

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

**新型インフルエンザへの事前準備と
大流行発生時の緊急対応計画に関する研究**

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田代真人

平成 19 年(2007)3 月

目 次

平成 18 年度

I 総括研究報告書

- 新型インフルエンザへの事前準備と大流行発生時の緊急対応計画に関する研究 _____ P. 1
主任研究者：田代真人

II 分担研究報告書

1. 鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構 _____ P. 8
分担研究者：喜田宏
2. 新型インフルエンザへの事前準備と大流行発生時の緊急対応計画に関する研究 _____ P. 10
分担研究者：河岡義裕
3. マスクの咳風速減弱効果に関する研究 _____ P. 12
分担研究者：岡部信彦 研究協力者：井上栄、松平晏明、杉原義文、小原弘道
4. ワクチン免疫原性強化技術の開発 _____ P. 18
分担研究者：高橋宜聖 研究協力者：阿戸学、小林和夫、二宮愛、小田切孝人、田代真人
5. 鳥類由来インフルエンザ A ウイルスのネコでの感染機構の解析 _____ P. 26
分担研究者：山田章雄 協力研究者：棚林清、藤田修、堀田明豊、宇田晶彦、山本美江
6. 山口県阿武郡阿東町におけるオオクロバエの mark-release-recapture 実験 _____ P. 33
分担研究者：小林睦生 研究協力者：津田良夫、林利彦、比嘉由紀子、星野啓太、葛西真治、
富田隆史、倉橋弘
オオクロバエからのインフルエンザウイルス遺伝子の検出とウイルス伝播におけるオオクロバ
エの役割に関する考察 _____ P. 38
分担研究者：小林睦生 研究協力者：津田良夫、伊澤晴彦、中口梓、星野啓太、澤邊京子、
金京純、林俊彦、倉橋弘、富田隆史
7. 新型ウイルスの感染病理機構と予防法・治療法の開発 _____ P. 46
分担研究者：長谷川秀樹 協力研究者：一戸猛志、佐田徹太郎
8. クレード 1 およびクレード 2 の H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスを検出できる診断系の
開発 _____ P. 57
分担研究者：小田切孝人 協力研究者：影山努、今井正樹、二宮愛、氏家誠、小淵正次、板村繁之

9. ノイラミニダーゼ阻害剤投与を受けた患者から分離されたインフルエンザウイルスの阻害剤感受性試験 _____ P. 62
分担研究者：西藤岳彦 協力研究者：鈴木宏、齋藤玲子
10. 1. インフルエンザの Personal Protection に関する Evidence
2. 早期封じ込めと Mitigation Strategy
3. インフルエンザ感染経路に関するウイルス学的検討 _____ P. 65
分担研究者：押谷仁
11. ヒト大腸がん由来 Caco-2 細胞でのインフルエンザウイルス感染様式の検討 _____ P. 75
分担研究者：滝澤剛則 協力研究者：堀元栄詞、岩井雅恵、小原真弓、長谷川澄代、倉田毅

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症研究事業)

新型インフルエンザへの事前準備と大流行発生時の緊急対応計画に関する研究
平成 18 年度総括報告書

主任研究者 田代 真人 国立感染症研究所ウイルス第 3 部 部長

研究要旨 大きな健康被害と社会・経済的な影響を与える新型インフルエンザの出現が危惧されている。特に、2003 年暮れから東アジア地域における H5N1 型高病原性鳥インフルエンザの大流行は東南アジア、シベリア、インド、中東、ヨーロッパ、アフリカへ拡大し、61%という高い致死率を示す人感染例も出ている。このような高病原性ウイルスに由来する新型インフルエンザ大流行の場合には、未曾有の健康被害とそれによる社会・経済活動の麻痺・崩壊が生じることが懸念される。そこで、これに応じた事前準備と大流行時の緊急対応の具体的な行動計画を策定し、新型インフルエンザ健康危機管理体制を確立することが緊急課題となっている。本研究は、この事態に即応して、新型インフルエンザ大流行の際に、健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的とした緊急対策・行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的な基盤を確立することを目的とした。

本年度は、(1) 新型インフルエンザ出現機序の解明とそれに基づく出現予測方法の開発、(2) 新型インフルエンザ出現の予想方法および早期検知する監視体制の確立、(3) 新型インフルエンザウイルス迅速診断キットの開発・改良・普及、(4) 新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立、(5) 抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の確立、(6) 感染病理機構の解明に基づく経鼻投与ワクチン、組織培養ワクチンの開発、(7) 公衆衛生的な介入及び社会危機管理のための準備と緊急対応、について、国レベル、地方レベル、国際レベルにおいて、わが国が緊急に行うべき具体的な行動計画をまとめ、またその実施のための科学的基盤と応用技術を確立することを目的として研究を進めた。

今年度の研究成果は直ちに厚労省の新型インフルエンザ対策ガイドラインとして、6 月には第 3 フェイズまでの、平成 19 年 3 月にはフェイズ 4 以後ガイドラインの作成に応用され、さらに WHO による諸ガイドラインのとりまとめにも応用された。一方、ワクチン緊急開発の成果は備蓄ワクチンの作製に応用された。これらの結果、わが国における新型インフルエンザ対策準備は、特に公衆衛生面において従来に比較して格段に進展したと評価できるが、更に社会危機への準備対応が必要である。

分担研究者	小林陸生	国立感染症研究所昆虫医科学部
喜田 宏 北海道大学大学院	長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部
河岡義裕 東京大学医科学研究所	小田切孝人	国立感染症研究所ウイルス第 3 部
岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター	西藤岳彦	(独行法)動物衛生研究所
高橋宜聖 国立感染症研究所免疫部	押谷 仁	東北大学大学院
山田章雄 国立感染症研究所獣医科学部	滝澤剛則	富山県衛生研究所

