

速報誌で見たインフルエンザパンデミック

木藤 伸夫

本年4月より始まった世界的規模でのインフルエンザの流行（パンデミック）では、次々と明らかになる感染情報や、新型ウイルスに関する研究成果が連日のように報告されるという特徴があった。そこで、速報誌に報告された情報に基づいて、今回のインフルエンザパンデミックを振り返るとともに、近年のインフルエンザに関する研究の急速な進展を紹介したい。まず、今回のパンデミックの時系列を、世界保健機関（WHO）による報告（situation updates）（<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>）と、Nature 誌の news ⁽¹⁾ などから追ってみる。2009年2月中旬頃より、首都を含むメキシコの3か所の街でインフルエンザ様症状を示す患者の報告が出始めた。米国疾病予防管理センター（CDC）によると、メキシコで始まったこの病気の流行は3月28日頃には米国に達していたとされるが、4月15日カリフォルニア州サンディエゴ在住の少年から、17日には同州インペリアル在住の少女から、豚に由来すると考えられるインフルエンザウイルスが確認された。翌日にはカリフォルニア州でさらに3人の感染が、さらにその翌日にはテキサス州で3人の感染が確認され、感染の広がりが明らかになった。メキシコのケース18件でも豚インフルエンザウイルスが確認され、このうち12件がカリフォルニアで確認されたウイルスと同一であった。確認されたウイルスはA型で、H1N1亜型と決定されたが、豚やヒトでそれまで発見されていない新型ウイルスであった。幸運なことに抗インフルエンザ薬のタミフルは有効だった。4月24日になりWHOはメキシコ、米国で発生した豚インフルエンザのヒトへの感染を発表し、翌25日第1回目の緊急会議を招集し各国にサーベイランスの強化を呼び掛けた。さらに、豚インフルエンザウイルスへの感染を診断するために、原因ウイルス（A/California/04/2009 A(H1N1)）の完全なゲノム配列を発表した。日本でもこの頃からマスコミでの報道が始まり、日本時間の25日には政府担当者による対策会議が開催された。

4月27日、WHOはヒトからヒトへの感染や、カナダ、スペインへのウイルスの伝播を確認し、警戒レベルをフェーズ3から4に引き上げた。世界的規模のサ

ーベイランスを指示し、豚インフルエンザに関する診断法のガイダンスなども発表された。ガイダンスでは、亜型の決定ができなかったウイルスは直ちにオーストラリア、日本、英国、米国にある WHO インフルエンザ協力センターのいずれかに送り、より詳細な解析をするように勧告している。その後感染はさらに広がり、4月29日警戒レベルがフェーズ5に引き上げられた。4月30日にはオーストリア、スイス、オランダでも患者が発生し、この日 WHO はウイルスの名称を豚インフルエンザから A(H1N1) インフルエンザへ変更した。その後も感染は広がり、5月20日には全世界の感染者数が1万人を超え、ついに6月11日、警戒レベルは最高のフェーズ6（パンデミック）に引き上げられた。

WHO はインフルエンザの流行を、動物間での感染（フェーズ1）、家畜や野生動物からヒトへの感染（フェーズ2）、散発的に起こる流行、感染者との濃厚接触によって起こる小規模感染（フェーズ3）、ヒトからヒトへ感染するウイルスによる国、市、学校などの地域レベルでの流行（フェーズ4）、WHO が指定する世界6地域のうちの一つの地域における2国間以上での流行（フェーズ5）、フェーズ5に加え、異なる WHO 地域における1カ国以上での流行（フェーズ6）に分けていて、フェーズ6が世界的規模での流行（パンデミック）となる。パンデミックが起こった場合には、その後ポストピーク（post-peak）、ポストパンデミック（post-pandemic）の期間を経て、パンデミックを起こしたウイルスが原因となる季節性のインフルエンザの流行に落ち着くと予想されている。ポストピークの期間は流行時に比べ感染者の数は減るが、数ヵ月の間において第2波の流行が起きる可能性は残っている。過去のインフルエンザパンデミックでは必ず第2波の流行が起こっていることに注意したい。

