

## H5N1 高病原性鳥インフルエンザに関する最近の研究成果

塚本健司<sup>†</sup>（動物衛生研究所人獣共通感染症研究チーム上席研究員）

鈴木耕太郎（同特別研究員）



塚本健司

### 1 はじめに

1997年冬、香港の生鳥市場で鶏との接触によって、18人がH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染し、このうち6人が死亡した事件が発生し、ヒトが鳥インフルエンザウイルスに直接感染することが初めて公になり、世界を震撼させた。あれから12年が過ぎ、H5N1ウイルスはアジアからヨーロッパ、アフリカへと広がり、また鶏以外にも野生水鳥、留鳥、さらには猫、トラ、犬、豚など哺乳類の感染が次々と明らかになった。一方、日本においても、2004年79年ぶりに高病原性鳥インフルエンザが発生し、続いて2007年には養鶏場で発生、2004年にはカラス、2007年にはクマタカ、2008年にはオオハクチョウの感染が次々と確認された。本総説では、我々が取り組んできた研究成果を中心に紹介したい。

### 2 越冬カモ類の調査

2004年、2007年国内で高病原性鳥インフルエンザが発生した。これらの感染経路究明チームの報告書には、本ウイルスは野鳥によって大陸から国内に持ち込まれた可能性が指摘されている。しかし、残念ながらそれを裏付ける科学的証拠は得られていない。我々は野鳥の中でも渡りのカモ類が、H5N1ウイルスの国内への持ち込みに関係している可能性が高いと考えて、越冬カモ類のウイルス調査を2004年秋から行っている。

2008年3月までの4シーズンの調査で、採取された糞便数は16,871検体に及ぶ。これらを定法どおり、発育鶏卵に接種して、ウイルス分離検査を行った結果、207株の鳥インフルエンザウイルスが分離された。平均分離率は1.3%で（表1）、それらの亜型を表にまとめた（表2）。分離ウイルスはすべて低病原性で、H5ウイルスが14株、H7ウイルスが9株、その他の亜型が184株であった。H5ウイルスとH7ウイルスの病原性推定は、HA蛋白質の開裂部位のアミノ酸配列から推定した。また、本調査期間に越冬カモ類から高病原性のH5N1ウイルス

は全く検出されなかったが、2007年1月の宮崎県と岡山県での発生及び熊本県でのクマタカ、さらに2008年4月の秋田県、北海道におけるハクチョウから検出されている。我々が調査した5カ所（新潟、茨城、千葉、滋賀、島根）以外でH5N1ウイルスが検出されたことは、汚染があったとした場合でも、その地域は限定的であった可能性が考えられる。

大陸から日本へのカモ類の渡りは、毎年10月に始まり11月末までに終わることが知られているが、越冬地においてウイルスがどのように維持されているのかは不明であった。今回の調査で、ウイルス分離率は10月が最も高く、以後徐々に下がり、2月が最も低いことがわかった（表1）。このことから、カモ類によって10月～11月に大陸から国内に持ち込まれたウイルスの多くは、12月までに消失するが、中には3月末まで越冬カモ類の群れの中で継代される場合があることがわかった。また、分離ウイルスの遺伝子解析を行ったところ、それぞれの越冬地には異なるウイルスが持ち込まれている場合がほとんどで、1つのウイルスが2カ所以上の越冬地に分布することは少なかった。これらのことから、あるウイルスに注目した場合、持ち込まれる地域は限定的で、持ち込まれた地域の多くでウイルスは12月までに消失するが、一部の地域では越冬末期までカモの感染が継続している可能性が考えられる。

2004年の東アジアでの大発生を受けて、世界各地でカモ類のサーベイランスが行われているが、H5N1ウイルスがこれらから検出された例は少なく、一時的に検出されているに過ぎない。2009年米国ジョージア州で行われた第7回国際鳥インフルエンザシンポジウムで、H5N1ウイルスが野生のカモ類において保存されているのが討議された。サーベイランスを行っている約10名の研究者は、この時点においてH5N1ウイルスはカモ類の中に保存されている可能性は低いと考えているようであった。だとすれば、H5N1ウイルスの汚染源はどこなのか？ 参加した研究者の多くは、不顕性感染を起こすアヒル類やワクチン接種された鶏などの家禽を汚染しているウイルスが汚染源になっているであろうと考察していた。それが、何らかの条件下で野生水鳥に感染すれ

