

厚生労働科学研究
医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンの安全性向上のための
品質確保の方策に関する研究

平成18年度研究報告書

平成19年3月

財団法人 予防接種リサーチセンター

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 2006 年度研究報告	1
主任研究者	下田智久
I. ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究	11
分担研究者	倉田 毅
研究協力者	阪口雅弘
分担研究報告	倉田 毅 13
1. 風疹ワクチン高橋株の reverse genetics 法の確立	中山哲夫他 21
2. 母乳中に含まれる風疹ワクチン抗体に関する研究—第 1 報	牛島廣治他 23
3. 風疹ウイルスゲノタイプ間のコドン・シケーンズ解析の比較	牛島廣治他 27
4. ムンプスウイルス、おたふくかぜ生ワクチンの神経病原性評価	加藤 篤他 33
5. Respiratory Syncytial Virus (RSV) の F,G 蛋白を発現する 組み換え麻疹 AIK-C 株	中山哲夫他 37
6. 百日咳 RT-LAMP 法の開発	中山哲夫他 40
7. DPT-不活化ポリオウイルス混合ワクチン(DPT-sIPV)の免疫原性	堀内善信他 43
8. インフルエンザ罹患時の鼻汁、鼻咽頭拭い液中のサイトカイン	酒井忠和他 45
9. ヒトにおけるインフルエンザワクチン免疫 monitoring system の検討	熊谷卓司他 48
10. 合成二本鎖 RNA【poly(I:C)】をアジュバントとして用いた経鼻 インフルエンザワクチンによる高病原性鳥インフルエンザの感染防御	長谷川秀樹他 52
II. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究	57
分担研究者	神谷 齊
研究協力者	前川喜平 栗屋 豊 岡田賢司
分担研究報告	神谷 齊 59
1. 麻疹・風疹 (MR) 混合ワクチン追加接種の安全性に関する研究	中島夏樹他 64
2. BCG 接種後のコッホ現象様皮膚反応 (コッホ現象もどき) に関する検討	細矢光亮他 69
3. 鶏卵アレルギー患児へのインフルエンザワクチン接種の 安全性に関する検討	阿部祥英他 72
4. SRL 日本脳炎抗体検査結果からみた 2006 年夏季の(流行)状況について	持田嘉之他 78
5. 血清 Creatine Kinase (CK) が異常高値を呈した B 型インフルエンザの 1 症例	井上利男他 82
6. 免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討 (第 3 報)	近藤直実他 85

7. ワクチン接種後の副反応調査 1994～2006	中山哲夫他	88
8. ポリオ様麻痺を呈したエンテロウイルス 71 型感染症の 1 例	中野貴司他	91
9. ポリオワクチン関連性麻痺の疑い例	梶本まどか他	93
10. 定期予防接種における事故報告について	村岡徹二他	97
11. おたふくかぜワクチンによる副反応	村岡徹二他	100
12. BCG 接種後 20 年以上を経て BCG リンパ節炎を発症した 慢性肉芽腫症の 1 例	楠原浩一他	102
13. 風疹生ワクチン後に再発した若年性特発性関節炎の 1 例	是松聖悟他	104
14. ジフテリア・破傷風(DT)トキソイド第 2 期予防接種副反応(まとめ)	岡田賢司他	106
15. 熊本県下の病院における職員の麻疹対策の現状	松井珠乃他	108
16. 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の病棟内感染予防対策 ：その有効性と限界	森内浩幸	109
17. 予防接種要注意者の現状と推移—福岡県予防接種センター報告—	岡田賢司他	111
18. 家族内感染による乳児百日咳の 3 例	小倉英郎他	113
19. 重症心身障害児(者)、てんかん患者のワクチン接種法と副反応に関する研究	栗屋 豊	115
20. 保護者の持つ予防接種副反応に対する意識調査	武市知己	119
21. 予防接種後、発作憎悪を認めた小児の難治てんかん例の検討	伊予田邦昭他	121
22. 当科における乳児期無熱性けいれんの臨床像	山本克哉他	125
23. 小児急性けいれんの有効初期家庭治療法に関する検討 —抱水クロラール注腸キットの有用性に関する検討案—	皆川公夫他	128
24. 重症心身障害児者におけるインフルエンザワクチンの接種前後の てんかん発作および脳波変化について(第 2 報)	小西 徹他	132
25. 重症心身障害児施設における麻疹ウイルス抗体価と麻疹感染免疫	町田裕一他	133
26. 欧米の熱性けいれん、てんかん、重障児に対するワクチン接種状況と 基準(最終改訂)	田中敏博	139
Ⅲ. ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究		145
	分担研究者 岡部信彦	
	研究協力者 宮崎千明	
分担研究報告	岡部信彦	147
1. ワクチンに関するアンケート調査	平山宗宏	151
2. 麻疹および風疹の定期予防接種の接種体制に関する全国自治体への アンケート調査報告	藤岡雅司他	157
3. 岩手県予防接種センターの実績	菅野恒治他	159

4. 福島県郡山市における定期予防接種実施状況 —過去9年間の推移と平成18年度MR速報値—	太神和廣他	161
5. 入学児童予防接種状況調査報告(第12報)	太田耕造他	168
6. 世田谷区医師会における予防接種実施状況について(第11報)	井手邦彦	170
7. 京都府専門的予防接種事業における麻疹風疹混合生ワクチン接種状況	有本晃子他	179
8. 23年間にわたる国分寺市1歳6月健診時における定期予防接種の推移	山本光興	181
9. 小児インフルエンザ予防接種における家族の意識調査に関する研究	加藤達夫他	185
10. 成人へのDPT3種混合ワクチン接種調査	高山直秀他	190
11. 県内市町村におけるBCG累積接種率(第2報)	久田美子他	193
12. 左主気管支閉塞を呈した肺結核の4ヶ月女児例	桜井のどか他	195
13. 予防接種実施の数疾患における年度群別発生推移	松岡伊津夫他	197
14. 当院における過去9年間のムンプスワクチン接種成績	西村直子他	200
15. 愛知県におけるポリオワクチン調査(2006年)	宮津光伸他	205
16. 接種年齢の短縮に伴うBCG接種率の推移	国富泰二	208
17. 入園入学時の調査および勸奨と接種証明書による接種率向上	寺田喜平他	210
18. 成人女性の風疹抗体保有状況と問題点	友田隆士他	211
19. 2005/2006年シーズンの高知県のインフルエンザ流行の特徴	友田隆士他	213
20. 今冬のインフルエンザ流行状況	桃井富士麿	216
21. MRワクチン2回接種の導入について ；世田谷区医師会における接種状況	井手邦彦	217
22. 「小児の予防接種と感染症」調査報告第1報	和田紀之	219
23. 京都市小学校就学前の児童のMRワクチンと麻疹及び 風疹ワクチンの接種状況	竹内宏一	223
24. 山口県小児感染症情報—インフルエンザ流行状況—	田原 暁他	225
25. 小児急性神経疾患(Acute Neurological Disorders: AND)調査 (2004~2005年)集計報告	宮崎千明他	226
26. 2006年、奈良県内における小児急性神経疾患の発生状況調査	西野正人他	232
IV. ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集を ネットワーク構築に関する研究		237
	分担研究者 富樫武弘	
	研究協力者 堤 裕幸	
分担研究報告	富樫武弘	239
1. 北海道はしかゼロ作戦	富樫武弘	242
2. 札幌医科大学附属病院小児科予防接種外来でのワクチン接種状況	永井和重他	247
3. 風疹ワクチン接種後、風疹流行によるブースター効果	石川和夫他	248

