

厚生労働科学研究費補助金

社会保障国際協力推進研究事業

急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、
感染予防・制御に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木 宏

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、感染予防・制御に関する研究

鈴木 宏 ----- 1

II. 分担研究者

1. 自己凝集能を持つ百日咳流行株の細菌学的解析

荒川 宜親 ----- 29

2. インフルエンザウイルスの感染メカニズムの解析

河岡 義裕 ----- 35

3. 薬剤耐性菌の遺伝子学的解析とクローン伝播に関する研究

山中 昇 ----- 37

4. Flt3 ligandプラスミドをアジュバンドとしたPspA蛋白粘膜ワクチンの
肺炎球菌性肺炎に対する効果

大石 和徳 ----- 45

5. マスワクチンキャンペーン後の輸入麻疹ウイルス（フィリピン、2000-2007年）

押谷 仁 ----- 49

6. 新たなH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス診断系の構築および
H5-LAMP検査キットの改良

小田切 孝人 ----- 53

7. Programme of Excellence in Influenza - Phase II (2006-2010)

喜田 宏 ----- 57

8. RSV、インフルエンザウイルス抗原を発現する組替え麻疹ワクチンAIK-C株の樹立

中山 哲夫 ----- 61

9. Nontypeable *Haemophilus influenzae* が産生したバイオフィルムに対する
各種抗生物質の効果に関する研究

渡邊 浩 ----- 65

10. 小児急性呼吸器感染症に関する臨床的、細菌学的研究

石和田 稔彦 ----- 69

11. アマンタジン耐性A型インフルエンザウイルスの流行

齋藤 玲子 ----- 71

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 79

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 85

I . 総括研究報告

急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、感染予防・制御に関する研究

主任研究者 鈴木 宏 新潟大学教育研究院医歯学系、教授

研究要旨

東南アジアの細菌性とウイルス性 ARI 病因微生物の基礎と臨床面から疫学、病原性、ワクチン効果と開発など、予防・制御法への科学的根拠を与えることを目的としている。

モンゴルで発見された死亡オオハクチョウから分離された H5N1 亜型インフルエンザウイルスの致死病的病原性と特異遺伝子関与の解明、日本とモンゴルにおいて採取した野生水禽からウイルスを分離し、16 の HA 亜型と 9 の NA 亜型の組み合わせ 144 通りのうち 136 通りと充実し、パンデミック対策へのワクチンと診断へのウイルス株ライブラリーに貢献した。

4つの遺伝的型を持つ H5N1 ウイルスの Real-time RT-PCR 法による高感度かつ特異的な迅速診断法の開発により、パンデミック対策に重要な成果が得られた。

A 型インフルエンザウイルスゲノム転写・複製阻害物質の大規模スクリーニングを可能とする vRNA 安定発現細胞株が樹立された。

マンタジン耐性 A/H3N2 インフルエンザウイルス高頻度発生の確認、耐性株における M2・HA 遺伝子変異連動による耐性株伝播率向上の可能性などが示された。

分子疫学的研究からフィリピンにおける輸入麻疹の流行が示唆された。Reverse genetics system を開発により安全な生ワクチンウイルスベクターとして弱毒麻疹ワクチン AIK-C 株を利用し、RSV、インフルエンザウイルス抗原を発現する新しい組換え麻疹ワクチン AIK-C 株作製を試みた。

病原性が不明な自己凝集能を持つ百日咳菌について、自己凝集株の遺伝子型解析と自己凝集に関連するタンパク質の検索を行った。

分子疫学による小児急性中耳炎におけるペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の伝播様式が判明され、今後のこれらの感染症発生制御への足がかりとなった。また、小児 ARI におけるインフルエンザ菌と肺炎球菌の高い関連性より、これらのワクチンの早期導入が望まれた。Pneumococcal surface protein A を標的とした肺炎球菌粘膜ワクチンのマウスへの経鼻接種実験から、その有効性が示唆され、Nontypeable インフルエンザ菌が産生するバイオフィルムに対する LVFX と GFLX の高い殺菌効果が示された。

日米医学協力計画により、中国海南島において第 12 回汎太平洋交際会議が呼吸器感染症における薬剤耐性微生物、日米急性呼吸器部会例会とそれに連携しての新型細菌性呼吸器感染会議において、呼吸器感染症への疫学と予防制御法について活発に討議した。

分担研究者

荒川 宜親	国立感染症研究所、細菌第3部長
河岡 義裕	東京大学医科学研究科、教授
田代 真人	国立感染症研究所、ウイルス第3部長
山中 昇	和歌山県立医科大学、教授
押谷 仁	東北大学大学院、教授
大石 和徳	大阪大学微生物病研究所、教授
小田切孝人	国立感染症研究所、ウイルス第3部室長
喜田 宏	北海道大学大学院医学研究科、教授
中山 哲夫	北里生命科学研究所、教授
森島 恒雄	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、教授
横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科、教授
渡邊 浩	久留米大学医学部、教授
石和田稔彦	千葉大学医学部付属病院、講師
齋藤 玲子	新潟大学教育研究院医歯学系、講師

A 研究目的

日米医学協力研究 ARI 部会活動とし、東南アジアの細菌性とウイルス性 ARI 病因微生物の基礎と臨床面から検討し、予防・制御法への科学的根拠を与えることを目的とする。

B 研究方法

(I) ウイルス性急性呼吸器感染症

例年のインフルエンザウイルス、高病原性鳥インフルエンザウイルス、麻疹ウイルスについての疫学、病原性、感染メカニズム、感染予防・制御についての研究を行った。

(II) 細菌性急性呼吸器感染症

細菌性急性呼吸器感染症の現状を把握し、増加する薬剤耐性菌による難治性呼吸器感染症に対する新たな治療戦略を構築する。

C 結果・考察

(I) ウイルス性急性呼吸器感染症

1) Programme of Excellence in Influenza - Phase II (2006-2010) : (喜田班員)

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目的とする。

A/whooper swan/Mongolia/3/05 (H5N1) 株 (以下モンゴル株) の 8 本の遺伝子分節をクローニングし、人工的にウイルスを合成した。さらに、2 週齢アイガモに対して病原性を示さない A/Hong Kong/483/97 (H5N1) 株の 8 本の遺伝子分節も同様にクローニングし、人工的にウイルスを合成した。これらのウイルスおよびこれら 2 つのウイルスの遺伝子再集合ウイルスを作製した。これを 2 週齢アイガモにそれぞれ接種し、モンゴル株がカモに対して致死的な病原性を示すことに関与する遺伝子分節の特定を行った。

