

出國報告（出國類別：參加國際會議）

參加
「2013年國際流感會議」
心得報告

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：蔡懷德醫師(預防醫學辦公室)、陳秋美技正(疫情中心)、
楊季融助理研究員(研檢中心)

派赴國家：英國

出國期間：2013/9/16~21

報告日期：2013/11/15~21

摘 要

Influenza 2013 國際會議於 9/17~19 在牛津舉行。與會約 150 人，含各國獸醫、生技、政府等代表。

在禽流感病毒(H5N1, H7N9 等)抗體監測上，pseudotype-based neutralization 陸續被各研究團隊採用，可望為未來主流之一；另以重組蛋白(如類病毒顆粒)或重組病毒搭配基因修飾等技術產製流感疫苗，亦屬重點。在 H7N9 防疫上，從中國經驗及研究可知，77%之 H7N9 病人曾接觸活禽、關閉活禽市場有助減少新病例；此外，雞及鵝排毒量較高，可能是人類感染源之一；禽類 H7N9 採樣，應以口咽部優先。在防疫政策上，醫護人員對流感疫苗缺乏信心、及如何縮小民眾對流感的認知差距，都是挑戰；而用流感抗病毒藥劑時，應著重高危險群。

經此會可瞭解國際間流感監測、檢驗及防治之研究及作為。另促成本署與英國 The Pirbright Institute 研究機構之交流。

目次

壹、目的.....	5
貳、過程.....	5
一、會議行程.....	5
二、會議主辦單位.....	6
三、會議參與者.....	6
四、會議內容摘錄.....	6
(一) 疫情監測.....	6
Understanding the 2013 H7N9 avian influenza outbreak in poultry: field epidemiology and experimental pathogenesis studies	7
Drug susceptibility of swine influenza A viruses isolated in Germany	8
(二) 研究檢驗.....	8
The study of heterosubtypic neutralizing antibody responses against H5N1 influenza viruses in human subjects using a comparative serology approach	8
2009 H1N1 infection primes for immunological memory in human nasal-associated lymphoid tissue that offers cross-protective immunity to H1N1 and avian H5N1 viruses	9
Receptor binding properties of H7N9 viruses isolated from humans.....	9
Efficacy and immunogenicity of an insect cell-derived virus-like particle vaccine for the novel Chinese H7N9 influenza virus in mice	10
Mutations in hemagglutinin that affects receptor binding and pH stability increase replication of a PR8 influenza virus with H5 HA in the upper respiratory tract of ferrets and may contribute to transmissibility.....	11
The short stalk length of HPAI H5N1 influenza neuraminidase limits virus transmission in ferrets	11
Tmprss2 deficient mice are resistant to spreading and pathology after H1N1 influenza A virus infection	12
The Antiviral Potential of Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 (IFITM3) in Pigs and Bats	12
Refinement of the ferret model of influenza infection.....	13
(三) 防治策略.....	13
Clinical and public health challenges of influenza	13
What is the evidence that influenza vaccines are effective? Findings of the Cochrane Collaboration Systematic Reviews	14
參、心得與建議.....	21
肆、附錄.....	23
一、會議照片.....	23
2013/9/17~19 「2013 年國際流感會議」現場	23
2013/9/17~19 「2013 年國際流感會議」海報展示	23
2013/9/17~19 「2013 年國際流感會議」參加者交流	24
二、海報展示.....	25
Assessment of Influenza-associated Excess Mortality in Taiwan	25
Use of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza infections in Taiwan, 2010-2012	26
三、會議主題列表.....	27

表目次

Table 1. 會議行程(2013/9/16~9/21).....	5
Table 2. Numbers needed to vaccinate (NNV) with inactivated vaccine to prevent 1 case of influenza	15
Table 3. Study datasets by type of vaccine and outcomes (to the healthy adults, 18~65 y/o).....	17
Table 4: 會議演講主題.....	27
Table 5. 會議海報主題.....	29

圖目次

Figure 1. 會場概觀(中場休息時)	6
Figure 2. Professor David Swayne.....	7
Figure 3. Professor Maria Zambon	13
Figure 4. Professor Roger Thomas	14
Figure 5. 會場外觀	23
Figure 6. 會場外觀近照	23
Figure 7. 海報展示概況	24
Figure 8. Professor Maria Zambon 與本署同仁蔡筱芸	24
Figure 9. Ms Miriam Klausberger 與本署同仁楊季融等	25
Figure 10. 本署陳秋美及其海報	26
Figure 11. 本署蔡筱芸及其海報	27

壹、目的

流感病毒由於突變與重組頻繁，已成為跨物種的重大威脅。尤其是自中國大陸於今年(2013)3月底宣布 H7N9 疫情以來，我國於 4 月 3 日迅速成立 H7N9 流感中央流行疫情指揮中心，將 H7N9 流感列為第五類法定傳染病，並於 4 月 26 日確認我國首例境外移入 H7N9 流感確診個案。

此外，世界衛生組織預測 H7N9 流感，不排除可能在適應人類過程中，獲得有效人傳人的能力，故，今年秋冬季，各國仍須警戒，加強監測與整備。

9 月 17 日至 19 日，於英國舉辦之此國際流感會議中，各國流感防治相關專家學者，提出當前流感防治所需作為，並進行討論。我國亟需掌握國際間因應 H7N9 流感監測、檢驗與防治作為，以利日後推行業務及制定相關政策時參考。

藉由參加本次會議，以了解國際間因應 H7N9 流感監測、檢驗與防治作為，彙整相關資訊提供參考，並檢視我國 H7N9 流感防治政策與實務。

貳、過程

本次會議由英國牛津 LibPubMedia (由牛津大學科學家為主的團體)主辦，於 9/17~19，在 St. Hilda's College (Edward Boyle Auditorium, Jacqueline du Pré Music Building)舉行。與會者共約 150 人，來自世界各國。會中活動主要分兩大部分：口頭演講及海報展示。(會議當中，主辦單位不只一次明確提醒：為避免版權爭議，全會議不得錄音或錄影。)

會中演講及海報的主題類別，包含：

- 病毒分子生物及免疫學(Molecular virology and immunology)
- 疫苗、抗病毒藥物發展及治療策略(Antiviral drug development and treatment strategies, including vaccination)
- 宿主-病原交互作用-毒力及病原性(Host-pathogen interaction - virulence and pathogenicity)
- 流行病學及演化(Epidemiology and evolution)
- 數學模型(Mathematical models)
- 國家及國際監測與應變策略(National and international surveillance and contingency strategies)
- 病毒偵測及鑑定技術之進展(Advances in viral detection and identification technologies)

一、會議行程

Table 1. 會議行程(2013/9/16~9/21)

日期	地點	行程內容
9/16	台北→英國倫敦	路程
9/16	英國倫敦→牛津	路程
9/17	牛津	會議
9/18	牛津	會議
9/19	牛津	會議
9/20	牛津→倫敦	路程
9/21	倫敦→台北	路程

二、會議主辦單位

主辦單位為英國牛津 LibPubMedia，此單位由英國牛津的科學家組成，提供生物製藥、生物技術、學術及政府部門等相關領域一系列服務網絡，包括會議、研討會、活動之策劃及管理，諮詢及招聘等事宜。(主辦單位官網：<http://lpmhealthcare.com/index.htm>)。

三、會議參與者

該研討會亦曾於 2012 年假同地點辦理。今年參加人數約 150 人，由各國獸醫、生物技術、政府部門等不同領域之代表參與。



Figure 1. 會場概觀(中場休息時)

四、會議內容摘錄

三日的會議，形式上分為口頭研究發表及海報展示；以下針對疫情監測、研究檢驗及防治策略等主題，整理摘要如下[本署蔡筱芸技士(新興傳染病整備組)也同行，且已將報告匯入本文]：

(一) 疫情監測

在流感情監測上，除人類的監測外，禽畜等動物之監測，亦為重要一環；特別是鵝鴨及雞隻。另，關於禽類 H7N9 的監測採樣，應以咽喉拭子為優先，以提早檢測出病毒(後詳)。

在動物流感疫情監測上，以泰國為例：泰國於 2011 年 9 月至 2013 年 2 月，於該國 7 個省分、17 個養豬場，蒐集 1,252 個檢體，進行 ELISA 檢測，針對陽性檢體，再進行 HI 檢測。初步研究結果顯示，2011 年至 2012 年，養豬場所分離病毒，以 H1N1 (90%) 為主；2012 年至 2013 年，則以 H3N2 (58.3%) 為主要亞型；此外，流行病毒已有改變(reassortment)。泰國於 2010 年 5 月至 2013 年 3 月，於該國中部及北方，部分高密度自由放牧鴨隻地區，採集 3,044 件 1 個月至 1 歲之鴨隻咽喉及肛門拭子，發現約有 1.48% (45/3044) 的鴨隻，檢出 A 型流感陽性，且有多種分型。為提早警覺家禽病毒的改變，建議持續針對自由放牧的鴨隻，進行監測。本研討會口頭發表及海報展示中，亦有多篇針對豬、馬、雪貂、鼠等動物之流感監測相關研究報告。

在數理模式分析研究中，印尼研究者將推估之流感感染者及易感者的接觸率作為參數，加入模擬模型運算，結果顯示，此推估參數與流感感染人數，具正向線性相關。此外，韓國科學家建置一模擬工具 Sim Flu，係運用時間序列編碼的

核苷酸序列，預測流感病毒之變異性。Sim Flu 資料庫所有病毒序列(sequences)，均是自 Influenza Virus Resources at NCBI 收集而來。關於 Sim Flu，請參考 <http://lcbb.snu.ac.kr/simflu>。上述資訊可提供流感分析之參考。

另，相關摘錄如下—

Understanding the 2013 H7N9 avian influenza outbreak in poultry: field epidemiology and experimental pathogenesis studies



Figure 2. Professor David Swayne

講者: Professor David Swayne DVM MSC PhD

背景: *Laboratory Director, Southeast Poultry Research Laboratory, USDA/Agricultural Research Service, Georgia, USA*

2013 年春季，中國數個大城市區，陸續傳出人類感染禽源性 A 型流感(H7N9)的疫情。雖然不知病毒來自於何種養禽場，但活禽市場(live poultry market, LPM)系統確實成為病毒的放大器；尤其是在大城市裡的批發市場(wholesale markets)—77%的人類病例曾於發病前於零售活禽市場(retail live poultry markets)接觸過活禽；而在關閉活禽市場系統的大城市當中，則沒有再發現新的人類感染病例。目前還不知道農牧場或獸醫當中，是否還有人類病例。依據雞群靜脈接種病原性指數試驗(intravenous pathogenicity index test, IVPI test)，此病毒對雞群的病原性低。此外，採用從病患分離到之 H7N9 病毒，對於雞群、家鴨、家鵝、日本鵝、鴿子等進行病毒鼻內接種(intranasal inoculation)後，上述禽類也沒有發生臨床症狀。不過，確實有幾隻雞在高病毒量(high inoculum dose, 8 log₁₀)接種後死亡。鵝及雞群排毒(virus shedding)量及時間，都比鴨、鵝群來得高及長；而鴿子是最難被感染者。在有限的傳染試驗中，鵝可經由直接接觸，有效傳播病毒；而鴿子及鴨子則否。從口咽部拭子(oropharyngeal swabs)所採集到的病毒量，遠比從泄殖腔拭子(cloacal swabs)所採集者為高；故監測採樣應偏重於口咽部，此外，雞群及鵝高排毒量，可能是造成人類感染的來源之一。比起其他家禽(gallinaceous poultry)的排毒模式，鴨子[番鴨(Muscovy ducks)除外]和鵝的排毒期較短，病毒力價(titer)較低。鴿子則較難被感染，除非是以高病毒量、經鼻接種；因此，似乎不易於田野間發生感染。

此外，目前中國商業化養禽場的規模，以白羽肉雞為例，大約是每個禽場養 2 千至 20 萬隻；每 35~49 天可上市；若是黃羽肉雞，則約每個禽場養 1 千至 5 千隻；每 70~120 天可上市(通常是每 120 天)。年產總量約 105 億隻肉雞。這當中規模較小的養禽戶，為了達到最低成本，通常只用 2 個人來管理，而飼養的房舍，則呈高密度、短間距的工業結構；對雞隻頗為緊迫，更容易傳播疾病。

至於中國的活禽交易市場，雖然大致上有所謂的批發(wholesale)或零售(retail)市場，但活禽的移動狀態，卻是動態、而非固定的，供應鏈頗為複雜。根據當地專家與 OIE 訪察團(2013/4/25~5/1)非正式的談話內容，大部分禽類在批發市場只會停留約 1 天，但還是經常會有停留達到 3 天的情況；這就給了病毒大幅傳播繁衍的機會。雖然單一活禽在中國市場上，大概不會流通超過 7~10 天，但由於普遍並沒有生物安全的觀念，所以也沒有基於感染症控制，所進行的隔離或分區處置等做法；當時也沒有實施所謂的全進全出(all-in & all-out)作業。其中，病毒的繁衍擴大，最可能發生於批發市場，不管其來源是其他受感染的禽類，或者是被污染的環境(包含器物)。