<sup>†</sup> 連絡責任者：塚本健司（動物衛生研究所人獣共通感染症研究チーム）

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7713 FAX 029-838-7880 E-mail: ktsukamo@affrc.go.jp

表1 越冬カモ類の糞便からの鳥インフルエンザウイルスの分離状況 (4シーズン)

分離時期	糞便数					ウイルス数					ウイルス分離率 (%)
	2004～2005	2005～2006	2006～2007	2007～2008	計	2004～2005	2005～2006	2006～2007	2007～2008	計	
10月		32	1,149	461	1,642		2	64	19	85	5.2
11月		756	759	1,254	2,769		15	7	29	51	1.8
12月	69	875	1,003	582	2,529	1	7	17	5	30	1.2
1月	109	1,112	537	307	2,065	2	5	3	1	11	0.5
2月	232	1,529	596	462	2,819	0	6	4	1	11	0.4
3月	1,540	1,216	537	604	3,897	6	1	6	6	19	0.5
合計	1,950	5,520	4,581	3,670	15,721	9	36	101	61	207	1.3

表2 越冬カモ類の糞便から分離された鳥インフルエンザウイルスの亜型 (4シーズン)

NA亜型	HA亜型																計
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	
N1	4		1			10				2							17
N2		1	1	5	10	20			13		3	1					54
N3	4	8		1	4		2			6	6						31
N4			1			2		4		2							9
N5						4		1				9					14
N6				21						3							24
N7							7										7
N8			18			4						1					23
N9				1					2		25						28
計	8	9	21	28	14	41	9	5	15	13	34	11	0	0	0	0	207

ば、一時的に野生水鳥で感染が起こったり、場合によっては渡りによって遠くに運ばれることはあるが、その後、野生水鳥の中から次第に消失していくであろうと考えているようであった。この意見に著者も賛成ではあるが、シベリアの野生カモ類からH5N1ウイルス抗体が検出されたとするロシアの研究者の報告もあることから、今後の推移を見守る必要がある。また、カモ類の渡りによって、一時的に国内にH5N1ウイルスが持ち込まれたと仮定した場合、現在カモの中で保存されている弱毒ウイルスと同様の動態を取るのかについては不明な点が多く、推定の域を出ない。

また、国内での高病原性鳥インフルエンザの発生は1月～2月に多かったが、カモ調査ではこの時期のウイルス保有率は低く、カモにおける調査結果を、H5N1ウイルスによる国内発生に直接関連付けることは難しい。国内発生に至るまでには別の要因の関与を考える必要がある。1～2月の低温条件下ではウイルスの生存期間が長いこと、この時期は自然界で不足する餌を求めて、限られた餌場で越冬カモ類と陸生鳥類が接触する機会が増える可能性がある。また、留鳥が鶏舎に侵入する機会が増えることもあるかも知れない。この時期の陸生野鳥の動態について、地道な調査が求められる。

また、国内の越冬カモ類から分離されるウイルスはユーラシア系統がほとんどであろうと考えられていたが、

本調査でアメリカ系統のウイルスが比較的高い割合で分離されることが明らかになった。アメリカ系統の遺伝子はHAが約9%、NAが16%であった。この割合は、これまでのグローバルサーベイランスに関する海外の報告(1%程度)と比較して高い。検出されたアメリカ系統の遺伝子は、H4、H5、H12及びN1、N6、N8であった。山階鳥類研究所が行っている国内越冬カモ類の標識調査によれば、オナガガモは東シベリアから飛来することが多いことがわかっている。東シベリアは、アメリカ大陸から来たカモ類と日本など東アジアから来たカモ類が共に営巣活動をする場所である。ここでアメリカ系統のウイルスに感染したカモ類が日本に飛来することが、他の地域に比べて日本でアメリカ系統のウイルスが検出され易いことと関係していると思われる。