A. 研究目的

2003 年後半以来、東アジア地域で発生した H5N1 型高病原性鳥インフルエンザの大流行は東南アジア、シベリア、インド、中東、ヨーロッパ、アフリカへ拡大しているが、依然制圧される可能性は無く、何時でも人の世界に新型インフルエンザとして侵入して大流行を起こすことが危惧されている。高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の流行拡大にともなって、偶発的な人の感染例も増加しており、特に現在の H5N1 型ウイルスは宿主域が広く病原性が昂進してきているため、人においても 61%という高い致死率を示す重症疾患となっている。さらに、ウイルスの遺伝子変異が引き続き起こっており、人型のウイルスに近づきつつあると考えられている。

このような高病原性ウイルスに由来する新型インフルエンザ大流行の場合には、無差別多数の患者、死亡者の発生によって未曾有の健康被害が生じることが危惧される。特に、最も感染リスクの高い医療関係者にも多くの健康被害が生じて医療サービスの低下などの健康危機が起こることが憂慮される。さらに、これらに起因する交通・物流サービスの低下による食糧やエネルギー供給、一般的な社会サービスなどの社会・経済機能や治安体制の麻痺、破綻、更には社会危機が生じることが懸念されている。

新型インフルエンザ大流行における健康被害を最小限に留め、社会経済機能を維持することは、行政に課せられた大きな責任である。この責任を果たし、社会の要請に応えるためには、予め新型インフルエンザ大流行に対する危機管理計画を作成し、これを実施しておくことが必要である。

厚生労働省では、平成 17 年 11 月に新型インフルエンザ対策行動計画を発表したが、それに応じた事前準備と大流行時の緊急対応の具体的な行動計画を策定し、新型インフルエンザ健康危機管理体制を確立することが緊急課題である。新型インフルエンザの出現と大流行が危惧されている。その際には未曾有の健康被害と社会機能の麻痺・崩壊が予想される。新型インフルエンザ大流

行に備えて、健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的として、事前準備と緊急対策の行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的な基盤を確立・提供し、危機管理体制の確立に寄与することを目的とした。

具体的には、以下の項目について、分担研究者間で協力しながら並行して研究を進めた。

- (1) 新型インフルエンザ出現機序の解明とそれに基づく出現予測方法の開発
- (2) 新型インフルエンザ出現の予想方法および早期検知する監視体制の確立
- (3) 新型インフルエンザウイルス迅速診断キットの開発・改良・普及
- (4) 新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立
- (5) 抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の確立
- (6) 感染病理機構の解明に基づく経鼻投与ワクチン、組織培養ワクチンの開発

B. 研究方法

1) 新型インフルエンザ出現機序の解明

a) 人獣共通感染症としてインフルエンザが宿主域種を越える要因と感染伝播機構を検討し、解明した。即ち、鳥からブタ、鳥からヒト、ブタからヒト、ヒトからヒトについて、それぞれのウイルス伝播機構と、その違いに関わる宿主因子を検討した。

b) ウイルス糖タンパク側のレセプター結合特性と宿主細胞側のウイルスレセプターの結合を分子レベル、電子レベルで解析し、宿主域を超えるレセプター要因を検討した。

c) ウイルス RNA ポリメラーゼ活性発現を促進又は抑制する宿主因子の違いを、鳥、ブタ、ヒトについて解析し、種特異性を規定する宿主要因を検討した。

d) 一方、水禽類が保有する低病原性鳥インフルエンザウイルスが直接・間接的に人に馴化して、人一人感染能力を獲得する分子機構およびそれを許容する条件を検討した。自然界の鳥ウイルスお

よびヒトウイルスの分子疫学的調査と、鳥ウイルスとヒト細胞馴化ウイルス、ヒト分離ウイルスの比較および感染実験による感染標的と病原性の違いを検討した。

2) 新型インフルエンザ出現予測方法の検討

1)の結果に基づいて、種を超える要因に対する監視方法論を確立し、鳥ウイルスの動向調査を行うことにより、新型ウイルス出現の可能性とその性状推定方法を検討し、新型インフルエンザ出現予測を検討した。

3) 新型インフルエンザ出現・流行動向監視体制の確立

現行の病原体サーベイランスおよび疾患サーベイランス体制を拡充し、必要な試薬、標準品、抗体、プライマーなどの事前作製により、新型ウイルスの早期検知と同定、流行動向に対する調査・監視体制の確立を目指した。

4) 新型インフルエンザ迅速診断キットの開発

先に SARS 迅速診断用に開発した遺伝子増幅検査法である LAMP 法を全ての亜型のインフルエンザウイルスに応用して、特別な高額機器を必要とせず、迅速、簡便、安価で、感度と特異性の高い診断キットを開発・実用化した。これを地方衛生研究所、検疫所、医療機関等に配布し、新型インフルエンザの早期検知とモニター、診断体制の整備を検討した。

5) 新型ウイルスの性状解析と緊急ワクチン開発方法の確立および製造・供給・接種体制及び効果・副作用のモニター体制の整備

新型候補ウイルスおよび新型ウイルスについて、抗原性、抗原エピトープ、遺伝子塩基配列、糖鎖構造を詳細に検討した。

リバーシ・ジェネティクスを駆使して、HA と NA 遺伝子は新型ウイルス由来で、他の遺伝子は安全・高増殖性が確認されているワクチン製造用ウイルス株由来の弱毒ウイルスを作製する技術を確認した。この際に、病原性を規定する遺伝子部位に変異を加えて、弱毒化した。これによって、任意のウイルス製造株の作製が1週間程度で可能となる体制を完成させた。

一方、このワクチン株を用いて、迅速に安全性と免疫原性を検証する試験方法を開発し、新型ワクチンの品質管理に応用できる迅速体制を検討した。

さらに、ワクチンの大量製造、効率の良い配布供給体制と集団接種等のワクチン接種体制のあり方を検討した。

6) 鳥インフルエンザウイルスおよび新型ウイルスのヒトに対する感染病理機構の解明

ヒトに対する鳥インフルエンザウイルス感染の発症病理機構の実態を検討した。特に小児・若年者に健康被害が多い理由を検討した。

検討項目は、ウイルス感染とサイトカイン・ケモカイン誘導の分子機構、病原性発現とそれに関与する宿主因子の同定および宿主応答の実態、ウイルス病原性の分子基盤、宿主の免疫応答と感染防御免疫などについて解析する。これには、タイ、ベトナムの現地機関との共同研究により、患者材料と剖検材料の提供を受けて、免疫病理、免疫電顕、サイトカインやケモカインの発現量を検討した。