今回のインフルエンザの流行で広く報道されているのでご存知の方も多いと思うが、インフルエンザウイルスに関する基本的な知識をまとめておこう。インフルエンザウイルスにはA、B、Cの3つの型があり、このうちA型とB型がヒトでインフルエンザを起こす。ウイルスの遺伝情報（ゲノム）は8本に分かれた（分節）RNA鎖で運ばれ、11種類のタンパク質をコードしている。ウイルス粒子は宿主の細胞膜に由来するエンベロープで包まれており、この膜上に存在する赤血球凝集素（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の種類と組み合わせによりさらに亜型に分類される。自然界では16種のHAと9種のNAが知られていて、水鳥、特にカモにはすべての亜型が組合わされたウイルスが感染している。「ウイルスの貯蔵所」と呼ばれる所以である。インフルエンザウイルスの名称は、

型／宿主（ヒトの場合は省略）／分離地／分離番号／分離年（A型の場合は抗原亜型）、で表記される。例えば今回の流行の解析でよく使われるウイルスは、A/California/04/2009（H1N1）と表され、今年カリフォルニアで分離されたウイルスであることが分かる。実は人類が最初に分離したインフルエンザウイルスも豚から分離された（A/Swine/Iowa/1930（H1N1））。

20世紀に起こったインフルエンザのパンデミックは、1918年～1919年にかけて全世界で2000～4000万人の犠牲者を出したといわれるスペイン風邪（H1N1）、1957年2月に中国南部から始まり、シンガポール、香港、日本を経て世界に広がったアジア風邪（H2N2）、1968年～1969年、1969年～1970年の冬季に世界的流行を起こした香港風邪（H3N2）、1977年5月に中国で始まり、翌年にかけての冬に北半球で流行したソ連風邪（H1N1）が知られている。それぞれのウイルス亜型を示したが、HA、NAの型（抗原性）が変わっていることがわかっていただけだと思う。インフルエンザの感染防御にはHAに対する抗体の有無が重要と考えられていて、抗体を保有する人がいない（あるいは減少した）HAをもったウイルスが、ヒトからヒトへの感染力を獲得した場合にパンデミックが起こっている。パンデミックの原因ウイルスに見られるウイルス亜型の変化は不連続変異（抗原シフト）と呼ばれる現象で、それまで流行していたウイルスとHAの抗原性が大きく異なるウイルスの出現により、大流行となる。さらにそれぞれのウイルスは、HA、NAの型こそ変わらないものの小規模の抗原変異を起こすため（連続抗原変異、抗原ドリフト）、パンデミック後も毎年の流行を引き起こす。このため、ワクチンの製造には次の流行を起こすウイルスの予測が必須で、困難な作業となっている。

今回の流行に戻ろう。日本では新型インフルエンザに対する対応を迅速に行うため、「WHO 世界インフルエンザ事前対策計画」に基づいた「新型インフルエンザ対策行動計画」が2005年に策定されている。最終的な改定版は2009年2月に出されており、今回はこの行動計画に従って新型インフルエンザに対する対策が行われた。この事前計画は専門委員会が想定した健康被害（アジア風邪からスペイン風邪程度）を前提に作られているので、今回の様な比較的病原性が弱いウイルスの流行に対しては、その対応が過剰とも見える結果となった。今後は対応策が講じられると思われるが、流行初期、ウイルスの性状や病態がまだ明らかになっていない時点での対応に、今回以上のものを求めるのは酷ではないかと思っている。国際的な監視機構がきちんと機能していること、新型

ウィルスの解析が短時間で行われ情報もその日のうちに公開されること、などが判っただけでも一つの収穫といえるのではないだろうか。日本での最初の発症は5月5日であった。13日頃より感染者の数は増加に転じ（図1）、17日には最初のピークを迎えた。その後発症数は急激に減少しいったん落ち着いたかに見えたが、6月に入って徐々に増加し、6月末から7月初めにかけて1日の発症数が80名を越えるという状況となった。国内の発生例は6月25日に1,000人を越えたが、7月に入って急激な増加をみせ、24日には5,000人を越えた（検査対象者の発生例も含む）。この時点で新型インフルエンザの全数調査は中止され、全国5,000か所の医療機関による集団感染の調査に切り替えられた。7月31日時点で世界では162,380人の感染が確認されている。県別の症例数を見ると、愛知県では5月31日にハワイからの帰国者が発症し、翌日新型インフルエンザウイルスへの感染が確認された（県内初発例）。その後報道により大学等で感染が広がっていることを感じていたが、7月24日の時点での愛知県の症例数は、大阪府（963例）、神奈川県（432例）に次ぐ3番目の記録となっており、403例が確認された。