### 3 野鳥の感受性

H5N1ウイルスに対する野生水禽類や留鳥の感受性について、研究報告が蓄積してきたので、簡単に紹介したい。

Brownら [2] は、blue-winged teal、ホシハジロ、マガモ、オナガガモは感染しても発症しないが、ウイルスを1週間程度排泄し、一方、wood duckは大量のウイルスを排泄し、発症、死亡したと報告している。また、Keawcharoenら [7] は、キンクロハジロ、ホシハジロ、

マガモ, コガモ, ヒドリガモは不顕性感染で, 多くのウイルスを排泄したが, キンクロハジロは発症・死亡したと報告している. また, Yamamotoら [18] は, アヒルの羽髄に大量のウイルス抗原が存在することを確認し, 感染カモの羽を介して, 感染が広まる可能性を指摘している. またBrownら [2] は, ワライカモメが感染すると発症, 死亡し, ウイルスを10日間程度排泄したと報告している.

またBrownら [1] は, コクチョウ, Trumpeter swan, オオハクチョウ, コブハクチョウ, Cackling goose, インドガンは1週間ほど大量のウイルスを排泄し, 死亡したと報告している. ヨーロッパでは2005年~2006年にかけて, 多くのコブハクチョウからH5N1ウイルスが検出されているし, Uchidaら [16] も2008年に秋田県で死亡して見つかったオオハクチョウからH5N1ウイルスが分離している.

これらのことから, カモ類の多くはH5N1ウイルスに不顕性に感染し, ウイルスを長距離へ運ぶことができると考えられている. また, ハクチョウ, ガン, カモメは, 野鳥におけるH5N1ウイルスの感染を知る指標になると考えられている.

一方, Tanimuraら [13] は, 2004年の発生農場の周辺で死亡して見つかったハシブトガラスの体内から, 多くのH5N1ウイルスが検出されたことを報告しており, カラスによってウイルスが農場間で運搬される可能性があることを報告している. またカラスは, 感染しても発病するものは少なかったが, 同居感染が成立し, 鶏が感染するのに十分なウイルス量を排泄することが確認された (Tsukamotoら, 未発表). スズメがH5N1ウイルスに感染すると, 7日までに9割以上が死亡したが, 死亡前日までは元気に活動していたことを確認している (Tsukamotoら, 未発表). これらのことから, カラスやスズメが感染すれば養鶏場へウイルスを持ち込む伝播動物になりうると考えられる.

なお, 鳥類ではないが, H5N1ウイルスは多くの哺乳類に感染することが確認されているが, 牛においても実験的に不顕性感染が起こり, 鼻汁へのウイルス排泄, 抗体応答が報告されている [6].

#### 4 遺伝子亜型判定法の開発

鳥インフルエンザウイルスの亜型を判定することは, 診断の重要な項目である. 現在, 国際的に認められている標準法は, 抗血清パネルを用いた, HA亜型を決定する赤血球凝集抑制 (HI) 検査と, NA亜型を決定するノイラミニダーゼ抑制 (NI) 検査である.

HI検査は, 鳥インフルエンザウイルスの16種類 (H1-H16) のHA亜型を, 抗血清パネルを用いて識別する方法である. HA抗原は大きくユーラシア系統とアメ

表3 PCRによるHA遺伝子とNA遺伝子の亜型特異的検出

亜型	ウイルス数	亜型	ウイルス数
H1	8	N1	30
H2	11	N2	72
H3	25	N3	44
H4	36	N4	15
H5	41	N5	22
H6	44	N6	32
H7	18	N7	10
H8	8	N8	28
H9	20	N9	32
H10	19		
H11	38		
H12	14		
H13	1		
H14	1		
H15	1		
計	285	計	285