7) 次世代の新型インフルエンザワクチンの開発研究

従来の概念にとらわれず新しい発想で、有効かつ安全なインフルエンザワクチンの開発を進め、新型ワクチンにも即応できるように基盤整備を行った。

6)の結果に基づいて、より効果の高いワクチンの開発設計を行った。全粒子不活化ワクチンの経鼻投与により、広い範囲に交叉する局所粘膜免疫を誘導する新しいワクチン接種法の基礎研究を動物レベルで検討した。この結果を持って、さらに臨床試験を検討した。

一方、現行ワクチンの免疫原性を高めるためのアジュバントの開発研究を行った。様々な候補アジュバントについて、新型インフルエンザウイルスの抗原性、免疫原性を高めるものをスクリーニングし、安全かつ効果の高いものを選択した。次に、これを添加したワクチンを試作し、動物レベルで安全性と有効性を検証した。

さらに、自然免疫に対するモジュレーターによる感染病態の改善を図る新規治療薬の設計開発を行い、若年者における健康被害の制御法を検討した。

8) 抗ウイルス剤の備蓄および使用方法の確立及び効果・副作用・耐性ウイルスのモニター体制の整備

ノイラミニダーゼ阻害剤とアマンタジンについて、耐性ウイルスの出現機構を分子レベルで解明した。これに基づいて、耐性ウイルスのモニター方法を確立し、体系的かつ効率のよいモニター体制のあり方を検討した。また、WHO が主催する耐性ウイルスモニターネットワークに参加し、薬剤耐性、遺伝子変異部位の同定を比較検討して、適切な使用に関する勧告案を作成した。

9) 公衆衛生的な介入及び社会危機管理のための準備と緊急対応のあり方の検討

新型インフルエンザ出現の時間系列に従って、隔離、検疫等の介入手段の効果を評価し、プライバシーや人権確保とのバランスを検討した。

多数の患者が出現する事態における社会危機管理のあり方と緊急対応の具体的項目を提起した。

10) 机上演習の企画と実施

新型インフルエンザに対する危機対応行動計画案に基づいて、様々な業種を対象とした様々なシナリオにおける机上演習を企画、実施し、問題点の抽出と、各職種・各人のとるべき判断、行動についての訓練を実施した。

C. 結果

(1) 鳥ウイルスのヒト型への変身要因として、HA 蛋白レセプター認識部位の変異と RNA ポリメラーゼ変異による低温の増殖性が示された。これら遺伝子の解析から、H5N1 型はヒト型へ近づきつつあることが示唆された。またクロバエとネコについて、捕食と飛翔行動からクロバエ類がウイルス拡散に果す役割と、ネコ体内では効率よく H5N1 ウイルスが増殖してウイルス感染伝播に関与する可能性が示された。一方、国内外の鳥、ブ

タにおけるインフルエンザを検討し、OIE, WHO と協力して国際監視体制の確立を進めた。

(2) インフルエンザ流行期におけるウイルス学的・疫学的な詳細な解析を行って、欠落している必要情報を集積し、新型インフルエンザ出現予測の感度と特異性を検討した。また H5N1 感染症例、予想される新型インフルエンザの症例検討から、症例定義、診断検査方針を検討し、ガイドラインとしてまとめた。

(3) 流行中の鳥ならびに人ウイルスの全てを検出できる RT-PCR プライマーを設計・改良し、WHO 標準プライマーとして公表した。また、簡易迅速診断キットとして LAMP 法を開発し、国内で市販される見通しとなった。

(4) 2004 年ベトナム分離株に基づき、リバーシジェティクスを用いて弱毒ワクチン製造候補ウイルスを作出した。アルミアジュバント添加全粒子不活化ワクチンを作製し、非臨床試験、第 1 相臨床試験を行った結果、免疫原性、安全性には問題はなく、ウイルス抗原の節約が可能であった。第 2+3 相試験を実施し、製造承認を申請した。この成果は WHO 会議でも高く評価され、他国でも同方式による新型ワクチン開発を進めている。さらに 2005 年インドネシア分離株由来の備蓄用ワクチン(1 千万人分) の製造に応用した。

(5) NISN に参画し、2001 年以來の流行ウイルスの薬剤感受性と遺伝子変異を調べた結果、現時点での耐性ウイルスは 1 % 未満であったが、治療後に薬剤耐性が出現する可能性が示唆された。また H5N1 ウイルスに対しては、治療にはタミフル通常量の 2 倍量で 8 日以上投与する必要が示唆された。

(6) 高病原性 H5N1 ウイルスの人感染では、ウイルスは全身臓器へ感染が拡がり、HA の解裂部位がこれを規定していた。また NS1 と PB2 遺伝子がサイトカインストームと多臓器不全をもたらすことが分かった。一方、H5N1 型不活化全粒子ワクチンの中和抗体誘導能は低いが、マウスに感染防御効果を付与でき、この感染防御因子は抗体であった。これらに基づき、TLR9 を標的とした 2

重鎖 RNA 添加経鼻ワクチンを開発し、サル実験で有効性と広い交叉免疫誘導を確認した。また組織培養ワクチン開発を進め、MDCK 細胞高増殖性の NA 欠損 A/VietNam/1194/2004 株を作出した。

(7)公衆衛生的な介入及び社会危機管理のための準備と緊急対応について、国レベル、地方レベル、国際レベルにおいて、わが国が緊急に行うべき具体的な行動計画をまとめ、またその実施のための科学的基盤と応用技術を検討した。

D. 考察

本研究の結果、1)新型インフルエンザ出現機序の解明とそれに基づく出現予測方法の開発、2)新型インフルエンザ出現を検知する監視体制の確立、3)LAMP 法による新型インフルエンザ迅速診断キットの開発・改良・普及、4)新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立、5)抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の確立、6)緊急医療サービス確保体制の確立、7)感染病理機構の解明に基づく有効かつ安全な予防方法（経鼻投与ワクチン開発）と治療方法の開発、8)健康危機管理、社会危機管理体制の整備が行われ、新型インフルエンザ大流行による健康被害の最小化と、社会・経済機能の崩壊を防止するための方策が提起された。