活禽批發市場各攤位(booths)的禽類，來自不同的養禽場(poultry farms)，包含該城市所在省分以外的地方。以杭州最大的批發市場為例，就有 295 個活禽攤位；販售的禽類，包含雞、鵝、鴨、... (上海活禽市場曾因為 H5N1 疫情，自 2004 年禁販鴨子)等等；這些禽類從各地被集中在此，進行交易。在稍大型的活禽市場，每天可以有高達 8 萬隻的禽類在此集結及交易；有些批發市場則每天 24 小時都在進行交易。在不同的攤商交易之後，再被轉到零售市場或餐廳去販售。光是上海一地，就有 3 個活禽批發市場，供應 461 個禽類零售市場。在上海，80%的禽類都是來自其他省份。此外，批發市場與批發市場之間，或者養禽場與零售商之間，還是有著禽類的交易存在。

到了零售市場，環繞活禽周圍的商品，可能有各種的蔬菜、水果、魚類、蝦蟹類、鰻魚、豬肉、青蛙...等。部份零售市場的環境衛生不佳。從當地現場觀察中，氣流可以從商家的後部空間，流動到消費者取走禽類屠體的前部位置。零售商就在攤位上宰殺活禽、淨膛(eviscerated)、脫毛(de-feathered; 使用離心機)；這些程序都可以產生氣霧(aerosols)。這樣的環境，會讓消費者暴露於屠宰過程所產生氣霧的風險。

關閉活禽市場之後，人類感染 H7N9 的病例數呈現大幅下降，如：上海市關閉活禽市場後的 1 個潛伏期(當時估計約 5~7 天)，沒有再發現人類病例。

Drug susceptibility of swine influenza A viruses isolated in Germany

此篇為德國豬流感的抗藥性監測調查，德國豬隻流行病毒型別為 H1N1、H1N2 及 H3N2，因 A 型流感病毒易發生重組，偶爾出現豬、人、禽重組的 A 型流感病毒散發流行；例如，2009 年的 H1N1 流感大流行病毒，主要是由豬流感病毒提供的基因組成的，包括抗病毒藥劑作用的 NA 蛋白部位。

由於豬流感病毒可能與人流感病毒發生重組，豬的流感抗藥株，可能會影響到人類，因此監測豬流感病毒的抗藥性是很重要的。

針對 2003 年至 2010 年出現流感症狀的豬隻所採集分離到的 303 株豬流感病毒(包括 103 株 H3N2、63 株 H1N2、137 株 H1N1)，利用 MDCK 細胞培養，做藥物(amantadine、oseltamivir 及 zanamivir)敏感性試驗以及基因型比對(genotyping)，並取 1981 年至 2003 年分離到的豬流感病毒作為對照，監測結果發現：豬流感病毒對 M2 類抗病毒藥劑，皆有抗藥性，而對於 NI 類藥劑，8/141 的 H1N1、5/62 的 H1N2，有出現抗藥性。

該研究還有做其他動物實驗：將老鼠及豬隻感染流感病毒，再給予抗病毒藥劑，發現豬隻較老鼠的治療效果好。

整體來說，比起 M 基因的抗藥性突變，NA 基因的抗藥性目前尚未造成威脅，未來仍應需持續作豬流感病毒的抗藥性監測。

(二) 研究檢驗

相關摘錄如下--

The study of heterosubtypic neutralizing antibody responses against H5N1 influenza viruses in human subjects using a comparative serology approach

本研究為英國 Kent 大學研究團隊報導，利用可表現流感病毒 HA 以及 NA 表面蛋白的 lentivirus pseudotype 作為工具，進行中和試驗(pseudotype based neutralization assay, PPN)，並結合傳統紅血球凝集抑制試驗(hemagglutination inhibition test)，共同偵測人類血清中 H5N1 流感病毒抗體，以瞭解研究族群之

H5N1 病毒血清抗體盛行率。

該研究所分析的血清檢體，為 1992 至 2007 年間，取自於義大利民眾；且這些民眾先前利用 serial radial hemolysis (SRH)方法，可偵測其體內 H5N1 病毒陽性抗體反應。經由進一步的分析結果顯示，pseudotype based neutralization assay 可有效偵測對流感病毒具 cross-reactive 效用之抗體，因這類抗體的抗原結合位置，位於流感病毒 HA 蛋白之 HA2 次單元(HA2 stalk)，故無法被紅血球凝集抑制試驗所偵測。

這也表示，不同血清學方法所能偵測到的抗體，並不相同；因此，未來在進行流感相關血清學監測分析時，應同時結合多種檢測法，再綜合研判結果。

此研究成果目前尚未發表，惟此研究團隊先前已於國際期刊，發表多篇有關於應用 pseudotype based neutralization assay 偵測禽流感病毒抗體的相關成果。使用 pseudotype 的優點，包括其在細胞內不具感染性，可於 BSL-2 的實驗室環境操作，因此可免除以中和試驗或紅血球凝集抑制試驗時，需於 BSL-3 實驗室操作 RG-3 等級禽流感病毒(例如 H5N1 病毒)所需設備規範，也較容易被一般實驗室採用；另，此方法先前已被報導其偵測保護抗體(neutralizing antibody)的靈敏度，較傳統中和試驗為高，對於效價較低的 cross-reactive 抗體，具有較好的偵測能力。

2009 H1N1 infection primes for immunological memory in human nasal-associated lymphoid tissue that offers cross-protective immunity to H1N1 and avian H5N1 viruses

本研究為英國 Liverpool 大學研究團隊報導，當人類(尤其是小孩及成年人)感染 2009 年 H1N1pdm09 流感病毒後，其鼻咽淋巴組織(nasal-associated lymphoid tissue, NALT)所產生的記憶 B 細胞(memory B cell)，後續可辨認季節性流感 H1N1pdm09、早期 H1N1、以及高病原性 H5N1 病毒之再度刺激，進而產生具 cross-reactive 作用之 IgG 抗體。

經由這種刺激模式所產生的 cross-reactive 抗體，利用 ELISpot assay 以及 pseudotype based neutralization assay 等方法，顯示可中和 1918 年 H1N1、2009 年以前之早期 H1N1 以及高病原性 H5N1 病毒。相關的研究成果，已於 2013 年 3 月，發表於國際期刊 Journal of Virology。

Cross-reactive 抗體的產生，一直以來都是流感疫苗相關研發的重點方向；此類抗體除了可辨認自身抗原(homologous antigen)之外，亦被證明可辨認相同亞型但不同演化群或不同亞型(heterosubtypic)之流感病毒。在 2009 年 H1N1pdm09 病毒大流行之初，已有研究報導指出，65 歲以上之老年人較不易感染；推測其原因，可能因他們曾受到 1918 年 H1N1 病毒之感染，當再次被 H1N1pdm09 病毒感染後，其體內之記憶 B 細胞，可產生針對 H1N1pdm09 病毒之 cross-reactive 抗體，使這些曾受過感染之老年人，對 H1N1pdm09 病毒較具抵抗力。

本次的研究成果點出：人類鼻咽淋巴組織的記憶 B 細胞，可藉由流感病毒自然感染的刺激後，產生具 cross-reactive 效用之中和抗體，進而提供個體後續抵抗多種流感病毒感染之保護力。這些發現除了點出這些淋巴組織的重要性之外，此種個體免疫的刺激方式，將有助於未來研發可刺激此類 cross-reactive 抗體產生之新興流感疫苗，以達所謂“universal vaccine”的概念。

Receptor binding properties of H7N9 viruses isolated from humans

本研究為英國 MRC National Institute for Medical Research 研究團隊報導，有

關 2013 年人類 H7N9 流感病毒受體結合(receptor binding)特徵之相關成果；該研究成果指出，此新興 H7N9 病毒，對於人類細胞的結合力，已較一般禽流感病毒為高；這些發現也因極具重要性，已發表於 2013 年 7 月份之 Nature 期刊。

流感病毒感染其宿主的第一步驟，為與宿主細胞結合(attachment)，此步驟是以病毒的 hemagglutinin (HA)表面糖蛋白與宿主細胞的受體結合，而此種病毒與宿主細胞的結合趨勢，也決定該病毒是否容易感染某特定宿主之特異性。

流感病毒的受體為多糖結構，其組成包含幾個主要糖單元；包括唾液酸(sialic acid)、半乳糖(galactose)以及 N-乙醯葡萄糖胺(N-acetylglucosamine)等。這些流感病毒受體，在人類與禽鳥類的結構並不相同，前者為唾液酸以 α 2, 6 形式與半乳糖鍵結；後者則是兩個糖單元，利用 α 2, 3 鍵結形式結合。因此，野生型的禽流感病毒，往往因受體形式的不同，不容易直接感染人類。

隨著流感病毒持續演化，其可能演化出對人類受體較具親和力的表面 HA 蛋白。故，受體結合的趨勢分析，一直是禽流感病毒是否會演變成容易人傳人，進而造成大流行的一項重要指標；尤其是當新興禽流感病毒陸續感染人類時，此趨勢可作為疫情風險評估的參考依據。

本研究藉由分析人類 H7N9 病毒 HA 蛋白結構，並進行其與人類受體結合之演算分析(modeling)後顯示，該蛋白對人類 α 2, 6 受體以及禽類 α 2, 3 受體，皆有親和力，且 α 2, 3 之鍵結 avidity 較 α 2, 6 為高。病毒具 α 2, 6 受體的結合力，可能歸因於 HA 蛋白已具有 Q226L 以及 G186V 之胺基酸突變，而 α 2, 3 受體的結合，亦代表人類 H7N9 病毒仍保有禽流感病毒之特性。此雙重受體結合趨勢，並不不利病毒完全演化成具人傳人能力之表現型。因此，人類 H7N9 病毒是否可持續藉由突變轉變為具人傳人之能力，需持續收集病毒，並分析病毒蛋白序列及其他特性，長期的監測病毒也相形重要。

Efficacy and immunogenicity of an insect cell-derived virus-like particle vaccine for the novel Chinese H7N9 influenza virus in mice

本研究為奧地利 Natural Resources and Life Sciences 大學報導，他們利用昆蟲細胞產生類病毒顆粒(virus-like particle)，作為 H7N9 流感疫苗抗原，並以小鼠做為動物模式，分析此疫苗在其體內之免疫原性(immunogenicity)以及保護效力等相關成果。

本研究利用帶有人類 H7N9 流感病毒(A/Shanghai/1/2013)表面蛋白 HA 以及 H3N2 病毒結構蛋白 M1 DNA 序列之表現質體，先以重組病毒技術，組裝成棒狀病毒(baculovirus)，後續再以 baculovirus 感染昆蟲細胞，使細胞可同時表現此兩種病毒蛋白，並包裝成一個結構類似流感病毒的類病毒顆粒。

當以經由大量表現及純化後的類病毒顆粒作為抗原，免疫 BALB/c 小鼠後，抽取小鼠血清，以酵素免疫分析法(ELISA)以及紅血球凝集抑制試驗，分析該血清與各種 H7 病毒之結合能力，以探討經抗原刺激所產生的抗體，辨認不同病毒的能力；此外，研究團隊亦以小鼠攻毒(challenge)方式，評估疫苗免疫後小鼠對人類 H7N9 流感病毒感染之保護力。結果顯示，此類病毒顆粒疫苗，可有效於小鼠體內，產生具 H7N9 病毒特異性之抗體，因此可做為未來研發 H7N9 流感病毒疫苗之一項重要工具。

以類病毒顆粒作為疫苗，是近年來疫苗相關研究的熱門項目，它的優點在於不具感染力；對於某些生物安全第三等級之病原體，例如高病原性 H5N1 流感病毒來說，可免去製作全病毒(whole virus vaccine)，或是裂解型疫苗(split virus vaccine)時，所需之去活化步驟；也不需於第三級等級實驗室操作，可方便一般

實驗室應用。

類病毒顆粒的另一項優點為，其 HA 蛋白表現於顆粒表面時，經研究證實可產生比野生株病毒較多之蛋白單位，因此用作疫苗時，可能較傳統 HA 蛋白類次單元疫苗(subunit vaccine)，具有較佳的免疫原性。

以類病毒顆粒為基礎的抗原，將會是未來新興疫苗產業的一項重要利基。

Mutations in hemagglutinin that affects receptor binding and pH stability increase replication of a PR8 influenza virus with H5 HA in the upper respiratory tract of ferrets and may contribute to transmissibility

本研究為英國 Imperial College 研究團隊報導，利用可改變 H5N1 流感病毒 HA 表面蛋白與宿主細胞受體專一性，可降低病毒與宿主細胞膜融合 pH 之胺基酸突變，進而增進 H5N1 流感病毒於雪貂上呼吸道之複製，以及後續傳播至接觸雪貂等能力。