リカ系統に大別され, さらに各系統は抗原性状が異なる種々のウイルスから構成させている. オイルアジュバントを用いて作製した抗血清であっても, 認識するウイルスは抗原的に類縁なウイルスとは強く反応するが, 同亜型ウイルスを全て検出することは難しい. また, HI検査は簡便な方法であるが, NA抗体による交差反応と, RDE処理や鶏赤血球吸収処理でも消えない非特異反応がある. HA抗血清を作製する際には, NA亜型が異なる, ユーラシア系統とアメリカ系統のHAを持ったウイルスに対して作製し, 抗体価が高く, 非特異反応が少ないものを選抜する. 例えば, H1亜型に対する抗血清を作製する場合は, H1N1ウイルス (アメリカ系統) とH1N2ウイルス (ユーラシア系統) に対して準備することになる. 一方NI検査は, 抗血清パネルを用いて9種類 (N1-N9) のNA亜型を判定する血清反応である. NAにおいても抗原多様性があり, 抗血清の作製は用意ではなく, 検査に2日間を要する. 亜型判定のための迅速な補助検査法の開発が求められている.

近年, 遺伝子側からHA, NAの亜型を判定する方法が開発されている. マイクロアレイやプローブを用いて亜型を判定する方法が開発されたが, 高額な特殊リダーを必要とすることから, 普及には至っていない. 我々は, 一般の診断検査室への普及が容易で, 熟練を必要としないPCRによる亜型判定法の開発を行った [14, 15].

我々が選んだHA遺伝子の検出部位は開裂部位である. この部位には高病原性のモチーフが存在するため, 増幅産物の塩基配列解析から病原性の推定が可能である. また, NAの標的部位は亜型特異的な軸部分で, 陸生家禽馴化ではこの部位に欠失があることが多い. 共に増幅産物の塩基配列解析から分子疫学が可能である. 検出率はこれまでの報告と比較して優れており, HAと