これらの結果は直ちに行政対応に応用され、昨年度では平成 16 年 11 月には厚生労働省が新型インフルエンザ対策行動計画を我が国のガイドラインとしてまとめたが、その後本研究の成果を中心として、平成 17 年 6 月には H5N1 感染症を指定感染症として予め指定し、更に 6 月にはフェイズ 3 までの新型インフルエンザ対策ガイドラインを策定し、平成 19 年 3 月にはフェイズ 4 以後ガイドラインを作成した。また、備蓄ワクチンの作製に応用された。今後は、これに基づいた具体的な施策を決めていくことになる。

次年度における本研究の目的は、このような事態の変化に対応して、新型インフルエンザ大流行に備えて、健康被害を最小限にとどめ、社会機能

の維持を目的とした事前準備と緊急対策・行動計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的な基盤を確立することにある。

E. 結論

①遺伝子解析から、H5N1 ウイルスはヒト型へ近づいている。クロバエとネコがウイルス伝播する可能性がある。②新型インフルエンザ出現予測の感度と特異性を検討し、症例定義、診断検査ガイドラインをまとめた。③全 H5N1 ウイルスを検出する RTPCR 標準プライマーを設計した。④ベトナム株のワクチン株を作出し、アルミアジュバント添加全粒子不活化ワクチンの非臨床、第 1、2+3 相臨床試験を行ない、製造承認を申請した。備蓄ワクチン製造に用いた。⑤2001 年以来タミフル耐性株は 1%未満である。⑥人の H5N1 感染は全身感染であり、サイトカインストームと多臓器不全をもたらす。2 重鎖 RNA 添加経鼻ワクチン、NA 欠損組織培養ワクチンを開発した。

現在の H5N1 型高病原性ウイルスは依然トリ型だが、一旦感染すると致死率 60%を超す重症疾患となる。徐々にヒト型への遺伝子変化が生じており、トリの間での流行が続けば、突然変異が蓄積し新型ウイルスへの変化が懸念される。その際、現在のトリ型ウイルスと同様に、インフルエンザとは異なる重症全身性疾患（ウイルス全身感染と、サイトカインストームによる多臓器不全）をもたらす可能性があり、未曾有の健康被害が危惧される。健康危機管理、公衆衛生上の事前準備と緊急対応体制の整備と、社会危機管理体制の整備によって、新型インフルエンザ大流行による健康被害の最小化と、社会・経済機能の崩壊を防止することが必須である。

F. 健康危害情報

無

G. 研究発表

- (1) Horimoto, T., et al.: The development and characterization of H5 influenza virus vaccines

- derived from a 2003 human isolate. *Vaccine*, 24; 3669-3676, 2006
- (2) Monto, A. S. et al.: Influenza viruses resistant to the neuraminidase inhibitors detected during the first three years of their use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 2395-2402, 2006
 - (3) Imai, M., et al.: Development of H5-RT-LAMP (loop-mediated isothermal amplification) system for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection *Vaccine* 24; 6679-6682, 2006
 - (4) Asahi-Ozaki, Y., et al.: Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. *Microbiol. Infect.* 2006 (in press)
 - (5) Kamijuku H., et al.: Mechanism of NKT cell-mediated nasal vaccine which induces effective cross-protection against highly pathogenic avian influenza. *J. Clin. Invest.* 2006 (in press)
 - (6) Muramoto Y, et al.. Highly pathogenic H5N1 influenza virus causes coagulopathy in chickens. *Microbiol Immunol* 50:73-81, 2006.
 - (7) Muramoto Y, et al. Hierarchy among vRNA segments in their role in vRNA incorporation into influenza A virions. *J Virol* 80:2318-25, 2006.
 - (8) Iwatsuki-Horimoto K, et al. The cytoplasmic tail of the influenza A virus M2 protein plays a role in viral assembly. *J Virol* 80:5233-5240, 2006.
 - (9) Muramoto Y, et al. Molecular characterization of the HA and NA genes of H5N1 influenza A viruses isolated from poultry in Vietnam from 2004 to 2005. *J Vet Med Sci* 68:527-531, 2006.
 - (10) Ozawa M, et al. Contributions of two nuclear localization signals of influenza A virus nucleoprotein to viral replication. *J Virol* (in press).
 - (11) Oshitani H. Potential benefits and limitations of various strategies to mitigate the impact of an influenza pandemic. *J Infect Chemother.* 12: 167-171. 2006
 - (12) Dinh PN, et al. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis* 2006 Dec. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no12/06-0829.htm>
 - (13) Komagata O., et al.: Insecticide susceptibility of the blow fly, *Calliphora nigribarbis* Vollenhoven, collected in Yamaguchi Prefecture, Japan. *Med. Entomol. Zool.* 57(3):205-209, 2006.
 - (14) Hashimoto, Y., et al. : Evidence for Phagocytosis of Influenza Virus-infected, Apoptotic Cells by Neutrophils and Macrophages in Mice. *J Immunol.* (in press.)
 - (15) Influenza research at the human and animal interface : Report of a WHO working group, Geneva, Switzerland, 21-22 September 2006
 - (16) WHO criteria for accepting positive results of H5N1 infection in humans from national reference laboratories November 2006
 - (17) Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection. : Guide for field operations, October 2006
 - (18) Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines, 18 August 2006
 - (19) WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus, 29 August 2006
 - (20) WHO guidelines for investigation of human cases of avian influenza A(H5N1), October 2006
 - (21) Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply, WHO/IVB/06.13 - WHO/CDS/EPR/GIP/2006.1
 - (22) WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus, May 2006

