

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460816

研究課題名(和文) 抗インフルエンザ薬に対する耐性ウイルスの検出に関する研究

研究課題名(英文) Detection of antiviral-resistant influenza viruses

研究代表者

高下 恵美 (Takashita, Emi)

国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官

研究者番号：30361249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの発生動向を迅速に把握し、自治体および医療機関に速やかに情報提供するために、現行のNA阻害剤(オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル)に対する耐性ウイルス検出系を改良し、より高感度で安全な検出方法を確認した。さらに、世界に先駆けて日本で承認された新規抗インフルエンザ薬ファビピラビルについて、国内での使用に備えて、耐性ウイルス検出系を確認した。

研究成果の概要(英文)：The surveillance of antiviral-resistant viruses is important for public health authorities and clinicians to control influenza. Here, we improved fluorescence-based and chemiluminescence-based neuraminidase (NA) inhibition assays for determining influenza susceptibility to NA inhibitors, oseltamivir, zanamivir, peramivir and laninamivir. Then we established a cell-based screening system to evaluate the susceptibility of influenza viruses to a novel antiviral drug, favipiravir, a viral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

研究分野：ウイルス学

キーワード：抗インフルエンザ薬 薬剤性ウイルス

1. 研究開始当初の背景

2009年に出現したA(H1N1)pdm09ウイルスは、日本を含む世界各国に広がり、世界的大流行を引き起こした。A(H1N1)pdm09ウイルスはその後、A(H3N2)およびB型ウイルスと混在して小、中規模な流行を続けており、世界各国でウイルスが検出されている。日本国内においては、A(H1N1)pdm09の予防および治療には主に、インフルエンザウイルスのNA蛋白を標的とするNA阻害剤、オセルタミビル(商品名タミフル)、ザナミビル(商品名リレンザ)、ペラミビル(商品名ラピアクタ)およびラニナミビル(商品名イナビル)が使用されている。世界各国で分離されているA(H1N1)pdm09ウイルスのほとんどはNA阻害剤に対して感受性であるが、散発的にNA蛋白に特徴的なアミノ酸変異(H275Y)をもつオセルタミビル耐性ウイルスが検出されている。日本は世界最大級の抗インフルエンザ薬使用国であり、薬剤耐性ウイルスが出現する危険性が高い。耐性ウイルスが流行の主流になれば、医療機関における治療方針の見直しが必要となるため、国内における耐性ウイルスの発生状況を迅速に把握し、自治体および医療機関に速やかに情報提供することは公衆衛生上極めて重要である。日本国内では、2008/2009インフルエンザシーズンにおけるNA阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの検出率は0.5%であったが、2009/2010シーズンには1.1%、2010/2011シーズンには2.0%と増加傾向が認められている。これらの耐性ウイルスはすべてNA蛋白にH275Y耐性変異をもち、オセルタミビルのみならずペラミビルに対しても交叉耐性を示した。2010/2011シーズンには抗インフルエンザ薬の未投与例から検出される耐性ウイルスの割合が半数近くを占め、ヒトからヒトへの感染伝播が増加している可能性が示唆された。また、A(H3N2)ウイルスに関しては、2010/2011および2011/2012シーズンにNA蛋白にR292K耐性変異をもち、H275Y耐性変異ウイルスと同様にオセルタミビルおよびペラミビルに対して交叉耐性を示すウイルスを検出した。今後も引き続き、抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの発生動向について注意深く監視を続ける必要がある。

2. 研究の目的

(1) 現行の抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの検出系では、ウイルス分離株を用いるため、患者から採取した臨床検体から培養細胞を用いてウイルスを分離する必要がある。したがって、臨床検体中に含まれるウイルス量が少ない等の理由によりウイルス分離が困難な場合には、耐性ウイルスの検出試験を行うことができず、耐性ウイルスを見逃す危険性がある。そこで本研究では、現行の耐性ウイルス検出系を見直し、ウイルス分離を行わずに耐性ウイルスを検出できるように改良する。

(2) 現在、日本国内では抗インフルエンザ薬として4種類のNA阻害剤が販売されているが、日本国内での販売に向けて現在承認申請中の新規抗インフルエンザ薬ファビピラビルは、NA阻害剤とは全く異なる作用機序をもつため、これまでの試験系では耐性ウイルスを検出することができない。しかも、ファビピラビルは日本国内で開発された純国産の薬剤であり、世界に先駆けて日本での販売承認が申請されている状況であり、日本が先陣を切ってファビピラビル耐性ウイルスの検出系を開発し監視体制を確立する必要がある。そこで本研究では、新規抗インフルエンザ薬ファビピラビルに対する耐性ウイルスの検出系を開発する。