4. 千葉県における 2006 年の麻疹発生状況について	一戸貞人他	252
5. 平成 18 年の愛知県内における麻疹小流行	吉川哲史他	254
6. 保育園・幼稚園児に対する麻疹・風しんワクチンの実施状況	中澤和美他	256
7. 愛知県下・全自治体の定期接種ワクチンへの対応について	宮津光伸	261
8. 日本脳炎ワクチンの接種状況と来期への対応	蟹江孝之他	265
9. 平成 17 年度「インフルエンザ予防接種」補助の実績〔名鉄健保の場合〕	宮津光伸	269
10. 小学生のインフルエンザワクチン 1 回接種と 2 回接種の HI 抗体価比較について	鈴木英太郎	272
11. 留学準備中に発症した、ムンプスワクチン髄膜炎の 1 例	宮津光伸	274
12. 水痘ワクチン接種率向上が地域流行に及ぼす効果	落合 仁	276
13. 母親のジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 抗体レベルと児への移行	庵原俊昭他	280
V. 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究		283
	分担研究者 松本慶蔵	
	研究協力者 出川 聡	
分担研究報告	松本慶蔵	285
1. 無痛注射法による予防接種事故防止について	堺 春美他	287
2. 高齢者慢性閉塞性肺疾患憎悪予防に対する肺炎球菌ワクチン投与の 有効性に関する研究	山谷睦雄他	321
3. 高齢者 (65 歳以上) のインフルエンザ予防接種に関する研究	杉下由行他	322
4. インフルエンザワクチンの有効性の研究	柏木征三郎他	325
5. 2002 年より 2007 年シーズンに当院でインフルエンザを疑い、 迅速診断キットを使って検査した症例の初診時体温の検討	出川 聡他	329
6. 65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの 併用効果に関する検討	川上健司他	331
7. 慢性肺炎疾患患者における肺炎球菌ワクチン接種後 2 年間の応答者と 低応答者間の免疫応答の比較検討	大石和徳他	334
VI. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究		335
	分担研究者 横田俊平	
分担研究報告	横田俊平	337
1. A 型インフルエンザ治療にタミフル服用したところ異常行動を呈した 1 歳 7 か月の女児の 1 例と 6 歳男児の 1 例	斉藤裕康	338
2. インフルエンザ罹患時の異常言動に関する考察	中野貴司他	340
VII. 班員名簿		343

ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究

(H16 ー医薬ー一般- 016)

総括研究報告書

主任研究者 下田 智久 (財団法人予防接種リサーチセンター理事長)
分担研究者 平山 宗宏 (日本子ども家庭総合研究所名誉所長)

研究要旨

本研究は六課題について研究を行い、以下の成果を得た。

1. ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

風疹ウイルス及び AIK-C 株麻疹ウイルスについて Reverse genetics の手法を確立した。風疹ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックや、新ワクチンの開発に利用できると期待される。おたふくかぜワクチンの安全性の指標として神経病原性を測定する実験系の開発にも着手しているが、ヒトの神経芽細胞種細胞での増殖性の検討では成功しなかった。百日咳菌の検出に RT-LAMP 法を開発し、迅速診断法として利用することが可能となった。今後の百日咳予防対策、ワクチン戦略検討の基本資料となるサーベイランスへの活用が期待できる。近く実用化が予定されている DPT-P 混合ワクチンの力価試験法、標準品の安定性の確認が行われた。インフルエンザ罹患時に鼻・咽頭粘膜局所で過剰なサイトカインが産生されることを確認した。poly (I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンのマウス経鼻接種で感染防御の有効性が確認された。新型インフルエンザの流行対策として大きな期待が持てる。

2. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

予防接種方式の変更や新たな指示による現場の混乱等の影響により、本研究班もそれに対応した報告が多く見られた。ワクチン接種後の副反応症例について検討され、また局所反応の頻度についても調査された。現在積極的勧奨見合わせ中の日本脳炎の不顕性を含めた感染例の検出を目的として、全国から寄せられる抗体検査の結果を分析したが、本年度までのところ陽性例の上昇は認められなかった。また、神経疾患や重症心身障害児者に対するワクチン接種の必要性や反応について広範な調査が行われ、専門学会による接種ガイドラインも作成されてきている。

3. ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

これまでに構築した全国的ネットワークを活用し、改変の多かった各種ワクチンの各地における接種状況を確認し、ワクチン効果及び副反応調査などを通じ、地域住民に対するワクチンの意義と安全性を伝えるために必要な情報を得て、健康教育及び情報の伝達に資する研究を継続した。全国各地からワクチン接種への取り組み、成人への接種の必要性、ワクチンで予防可能な疾患の罹患状況、新たに導入された MR ワクチンの実施状況、BCG の状況、入園入学前の接種勧奨のあり方などが報告された。小児神経系疾患 (AND) 調

査が引き続き行われ、ワクチン副反応とも紛れやすい小児の神経系疾患の現状が調査された。また、水痘とおたふくかぜワクチンの定期接種化の要望が強く、一方、近年の予防接種に関する行政的取り組みは、法律・規則の文言にこだわるあまり、子どもの健康を守るための予防接種という公衆衛生の基本がややもすると後退しているように見えるとの意見が共通して強く出された。少子化対策、育児支援の観点からも予防接種のあり方を見直すべき時期に来ているということが、本研究班総合討論の中で一致して表明された。