- (23) Avian influenza, including influenza A (H5N1), in humans: WHO interim infection control guideline for health care facilities, Revised 24 April 2006
- (24) Ninomiya, A., Imai, M., Tashiro, Odagiri, T.: Inactivated influenza H5N1 whole-virus vaccine with aluminum adjuvant induces homologous and heterologous protective immunities against lethal challenge with highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses in a mouse model, Vaccine 2007 (in press)
- (25) Asahi-Ozaki, Y., Itamura, S., Ichinose, T., Steng, P., Tamura, S., Sawa, H., , Tadano, M., Sato, T., Tashiro, M., Kurata, T., Hasegawa, H.: Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. Microbiol. Infect. (in press)
- (26) Kamijuku H., Nagata, Y., Jiang X., Tashiro, T., Mori, K., Taniguchi, Y., Hase, K., Ohno, H., Shimaoka, T., Tonehara, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Ichinose, T., Hasegawa, H., Seino, K.: Mechanism of NKT cell-mediated nasal vaccine which induces effective cross-protection against highly pathogenic avian influenza. J. Clin. Invest. (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	無
実用新案登録	無
その他	無

鳥インフルエンザの疫学と人への感染機構

北海道大学大学院獣医学研究科 動物疾病制御学講座 教授 喜田宏

研究要旨： 高病原性鳥インフルエンザはアジア地域だけでなく、ヨーロッパ、アフリカ諸国においても発生が報告され、被害が拡大している。現在流行しているH5N1亜型のウイルスによるヒトへの感染・死亡例も報告され、新型インフルエンザウイルスの出現が危惧されている。動物インフルエンザのサーベイランスは、当該宿主動物の疫学情報が得られるだけでなく、ヒトの新型インフルエンザウイルスの出現予測にも有益な情報が得られる。本研究においては、鳥インフルエンザの継続的な疫学情報の収集を目的として動物インフルエンザのグローバルサーベイランスを実施する。また、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染機構を明らかにする。本年は、日本、モンゴルにおいて採取された渡りガモおよびハクチョウの糞便材料からのウイルス分離を試みた。1, 201検体の材料から合計55株のインフルエンザAウイルスを分離同定した。これらの分離株にはH5やH7亜型のインフルエンザウイルスは含まれていなかった。また、2006年夏、モンゴルの湖沼で死亡野鳥が再び発見され、死亡したオオハクチョウおよびホオジロガモの臓器材料からH5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離された。本ウイルスは2005年中国やモンゴルの野生水禽から分離された高病原性のH5N1ウイルスと8つの遺伝子分節すべてが近縁であった。また、このウイルスに対して哺乳動物が高い感受性を示すことが動物試験から明らかになった。

A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザはアジア地域だけでなく、ヨーロッパ、アフリカ諸国においても発生が報告され、被害が拡大している。現在流行しているH5N1亜型のウイルスによるヒトへの感染・死亡例も報告されており、新型インフルエンザウイルスの出現が危惧されている。インフルエンザウイルスに感受性がある動物としては、ニワトリ、カモ、七面鳥、馬、豚、ミンクなどが報告されている。また、ヒトを含む哺乳動物および鳥のインフルエンザAウイルスの遺伝子の起源は、カモなどの野生水禽のウイルスであることが今までの研究から明らかにされている。これらのことから、本研究は動物インフルエンザのグローバルサーベイランスを継続して実施し、分離同定されたウイルス株の抗原性、遺伝子性状、病原性を明らかにすることを第1の目的とする。さらにこれらの動物インフルエンザウイルスのヒトへの感染機構を解明し、新型インフルエンザ対策に役立てることを第2の目的とする。

B. 研究方法

日本、モンゴルにおいて採取した野生水禽の糞便からウイルス分離をした。分離された

ウイルスのHAおよびNAの亜型を同定した。HAおよびNAの亜型に基づいてウイルス株を系統保存した。また、これらのウイルス株のHA遺伝子の塩基配列を決定し、HA開裂部位のアミノ酸配列を解析した。

2006年夏、モンゴルの湖沼で再び多数の野鳥が斃死した。死亡したオオハクチョウおよびホオジロガモの臓器乳剤からウイルス分離を試みた。分離されたウイルスの抗原性および遺伝子解析を行い、近年分離されたH5ウイルス株との相同性を比較した。また、このウイルスをマウスおよびミニブタに接種し、哺乳動物における感受性、病原性を明らかにした。

C. 研究結果

野生水禽の糞便1, 201検体から55株のインフルエンザウイルスを分離同定した。これらのウイルスのHA亜型はH2、H3、H4、H6、H9、H10、H11、H13の8つの亜型に、NA亜型はN1、N2、H5、N6、N8、N9の6つの亜型に区分された。分離されたウイルス株のHA開裂部位に塩基性アミノ酸の挿入は認められなかった。これらの分離ウイルスを当研究室のウイルス株ライブラリーに追加した。

オオハクチョウおよびホオジロガモの臓

器乳剤からH5N1亜型のインフルエンザAウイルスが合計2株分離された。これらのH5N1亜型ウイルスの遺伝子を解析した結果、2005年中国青海湖やモンゴルの野生水禽から分離されたウイルスと近縁のウイルスであることがわかった。これらの分離株の1つA/whooper swan/Mongolia/2/06 (H5N1)をニワトリの静脈内に接種した結果、高病原性株であることが確認された。

A/whooper swan/Mongolia/2/06 (H5N1)をマウスに接種したところ、全てのマウスが死亡した。これらのマウスの病理組織検査の結果、重篤な肺炎像が認められた。また同ウイルスをミニブタに接種して14日間観察した。豚は全く臨床症状を示さず生残した。鼻腔スワブ中のウイルス価を測定したところ、ウイルス接種の翌日からウイルス排泄が確認された。

D. 考察

モンゴルの湖沼において斃死した野鳥以外から高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されることはなかった。高病原性鳥インフルエンザウイルスが野生水禽とその営巣湖沼水の間で存続しているかを明らかにするためにも疫学調査の継続が必要である。

E. 結論

動物インフルエンザの継続的なグローバルサーベイランスは、動物とヒトのインフルエンザ対策に有益な情報とウイルス株を得ることができる。また、A/whooper swan/Mongolia/2/06 (H5N1)は哺乳動物に対する高い感染性と病原性を有することが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Bai GR, Sakoda Y, Mweene AS, Fujii N, Minakawa H, Kida H (2006) Improvement of a rapid diagnosis kit to detect either influenza A or B virus infections. J Vet Med Sci 68: 35-40

