

---

## 総 説

---

# インフルエンザウイルス HA タンパク質の病原性分子機構

中 屋 隆 明\*

京都府立医科大学大学院医学研究科感染病態学

## Critical Role of Hemagglutinin (HA) in Pathogenesis of Influenza Viruses

Takaaki Nakaya

*Department of Infectious Diseases,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

インフルエンザウイルスのダイナミズムの分子機構を理解することを目的とし、特に抗原性及び病原性において重要であるヘマグルチニン (HA) に焦点を当てて行ってきた我々の研究概要を紹介する。2009年に発生したパンデミック・インフルエンザウイルス (H1N1pdm09) の発生初期におけるヒト間ウイルス伝播に伴う HA 遺伝子型の変遷を明らかにするために、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析 (ディープシーケンシング) を行った。また、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスのヒト病原性を解明するために、ヒト呼吸器上皮細胞由来の初代培養細胞によるウイルス感染実験系を確立し、H5N1 ウイルスの HA が感染細胞に対してアポトーシスを誘導することを明らかにした。さらに、鳥由来の繊維芽細胞を用いた研究により、HA が感染細胞外のカルシウムインフラックスを引き起こし、ミトコンドリアの膜電位消失に伴うアポトーシスが誘導される分子機構を解明した。これらの *in vivo*, *in vitro* で得られた知見を通して、HA タンパク質の遺伝子型が病原性にどのような影響を与えるのかについて考察したい。

キーワード：インフルエンザウイルス、パンデミック、ヘマグルチニン、H5N1、H1N1pdm09.

### Abstract

In recent years, the highly pathogenic avian influenza virus H5N1 emerged from southeast Asia and has raised serious worldwide concern about the risk of an influenza pandemic; however, the biology of H5N1 pathogenesis is not well understood. To elucidate the mechanism of H5N1 pathogenesis, we are focusing on the viral glycoprotein, hemagglutinin (HA), and studying its roles in viral growth and cell toxicity through *in vitro* as well as animal experiments. The significant function of H5N1-HA in cell toxicity was demonstrated by *in vitro* experiments. We showed that H5N1-HA-specific cell toxicity (apoptosis) was observed in porcine as well as human primary airway epithelial cells. We also identified a novel mechanism for H5N1-HA-mediated cell death, which involved the acceleration of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  influx, leading to mitochondrial dysfunction and apoptosis in avian cells. In addition, I would like to

---

平成25年2月18日受付

\*連絡先 中屋隆明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
tnakaya@koto.kpu-m.ac.jp

discuss the mechanism and significance for the emergence of a 2,3 tropic viruses during the early phase of the H1N1 2009 influenza virus pandemic (H1N1pdm09).

**Key Words:** Influenza virus, Pandemic, HA, H5N1, H1N1pdm09.

## はじめに

インフルエンザウイルス (A 型) はオルソミクソウイルス科に属し、8本 (分節) の一本鎖マイナス鎖 RNA をゲノムとする直径 100 nm 程度の RNA ウイルスである。ウイルス粒子表面の2種類の外被糖タンパク質であるヘマグルチニン (hemagglutinin; HA) とノイラミニダーゼ (neuraminidase ; NA) の抗原性の違いにより、HA は 16 種 (H1~H16)、NA は 9 種 (N1~N9) の亜型 (subtype) に分類される (図 1)<sup>12)</sup>。この2種類のウイルスゲノムの組み合わせにより、多様なインフルエンザウイルスが存在する。その中で、鳥類、特にカモなどの水禽類からはその全てのタイプが分離されている<sup>3)</sup>。一方、鳥類以外の動物からはその一部が分離されているだけであり、ヒトではこれまでに H1N1、