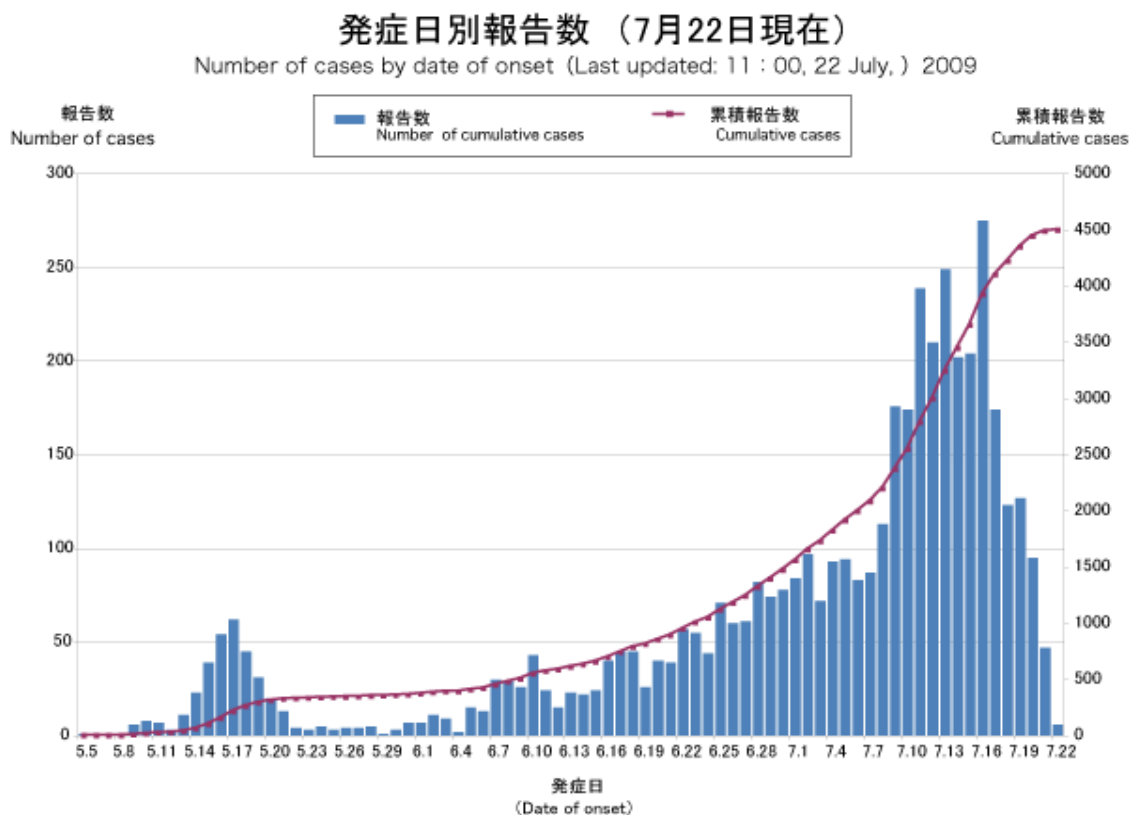


図1、発症日別報告数（国立感染症研究所感染症情報センター
 (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>) より入手。)

さらに、速報誌に発表された研究成果から今回の流行に対する対応を見てみよう。WHO が監視体制を整えた直後の 5 月 5 日には、Science 誌に新型インフルエンザウイルスに関する論文が投稿され、11 日にオンラインで発表された⁽²⁾。