4. 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

成人ないし高齢者に対するワクチンは、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの二者が承認されているに過ぎない。現在インフルエンザワクチンは 65 歳以上の高齢者の 50 ~ 60 % が接種を受けており、接種群の罹患率は非接種群に比し有意に低いことが示されたが、A 型に比し B 型の場合には差が少なかった。また、インフルエンザの迅速診断キットを用いた患者の発病時体温の比較でも、ワクチン接種者の方が有意に低かった。肺炎球菌感染は、高齢者のインフルエンザ罹患時の合併症として重要であり、そのワクチンの意義は大きい。しかしわが国の高齢者への接種率は 3 % に過ぎず、米国の 74 % にはるかに及ばない。新型インフルエンザ対策としても肺炎球菌ワクチンの意義は大きい。ただしその抗体価の持続と追加免疫応答はさほど良好ではなく、再接種も検討すべきである。

5. ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研究

平成 19 年 4 月から結核予防法が感染症予防法に統合されることになったので、BCG が予防接種法に位置づけられた。乳児期のツベルクリン反応なしでの BCG 接種はさしたる混乱なく定着し、接種率も高く保たれている。DPT ワクチンも高い接種率が維持できているが、成人や年長児から接種前の乳児への百日咳感染・発症が問題となり始めている。ポリオ生ワクチンの接種率も良好だが、稀ながら接種児と接触者での麻痺発現が報告された。麻疹、風疹ワクチンの 2 回接種と MR ワクチンの採用が本年度から開始されたが、移行時の混乱も報告された。本研究班では MR ワクチンの接種率向上に向けた全国各地の取り組みや調査結果が報告された。

6. インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患で、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。このような乳幼児では、発熱後痙攣、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響があるのかなど不明な点も多い。平成 17 年度の厚生労働省特別研究において、全国 12 都県の小児科医に依頼し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、経過などの調査を行った。医師からの報告 2,846 件、患者家族からの回答 2,545 件の統計学的解析を行い、異常言動出現者は 10.6 % と従来の報告に比して著しく高く、その他痙攣 (0.6 %)、熱性痙攣 (2.6 %)、意識障害 (1.3 %) が主たる神経学的随伴症状であった。薬剤としてはタミフルが 90.0 % の患者に使用されており、薬物使用状況との関係では、異常言動はタミフル未使用での発現頻度は 10.6 %、使用では 11.9 % と有意差を認めなかった。本年度は異常言動を含む神経学的随伴症状を呈した患者 99 例 (タミフル使用が 2/3、不使用が 1/3) を対象に、より詳細な解析を行っている。また、平成 18 年末からの新症例について、年齢も 18 歳まで広げて全国調査を進行中である。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関における職名

倉田 毅 (国立感染症研究所・
名誉所員)
神谷 齋 (国立病院機構三重病院・
名誉院長)
岡部信彦 (国立感染症研究所・
感染症情報センター長)
松本慶蔵 (愛野記念病院・名誉院長)
富樫武弘 (札幌市立大学看護学部・
客員教授)
横田俊平 (横浜市立大学大学院・教授)
平山宗宏 (日本子ども家庭総合研究所
名誉所長)

<分担研究項目は、B研究方法に記載>

A. 研究目的

(財) 予防接種リサーチセンターは、その設立の趣旨に則り、予防接種に関する情報の収集と提供、研究、健康被害者の支援・福祉等についての事業を展開している。その実績を踏まえ、全国的な情報収集とワクチン研究のために、基礎医学、臨床医学、疫学・検査に関わる専門学者、ワクチン学者、ワクチンメーカー等のネットワークを構築し、より安全性と有効性の高いワクチンの開発・改良とその品質を確保することを目的として研究を実施した。

B. 研究方法

本研究は各地の研究者、臨床医の協力を求めることによって構築した全国的ネットワークを通じて臨床的、疫学的、病因分析的情報の収集と分析を行った。研究は下記の5課題につき、各分担研究者が研究協力者と共にワクチンの安全性と有効性の向上のための改良、開発研究及び必要な情報の分析方法や地域におけるワクチン接種のあり方等について検討した。年度末には研究

班総会において調査・研究成績を検討してワクチンの安全性や接種実施方法等につき要望事項を取りまとめると共に、今後必要な研究について討議した。

(1) ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

分担研究者：倉田 毅

(2) ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

分担研究者：神谷 齋

(3) ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

分担研究者：岡部信彦

(4) 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

分担研究者：松本慶蔵

(5) ワクチンの安全性有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研

分担研究者：富樫武弘

(6) インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

分担研究者：横田俊平

なお、分担研究者平山宗宏は、主任研究者の補佐として研究班の運営、取りまとめを担当した。

C. 研究成果

本研究は5課題について分担研究者の下に研究を行い、以下の成績を得た。

(1) ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究

1) 風疹ウイルスの感染性 c DNA から in vitro RNA 合成し RNA transfection を行い、風疹ウイルスを回収する Reverse genetics の手法を確立した。ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックへの利用が期待される。

2) おたふくかぜワクチンの安全性の指標として、ワクチンウイルスの神経病原性を測定できる実験系の開発が求められている。ヒトの神経芽腫細胞でのムンプスウイルスの増殖性を検討したが、神経病原性の高低との関連は認められなかった。

3) AIK-C 麻疹ワクチン株をベースとした reverse genetics の技法を確立し、AIK-C 株を生ワクチンウイルスベクターとして、未だワクチンが開発されていない RS ウイルスの G,F 蛋白遺伝子を挿入した c DNA から、RSV G,F 蛋白を発現する組み替え麻疹ワクチンを回収することができた。新しいウイルスワクチンの製法として活用できる。

4) 百日咳は、とくに年長児や成人での臨床診断が難しく、菌の分離率も低いため、今後の対応戦略立案に必要なサーベイランスも困難である。新たに開発した百日咳 RT-LAMP 法は、臨床検体から遺伝子を抽出後 60 分以内に結果が得られる方法で、臨床現場での迅速診断法として期待できる。

5) 近く採用が期待されている DPT 不活化ポリオ混合ワクチンの免疫原性評価のための力価試験法及びそのための標準品の安定性の確認を行った。

6) インフルエンザ罹患時の鼻汁、咽頭拭い液中の IL-6、TNF- α の炎症性サイトカインを測定し、血中よりもはるかに高値であり、感染局所で産生されていることを確認した。7) poly (I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンをマウスに経鼻接種し、有効性を確認した。今後パンデミックを起こす可能性のある新型インフルエンザに対して、感染防御の有効な手段と考えられる。