此研究團隊有鑑於製備傳統去活化裂解型 H5N1 流感病毒時，往往需要大量雞胚蛋增殖病毒，製備好之疫苗也因免疫原性(immunogenicity)較差，常需要多劑施打，以獲得較高效價的保護抗體；且減毒型 H5N1 流感疫苗，亦因其表面 HA 蛋白與人類上呼吸道 α 2, 6 類細胞受體結合的能力差，導致病毒無法有效於接受疫苗接種之個體複製；另，若因此而改變 HA 受體結合能力之減毒疫苗，亦無法有效產生可中和原型(homologous) H5N1 病毒能力。

因此，該團隊利用重組病毒製備平台，找出可有效增進 H5N1 病毒於人類上呼吸道增殖複製之突變，並期望這些突變，未來可應用於減毒 H5N1 流感疫苗之製備，以增進疫苗的實用性。

研究團隊之結果顯示，經由重組過後且具有某些 HA 表面蛋白突變，包括 H24Q、T160A、Q226L 及 228S 之 H5N1 病毒，可有效於雪貂上呼吸道複製，並可傳播至其密切接觸的雪貂；此外，受此重組病毒感染雪貂之血清，可中和帶有原型或其他演化群 H5N1 病毒 HA 蛋白之 lentivirus pseudotype，表示血清中存在具有保護力之中和抗體。

此發現若可進一步應用至減毒型 H5N1 流感疫苗之製備，應可改善目前所遇疫苗低免疫原性；或雖可改善免疫原性、但改良過後之疫苗卻無法產生具保護力中和抗體等瓶頸。本研究結果已發表於 2013 年 3 月 Journal of General Virology 期刊。

The short stalk length of HPAI H5N1 influenza neuraminidase limits virus transmission in ferrets

本研究為英國 Imperial College 研究團隊報導，流感病毒 NA 表面蛋白 stalk 區域的長度，可影響病毒於雪貂間的傳播能力，以及與病毒感染力及宿主適應性等特徵。

流感病毒，尤其是 H5N1 禽流感病毒，對人類的傳播能力，一直是病毒是否會造成大流行的重要指標。藉由先前的研究成果，目前已知流感病毒的 HA 以及 PB2 蛋白為主要影響病毒傳播力的主因：前者可影響病毒與宿主細胞受體的親和力、後者則影響病毒於宿主細胞內複製的偏好溫度。

例如，H5N1 病毒 HA 蛋白的 Q226L 胺基酸突變，已陸續被報導可增強病毒於雪貂間以飛沫(aerosol)傳播的能力；另，PB2 蛋白的 E627K 胺基酸突變，則被報導可使病毒於更低溫的環境(例如 33 度 C)複製。

本研究利用重組病毒製備技術，以 2009 年 H1N1pdm09 病毒作為基礎，建

構出一株具有較短(具 20 個胺基酸刪除)H5N1 病毒 NA 蛋白 stalk 區域的重組 H1N1 病毒，再以此病毒，分析其於雪貂間透過飛沫的傳播力、哺乳類動物細胞的複製力、NA 蛋白的酵素活性、受宿主上皮細胞黏膜抑制以及複製過後形成聚集(aggregation)的情形等，進而評估 NA 蛋白 stalk 區域的長度，對於病毒適應哺乳類宿主的影響。

結果顯示，該重組病毒無法於雪貂間以飛沫方式傳播；以人類上呼吸道上皮細胞(HNE)培養此病毒後，病毒的增殖，與具有較長 NA stalk 區域的病毒相比，明顯受到抑制。此外，該重組病毒，亦較容易被人類細胞所分泌的黏液(mucus)抑制，使病毒的感染力顯降低。

先前的研究亦指出，具有較短 NA stalk 區域的禽流感病毒，屬較適應於禽鳥類的表現型，因此本研究結果指出一個重要現象：一個具有良好感染力及人類宿主適應力的禽流感病毒，較可能藉由持續的基因重組(reassortment)，獲得較長的 NA stalk，並配合先天已存在於 HA 及 PB2 蛋白的胺基酸突變，以獲取其造成人傳人的能力。

如何有效控制禽流感病毒於不同宿主間的交互感染，將是控制疫情，或是避免新興禽流感病毒產生的最有效方法。

Tmprss2 deficient mice are resistant to spreading and pathology after H1N1 influenza A virus infection

防治流感時的威脅之一在於，原本能夠治療流感的抗病毒藥劑，發生病毒的抗藥性。研究者期望能多發現宿主細胞與病毒複製間的作用機制，找到具研發流感抗病毒藥劑標的物潛力的因子。

已知流感病毒能利用病毒表面的 HA 蛋白與宿主細胞表面結合，因此 HA 可能是流感抗病毒藥劑作用的目標之一。研究發現宿主呼吸道上皮細胞表面的 Tmprss2 蛋白，可切割及活化流感病毒 HA 蛋白；因此於動物實驗，將老鼠之 Tmprss2 基因刪除，再將此基因缺陷的老鼠，感染 H1N1 流感病毒(包括 2009 年大流行株)後，發現基因缺陷鼠，可免於體重下降及死亡；另於肺部病理學特徵、病毒傳播力，也有減輕現象；該老鼠無法表現出令病毒 HA 活化的蛋白。

因此，可利用 Tmprss2 蛋白的特性，研發新的抗病毒藥劑。不過，此法不能減緩 H7N7 流感病毒之傳播，因為 H7N7 所親合的表面蛋白，為 furin。

The Antiviral Potential of Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 (IFITM3) in Pigs and Bats

研究發現 Interferon-Induced Transmembrane Protein (IFITM)此蛋白家族，因為可改變接合接受位，而可阻止病毒進入宿主細胞複製；此被認為是一種抗病毒藥劑因子。

之前的研究者證實，人類及老鼠帶有的 IFITM3 基因，成功扮演抑制流感病毒複製的角色，可影響宿主的罹病率與死亡率。例如：分析流感患者時，有的人症狀嚴重(具較多 minor IFITM3 基因)、有的人症狀輕微；該基因缺陷老鼠即使感染低致病性的流感病毒，也會出現嚴重症狀，並且在流感/流感大流行住院患者身上有發現存在較多的 IFITM3 對偶基因(當 IFITM3 數量多時，病毒在肺部的散佈便受阻，而當 IFITM3 數量較低，病毒易複製與散佈，進而引發較嚴重的症狀)。

本研究主要想了解 IFITM3 蛋白是否也存在於豬(重要流感宿主)及蝙蝠(最近被發現帶有流感病毒)身上，利用 rapid amplification of cDNA ends 的方式，增幅豬及蝙蝠細胞株的 IFITM3 基因，此細胞株並與流感病毒進行試驗，經體外試驗

發現可以抑制病毒進入細胞。下一步研究者將實地調查豬隻及蝙蝠的 IFITM3 基因表現量。利用此 IFITM3 研究結果也有助研發新的流感抗病毒藥劑，及了解不同物種的致病機制。

Refinement of the ferret model of influenza infection

由於雪貂是模擬人類流感感染最佳的動物實驗模型，其跟人類一樣，於呼吸道有類似的流感病毒接受器分布，故廣泛被用於研發新疫苗或藥物之臨床試驗前期，或傳播模式之研究中。

本研究目的，是為精進雪貂動物模型。通常動物實驗會施予較高劑量($10^5\sim 10^6$ pfu)的病毒量，而引發動物體內較強的初始免疫反應，致使可歸功於疫苗或藥物的效用被減少，但事實上，人類自然感染所需劑量，可能不到 5 pfu 病毒量。

本研究嘗試提供不同方式，來精進雪貂動物實驗模型、找出最佳感染劑量，以提升實驗敏感度。使用的病毒株為 2009 年的 H1N1 流感大流行病毒，並分組接種高低劑量不等之病毒量，觀察病程、病毒於各器官檢出量、抗體、抗病毒藥劑效益等。

結果發現：以較低的病毒劑量感染雪貂，在 100 pfu 病毒感染劑量下，即可看出 Oseltamivir 降低 virus shedding 的效果。在傳播模式方面，則以較接近自染感染之飛沫感染模式及鼻腔內感染模式做比較，發現雪貂除了可以施予接種感染外，也可被其他已染病雪貂，經飛沫傳染。

(三) 防治策略

儘管各國研究流感已有 30 餘年，且有豐富的防疫經驗，但仍無法明確預測個體及群體感染流感的嚴重性；雖然有多數的研究成果可以幫助我們理解感染的細胞生物學，但對於流感的治療及提升醫療人員接種季節流感疫苗，以保護個體及病人等，仍少有介入措施。2009 年爆發 H1N1 流感大流行，這有助於提醒我們，仍應致力於瞭解、預測及防治流感，此外，臨床及公衛人員未來挑戰的重點，將是對更前瞻性的流感防治及縮短民眾認知差距。

相關摘錄如下--

Clinical and public health challenges of influenza



Figure 3. Professor Maria Zambon

講者: *Professor Maria Zambon BSc BM BCh PhD FRCPath FMedSci*

背景: *Director, Reference Microbiology Services, Microbiology Services Division: Colindale, UK Public Health England, London, UK*

這位來自英國 HPE 的講者提到：即使我們有能力做病毒培養、基因定序等，對於流感，仍存在太多未知數。例如，在不同族群造成的致病機制不明確、為何造成死亡、無法預測疾病嚴重度、...等。並簡介英國 2009 年 H1N1 流感防治經驗，提到在 2009 年 3 月，墨西哥通報第一例病例後的一個月，英國也開始出現病例；英國 HPA 提出的防治手段，包括暑假關閉學校、多管道監測方式。並分項檢討哪些部分已經做好、哪些還可以做得更好、哪些是需要改進的。當時英國也成立應變中心 (containment flu response centers & EOC)。而新型流感疫苗在 2009 年 9 月 30 日，被歐盟核准使用。

在流感防治困難點方面，講者認為醫護人員的疫苗接種率(40.3%)不高；然

而，因為該類對象接種疫苗與否很重要，除了保護自己之外，還能保護受照護者，避免院內感染；但是，還是有很多醫護人員，對流感疫苗沒有信心。經過了 2009 年 H1N1 大流行，全球更致力於研究廣效疫苗(universal vaccine)。

而流感抗病毒藥劑用藥策略，則應是用於高危險群，而非對於全部病患皆用藥；比較日本的抗病毒藥劑使用率，大概是 95%；而英國大約 84%。英國抗病毒藥劑儲備量約 80% 人口數。

講者另還介紹了 2013 年 9 月出版的新書: *Textbook of Influenza* 第二版。

What is the evidence that influenza vaccines are effective? Findings of the Cochrane Collaboration Systematic Reviews



Figure 4. Professor Roger Thomas

講者: Dr Roger Thomas

背景: *Professor of Family Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada*

流感疫苗是流感防治策略中，相當重要的一環；一般認為，流感疫苗的保護力，因年齡或身體狀況不同而異，平均約可達 30~80%，對健康的成年人則有 70~90% 的保護效果。對於老年人，流

感疫苗可減少 50~60% 的嚴重性及併發症，並可減少 80% 之死亡率。

考科藍合作組織系統性文獻回顧(Cochrane Collaboration systematic review) 當中，已呈現流感疫苗對於不同族群的保護效益(effectiveness)。

這些估計背後的證據為何？大規模接種之下，可以獲得多大的效益？自 1999 以來，一直都有相關的臨床試驗，以及系統性的分析報告；不過愈是到近幾年，分析的方式才愈來愈完整。

目前的流感疫苗，可以分成 4 大類—

1. Whole virion inactivated vaccines (complete viruses, 'killed' or inactivated, so they are not infectious but retain their strain-specific antigenic properties), 全病毒不活化疫苗，含完整病毒抗原性，但對於兒童的副作用較大；
2. Subunit inactivated vaccines (only influenza surface antigens H and N), 成分疫苗或純化疫苗，主要含血球凝集素(HA)與神經胺酸酵素(NA)，但仍有少數的病毒內部蛋白(如: 核蛋白)，副作用更少；
3. Split virion inactivated vaccines (viral structure broken up by disrupting agent. Contain both surface and internal antigens), 裂解病毒疫苗，含部分表面及內部抗原的疫苗，副作用較少，目前市面上所使用者，幾乎都是此類；
4. Live attenuated (cold-adapted vaccines, administered intranasally as live virus in vaccine can only multiply in the cooler nasal passages), 活性減毒疫苗。

目前流感疫苗的主流，還是不活化疫苗(就是 split virion inactivated vaccines)。

為了分別對於不同的族群，探討流感疫苗的保護力，Dr. Roger Thomas 從 Cochrane Collaboration systematic reviews 報告當中，取用了關於以下族群的資訊來說明--(1)成人(Healthy adults, 18~65 y/o), (2)老人(Adults \geq 65 y/o¹), (3)兒

¹ 通常視 65 歲以上為老人；但其實由於許多國家有延長工作年齡的趨勢，再者，不同研究的對

童(Children, 2~18 y/o²), (4)安養中心照護者(Health care workers to prevent influenza in residents they care for in nursing homes)。其中，所參考的系統分析報告，為以下幾篇—

1. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in **healthy adults**. The Cochrane database of systematic reviews 2010:CD001269.
2. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in **the elderly**. The Cochrane database of systematic reviews 2010:CD004876.
3. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in **healthy children**. The Cochrane database of systematic reviews 2012;8:CD004879.
4. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for **healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions**. The Cochrane database of systematic reviews 2013;7:CD005187.