(3) 中国で断続的にヒトへの感染が報告されている鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス等の新興ウイルスに関しては、日本国内でのパンデミック発生時に治療方針を決めるためには、抗インフルエンザ薬に対するウイルスの感受性の確認が不可欠である。新興ウイルスを用いて耐性ウイルスの検出試験を行う場合は、BSL-3施設内での作業が必須であり、作業者の負担も大きい。そこで本研究では、鳥インフルエンザA(H7N9)ウイルス等の新興ウイルスを対象とする安全性の高い耐性ウイルス検出系を構築する。

3. 研究の方法

(1) 耐性ウイルス検出系にはMUNANA基質を用いる蛍光法、NA-Star基質あるいはNA-XTD基質を用いる化学発光法があるが、いずれの基質を用いた場合も、現行の方法では、臨床検体の解析には感度が不十分であった。そこで、新たに開発された高感度のQFlu基質を用いる化学発光法を含めて、臨床検体に最適な実験条件を検討する。使用する検体量、基質の種類、添加する抗インフルエンザ薬濃度、反応時間、反応液量等の実験条件を検討し、ウイルス分離を行わずに臨床検体から直接耐性ウイルスを検出できる方法を見出す。

(2) 新規抗インフルエンザ薬ファビピラビルは、現在ヒトの世界で流行しているA(H1N1)pdm09ウイルス、A(H3N2)ウイルスおよびB型ウイルスのすべてを対象としているため、すべての型、亜型のウイルスに対応し得る耐性ウイルス検出系を開発する必要がある。培養細胞を用いて新規抗インフルエンザ薬ファビピラビル存在下および非存在下でウイルスを増殖させ、増殖能を比較する実験条件を検討する。ウイルス力価の基準値としてはプラーク形成法によるPFU値あるいは50% Tissue Culture Infectious Dose (TCID₅₀)法によるTCID₅₀値の採用を検討する。また、ウイルスの増殖能の違いをより迅速に簡便に比較するために、ウイルスによる細胞変性効果(Cytopathic effects; CPE)の検出方法として、プラーク形成法あるいは生細胞を識別する比色定量分析法を検討する。ウイルスの増殖能は50% Effective

Concentration (EC₅₀)値に基づいて比較する。
(3) 鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスおよび高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルスを不活化し、不活化ウイルスを用いる実験条件を検討する。ウイルスの不活化に関しては、Triton X-100 あるいは -プロピオラクトンの添加による不活化を検討する。耐性ウイルス検出系には MUNANA 基質を用いる蛍光法および NA-XTD 基質を用いる化学発光法を検討する。

4. 研究成果

(1) 2013年11月から2014年初めにかけて札幌市を中心とした北海道内で、オセルタミビル・ペラミビル耐性の A(H1N1)pdm09 ウイルスの地域流行が起こり、北海道における耐性ウイルスの検出率は 28%に達した。A(H1N1)pdm09 ウイルスは、2009 年に出現しパンデミックを引き起こしたが、北海道におけるオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスの地域流行は、薬剤耐性ウイルスの流行としては、世界的にもこれまでで最大規模であった。そこで本研究では、当初の研究計画を一部変更し、北海道で地域流行を起こしたオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスについて、*in vivo*および *in vitro*における性状を解析し、リスク評価を行った。また、同時期の世界 113 カ国における薬剤耐性ウイルスの検出状況をまとめ、日本国内の状況と比較した。その結果、北海道で地域流行を引き起こしたオセルタミビル・ペラミビル耐性の A(H1N1)pdm09 ウイルスは、中国で検出された耐性ウイルスと同一由来であり、米国で検出された耐性ウイルスとは遺伝的に系統が異なることが明らかになった。また、北海道で検出された耐性ウイルスは、ウイルスの増殖・伝播適合性に寄与するアミノ酸変異をもち、ヒト上気道のモデル細胞およびフェレットの上気道でよく増殖すると共に、フェレットにおいて感受性ウイルスと同程度の飛沫伝播能を有していた。したがって、アミノ酸変異によって増殖・伝播適合性を獲得した耐性ウイルスが、北海道内においてヒトの間で感染伝播した可能性が示唆された。