(2) ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

1) MR ワクチンの 2 回目の接種 (2 期) における臨床反応は、接種後の発熱率も低く軽度であった。MR の接種方法の 2 度の変更による現場の対応を調査した報告では、地方自治体の行政措置で任意接種に対応したところが多かった。

2) 医療従事者の感受性の調査が提案されているが、現実には把握している施設が少なく、今後の対応が必要とされた。

3) ワクチン接種後の副反応についての調査報告がなされ検討された。卵アレルギーへの対応、ポリオ生ワクチン接種後の麻痺症状出現時の便培養による原因ウイルス追求の必要性などが報告された。また希有の例として、20 年後に発生した BCG リンパ節炎の 1 例が報告された。

4) DPT、DT ワクチンについては、局所反応が強くなる因子としてワクチンの精製度、乳幼児の免疫の程度、接種時の手技が関与することがまとめられた。近年は局所反応の程度が軽減してきている。メーカーによるロット間での差は明らかでなかった。このほか百日咳の症例として母や兄から乳幼児への感染例が報告され、今後の対応、予防接種計画の再考が議論された。

5) 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の見合わせに伴い、日本脳炎ウイルスの感染状況が心配であることから、SRL 社に全国から依頼される日本脳炎抗体検査結果の分析を行った。本年度までのところ、抗体上昇例、陽性率の変動は認められなかった。但し、本年度は熊本県で 1 例、3 歳児の日本脳炎症例が報告されている。

6) 神経疾患児、重症心身障害児者に対するワクチン接種について広範な調査研究が行われ、また専門学会による接種ガイドラインが作成されつつある。けいれん性疾患を持つ児に対する MR ワクチン接種は、単抗原ワクチンよりも発熱率、けいれん再発率が共に低率であった。神経疾患児や心

身障害児者は感染症罹患による被害が大きいことから、適切な注意の下にワクチン接種を行うことが勧められる。

(3) ワクチンの意義と安全性の健康教育と情報伝達に関する研究

1) 全国的に依頼している研究協力者のワクチン接種現場の臨床医にワクチン及び接種方法についてのアンケート調査を行い、行政に対する要望事項等を取りまとめた。水痘、おたふくかぜワクチンについては定期接種化を要望が強く、Hib ワクチンについては DPT との同時接種の希望が多かった。小児への予防接種は、定期・任意の別なく「育児支援」の一環としてすべて公費負担とし、健康被害救済は保険制度の活用を図ることへの政策転換を要望する意見が提出された。また、既存のワクチンの混合ワクチンの実用化を速やかに行えるようにすることが併せて要望された。

2) 全国各地からワクチン接種への取り組み、成人への接種の必要性、ワクチンで予防可能な疾患の罹患状況、新たに導入された MR ワクチンの実施状況、BCG の状況、入園入学前の接種勧奨のあり方などが報告された。

3) 小児神経系疾患 (AND) 調査が引き続き行われ、ワクチン副反応とも紛れやすい小児の神経系疾患の現状が調査された。ワクチンによって予防可能な感染症に合併する脳炎脳症は減少したが、半数以上が病原不明であり、いったん発症した脳炎脳症の予後は依然として不良であることが判明した。

4) ワクチンの安全性、予防接種の必要性に関わる全国的な調査と情報交換、情報伝達は、今後とも極めて重要であるので、ワクチンを利用し続ける以上は本研究の方式は何らかの形で継続されるべきとの要望がまとめられた。

5) 近年の予防接種に関する行政的取り組みは、法律・規則の文言にこだわるあまり、子どもの健康を守るための予防接種という公衆衛生の基本がややもすると後退しているように思えるとの現場担当者の意見が共通したものとなってきている。少子化対策、育児支援の観点からも予防接種のあり方を見直すべき時期に来ているということが、本研究班総合討論の中で一致して表明された。

(4) 高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

1) 現在インフルエンザワクチンは、65 歳以上の人の 50 ~ 60 % が接種を受けている。一方、肺炎球菌ワクチンは全額自己負担であり、全国 45 市町村で自治体の一部負担が実施されているに止まっており、今日まで約 90 万人が接種を受けている。平成 18 年に入ってから接種率の上昇が目立つものの、高齢者人口の 3 % に過ぎず、米国の 74 % にははるかに及ばない。

2) インフルエンザ罹患時の肺炎球菌の二次感染の重要性は 1918 年のスペインかぜ流行の時代から知られており、この両者のワクチン実施の重要性は米国の研究で明らかとなっている。今後の新型インフルエンザ流行対策としても重要である。本研究班の調査でもこれらのことが実証されてきた。

3) 肺炎球菌ワクチン接種後の抗体検索の成績から、本ワクチンの抗体持続及び追加免疫応答はこれまで言われてきたほど良好ではなく、再接種の必要性も検討を要する。

4) 臨床内科医会の協力を得た最近 5 年間の 6 万 6 千余例のインフルエンザ症例の調査成績では、ワクチン接種群が非接種群に比し有意に感染率が低かったが、これは A 型でより明確で、B 型ではその差は少な

かった。

5) インフルエンザ診断キットにより診断された症例の初診時体温を比較すると、ワクチン接種者の体温は有意に低い結果が得られた。

(5) ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集とネットワーク構築に関する研究

1) 北海道では平成13年から道、市町村の行政と組んで「北海道はしかゼロ作戦」を開始した。1歳6月児の麻疹ワクチン接種率は14年度から17年度までに、83.4%から90.5%に、3歳児では93.6%から96.2%に上昇し、小児科定点からの麻疹報告数は3,263例から5例になったが、この5例も再調査の限りでは診断違いや入力ミスであった。18年には出張後の成人に麻疹罹患があり、周囲に10例の感染があったがいずれもワクチン未接種者であった。

2) 小児科学会では平成15年4月に「はしか対策全国小児科医連絡協議会」が発足したが、来年度には「風疹をなくする会」と合同の会議を開催する。

3) 全国各地から予防接種実施状況、実施方式の変更に対応する努力、ワクチン対象疾患の抗体保有状況、抗体レスポンス状況、臍帯血中の抗体価等について報告された。

(6) インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究

インフルエンザは種々の随伴症状を伴う疾患であるが、わが国では乳幼児に脳症を発症することが大きな問題になっている。乳幼児では、発熱後痙攣、意識障害に至る間に特有の異常行動・言動が認められていたが、インフルエンザの一般的な随伴症状であるのか、あるいは治療に使用した薬剤の影響があるのかなど不明な点も多い。平