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。

リバースジェネティクス法で作出された2つの親ウイルス（モンゴル株と A/Hong Kong/483/97 (H5N1)株）のカモに対する病原性は、野外で分離されたオリジナルウイルスのそれと同じであった。また、モンゴル株の PB2、NP または NS 遺伝子を A/Hong Kong/483/97 (H5N1)株のそれと置き換えた遺伝子再集合ウイルスはカモに対する致死的な病原性を失った。以上の成績から、モンゴル株のカモに対する病原性には PB2、NP および NS 遺伝子が関与していることが明らかとなった。現在その分子メカニズムを詳細に解析中である。

野生水禽の糞便 1,692 検体から 36 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 H1、H3、H4、H5、H7、H8、H10、H11、H12 の 9 つの亜型に、NA 亜型は N1、N2、H3、N4、N5、N6、N7、N8 の 8 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。16 の HA 亜型と 9 の NA 亜型の組み合わせ 144 通りのうち、136 通りがワクチンおよび診断に利用できるウイルス株として系統保存された。

2) インフルエンザウイルスのゲノム転写・複製阻害物質の大規模スクリーニングを可能とする vRNA 安定発現細胞株の樹立：(河岡班員)

インフルエンザウイルスの vRNP は、4 つのウイルス蛋白質 (PA、PB1、PB2 および NP) とウイルス RNA (vRNA) から構成されている。各構成要素を、レトロウイルスベクターを用いて培養細胞内に強制発現させた。vRNA の翻訳領域に薬剤耐性遺伝子をコードさせることで、vRNA が安定的に転写・複製されている (=vRNP を安定的に発現している) 細胞株の樹立を試みた。

選択薬剤存在下で生存した細胞をクローニングし、細胞内での各 vRNP 構成要素の発現を RNA レベルで確認した。また、蛍光蛋白質をコードしたレポーターvRNA の導入により、各ウイルス蛋白質の機能的な発現を確認した。さらに、vRNA 転写・複製阻害物質として知られる化合物は、選択薬剤存在下の本細胞株に対して、濃度依存性の細胞障害を引き起こした。樹立した細胞株は、細胞内で安定的に行われている vRNA の転写・複製を介して薬剤耐性を示すことから、選択薬剤存在下の本細胞株に対する細胞障害性を指標とした vRNA 転写・複製阻害物質の効率的なスクリーニングが可能である。

3) Real-time RT-PCR 法による H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス検査系の構築：(田代、小田切班員)

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、HA の遺伝的系統から 3 つのグループ (clade 1, 2, 3) に、また clade 2 はさらに 3 つの小グループ (sub clade 1, 2, 3) に細分されている。こうした HA 遺伝子の変異に関係なく、流行株を迅速、高感度かつ正確に検出できる検査系の確立は、新型インフルエンザ対策上重要である。感染研と栄研化学とで共同開発して現在上市されている H5-LAMP 検査キットは、クレード 1 および 2.1 には高感度に反応するが、それ以外のクレード 2.2 および 2.3 との反応性は顕著に低い。そこで、最近の流行株を捉えられるよう、プライマーの改良を行った。また、迅速かつ高感度に H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスを検出するため、TaqMan Probe 法を利用した Real-time RT-PCR 法による検査系の構築を行い、各クレードのウイルスを用いてそれぞれ反応性の評価を行った。

H5-LAMP 検査キットの改良

改良した H5-LAMP 検査キットはクレード 1、2.1 および 2.2 に対しては高感度に反応したが、クレード 2.3 に対しては RT-PCR 法にくらべて 100 倍感度が低く、全ての H5N1 流行株を確実に捉えることができるよう、プライマー配列の見直しや反応試薬の改良を適宜行う必要があると考えられ

た。

TaqMan Probe 法を用いた Real-time RT-PCR 検出系の構築

遺伝的系統の異なるどのクレードでも高感度かつ特異的に検出することができた。

4) アマンタジン耐性 A 型インフルエンザの流行：(齋藤、鈴木班員)

アマンタジンは A 型インフルエンザに有効である。従来市中株中の耐性頻度は 0-3%と低かったが、我々は 2005-06 年シーズンに H3N2 株で耐性頻度が本邦で 65.3%と急増し、さらに耐性株 HA 遺伝子に特有の二重変異を持つことを報告した。今回、引き続き A 型インフルエンザ中のアマンタジン耐性頻度調査を行った。

2006-07 年、本邦 4 県（新潟、群馬、京都、長崎）でインフルエンザ患者初診時検体を採取し、ウイルス分離後アマンタジン耐性変異（M2 遺伝子変異）確認と HA 遺伝子の樹形図解析を行った。

合計 797 件の A 型インフルエンザを解析し、A/H3N2 では 91.0%、A/H1N1 では 65.6%がアマンタジン耐性であり前年よりさらに頻度が高くなったことを明らかにした。地域分布に大きな差はなく Am 耐性株は全国的に高い頻度で分布しており、耐性株の世界的な著増と連動していることが明らかとなった。HA 遺伝子解析上は A/H1N1 では耐性株には特徴的な遺伝子変異があり、耐性株と感受性株とが異なる群を形成したが、H3N2 は前年度とは異なり耐性株と感受性株が互いに別の群を作りながらも混在していた。近年大流行したアマンタジン耐性株には M2 遺伝子だけでなく HA 遺伝子変異も連動して起きており、耐性株伝播率向上に寄与している可能性が示唆された。

5) RSV, インフルエンザウイルス抗原を発現する組換え麻疹ワクチン AIK-C 株の樹立：(中山班員)

弱毒麻疹ワクチン AIK-C 株は世界的に安全で有効なワクチンとして知られており AIK-C の Reverse genetics system を開発し安全性の確立された生ワクチンウイルスベクターとして利用

する可能性を検討した。N/P, P/M junction に Asc I 配列を導入し外来性ウイルスタンパク遺伝子を挿入した。現在ワクチンの開発されていない Respiratory syncytial virus (RSV) F, G タンパク翻訳領域、インフルエンザウイルス HA, NA タンパク翻訳領域を挿入し感染性ウイルス粒子を回収し、これらのタンパクが発現されていることを確認した。更に、N/P junction に influenza HA、P/M junction に RSV G 遺伝子を導入し多価ウイルス抗原を発現する組換え麻疹ウイルスを作製した。ワクチン化には超えなければならない障壁があるが、新規ワクチン開発の生ワクチンウイルスベクターとして有用と考えられる。

6) フィリピンにおける輸入麻疹の流行：(押谷班員)

フィリピンにおいて、2004 年に麻疹マスワクチンキャンペーンを行ったところ、翌 2005 年にサーベイランスにおける麻疹 IgM 陽性検体が激減したが、2007 年には再度増加に転じた。そこで麻疹患者増加のウイルス学的要因を調べる為、血清中の麻疹ウイルスの遺伝子学的分類を試みた。

2000 年から 2007 年に麻疹サーベイランスとして採取された血清より、RT-PCR にて麻疹ウイルス H・N 遺伝子の検出を試み、ダイレクトシーケンスで塩基配列を同定した。