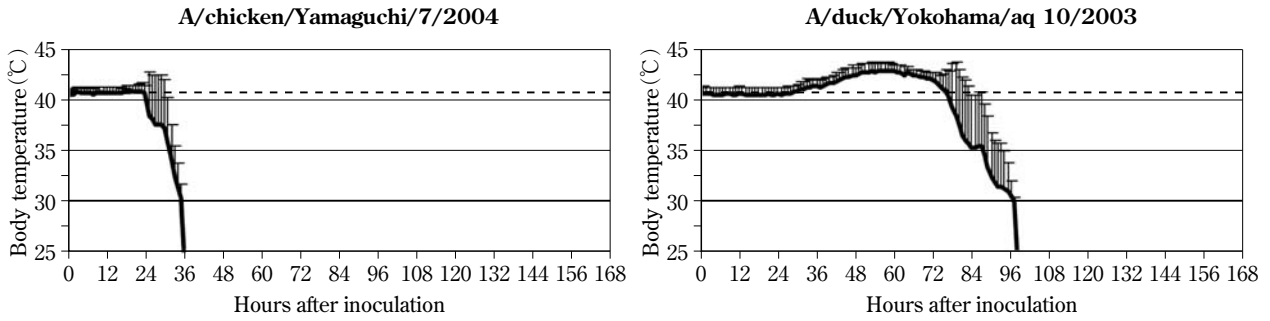


図1 高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染した鶏における体温変動

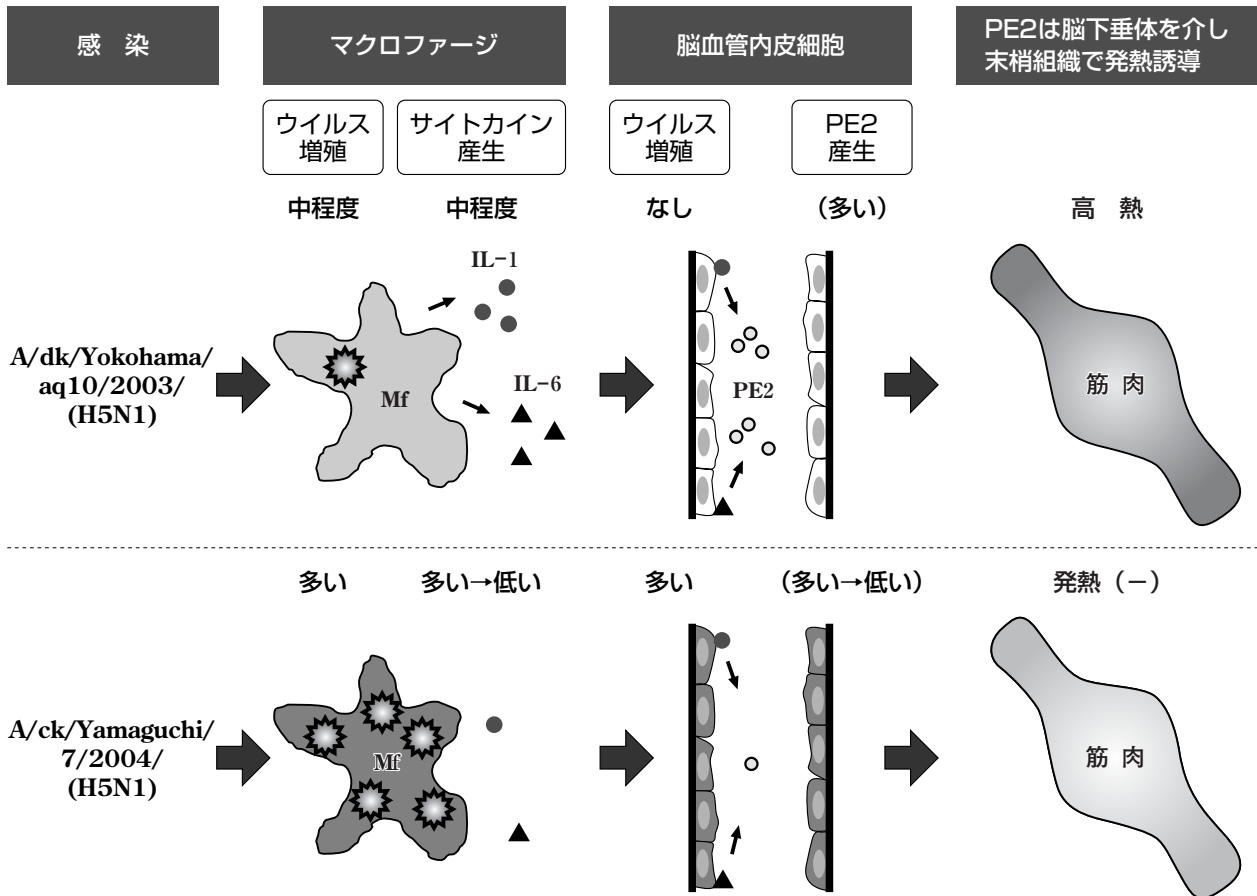


図2 高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染した鶏における発熱誘導機構

NAで共に100% (285/285) (表3)で、交差反応もほとんどない。また、鳥類由来のA型インフルエンザウイルス(通称、鳥インフルエンザウイルス)のNP遺伝子を検出するプライマーセットと共に用いれば、越冬カモ類から分離された163株のA型の確認(NP)と、HA亜型、NA亜型の判定が可能で、判定結果の正しさがPCR産物の塩基配列から確認された。

本法は、反応時間は迅速(3時間)であり、調べたアメリカ系統とユーラシア系統の両ウイルスを検出でき、検出スペクトルは広い。塩基配列解析を行えば、病原性の推定や陸生家禽への馴化、分子疫学も可能である。なお、本研究で用いたウイルスの多くは、2004年以降に

国内で検出されたもので、自然界には検出できない遺伝子がまだ多く存在する可能性があり、継続的なプライマーの改良が必要であるが、血清学的検査法の補助として利用できると思われる。

### 5 感染鶏の生体反応

鳥インフルエンザウイルスは鶏病原性の程度の違いから、低病原性ウイルスと高病原性ウイルスに分類されるが、実際には高病原性ウイルスの中においても、鶏病原性の程度には違いがある。鶏に重度の症状、病変をもたらす従来型のものから、アジアを中心に流行しているH5N1ウイルスの様に、これらの変化を特に誘発するこ