成17年度の厚生労働省特別研究において、全国12都県の小児科医に依頼し、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用した薬剤、経過などの調査を行った。医師からの報告2,846件中、異常言動出現者は10.6%と従来の報告に比し著しく高く、薬剤としてはタミフルが90%の患者に使用されていた。薬物使用状況との関係では、異常言動はタミフル未使用での発現頻度は10.6%、使用では11.9%と有意差を認めなかった。

本年度はこれらのうち、異常言動を含む神経学的随伴症状を呈した131例をさらに解析したところ、オセルタミビル未使用または使用前37例、使用后47例、使用時期不明7例、服薬不明8例であり、解熱剤未使用あるいは使用前51例、使用后24例、不明11例であった。症状から、側頭葉外側皮質と内側下面(海馬・扁桃体)の刺激症状を思わせるが、インフルエンザ脳症におけるメカニズムについては未だ不明である。

D. 考察・研究により得られた成果の今後の活用・提供について

上述した研究成績の今後の活用の見通しについては次のように考察された。

基礎医学的研究では、風疹ウイルス及びAIK-C株麻疹ウイルスについてReverse geneticsの手法を確立した。風疹ワクチンウイルスの安全性、安定性のチェックや、新ワクチンの開発、とくに短期間内に新ワクチンを開発する方法として利用できると期待される。

百日咳菌の検出にRT-LAMP法を開発し、迅速診断法として利用することが可能となった。今後の百日咳予防対策、ワクチン戦略検討の基本資料となるサーベイラン

スへの活用が期待できる。

近く実用化が予定されている DPT-P 混合ワクチンの力価試験法、標準品の安定性の確認が行われた。ワクチンの治検が開始されればすぐに対応可能となった。

インフルエンザ罹患時に鼻・咽頭粘膜局所で過剰なサイトカインが産生されることが確認されたことは、インフルエンザの症状と治療方針の解明に活用できる知見である。

poly (I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンのマウス経鼻接種で感染防御の有効性が確認された。新型インフルエンザの流行対策として大きな期待が持てる。

臨床医学的研究、健康教育・情報伝達やネットワーク構築に関する研究からの情報と提言は、予防接種方式の変更や新たな指示による現場の混乱等に対応した報告により、全国的なコンセンサスと接種遂行に協力を得るのに役立った。今後ともワクチンと予防接種に関する全国的なネットワークの継続により情報の交換と伝達がスムーズに行われる必要がある。

小児科医を中心とする医師会と地方行政が組んだワクチン接種推進方式は、北海道における麻疹ゼロ作戦の成功に見るように極めて有効であることが示された。各地で実行に移されつつある。

現在積極的勧奨見合わせ中の日本脳炎の不顕性を含めた感染の調査では、本年度までのところ再流行の兆しはないが、継続的なサーベイランスが必要である。

神経疾患や重症心身障害児者に対するワクチン接種の必要性や反応について広範な調査が行われ、専門学会による接種ガイドラインが作成されてきている。

小児神経系疾患 (AND) 調査結果からは、ワクチン副反応とも紛れやすい小児の神経系疾患の現状が判明した。いわゆるワ

クチンの紛れ込み事故を減らすための工夫に活用できる。

近年の予防接種に関する行政的取り組みが、子どもの健康を守るための予防接種という公衆衛生の基本から後退しているとの議論から、今後の予防接種のあり方は少子化対策、育児支援の観点から見直すべき時期に来ていると提言された。当局の検討を要望する。

高齢者に対しては、肺炎球菌感染がインフルエンザ罹患時の合併症として重要であることから、新型インフルエンザの流行に備える意味でも、肺炎球菌ワクチンの推進が望まれる。

E. 結論

ワクチンの安全性向上と品質確保の方策に関する研究を実施した。

研究要旨に記したごとく、基礎的研究においては、ワクチンの安全性を高めるための研究や新しいワクチンの開発に活用できる研究が成果を上げた。インフルエンザの不活化ワクチンを用いた経鼻接種法の研究は有効性が確認され、新型インフルエンザ対策としても早急の実用化が望まれる。

日本脳炎ワクチンの実質的中止状況については 18 年夏までは流行の兆しはないが、今後のサーベイランスが重要であり、新ワクチンの早い実用化が望まれる。

ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報の収集と発信のためのネットワークは全国的に稼働してきたが、今後の何らかの方式での継続が要望された。

また、現状を踏まえ、今後の予防接種は、子どもの健康のための公衆衛生の基本であることを踏まえ、少子化対策、育児支援の立場から抜本的な改革を行うべきことが、本研究班の最後の総会において一致して要望された。