(2) 2014 年末から 2015 年にかけてインドを中心に A(H1N1)pdm09 ウイルス感染による死者が多数報告されたため、当初の研究計画を一部変更し、インドで流行を起こした A(H1N1)pdm09 ウイルスについて性状解析を実施し、リスク評価を行った。その結果、インド株は現在日本国内で主に使用されている 4 種類の抗インフルエンザ薬すべてに対して感受性を保持しており、さらにワクチン株と同様の抗原性をもつことからインフルエンザワクチンの効果も期待されることが明らかになった。

(3) インフルエンザウイルスによる CPE をもとにウイルスの増殖能を簡便に測定する方法を確立し、EC₅₀ 値を指標として、ファビピラビルに対する耐性ウイルスを検出する系

を構築した。構築した試験系を用いて、NA 阻害剤耐性の A(H7N9)、A(H1N1)pdm09、A(H3N2) および B 型ウイルスについて、ファビピラビル感受性を調べた結果、すべての NA 阻害剤耐性ウイルスはファビピラビルに対して感受性を示すことが明らかになった。また、臨床試験においてファビピラビル投与患者から分離された A(H1N1)pdm09、A(H3N2) および B 型ウイルスについて、ファビピラビル感受性を調べた結果、すべてのウイルスはファビピラビルに対する感受性を保持しており、耐性ウイルスは検出されなかった。一方、同一患者からファビピラビル投与前後に分離されたペアウイルスについて、RNA ポリメラーゼのアミノ酸配列を比較した結果、57 ペア中 4 ペアでファビピラビル投与後に PB1、PB2 あるいは PA 蛋白に 1 箇所のアミノ酸置換が認められた。

(4) 高感度の QFlu 基質を用いる化学発光法によりウイルス分離を行わずに臨床検体中の耐性ウイルスを直接検出する系を確立した。また、中国でヒトへの感染が続いている鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスあるいは高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)ウイルス等について、NA 阻害剤耐性ウイルスの検出をより安全に実施するために、Triton X-100 または -プロピオラクトンによりウイルスを不活化し、不活化ウイルスを用いる検出系を確立した。MUNANA 基質を用いる蛍光法、NA-Star あるいは NA-XTD 基質を用いる化学発光法のいずれにも対応可能である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

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 Independence for Haemagglutinin Cleavage In Vivo Differentiates Influenza B Virus from Influenza A Virus. *Sci Rep.* 2016 Jul 8;6:29430. doi: 10.1038/srep29430. 査読有
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). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.302

58. 査読有

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. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.007. 査読有

Hurt AC, Besselaar TG, Daniels RS, Ermetal B, Fry A, Gubareva L, Huang W, Lackenby A, Lee RT, Lo J, Maurer-Stroh S, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rebelo-de-Andrade H, Siqueira MM, Takashita E, Tashiro M, Tilmanis D, Wang D, Zhang W, Meijer A. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014-2015. *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:178-85. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.001. 査読有

Zhao D, Fukuyama S, Sakai-Tagawa Y, Takashita E, Shoemaker JE, Kawaoka Y. C646, a Novel p300/CREB-Binding Protein-Specific Inhibitor of Histone Acetyltransferase, Attenuates Influenza A Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Dec 28;60(3):1902-6. doi: 10.1128/AAC.02055-15. 査読有

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 in March 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(1):83-6. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.460. 査読有

Sriwilaijaroen N, Suzuki K, Takashita E, Hiramatsu H, Kanie O, Suzuki Y. 6SLN-lipo PGA specifically catches (coats) human influenza virus and synergizes neuraminidase-targeting drugs for human influenza therapeutic potential. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Oct;70(10):2797-809. doi: 10.1093/jac/dkv193. 査読有

Takashita E, Meijer A, Lackenby A, Gubareva L, Rebelo-de-Andrade H, Besselaar T, Fry A, Gregory V, Leang SK, Huang W, Lo J, Pereyaslov D, Siqueira MM, Wang D, Mak GC, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC, Tashiro M. Global

update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Res.* 2015 May;117:27-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.02.003. 査読有

Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2607-17. doi: 10.1128/AAC.04836-14. 査読有

Meijer A, Rebelo-de-Andrade H, Correia V, Besselaar T, Drager-Dayal R, Fry A, Gregory V, Gubareva L, Kageyama T, Lackenby A, Lo J, Odagiri T, Pereyaslov D, Siqueira MM, Takashita E, Tashiro M, Wang D, Wong S, Zhang W, Daniels RS, Hurt AC. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2012-2013. *Antiviral Res.* 2014 Oct;110:31-41. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.001. 査読有

〔学会発表〕(計 32 件)

高下 恵美. 日本国内で検出された A(H1N1)pdm09 二重耐性変異ウイルスの性状解析. 6th Negative Strand Virus-Japan. 2017 年 1 月 16-18 日. ラグナガーデンホテル(沖縄県宜野湾市).