となく、短時間で鶏を死亡させるものがある。高病原性ウイルスの鶏病原性の違いが、何に起因するのかについては十分に解析されていなかった。

2004年に分離されたA/chicken/Yamaguchi/7/2004 (H5N1) (以下, CkYM7) 株は、症状、病変を伴わないで、感染後2日以内に鶏を死亡させる病原性が極めて高いウイルスである [8]。一方、2003年に中国から輸入されたアヒル肉から分離されたA/duck/Yokohama/aq10/2003 (H5N1) (以下, DkYK10) は、肉冠・脚の出血斑、顔面の腫れ、呼吸器症状を伴って、感染後3~4日で鶏を死亡させる株で [9]、従来型の高病原性ウイルスと同様の病態経過を示す。

両株の病原性を比較するために、小型無線体温センサーを装着させた鶏にウイルスを感染させ、体温の推移を追跡した。その結果、CkYM7に感染した鶏では発熱はほとんど見られず (0.6度)、短時間で死亡した (感染34時間後)。これに対して、DkYK10に感染した鶏は、感染36時間後から高熱 (2.4度) が見られ、感染87時間後に死亡した [12] (図1)。

一般に動物が病原体に感染すると、マクロファージからIL-1, IL-6が産生され、これが脳内の血管内皮細胞に働き、そこからプロスタグランジンE2が放出され、脳下垂体を経て、末梢の組織で発熱が起こることが知られている (図2)。CkYM7感染鶏で発熱が見られなかった原因として、2つの可能性が考えられた。短時間で死亡したために発熱しなかった可能性と、発熱機構そのものが破綻していた可能性である。そこで、接種ウイルス量を1/1,000にして調べたところ、死亡時間は57時間まで延長されたが、最後まで発熱は見られなかった。一方、死亡直前の臓器中のウイルス量は、CkYM7はDkYK10よりも100倍以上高く、マクロファージや血管内皮細胞に多くのウイルス抗原が検出された。また、マクロファージでは顕著なアポトーシスも確認された [12]。これらのことから、CkYM7がマクロファージや血管内皮細胞で増殖する結果、サイトカインの産生が阻害され、発熱機構が破壊し、発熱しなかったと考えられる。

病原体に感染してから獲得免疫が誘導されるまでの間に働くのが自然免疫であり、マクロファージや血管内皮細胞で産生される種々のサイトカインが重要な役割を果たしている。CkYM7に感染した鶏では、これらのサイトカイン遺伝子が感染後24時間後に高レベルに誘導されていたが、その後急速に低下した。マクロファージや血管内皮細胞でCkYM7が急速に増殖していたことから、CkYM7はマクロファージや血管内皮細胞で増殖する結果、これらの機能が失われ、自然免疫機構が破綻したと考えられる [12]。ただし、これが死亡の直接の原因なのか、それともウイルス増殖の結果であり、直接の死因は他にあるのかについては、今後の研究を待たなければ

ならない [12]。

一方、DkYK10に感染した鶏では、感染後1日ではサイトカイン遺伝子が高レベルに発現していたが、2日目から死亡時までには逆に抑制され、低レベルの状態が続いた。また、獲得免疫へのスイッチングの指標となるIFN-gやIL-4の遺伝子は最後まで検出されず、獲得免疫へのスイッチングは起こらなかった。これらのことから、DkYK10に感染した鶏においても、自然免疫機構が機能していない可能性が示唆された。

なお、鳥インフルエンザウイルスに感染した鶏の死亡機序の解明は、病原性を理解する上で重要な課題である。DkYK10に感染した鶏の死亡原因を、マクロファージにおける中程度のウイルス増殖と自然免疫の低下から説明することは難しいように思われる。顔面や脚の浮腫・出血斑に見られるように、血管透過性の亢進による循環障害と、脳、心臓などで顕著に増殖することによる、これらの機能低下が死因である可能性が考えられる [12]。