F. 健康危険情報

本年度においては幸い発生しなかった。

G. 研究発表 (論文発表)

- 1) Takeshi Ichinohe, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa, et al : Protection Against Influenza Infection by Intranasal Vaccine with Surf Clam Microparticles (SMP) as an Adjuvant . J. Med. Virology, 78:954-963,2006
- 2) Yasuko Asahi-Ozaki, Takeshi Kurata, Hideki Hasegawa et al : Intranasal admisistration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. Microbes &Infection, 8:2706-2714, 2006
- 3) Tung Gia Phan, Toshimasa Kuroiwa, Hiroshi Ushijima et al : Changing distribution of Norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GLLb among infants and children with diarrhea in Japan. : J.Med.Virology, 78:971-978, 2006
- 4) Tung Gia Phan, Fumihiro Yagy, Hiroshi Ushijima et al : Viral gastroenteritis and genetic characterization of recombinant Norovirus circulating in Eastern Russia. :Clin. Lab. 52:247-253,2006
- 5) Tung Gia Phan, Hainian Yan, Hiroshi Ushijima et al :Novel recombinant Norovirus in China. : Emerging Infectious Diseases, 12:857-858 (letters) , 2006
- 6) Tung Gia Phan, Shoko Okutu, Hiroshi Ushijima et al : Novel recombinant Sapovirus, Japan. : Emerging Infectious Diseases 12:865-867 (letters) , 2006
- 7) Tung Gia Phan, Quang Duy Trinh, Hiroshi Ushijima et al: Outbreak of Sapovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Osaka City, Japan during 2004-2005: J. Med. Virology,78: 839-846,2006
- 8) Michiko Okame, Shiho Akihara, Hiroshi Ushijima, et al : Existence of multiple genotypes associated with acute gastroenteritis durring 6-year survey of Norovirus infection in Japan.:J. Med. Virology, 78:1318-1324,2006
- 9) Tung Gia Phan, Hideaki Shimizu, Hiroshi Ushijima, et al: Human adenovirus type 1 related to feline adenovirus: evidence of interspecies transmission. Clin. Lab. 52: 515-518,2006
- 10) Tung Gia Phan, Sayaka Takanashi, Hiroshi Ushijima, et al: Detection and genetic characterization of Norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005. : Clin. Lab.,52:519-525,2006
- 11) Tung Gia Phan, Hainian Yan, Hiroshi Ushijima , et al : Novel intragenotype recombination in Sapovirus., Clin. Lab., 52:363-366,2006
- 12) Tung Gia Phan, Pattara Khamrin, Hiroshi Ushijima, et al : Genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan in 2004-2005. : Infection,Genetics and Evolution,7:247-253,2007
- 13) Tun Gia Phan, Quang Duy Trinh, Hiroshi Ushijima, et al : Emergence of new variant rotavirus G3 among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2003-2004. : Clin.Lab.53:xxx-xxx,2007
- 14) Hideaki Shimizu, Tung Gia Phan, Hiroshi Ushijima et al : An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan.Infection,Genetics and Evolution, 7:279-284, 2006
- 15) T.G.Phan, Q.D.Trinh, H.Jshijima, et al:

Emergence of rare sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan. : Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 26:21-27, 2007

16) 高山直秀、崎山弘、宮村達男、加藤達夫、梅本哲：麻疹、風疹、ポリオ生ワクチン2005年全国累積接種率調査結果、日本医事新報、4299:69-74、2006

17) 五島典子、中野貴司、長尾みずほ、庵原俊昭：インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討、小児感染免疫、18:371-376、2006

参考論文

1) Yoshiaki Arimura, Kaori Tanaka, Hiroyuki Tsutsumi, et al :Intractable colitis associated with chronic granulomatous disease. : J. Med. Microbiology, 55:1587-1590,2006

2) 富樫武弘：小児期の脳症一診断と治療、総合臨床、55:2850-2854,2006

3) 富樫武弘、館睦子、高瀬愛子、藤田晃三：麻疹撲滅に向けての実践的研究一札幌市から麻疹ゼロへー、第31回札幌市医師会医学会誌、93-94,2006

4) 神谷齊、加藤達夫、富樫武弘、他：小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査、感染症学雑誌、81:59-66、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

ワクチンの副反応発生機序と
安全性のための品質確保に
関する基礎的研究

分担研究者

倉 田 毅

ワクチンの副反応発生機序と安全性のための 品質確保に関する基礎医学的研究

分担研究者 倉田 毅（富山県衛生研究所）

研究協力者 阪口 雅弘（千葉大学）

研究要旨

ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究において次のような研究成果が得られた。1) 風疹ウイルスの感染性 cDNA から *in vitro* RNA 合成し RNA transfection を行い、風疹ウイルスを回収する Reverse genetics の手法を確立した。2) 母乳中の風疹 IgA 抗体を酵素抗体法で測定し、初乳により高く風疹 IgA 抗体が検出され、初乳と成乳では正の相関が見られた。3) 風疹ウイルス 8 ゲノタイプ中のベ 13 のゲノムにおいて塩基およびコドンの使用パターンの解析をした。4) ヒト神経芽腫細胞におけるムンプスウイルス増殖性とそのウイルス株の無菌性髄膜炎の頻度を比較した。5) 麻疹ワクチンウイルス AIK-C 株をウイルスベクターとして RS ウイルスの G, F 遺伝子を挿入し各蛋白を発現する組換え麻疹ウイルスを作製した。6) 百日咳菌の IS 481 領域に特異プライマーを設定し、高感度で検出可能な百日咳 LAMP 法を開発した。7) DPT-不活化ポリオウイルス混合ワクチン (DPT-sIPV) の標準化を行い、次期参照品の安定性評価および各社の DPT-sIPV 試作品の力価を測定した。8) インフルエンザ罹患時の鼻汁、鼻咽頭拭い液中の IL-6, TNF- α の炎症性サイトカイン測定を行った。9) ELISPOT 法による HLA-クラス I 拘束性インフルエンザ抗原特異的細胞障害性リンパ球の測定を行った。10) poly(I:C) をアジュバントとして用いた高病原性鳥インフルエンザワクチンをマウスに経鼻接種し、感染防御能を検討した。

A. 研究目的

感染症から国民の健康を守るためには、安全で効果的なワクチンが不可欠である。特にワクチン接種率を増加されるためには、より安全なワクチンが求められている。本研究は、より安全で効果的なワクチンへの改良・開発のために、ワクチンの副反応発生機序と安全性のための品質確保に関する基礎医学的研究を行うことが目的である。具体的な各研究の目的として 1) 風疹生ワクチン高橋株の弱毒のマーカに関与する遺伝子を解析し、高温で増殖しない ts の性状を規定する遺伝子を特定するために、感染性 cDNA クローンを作製し、組換えウイルスを回収する reverse genetics の system を確立することを目的とした。2) 母乳中に風疹 IgA 抗体価と総 IgA 量、総蛋白量との関係を検討し、この風疹 IgA 抗体と妊娠中の血清中風疹抗体価 (HI 法) との関係を明らかにすることを目的とした。3) 風疹ウイルスには GC の多い領域がある。GC が多いことがコドン使用にどう影響しているか調べるために、8 ゲノタイプの中で 13 ゲノムについて検討した。ここでは塩基組成とサブゲノムあるいはゲノムのコドン使用について調べた。4) ムンプスウイルスの神経病原性を評価できる系を比較検討し、無菌性髄膜炎発生頻度の低いワクチンの開発、あるいは既存ワクチンの安全性評価に役立てることを目的とした。5) 麻疹 AIK-C 株を生ワクチンウイルスベクターとして Respiratory syncytial virus (RSV) ウイルス遺伝子を組み込んだ組換え麻疹ウイルスワクチンを作製することを目的とした。6) 青年、成人の百日咳の状況を把握するため、乳幼児の百日咳を含め、簡便で感度の高い百日咳菌の迅速診断法の

