

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和57年：大阪医科大学卒業、2年間臨床研修（耳鼻咽喉科）

昭和60年：大阪医科大学微生物学教室（中井益代教授）にてヒトレトロウイルスの研究

昭和61年：米国 Harbor-UCLA Medical Center 小児科感染症部門に留学（2年半）HIV-1の研究
 (David T. Imagawa 研究室)

平成元年：大阪医科大学耳鼻咽喉科助手

平成2年：ユニチカ中央病院耳鼻咽喉科医長

平成3年：近畿大学医学部細菌学教室講師

平成10年より国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室室長 現在に至る。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1. 倉根一郎（国立感染症研究所）
2. 小西英二（神戸大学医学部）
3. 江下優樹（大分大学医学部）
4. 中井益代（大阪医科大学）
5. David T. Imagawa (UCLA)

・主な研究課題

1. デング熱、ウエストナイル熱、日本脳炎に関する診断法の開発
2. デングウイルス、ウエストナイルウイルスに対するワクチン開発
3. デング出血熱に関する病態に関する研究
4. 日本脳炎ウイルスのヒトへの感染および自然界における生態に関する研究
5. ウイルスの超微構造解析

・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものは、斜体文字で記載してください)

※ 発表論文・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Sep;61(5):333-8.
- Nidaira M, Taira K, Itokazu K, Kudaka J, Nakamura M, Ohno A, Takasaki T. Survey of the antibody against Japanese encephalitis virus in Ryukyu wild boars (*Sus scrofa riukiuanus*) in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(5):309-311
- Nerome R, Tajima S, Takasaki T, Yoshida T, Kotaki A, Lim CK, Ito M, Sugiyama A, Yamauchi A, Yano T, Kameyama T, Morishita I, Kuwayama M, Ogawa T, Sahara K, Ikegaya A, Kanda M, Hosoya Y, Itokazu K, Onishi H, Chiya S, Yoshida Y, Tabei Y, Katsuki K, Tabata K, Harada S, Kurane I. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolates from swine in Japan from 2002 to 2004. *J Gen Virol.* 2007;88:2762-2768
- Hamano M, Lim CK, Takagi H, Sawabe K, Kuwayama M, Kishi N, Kurane I, Takasaki T. Detection of antibodies to Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiol Infect.* 2007 Jan 12::1-4
- Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):738-739.
- Wang HY, Takasaki T, Fu SH, Sun XH, Zhang HL, Wang ZX, Hao ZY, Zhang JK, Tang Q, Kotaki A, Tajima S, Liang XF, Yang WZ, Kurane I, Liang GD. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China. *J Gen Virol.* 2007;88:885-94.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

課題番号：H20-新興一般-004

研究代表者：山口 一成

I. 研究の意義

ヒトではじめての白血病レトロウイルス（HTLV-1）が成人 T 細胞白血病（ATL）の原因ウイルスであると 1981 年に特定された。HTLV-1 に関する疫学調査は、1980 年代に日沼、田島らによって患者数などの全国調査が行われた。長崎県の離島などにおけるコホート研究により HTLV-1 キャリアが年齢の高い世代、また女性に多いこと、自然感染は母児間、配偶者間に成立することなどが明らかとなった。ATL 患者数やその臨床像はリンパ腫研究グループによる全国調査や熊本や長崎を中心とした臨床研究により明確にされた。しかしながら 2000 年代に入ってからこれらの疾患やキャリア数の把握のための全国的な実態調査は行われていない。

(1) 難治性疾患である ATL、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）、HTLV-1 関連ブドウ膜炎（HU）などの原因ウイルス HTLV-1 は、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。本邦での感染者は約 120 万人と推定されているが、これは 20 数年前の献血者での抗体陽性者から算出されたものであり、その後全国調査はなされていない。また ATL 患者数もこれまで年間 700 名と推定されていたが、この 5 年間の厚生省の死亡統計では年間 1,100 名前後と約 1.5 倍となっている。本邦の HTLV-1 キャリア及び HAM、HU を含む HTLV-1 関連疾患の現在の実態（全国調査）を把握し、本感染症が国民健康に与えている影響を評価し、対策立案に向けての基礎的情報の検討を行い、キャリア、患者に対する総合対策を提言し、行う。