高下 恵美, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 白倉雅之, 三浦秀佳, 中村一哉, 岸田典子, 桑原朋子, 菅原裕美, 佐藤彩, 秋元未来, 渡邊真治, 小田切孝人. 2015/16 シーズンに検出されたオセルタミビル・ペラミビルに強い耐性を示すインフルエンザウイルス. 第 48 回日本小児感染症学会. 2016 年 11 月 19-20 日. 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市).

Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kishida N, Kuwahara T, Shimazu Y, Shimomura T, Doi I, Watanabe S, Odagiri T, The Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Detection of influenza A(H1N1)pdm09 viruses exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir in the 2015/16 season. 第 64 回日本ウイルス学会. 2016 年 10 月 23-25 日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Mitamura K, Abe T, Ichikawa M, Yamazaki M, Odagiri T, The Influenza Surveillance Group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2015/2016 season and vaccine viruses for the 2016/17 season. 第64回日本ウイルス学会. 2016年10月23-25日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

Yasuhara A, Yamayoshi S, Ito M, Uraki R, Nakatsu S, Oishi K, Soni P, Takenaga T, Kawakami C, Takashita E, Sasaki T, Ikuta K, Yamada S, Kawaoka Y. Characterization of the antigenic properties of influenza A(H1N1)pdm09 virus. 第64回日本ウイルス学会. 2016年10月23-25日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Evaluation of efficacy of an inactivated whole-virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) influenza vaccine in ferret. 第64回日本ウイルス学会. 2016年10月23-25日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Saikusa M, Usuku S, Watanabe S. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16 season. 第64回日本ウイルス学会. 2016年10月23-25日. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市).

Nakamura K, Shirakura M, Fujisaki S, Kishida N, Kuwahara T, Takashita E, Takayama I, Nakauchi M, Chadha M, Potdar V, Upadhyay BP, Shakya G, Odagiri T, Kageyama T, Watanabe S. Characterizations of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from patients including fatal or severe cases in Nepal and India, early 2015. Options IX for the Control of Influenza. 24-28 August 2016. Chicago (USA).

Kawakami C, Fujisaki S, Takashita E, Sugawara H, Shimizu K, Ozawa H, Momoki T, Saikusa M, Usuku S, Sasao T, Watanabe S, Odagiri T. Characterization of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated from hospitalized cases in the 2015/16

season. Options IX for the Control of Influenza. 24-28 August 2016. Chicago (USA).

Kishida N, Imai M, Ainai A, Saito R, Nakamura K, Kuwahara T, Fujisaki S, Takashita E, Shirakura M, Kashiwagi Y, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Evaluation of efficacy of an inactivated high growth reassortant whole-virus A(H3N2) influenza vaccine in ferret. Options IX for the Control of Influenza. 24-28 August 2016. Chicago (USA).

Yasuhara A, Yamayoshi S, Ito M, Uraki R, Nakatsu S, Oishi K, Soni P, Takenaga T, Kawakami C, Takashita E, Sasaki T, Ikuta K, Yamada S, Kawaoka Y. Characterization of the antigenic properties of influenza A(H1N1)pdm09 virus. Options IX for the Control of Influenza. 24-28 August 2016. Chicago (USA).

Takashita E, Ejima M, Ogawa R, Fujisaki S, Neumann G, Furuta Y, Kawaoka Y, Tashiro M, Odagiri T. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre-and post-administration of favipiravir. Options IX for the Control of Influenza. 24-28 August 2016. Chicago (USA).

高下恵美. 日本国内における NA 阻害薬耐性インフルエンザウイルス検出状況. 5th Negative Strand Virus-Japan. 2016年1月25-27日. ホテルモントレ沖縄(沖縄県国頭郡).

Takashita E, 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. 第63回日本ウイルス学会. 2015年11月22-24日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市).

Kawakami C, Takashita E, Fujisaki S, Saikusa M, Usuku S, Odagiri T, Mitamura K. Genetic Analysis of Influenza B Viruses isolated during the Five Seasons in Yokohama. 第63回日本ウイルス学会. 2015年11月22-24日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市).