開発が望まれている。ウイルス感染症の LAMP 法を百日咳菌検出法として開発することを目的とした。7) DPT-不活化ポリオウイルス混合ワクチン (DPT-sIPV) 免疫原性評価を目的として、力価試験法およびそのための標準品の安定性の確認を行った。また DPT-sIPV の種々の試作品について sIPV の免疫原性を比較した。8) インフルエンザ脳症の原因は過剰に産生されたサイトカインにより血管内皮障害を起こすことによると考えられる。インフルエンザ感染の primary site の鼻汁、鼻咽頭拭い液の中のサイトカイン産生を調べることを目的とした。9) ワクチンによって誘導される免疫の性格を検討するために HLA-クラス I 拘束性細胞障害性リンパ球 (CTL) 活性を調べた。すなわち、HLA-A2402 に結合するインフルエンザウイルス (Flu)A および B の抗原 epitope を用いた IFN-gamma 産生 CD8+細胞を ELISPOT 法によって検出する系の確立を目的とした。10) 高病原性鳥インフルエンザや今後パンデミックを起こす可能性のある新型インフルエンザに対して現行法のインフルエンザワクチンはその効果の点でまだまだ改良の余地がある。新しいワクチンとして感染自体を粘膜で防御し交叉反応性のあるアジュバント併用経鼻ワクチンの開発を目的とした。

B. 結果と考察

1) 風疹ワクチン高橋株の reverse genetics 法の確立

弱毒風疹生ワクチン高橋株のワクチンシードから genome RNA を抽出し RT-PCR で 6 フラグメントに分割し、風疹ウイルス内に存在する制限酵素部位を用いた全長 9762 塩基のプラスミドを構築した。感染性 cDNA から in vitro RNA 合成し RNA transfection を行い、風疹ウイルスを回収する Reverse genetics の手法を確立した。風疹高橋株は北里研究所で樹立した風疹ワクチン株で温度感受性のマーカーを有しており、ts の性状を規定する遺伝子領域の決定にこのシステムを利用し解析を進めている。

2) 母乳中に含まれる風疹ウイルス抗体に関する研究 -第 1 報-

母乳中の風疹 IgA 抗体を酵素抗体法で測定を行った。初乳中がより高く検出され、初乳と成乳では正の相関が見られた。また、妊娠中の血清風疹抗体値と母乳中の抗体値は正の相関が見られた。しかし、妊娠中の血清風疹抗体値と風疹の既往あるいは接種歴とは関係は見られなかった。母乳の風疹に対する中和抗体についてはこれから検討する予定である。また、母乳の風疹予防については臨床を含めて今後検討する。さらに風疹 IgA の高い母親と低い母親とで同じくらい母乳を飲んだ時に小児がどれくらい風疹 IgA の抗体を保有したか定量化することが今後の課題と考えている。

3) 風疹ウイルスのゲノタイプ間のコドン シケーンズ解析の比較

風疹ウイルス 8 ゲノタイプ中の 13 のゲノムにおいて塩基およびコドンの使用パターンの解析をした。ゲノムは GC が多いウイルスであり、部位によってはその割合が異なる。HVR (hyper variable region) の GC 含有はコドンの第一および第二番目が高く、第三番目では低い。しかし全体的には GC はコドンの第三目に一番多く、次に第一番目、そして第二番目に多く見られた。異なるゲノタイプで特にコドン使用に差がなかった。HVR を除くと非ランダムなコドン使用であり、C で終わるコドンが主であった。全体的に突然変異圧が関係付けられた。Effective number of codon (Nc) とコドン 3 番目の GC 含有 (特に C) とは負の相関が見られた。実測 Nc plot と予測 Nc plot とは同様の突然変異圧を持っていた。しかし HVR では違っているようであった。

4) ムンプスウイルス、おたふくかぜ生ワクチンの神経病原性評価

ヒトの無菌性髄膜炎の発症頻度が異なるムンプスウイルスをヒト神経芽腫細胞 SH-SY5Y 細胞で増殖させたが、最も神経病原性の高い Odate 株と最も低い Jeryl-Lynn 株の間に、有意差が認められず、Urabe M3 株がこの 3 株の中では最も増殖性がよいという結果になった。従来知られているヒトでの無菌性髄膜炎の頻度とウイルス増殖性の間には、相関関係を見いだす事はできなかった。今後は他のヒト細胞株での実験も必要だろう。

5) RSV の F、G 蛋白を発現する組み換え麻疹 AIK-C 株

製造承認され広く使用され安全性が担保されている AIK-C 麻疹ワクチン株をベースとした reverse genetics の技法を確立した。AIK-C 株を生ワクチンウイルスベクターとして、未だワクチンが開発されていないウイルスとして RSV の G、F 蛋白遺伝子を挿入した cDNA から、RSV の G、F 蛋白を発現する組み換え麻疹ワクチンを回収した。未だ、有効なワクチンが開発させていない RSV 感染症に対して経鼻生組換えワクチンとして利用できる可能性がある。ワクチンとして利用できる以外に、RSV の病態解析にも応用できると考えられる。

6) 百日咳 RT-LAMP 法の開発

百日咳菌の分離は検出率が低く、また、PCR といった遺伝子診断を行える施設に限られている。乳幼児の百日咳、青年、成人の百日咳の状況を把握するためには、簡便で感度の高い迅速診断法の開発が望まれている。LAMP 法は 200-250 塩基領域を target として特異的な LAMP primer を設定し、63°C の恒温で DNA の増幅反応が進む特異性、感度共に高い DNA 増幅法で、今回、百日咳菌の IS 481 領域に特異プライマーを設定し 2.5 cfu/100ul (0.1 cfu/single assay) の感度で検出可能な百日咳 LAMP 法を開発した。

7) DPT-不活化ポリオウイルス混合ワクチン (DPT-sIPV) の免疫原性

DPT-sIPV の力価試験の標準化を行い、次期参照品の安定性評価および各社の DPT-sIPV 試作品の力価を測定した。力価試験では WHO の型毎に異なるカットオフ値を用いて得た陽性率によるプロビット法では、実際の抗体価を評価しないことから、近似最尤法による平行線定量法による方法を作成した。次期参照品を 4°C で保存し、経時的に -70°C 保存品と比較して安定性を評価したところ、12 ヶ月までのところ有意な力価の変化は認められないことが確認された。各社で作成した DPT-sIPV 試作品の力価を比較したところ、製造所によらずほぼ均一の力価であることが確認され、接種時に区別なく互換的に用いることで問題ないことが示唆された。