H2N2, H3N2 亜型のウイルスが分離されている。いずれの場合もグローバル感染症としてパンデミック (汎流行) を起こしている。

20世紀には少なくとも3度のパンデミックが起こっている (図 2)<sup>12)</sup>。1918年には“スペイン風邪”と呼ばれる高い致死率をもたらすウイルス (H1N1) が流行し、世界で1年間に4千万人が死亡したと推定されている。1957年に発生した“アジア風邪”は H2N2 亜型のウイルスが引き起こしたものであるが、前回流行した H1N1 との相同性は HA が 66% また NA が 37% であった。このように同じインフルエンザウイルスとはいえ、新たに発生・流行するパンデミックウイルスはこれまでヒト間で流行していたウイルスとは血清型が全く異なると考えられる。この“アジア風邪”後の1968年に、新たな H3N2 亜型のウイルスが引き起こすパンデ

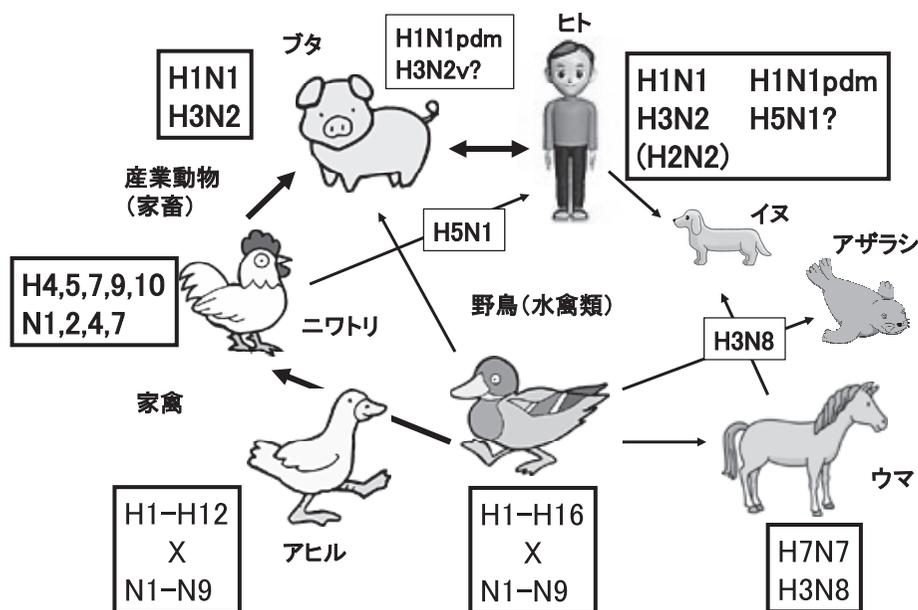


図1 インフルエンザウイルスの宿主動物 (Nakaya T. Neuroinfection 2013 を改変)

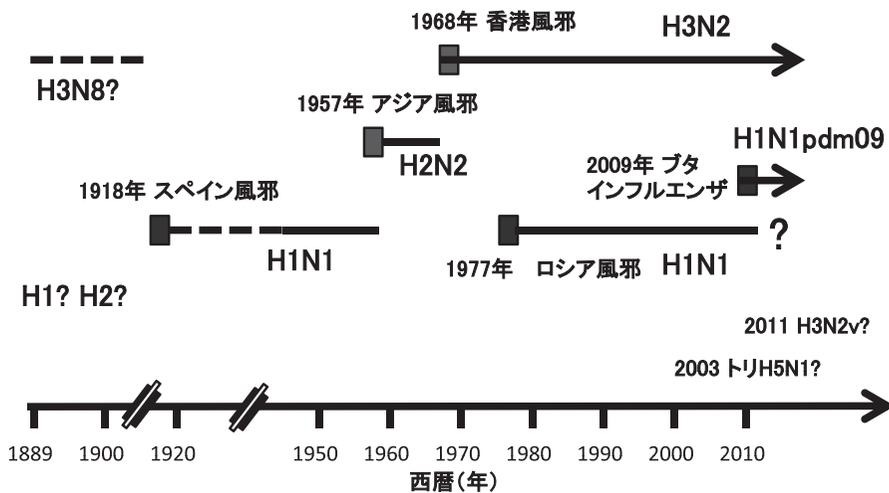


図2 インフルエンザウイルスパンデミックの歴史 (Palese P. Nat Med. 2004, Nakaya T. Neuroinfection 2013 を改変)