得到的結論是：不活化流感疫苗的保護效果，會因為疫苗株與社區流行株的差異性，以及接種對象的年齡層，而有所不同。例如：如果疫苗株符合社區流行株，則須接種 33 位成人，才能避免發生 1 個成人感染流感；但就 2~6 歲的兒童而言，只要接種 7 個兒童，就能避免發生 1 個兒童感染流感。不過，如果疫苗株不符合社區流行株，則須接種 100 位成人，才能避免發生 1 個成人感染流感；同理，須接種 28 個兒童，才能避免發生 1 個兒童感染流感。(如下表)

Table 2. Numbers needed to vaccinate (NNV) with inactivated vaccine to prevent 1 case of influenza

	Healthy adults, 18-65	Children, 2-6 years
Vaccine matching circulating strain	33	7
Vaccine not matching circulating strain	100	28

就**兒童**的部分而言：根據 17 個 RCTs，對於 6 歲以下的兒童，若使用活性減毒流感疫苗，則每接種 6 個兒童，可以預防發生 1 個流感案例。但並無小於 2 歲兒童的相關資料。

就**健康成人**的部分而言：從 40 個臨床試驗當中發現，如果疫苗株與流行株不符合或不太符合，則接種疫苗組發生流感的機會是 1%，而未接種疫苗組為 2% (風險差, risk difference, RD= 1%, 95% CI 0~3%)。若社區中的流感病毒流行率高、而流感疫苗株與流行株相符合的話，則接種疫苗組發生流感症狀的機會是 1%，而未接種疫苗組為 4% (RD= 3%, 95% CI 2~5%)。流感疫苗對於住院率、流感併發症等，並無影響；但可縮短因病休假日數。從 8 件 non-RCTs 對於疫苗相關嚴重傷害的研究顯示，接種流感疫苗，與每接種 100 萬次疫苗所增加的 1.6 件多發性神經炎(Guillain-Barre Syndrome)有關。

就**老人(≥65 歲)**的部分而言：5 件 RCTs 當中有 3 件，經過統合分析(meta-analysis)後顯示，接種流感疫苗對於降低流感病案，略有益處。這些試驗對於偵測併發症差異的檢定效力不足。相關的 Non-RCTs 則有很高的機會會產生偏誤(bias)。

象也略有差異；因此，後面有些地方，會各別標註所收錄資料的年齡層。

² 18 歲以下經常被視為兒少的範圍，但 2 歲以下的資料極少、許多試驗也只討論到 16 歲以下；所以後面有些地方，會各別標註所收錄資料的年齡層。

就於長照機構照顧老人(≥60 歲)的照護者而言: 從 3 個 RCTs 發現, 流感疫苗對於流感(經實驗室確診)、下呼吸道感染、因呼吸道/心血管疾病之住院率、或因肺炎而死亡等情況, 並沒有證據說明, 確實具有保護效力。

就經由物理性介入措施(physical interventions)以降低呼吸道病毒傳播而言: 經由 RCTs 發現, 洗手與關於洗手的教育訓練, 對於降低病毒傳播, 是有效的; 特別是當照護小於 2 歲以下的兒童時。從病例-對照試驗(case-control studies)的結果則顯示, 屏障及隔離等等處置(barrier and isolation methods)也有效。

各部細節如下--

流感疫苗對於成人(Healthy adults, 18~65 y/o)的保護效果

為了瞭解--

1. efficacy as the capacity of the vaccines to prevent influenza A or B and its complications;
2. effectiveness as the capacity of the vaccines to prevent influenza-like illness and its consequences; and
3. harm as any harmful event potentially associated with exposure to influenza vaccines

因此, Jefferson T 等人, 於 2010 年, 從 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, 2010, issue 2), MEDLINE (1966 年 1 月~2010 年 6 月)及 EMBASE (1990~2010 年 6 月)等資料庫中, 蒐集相關的報告書目資料, 選取隨機對照試驗(Randomised controlled trials, RCTs)或準隨機對照試驗(quasi-RCTs), 來評估流感疫苗在成人(16~65 歲)方面, 對抗流感的效應--比較接種流感疫苗後, 與接種安慰劑或沒接種流感疫苗之後的差異。嚴重及罕見的疫苗所致傷害, 也被列入考量。

選錄研究的標準是: Randomised controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs comparing influenza vaccines with placebo or no intervention in naturally-occurring influenza in healthy individuals aged 16 to 65 years; 其中包含評估嚴重及罕見傷害的比較性研究。作者群排除了 92 份報告後, 最後收錄了 50 份報告(study reports), 含括 25 個子研究(sub-studies, 內含不同的 datasets)、超過 7 萬人的資料。

其中涉及的疫苗類型有 3 類, 包括去活化注射型(inactivated parenteral)(共收錄了 16 個 datasets), 活性減毒氣霧型(live attenuated aerosol)(7 datasets), 以及去活化氣霧型(inactivated aerosol)(2 datasets); 過程中, 是先依照這 3 類不同的疫苗, 去分別分析其對應的試驗結果(Analysis 01, 02, 03)。

被比較的結果性指標有:

1. 流感病案[Cases of influenza (defined on the basis of a specific list of symptoms and/or signs backed up by laboratory confirmation of infection with influenza A or B viruses)]
2. 類流感病案[Cases of ILI (clinically defined on the basis of a specific list of symptoms and/or signs)]
3. 住院(Hospital admissions)
4. 併發症(Complications)
5. 工作日數損失(Working days lost)
6. 局部傷害(Local harms)
7. 全身傷害(Systemic harms)
8. 嚴重/罕見傷害(Severe/rare harms)

Table 3. Study datasets by type of vaccine and outcomes (to the healthy adults, 18~65 y/o)

Vaccine type	Efficacy only	Efficacy and safety	Safety only	Total
Inactivated parenteral	16	7	9	32
Live aerosol	7	3	9	19
Inactivated aerosol	2	2	2	6
Total	25	12	20	57

分析方法：疫苗效力(efficacy, 對抗流感的效果)以及效益(effectiveness, 對抗類流感的效果, effects)的估計，以風險比(risk ratios, RR)來表達；疫苗主要表現的估計，以 95% 信賴區間(95% confidence intervals, CIs)下的風險差(risk difference, RD)來表達。若達到統計上的顯著差異，絕對疫苗效力(absolute vaccine efficacy, VE)，會以 $VE = 1 - RR$ 公式內的百分比數值來表達。對於疫苗所致的併發症、住院和其他傷害，也採用類似的分析。

結果：如果疫苗株符合社區流行株，而且病毒為高度流行，則，沒有接種流感疫苗者，因流感而發病的比例是 4%，而接種疫苗者發病比例為 1% (RD 3%, 95% confidence interval, CI 2~5%)；但如果疫苗株幾乎不符合社區流行株，則前述未接種者與接種者的發病比例，各為 2% 和 1% (RD 1, 95% CI 0~3%)。這些都具統計上的顯著差異。不過，接種流感疫苗之後，對於減少流感的症狀，或因流感而請假的時間，影響不大；而且對於減少住院率、或併發症(如：肺炎)的比率、傳播率方面，並無明確的影響。不活化疫苗可能造成接種部位的傷害，且在多發性神經炎(Guillain-Barre Syndrome, GBS)的發生率方面，每 100 萬次接種後，估計會增加 1.6 個案件。疫苗所致傷害的證據仍有限。

到底，流感疫苗對於預防健康成人罹患流感的效果如何？

會造成流感或類流感症狀(發燒、頭痛、肌肉痠痛、咳嗽及流鼻水等)的病毒，超過 200 種。若未經實驗室診斷，醫師們也無法區分原因。而不論是流感或類流感，急性發病期都可能延續數天，也都可能但很罕見會造成死亡或嚴重的併發症。即使流感疫苗能對抗 A 型及 B 型流感，但這兩型流感，約只佔社區所有流行中病毒的 10%。

世衛組織(WHO)每一年都會對於下一個流感季節，做出流感疫苗株的建議。

作者審閱了所有相關的試驗，比較了接種過流感疫苗的人群和未接種的人群，綜整的結果是：在理想的情況下(疫苗株與社區流行株相符)，對於健康成人 [Number Needed to Treat (NNT)]，每接種 33 人，可避免 1 人因罹患流感發病。一般情況下(疫苗株與流行株部份符合)，每接種 100 人，可避免 1 人因罹患流感發病。

疫苗對於因病住院或工時損失並無影響，但每 100 萬次的接種，會造成 1 件多發性神經炎(Guillain-Barré syndrome, 會導致麻痺的神經疾病)。36 個試驗中，有 15 個是由疫苗公司所資助，另有 4 個未宣告資金來源。由於疫苗公司所贊助的流感疫苗試驗結果報告，可能會有利於其產品，因此，上述結果可能是偏於樂觀的評估；此外，部分證據來自於流行株與疫苗株相符的理想狀態，且收錄到的疫苗致害證據資料筆數有限。

由於台灣所使用的流感疫苗，屬於不活化注射型疫苗(Inactivated parenteral

vaccines)；因此，我們再看看相關的分析結果(Analysis 01)——

當疫苗株與 WHO 所建議及社區流行毒株相符時，不活化注射型疫苗對抗類流感症狀(ILI symptoms)的效力為 30% (95% CI 17~41%)；但若不確定毒株相符與否，則對抗類流感症狀的效力不明顯(以 risk ratio，風險比，RR 來表達的話)(RR 0.93, 95% CI 0.79~1.09)。

而當疫苗株與 WHO 所建議及社區流行毒株相符時，不活化注射型疫苗對抗流感症狀(influenza symptoms)的效力為 73% (54~84%)；但若病毒株不相符，則效力降低至 44% (95% CI 23~59%)。

另一種表達疫苗效力的方法是風險差(risk difference, RD)。

沒接種不活化注射型疫苗者，發生類流感症狀(ILI symptoms)的百分比為 30%；而接種者則為 24%。這等於是說：未接種的受試者當中，70%不會發生類流感症狀；而接種者則有 76%不會發生類流感症狀(接種效益, effectiveness)。

當疫苗株與社區流行毒株相符、且社區毒株呈現較高度的流行時，未接種者當中有 4% (2~5%)發生流感症狀(influenza symptoms)，而接種者當中則有 1%發生(接種效力, efficacy)。這些差異，並不容易單純由機率而產生。

當疫苗株與社區流行毒株不相符時，未接種者當中有 2%發生流感症狀，而接種者當中則有 1%發生。此時疫苗呈現低效力(74%, 95% CI 45~87%)；這發生在 1968~1969 年間、不包含大流行(pandemic)的狀況。

根據所收錄研究當中的其中之一，當 WHO 所建議的疫苗株與流行株符合時，接種者因病就醫的比例，比未接種者低了 42% (95% CI 9~63%)；但若疫苗株與流行株不符合時，則無此現象(RR 1.28, 95% CI 0.90~1.83)。疫苗對於生病日數(days of illness)的影響結果也類上。而抗生素或藥物開立的時間點，似乎也沒有什麼影響。有 5 個試驗評估了因病請假(time off work)，估計出接種疫苗平均約可節約 0.13 個工作日的因病請假；但此結果並無統計上的顯著差異。4 個試驗評估了住院情況；接種組的住院率較低，但沒有統計上的顯著差異。接種組與未接種組發生併發症的比率(complication rates)則幾乎沒有差異。不管使用的是隨機或固定效應模式(random- or fixed-effect models)來分析，上述關於接種與否的比較，結論都差不多。

在疫苗傷害部分：接種疫苗組比起接種安慰劑組(placebo group)來，發生局部觸痛(local tenderness)、痠痛(soreness)的機會，超過 3 倍(RR 3.11, 95% CI 2.08~4.66)。發生紅斑(erythema)的機會也增加(RR 4.01, 95% CI 1.91~8.41)；但發生硬結(induration)或上臂僵硬(stiffness)的機會並沒有增加。接種疫苗組發生局部反應(local effects)的情況，明顯較高(RR 2.87, 95% CI 2.02~4.06)。發生肌痛(myalgia)的情況，明顯與接種疫苗有關(RR 1.54, 95% CI 1.12~2.11)。與注射安慰劑組相比，沒有任何一項其他各種全身反應(systemic effects)，顯示出是因注射型疫苗而增加發生的機會；不過總括來看，接種疫苗組發生全身反應的機會確實增加了(RR 1.29, 95% CI 1.01~1.64)。