情報が少ないためにパンデミックとなる可能性の判断は困難としながらも、メキシコでの感染者数や死亡率の予測などから、今回流行のインフルエンザは 1918 年に流行したスペイン風邪よりは軽く、1957 年に流行したアジア風邪に匹敵する程度とした。さらに、一人の患者が未感染のヒトにうつす数 (R_0) を 1.4 - 1.6 と見積もり、このウイルスの伝染性を季節性インフルエンザよりは明らかに高いが、以前のパンデミック原因ウイルスの低い方の値に相当するとした。流行の確認からほぼ一月後の 5 月 12 日、日本人著者らによる新型インフルエンザウイルスに関する総説が Nature 誌に投稿された⁽³⁾。インフルエンザウイルスに関する基本的な知識や 20 世紀に起こったインフルエンザパンデミックを概説するとともに、新型ウイルス分離直後に明らかになったゲノム情報に基づいた考察を行っている。さらに、過去の流行例から、冬を迎える南半球でのウイルスの変異をモニターし、毒性が強くなったウイルスの出現を監視する重要性を指摘している。新型ウイルスのゲノム情報は 4 月には公開されていたが、別々のグループによる解析結果が 5 月 12 日に Science 誌に、24 日に Nature 誌に投稿され、すぐにオンライン上で発表された^(4, 5)。新型ウイルスは、北米の豚で流行していた豚インフルエンザウイルス（豚、ヒト、鳥に由来するウイルスゲノムで構成されているので三種再集合体、triple-reassortant、と呼ばれている）が、ユーラシア大陸で流行していた豚ウイルスから 2 種類の遺伝子をもって誕生し、今回の流行が始まる数か月前にヒトに感染したとみられた。新型ウイルスの誕生は今から 9.2 から 17.2 年前ほどとみられ、最初のヒトへの感染以前は存在が知られることなく豚の間で流行していたと考えられている。さらに 7 月 2 日には、二つのグループによりフェレットやマウスに対する新型ウイルスの病原性やウイルス伝播に関するレポートが Science 誌にオンラインで公表された^(6, 7)。二つのグループの結果には若干の違いがみられるが、新型ウイルスはフェレットの気管や肺など気道の広い範囲で増殖し（季節性インフルエンザは鼻腔でのみ増殖が見られる）、ウイルス量も多かった。一つのグループでは、鼻腔内に感染させたウイルスが腸から回収され、新型インフルエンザに特徴的な下痢症状との関連が示された。飛沫感染の程度は季節性のインフルエンザウイルスと同程度かむしろ低い傾向にあると報告された。

以上の経過からも、今回のインフルエンザの流行に対する世界中の関連機関の迅速な対応や、情報共有のために次々と結果を発表したことがお分かりいただけると思う。1997年の高病原性鳥インフルエンザの流行やヒトへの感染、2003年に流行した重症急性呼吸器症候群（SARS）などの経験から、世界的に新型インフルエンザによるパンデミックに対する警戒感が増し、各国の対応策の準備が進んでいたことも一因であろうが、近年のインフルエンザウイルス研究の進展も重要な寄与をしている。今回の流行に際しても、「新型インフルエンザがパンデミックに対する準備状況を試している」との記事がNature誌に掲載され⁽⁸⁾、ウイルスの病原性（致命率）、新型ウイルスはどのように生じるのか、ワクチンの製造、感染が広がる速さ、抗ウイルス薬の効果はあるのか、感染の広がりを抑えるための予防策、などを明らかにする必要があると述べられている。では、これらの問題に対して研究者は現在どのような解答をもっているのだろうか。

インフルエンザウイルスに関する本格的な研究は1930年代より始まるが、ヒトインフルエンザの研究に先行して豚インフルエンザの研究が行われた。1931年Shopeは豚インフルエンザの原因と考えられる濾過性のウイルスを分離した。これが初めて分離されたインフルエンザウイルスである。しかし、このウイルスを豚に感染させても軽い病状しか再現できず、病状の再現には1892年Pfeifferがインフルエンザの原因菌として報告したインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）を同時に感染させることが必要であると結論した⁽⁹⁾。その後、Smith、Andrews、Laidlawらは1933年の初頭から始まったインフルエンザの流行を機に、インフルエンザ患者のうがい液を、細菌が透過できない膜を使つてろ過した後様々な動物種に接種した。この時インフルエンザを発症したのがフェレットで、以降ウイルス研究にとって必須の実験動物となる。インフルエンザはフェレット同士の接触によっても感染した。ヒトの血清、特にインフルエンザから回復したヒトの血清が、ウイルス活性を中和する抗体を含んでいることも示されている。この論文は「インフルエンザがPfeiffer菌によるのかウイルスにより引き起こされるのか」という長く続いた論争に決定的な証拠を与えたと評価された。