同定した塩基配列を参考株と比較し、2000 年から 2004 年の検体はすべて D3 リニアージに、2007 年の検体は D8 および G3 リニアージに分類された。フィリピンでは 2000 年から 2004 年に D3 リニアージが流行していたが、ワクチンキャンペーンにより流行が終息したと考えられる。しかし、キャンペーン後に出生した感受性がある人口の増加により集団免疫が維持できなくなり、かつ国外から D8 および G3 リニアージが持ちこまれたことにより 2007 年に再度流行したと考えられる。現在、フィリピン保健省に麻疹ウイルス分離を前提とした検体採取をサーベイランスに加えるように働きかけている。

(II) 細菌性急性呼吸器感染症

1) 自己凝集能を持つ百日咳流行株の細菌学的解析：(荒川班員)

近年、わが国の臨床現場からは自己凝集能を持つ百日咳菌が分離されている。自己凝集株は免疫血清を用いた凝集反応において菌同定の妨げになるばかりか、新たな病原性を獲得した可能性が示唆される。本研究では、自己凝集株の分子疫学を実施し、さらに自己凝集の原因タンパク質について検索を行った。

自己凝集株4株についてパルスフィールドゲル電気泳動法による遺伝子型解析を実施した。また、自己凝集株の蛋白プルファイブを SDS-PAGE により解析した。

自己凝集株は高い遺伝的相同性(96-100%)を有し、特定の遺伝子型(欧米型)に分類されることが判明した。また、自己凝集に関連するタンパク質として、2種類のタンパク質(170 kDa protein, 40 kDa protein)が同定された。なお、自己凝集能は培地成分によって強く影響を受けることが判明した。

2) 小児急性中耳炎におけるペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)およびβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)における伝播様式の遺伝子学的検索：(山中班員)

近年の薬剤耐性菌の急増により、小児急性中耳炎が難治化しており日常臨床において大きな問題となってきている。本研究はペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)およびβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)およびその伝播様式を遺伝子学的に検索する。

2006年から開始した全国的中耳炎サーベイランス(ATOMS)より収集した中耳炎起炎菌を対象とした。肺炎球菌183株、インフルエンザ菌208株について、薬剤感受性に関与する遺伝子検索(PCR)およびPulsed-field gel electrophoresis (PFGE)によるクローン解析を行った。

肺炎球菌では3遺伝子変異株(gPRSP)が56%に、1つ以上の遺伝子変異(gPISP)は95%に認められた。インフルエンザ菌ではPBP遺伝子変異は82%に認められた。クローン解析では肺炎球菌

Taiwan19F-14, 19F および3 Japan クローンの流行株、インフルエンザ菌では26%に同一あるいは類似株を認め、本邦において薬剤耐性菌の流行株が広く伝播していることが判明した。本研究成績の詳細な検討により、耐性菌の抑制、伝播制御の方法を探索することが可能と考える。

3) Pneumococcal surface protein A を標的とした肺炎球菌粘膜ワクチンに関する基礎的研究：(大石班員)

肺炎球菌の表層に存在する Pneumococcal surface protein A (PspA) に対する特異的抗体は異なる遺伝子構造を有する PspA に対しても交叉反応し感染防御効果を示す。肺炎球菌の主要な感染経路は飛沫道感染であるため、気道粘膜上に PspA 特異的 IgA 抗体の産生を誘導することで、肺炎球菌による呼吸器感染症の予防が期待できる。今回、我々は、マウスへの PspA 経鼻免疫時における TLR ligand (Pam3CSK4, Poly(I;C), LPS, CpG 1826) のアジュバント効果を比較検討した。

リコンビナント PspA (rPspA) 2.5 μg と粘膜アジュバントとして、Flt 3 DNA(pFL) 50 mg や TLR ligand (Pam3CSK4, Poly(I;C), LPS, CpG 1826) 10 μg を同時に3回 C57BL/6 マウスに経鼻免疫した。最終免疫より1週間後のマウスより Plasma, Nasal Wash (NW) および bronchoalveolar lavage fluid (BALF) を採取し PspA 特異的抗体量を ELISA にて測定した。3 x LD₅₀ の WU2 血清型3株をマウスに経鼻接種することにより致死的肺炎モデルを惹起した。

標的抗原 PspA を粘膜アジュバントである pFL や TLR ligand と同時に経鼻接種することで、マウスモデルにおいて安定した経鼻粘膜ワクチンが構築できることが示された。これらの粘膜免疫アジュバントのなかから安全性が高く、粘膜および全身免疫誘導能のより高いものを選択することで、臨床的に応用可能な肺炎球菌粘膜ワクチンを提案できる。

4) Nontypeable *Haemophilus influenzae* が産生するバイオフィルムに対する各種抗生物質の効

果に関する研究：(渡邊班員)

近年 β -lactamase-negative ampicillin (ABPC)-resistant (BLNAR) 株の増加に伴い、nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) 感染症の難治化が問題となっている。NTHi は近年細胞内に寄生することやバイオフィルムを産生することが解明されたことから、薬剤耐性のみならず、これらの要因が難治化の一因とも考えられている。我々は NTHi が産生したバイオフィルムに対する各種抗生物質の効果について検討した。

β -lactamase-negative ABPC-susceptible (BLNAS) 株及び BLNAR 株を 48 時間培養後、ABPC, cefotaxime (CTX), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX) を 0.1, 1, 10 MIC の濃度で加え、Microtiter biofilm assay を行った。また continuous flow cell chamber 内に BLNAR 株を 48 時間培養し、ABPC, CTX, EM, GFLX を 0.1, 1, 10 MIC の濃度で加え、生育菌数および confocal laser scanning microscopy によるバイオフィルムの観察を行った。

Microtiter biofilm assay では BLNAR 株に対し、ABPC, CTX, EM, CAM では 10 MIC でもバイオフィルムの抑制効果はみられなかったが、LVFX は 1 MIC 以上、GFLX は 0.1 MIC 以上で抑制効果がみられた。continuous flow cell chamber を用いた検討ではバイオフィルムの性状には抗生物質間の違いはみられなかったが、GFLX は 1 MIC で優位な菌量の減少がみられ、10 MIC では菌の生育は認めなかった。本研究より LVFX, GFLX は NTHi が産生するバイオフィルムの中に浸透し、バイオフィルム内の菌を殺菌する効果が高いことが示唆された。

5) 小児急性呼吸器感染症に関する臨床的、細菌学的研究：(石和田班員)

小児のインフルエンザ菌全身感染症、肺炎球菌全身感染症に占める呼吸器感染症の割合、分離菌の性状を明らかにするため、血液培養からインフルエンザ菌、肺炎球菌が分離された呼吸器感染症の割合を調査し、分離された菌の薬剤感受性、血

