかにした。	41

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

ヒトに感染する H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、パンデミックを引き起こす可能性が高いと考えられている。本特別推進研究では、H5N1 ウイルスが鳥→ヒト、ヒト→ヒトへの感染伝播に関わる要因を解析し、ヒトへの伝播・増殖性に関わる変異を明らかにしてきた。野外で流行しているウイルスが、本研究によって同定された変異を保有しているのかどうかを調べることで、流行ウイルスのヒトに対する感染リスクを評価することが可能になった。本研究を通して得られた成果は、パンデミックを起こす可能性のあるウイルスに対するワクチンの備蓄・製造方針の決定など国内の新型インフルエンザ行動計画の策定と実施、さらには国内外機関によるリスク評価 (<http://www.cdc.gov/flu/pdf/avianflu/h5n1-inventory.pdf>) に必要な情報を提供している。本特別推進研究は、2009 年に発生した A/H1N1pdm ウイルスの性状に関する成績をいち早く世界に発信しただけでなく、同ウイルスの抗インフルエンザ薬耐性株の伝播性と病原性を解明するなど、パンデミック対策に有益な情報を提供している。

新聞報道等

本研究成果は、毎日新聞、朝日新聞、日経新聞、読売新聞等のマスメディアにも多数取り上げられている。

- 2009 年 7 月 14 日 日経新聞、朝日新聞、産経新聞：動物実験から、新型インフルエンザウイルスは季節性ウイルスと比べて呼吸器官で増殖しやすいことが分かった。人の血清中の新型ウイルスに対する抗体保有率を調べたところ、90 歳以上の人（すなわちスペイン風邪流行以前に生まれた人）で保有率が顕著であった。2009 年 7 月 15 日 日経新聞：新型インフルエンザウイルスに対して、2 種類の抗インフルエンザ薬が有効。（*Nature* 460:1021-1025, 2009）
- 2009 年 12 月 22 日 日経新聞、読売新聞：タミフル耐性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対して、開発中の「T-705」が有効であった。（*Proc Natl Acad Sci USA* 107:882-887, 2010）
- 2009 年 12 月 24 日 朝日新聞、日経新聞、東京新聞：鳥インフルエンザウイルス（H5N1）が、哺乳類の間で感染しやすくなる変異を発見した。（*PLoS Pathog* 5:e1000709, 2010）
- 2010 年 2 月 23 日 日経新聞、毎日新聞、読売新聞、東京新聞：鳥インフルエンザウイルス（H5N1）と季節性インフルエンザウイルスの交雑で、より病原性が高くなるウイルスが生まれる可能性を示した。（*Proc Natl Acad Sci USA* 107:4687-4692, 2010）
- 2010 年 2 月 26・27 日 毎日新聞、朝日新聞、読売新聞、日経新聞：国産初の抗インフルエンザ薬は、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに有効。（*PLoS Pathog* 6:e1000786, 2010）
- 2010 年 8 月 6・7 日 朝日新聞、読売新聞、日経新聞：新型インフルエンザウイルスの流行は、PB2 の変異による可能性を示した。（*PLoS Pathog* 6:e1001034, 2010）

特許（国内、海外）

国内出願

出願番号：特願 2012-151695 整理番号：PSKA-24561 出願日：2012/07/05
発明の名称：細胞種解析装置、細胞種解析方法、および、プログラム

出願番号：特願 2012-219730 整理番号：PSKA-24901 出願日：2012/10/01
発明の名称：承認予測装置、承認予測方法、および、プログラム

出願番号：特願 2014-192753 整理番号：E096P08 出願日：2014/9/22
発明の名称：インフルエンザウイルス産生用細胞、及びインフルエンザウイルスの産生方法

出願番号：特願 2014-192752 整理番号：E096P07 出願日：2014/9/22
発明の名称：抗インフルエンザウイルス剤、及び抗インフルエンザウイルス剤のスクリーニング方法

海外出願

出願番号：特願 PCT/JP2013/068489 整理番号：E096P01US(PCT) 出願日：2013/07/05
発明の名称：細胞種解析装置、細胞種解析方法、および、プログラム

出願番号：特願 PCT/JP2013/076248 整理番号：E096P02US(PCT) 出願日：2013/09/27
発明の名称：承認予測装置、承認予測方法、および、プログラム

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）**(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）**

- | 《当時》 | 《現所属・職名》 |
|--------|------------------------|
| • 大学院生 | → 財団法人東京都医学総合研究所・研究員 |
| • 大学院生 | → 東京大学・助教 |
| • 大学院生 | → 鹿児島大学・准教授 |
| • 大学院生 | → 自治医科大学・准教授 |
| • 大学院生 | → 秋田大学・助教 |
| • 大学院生 | → 帯広畜産大学・ポスドク |
| • 大学院生 | → 京都大学・助教 |
| • 大学院生 | → Duke university・ポスドク |
| • 特任助教 | → 京都大学・教授 |
| • 助教 | → 和歌山医科大学・講師 |
| • 研究員 | → 東京大学・助教 |
| • 特任助教 | → 国立感染症研究所・室長 |
| • 特任助教 | → 東京大学・助教 |
| • 技術員 | → 東京大学・特任助教 |