ミック（香港風邪）が発生した。このウイルスは H2N2 型のウイルスと比べ HA 型は変化していたものの、NA 型は同じであった。このことが前回の汎流行より死亡率が低かった一因である可能性が指摘されている。以後、この H3N2 ウイルスは“季節性インフルエンザウイルス”として現在に至るまで、ヒト間で流行し続けている。さらに、1977 年以降は“ソ連風邪”と呼ばれた H1N1 ウイルスは 21 世紀を迎えても季節性インフルエンザウイルスとして存続していたが、このウイルスの流行は 2009 年に停止（休止？）することになる。その主な原因が、2009 年に発生したブタインフルエンザ由来の新たな H1N1 ウイルス（H1N1pdm09）のパンデミックであることは疑いの余地がないが、その詳細なメカニズムについては不明である。

これらの HA, NA の組み合わせに加え、ウイルス複製酵素である RNA dependent RNA ポリメラーゼの読み間違いや、8 つあるウイルスゲノム分節間の組換え（Reassortant）が起これると、さらに多様なインフルエンザウイルスが出現する。インフルエンザウイルスが種間を超えるメカニズムは十分に分かっていないが、その原因の一つに、HA タンパク質とそのレセプターである細胞因子との結合性が指摘されている。レセ

プターはシアル酸を含む複数の糖鎖から構成されており、鳥由来のインフルエンザウイルスは主にシアル酸  $\alpha 2-3$  ガラクトース含有糖鎖を認識する。一方、ヒト由来インフルエンザウイルス粒子上の HA タンパク質は主にシアル酸  $\alpha 2-6$  ガラクトース（ $\alpha 2-6$ SA）含有糖鎖と結合し、細胞内へ侵入する。シアル酸  $\alpha 2-3$ （ $\alpha 2-3$ SA）は鳥類の腸管細胞に発現していることが知られているが、 $\alpha 2-6$ SA はヒトの上気道の上皮細胞に多く発現している。この違いがインフルエンザウイルスの宿主特異性（トロピズム）を決定している因子であることはほぼ確実であるが、ヒトにおいて  $\alpha 2-3$ SA は肺深部の上皮細胞にも多く発現していることが報告されている<sup>4)</sup>。このことが、鳥由来、およびブタ由来インフルエンザウイルスがヒトに感染する際の病原性、および、ヒト間で伝播するパンデミックウイルスの出現機構に深く関係すると考えられている。

### H1N1pdm09パンデミック進行に伴う HA 遺伝子型の変遷

インフルエンザウイルス H1N1pdm09（図2）は、21 世紀最初のパンデミックであり、発生時のメキシコにおけるウイルス感染による重症肺炎の報告が世界中にスペイン風邪の再来を予感

させた。幸いなことに、ウイルスの病原性（致死性）はスペイン風邪ほど高くはなく、オセルタミビルなどの抗インフルエンザウイルス薬も効果的であり、パンデミックに伴う死者数は低く抑えることができた。

インフルエンザウイルスの宿主であるブタは  $\alpha 2$ -3SA および  $\alpha 2$ -6SA を細胞表面に発現しており、鳥由来およびヒト由来のインフルエンザウイルスに高い感受性を示すと考えられている。このことから、ブタにおいて、鳥由来およびヒト由来のインフルエンザウイルス間のリアソータントに伴うハイブリッド型ウイルスが出現し、新しい性質を持つインフルエンザウイルスが産生されることが指摘されている。H1N1pdm09 もそうしたブタ、鳥およびヒト由来ウイルスのハイブリッドであり、HA および NA が現在の遺伝子型に変化したためにヒト間で高率に伝播するようになったと考えられる。

このようにブタの細胞では  $\alpha 2$ -3SA および  $\alpha 2$ -6SA 両方を発現しており、感染個体において、各トロピズムを示すウイルスが混在していることが予想される。我々は、パンデミック当初の 2009 年 5 月（第 1 波）および第 2 波の 2010 年 12 月に大阪府内において採取されたヒト臨