作者群建議：經過綜整，由於健康成人罹患呼吸道疾病時，發生併發症的機會較低，因此，就公衛角度而言，對於一般健康成人，似乎不必將流感疫苗接種，當成對抗流感的常規公衛措施；而是應該就個案而應用。

流感疫苗對於老人(Adults \geq 65 y/o)的保護效果

過去 40 多年來，流感疫苗被全球用來當成老人對抗流感的主要武器；主要

目標在於降低流感併發症。但實際上效益如何？對於預防老人的流感或類流感、減少因病住院、併發症以及死亡率方面，或者疫苗相關傷害方面，究竟效果如何？

為回答上述問題，以較高品質的試驗(RCTs, quasi-RCTs, cohort and case-control studies)為目標，在 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (January 1966~October Week 1 2009), EMBASE (1974~Oct. 2009), Web of Science (1974~Oct. 2009)等資料庫中，搜尋關於流感疫苗與安慰劑(或無介入措施)之間，關於對抗流感或類流感的效力或效益比較，以及疫苗安全性等等的相關報告。

結果：共收錄 75 個研究、含 100 組相關報告資料。雖然大多以三價不活化流感疫苗(trivalent inactivated vaccines)為材料，但大多屬於非實驗性的觀察性研究(non-experimental/observational studies)，並很可能含有偏誤(bias)；其中，找到一份較適用的 RCT (探討疫苗效力及效益)。雖然該報告似乎顯示流感疫苗具有對抗發生流感症狀的效力，但對於偵測併發症的差異，其檢定力不足(underpowered; 含 1348 位受試者)。若想加入 non-RCTs 的研究結果一併分析，則因為其品質較低，將影響判讀結果。不過，在疫苗的公衛安全性方面，結果則是大體上可以接受的。因此，對於疫苗保護老人的效果，目前無法獲得明確的分析結果。也因此，建議應另取得公費，設計適當的試驗，並進行數個流感季的試驗(an adequately powered publicly-funded randomised, placebo-controlled trial run over several seasons)。

流感疫苗對於兒童(Children, 2~18 y/o)的保護效果

流感可造成上、下呼吸道的疾病；於不同流行期，可造成不同的擴散程度及嚴重性。圍堵其流行的主要方法之一，是廣泛接種疫苗。流感對於兒童(<16 歲)及成人的主要影響，在於病假導致的缺課及缺工；此外，對於兒童及老人(≥65 歲者)，流感也造成較高的併發症問題。近年來，數個國際知名的機構都建議，應該將“對於 6~23 個月大的兒童及其接觸者進行疫苗接種”，採納為公衛措施。

為了瞭解流感疫苗對於健康兒童的保護效果(對抗流感或類流感)，以及其不良反應，以 RCTs, cohort and case-control studies 等，品值較高的研究為目標，於 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OLD MEDLINE (1950~1965), MEDLINE (1966~Nov., 2011), EMBASE (1974~Nov., 2011), Biological Abstracts (1969~Sep., 2007), Science citation Index (1974~Sep., 2007)等資料庫中，搜尋關於流感疫苗在 16 歲以下兒童之研究。

結果：共收錄 75 個研究，內含約 30 萬筆觀察值。對疫苗效力及效益方面進行了分析者，共有 17 個 RCTs, 19 個 cohort studies, 和 11 個 case-control studies。

從前述 RCTs 研究中顯示：若使用鼻噴劑型的活性減毒疫苗(nasal spray live attenuated vaccine)，則在對抗流感方面，其效力(efficacy)約為 80% (RR 0.20; 95% CI 0.13~0.32)；對於 6 歲以下的兒童，風險差(RD)為-0.15 (95% CI -0.20 ~ -0.10)；NNV = 7；對於 2~16 歲的兒童，風險差(RD)為-0.16 (95% CI -0.20 ~ -0.11)；每接種 6 個兒童，可預防 1 個流感(感染及發病)的發生(NNV= 6)。這比起注射型的去活化疫苗，效果較佳。但找不到關於 2 歲以下兒童可用的資料。

至於去活化疫苗(inactivated vaccines)，對於 2 歲以下的兒童，其保護效果並沒有比安慰劑來得明顯有效(vaccine efficacy, VE = 59%, RR 0.41; 95% CI 0.29~0.59; i.e., 效力比活性減毒疫苗低，而和安慰劑差不多)。對於 6 歲以上的兒童，每接種 28 個小朋友，可預防一個類流感病案的發生(RD= -0.35, 95% CI -0.54 ~ 0.15; NNV= 28)。

若採用 cohort studies 的資料，上述所有分析結果則不同。

而關於二次侵襲率、下呼吸道疾病、處方開藥、中耳炎及其後果、社會經濟衝擊、...等等的影響，則找不到相關證據。只找到一個相關研究，探討兒童因病缺課(school absenteeism by children)、家長因此請假照顧小孩(absenteeism by caring parents from work)的問題，而其證據力微弱。各研究的設計和數據呈現的變異性大，因此，無法進行關於安全性的統合分析。至於活性減毒流感疫苗的安全性評估結果，因具有廣泛的偏誤證據，而阻礙了有意義的分析。有某一品牌的單價大流行疫苗(monovalent pandemic vaccine)與兒童的猝倒症(cataplexy)和嗜眠症(narcolepsy)相關；但關於其他嚴重傷害的情況[如：熱痙攣(fbrile convulsions)]的證據則極少。

不論是活性減毒疫苗或去活化疫苗，兩者對於預防類流感(ILI, 由其他病毒所致)方面，都沒有特別好的作用。

綜言之，流感疫苗具預防 2 歲以上兒童罹患流感的效力；但對於 2 歲以下者則可取得的證據很少—這在目前美國、加拿大、歐洲部份地區、澳洲等地，都已經建議對於 6 個月以上健康兒童進行接種的情況下，實在令人訝異—只看到一個關於去活化疫苗的研究。過去關於疫苗效力或效果的分析結果各有差異，或者無法進行統合分析，部分原因是資料庫、情境、病毒流行模式、...等等的差異所致(e.g., 月齡/年齡的分層不同)。目前既然無法進行安全性的比較，因此未來的研究，應將其方法、安全性資料的呈現等方面，進行標準化。如果公衛政策要建議兒童接種，則應盡速進行可評估重要結果、直接比較不同疫苗類型的大規模研究。

流感疫苗對於避免安養中心照護者傳播給住民(Health care workers to prevent influenza in residents they care for in nursing homes)的效果

我們對於健康照護者(HCWs)罹患流感的發病率並不清楚，但推測應與一般大眾相似。而照護者也可能將流感傳播給病人。因此，對於照護者接種流感疫苗，或許可以降低長照機構住民的流感發生率。

為瞭解此種傳播情形，以及流感疫苗在這方面，對於長照機構(long-term care institutions, LTCIs)中，60 歲以上住民的影響，如：流感發生率、肺炎、因肺炎死亡、因呼吸道疾病而住院等等，因此搜尋了 MEDLINE (1966~March week 3, 2013), EMBASE (1974~March 2013), Biological Abstracts (1969~March 2013), Science Citation Index-Expanded (1974~March 2013), Web of Science (2006~March 2013)等資料庫。

搜尋的目標是，與探討以下問題相關的 RCTs 和 non-RCTs--健康照護者接種流感疫苗與否，對於其長照機構中，60 歲以上住民的(經實驗室證實之)流感發生率、流感併發症(下呼吸道感染、及伴隨而來的住院、死亡)之影響。

結果：共收錄 4 組的集群隨機對照試驗(cluster-RCTs, C-RCTs)，內含 7,558 筆資料；以及 1 個 cohort study, 內含 12,742 筆資料。其中 3 個 RCTs (含 5,896 位參與者)所提供的結果數據，符合本分析所訂的標準。此 3 個研究彼此之間的研究對象、介入措施、結果計算方法，彼此是相容的；不過沒有說明疫苗不良反應的部分。其中產生偏誤的主要來源，是減員削弱(attrition)和盲性維持(blinding)的過程。根據前述 3 個 RCT 研究的總合(pooled)，照護者接種疫苗與否，對長照機構 60 歲以上住民的影響，在實驗室證實的流感發生率方面，風險差為 0 (RD= 0; 95% CI -0.03 ~ 0.03)；住民因流感而住院的風險差為 0 (RD= 0; 95% CI -0.02 ~ 0.02)。而因下呼吸道感染而死亡的估計值也不精確(RD= -0.02; 95% CI -0.06 ~

0.02)。即使將集群設計的研究，納入校正，對前述分析結果，仍無實質差別。

也就是說：從以上研究總合來看，健康照護者接種流感疫苗與否，對於長照機構中，60 歲以上住民，流感(經實驗室證實者)的發生率、流感併發症(下呼吸道感染、及相關之住院、死亡)等等主要的結果指標，並沒有看出顯著的益處。不過，此回顧分析並未找到，除了對照護者接種疫苗之外，其他關於機構內防治流感傳播配套措施的資訊，如：洗手、戴口罩、早期送驗(實驗室)以偵測流感、檢疫、限制訪客、避免新收案、即刻使用抗病毒藥物、要求罹患流感或類流感的照護者暫時休息或離開第一線照護工作、...等等[hand-washing, face masks, early detection of laboratory-proven influenza (e.g., with nasal swabs), quarantine, restricting visitors, avoiding new admissions, prompt use of antivirals, and asking healthcare workers with an influenza-like illness not to attend work]；因此也無法將之列入考慮[編譯註：所以，也可以說：有可能是因為通常這些配套也都會做，所以，才看不出接種疫苗與否的差別...]。

就本回顧分析而言，並沒有發現可支持“照護者接種流感疫苗，就能保護長照機構 60 歲以上住民免於流感侵害”的合理證據。為了避免方法學上的偏誤，影響所導出的結論，還需要其他高品質的 RCTs。

其他相關討論--

評估疫苗的保護效果時，比較好的樣本是：具實驗室診斷證據的流感感染(laboratory proof of influenza)，病人症狀確定由流感而來(respiratory illness due to influenza)，住院原因為流感感染或因發展為肺炎(hospitalisation for influenza or pneumonia)，以及死因可歸於流感(death due to influenza)等等。而比較不好的樣本則是：只用類流感疾病來當判斷標準(influenza-like illness, ILI)，或者是用，因類流感就醫(consultations for ILI)來判斷，以及使用全死因(all-cause mortality)來判斷。

為何不宜使用類流感疾病(ILI)來當判斷標準？因為大概有 200 種左右的病毒感染，都可能造成類流感疾病。它們所造成的症狀當中，都可能包含：發燒、頭痛、肌肉痠痛、咳嗽、流鼻水、...等等。如果沒有實驗室的確診，其實醫師很難確定，病人的症狀，是否為流感所致。然而，流感疫苗只含 A, B 型流感抗原，所以只能對抗 A, B 型流感；但社區所流行的，能造成類流感疾病的各類病毒之中，A, B 型流感只佔約 7~15% (平均佔 10%)。因此，如果以類流感疾病來代表流感發病，則無法反映流感疫苗的效果。

參、心得與建議

英國牛津 Influenza 2013 會議，是以流感(含 H7N9 流感)為主題之年度國際研討會，會議內容涵蓋病毒學、免疫學、診斷學、抗病毒藥劑(含疫苗)的發展與治療策略、致病機轉、流行病學、數理模式及疾病監測與防治手段等專業領域，參加本會議，可學習到與 H7N9 禽流感相關基礎研究、預防及治療等最新發展之寶貴資訊，有助於制定防疫政策之參考。

本次的學術研討會，可歸類為小型成果發會；參與各主題討論的與會人數，大約 60~80 人。此種規模之研討會，有助於各與會者在會場中之互動，並可藉由討論，提升彼此對後續研究之構想。本署四名與會人員，亦較有機會主動與自己領域相關之科學家互相認識及討論，相信此種交流，將有助於雙方學習彼此實務上的優點及經驗，亦可使本署未來對相關政策制定、研究檢驗或監測等作法，更有國際觀、而與世界接軌。另，本研討會所分享之研究成果內容，包括對於(禽)

流感之疫情監測、研究檢驗(含疫苗研發)及防治策略等層面，使與會者除了自己較為熟悉之領域外，亦可獲得跨領域相關知識，有助於我們對(禽)流感，具更全面性的瞭解。

本署與會者藉由本次與講者之互動，亦已促成英國研究機構與本署未來之交流。在研討會場上，英國 The Pirbright Institute 研究機構禽流感團隊負責人 Dr. Munir Iqbal，主動與本署與會人員聯繫，表達期望能與本署建立學術研究之互訪交流機制，以利台英雙方未來可進一步於流感相關研究，展開實質合作。自英國返國後，Dr. Munir Iqbal 立即以 email 聯繫，以正式取得本署對此互訪交流之同意。本案目前已簽請本署 鈞長核可，若一切順利，相信將可開啟本署與該機構進行學術合作的大門。

