

- manipulation of magnetization reversal in a ferromagnetic semiconductor," *Science*, **301**, 943 (2003).
13. M. Yamamouchi, D. Chiba, F. Matsukura, and H. Ohno, "Current-induced domain-wall switching in a ferromagnetic semiconductor structure," *Nature*, **428**, 539 (2004).
14. D. Chiba, Y. Sato, T. Kita, F. Matsukura, and H. Ohno, "Current-driven magnetization reversal in a ferromagnetic semiconductor (Ga,Mn)As/GaAs/(Ga,Mn)As tunnel junction," *Physical Review Letters*, **93**, 216602 (2004).

獣医学博士喜田 宏氏の「インフルエンザ抑制のための基礎的研究——家禽、家畜およびヒトの新型インフルエンザウイルスの出現機構の解明と抗体によるウイルス感染性中和の分子的基盤の確立——」に対する授賞審査要旨

人類は二〇世紀に多くの感染症を制圧したが、インフルエンザは、今後に克服すべき主要な疫病として残されている。喜田氏は、この問題の解決には、インフルエンザウイルスの起源と変異の過程を明らかにすることが、必須の要件であると考え、一九七六年以降、東南アジアからシベリア、さらにアラスカに至る広範な地域を足繁く訪れ、このウイルスの生態ならびに疫学にかかわる研究に取り組んできた。そして長期にわたる多様な研究活動を通じて、インフルエンザが典型的な人獣共通の感染症であることを実証するとともに、自然界における病原巣動物の実態や、ウイルスの存続機構、伝播経路等を明らかにした。さらに同氏は、多数のウイルス株について、

モノクローン抗体を用いて詳細に抗原性を解析するとともに、遺伝子の塩基配列を決定することによって、抗原変異の実態と新型ウイルスの出現機構を解明し、ついで抗体によるウイルス感染性中和の分子的基盤を確立する等、数々の先駆的な研究成果を挙げている。

## I. 動物インフルエンザの疫学研究とインフルエンザウイルスの生態の解明

喜田氏は、ヒトを含む哺乳動物、家禽、水鳥、海鳥、その他、多数種の野鳥のインフルエンザについて、疫学的研究を展開し、インフルエンザウイルスが、ヒトのほか、鳥類と哺乳動物に広く分布すること、なかでもカモは、ヘマゲルチニン(HA、赤血球凝集素)のすべての亜型(H1、H5)、ならびにノイラミニターゼ(NA、ノイラミン酸糖鎖分解酵素)のすべての亜型(N1、N9)のウイルスを維持していることを明らかにした。

さらに同氏は、上述の広範な地域における鳥インフルエンザの疫学調査を通じて、(一)カモは夏期に北極圏近傍の営巣湖沼でウイルスに水系経口感染し、大腸で増殖したウイルスを、糞便と一緒にそこに排泄すること、(二)北方の渡りガモの営巣湖沼がウイルスの貯蔵庫であること、(三)ウイルスは冬の間、湖沼水中に凍結保存され、翌年に帰巢したカモが経口感染することなどを確認して、

自然界におけるインフルエンザウイルスの存続機構を明らかにした。

さらに同氏は、シベリア及びアラスカでカモの糞便から分離したインフルエンザウイルスの遺伝子を系統進化解析し、前者はアジア大陸で、後者はアメリカ大陸で、それぞれ分離されたウイルスのグループに属することを確証した。

そのほか同氏は、北海道に飛来したカモとヒトのH3ウイルスHAの抗原性と遺伝子の塩基配列を年次的に比較し、カモのH3株では、長期間、抗原変異が認められず、抗原性と遺伝子が確実に保存されるが、ヒトの場合は、分離年毎に抗原変異および遺伝子変異が積み重ねられていくことを明らかにしている。

## II. 新型インフルエンザウイルス出現機構の解明

喜田氏は、中国南部のブタ、アヒルやガチョウから分離されたインフルエンザウイルスのHAの抗原性と遺伝子を解析し、一九六八年に出現したヒトの新型インフルエンザウイルスH3N2香港株のHA遺伝子の起源が、カモのH5ウイルスにあり、その導入経路が、カモ→アヒル→ブタ→ヒトであることを確認した。即ち、中国南部においては、カモは、アヒルとブタと一緒に飼育されている農家の池にも飛来して、そこに糞便とともにインフルエンザウイルスを供給

する。アヒルは水中のウイルスに経口感染して、その腸管で増殖したウイルスを糞便とともに排泄する。ブタはウイルスに汚染された池の水を飲んで呼吸器感染する。そこに住む人々は、ブタと密接な関係を持ちながら生活しているので、容易にブタのウイルスに感染する。