床検体を用いて、ウイルス HA 遺伝子のレセプター結合領域について、生体内ウイルス集団の遺伝子型多様性、特に  $\alpha 2$ -3SA および  $\alpha 2$ -6SA 結合型ウイルスの割合を明らかにしたいと考えた。そのために、各検体（3~5 検体）より HA 遺伝子を PCR 増幅し、次世代シーケンサーを用いて、PCR 産物（アンプリコン）を各検体につき、数千~数万クローンのハイスループット解析（ディープ・シーケンス）を行った（表 1）<sup>5)</sup>。その結果、第 1 波の臨床検体中の H1N1pdm09 ウイルスの中には、 $\alpha 2$ -3SA 鳥型レセプターに結合するウイルス（表 1. 特に D222G, Q223R が重要）が約 2~5% 存在していることが明らかになった<sup>5)</sup>。このウイルス集団は発育鶏卵によるウイルス分離で容易にドミナントタイプになることから<sup>6)</sup>、ヒト生体内でも感染性を有するウイルスであることが考えられた。その一方で、第 2 波の H1N1pdm ウイルスは、ヒト型レセプター  $\alpha 2$ -6SA に結合するタイプのみが検出され、 $\alpha 2$ -3SA レセプターに結合するウイルスは検出限界以下であった。このことは、対照としたパンデミック前年である 2008 年の季節性 H1N1 ウイルス（ソ連型）の解析結果とも一致した（表 1）<sup>5)</sup>。

表 1 H1N1pdm HA のアミノ酸変異（ $\alpha 2$ -3SA 鳥型レセプター結合型ウイルスの割合）  
（Yasugi et al. PLoS One 2012 を改変）

	Specimen	Total read	K119N (%)	N125D (%)	D187E (%)	D222G (%)	Q223R (%)
H1N1pdm 1st wave (2009)	#1	3,308	8.59	4.99	0.15	3.60	4.64
	#2	29,607	4.61	1.01	0.72	5.20	2.39
	#3	15,514	3.45	4.88	0	3.16	3.62
	#4	15,485	0.00	1.07	0	0.04	0.57
H1N1pdm 2nd wave (2010)	#5	25,429	0.00	1.33	0	0.02	0.53
	#6	14,183	0.02	2.15	0	0.07	0.47
	#7	18,046	0.01	1.87	0	0.01	0.63
	#8	11,179	3.10	0.66	0	0.05	0.48
H1N1 Seasonal (2008)	#9	2,014	0.00	0.00	0	0.1	0.1
	#10	7,170	0.00	0.00	0	0.04	0.15
	#11	3,652	0.00	0.00	0	0.08	0.16
	#12	3,733	0.00	0.00	0	0.11	0.13
	#13	7,268	0.00	0.00	0	0.01	0.41
Plasmid (control)		12,428	0.00	0.00	0	0	0.38

以上のことから、H1N1pdm09 ウイルスは、ヒトに侵入したばかりのパンデミック当初は（ブタウイルス由来の性質が一部残り） $\alpha 2$ -3SA 結合型ウイルスがマイナーポピュレーションとして含まれていること、さらに、この  $\alpha 2$ -3SA 結合型ウイルスが呼吸器深部にまで感染した結果、重篤な肺炎を起こした可能性が考えられた。これを裏付けるデータとして、肺炎で亡くなった患者の肺組織より得られたウイルスゲノムには  $\alpha 2$ -3SA 結合型ウイルスの割合が、軽症由来のウイルスより高いという報告がある。しかしながら、重症化と  $\alpha 2$ -3SA 結合型ウイルスとの関連性が認められないとする症例報告もあり、H1N1pdm09 の重症肺炎（病原性）の分子機構は HA 遺伝子型以外にも存在することが示唆された。