## 6 パンデミックウイルスへの変異

現在、アジアを中心に流行しているH5N1ウイルスは時に人が感染する状況が続いており、これまでに280人以上が死亡し、将来、パンデミックウイルスに変異する可能性が指摘されている。感染者は死亡鶏や汚染物との濃厚な接触があった人や、感染者を看病した家族の例が多いが、発病者の死亡率は50%と高い。その理由として、重症化してから入院しているケースが多く、治療が遅れた可能性や、感受性の高い家系で重症患者が多い可能性がある。その一方で、パンデミックウイルスへの変異を未然に検出する目的で、H5N1ウイルスの病原性の分子基盤の解明や、最近の分離株の分子疫学解析が行われている。以下に、これまでの研究の流れを簡単に紹介したい。

1997年、香港でH5N1ウイルスに18人が感染し、6人が死亡する感染が起こった際に、軽症患者と重症患者から分離されたウイルスのマウス病原性が比較された。両ウイルスにはマウス病原性に大きな違いがあり、前者の50%マウス致死量は約1,000個、後者は数個で、重症患者から分離されたウイルスのマウス病原性が高いことが報告された [3]。リバーサゲネチックス法を用いて、遺伝子の特定を行った結果、ウイルスポリメラーゼPB2にある1個のアミノ酸 (627番目) の変異が、軽症と重症を分けることが明らかになった [4]。鳥インフルエンザウイルスには約5,000個あるアミノ酸があるが、1個の違いで病原性に大きな違いがあることは驚きである。また、PB2のアミノ酸 (627番目) は、人の呼吸器上部におけるウイルス増殖にも関係していることが明らかにされた [5]。この変異を持ったウイルスは人の呼吸器上部で効率的に増殖し、咳として体外に放出され易

く、人から人へ伝搬しやすくなると考えられている。将来誕生するかも知れないパンデミックウイルスはこの変異を持つ可能性が指摘されている。

一方、人の細気管支、肺胞には鳥型レセプターがあり、鳥型のH5N1ウイルスが増殖できることが新谷らによって明らかにされた [10]。1997年に鶏から人への直接感染が報告されて以後、人に感染が起こる機構が十分に説明できなかったが、鳥型レセプターの確認によって、人も多量のウイルスに暴露されれば、鳥型ウイルスに感染する可能性があることが裏付けられた。

また山田ら [17] は、最近人から分離されるH5N1ウイルスのHA蛋白質にあるアミノ酸の中に、人型レセプターとの親和性に関係したアミノ酸を同定している。遺伝子バンクに登録されているH5N1ウイルスのHA遺伝子に、これらのアミノ酸変異がどの程度確認されるかを調べたが、幸いにも1%のウイルスがどれかの変異を保有しているに過ぎず、H5N1ウイルスの人から人への感染は制御されていると考えられる。また、WHOの資料でも、H5N1ウイルスによる患者数とは2006年をピークにその後減少しているし、鳥分離株の遺伝子バンク登録数も同様の推移を示している。したがって、2006年に比べ、パンデミックインフルエンザの脅威は減少していると考えられる。しかし、インフルエンザウイルスは長年沈黙していても、突然パンデミックウイルスに変わることがある。パンデミックインフルエンザ (H1N1) は、1918年から豚に入ったウイルスの子孫が、その後いろいろなウイルスとリアソートを繰り返していたが、2009年に新型として突然誕生したとされている。東アジア及びアフリカなどでH5N1ウイルスの感染が続く限り、H5N1ウイルスが変異してパンデミックを引き起こす可能性があることを忘れてはいけない。

## 7 おわりに

2004年に東アジアでH5N1ウイルスによる同時多発的な大発生があってから5年が経過した。H5N1ウイルスは2006年にはヨーロッパ、アフリカへと広がり、拡大する様相を見せ、世界的な発生とパンデミックの脅威が増大した。しかしその後、国際機関並びに各国の必死の努力によって、予防、診断、防疫の体制が整備され、発生は減少している。現在の発生国は、中国及び東南アジアの一部の国及びエチオピアに汚染限定されている。しかし、これらの国で今後も汚染が続けば、H5N1ウイルスが家禽から野生水禽に広がり、やがて渡り鳥を介してH5N1ウイルスが日本に再び持ち込まれる可能性がある。また、H5N1ウイルスが人型レセプターとの結合性を高めたり、人で流行するウイルスとの間で遺伝子再集合が起こり、パンデミックウイルスが誕生する可能性も考えられる。いつ変異するかわからないインフルエンザ