以上のインフルエンザ発見の歴史からわかるように、スペイン風邪が流行した当時の技術ではウイルスの分離はできず、人類が経験した最悪のパンデミックといわれる大量の犠牲者をもたらした理由などは長年不明であった。1995年米国陸軍病理研究所（AFIP）のTaubenbergerは、ホルマリン固定されパラフィン

に包埋されたスペイン風邪の犠牲者の組織中に残っていたウィルスの遺伝情報の解読を始めた。最初に 700 塩基に満たないウィルス遺伝情報の一部を発表したのは 1997 年で⁽¹¹⁾、その後アラスカの永久凍土に埋葬されていた 1918 年 11 月に亡くなった犠牲者の肺組織なども用い、ついに 2005 年スペイン風邪の流行をもたらしたインフルエンザウィルスの全遺伝情報を明らかにした⁽¹²⁾。同時に米国疾病予防管理センター (CDC) の Tumpey のグループでは、その遺伝情報を基に、逆遺伝学といわれる手法 (合成した核酸を使って完全なウィルス粒子を人工的に作り出すこと) でスペイン風邪ウィルスを蘇らせた。90 年近くを経て現代によみがえったスペイン風邪ウィルスは、マウスや発育鶏卵に対する致死性やヒト気管支上皮由来の培養細胞での大量増殖で、その強毒性の一端を示した⁽¹³⁾。

スペイン風邪ウィルスの遺伝情報解析から、このウィルスは鳥インフルエンザウィルスがヒトに直接伝播したものと考えられた。それまで鳥インフルエンザウィルスが直接ヒトからヒトへ伝播するウィルスに変異することはまれであり、鳥とヒトのウィルスが同時に感染できる豚などの動物内でお互いの遺伝子を交換しあい (遺伝子再集合)、ヒトへの感染力を獲得するものと考えられていた。スペイン風邪ウィルスの遺伝情報は、鳥ウィルスが、直接ヒトからヒトへの感染力を得る可能性があることを示し、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウィルスなどがパンデミックの原因となる可能性を示した。スペイン風邪の原因ウィルスはその後アジア風邪ウィルス、さらに香港風邪ウィルスへと変遷したことは上で述べた。H3N2 型香港風邪ウィルスは抗原シフトを繰り返し、現在でも季節性インフルエンザの流行を続けている。新たな型のウィルスが出現するとそれまで流行していたウィルスは姿を消すのが常であったが、1977 年 H1N1 インフルエンザウィルスが忽然と姿を現した (ソ連風邪)。このウィルスのゲノムを解析すると、1950 年代に流行していた H1N1 ウィルスにそっくりであった。インフルエンザウィルスは突然変異により遺伝子構造を刻々と変化させているので、20 年以上も遺伝情報を変化させずに自然界に存在する可能性は考えられなかった。そのため、ソ連風邪として復活した H1N1 ウィルスは、地上から姿を消していた間どころかの実験室で凍結保存されていて、何らかの原因で漏出し流行を起こしたと考えられた。この経験からスペイン風邪を復活させる実験に対する批判も高く、このウィルスが実験室から漏れ出る危険性を指摘する研究者もいる。しかし、復活したスペイン風邪ウィルスを用いた動物実験から、このウィルスは感染すると「サイトカインの嵐」と呼ばれる異常な自然免疫応答を引き起こす

ことが示され⁽¹⁴⁾、これが大量の犠牲者を出した原因の一つと考えられている。この結果に基づいた治療法の検討も始まっている。

インフルエンザウィルスの型別に用いられている HA が、ウィルス感染時に宿主受容体に結合するという重要な役割を果たしていることは知られていた。さらに、ウィルスゲノムの細胞内への放出にも HA が重要な役割を果たし、そのために HA は宿主のタンパク質分解酵素（プロテアーゼ）による切断を受けることが必須とされている。高病原性鳥インフルエンザウィルス (H5N1) の解析から⁽¹⁵⁾、HA のプロテアーゼ切断部位に含まれる塩基性アミノ酸の数が H5 で増えており、宿主プロテアーゼにより切断されやすくなっていると推定された。通常のウィルスは上気道にあるプロテアーゼによる分解しか受けられないため感染部位が限られているが、H5N1 ウィルスの HA は体内の種々の組織のプロテアーゼでも切断されるため、全身感染を起こすようになったと考えられた。