### H5N1-HA タンパク質の細胞傷害性の分子メカニズム

#### 1. ヒト・ブタ呼吸器上皮細胞由来初代培養細胞を用いた細胞傷害性の解析

H1N1pdm09 によるパンデミック以前より、次のパンデミックウイルスの候補として注目されていたのが鳥インフルエンザウイルス由来の H5N1 である。1997 年に香港でヒトへの感染が初めて報告された H5N1 ウイルスは、2003 年以降ユーラシア大陸を中心に鳥類間で拡がり、2013 年現在では中近東からアフリカ大陸へと拡散している。それに伴い、ヒトへの感染事例も散発的に報告され、WHO の報告 (URL: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/)) では、2003 年から 2012 年末までに 610 人が感染し、死亡率は 60% (360 名死亡) に迫っている。我々が抱いた疑問は、「これまでも H5 型ウイルスの鳥（家禽）間でのアウトブレイクは何度もあったのに、なぜ今回の H5N1 ウイルス（以後 Asian-H5N1 と呼ぶ）は家禽のみならずヒトに対しても重篤な感染症を引き起こすのか」ということであった。

実験モデルとして、マウスに H5N1 ウイルスを経鼻接種すると、ウイルスは呼吸器で増殖し、肺障害によって死亡する。一方、従来の H5

亜型ウイルスではマウス肺におけるウイルス増殖は見られるものの、死に至ることはなく低病原性である。組換えウイルスの作出系を用いて作製した Asian-H5N1 の HA を発現する従来の H5 ウイルスは、マウスに対して Asian-H5N1 と同程度の病原性（致死性）を示し（未発表データ）、H5N1 の HA タンパク質が *in vivo* 病原性に重要であることが示唆された。

そこで、病原性を細胞レベルで評価するために、ブタおよびヒト呼吸器上皮細胞を用いた初代培養細胞の感染実験系を確立した。Asian-H5N1 (A/crow/Kyoto/53/2004) の感染細胞では強い細胞傷害性が認められたのに対し、従来の H5 亜型ウイルス (A/Duck/Hong Kong/342/78(H5N2) および A/Duck/Hong Kong/820/80 (H5N3)) では感染細胞における細胞死は限定されたものであった<sup>7)</sup>。さらに我々は、H5N1 感染細胞における細胞死がカスパーゼ依存的なアポトーシスによること、また、そのウイルス側因子として HA タンパク質が重要であることを報告した (図 3)<sup>7)</sup>。現在は、上記ヒト初代細胞を基に、(SV40-T 抗原で不死化した) ヒト細気管支上皮細胞株約 70 株を樹立し、H5N1 ウイルスを含む各種トリ由来インフルエンザウイルスおよびヒト由来ウイルスを用いた感染試験を行い、ウイルスの感染機構、細胞傷害性の分子機構について詳細な解析を進めている。

#### 2. 発育卵感染試験および胎児由来初代細胞を用いた H5N1-HA タンパク質の病原性解析

インフルエンザウイルスは上述したように人獣共通感染症の代表ともいえるものであり、その研究では獣医学分野からのアプローチも必要である。Asian-H5N1 は家禽（ニワトリ）のみならず、野鳥においても高病原性であることが報告されている。一方、カモなどの野鳥ではニワトリなどの家禽とは異なり、H5 ウイルスであっても致死的な感染症を引き起こさないことが知られている。

カモに近縁なアヒルの発育卵に各種ウイルスを接種したところ、従来の H5 亜型ウイルスでは（ニワトリ由来発育卵とは対照的に）病原性が低かったのに対し、Asian-H5N1 接種群では