(2) キャリアの健康管理についての、ガイドラインがなく作成が急がれる。

(3) 赤十字血液センターでの献血者に対する HTLV-1 抗体検査法が変更になり、従来法との比較を行う必要がある。

(4) HTLV-1 ウイルス量測定 of 標準化がなされていない。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) HTLV-1 キャリア数の把握

日本赤十字社の協力をえてキャリア数の全国調査をおこなう。日赤血液センターでは HTLV-1 抗体を測定し、供血者のスクリーニングに用いている。ただし既献血者のなかで抗体陽性者にはその旨通知し、献血者からは除かれるため、すべての献血者を母集団とすることはできない。本研究ではバイアスのかからない初回献血者のみを対象とする。

(2) HTLV-1 関連疾患数の把握

上記3疾患について患者数の全国調査を行う。調査はそれぞれの領域における担当者から、各地域のその疾患患者数が多いと考えられる代表的な病院へ協力依頼を行う(定点調査)。各病院における関連疾患患者数は病院規模や専門診療科の有無などによって異なると予想される。3疾患を調査するそれぞれの病院において HTLV-1 感染とは無関係でかつ国内における地域別の有病率がすでに知られている血液悪性腫瘍、神経疾患、眼疾患についてもその患者数を同時に調査し(内部標準)、それぞれに対する割合として表すことで調査の精度を高める。この結果に 1) で調査するキャリアの地域分布を重ね合わせることにより、キャリアからの HTLV-1 関連疾患の発症率を正確に推測することができる。

(3)あわせて HTLV-1 感染症の診断方法の基礎として重要な抗体測定法と PCR 法についての標準化、献血時の抗体測定法の変更についても調査する。

Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者

(1) 平成 20 年 5 月、8 月に研究会議を開催した。

(2) 研究のための倫理審査を受ける必要があり、現在申請、修正を行っている。

・研究分担者(佐竹、岩永、徳留、出雲、望月)

(1) HTLV-1 キャリア数の把握

(2) HTLV-1 関連疾患の把握 倫理委員会の承認を待ち直ちに全国規模で実施する予定である。

・研究分担者(渡邊、岡山、山田)

(1) HTLV-1 ウイルス量測定の標準化: TaqMan 法による末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA のコピー数定量系を検討中である。pol 領域と pX 領域の primer を検討した結果、一般の定量には pX 領域 primer を用いるのが妥当と判断した。しかし、genome の塩基配列変異のために false negative あるいは著しく低い測定値がでる場合が認められた。これは ATL の検体で複数回経験されたが、キャリアの場合でも特定のクローンが変異を有する場合にウイルスコピー数の過少評価につながる可能性がある。複数の amplicon を使用する事で信頼度を高める事が可能であると考えられるので、その際の費用対効果について検討中である。

・研究分担者(渡邊、岡山、山田、出雲、望月)

(1) HTLV-1 キャリアの健康管理ガイドラインの作成に着手している。

Ⅳ. 21~22年度の課題

(1) HTLV-1 キャリア数、HTLV-1 関連疾患患者数の把握

(2) HTLV-1 ウイルス量測定の標準化

(3) HTLV-1 キャリア、及びキャリア妊婦の健康管理ガイドラインの作成
調査結果を 21 年度に公表する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) HTLV-1 キャリア及び関連疾患患者の健康管理ガイドラインの作成
- (2) HTLV-1 キャリア及び感染者からの関連疾患発症の実態を把握することで総合的な対策を立てることができる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(研究代表者) 山口一成

1. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 in press
2. Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K: Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol* 2009 in press
3. Otsubo H, Yamaguchi K: Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis* 61:427-433, 2008