8) インフルエンザ罹患時の鼻汁、鼻咽頭拭い液中のサイトカイン

インフルエンザ感染の primary site での炎症反応を知るために鼻汁、鼻咽頭拭い液中の IL-6、IFN- γ 、TNF- α の量を測定した。IL-6 と TNF- α は良く相関しており IL-6 が局所で長く検出され、TNF- α は 3-5 病日には減少することが明らかとなった。IL-6、TNF- α の産生細胞は NK 細胞、単球が主体で感染の primary site でのウイルス感染により IL-6、TNF- α の炎症性サイトカインが産生され血清中に報告されている量からみると桁外れに高く、局所で大量に産生されていることが分かった。

9) ヒトにおけるインフルエンザワクチン免疫 monitoring system の検討-ELISPOT 法による HLA-クラス I 拘束性インフルエンザ抗原特異的細胞障害性リンパ球 (CTL) 活性測定-

HLA-A*2402 陽性成人 2 例における recall response を検討した。1 例は IFN-gamma、他の 1 例は granzyme B 産生細胞を ELISPOT 法にて検出した。ELISPOT 法を行う前に Fl u A、B epitope peptides、IL-2 を用いて刺激培養を行ったため、recall response を検出したこ

とになる。いずれも CD8+陽性細胞 5×10^4 あたり数十から 100 個の spot を認めた。次に 3 例の小児 (12.7 歳男児, 4.9 歳男児, 6.1 才女児, 前二者は Flu A, 後二者は Flu B 罹患を rapid test で確認) から急性期, 罹患後 2 週目, 同 3 週目に末梢血検体を採取した。前述の如く前培養することなく, ex vivo で抗原 peptide 特異的な IFN-gamma の ELISPOT 法を行った。かなりの spot 数が観察された。この assay 系は 5×10^5 /ml order の CD8+細胞が 1.5ml 回収されれば実施可能であることが分かった。

10) 合成二本鎖 RNA[poly(I:C)]をアジュバントとして用いた経鼻インフルエンザワクチンによる高病原性鳥インフルエンザの感染防御

自然免疫の刺激となる TLR-3 のリガンドである合成二本鎖 RNA[poly(I:C)]をアジュバントとして用いた経鼻インフルエンザワクチンをマウスに接種することにより、マウス血中特異的 IgG および鼻腔洗浄液中の IgA 抗体を誘導し致死的な高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 感染を防御した。さらにベトナム株で作製されたワクチンを用い抗原性の異なる香港株に対しても交叉防御が働くことが示された。合成二本鎖 RNA は TLR3 を介し自然免疫を誘導し粘膜免疫を誘導し高病原性鳥インフルエンザの感染防御に有効である事が分かった。新しいワクチンの候補であり特に流行株の予測が不可能な新型インフルエンザに対しては感染防御の有効な手段と考える。

発表論文

- 1) Ichinohe T, Ito S, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Moriyama M, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Protection against influenza virus infection by intranasal vaccine with Surfclam Powder as a mucosal adjuvant. *J Med Virol* 78:954-963,2006
- 2) Asahi-Ozaki Y, Itamura S., Ichinohe T., Strong P., Tamura S., Takahashi H., Sawa H., Moriyama M., Tashiro M., Sata T., Kurata T., Hasegawa H. Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. *Microbes Infect* 8:2706-14, 2006
- 3) Mori N, Motegi Y, Shimamura Y, Ezaki T, Natsumeda T, Yonekawa T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T. Development of a new method for diagnosis of rubella virus infection by reverse transcription-loop mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 44: 3268-73, 2006.
- 4) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*. 25: 570-576, 2007.
- 5) Yoshida N, Fujino M, Ota Y, Notomi T, Nakayama T. Simple differentiation method of mumps Hoshino vaccine strain from wild strains by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) *Vaccine* 25; 1281-1286, 2007.

- 6) Phan TG, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, Sugita K, Nishimura T, Yagyu F, Okitsu S, Müller WEG, Maneekarn N, Ushijima H. Changing Distribution of Norovirus Genotypes and Genetic Characterization of Recombinant GIIb among Infants and Children with Diarrhea in Japan. *J Med Virol* 78: 971-978, 2006.
- 7) Phan TG, Yagyu F, Kozlov V, Kozlov A, Okitsu S, Müller WEG, Ushijima H. Viral gastroenteritis and Genetic Characterization of Recombinant Norovirus among Infants and Children with Diarrhea in Eastern Russia. *Clin Lab* 52: 247-253, 2006.
- 8) Phan TG, Yan H, Li Y, Okitsu S, Müller WEG, Ushijima H. Novel Recombinant Norovirus in China. *Emerg Infect Dis* 12: 857-858, 2006.
- 9) Phan TG, Okitsu S, Müller WEG, Kohno H, Ushijima H. Identification of Novel Recombinant Sapovirus in Japan. *Emerg Infect Dis* 12: 865-867, 2006.
- 10) Khamrin P, Maneekern N, Peerakome S, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Molecular characterization of a rare G3P[3] human rotavirus reassortant strain reveals an evidence for human-animals multiple interspecies transmissions. *J Med Virol* 78:986-994, 2006
- 11) Phan TG, Trinh OD, Yagyu F, Sugita K, Okitsu S, Muller WEG, Ushijima H. Outbreak of sapovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Osaka City, Japan during during 2004-2005. *J Med Virol* 78:839-846, 2006.
- 12) Okame M, Akihara S, Hansman G, hainan Y, Thien Tuan Tran H, Phan TG, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Existence of multiple genotypes associated with acute gastroenteritis during 6-year survey of norovirus infection in Japan. *J Med Virol* 78:1318-1324, 2006.
- 13) Phan TG, Shimizu H, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Human adenovirus type 1 related to feline adenovirus: evidence of interspecies transmission. *Clin Lab* 52: 515-518, 2006.
- 14) Phan TG, Takanashi S, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Sugita K, Nishimura T, Yamamoto A, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Detection and genetic characterization of norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005. *Clin Lab* 52: 519-525, 2006.
- 15) Phan TG, Yan H, Khamrin P, Quang T, Dey SK, Yagyu F, Okitsu S, Mueller WEG, Ushijima H. Novel intragenotype recombination in sapovirus. *Clin Lab* 52:363-366, 2006.