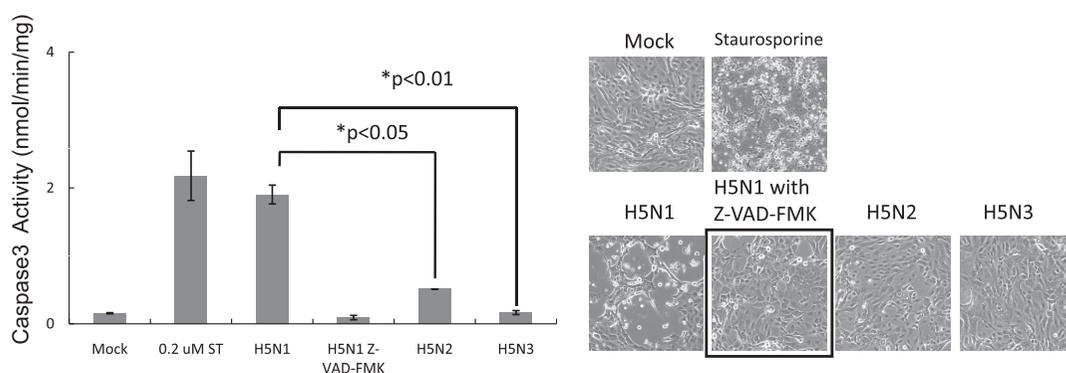


図3 プタ呼吸器初代細胞における H5N1 アポトーシス誘導の分子機構

高病原性鳥インフルエンザ H5N1 (A/crow/Kyoto/53/2004) および従来の H5 亜型ウイルス (A/Duck/Hong Kong/342/78 (H5N2), A/Duck/Hong Kong/820/80 (H5N3)) 感染に伴う, caspase3 活性 (左図) および細胞傷害性 (右図). Staurosporine : アポトーシス誘導剤, Z-VAD-FMK : Caspase 阻害剤 (Daidoji et al. JVI 2008 を改変)

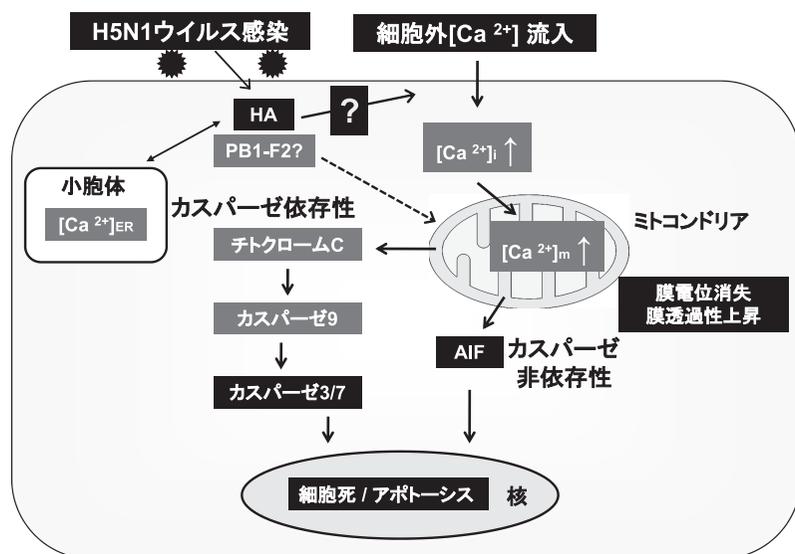


図4 トリ細胞における H5N1 アポトーシス誘導の分子機構 (Ueda M. et al. JVI 2010, Nakaya T. Neuroinfection 2013 を改変)

ニワトリ由来の発育卵と同様に高い病原性 (胎児致死性) を示した. そこで, カモのモデルとしてアヒル (家鴨) および対照としてニワトリ由来の胎児線維芽細胞を用いて H5 ウイルスに対する細胞傷害性について検討した. その結果, ニワトリ胎児由来線維芽細胞 (CEF) では

(上述した) H5N1, H5N2 および H5N3 の各ウイルスは同程度の強い細胞傷害性を示した. 一方, アヒル胎児由来線維芽細胞 (DEF) において, H5N1 ウイルスは DEF に対し CEF と同程度の強い傷害性を誘導するが, H5N2, H5N3 ウイルスでは (感染細胞内で H5N1 ウイルスと同程

度の増殖をするもの) 細胞に与える傷害性は低かった<sup>6)</sup>。さらに、その細胞傷害性の分子機構として、H5N1 感染による細胞傷害はアポトーシスによるものであり、ウイルス側要因として HA が重要な働きをしていることを見出した<sup>6)</sup>。しかしながら、アポトーシスはカスパーゼ非依存的なカスケードが主流であり、この点は哺乳動物由来呼吸器上皮細胞における細胞傷害性メカニズム<sup>7)</sup>とは異なっていることが示唆された<sup>8)</sup>。次に、そのアポトーシス誘導メカニズムとして、小胞体における H5N1-HA タンパク質の unfolding による小胞体ストレスの上昇およびミトコンドリアの膜電位の変化によるカルシウム流入 (インフラックス) が関与することを見出した (図 4)<sup>8)</sup>。