同氏はさらに、ブタの感染実験によって、ブタがすべてのHA亜型の鳥インフルエンザウイルスに高い感受性を示すこと、ならびにブタの呼吸器に異なる亜型の株が同時に感染すると、両ウイルスの遺伝子再集合体が高率に産生されることをはじめて実証した。そして、ブタの呼吸器上皮細胞には、ヒト由来ウイルスが結合するレセプターと、鳥由来ウイルスが結合するレセプターの両者が存在することを実証して、ブタが新型ウイルス産生の中間宿主であることを明示した。

以上の実験結果は、新型インフルエンザウイルスH5N1香港株のHA遺伝子の導入経路を明らかにすることを通じて、今後、いずれのHA亜型の遺伝子再集合ウイルスも、ブタで産生され、新型ウイルスとして出現し得ることを実証したところの注目すべき成果である。

### Ⅲ. 抗体によるウイルス感染性中和の分子的基盤の確立

喜田氏は、鳥由来インフルエンザウイルスのH3, H4, H5および

H7HAに対するモノクローン抗体を多数作出し、それぞれの半数以上のもので、ウイルスの赤血球凝集活性は阻止しないが、感染性を中和することを確認して、抗体分子とHA分子間の相互作用を解析した。すなわち、これらのモノクローン抗体は、ウイルスの細胞への吸着を阻止しないが、ウイルスエンベロープと細胞エンドソーム膜の融合過程を阻止することによって、ウイルスの感染性を中和することを明らかにした。以上の知見は、ウイルスに対する免疫抗体の新たな生物活性を明らかにするとともに、ウイルスの抗原変異と分子進化にかかわる抗体の役割を理解する上で、重要な発見である。

これまでに述べたように、喜田氏の研究業績は獣医学、ウイルス学等への学術的貢献が顕著であるのみでなく、家畜衛生、公衆衛生、さらには予防医学等の応用分野の進歩に寄与するところが多大で、国際的にも、人獣共通感染症の疫学研究モデルを提示したものととして、極めて高く評価されている。なお、これらの業績に対して、昭和五七年に日本獣医学会賞、平成一四年に北海道科学技術賞、平成一六年に北海道新聞文化賞、平成一七年には日本農学賞が授与されている。

## 牛豚系統ウイルス

1. 動物エンコンロエンサの疫学研究とエンコンロエンサウイルスの生體の解明  
**Kida, H.** and **Yanagawa, R.** (1979): Isolation and characterization of influenza A viruses from wild free-flying ducks in Hokkaido, Japan. *Zh. Bak. Hyg. 1 Orig. A 244*, 135-143.
2. **Kida, H.**, **Yanagawa, R.** and **Matsuoka, Y.** (1980): Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect. Immun.* 30, 547-553.
3. **Ahrens, G. B.**, **Okazaki, K.**, **Fukushi, H.**, **Kida, H.**, **Honda, E.**, **Yagyu, K.**, **Tsuiji, M.**, **Sato, H.**, **Ono, E.**, **Yanagawa, R.** and **Yamauchi, N.** (1982): Isolation of ortho- and paramyxoviruses from feral birds in Hokkaido, Japan 1980-1981. *Jpn. J. Vet. Sci.* 44, 703-708.
4. **Hinslaw, V. S.**, **Alexander, D. J.**, **Aymard, M.**, **Bachmann, P. A.**, **Eastertay, B. C.**, **Hannoun, C.**, **Kida, H.**, **Lipkind, M.**, **Mackenzie, J. S.**, **Nerome, K.**, **Schild, G. C.**, **Scholtissek, C.**, **Senne, D. A.**, **Shortridge, K. F.**, **Stehel, J. J.** and **Webster, R. G.** (1984): Antigenic comparisons of swine-influenza-like H1N1 isolates from pigs, birds and humans: An international collaborative study. *Bull. Wild. Hlth. Org.* 62, 871-878.
5. **Ito, T.**, **Kida, H.** and **Yanagawa, R.** (1985): Antigenic analysis of H4 influenza virus isolates using monoclonal antibodies to defined antigenic sites on the hemagglutinin of A/budgerigar/Hokkaido/1/77 strain. *Arch. Virol.* 84, 251-259.
6. **Ito, T.**, **Okazaki, K.**, **Kawaoka, Y.**, **Takada, A.**, **Webster, R. G.** and **Kida, H.** (1995): Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch. Virol.* 140, 1163-1172.
7. **Okazaki, K.**, **Takada, A.**, **Ito, T.**, **Imai, M.**, **Takakuwa, H.**, **Hatta, M.**, **Ozaki, H.**, **Tanzaki, T.**, **Nagano, T.**, **Ninomiya, A.**, **Demenev, V. A.**, **Yapiriganov, M. M.**, **Karatayeva, T. D.**, **Yamnikova, S. S.**, **Lvov, D. K.** and **Kida, H.**

(2000): Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch. Virol.* 145, 885-893.