(2) Isoda N, Sakoda Y, Kishida N, Bai GR, Matsuda K, Umemura T, Kida H (2006) Pathogenicity of a highly pathogenic avian in

fluenza virus, A/chicken/Yamaguchi/7/04 (H5N1) in different species of birds and mammals. Arch Virol 151: 1267-79

(3) Kida H, Sakoda Y (2006) Library of influenza virus strains for vaccine and diagnostic use against highly pathogenic avian influenza and human pandemics. Dev Biol (Basel) 124: 69-72

2. 学会発表

(1)「モンゴルの野生水禽から分離されたH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスの遺伝子および病原性の解析」三成健二、迫田義博、高桑弘樹、磯田典和、高田礼人、喜田宏 第54回日本ウイルス学会学術集会（2006年、名古屋）

(2)「鳥インフルエンザワクチンの開発 1. H5N1ウイルス不活化ワクチンの免疫効果」磯田典和、迫田義博、曾田公輔、坂部沙織、今村孝、扇谷年昭、喜田宏 第54回日本ウイルス学会学術集会（2006年、名古屋）

(3)「A/chicken/Ibaraki/1/05 (H5N2)株のニワトリ、アイガモおよびミニブタに対する病原性」迫田義博、津田祥美、喜田宏 第54回日本ウイルス学会学術集会（2006年、名古屋）

H. 知的財産の出願、登録状況

予定なし。

新型インフルエンザへの事前準備と大流行発生時の緊急対応計画に関する研究

研究者 河岡義裕 東京大学 医科学研究所 教授

研究要旨: NA 蛋白質を欠損したインフルエンザウイルスは、マウスモデルで病原性が低いことがわかっている。しかし、MDCK 細胞での増殖性も低い。そこで、本研究では、近年の野外流行株である A/VietNam/1194/2004 株を用いて、NA を欠損させたウイルスを作製し、MDCK 細胞で継代を繰り返すことにより、MDCK 細胞で効率よく増殖する NA 欠損ウイルスを作製した。NA 欠損ウイルスのマウスへの病原性が低いことから、本ウイルスは有効なワクチン候補株となりうる可能性が高い。

A. 研究目的

H5N1 高病原性鳥インフルエンザによるパンデミックの発生に備え、人体用の H5N1 不活化ワクチンの開発が臨床試験段階にまで進んでいる。しかし、発育鶏卵がワクチンの製造母体であるため、実際のパンデミック時にはワクチン生産性、供給性が減少する可能性が高い。そこで、MDCK 細胞を用いてワクチンを供給する系の開発を目的として、本研究を行った。

B. 研究方法

近年の野外流行株である A/VietNam/1194/2004 株を用いて、NA を欠損させたウイルスを作製し、MDCK 細胞で継代を繰り返すことにより、MDCK 細胞で効率よく増殖する NA 欠損ウイルスの作製を試みた。

C. 研究結果

MDCK 細胞で効率よく増殖する NA 欠損 A/VietNam/1194/2004 株を作出することが出来た。NA 欠損ウイルスは、マウスモデルで病原性が低いことが分かっている。そのため、NA を欠損し、なおかつ MDCK 細胞で効率よく増殖する本ウイルスは、有効なワクチン候補株となりうる可能性が高い。

D. 考察

インフルエンザのワクチンは、発育鶏卵を用いて作製されるが、パンデミック発生時に発育鶏卵不足となった場合は、培養細胞でウイルスを増殖させることになる可能性が高い。そこで、培養細胞での増殖能が高いワクチン候補株が必要となってくる。本研究で作製したウイルスは、培養細胞で高い増殖能を示すことから、ワクチン候補ウイルスとして有効であると考えられる。今後、この NA 欠損ウイルスのマウスにおける病原性につい

て解析を進めていく予定である。

E. 結論

本研究で作製した NA 欠損ウイルスは、今後のワクチン開発に役立つと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Muramoto Y, Ozaki H, Takada A, Park CH, Sundén Y, Umemura T, Kawaoka Y, Matsuda H, Kida H. Highly pathogenic H5N1 influenza virus causes coagulopathy in chickens. *Microbiol Immunol* 50:73-81, 2006.

Muramoto Y, Takada A, Fujii K, Noda T, Iwatsuki-Horimoto K, Watanabe S, Horimoto T, Kida H, Kawaoka Y. Hierarchy among vRNA segments in their role in vRNA incorporation into influenza A virions. *J Virol* 80:2318-25, 2006.

Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Noda T, Kiso M, Maeda J, Watanabe S, Muramoto Y, Fujii K, Kawaoka Y. The cytoplasmic tail of the influenza A virus M2 protein plays a role in viral assembly. *J Virol* 80:5233-5240, 2006.

Chen H, Li Y, Li Z, Shi J, Shinya K, Deng G, Qi Q, Tian G, Fan S, Zhao H, Sun Y, Kawaoka Y. Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an influenza outbreak in migratory waterfowl in western China. *J Virol* 80:5976-5983, 2006.

Muramoto Y, Le TQ, Phuong LS, Nguyen T, Nguyen TH, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Kida H, Kawaoka Y. Molecular characterization of the hemagglutinin and neuraminidase genes of H5N1 influenza A viruses isolated from poultry in Vietnam from 2004 to 2005. *J Vet Med Sci* 68:527-531, 2006.

Kogure T, Suzuki T, Takahashi T, Miyamoto D, Hidari KI, Guo CT, Ito T, Kawaoka Y, Suzuki Y. Human trachea primary epithelial cells express both sialyl(α 2-3)Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl(α 2-6)Gal receptor for human influenza viruses. **Glycoconj J** 23:101-106, 2006.

Noda T, Sagara H, Yen A, Takada A, Kida A, Cheng RH, Kawaoka Y. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. **Nature** 439:490-492, 2006.

Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Influenza virus receptors in the human airway. **Nature** 440:435-436, 2006.

Ozawa M, Fujii K, Muramoto Y, Yamada S, Yamayoshi S, Takada A, Goto H, Horimoto T, Kawaoka Y. Contributions of two nuclear localization signals of influenza A virus nucleoprotein to viral replication. **J Virol** (in press).

Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso K, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haire LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y. Hemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. **Nature** (in press).

2. 学会発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新型インフルエンザへの事前準備と大流行発生時の緊急対応計画に関する研究

マスクの咳風速減弱効果に関する研究

分担研究者	岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
研究協力者	井上 栄	大妻女子大学教授
	松平晏明	東京都立科学技術大学教授
	杉原義文	(株) 日建設計主査
	小原弘道	首都大学東京助手

研究要旨 新型インフルエンザ発生への対策の一つとして、一般集団内の咳患者へマスクを配布して流行を遅らせ、かつ流行を小規模にさせることが考えられる。昨年度の我々の研究では、咳の風速を超音波風速計で測定し、マスクによって咳風速が 1/10 以下になることを明らかにした。今年度の研究では、さらに咳風の動きを速度場情報として定量的に計測可能な技術を使って詳細に調べ、マスクの効果を調べた。すなわち、グリセリン・ミストを充満させたチャンバーに咳風を吹き込み、ミストの動きを粒子画像流速計測法（Particle Image Velocimetry）で解析した。マスクを使うと、ミストの速度と流動範囲とが大幅に抑制されることがわかった。咳風の拡散はマスクによって効果的に抑制されることが、超音波風速計および粒子画像流速計測法の二つの技術で確認されたことになる。咳によるインフルエンザウイルスの広がりも、マスクによって効果的に抑制されることが期待できる。

A. 研究目的

インフルエンザをはじめとする咳をともしなう感染症の予防に対して、マスク着用は大きな期待感があり、特に感染者へのマスク着用を促すことによる感染予防効果は絶大なものがあると考えられている。しかしながら、飛沫量・ウイルス量の測定が難しいことから定量的な解析が行われておらず、それらの評価指標もない。咳により口から飛散する飛沫は流動によって広がり、沈降

を示すものの影響を受ける範囲内においては飛沫感染を誘発する。さらにその飛沫が空中で乾燥し飛沫核になることで、沈降することなく室内などを浮遊し、あわせて流動によって広範囲に拡散することによって空気感染を誘発する。これらの空気感染・飛沫感染の対策のためには、咳による流動特性を評価する必要がある。さらに、マスク着用の効果を定量的に評価するためにはマスク着用時の流動状態の解明が重要であ

る。

本報告では感染者へのマスク配布による感染拡大防止効果を定量的に評価するための基礎的な知見を確立するために、マスク着用による感染の低減効果について、拡散を支配する流動の観点から明らかにする。咳により形成される口近傍部の基本的な流動構造とマスク着用の有無による流動構造の変化を明らかにする。さらに、飛沫形成、飛沫から飛沫核への動的な変化特性などを定量的評価するための基礎装置として咳流動模擬装置を開発し、これらの評価を行う。

B. 研究方法

実験は、粒子画像流速計測法（PIV：Particle Image Velocimetry）を用い二次元速度場情報を計測しておこなった。PIVとは、微小時間間隔で取得された画像情報を相互相関等により比較演算することにより移動距離をもとめ、それを画像の取得間隔時間をもとに速度情報を取得する手法であり、取得画像を格子分割することによって領域内の速度場情報を取得可能なものである。実験装置は、計測用チャンバー、ミスト発生器、CCD カメラ、レーザ光源、音声計測装置、制御用コンピュータから構成されている。計測は、図 1 に示すようにミストを満たしたチャンバ内において、被験者の咳により形成される流動を微小時間間隔でレーザシートで断面照射し、流動によって形成される断面上のミストの様相を CCD カメラにより画像情報を連続的に取得することによりおこなった。計測領域は口近傍の 120mmx120mm の範囲とした。なお、グリセリンを噴霧することでミストを生成し、チャンバー内に十分満たされ、

また流動が安定した後に計測を行っている。本報告では各粒子画像を 32x32 の格子領域に分割し、各格子内画像情報に相互相関法を適用し速度場情報を取得した。あわせて咳音波形を計測し、咳形成タイミングから速度場情報を咳の形成時間と対応させた。本報告では被験者は同一の者であり、マスク着用、非着用で計測を実施した。

C. 研究結果

図 2 は咳によって形成された瞬間流動の速度ベクトルによる分布を示す。時刻はそ

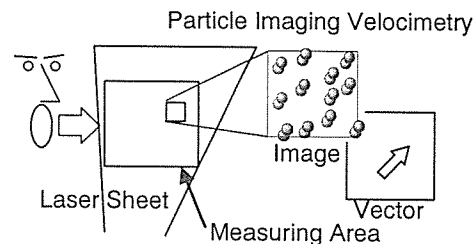


Fig1. Particle Imaging Velocimetry

れぞれ咳の音波形より求められる咳の開始時刻からの時間を示している。マスク非着用時(a)においては、その分布は下向きのロート状の広がりを示す。図示は割愛しているが、同一被験者においても咳形成時の流動構造の差異は大きく、また微小な口の開口方向により速度方向が異なり計測断面により差異がある。また、その速度は三次元的な構造を有することから計測断面によって差異はあるものの、いずれの計測においても最大 10m/s 程度、約 3~5m/s 程度の速度を有し、これらの速度は時間経過とともに減衰する。一方、マスク着用時(b)には、咳形成直後においても形成される速度はきわめて小さく、流動が示される範囲も口近傍の限定的な領域となり、マスク非着用時に比較して流動はほとんど無い。マスクの