インフルエンザウィルスの HA は宿主細胞表面のシアル酸という糖を認識して結合するが、シアル酸 (SA) がガラクトースに α -2,3 結合している場合 (SA \cdot 2,3Gal) には鳥インフルエンザウィルスが、2,6 結合している場合 (SA \cdot 2,6Gal) はヒトインフルエンザウィルスが結合する。ヒトの気道の細胞表面には主に SA \cdot 2,6Gal が存在し、SA \cdot 2,3Gal は主に肺胞にあることが分かり⁽¹⁶⁾、鳥インフルエンザは気道の奥深くまで侵入しない限り、結合、増殖ができないと考えられている。100 例を超す鳥インフルエンザウィルスのヒトへの感染が報告されているが、ヒトからヒトへの感染がそれほど多くないこと、ひとたび H5N1 ウィルスに感染すると重篤な肺炎となることなどの理由と考えられている。しかし、ヒトから分離された鳥インフルエンザウィルスの中には、SA \cdot 2,3Gal、SA \cdot 2,6Gal の両方に結合するものも出現していて、このような変異により鳥インフルエンザウィルスがヒト上気道での増殖能を獲得し、くしゃみや咳などによりヒトからヒトへ伝播してパンデミックになる可能性が考えられる。H5N1 鳥インフルエンザウィルス HA の 182 番目か 192 番目のアミノ酸どちらか一つの変異で SA \cdot 2,6Gal に結合できるようになることが知られている⁽¹⁷⁾。また、スペイン風邪の原因ウィルス HA の 190 番目と 225 番目のアスパラギン酸を、それぞれグルタミン酸とグリシンに変えて SA \cdot 2,3Gal を認識、結合するようにすると、フェレットでの伝播性がなくなることが示されている⁽¹⁸⁾。このように HA はインフルエンザウィルスの感染において、主要な役割をしている。

インフルエンザの流行の予防と治療にはワクチンと抗インフルエンザ薬が不可欠である。これらの研究がどこまで進んでいるか紹介する。上述したように HA に対する抗体をもっているかどうか、インフルエンザウイルスへの感染防御において重要であるため、ワクチンも HA に対する抗体価を上げることを目的として製造、投与されている。現在日本では、鶏発育鶏卵で増やしたウイルス粒子をエーテル処理で部分分解した HA ワクチンが使われている。ワクチンの製造には次に流行するウイルスの予測や発育鶏卵の準備が必要で、必ずしも現行の方法がベストのものではない。また、副作用などの安全性や予防効果の実効性などの問題点もあると思われるが、効率よく免疫を得るための免疫賦活剤（アジュバント）の開発、低温馴化した弱毒生ワクチンの開発、培養細胞を用いたワクチンの製造などが検討され、一部実用化も始まっているようだ。スペイン風邪ウイルスを蘇らせた逆遺伝学と呼ばれる手法はワクチン用のウイルス株の開発にも応用でき、新たな流行を始めたウイルスに対して短時間でワクチンを準備するための技術として期待されている。今年になり HA と結合した抗体の結晶を用いた構造解析から、抗原変異を繰り返す HA 分子中で変異が少なく、感染防御にも関わる領域が決定された^(19, 20)。この部位に対する抗体ができるようなワクチンが開発できれば、ウイルス亜型による HA の変化に関わりなく感染を予防できるワクチンの開発も夢ではないと思われる。