8. **Ninomiya, A.**, **Takada, A.**, **Okazaki, K.**, **Shortridge, K. F.** and **Kida, H.** (2002): Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet. Microbiol.* 88, 107-114.
  9. **Saito, T.**, **Lim, W.**, **Suzuki, T.**, **Suzuki, Y.**, **Kida, H.**, **Nishimura, S.** and **Tashiro, M.** (2002): Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. *Vaccine* 20, 125-133.
  10. **Liu, J.**, **Okazaki, K.**, **Ozaki, H.**, **Sakoda, Y.**, **Wu, Q.**, **Chen, F.** and **Kida, H.** (2003): H9N2 influenza viruses prevalent in poultry in China are phylogenetically distinct from A/qual/Hong Kong/G1/97 presumed to be the donor of the internal protein genes of the H5N1 Hong Kong/97 virus. *Avian Pathol.* 32, 551-560.
- Ⅲ 禽類エンコンロエンサウイルス系統の疫学研究
1. **Kida, H.**, **Kawaoka, Y.**, **Neave, C. W.** and **Webster, R. G.** (1987): Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks. *Virology* 159, 109-119.
  2. **Kida, H.**, **Shortridge, K. F.** and **Webster, R. G.** (1988): Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Virology* 162, 160-166.
  3. **Kida, H.**, **Webster, R. G.**, **Kawaoka, Y.**, **Shortridge, K. F.**, **Nieve, C. V.**, **Ito, T.**, **Iakura, C.**, **Mori, F.** and **Shimizu, Y.** (1989): Origin of the hemagglutinin gene of A/HongKong/68 (H3N2) influenza virus. *In, Chan, Y. C. Dorsalingham, S. and Ling, A. E. (eds.), Current Topics in Medical Virology*, pp. 365-376, World Sci. Publ. Co., Singapore/London.
  4. **Yasuda, J.**, **Shortridge, K. F.**, **Shimizu, Y.** and **Kida, H.** (1991): Molecular

evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *J. Gen. Virol.* 72, 2007-2010.

5. Ito, T., Nelson, J., Couceiro, S. S., Kelm, S., Baum, L. G., Kraus, S., Castrucci, M. R., Donatelli, I., **Kida, H.**, Paulson, J. C., Webster, R. G. and Kawooka, Y. (1998): Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J. Virol.* 72, 7367-7373.
6. Ito, T., Suzuki, Y., Suzuki, T., Takada, A., Horimoto, T., Wells, K., **Kida, H.**, Otsuki, K., Kiso, M. and Ishida, H. (2000): Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by the  $\alpha 2,3$  linkage is associated with intestinal replication of influenza A virus in ducks. *J. Virol.* 74, 9300-9305.

### III 猪から人へ伝染性中和分子の蓄積の確立

1. **Kida, H.**, Brown, L. E. and Webster, R. G. (1982): Biological activity of monoclonal antibodies to operationally defined antigenic regions on the hemagglutinin molecule of A/seal/Massachusetts/1/80 (H7N7) influenza virus. *Virology* 122, 38-47.
2. Yoden, S., **Kida, H.** and Yanagawa, R. (1982): An avian influenza virus of which infectivity is neutralized by antisera lacking hemagglutination-inhibition activity. *Arch. Virol.* 74, 205-210.
3. **Kida, H.**, Webster, R. G. and Yanagawa, R. (1983): Inhibition of virus-induced hemolysis with monoclonal antibodies to different antigenic areas on the hemagglutinin molecule of A/seal/Massachusetts/1/80 (H7N7) influenza virus. *Arch. Virol.* 76, 91-99.
4. **Kida, H.**, Yoden, S., Kuwabara, M. and Yanagawa, R. (1985): Interference with a conformational change in the hemagglutinin molecule of influenza virus by antibodies as a possible neutralization mechanism. *Vaccine* 3,

219-222.