以上の結果より、初代細胞を用いた感染試験においても、発育卵の接種試験と同様の傾向が見られ、*in vivo* の病原性を反映する結果を得た。特に、Asian-H5N1 の HA タンパク質が野鳥 (カモ) および哺乳動物に対してアポトーシス誘導による細胞傷害を誘導し、それが鳥類および哺乳動物における“高病原性”の一因である可能性が考えられた。一方、カルシウムインフラックスによるアポトーシス誘導がヒト細胞においても見られるか等についてはこれからの検討課題であり、上述したヒト細胞株を用いて解析を進めたいと考えている。

## おわりに

高病原性鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスおよびパンデミックウイルス H1N1pdm09 を中心に、インフルエンザウイルス HA タンパク質の病原性分子機構における我々の研究成果を紹介した。これらの研究は、筆者らが大阪大学微生物病研究所に在籍していた 2005 年より進めてきたものである。特に、大道寺 智 博士 (現・京都府立医大・感染病態学教室・助教) と安木 (上田) 真世 博士 (現・大阪府立大学・獣医学研究科・助教) に依るところが大きい。

我々は、インフルエンザウイルス HA の病原性を考える上での重要な因子は、以下の 3 つであると考えている。

1 番目は「抗原性」であり、宿主の免疫応答の主な標的は HA である。そのため、リアソータント (HA ゲノム置換: 不連続変異) によって上述したように H1 亜型から H2 亜型、さらに H3 亜型へとウイルスが変化すると、我々の免疫システムは無防備になり、パンデミックへとつながる。さらに同じ亜型でもエピトープのアミノ酸変異 (連続変異) に伴い、エスケープ株が現れる。そのため、我々はその変異株に近いウイルスをワクチン株として用意する必要に迫られる。

2 番目は「レセプター結合性」であり、特に  $\alpha$ 2-3SA 結合型ウイルスと  $\alpha$ 2-6SA 結合型ウイルスの存在が、インフルエンザウイルスの宿主域および (少なくとも) ヒトへの病原性を考える上で重要となる。これまで述べてきたように Asian-H5N1 は一旦ヒトに感染すると致死的な感染を引き起こす。その一方で「ヒト間での伝播」は濃厚接触を除いてはこれまで報告されていない。もし H1N1pdm09 ウイルスのようにヒト間で高率に感染が広がる“変異” H5N1 ウイルスが出現した場合、スペイン風邪ウイルスを上回る被害をもたらすパンデミックとなる危険性が考えられる。(ヒトインフルエンザウイルスの個体間伝播および病原性研究の動物モデルとしてフェレットがよく使われており) このモデル動物を用いて、H5N1 に変異を導入することにより、個体間伝播するウイルスが出現することを日本<sup>9)</sup> およびオランダ<sup>10)</sup> の研究グループが 2012 年に相次いで発表した。変異箇所は主に HA に集中しており、現在分布している H5N1 の HA から 4 から 5 アミノ酸変異するだけで、個体間伝播するウイルスとなることは衝撃であった。フェレットモデルがそのままヒト間での伝播を反映するか否かは議論の余地があるが、このような“次世代”ウイルスの研究を自然に先回りして進めることにより、パンデミックに向けたサーベイランス体制の強化やワクチン供給の準備が進むと考えられる。

3 番目が「細胞傷害性」であり、主に本原稿で紹介したものである。細胞傷害性に関与するウイルス因子としては HA 以外に PB1-F2 (アポ

トーシス誘導<sup>11)</sup> や NS1 (インターフェロン抵抗性<sup>12)</sup>) が報告されている。HA は上記の細胞レセプターへの結合に加え、エンドソームにおける膜融合においても重要な働きをしており、細胞内小器官と HA タンパク質の相互作用の詳細について解明する必要がある。特にヒト初代細