清型別を実施した。血液培養陽性のインフルエンザ菌全身感染症のうち急性喉頭蓋炎は 10%、肺炎は 6% を占めた。分離株は、血清型 b 型が主体であり、 β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株が 30% を占めていた。血液培養陽性の肺炎球菌全身感染症のうち 60% は肺炎であり、ペニシリン耐性株は 20% であった。

小児 RSV 感染症の 2 次細菌感染の割合を、小児 RSV 感染症入院例の洗浄喀痰培養を実施し、分離病原細菌の薬剤感受性検査により検討した。入院症例の RSV 感染症の 2 次細菌感染は 50% を越え、分離菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラの順に多かった。

RSV 感染症の 2 次細菌感染予防法について、気道上皮細胞に RSV とインフルエンザ菌を感染させる実験系を用い、DSCG、ステロイドによるインフルエンザ菌の 2 次感染予防効果を検討した。DSCG は、RSV 感染気道上皮細胞のインフルエンザ菌の付着を低下させた。

(Ⅲ) 日米医学協力研究会と班活動の連携：

1. 第 12 回汎太平洋新興再興感染症国際会議 (The 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim)：

平成 19 年 12 月 2 日～6 日中国、海南島の Sheraton Haikou Hotel において開催された。(詳細は添付資料参照)。

今回、日米の結核・ハンセン病専門部会、ARI 専門部会、親委員会が中心になって、会議の内容が、決められた。日米のみならず、中国をはじめ他のアジアの研究者も加わり、150 名以上の参加者があった。薬剤耐性細菌、薬剤耐性ウイルスの現状が紹介され、特に多剤耐性結核菌の増大が危惧され、対策の充実が強く訴えられた。

2. 日米急性呼吸器パネル年次会議：

本年は上記の会議でウイルス性呼吸器感染症を担当する班員の大部分が関わることから、細菌性呼吸器感染症にみの変則的会議となった。

平成 20 年 2 月 25 日～28 日、米国、メリーラ

ンド州、ベセスダの Doubletree Hotel Bethesda で開催された。(詳細は添付資料参照)。

30名の参加者により、23題のウイルス性、細菌性呼吸器感染症の事を討議した。特に、RSウイルスへのインフルエンザウイルス両者へのワクチンの開発、肺炎球菌ワクチン接種事業後のこれに含まれない特異な株の増加が話題となった。

本会議に引き続き新型細菌性呼吸器感染会議も米国の HIH 主催で開催され、新たに見つかった呼吸器感染症の疫学と予防制御法について活発に討議された。

D. 結論

東南アジアのウイルス性と細菌性 ARI 病因微生物の基礎と臨床面から予防・制御法への科学的根拠を与えることを目的とした活動を行った。

1. ウイルス性 ARI:

H5N1 亜型インフルエンザウイルスの致死的病原性と特異遺伝子関与の解明、野生水禽からのウイルス分離によるワクチンと診断へのウイルス株ライブラリーの充実、多種類の H5N1 ウイルスに迅速、高感度、特異的な迅速診断法の開発により、パンデミック対策に重要な成果が得られた。

A 型インフルエンザウイルスゲノム転写・複製阻害物質大規模スクリーニングを可能とする vRNA 安定発現細胞株樹立、マンタジン耐性 A/H3N2 インフルエンザウイルス高頻度発生確認と耐性株伝播率向上の機序が明らかになった。

分子疫学的研究からフィリピンにおける輸入麻疹の流行が示唆され、RSV、インフルエンザウイルス抗原を発現する新しい組換え麻疹ワクチン AIK-C 株作製の可能性が示唆された。

病原性が不明な自己凝集能を持つ百日咳菌の自己凝集株に関連するタンパク質を決定した。

分子疫学による小児急性中耳炎におけるペニシリン耐性肺炎球菌と β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌の伝播様式が判明され、今後のこれらの感染症発生制御への足がかりとなった。Pneumococcal surface protein A を標的とした肺炎球菌粘膜ワクチンのマウスへの経鼻接種実験から、その有効性が示唆され、Nontypeable インフルエンザ

菌が産生するバイオフィルムに対する LVFX と GFLX の高い殺菌効果が示された。

第 12 回汎太平洋交際会議が呼吸器感染症における薬剤耐性微生物、日米急性呼吸器部会例会とそれに連携しての新型細菌性呼吸器感染会議において、呼吸器感染症への疫学と予防制御法について活発に討議した。

E 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito R, Suzuki Y, Li D, Zaraket H, Sato I, Masaki H, Kawashima T, Hibi S, Sano Y, Shobugawa Y, Oguma T and Suzuki H. Increased Incidence of Adamantane-Resistant Influenza A (H1N1) and A(H3N2) Viruses During the 2006-2007 Influenza Season in Japan. JID 197 630-633, 2008.
- 2) Shobugawa Y, Saito R, Sato I, LI D, Suzuki Y, Sasaki A, Sato M, Suzuki H. Recurrence and persistence of fever in children who shed amantadine-resistant influenza viruses after Treatment. Tohoku J. Exp. Med 214:129-138, 2008.
- 3) Sato M, Saito R, Sato I, Tanabe N, Shobugawa Y, Sasaki A, Li D, Suzuki Y, Sato M, Sakai T, Oguma T, Tsukada H, Gejyo F, and Suzuki H. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, Japan. Tohoku J. Exp Med 214:113-120, 2008.
- 4) Li D, Saito R, Le MTQ, Nguyen HLK, Suzuki Y, Dinh DD, Hoang PVM, Tran HTT, Nghiem THK, Hoang LT, Huynh LP, Nguyen HT, Nishikawa M, Suzuki H. Genetic analysis of influenza A/H3N2 and A/H1N1 viruses circulating in Vietnam from 2001 to 2006, J Clin Microbiol, 2008, 46(2), 399-405.
- 5) Saito R, Li D, Suzuki Y, Sato I, Masaki H, Nishimura H, Kawashima T, Shirahige Y,