5. Yoden, S., **Kida, H.** and Yanagawa, R. (1985): Is bivalent binding of monoclonal antibodies to defined antigenic areas on the hemagglutinin of influenza virus required for neutralization of viral infectivity? *Arch. Virol.* 85, 209-216.
6. Yoden, S., **Kida, H.**, Kuwabara, M., Yanagawa, R. and Webster, R. G. (1986): Spin-labeling of influenza virus hemagglutinin permits analysis of the conformational change at low pH and its inhibition by antibody. *Virus Res.* 4, 251-261.
7. Imai, M., Sugimoto, K., Okazaki, K. and **Kida, H.** (1998): Fusion of influenza virus with the endosomal membrane is inhibited by monoclonal antibodies to defined epitopes on the hemagglutinin. *Virus Res.* 53, 129-139.

### IV 関連(病原性)免疫(トピカン)論文

1. Ogasawara, K., Naruse, H., Itoh, Y., Gotohda, T., Arikawa, J., **Kida, H.**, Good, R. A. and Onoe, K. S. O. (1992): A strategy for making synthetic peptide vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 8995-8999.
2. Naruse, H., Ogasawara, K., Kaneda, R., Hatakeyama, S., Ito, T., **Kida, H.**, Miyazaki, T., Good, R. A. and Onoe, K. (1994): A potential peptide vaccine against two different strains of influenza virus isolated at intervals of about 10 years. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 9588-9592.
3. Takada, A., Kuboki, N., Okazaki, K., Ninomiya, A., Tanaka, H., Ozaki, H., Hamura, S., Nishimura, H., Enami, M., Toshiro, M., Shorridge, K. F. and **Kida, H.** (1999): An avirulent avian influenza virus as a vaccine strain against a potential human pandemic. *J. Virol.* 73, 8303-8307.
4. Lin, Y. K., Takada, A., Tanizaki, T., Ozaki, H., Okazaki, K. and **Kida, H.** (2001): Mucosal vaccination against influenza: protection of pigs

- immunized with inactivated virus and ether-split vaccines. *Jpn. J. Vet. Res.* 48, 197-203.
5. Park, C. H., Ozaki, H., Takada, A., Kida, H., Ochiai, K. and Umemura, T. (2001): Primary target cells of virulent strains of type A influenza virus in chicken embryos. *Aiwan Pathol.* 30, 269-272.
  6. Ozaki, H., Sugiyura, T., Sugita, S., Imagawa, H. and Kida, H. (2001): Detection of antibodies to the nonstructural protein (NS1) of influenza A virus allows distinction between vaccinated and infected horses. *Vet. Microbiol.* 82, 111-119.
  7. Watanabe, T., Watanabe, S., Neumann, G., Kida, H. and Kawaoaka, Y. (2002): Immunogenicity and protective efficacy of replication-incompetent influenza virus-like particles. *J. Virol.* 76, 767-773.
  8. Ninomiya, A., Ogasawara, K., Kajino, K., Takada, A. and Kida, H. (2002): Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice. *Vaccine* 20, 3123-3129.
  9. Takada, A., Matsushita, S., Ninomiya, A., Kawaoaka, Y. and Kida, H. (2003): Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine* 21, 3212-3218.
  10. Tanaka, H., Park, C.H., Ninomiya, A., Ozaki, H., Takada, A., Umemura, T. and Kida, H. (2003): Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice. *Vet. Microbiol.* 95, 1-13.
  11. Ishiguro, N., Takada, A., Yoshitaka, M., Ma, X., Kikuta, H., Kida, H. and Kobayashi, K. (2004): Induction of interferon-inducible protein-10 and monokine induced by interferon- $\gamma$  from human endothelial cells infected with Influenza A virus. *Arch. Virol.* 149, 17-34.

## 北村幸彦氏の「KIT受容体を介した肥満細胞とカハール介在細胞の分化と癌化」に対する授賞審査要旨

北村幸彦氏は一貫して血液病理学の分野で研究を続けてきたが、その中心は肥満細胞の起源分化と癌化に関する研究である。更に、肥満細胞の癌化の研究からカハール介在細胞の癌化の研究に発展し、治療法の新しい展開につながった。肥満細胞とカハール介在細胞は共に一九世紀後半に発見された細胞である。肥満細胞はエールリッヒにより発見され、その機能については石坂公成・照子夫妻により発見されたIgEを介して、即時型アレルギー反応のエフェクター細胞として働くことが明らかになった。しかし、肥満細胞の起源と分化過程については未解明のまま、結合組織固有の細胞として一生を送ると考えられてきた。

北村氏は肥満細胞の起源に疑問を持ち、ページヌマウスの肥満細胞がもつ巨大顆粒をマーカーとし、骨髓移植法を用いて、肥満細胞が骨髓に由来する事を示した。またその分化過程についても研究を進め、骨髓中にある多分化能造血幹細胞の由来する肥満細胞の前駆