研究分担者

1. Yamada Y, Kamihira S: Immunological Aspects of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), a possible neoplasm of regulatory T-cells. *Current Immunology Reviews* 4(4):242-250, 2008
2. 渡邊俊樹: ヒト T 細胞白血病ウイルスに関する国際会議開催と最新の話。血液・腫瘍内科 56(1): 82-87, 2008
3. 渡邊俊樹: HTLV-1 感染者における ATL 発症に関する疫学研究—これまでの研究成果と今後の課題。血液・腫瘍内科 56(5): 527-534, 2008

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

本邦におけるHTLV-1感染症の実態把握



○研究代表者の研究歴等

山口 一成

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和49年-平成16年 熊本大学医学部文部教官
 平成16年- 国立感染症研究所 血液・安全性研究部部长 現在に至る
 平成18年- 東京大学医科学研究所非常勤講師 (血液内科)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

岸本 進、高月 清 (熊本大学医学部内科教授)

・主な研究課題

血液学、輸血学、腫瘍ウイルス学、ワクチン、品質管理学

・これまでの研究実績

研究実績：(英文論文 192、和文論文 270)、受賞数：3、特許の取得数：5

昭和49年より熊本大学医学部において岸本進、高月清教授らとともに血液学、ウイルス学の研究を行った。この間レトロウイルス (HTLV-1) により発症する成人T細胞白血病の臨床像の確立、発症予防、治療発症のメカニズムの解析などを行なっている。

平成16年度から国立感染症研究所 血液・安全性研究部部长として、ワクチン血液製剤を含む生物学的製剤の安全性の研究に従事し、厚生労働省医薬品局 薬事・食品衛生審議会第2部会会員、同血液事業部会会員、同安全技術調査会会員等の活動を行っている。

1. Hamaguchi I, Imai J, Momose H, Mizukami T, Kawamura M, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K. : Application of quantitative gene expression analysis for pertussis vaccine safety control. *Vaccine* 26(36):4686-96, 2008.
2. Mizukami T, Yamaguchi K. et al: Application of DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation. *Vaccine* 26(18):2270-83, 2008
3. Tsukasaki K, Yamaguchi K., and LSG Group: VCAP-AMP-VECP versus biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. *J Clin Oncol* 25(34):5458-64, 2007

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価および大流行に対する事前準備と緊急対応に関する研究

課題番号：H20-新興一般-005

研究代表者：田代真人

I. 研究の意義

- (1) H5N1 高病原性鳥インフルエンザが流行拡大し、新型インフルエンザ出現・大流行が危惧される。
- (2) 21世紀の新型インフルエンザで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。
- (3) 新型インフルエンザ大流行時での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、新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価方法を確立し、事前準備と緊急対策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。

II. 研究の目的、期待される成果

- (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早期検知監視体制とリスク評価方法の確立
 - (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
- これらの成果を活用して、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ことが期待される。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(田代真人)

- (1) 鳥で流行中のインフルエンザウイルスの遺伝子、抗原性、生物性状等を比較検討し、新型インフルエンザ出現の可能性、健康被害、社会的影響等のリスク評価を行った結果、H5N1は徐々にヒト型に変化しており、新型インフルエンザへの進展と、ヒトに対する高病原性も維持される可能性が高いと判断された。

(2) H5N1への準備対応が不可欠であり、これらが十分であれば、他の亜型の新型インフルエンザにも対応可能と予想された。特にH5に関しては、備蓄ワクチンの事前接種(プライム・ブースト戦略)の有効性が示唆された。

・分担研究者(喜田宏)

- (1) 渡りガモおよびハクチョウの糞便材料から75株のインフルエンザAウイルスを分離同定した。また、本年5月に北海道の野生オオハクチョウの斃死体から、H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離同定した。高病原性鳥インフルエンザウイルスA/chicken/Yamaguchi/7/2004(H5N1)株の豚における増殖にPB2タンパクが関与することがわかった。

・分担研究者(河岡義裕)

- (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。遺伝子の解析から、H5N1型はヒト型へ、さらに上気道で効率よく増殖するようになってきている。またウイルス継代によりヒト型への変異が生じて蓄積することが示された。

(2) トリ(及びヒト)への強毒性は、ヒト型への変異要因とは異なる数カ所の遺伝子部位が規定している。流行中のH5N1ウイルスでは弱毒化の傾向は無く、H5N1 新型ウイルスには、強毒性が維持される可能性が高い。