Watanabe S, Nakamura K, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kishida N, Kuwahara T, Sato A, Ogawa R, Sugawara H, Akimoto M, Miura H, Odagiri T, The Influenza Surveillance Group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2014/2015

- season and vaccine viruses selected for the 2015/16 season. 第63回日本ウイルス学会. 2015年11月22-24日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市).
- 高下恵美, 小川理恵, 藤崎誠一郎, 中村一哉, 白倉雅之, 岸田典子, 桑原朋子, 菅原裕美, 佐藤彩, 三浦秀佳, 秋元未来, 渡邊真治, 小田切孝人. 2014/15シーズンにおける日本国内の抗インフルエンザ薬耐性ウイルス検出状況. 第47回日本小児感染症学会. 2015年10月31日-11月1日. ザ・セレクトン福島(福島県福島市).
- Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sato H, Odagiri T, Kawaoka Y, Tashiro M. Characterization of a Large Cluster of Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Cross-Resistant to Oseltamivir and Peramivir during the 2013-2014 Influenza Season in Japan. 4th isirv-AVG Conference. 2-4 June 2015. Texas (USA).
- Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Ozawa H, Shimizu K, Usuku S, Mitamura K, Takashita E, Fujisaki S, Odagiri T. Genetic Analysis of Influenza B Viruses Isolated During the Five Seasons in Yokohama, Japan. 4th isirv-AVG Conference. 2-4 June 2015. Texas (USA).
- 高下恵美. オセルタミビル・ペラミビル耐性 A(H1N1)pdm09 インフルエンザウイルスの地域流行. 4th Negative Strand Virus-Japan. 2015年1月19-21日. 沖縄ラグナガーデンホテル(沖縄県宜野湾市).
- 21 Takashita E. Global update on the antiviral susceptibility of influenza viruses. 第62回日本ウイルス学会. 2014年11月10-12日. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
- 22 高下恵美, 江島美穂, 藤崎誠一郎, 横山勝, 中村一哉, 白倉雅之, 菅原裕美, 佐藤彩, 佐藤裕徳, 小田切孝人, 全国地方衛生研究所. 2013/14シーズンにおけるNA阻害剤耐性A(H1N1)pdm09ウイルスの地域流行. 第62回日本ウイルス学会. 2014年11月10-12日. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
- 23 高下恵美, 江島美穂, 藤崎誠一郎, 中村一哉, 白倉雅之, 菅原裕美, 佐藤彩, 小田切孝人. 2013/14シーズンにおける抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの地域流行と高度耐性ウイルスの検出について. 第46回日本小児感染症学会. 2014年10月18-19日. 京王プラザホテル(東京都新宿区).
- 24 Takashita E, Ejima M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, Sugawara H, Sato A, Sato H, Tashiro M, Odagiri T. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November 2013 to February 2014. 5th ESWI Influenza Conference. 14-17 September 2014. Riga (Latvia).
- 25 高下恵美, 江島美穂, 藤崎誠一郎, 中村一哉, 白倉雅之, 菅原裕美, 佐藤彩, 小田切孝人. 札幌市を中心とした抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの地域流行. 第28回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2014年7月4-6日. 鳥取市総合福祉センターさざんか会館(鳥取県鳥取市).
- 26 Takashita E, Ejima M, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Kim N, Sato A, Sugawara H, Itoh R, Doi T, Tashiro M, Odagiri T. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan. 3rd isirv-AVG Conference. 4-6 June 2014. Keio Plaza Hotel (Tokyo, Japan).
- 27 Kawakami C, Takeuchi M, Mitamura K, Takashita E, Odagiri T. Analysis of influenza virus responsible for persistent infection after drug administration in immunosuppressed patients. 3rd isirv-AVG Conference. 4-6 June 2014. Keio Plaza Hotel (Tokyo, Japan).
- 〔図書〕(計3件)
- 高下恵美. 日本医事新報社. インフルエンザ診療ガイド 2016-17. 2016. 181-184.
- 高下恵美. 日本医事新報社. インフルエンザ診療ガイド 2015-16. 2015. 173-176.
- 高下恵美. 日本医事新報社. インフルエンザ診療ガイド 2014-15. 2014. 157-160.
- 〔その他〕
- ホームページ等
抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
高下 恵美 (TAKASHITA, Emi)
国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センター・主任研究官
研究者番号:
30361249