- Shimomura C, Asoh N, Degawa S, Ishikawa H, Sato M, Shobugawa Y, Suzuki H. High prevalence of amantadine-resistance influenza A (H3N2) in six prefectures, Japan, in the 2005–2006 Season, *J Med Virol*, 2007, 79(10), 1569–1576.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Fujino M, Yoshida N, Kimura K, Zhou J, Motegi Y, Komase K, Nakayama T. Development of a new neutralization test for measles virus. *Journal of Virological Methods* 142: 15–20, 2007.
- 9) Imai, M., Ninomiya, A., Minekawa, H., Notomi, T., Ishizaki, T., Tu, P. V., Tien N. T. K., Tashiro, M., and Odagiri, T. Rapid diagnosis of H5N1 avian influenza virus infection by newly developed influenza H5 hemagglutinin gene-specific Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) method. *J Virol. Methods* 141: 173–80, 2007.
- 10) Ai Ninomiya, Masaki Imai, Masato Tashiro and Takato Odagiri. 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* 25, 3557–3560, 2007
- 11) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T. Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes. *Int J Exp Pathol.*; 88(6):403–14, 2007.
- 12) Ichinohe T, Nagata N, Strong P, Tamura SI, Takahashi H, Ninomiya A, Imai M, Odagiri T, Tashiro M, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Prophylactic effects of chitin microparticles on highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Med Virol.* 79(6):811–819, 2007
- 13) B. Darmma, A. Klimov, T. Odagiri, A. Burma, S. Tsatsral, N. Naranbold, D. Enkhsaikhan, P. Nymadawa. Characteristics of influenza virus epidemic strains in 2005–2006 season in Mongolia. *Mongolia J. Infect. Dis. Res.* 14, 2–6, 2007
- 14) Ichinohe T, Tamura S, Kawaguchi A, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Mitchell WM, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Cross-Protection against H5N1 Influenza Virus Infection Is Afforded by Intranasal Inoculation with Seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis.* 2007 Nov 1;196(9):1313–20
- 15) Ichinohe T, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Chiba J, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal immunization with H5N1 vaccine plus Poly I:Poly C(12)U, a Toll-like receptor agonist, protects mice against homologous and heterologous virus challenge. *Microbes Infect.* 2007 Sep;9(11):1333–40.
- 16) Ichinohe T, Nagata N, Strong P, Tamura S, Takahashi H, Ninomiya A, Imai M, Odagiri T, Tashiro M, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H. Prophylactic effects of chitin microparticles on highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Med Virol.* 79(6):811–9, 2007.

- 17) Masaki Imai, Kazunori Kawasaki, and Takato Odagiri. Cytoplasmic domain of influenza B virus BM2 protein plays critical roles in production of infectious virus. *J. Virol.* 82, 728-739, 2008
- 18) Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyozumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. *Vaccine* (in press, doi:10.1016/j.vaccine.2008.01.020)
- 19) Hotomi M, Fujihara K, Billal DS, Suzuki K, Nishimura T, Baba S, Yamanaka N. Genetic characteristics and clonal dissemination of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains isolated from the upper respiratory tract of patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3969-76, 2007.
- 20) Billal DS, Hotomi M, Yamanaka N. Can the Etest correctly determine the MICs of beta-lactam and cephalosporin antibiotics for beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*? *Antimicrob Agents Chemother* 51:3463-4, 2007.
- 21) Billal DS, Hotomi M, Suzumoto M, Yamauchi K, Arai J, Katsurahara T, Moriyama S, Fujihara K, Yamanaka N. Determination of pneumococcal serotypes/genotypes in nasopharyngeal secretions of otitis media children by multiplex PCR. *Eur J Pediatr* 2007;24:[Epub ahead of print]
- 22) Billal DS, Hotomi M, Suzumoto M, Yamauchi K, Kobayashi I, Fujihara K, Yamanaka N. Rapid identification of nontypeable and serotype b *Haemophilus influenzae* from nasopharyngeal secretions by the multiplex PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:269-74, 2007.
- 23) Billal DS, Fedorko DP, Yan SS, Hotomi M, Fujihara K, Nelson N, Yamanaka N. In vitro induction and selection of fluoroquinolone-resistant mutants of *Streptococcus pyogenes* strains with multiple emm types. *J Antimicrob Chemother* 59:28-34, 2007.
- 24) Hotomi M, Suzumoto M, Itahashi K, Nagura J, Fukushima T, Shimada J, Billal DS, Yamauchi K, Fujihara K, Yamanaka N. Efficacy of a novel oral carbapenem, tebipenem pivoxil (TBM-PI), against experimental otitis media caused by penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in chinchilla. *Vaccine* 25:2478-84, 2007.
- 25) Fujii, K., Kakumoto, C., Kobayashi, M., Saito, S., Kariya, T., Watanabe, Y., Sakoda, Y., Kida, H., and Suzuki, M. Serological evidence of influenza A virus infection in Kuril harbor seals (*Phoca vitulina stejnegeri*) of Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci* 69, 259-263, 2007.
- 26) Guo, C. T., Takahashi, N., Yagi, H., Kato, K., Takahashi, T., Yi, S. Q., Chen, Y., Ito, T., Otsuki, K., Kida, H., Kawaoka, Y., Hidari, K. I., Miyamoto, D., Suzuki, T., and Suzuki, Y. The quail and chicken intestine have sialyl-galactose sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. *Glycobiology* 17: 713-724, 2007.
- 27) Itoh, Y., Ozaki, H., Tsuchiya, H., Okamoto, K., Torii, R., Sakoda, Y., Kawaoka, Y., Ogasawara, K., and Kida, H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus strain confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in cynomolgus macaques. *Vaccine* 26: 562-572, 2008.
- 28) Manzoor, R., Sakoda, Y., Sakabe, S.,

- Mochizuki, T., Namba, Y., Tsuda, Y., and Kida, H. Development of a pen-site test kit for the rapid diagnosis of H7 highly pathogenic avian influenza. *J Vet Med Sci.* 2008, in press.
- 29) Ozaki, H., and Kida, H. Extensive accumulation of influenza virus NS1 protein in the nuclei causes effective viral growth in vero cells. *Microbiol Immunol* 51: 577-580, 2007.
- 30) Sakabe, S., Sakoda, Y., Haraguchi, Y., Isoda, N., Soda, K., Takakuwa, H., Saijo, K., Sawata, A., Kume, K., Hagiwara, J., Tuchiya, K., Lin, Z., Sakamoto, R., Imamura, T., Sasaki, T., Kokumai, N., Kawaoka, Y., and Kida, H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H7N7 virus isolated from natural reservoir conferred protective immunity against the challenge with lethal dose of highly pathogenic avian influenza virus in chickens. *Vaccine.* 2008, in press.
- 31) Shin, J. H., Sakoda, Y., Kim, J. H., Ochiai, K., and Umemura, T. Comparison of antibody titers in rabbits following immunization with inactivated influenza virus via subarachnoidal or subcutaneous route. *J Vet Med Sci* 69: 1167-1169, 2007.
- 32) Soda, K., Sakoda, Y., Isoda, N., Kajihara, M., Haraguchi, Y., Shibuya, H., Yoshida, H., Sasaki, T., Sakamoto, R., Saijo, K., Hagiwara, J., and Kida, H. Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses. *Jpn J Vet Res* 55: 93-98, 2008
- 33) Takeda, S., Ozaki, H., Hattori, S., Ishii, A., Kida, H., and Mukasa, K. Detection of influenza virus hemagglutinin with randomly immobilized anti-hemagglutinin antibody on a carbon nanotube sensor. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 752-756, 2007.
- 34) Tsuda, Y., Sakoda, Y., Sakabe, S., Mochizuki, T., Namba, Y., and Kida, H. Development of an immunochromatographic kit for rapid diagnosis of H5 avian influenza virus infection. *Microbiol Immunol* 51: 903-907, 2007.
- 35) Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawakami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyoshi Y, Iwanaga T, Aizawa M, Oishi K. Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination. *Clin. Vac. Immunol* 14:139-145, 2007
- 36) Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable *Haemophilus influenzae* in a mouse model. *Tohoku J Exp Med.* 211:63-79, 2007.
- 37) Anh DD, Huong PLT, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phuong DM, Tanimura S, Ohkusa Y, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese Children with radiological pneumonia. *Tohoku J Exp Med* 213: 167-172, 2007.
- 38) Dimaano E, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, Mapua CD, Inoue S, Kumatori A, Matias R, Natividad FF, Oishi K. Lack of efficacy of high dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 77: 1135-1138, 2007
- 39) Yoshii H, Kamiyama H, Amanuma H, Oishi K, Yamamoto N. Mechanisms underlying glycosylation-mediated loss of ectopic receptor function in murine MDR1 cells, and its implication for receptor evolution. *J Gen Virol* 89:297-305, 2008