此次赴英國獲益良多，感謝署內長官給予拓展眼界之機會。參與本次研討會的本署與會人員有很多機會與各研究領域的專家對談，並藉由互相討論學習對方專業上的經驗，這對我們的防疫實務有很大的幫助。而此研討會，每年皆會舉辦，因此，若經費許可，建議本署未來仍輪流派員與會，讓各同仁皆有機會與國外專家學者交流，藉由參與本次研討會，學習到未來新藥研發或疫苗研發方向，增進相關知識。

另由於關於流感防治的研究中，除了傳統上對於跨物種傳播的及時監測方法、運用媒體與公權力來改變危險行為之外，另在病毒病原性的解析，與疫苗的研發方面，都是最重要的環節，卻也都是需要更長期的投入，才能有所成的領域。由於本研討會屬於小型研討會，研討會主題著墨於病毒基礎學或分生領域、致病機轉的研究佔多數；故較為偏向學術界之間的交流討論，不少學者每年皆來參與；適合實驗室研究團隊交流，較缺乏政策實務經驗分享，雖有政府官員出席但亦為研究檢驗領域的代表。因此建議，若經費有限，可優先考慮讓具備病毒分子生物學、免疫學背景的同儕與會。

此外，本會議中，獸醫界參與人數比例不少，分享各種動物(禽類、馬、豬、蝙蝠、...)的流感疫情監測、抗藥性監測或相關實驗，顯示人畜共通傳染病的觀念被重視、於流感防治上，動物監測對於流感防治之重要性；透過此研討會平台，可更加廣泛了解流感疫情全貌。故建議本署與農委會保持聯繫管道，以隨時交換疫情資訊，有助於提早進行疫情防治。

肆、附錄

一、會議照片

2013/9/17~19「2013年國際流感會議」現場

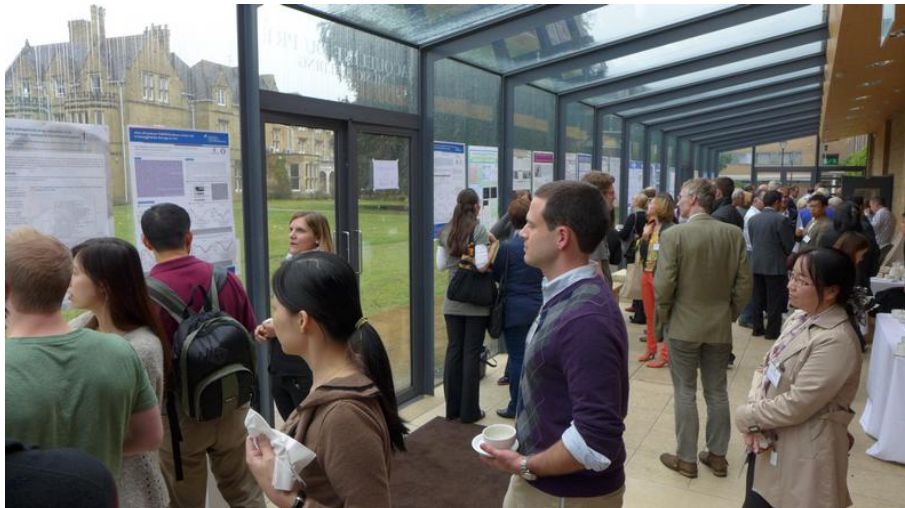


Figure 5. 會場外觀



Figure 6. 會場外觀近照

2013/9/17~19「2013年國際流感會議」海報展示



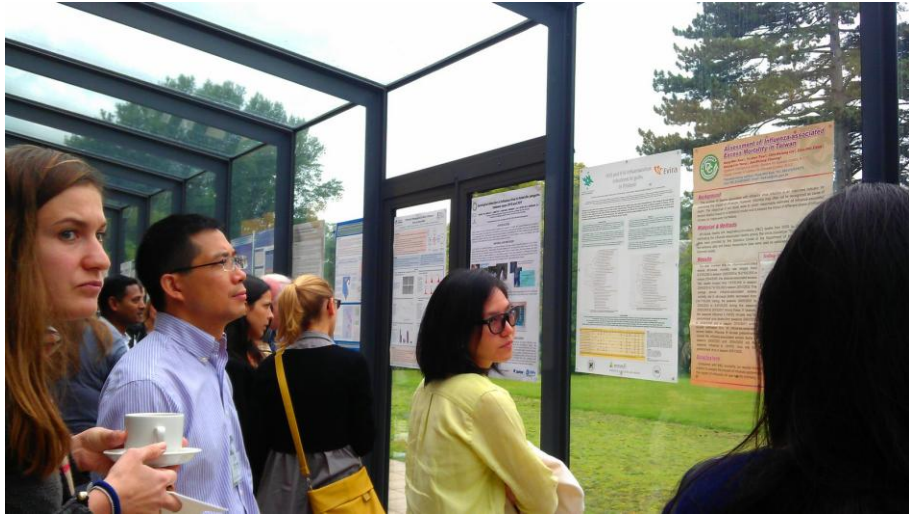


Figure 7. 海報展示概況

2013/9/17~19 「2013年國際流感會議」參加者交流



Figure 8. Professor Maria Zambon 與本署同仁蔡筱芸



Figure 9. Ms Miriam Klausberger 與本署同仁楊季融等

二、海報展示

Assessment of Influenza-associated Excess Mortality in Taiwan

Hung-Wei Kuo¹, Yi-chen Tsai¹, Chiu-Hsiang Lin¹, Chiu-Mei Chen¹,
Shiang-Lin Yang¹, Jen-Hsiang Chuang²

¹ Epidemic Intelligence Center, Centers for Disease Control, R.O.C.,

² Deputy director of Centers for Disease Control, R.O.C.

Abstract-

The number of deaths associated with influenza virus infection is an important indicator for assessing the impact of influenza. However, influenza may often not be recognized as cause of death. The objectives of our study were to obtain reasonable estimates of influenza-associated excess deaths based on a statistical model and to assess the impact of different strains of influenza viruses on nationwide mortalities. All-cause deaths and respiratory/circulatory (R&C) deaths from 2000 to 2011 were used for estimating the influenza-associated deaths among the whole population. The nationwide mortality data were provided by the Statistics Center at the Department of Health. Weekly virologic surveillance data and mean temperature data were used as parameters for building a negative binomial model. Our data revealed that the influenza-associated excess all-cause mortality rate ranged from 6.3/100,000 in season 2008/2009 to 19.2/100,000 in season 2004/2005, the influenza-associated excess R&C deaths ranged from 1.8/100,000 in season 2009/2010 to 7.4/100,000 in season 2001/2002. The average annual influenza-associated excess mortality rate in all-cause deaths decreased from 14.1/100,000 during the seasons 2000/2001 to 2004/2005 to 8.6/100,000 during the seasons 2005/2006 to 2010/2011. Among these 11 seasons, the seasonal influenza A (H3N2) viruses was the predominant virus deaths from seasons 2002/2003 to 2008/2009 and in season 2010/2011, which caused estimated 55% of influenza-associated excess deaths. Influenza B viruses predominantly caused the influenza-associated excess deaths in seasons 2000/2001

and 2004/2005 and the seasonal influenza A (H1N1) virus was the predominant virus in season 2001/2002. Compared with R&C mortality, our results revealed that all-cause excess mortality is a better indicator to assess the impact of influenza epidemics in Taiwan. Further study is ongoing to assess the impact of influenza on age-specific mortality.



Figure 10. 本署陳秋美及其海報

Use of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza infections in Taiwan, 2010-2012

Hsiao-Yun Tsai, Yi-Chien Chih, Shu-Mei Chou, Chin-Hui Yang
Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan)

Abstract-

Peramivir is a novel intravenous neuraminidase inhibitor for treatment of influenza A and B virus infections. Considering the possibility that hospitalized influenza patients with severe complications may not respond to oseltamivir and zanamivir or be able to receive these drugs, and the diversified antiviral stockpile strategy, Taiwan Centers for Disease Control has stockpiled peramivir imported from Japan with special permit since 2010. Peramivir was provided for complicated influenza patients. In this article, we analysis the cases treated with peramivir during 2010-2012. A total of 68 patients were reported. The number is much less than complicated influenza patients notified during those influenza seasons. Future awareness for physicians may be needed. Peramivir can be used as an alternative treatment option for severe influenza infected patients.

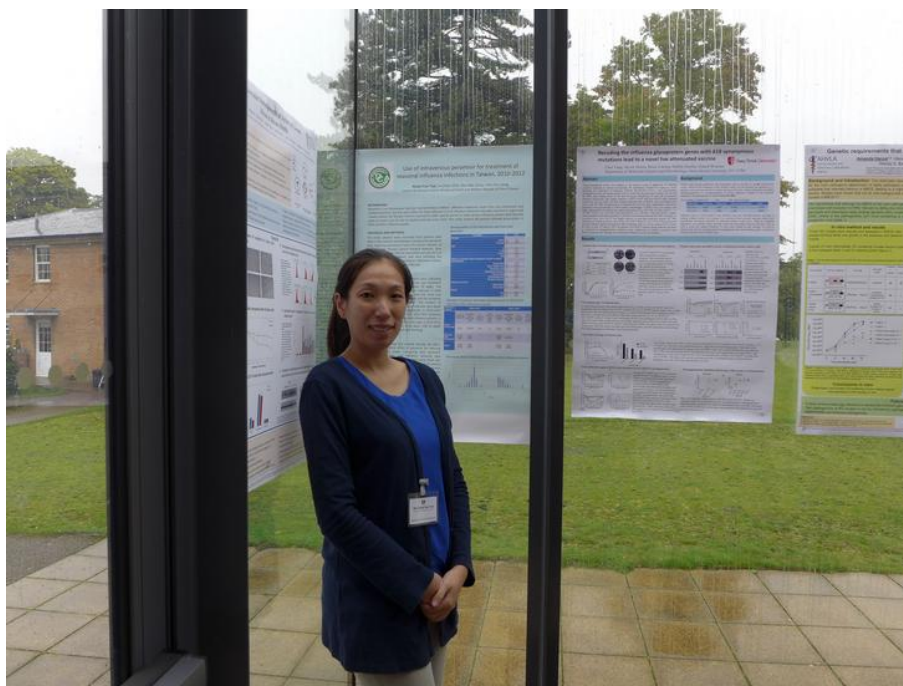


Figure 11. 本署蔡筱芸及其海報

三、會議主題列表

Table 4: 會議演講主題

講題	講者	背景/機構
9/17		
The Origin of the 1918 influenza pandemic: field studies pathology samples and exhumations	Professor John S Oxford	<i>President and Scientific Director, Retroscreen Virology Ltd (UK), and Professor of Virology at St Bartholomew's and the Royal London Hospital, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, UK</i>
Clinical and public health challenges of influenza	<i>Professor Maria Zambon BSc BM BCh PhD FRCPath FMedSci (Keynote Address)</i>	<i>Director, Reference Microbiology Services, Microbiology Services Division: Colindale, UK Public Health England, London, UK</i>
The different substrate specificities of human influenza virus PA and PA-X endonucleases support distinct roles in the viral life cycle	Professor Giovanni Maga	<i>Head, DNA Enzymology & Molecular Virology Section, Institute of Molecular Genetics IGM-CNR, National Research Council, Pavia, Italy, and Contract Professor in Molecular Biology, University of Pavia, Italy</i>
Inter-molecular RNA interactions involved in the co-packaging of the influenza A virus genomic segments	Dr Catherine Isel	<i>Architecture et Réactivité de l'ARN, Université de Strasbourg, CNRS, IBMC, 15 rue Descartes, 67084 Strasbourg, France</i>
A LIR motif in Influenza M2 is required for virion stability	Dr Rupert Beale	<i>MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, CB2 0QH</i>
9/18		
What is the evidence that influenza vaccines are effective?	Dr Roger Thomas	<i>Professor of Family Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada</i>
Anti-stalk BnAb Effectiveness	Dr William Lees	
Receptor binding properties of H7N9 viruses isolated from humans	Dr Alex Xiong	<i>MRC National Institute for Medical Research, UK</i>