胞を用いた感染試験は、HA タンパク質の細胞傷害性の評価に不可欠であり、ヒトにおけるインフルエンザウイルスの病原性を明らかにする上で重要な役割を担うと考えている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004; 10: S82-87.
- 2) Nakaya T. Avian influenza viruses. *Neuroinfection*. 2013; in press.
- 3) Kida H. Avian influenza virus. *Uirusu* 2004; 54: 93-96.
- 4) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-436.
- 5) Yasugi M, Nakamura S, Daidoji T, Kawashita N, Ramadhany R, Yang CS, Yasunaga T, Iida T, Horii T, Ikuta K, Takahashi K, Nakaya T. Frequency of D222G and Q223R hemagglutinin mutants of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in Japan between 2009 and 2010. *PLoS One* 2012; 7: e30946.
- 6) Ramadhany R, Yasugi M, Nakamura S, Daidoji T, Watanabe Y, Takahashi K, Ikuta K, Nakaya T. (2012) Tropism of Pandemic 2009 H1N1 Influenza a Virus. *Front Microbiol* 3: 128.
- 7) Daidoji T, Koma T, Du A, Yang CS, Ueda M, Ikuta K, Nakaya T. H5N1 avian influenza virus induces apoptotic cell death in mammalian airway epithelial cells. *J Virol* 2008; 82: 11294-11307.
- 8) Ueda M, Daidoji T, Du A, Yang CS, Ibrahim MS, Ikuta K, Nakaya T. Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus induces extracellular Ca<sup>2+</sup> influx, leading to apoptosis in avian cells. *J Virol* 2010; 84: 3068-3078.
- 9) 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. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 2012; 486: 420-428.
- 10) Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, Sorrell EM, Bestebroer TM, Burke DF, Smith DJ, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science* 2012; 336: 1534-1541.
- 11) Chen W, Calvo PA, Malide D, Gibbs J, Schubert U, Bacik I, Basta S, O'Neill R, Schickli J, Palese P, Henklein P, Bennink JR, Yewdell JW. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat Med* 2001; 7: 1306-1312.
- 12) Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, Nakaya Y, Zheng H, Muster T, Garcia-Sastre A, Palese P. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4309-4314.

## 著者プロフィール



## 中屋 隆明 Takaaki Nakaya

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科感染病態学・教授

略歴：1990年3月 北海道大学農学部 卒業

1995年2月 同大学 大学院医学研究科博士課程 中退

1995年3月 同大学 免疫科学研究所血清学部門 助手

1998年4月 アメリカ合衆国 マウントサイナイ医科大学留学

2002年4月 京都府立医科大学 医学部 微生物学教室助手

2004年1月 同 学内講師

2005年9月 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター特任助教授

2007年4月 同 特任准教授,

2010年4月 大阪大学微生物病研究所感染症メタゲノム研究分野兼任

2011年12月 京都府立医科大学大学院医学研究科感染病態学 教授  
現在に至る

専門分野：ウイルス学, 感染症メタゲノム学

- 主な業績：1. Yasugi M, Nakamura S, Daidoji T, Kawashita N, Ramadhany R, Yang CS, Yasunaga T, Iida T, Horii T, Ikuta K, Nakaya T. Frequency of D222G and Q223R hemagglutinin mutants of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in Japan between 2009 and 2010. PLoS ONE 2012; e30946.
2. Ueda M, Daidoji T, Du A, Yang CS, Ibrahim MS, Ikuta K, Nakaya T: Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus induces extracellular Ca<sup>2+</sup> influx, leading to apoptosis in avian cells. J Virol 2010; 84: 3068-78.
3. Nakamura S, Yang CS, Sakon N, Ueda M, Tougan T, Yamashita A, Goto N, Takahashi K, Yasunaga T, Ikuta K, Mizutani T, Okamoto Y, Tagami M, Morita R, Maeda N, Kawai J, Hayashizaki Y, Nagai Y, Horii T, Iida T, Nakaya T: Direct metagenomic detection of viral pathogens in nasal and fecal specimens using an unbiased high-throughput sequencing approach. PLoS ONE 2009; 4: e4219.
4. Daidoji T, Koma T, Du A, Yang CS, Ueda M, Ikuta K, Nakaya T: H5N1 avian influenza virus induces apoptotic cell death in mammalian airway epithelial cells. J Virol 2008; 82: 11294-307.