- 40) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* (in press)
- 41) Watanabe K, Anh DD, Huong PH, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. *Pediatrics International* (in press)
- 42) Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, Oishi K, Abeysinghe N, Kunii O. Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka. *Intern Med.* 46:1395-1402, 2007.
- 43) Kaji C, Watanabe K, Apicella MA, and Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilms. *Tohoku J Exp Med* (in press).
- 44) Hamada N, Gotoh K, Hara K, Iwahashi J, Imamura Y, Nakamura S, Taguchi C, Sugita M, Yamakawa R, Etoh Y, Sera N, Ishibashi T, Chijiwa K, and Watanabe H. A nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis accompanying environmental contamination with adenoviruses. *J Hosp Infect* (in press).
- 45) Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, Kositsakulchai W, Sanchai T, Khantawa B, Tharavichitkul P, Sirisanthana T, and Nagatake T. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among HIV-infected patients in northern Thailand. *J Infect Chemother* (in press).
- 46) Qin L, Masaki H, Watanabe K, Furumoto A, and Watanabe H. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates. indicating possible nosocomial transmission routes in a community hospital in Japan. *J Clin Microbiol*, 45: 3701-3706, 2007.
- 47) Watanabe K, Anh DD, Huong PLT, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, and Oishi K. Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam. *Pediatric Int* (in press).
- 48) Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, Oishi K, Abeysinghe N, Kunii O. Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka. *Intern Med*, 46: 1395-1402, 2007.
- 49) Iwahashi J, Hamada N, and Watanabe H. Two hydrophobic segments of the RTNI family determine the ER localization and retention. *Biochem Biophys Res Commun*, 335: 508-512, 2007.
- 50) Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, and Oishi K. Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway

- immunizations with non-typeable *Haemophilus influenzae* in a mouse model. *Tohoku J Exp Med*, 211: 63-74, 2007.
- 51) Qin L, Watanabe H, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Mizota T, and Nagatake T. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with respiratory tract infections between 1987 and 2000, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains. *Epidemiol Infect*, 135: 665-668, 2007.
- 52) Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, Hishiki H, Takeda N, Sugita K, Kohno Y. Quantitative measurements of *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. *Pediatr Int* 49:864-8, 2007.
- 53) 齋藤玲子, 鈴木康司, 李丹娟, 菖蒲川由郷, 鈴木宏 アマンタジンの耐性, インフルエンザ, 2007, 8(4), 289-294.
- 54) 齋藤玲子, 鈴木康司, 李丹娟, 鈴木宏, アマンタジン耐性インフルエンザウイルス, 感染炎症免疫, 2007, 37(3), 275-277.
- 55) 川上健司, 大石和徳. 肺炎球菌ワクチンの最新事情と渡航者の接種. *日本医事新報* 4366:71-74, 2007.
- 56) 2. 川上健司, 大石和徳. 予防接種の現状と対策 2 細菌に対するワクチン *治療学* 41:18-20, 2007.
- 57) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン再接種の是非. *日本医事新報*, 4354: 98-99, 2007.
- 58) 大石和徳. *日本内科学会雑誌*. 肺炎球菌ワクチン-5年後の再接種の是非-. *日本内科学会雑誌*, 2008.
- 59) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, 石川信泰, 金子堅一郎, 黒木春郎, 久保政勝, 鈴木宏, 中村明, 原木真名, 上原すゞ子, 河野陽一. インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況 111:1568-72, 2007.
- 60) 石川信泰, 菱木はるか, 石和田稔彦. 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」に向けて 血液検査結果より重症例と判定された肺炎の検討. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌* 18:78-81, 2007.
- 61) 会沢治朗, 石和田稔彦, 石川信泰, 河野陽一. 小児肺炎球菌性全身感染症の臨床的・細菌学的検討. *小児感染免疫* 19:47-52, 2007.
2. 学会発表
- 1) Isoda N, Soda K, Sakabe S, Kishida N, Sakoda Y, Kida H: Effect of inactivated avian influenza vaccine prepared from an a pathogenic H5N1 reassortant viruses generated between H5N2 and H7N1 isolates from migratory ducks in Asia on protection of chickens against challenge with highly pathogenic avian influenza virus strains. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 2) Kida H, Sakoda Y, Isoda N, Soda K, Kishida N: Library of influenza virus strains and genes for vaccine and diagnostic use as the preparedness for pandemics and Highly pathogenic avian influenza. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 3) Igarashi M, Ito K, Kida H, Takada A: Genetically destined potentials for N-linked glycosylation associated with antigenic changes of influenza virus hemagglutinin. Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 4) Soda K, Sakoda Y, Kishida N, Isoda N, Minari K, Kida H: Does H9N2 avian influenza virus acquire high pathogenicity for chicken? Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.
- 5) Sakoda Y, Isoda N, Soda K, Kishida N, Takada A, Sodnomdarjar R and Kida H: "Characterization of H5 avian influenza virus isolates in Asia", Toronto, Canada, Options for the control of influenza VI, June 17-23, 2007, Toronto, Canada.