講題	講者	背景/機構
Macrophages and the early response to influenza virus infections	Dr Bernadette M Dutia	The Roslin Institute and R(D)SVS, University of Edinburgh, UK
The study of heterosubtypic neutralising antibody responses against H5N1 influenza viruses in human subjects using a comparative serology approach	Dr Nigel Temperton	<i>Principal Scientist, Viral Pseudotype Unit, School of Pharmacy, University of Kent, Chatham Maritime, Kent, UK</i>
Interest of rHVT-HA(H5) vector vaccine in the control of Avian Influenza	Dr Yannick Gardin	<i>Director, Biology Innovation Strategy, Ceva Animal Health, France</i>
Control by vaccination of low pathogenic avian influenza in commercial poultry	Dr Stephane Lemiere	<i>Technical Director, Merial, France</i>
Systems-based approach to analyse the host response to avian influenza viruses	Dr Richard Sugrue	Division of Molecular and Cell Biology, School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore
2009 H1N1 infection primes for immunological memory in human nasal-associated lymphoid tissue that offers cross-reactive immunity to H1N1 and avian H5N1 viruses	Dr Qibo Zhang	<i>Principal Investigator and Lecturer in Immunology, Department of Clinical Infection, Microbiology and Immunology, Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, UK</i>
Phylogeography of avian and human influenza in the Southwest United States	Dr Matthew Scotch	<i>Assistant Professor, Department of Biomedical Informatics, Arizona State University, Arizona, USA</i>
Understanding the 2013 H7N9 avian influenza outbreak in poultry: field epidemiology and experimental pathogenesis studies	Professor David Swayne DVM MSC PhD (Keynote Address)	<i>Laboratory Director, Southeast Poultry Research Laboratory, USDA/Agricultural Research Service, Georgia, USA</i>
Global Activity with Animal Influenza and Challenges for Surveillance	Professor Ian Brown	<i>Director, International Reference Laboratory for Avian Influenza, Virology Department, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency (AHVLA), Surrey, UK</i>
Infectivity and transmissibility of H9N2 avian influenza virus in chicken and wild terrestrial birds	Dr Munir Iqbal	Principal Investigator, Avian Influenza Group, Avian Viral Diseases Programme, The Pirbright Institute, Compton, UK
Virus sequence network of an avian influenza epidemic reveals virus adaptation and unexpected transmission chains	Dr Guss Koch	Wageningen University & Research Centre, The Netherlands
PROSITE discovering: HPAI outbreaks, surveillance	Dr Farhid Hemmatzadeh	
Refinement of the ferret model of influenza infection	Dr Anthony Marriott	Public Health England, Porton Down, Salisbury, UK
Establishment of a mouse model to evaluate pancreatic colonization by influenza A viruses and its metabolic consequences	Dr Beffagna Giorgia	Department of Comparative Biomedical Sciences, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro, Padova, Italy
Tmprss2 deficient mice are resistant to spreading and pathology after H1N1 influenza A virus infection	Dr Bastian Hatesuer	Department of Infection Genetics, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany
9/19		
The Antiviral Potential of Interferon-Induced Transmembrane Protein 3	Dr Camilla Benfield	The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, North Mymms, Hatfield, Hertfordshire, AL9 7TA, UK

講題	講者	背景/機構
(IFITM3) in Pigs and Bats		
Novel reassortant swine influenza viruses are circulating in Danish pigs	Dr Solvej Breum	National Veterinary Institute, Technical University of Denmark, Frederiksberg, Denmark
Half a decade of equine influenza virus surveillance in Ireland – it's international importance	Dr Sarah Gildea	Virology Unit, The Irish Equine Centre, Johnstown, Naas, Ireland
Genetic and antigenic characterization of influenza A virus circulating in Danish swine during the past decade	Miss Kristina Fobian	National Veterinary Institute, Technical University of Denmark, Frederiksberg, Denmark
Swine influenza – transmission of fit and unfit HA variants and assessment of the role of vaccination	Professor James Wood	<i>Alborada Professor of Equine and Farm Animal Science</i> , University of Cambridge, UK
Mathematical modeling of pandemic Influenza A virus-induced disease in mice	Mr Himanshu Manchanda	Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology –Hans Knöll Institute, Beutenbergstrasse 11a, 07745 Jena, Germany, and Jena University Hospital, Department of Virology and Antiviral Therapy, Hans-Knoell-Strasse 2, 07745 Jena, Germany
The short stalk length of HPAI H5N1 influenza neuraminidase limits virus transmission in ferrets	Dr Kim Roberts	Department of Microbiology, Moyne Institute of Preventive Medicine, School of Genetics and Microbiology, Trinity College Dublin, Ireland
Mutations in hemagglutinin that affects receptor binding and pH stability increase replication of a PR8 influenza virus with H5 HA in the upper respiratory tract of ferrets and may contribute to transmissibility	Dr Holly Shelton	Avian Infectious Diseases Programme, The Pirbright Institute, Compton Laboratory, Compton, Berkshire, UK
Susceptibility of Human-Origin Pancreatic Tumour Cell Lines to Influenza A Virus Infection	Miss Samantha Kasloff	Department of Comparative Biomedical Sciences, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Viale dell'Università Italy
Drug susceptibility of swine influenza A viruses isolated in Germany	Miss Nora Seidel	Jena University Hospital, Department of Virology and Antiviral Therapy, Hans-Knoell-Strasse 2, 07745 Jena, Germany
Efficacy and immunogenicity of an insect cell-derived virus-like particle vaccine for the novel Chinese H7N9 influenza virus in mice	Ms Miriam Klausberger	Institute of Applied Microbiology, University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, AUSTRIA

Table 5. 會議海報主題

題目	作者	背景/機構
Aptamers for the diagnosis of avian influenza viruses infecting poultry	Beata Adamiak 1, Thao Le 2, Sanjiv Sharma 2, Christopher Johnson 2, Rob Fenton 2, John W McCauley 3, Anthony EG Cass 2, Munir Iqbal 1,	1 Avian Viral Diseases Programme, The Pirbright Institute, Compton Laboratory, Compton, Newbury, Berkshire RG20 7NN, UK, 2 Department of Chemistry and Institute of Biomedical Engineering, Imperial College

		London, 3 Division of Virology, MRC National Institute for Medical Research, Mill Hill, London NW7 1AA, UK
SimFlu: a simulation tool for predicting the variants of influenza A viruses	Insung Ahn 1, and Hyeon S. Son 2	1 High-performance Biocomputing Team, National Institute of Supercomputing and Networking, Korea Institute of Science and Technology Information, 245 Daehak-Ro, Yuseong-Gu, Daejeon 305-806, Korea, 2 Laboratory of Computational Biology & Bioinformatics, Institute of Health and Environment, Graduate School of Public Health, Seoul National University, 599 Gwanak-Ro, Gwanak-Gu, Seoul 151-742, Korea
Influenza Vaccination using Dissolvable Microneedle Transcutaneous Patches in Pre-clinical Models Induces a Broad Antibody Response	E. Allen 1, A. Crean 1, F. Ferrara 2, N. Temperton 2 and A. Moore 1	1 School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland, 2 Medway School of Pharmacy, The Universities of Greenwich and Kent at Medway, Chatham, Kent, UK
Morphological differences between influenza A viruses grown in avian host cells	Al-Mubarak FT, Daly JM, Dunham SP	School of Veterinary Medicine and Science, University of Nottingham, College Road, Sutton Bonington, LE12 5RD, UK
Coordinated surveillance of influenza viruses in European pigs: Enhanced virological and epidemiological analysis from the European Surveillance Network for Influenza in Pigs (ESNIP3)	Ian H. Brown 1 *, Scott M. Reid 1, Gaëlle Simon 2, Willie Loeffen 3, Lars E. Larsen 4, Paul Kellam 5, Nicola Lewis 6, Sharon M. Brookes 1 and ESNIP3 Consortium 7	1 Virology Department, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency–Weybridge, Addlestone, United Kingdom, KT15 3NB, 2 Anses, Ploufragan-Plouzané Laboratory, Swine Virology Immunology Unit, Ploufragan, France. 3 Central Veterinary Institute of Wageningen UR (CVI-Lelystad), The Netherlands, 4 Technical University of Denmark, National Veterinary Institute, Copenhagen, Denmark. 5 Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, CB10 1SA. 6 University of Cambridge, Centre for pathogenic evolution, Downing Street, Cambridge, CB2 1TN. 7 FP7-INFLUENZA-2010, Grant

		#259949, Coordinated Action ESNIP3.
The detection of a low pathogenicity avian influenza virus subtype H9 infection in breeder turkeys in the United Kingdom	Vanessa Ceeraz 1, William J Cox 1, Scott M Reid 1, Wendy A Howard 1, Anita Puranik 1, Susan Collins 1, Ruth Manvell 1, Richard M Irvine 1, Ian H Brown 1	1 Department of Avian Virology, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency-Weybridge, Woodham Lane, New Haw, Addlestone, Surrey, KT15 3NB
Genetic Diversity of Avian Influenza A virus in Free-Grazing Ducks Surveillance in 2010-2013 in Thailand	Supassama Chaiyawong 1,2, Supanat Boonyapisitsopa 1,2, Waleemas Jairak 1,2, Nutthawan Nonthabenjawan 1,2, Ratanaporn Tangwangvivat 1,2, Kirana Noradechanon 1,2, Napawan Bunpapong 1, Alongkorn Amonsin 1,2	1 Center of Excellence Emerging and re-emerging Infectious Diseases in Animals, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University; 2 Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand
SOCS3 -knockdown in porcine primary respiratory epithelial cells reduces influenza virus replication through activation of STAT3	Chang Pengxiang 1, Suresh V Kuchipudi 1, Kin-Chow Chang 2	School of Veterinary Medicine and Science, University of Nottingham, Sutton Bonington Campus, College Road, Loughborough, Leicestershire LE12 5RD, UK
A SEROLOGICAL SURVEY OF INFLUENZA A VIRUS INFECTION IN DOGS IN BANGKOK	Sunicha Chanvatik1, Ratanaporn Tangwangvivat1, Duangduean Prakairungnamthip2, Aunyaratana Thontiravong2, Alongkorn Amonsin1	1 Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330 Thailand, 2 Virology Unit, Department of Veterinary Microbiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand
Assessment of Influenza-associated Excess Mortality in Taiwan	Hung-Wei Kuo 1, Yi-chen Tsai 1, Chiu-Hsiang Lin 1, Chiu-Mei Chen 1, Shiang-Lin Yang 1, Jen-Hsiang Chuang 2	1 Epidemic Intelligence Center, Centers for Disease Control, R.O.C., 2 Director of Epidemic Intelligence Center, Centers for Disease Control, R.O.C.
Emergence of multiple H5N1 clade 2.3.2.1 subgroups in Vietnam and detection of novel reassortants	Todd Davis 1, Adrian Creanga 1,2, Diep Thi Nguyen 3,4, Nancy Gerloff 1, Hoa Thi Do 3, Amanda Balish 1, Hoang Dang Nguyen 3, Yunho Jang 1, Vui Thi Dam 3, Sharmi Thor 1, Joyce Jones 1, Natosha Simpson 1, Bo Shu 1, Shannon Emery 1, LaShondra Berman 1, Steve Lindstrom 1, Alexander Klimov 1, Ruben O. Donis 1, Tung Nguyen 3,5	1 Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA USA, 2 Battelle Memorial Institute, Atlanta, GA, USA, 3 National Centre for Veterinary Diagnostics, Department of Animal Health, Hanoi, Vietnam, 4 Centre for Tropical Medicine, Nuffield Dept. of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK, 5 Graduate School, Hanoi University of Agriculture, Hanoi, Vietnam
Molecular Pathogenesis of Avian Influenza Virus in Avian Hosts	Donna Fountain 1, Dr Marek J Slomka 2, Dr Stephen P Dunham 1	1 School of Veterinary Medicine and Science, University of Nottingham, Sutton Bonington Campus, Leicestershire, UK,

		2 Virology Department, Animal Health & Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, Addlestone, UK
Increased risk of swine influenza in pig industry workers compared to the general population in the UK	E Fragaszy 1,2, D Ishola 1, I Brown 3, J Enstone 4, JS Nguyen-Van-Tam 4, R Simons 3, D Tucker 5, B Wieland 6, S Williamson 3, COSI Consortium, AC Hayward 1, J Wood 5	1 UCL, Research Department of Infection and Population Health, London, UK, 2 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Department of Infectious Disease Epidemiology, London, UK, 3 Animal Health and Veterinary Laboratories Agency (AHVLA), Weybridge, UK, 4 Health Protection and Influenza Research Group, Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham, Nottingham, UK, 5 Cambridge University, Department of Veterinary Medicine, Cambridge, UK, 6 Royal Veterinary College, North Mymms, UK
Genetic requirements that support H7N7 HPAI phenotype	Amanda Hanna 1,2 , Wendy A. Howard 1, Alejandro Núñez 1, Wendy S. Barclay 2 and Jill Banks 1	1 Avian Influenza, Animal Health & Veterinary Laboratories Agency (AHVLA-Weybridge), UK, 2 Section of Virology, St. Mary's Campus, Imperial College, London, UK
Prospective discovery: A novel approach for surveillance, prediction and control of highly pathogenic avian influenza (HPAI) outbreaks	Farhid Hemmatzadeh 1, Esmail Ebrahimie 1, Simson Tarigan 2, Risa Indriani 2, Sumarningsih 2, NLP Indi Dharmayanti 2 Jagoda Ignjatovic 3	1 School of Animal and Veterinary Sciences, The University of Adelaide, Adelaide, Australia, 2 Indonesian Research Centre for Veterinary Science, Bogor, Indonesia, 3 School of Veterinary Science, The University of Melbourne, Melbourne, Australia
Continuous evolution of avian influenza H5N1 clade 2.2.1 sub-lineage C in commercial poultry in Egypt 2013	Hussein.A.Hussein and Mohamed Rohiam	Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University, Egypt
PB1-F2 modulates polymerase activity of Influenza in avian cells but not mammalian cells	W. Howard 1, J. James 2, M. Mura 3, O. Moncorg é3 , H. Shelton 2 & W. Barclay 3	1 Department of Virology, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency-Weybridge, Addlestone, Surrey, UK, 2 Avian Infectious Diseases Programme, The Pirbright Institute, Compton Laboratory, Compton, Berkshire, UK, 3 Division of Infectious Diseases, Imperial College London, St Marys Campus, London, UK