ウイルスを相手に迅速、正確に対応するには、行政も研究も、継続が重要である。

最後に、カモ調査と遺伝子検査法の開発に多大な協力いただいている、芦澤尚義先生（千葉県中央家畜保健衛生所）、中西幸司先生（滋賀県家畜保健衛生所）、加地紀之先生（鳥根県家畜保健衛生所）及び支援をいただきました皆様方にこの場をお借りして深謝致します。

## 引用文献

- [1] Brown JD, Stallknecht DE, Swayne DE : Emerg Infect Dis, 14, 136-142 (2008)
- [2] Brown JD, Stallknecht DE, Beck JR, Suarez DL, Swayne DE : Emerg Infect Dis, 12, 1663-1670 (2006)
- [3] Gao P, Watanabe S, Ito T, Gotom H, Wells K, Mcgregor M, Coopey AJ, Kawaoka Y : J Virol, 73, 3184-3189 (1999)
- [4] Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y : Science, 293, 1840-1842 (2001)
- [5] Hatta M et. al. : PLoS pathog, 3, 1374-1379 (2007)
- [6] Kalthoff D, Hoffmann B, Harder T, Durban M, Beer M : Emerg Infect Dis, 14, 1132-1134 (2008)
- [7] Keawcharoen J, van Riel D, Bestebroer T, Beyer WE, van Lavieren R, Osterhouse ADME, Kuiken T : Emerg Infect Dis, 14, 600-607 (2008)
- [8] Mase M, Tsukamoto K, Imada T, Imai K, Tanimura N, Nakamura K, Yamamoto Y, Hitomi T, Kira T, Nakai T, Kiso M, Horimoto T, Kawaoka Y, Yamaguchi S : Virology, 332, 167-176 (2005)
- [9] Mase M, Eto M, Tanimura N, Imai K, Tsukamoto K, Horimoto T, Kawaoka Y, Yamaguchi S : Virology, 339, 101-109 (2005)
- [10] Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. : Nature, 440, 435-436 (2006)
- [11] Smith GJD, Fan XH, Wang J, Li KS, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Raynorn JM, Peiris JSM, Chen H, Webster RG, Guan Y : Proc Natl Acad Sci USA, 103, 16936-16941 (2006)
- [12] Suzuki K, Okada H, Itoh T, Tada T, Mase M, Nakamura K, Kubo M, Tsukamoto K : J Virol, 83, 7475-7486 (2009)
- [13] Tanimura N, Tsukamoto K, Okamatsu M, Mase M, Imada T, Nakamura K, Kubo M, Yamaguchi S, Irishio W, Hayashi M, Nakai T, Yamauchi A, Nishimura M, Imai K : Vet Pathol, 43, 500-509 (2006)
- [14] Tsukamoto K, Ashizawa H, Nakanishi K, Kaji N, Suzuki K, Okamatsu M, Yamaguchi S, Mase M : J Clin Microbiol, 46, 3048-3055 (2008)
- [15] Tsukamoto K, Ashizawa T, Nakanishi K, Kaji N, Suzuki K, Shishido M, Okamatsu M, Mase M : J Clin Microbiol, 47, 2301-2303 (2009)
- [16] Uchida Y, Mase M, Yoneda K, Kimura A, Obara T, Kumagai S, Saito T, Yamamoto Y, Nakamura K, Tsukamoto K, Yamaguchi S : Emerg Infect Dis, 14, 1427-1429 (2008)
- [17] Yamada S et. al. : Nature, 444, 378-382 (2006)
- [18] Yamamoto Y, Nakamura K, Okamatsu M, Yamada M, Mase M : Emerg Infect Dis, 14, 149-151 (2008)