- ada.
- 6) 小田切孝人 高病原性鳥インフルエンザと
新型インフルエンザ対策 平成 18 年度稀少
感染症診断技術研修会 2 月 (2007)
 - 7) Masaki Imai, Kazunori Kawasaki, and Takato
Odagiri The cytoplasmic domain of
influenza B virus BM2 protein plays
critical roles for the production of
influenza virus. Options for the Control
of Influenza VI, Tronto, June, 2007.
 - 8) CA Russell, TC Jones, IG Barr, NJ Cox, K
Fukuda, V Gregory, I Gust, AW Hampson, AJ
Hay, AC Hurt, JC de Jong, AI Klimov, AS
Lapedes, YP Lin, A Mosterin, T Odagiri,
ADME Osterhaus, GF Rimmelzwaan, MW Shaw,
E Skepner, K Stohr, M Tashiro, WQ Zhang,
RAM Fouchier, DJ Smith Global patterns in
the evolution and epidemiology of
influenza A(H3N2) virus from 2002 to 2007.
Options for the Control of Influenza VI,
Tronto, June, 2007.
 - 9) Takato Odagiri International support for
influenza surveillance and control in Lao
PDR. NIC review Meeting at Vientiane, Lao
PDR. October, 2007.
 - 10) Takato Odagiri Update of influenza
surveillance information and vaccine
strain selection-Northern and Southern
Hemisphere. NIC review Meeting at
Vientiane, Lao PDR. October, 2007.
 - 11) 小田切孝人、小淵正次、影山努、板村繁之、
今井正樹、二宮愛、氏家誠、田代真人
2006/07 シーズンのインフルエンザ流行株と
平成 19 年度のワクチン株 第 55 回日本ウイ
ルス学会、札幌、10 月 (2007)
 - 12) 川上千春、小淵正次、七種美和子、野口有三、
小田切孝人、田代真人 インフルエンザ市中
流行株における NA 阻害薬耐性 A 型ウイルス
の解析 第 55 回日本ウイルス学会、札幌、
10 月 (2007)
 - 13) 高橋宣聖、阿戸学、北原玄太、二宮愛、小田
切孝人、田代真人、小林和夫 H5N1 型プレパ
ンデミックワクチンによる感染防御メカニ
ズムの解析 第 55 回日本ウイルス学会、札
幌、10 月 (2007)
 - 14) 今井正樹、影山努、氏家誠、納富継宣、峰川
晴美、田代真人、小田切孝人 LAMP
(Loop-mediated isothermal amplification)
法による H5N1 型高病原性鳥インフルエンザ
ウイルス遺伝子検出系の開発 II 第 55 回日
本ウイルス学会、札幌、10 月 (2007)
 - 15) 影山努、今井正樹、二宮愛、氏家誠、田代眞
人、小田切孝人 Real-time RT-PCR 法による
H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス核
酸検出系の構築 第 55 回日本ウイルス学会、
札幌、10 月 (2007)
 - 16) 池野大介、来海和彦、工藤康博、後藤修郎、
板村繁之、小田切孝人、田代真人、城野洋一
郎 マウスにおけるプレパンデミックワク
チンによるプライミング効果の検討 第 11
回日本ワクチン学会 横浜 12 月、2007
 - 17) 鈴木康司、齋藤玲子、鈴木宏、サイクリング
プローブ法によるアマンタジン耐性 A 型イン
フルエンザ (S31N 変異) の迅速診断法の開発。
第 48 回日本臨床ウイルス学会。2007 年 6 月
2-3 日。富山。
 - 18) Saito R, Ki D, Suzuki Y, Shobugawa Y, Sato
I, Masaki H, Kawashima T, Taira K,
Nishimura H, Le MT, Nguyen HLK, Nguyen HT,
Suzuki H. Prevalence of amantadine
resistant influenza A in Japan and Vietnam,
and clinical courses of amantadine
resistant patients, Options for the
Control of Influenza VI, June 17-23, 2007,
Toronto, Canada.
 - 19) 李丹娟、齋藤玲子、鈴木康司、菖蒲川由郷、
西川眞、鈴木宏。ベトナム国における
2001-2006 年のインフルエンザ A/H1N1 及び
A/H3N2 のウイルス遺伝子進化。第 55 回日本
ウイルス学会学術集会。2007 年 10 月 21-23
日。札幌
 - 20) Reiko Saito Hiroshi Suzuki. Prevalence of
amantadine resistance influenza A in Japan
and Asian countries. 12th International
Conference on Emerging Infectious
Diseases in the Pacific Rim December 4-6,
2007, Hainan, China.
 - 21) Reiko Saito, Yasushi Suzuki, Danjuan Li,
Hiroshi Suzuki. Circulation of amantadine
resistance influenza A in Japan. 12th

- Annual Meeting. US-Japan Cooperative Medical Science Program-Acute Respiratory Infections (ARI) Panel. February 25-26, 2008. Bethesda, Maryland, USA.
- 22) 平成 18 年の愛知県内における麻疹小流行第 4 8 回臨床ウイルス学会 富山 (2007. 6/2-3)
- 23) M 蛋白欠損麻疹ウイルス増殖能の検討 第 4 8 回臨床ウイルス学会 富山 (2007. 6/2-3)
- 24) RS ウイルス外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの作製 第 55 回日本ウイルス学会 札幌 (2007. 10/21-23)
- 25) SSPE (亜急性硬化性全脳炎) ウイルスの細胞融合能の解析 第 55 回日本ウイルス学会札幌 (2007. 10/21-23)
- 26) LAMP 法による麻疹ウイルス感染症の迅速診断 第 39 回日本小児感染症学会 横浜 (2007. 11/9-11)
- 27) 2007 年入学した小学 1 年生の麻疹・風疹抗体保有状況 第 39 回日本小児感染症学会 横浜 (2007. 11/9-11)
- 28) 細気管支炎を呈し LAMP 法で百日咳と診断した新生児の一例 第 39 回日本小児感染症学会 横浜 (2007. 11/9-11)
- 29) 2006-2007 年に分離された麻疹ウイルスの性状 第 11 回日本ワクチン学会 横浜 (2007. 12/8-9)
- 30) 麻疹ウイルスベクターを用いた新規日本脳炎ワクチンの開発 第 11 回日本ワクチン学会 横浜 (2007. 12/8-9)
- 31) 麻疹既往歴を有する小児に対する MR ワクチン追加接種-抗体反応と臨床反応- 第 11 回日本ワクチン学会 横浜 (2007. 12/8-9)
- 32) 藤直子他、第六回感染症沖縄フォーラム (2008 年 1 月 沖縄)
- 33) N. Fuji et al. 13th International Congress on Infectious Diseases (Malaysia, June 2008).
- 34) 武田紳江他 乳幼児のマイコプラズマ肺炎の臨床的検討 第 40 回日本小児呼吸器疾患学会 (2007 年 11 月 大阪)
- 35) 永井文栄他 当院 NICU における人工呼吸器関連肺炎の検討 第 40 回日本小児呼吸器疾患学会 (2007 年 11 月 大阪)
- 36) 菱木はるか他 2006-2007 シーズンの RSV 感染症入院症例における細菌性下気道感染症合併頻度および分離菌の動向、使用抗菌薬に関する検討 第 39 回日本小児感染症学会 (2007 年 11 月 横浜)
- 37) 有馬聖永他 耳漏および喀痰より分離されたインフルエンザ菌の薬剤感受性の検討 第 39 回日本小児感染症学会 (2007 年 11 月 横浜)
- 38) Ishiwada N et al. Comparison of sulbactam/ampicillin and tazobactam/piperacillin for the treatment of lower respiratory tract infection in paediatric patients. the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases together with the 25th International Congress of Chemotherapy (2007 年 4 月 ミュンヘン)
- 39) 韓賢子, 蒲地一成, 桑江朝臣, 阿部章夫, 荒川宜親. 百日咳流行株におけるタイプ III エフェクター BopC の発現差異について. 第 81 回日本細菌学会総会, 平成 20 年 3 月, 京都 (発表予定)
- 40) 蒲地一成, 荒川宜親. スライド凝集反応における *Bordetella pertussis* の自然凝集と菌型の関係について. 第 19 回日本臨床微生物学会総会, 平成 20 年 1 月, 東京
- 41) 蒲地一成, 岡田賢司, 豊泉裕美, 佐々木裕子, 荒川宜親. 成人層から分離された百日咳菌の分子疫学的解析. 第 11 回日本ワクチン学会学術総会, 平成 19 年 12 月, 横浜
- 42) Yamanaka N. Acute rhinosinusitis: Medical therapy. 12th Congress of the International Rhinologic Society, December 5-8, 2007, Venezia, Italy