Identification of PR8 Genes Imparting High Influenza Hemagglutinin Yield in Eggs	Adam Johnson 1 , Wanda Santana 2, Guaniri Mateu-Petit 1, Carrie Pierce 2, Jaber Hossain 1, Emily Winne 2, Tracie Williams 2, Li-Mei Chen 1, Julie Villanueva 1, Alexander Klimov 1, Jim Pirkle 2, Nancy Cox 1, John Barr 2, Ruben Donis 1	1 Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2 Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, USA
Development of RP-HPLC Method for Quantification of Haemagglutinin in Influenza Vaccine	Hyunkyung Kang, Hyemin Song, Seung-Tae Chung, Chiyoung Ahn, Shin-jung Kang, Sang Ja Ban	MFDS, 187, Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Cheongwon-gun, Chungcheongbuk-do, 363-700, Korea
Influenza epidemics in northern Sweden and temperature	Urban Kumlin †, Joacim Rocklöv ‡, Anders Johansson †, Niklas Arnberg †, 1	1 Department of Clinical Microbiology; 2 Umeå Center for Global Health Research, Umeå University, Sweden
Selective Pressure in the Influenza A H3 Stalk - A Problem for Broad-Spectrum Vaccines?	W.D. Lees 1, D.S. Moss 1, A.J. Shepherd 1	1 Department of Biological Sciences and Institute of Structural and Molecular Biology, Birkbeck College, University of London, Malet Street, London WC1E 7HX UK
Therapeutic efficacy of a novel anti-influenza peptide	Yvonne Ligertwood, Marlynne Q. Nicol, Mathew Bacon, Bernadette M. Dutia and Anthony A. Nash	The Roslin Institute and R(D)SVS, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK
H13 and H16 influenzavirus infections in Finnish gulls	Lindh E 1 , Alasaari J 1, Isomursu M 2, Ek-Kommonen C 3, Väätäinen VM 4, Vaheri A 1, Vapalahti O 1, 5, 6, Huovilainen A 3	1 Department of Virology, Haartman Institute, Faculty of Medicine, University of Helsinki, 2 Research and Laboratory Department, Production Animal and Wildlife Health Research Unit , Finnish Food Safety Authority Evira, 3 Research and Laboratory Department, Veterinary Virology, Finnish Food Safety Authority Evira, 4 Department of Forest Sciences, Faculty of Agriculture and Forestry, University of Helsinki, 5 Department of Virology and Immunology, Helsinki University Central Hospital Laboratory, HUSLAB, 6 Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland
Genetic and phylogeographic origin of highly pathogenic avian influenza H7N3 in Mexico	Lu Lu, Samantha J Lycett 1 , and Andrew J. LEIGH BROWN 1	1 University of Edinburgh, Institute of Evolutionary Biology, Ashworth Laboratories, Edinburgh, United Kingdom

Swine Influenza Surveillance in Thailand, during 2011-2013	Nutthawan Nonthabenjawan 1,2 , Sunicha Chanvatik 1,2, Kirana Noradechanon 1,2, Ranida Tuanudom 1, Supassama Chaiyawong 1,2, Duangduean Prakairungnamthip 1, Suphot Wattanaphansak 3, Pornchalit Assavacheep 3, Alongkorn Amonsin 1, 2	1 Center of Excellence Emerging and re-emerging Infectious Diseases in Animals, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University; 2 Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand; 3 Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand
Host cell protease TMPRSS4 show a minor role in hemagglutinin cleavage in vivo	Nora Mehnert 1 ,Bastian Hatesuer 1, Stephanie Bertram 2, Edith Hummler 3, Stefan P öhlmann 2, Klaus Schughart 1	1 Department of Infection Genetics, Helmholtz Centre for Infection Research, University of Veterinary Medicine Hannover, and University of Tennessee Health Science Center, 38124 Braunschweig, Germany, 2 Infection Biology Unit, German Primate Center, 37077 G öttingen, Germany, 3 Department of Pharmacology and Toxicology, University of Lausanne, 1005 Laussane, Switzerland
Estimating Parameter of Influenza Transmission using Regularized Least Square	Nuning Nuraini 1, Yenie Syukriah 1 , Sapto W. Indratno 1	1 Mathematics Department, Bandung Institut of Technology, Jl. Ganesa 10, Bandung, Indonesia
Distinct replication and shedding trajectories of Low Pathogenic Avian Influenza Virus (LPAI) in inbred lines of chickens	Raul Ruiz-Hernandez , Marylene Peroval, Devanand Balkissoon, Karen Staines, Amy Boyd, Jean-Remy Sadeyen and Colin Butter	The Pirbright Institute, Compton Laboratory, High Street, Compton, RG20 7NN, UK
Investigation of anomalous H1N2 serology results from pigs on farms in Great Britain infected with swine influenza virus	Christine Russell 1, Jayne Cooper 1, Scott Reid 1, Viv Coward 1 , Wendy Howard 1 , Susanna Williamson 2 , Catriona Gaudie 3 , Alex Holland 1 , Ian Brown 1	1 Animal Health and Veterinary Laboratories Agency-Weybridge, Woodham Lane, New Haw, Addlestone, Surrey, KT15 3NB 2 AHVLA, Rougham Hill, Bury St Edmunds, Suffolk IP30 9AN 3 AHVLA, West House, Station Road, Thirsk, Y07 1PZ
Serological detection of influenza virus in Antarctic penguins, between years 2010 and 2011	Marina Maria Moraes de Seixas1 , Jansen de Ara újo1, Tatiana Ometto1, Renata Hurtado1, Lucas Kruger2, Maria Virginia Petry2, Edison Luiz Durigon1	1 Laboratory of Clinical and Molecular Virology, Biomedical Science Institute, S ão Paulo University, 2 Laboratory of Ornithology and Marine Animals, Vale do Rio do Sinus University
An assessment of H17 HA species tropism	F. Ryrie 1, E. Robinson 2, I. M. Jones 2, H. Shelton 1	1 Avian Infectious Diseases Programme, The Pirbright Institute, Compton Laboratory,

		Compton, Berkshire, UK, 2 School of Biological Sciences, University of Reading, Reading, UK
Cellular RNA editing enzyme ADAR1 interacts with Influenza A virus proteins during infection and enhances virus replication	Nikki Smith 1, Artur A Arikainen 2, Helen Wise 1, Julian Hiscox 3, Paul Digard1	1 The Roslin Institute, The University of Edinburgh, Easter Bush, Edinburgh, UK, 2 University of Cambridge, Cambridge, UK, 3 Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, Liverpool, UK
In vitro evolution of low pathogenic avian influenza H5N1 virus under strong antiviral (oseltamivir) selection pressure studied by next-generation sequencing	Mieke Steensels 1, Toon Rosseel 2, Thu Giang Nguyen 1, Bénédicte Lambrecht 1, Steven Van Borm 2	1 Veterinary and Agrochemical research Centre, Avian virology and Immunology, Groeselenberg 99, 1180 Ukkel, Belgium, 2 Veterinary and Agrochemical research Centre, Molecular Platform, Groeselenberg 99, 1180 Ukkel, Belgium
Comparison of the pathogenicity of closely related H1N1 influenza A virus PR8 variants	Ruth Stricker 1, Klaus Schughart 1	1 Department of Infection Genetics, Helmholtz Center for Infection Research, University of Veterinary Medicine Hannover, University of Tennessee Health Science Center; Inhoffenstrasse 7, 38124 Braunschweig, Germany
Canine influenza surveillance in animal shelters in Thailand	Ratanaporn Tangwangvivat 1,2, Nutthawan Nonthabenjawan 1,2, Supassama Chaiyawong 1,2, Waleemas Jairak 1,2, Sunicha Chanvatik 1,2, Ranida Tuanudom 1, Duangduean Prakairungnamthip 1, Supanat Boonyapisitsopa 1, Napawan Bunpapong 1, Alongkorn Amonsin 1,2	1 Center of Excellence Emerging and re-emerging Infectious Diseases in Animals, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University; 2 Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand
Development and use of LPAI and HPAI H7 avian influenza pseudotypes for serological studies	Nigel Temperton 1, Eleonora Molesti 1, Francesca Ferrara 1, Giovanni Cattoli 2 and Eva Böttcher-Friebertshäuser 3	Viral Pseudotype Unit, School of Pharmacy, University of Kent, Chatham Maritime, Kent, UK, 2 FAO, OIE and National Reference Laboratory for Newcastle Disease and Avian Influenza, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro, Italy, 3 Institute of Virology, Philipps University, Marburg, Germany
Development of a pseudotype-based neutralisation assay kit for in-field vaccine evaluation and sero-surveillance of highly pathogenic viruses	Nigel Temperton 1, Stuart Mather 1, Simon Scott 1 and Edward Wright 2	1 Viral Pseudotype Unit, School of Pharmacy, University of Kent, Chatham Maritime, Kent, UK, 2 Business address School of Life Sciences, University of Westminster, London, UK
Are influenza-like illness	Roger E. Thomas	Department of Family Medicine,

(ILI) and all-cause mortality appropriate outcome measures to test influenza vaccine effectiveness?		University of Calgary, Health Sciences Centre 3330 Hospital Drive NW Calgary Alberta Canada T2M 1M1
Use of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza infections in Taiwan, 2010-2012	Hsiao-Yun Tsai, Yi-Chien Chih, Shu-Mei Chou, Chin-Hui Yang	Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan) No.6, Linsen S. Rd., Jhongjheng District, Taipei 10050, Taiwan (R.O.C.)
The Role of the Avian Allele of the Influenza A Virus NS1 Protein in Setting Host Range and Pathogenicity	Matt Turnbull 1, Helen Wise 1, Marlynne Quigg-Nicol 1, Rebecca Dunfee 2, Jeff Taubenberger, Bernadette Dutia 1, Paul Digard 1	Department of Infection and Immunity, The Roslin Institute, The University of Edinburgh, Easter Bush, Midlothian, EH25 9RG, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda
Detection of antibodies directed towards H5 and H7 in birds	Wallerström S 1,2 , Lagerqvist N 1,2, Temperton N.J 3, Cassmer M 2, Moreno A 4, Karlsson M 2, Olsen B 5, Leijon M 6, Lundkvist Å 1,2,7, Falk K.I 1,2	1 Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden, 2 Swedish Institute for Communicable Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden, 3 Viral Pseudotype Unit, University of Kent, ME4 4TB Kent, United Kingdom, 4 Reparto di Virologia, Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna, 25124 Brescia, Italy, 5 Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden, 6 National Veterinary Institute and Swedish University of Agricultural Sciences, SE-751 89 Uppsala, Sweden, 7 IMBIM, BMC, Uppsala University , SE- 751 05 Uppsala, Sweden
Intermolecular Interactions in Hemagglutinin subunits HA1 and HA2 Affect Hemagglutinin Stability and Influenza Virus Infectivity	Wei Wang, Esmeralda Alvarado, Christopher J. DeFeo, Russell Vassell, and Carol D.Weiss*	Laboratory of Immunoregulation, Division of Viral Products, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, 29 Lincoln Drive, Bethesda, MD 20892-4555, USA
The survival of highly pathogenic avian influenza H5N1 and H7N1 viruses in different environmental matrices	Caroline J. Warren 1 ; Chad M. Fuller 1*; David A. Sutton 1; James M. Seekings 1; Elizabeth W. Aldous 1,2; Richard M. Irvine 1; Ian H. Brown 1	1 Virology department, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency-Weybridge, KT15 3NB, UK, 2 Now at The Pirbright Institute , Ash Road, Pirbright. UK
Recoding the influenza	Chen Yang 1 , Steven Skiena 2,	Departments of 1Molecular

<p>glycoprotein genes with 618 synonymous mutations lead to a novel live attenuated vaccine</p>	<p>Bruce Futcher 1, Steffen Mueller 1*, Eckard Wimmer 1</p>	<p>Genetics and Microbiology, and 2 Computer Science, Stony Brook University, Stony Brook, NY 11794 Department of Infection and Immunity, The Roslin Institute, The University of Edinburgh, Easter Bush, Midlothian, EH25 9RG, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, USA</p>
---	---	---