新型ウイルスによるパンデミックが発生した場合には、ワクチンの準備には 3-6 か月かかるといわれている。この間はやはり抗インフルエンザ薬で感染の拡大を防ぐことが重要になろう。抗インフルエンザ薬には、イオンチャンネル阻害剤とノイラミニダーゼ阻害剤の 2 種類ある。前者はアマンタジンに代表され、ウイルスゲノムの細胞質への放出を妨げる。耐性ウイルスが生じやすく、現在流行している季節性インフルエンザウイルスの大半が耐性である。今回の新型ウイルスも耐性であった。ノイラミニダーゼ阻害剤は現在 2 種類使われている。いずれもノイラミニダーゼの立体構造の解析を元にデザインされた薬で、シアル酸にそっくりの構造をしているため耐性株が出現しにくいと考えられていた。ノイラミニダーゼはシアル酸を切り離す酵素で、新しく合成されたウイルス粒子は自身の HA で感染細胞のシアル酸に結合しているため、その結合を切断し感染細胞から離れていく際に働く。この酵素活性を阻害するとウイルスの周囲の細胞への感染拡大が阻害される。臨床試験では耐性ウイルスの出現はほとんどなかったようだが、実際には耐性ウイルスの出現頻度は予想より高く、米国では 2006-2007 年の流行時に 0.7%だったタミフル耐性株の割合が、2008-2009

年の流行時には 98.5%にまで上昇した。米国以外でも同様の耐性株の出現が確認されている。これら耐性株のノイラミニダーゼに起こる変異はいくつか明らかにされているが、274 番目のヒスチジンがチロシンに変異するものが多かった。タミフル耐性株のノイラミニダーゼの立体構造が解析され、タミフルに耐性になった株でも、リレンザは依然として有効であることが立体構造からも証明された⁽²¹⁾。現在インフルエンザのパンデミックに備えてタミフルが各国で大量に備蓄されているが、耐性株の出現を念頭に置きリレンザのような他の抗ウイルス剤も合わせて備蓄することが望ましいとしている。

最後に、過去のパンデミックの例から今後の流行を予測できるのであろうか。1889～1892 年にかけてロンドンで発生したインフルエンザの流行は⁽²²⁾、1889 年暮れ～1890 年 3 月にかけての小流行で始まり、第 2 波が 1891 年の 4 月から 6 月にかけて、第 3 波が 1891 年 12 月～1892 年 3 月にかけて起こっている。また、コペンハーゲンでは、スペイン風邪の流行は 1918 年 7 月～8 月にかけておこった小流行の後、第 2 波が 10 月～11 月に大流行している。1957 年の米国でのアジア風邪の流行は、9 月下旬に第 1 波が襲い、その後 1959～60 年、62～63 年の 2 回の冬季に流行している。香港風邪も英国ウェールズ地方で 1968 年 3 月と、11 月から翌年にかけて 2 回の流行を引き起こしている。パンデミックの場合は流行にあまり季節性がないこと、過去の例ではインフルエンザパンデミックは 2 度、場合によっては 3 度の流行をもたらしている。今回の流行に関しては、スペイン風邪と同様に強毒化したウイルスによる第 2 波の流行が起こるのか、このまま夏の間も感染が続くのか、専門家でも予想はできない。世界的な監視体制の維持、抗ウイルス薬やワクチンの準備などが私たちができることであらうか。

参考文献

1. Nature news, Timeline: Swine flu, published online 29 April, 2009
2. Science, **324**: 1557-1561, 2009
3. Nature, **459**: 931-939, 2009
4. Science, **325**: 197-201, 2009
5. Nature, **459**: 1122-1125, 2009
6. Science, **325**: 481-483, 2009
7. Science, **325**: 484-487, 2009
8. Nature, **458**: 1082-1083, 2009

9. J. Exp. Med., **54**:373-385, 1931
10. Lancet, **222**: 66-68, 1933
11. Science, **275**: 1793-1796, 1997
12. Nature, **437**: 794-795, 2005
13. Science, **310**: 77-80, 2005
14. Nature, **445**: 319-323, 2007
15. Science, **293**: 1840-1842, 2001
16. Nature, **440**: 435-436, 2006
17. Nature, **444**: 378-382, 2006
18. Science, **315**: 655659, 2009
19. Nat. Struct. Biol., **16**: 265-273, 2009
20. Science, **324**: 246-251, 2009
21. Nature, **453**: 1258-1261, 2008
22. Science, **324**: 996-997, 2009

(名古屋大学理学部准教授、生命理学専攻)