- 43) Sugita R, Sugita G, Funaki T, Billal DS, Hotomi M, Yamanaka N. Conjunctivitis-otitis media-rhinosinusitis syndrome: Is it a new syndrome? 12th Congress of the International Rhinologic Society, December 5-8, 2007, Venezia, Italy
- 44) Hotomi M, Fujihara K, Ogami M, Beder L, Billal DS, Yamanaka N. Prevalence of causative pathogens in acute rhinosinusitis in Japan. 12th Congress of the International Rhinologic Society, December 5-8, 2007, Venezia, Italy
- 45) Yamanaka N, Hotomi M, Billal DS. Clonal spread of drug-resistant *S. pneumoniae* and *H. influenzae* and disease burden for children in Japan. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim. December 4-6, 2007, at Haikou, Hainan, China
- 46) Yamanaka N. Clonal spread of drug-resistant *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. 12th Annual Meeting, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Acute Respiratory Infections (ARI) Panel. February 25-26, 2008, Bethesda, Maryland, USA
- 47) 陳 蒙、黒木麗喜、吉嶺裕之、有吉紅也、大石和徳：HIV 感染成人による肺炎球菌コンジュゲートワクチンによる血清中オプソニン活性と増強効果。第 55 回日本化学療法学会西日本支部総会，神戸，2007 年 10 月 29-31 日。
- 48) 古本朗嗣、大日康史、大石和徳：慢性肺疾患患者における急性増悪び対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの相加的効果。第 11 回日本ワクチン学会、横浜、2007 年 12 月 8-9 日。
- 49) 大石和徳、高橋俊司。アナライザーワークショップ：β 溶血性連鎖球菌。第 19 回に本臨床微生物学会総会、東京、2008 年 1 月 26-28 日。
- 50) Oishi K. Antibiotic resistance of pneumococci and other respiratory bacteria in Asian countries: 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim 4-6 December 2007, Haikou, Hainan, China
- 51) Oishi K, Oma K, Jizi Zhao, Ryuichi Uchida. Nasal immunization with recombinant pneumococcal surface protein A with mucosal adjuvants, such as pFL or TLR ligand, provide protective immunity against pneumococcal pneumonia in mice. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. 25-26, February, 2008, Bethesda, Maryland, USA.
- 52) 渡邊 浩。教育セミナー3, デング熱。第 77 回日本感染症学会西日本地方会学術集会。佐賀、2007. 11. 16.
- 53) 秦 亮、真崎宏則、渡辺貴和雄、古本朗嗣、渡邊 浩。Clinical study of antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from a community hospital in Japan. 第 55 回日本化学療法学会西日本支部総会、第 50 回日本感染症学会中日本地方会学術集会。神戸、2007. 10. 31.
- 54) 後藤憲志、渡邊 浩、渡辺貴和雄、大石和徳。ベトナム、ナチャンにおける小児急性下気道感染症患者由来の薬剤耐性遺伝子を有するインフルエンザ菌に関する分子疫学的検討。第 48 回日本熱帯医学会大会。大分、2007. 10. 12.
- 55) 渡邊 浩。シンポジウム 2、トラベルクリニックネットワークの設立—トラベルクリニックの設立方法。第 11 回日本渡航医学会学術集会。東京、2007. 7. 21.
- 56) 渡邊 浩、渡辺貴和雄、川上健司。院内発症の菌血症症例より分離されたバイオフィルム産生 *Bacillus spp.* に関する分子疫学的検討。第 55 回日本化学療法学会総会。仙台、

2007.6.1.

- 57) Watanabe H. Organisms of nosocomial infection and the prevention. Shanghai International Forum on Infection Control. Shanghai, China, 2007.4.21.

F 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
特になし

US-JAPAN COOPERATIVE MEDICAL SCIENCE PROGRAM
12TH International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim
Antimicrobial Resistance (AMR) in Respiratory Infections
4-6 December 2007
Sheraton Haikou Resort
Haikou, Hainan, China

DAY 1 TUESDAY, 4 DECEMBER 2007

15:30 – 17:30 REGISTRATION (Grand World Ballroom)

16:00 – 17:30 RECEPTION AND POSTER VIEWING (Grand World Ballroom)

17:30 – 18:00 WELCOMING REMARKS
Moderator: Carole HEILMAN

Local Committee: Dr. Yichen LU (Haikou VTI Biological Institute)

US Department of State: US Consul General Robert GOLDBERG (US Consulate General Guangzhou)

Japanese Delegation: Dr. Takehiko SASAZUKI (Intl. Medical Center of Japan)

US Delegation: Dr. Ashley HAASE (University of Minnesota)

NIAID/NIH: Dr. Hugh AUCHINCLOSS (National Institute of Allergy & Infectious Diseases (NIAID))

18:00 – 19:00 BUFFET DINNER

19:00 – 20:30 PLENARY SYMPOSIA (WORKING DINNER)
Moderator: Ashley HAASE

Dr. Keiichi HIRAMATSU (Juntendo University)
*Continuing threat of drug-resistant *Staphylococcus aureus* inside and outside of the hospital*

Dr. Liang LI (China CDC)
Prevalence and Control of Multidrug-Resistant Tuberculosis in China

Dr. Joshua P. METLAY (University of Pennsylvania)
Tracking and treating drug resistant respiratory infections