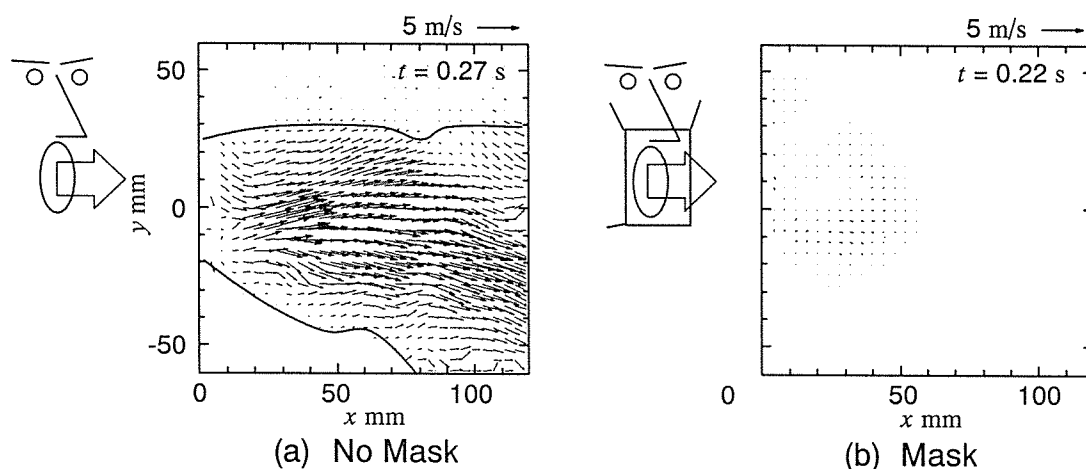


Fig2. Flow structures associated with coughing

着用により大幅に流動が抑制されることがわかる。

ワクチン製造までの時間を稼ぐことができるだろう。

D. 考察

今年度の研究によって、咳風の拡散を安価な紙マスクでも有効に抑制することがさらに確認された。国民全員分のマスクを備蓄しておき、新型インフルエンザが発生したら即座にそれを配布し、咳をする人全員に使ってもらえば、ウイルス拡散が大幅に抑えられ、流行を遅らすことが期待できる。

マスクでウイルスの広がりを完全に遮断することができなくても、流行を遅れさせることで社会の混乱は少なくすることができ、ワクチン製造までの時間を稼ぐことができる。マスクの費用もきわめて少なくて済むことも大きなメリットである。

E. 結論

マスクが咳風の数値、流動範囲を大幅に抑制することが粒子画像流速計測法によっても確かめられた。新型インフルエンザ流行に対しマスクを備蓄し、発生時には即座に国民に配布し、咳患者に使ってもらうことで、流行を遅らせ、社会の混乱を防ぎ、

G. 研究発表

1. 論文発表

Inouye S, Matsudaira Y, Sugihara Y: Masks for influenza patients: measurement of airflow from the mouth. Jpn J Infect Dis 59:179-181, 2006

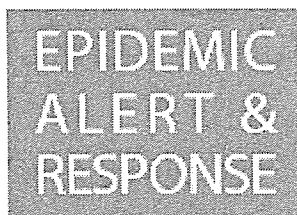
2. 学会発表

井上栄：インフルエンザ患者用マスク：咳風速の測定。第80回日本感染症学会総会口演。2006年4月、東京。

小原弘道、井上栄、杉原義文、沼守崇志、松平晏明：咳により形成される流動構造とマスク着用の効果、第35回日本医療福祉設備学会、2006年11月、東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



サーベイランスおよび対策部門 世界インフルエンザ対策プログラムによる

WHO インフルエンザパンデミック事前対策計画用チェックリスト

WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4

(日本語訳監修:国立感染症研究所 感染症情報センター, 同 ウイルス3部)



© World Health Organization 2005

All rights reserved.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters. All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication.

However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

Designed by minimum graphics

Printed in Switzerland

インフルエンザ・パンデミックに関するQ&A

総論

1. 「新型インフルエンザ」、また「インフルエンザ・パンデミック」とはどういう意味でしょうか？

厚生労働省の「新型インフルエンザ対策報告書」(2004 年 8 月)によると、「過去数十年間にヒトが経験したことがない HA または NA 亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザウイルスとよぶ。」と定義され、本邦においては、WHO フェーズのフェーズ 4 以降は、流行しているウイルスについてこの言葉を使用するとされています。つまり、動物、特に鳥類のインフルエンザウイルスが人間世界に侵入し、その遺伝子に変異を起こしたり、ヒトのインフルエンザウイルスとの間で遺伝子の組み換えを起こしたりして、ヒトの体内で増えることができるようになり、ヒトからヒトへと効率よく感染できるようになったものが新型インフルエンザウイルスですが、本邦においては、WHO フェーズのフェーズ 4 以降は、流行しているウイルスについてこの言葉を使用することとなり、ここからフェーズ 6 までの過程にあるものをすべてひっくるめてこう呼ぶことになります。この新型インフルエンザウイルスが人に感染して起こる病気が、新型インフルエンザです。

「パンデミック(Pandemic)」という言葉のもともとの意味は、地理的に広い範囲の世界的流行および、非常に多くの数の感染者や患者を発生する流行を意味するもので、AIDS などにも使用されてきました。インフルエンザ・パンデミックは、「新型インフルエンザウイルスがヒトの世界で広範かつ急速に、ヒトからヒトへと感染して広がり、世界的に大流行している状態」を言います。実際には、WHO フェーズの 6 をもって、パンデミックということになります。またこのときに分離されるウイルスを、Pandemic strain と呼びます。また最近は、「パンデミック」と言う言葉が、「インフルエンザ・パンデミック」と同じ意味に使用されることもあります。

注： なお、WHO (世界保健機関) などによる英語文中の、“novel influenza virus”、“novel influenza strain”、“new strain”などは、直訳すると新型インフルエンザということになりますが、この語彙の意味するものは、「これまでにヒトで検出されていなかった亜型のウイルス」のことであり、日本語の「新型インフルエンザ」という言葉と必ずしも同じではありません。日本語における「新型インフルエンザウイルス」に近い英語の語彙としては、“pandemic strain”という言葉がありますが、これは通常は、ヒトからヒトへと効率よく感染する能力を持ち、「パンデミック」を起こす能力のあるウイルスという意味で、通常 WHO フェーズの 6 で用いられます。

2. 過去におこったインフルエンザ・パンデミックにはどのようなものがありますか？

インフルエンザ・パンデミックと考えられる流行の記録は 1800 年代ころからありますが、パンデミッ

鳥(H5N1)・新型インフルエンザ(フェーズ3～5) 対策における患者との接触に関する PPE(個人防護衣)について Ver.1

国立感染症研究所感染症情報センター