・分担研究者(小田切孝人)

- (1) H5N1 ウイルス感染診断系を改訂し、リアルタイム RT-PCRによる Type A, H5, N1 亜型の同時同定を可能にした。これらは、検疫所、地方衛生研究所検査担当者へ技術移転され、これによって、わが国で統一された最新版マニュアルを用いた診断検査が可能となった。

(2) オセルタミビル耐性 H1N1 ウイルスの緊急調査を行った。全国 1734 株の H1N1 ウイルスの 45 株(2.6%)が耐性で、海外より低頻度であった。耐性株はザナミビル感受性、抗原性はワクチン株 A/ブリスベン/59 類似であった。

・分担研究者(高橋宜聖)

- (1) マウスでプレパネミックワクチン(NIBRG-14, Anhui 株)の感染防御機構を解析した。H5N1 ワクチンは H1N1 ワクチンに比べ抗 NA 抗体の惹起能が高く、これが抗 HA 抗体と協動的に感染防御に寄与していた。

(2) ワクチン接種者の血清抗体を移入したマウスの感染防御能解析方法を確立した。

・分担研究者(長谷川秀樹)

- (1) 新型インフルエンザワクチンには強い交叉防御効果が望まれ、経鼻ワクチンが期待される。安全・有効な天然

物由来粘膜アジュバントを探索し、4種理のキノコ菌系体抽出物の有効性が確認された。マウスにおいて、A/Vietnam/1194/2004 由来の全粒子ワクチンは異なる clade の A/Indonesia/6 感染に対し防御効果を示された。

・分担研究者(西藤岳彦)

(1) 2007/08 年の北海道、群馬、新潟、京都、兵庫、長崎での A/H1N1Os 耐性変異(H275Y)は 0.4%と低かった。

・分担研究者(押谷仁)

(1) データベースで過去 100 年のインフルエンザウイルスのアマンタジン耐性遺伝子について検討した結果、宿主による進化の違いが明らかになった。

・分担研究者(鈴木康夫)

(1) 高病原性トリインフルエンザウイルスがヒトへ伝播可能とするレセプター認識変異を簡便に測定する基本技術を開発した。これにより、パンデミック発生を分子レベルで事前に監視できる可能性を得た。生体中のトリおよびヒトインフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖分子群の定量的測定技術を開発した。

IV. 21~22 年度の課題

各項目について当初の目的を達成するとともに、健康被害発生を最小限に留めるための具体的な方策を提案する。

V. 行政施策への貢献の可能性

国のパンデミック事前準備と緊急対策の行動計画の策定および実施に必要な理論的、技術的な基盤を提供し、危機管理体制の確立に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Takahashi, Y., Hasegawa, H., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* (2009 in press)
- (2) Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F. Surveillance for Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* (2009 in press)
- (3) Thongratsaku, S., H. Hiramatsu, H., Tashiro, M., Suzuki, Y. Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of cats and dogs in Thailand. *J. Gen. Virol.* (2009 in press)
- (4) Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H. PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* (2009 in press)
- (5) Makizumi, K., Nishimura, T., Kudo Y., Goto, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y. Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003-2004 epidemic strain may have been possible using Madin-Darby canine kidney cells. *Vaccine*, 26: 6852-6858, 2008
- (6) H Kamijuku, Y Nagata, T Ichinohe, T Tashiro, K Hase, H Ohno, T Shimaoka, S Yonehara, T Odagiri, M Tashiro, T Sata, H Hasegawa* and K-i Seino* Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of α -galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 1: 208-218; advance online publication, March 5, 2008;
- (7) Itoh Y, Ozaki H, Tsuchiya H, Okamoto K, Torii R, Sakoda Y, Ogasawara K, Kida H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in macaques. *Vaccine* 26:562-572, 2008.
- (8) Watanabe T, Watanabe S, Hatta M, Kawaoka Y. A novel approach to the development of effective H5N1 influenza A virus vaccines: M2 cytoplasmic tail mutants. *J Virol* 82:2486-2492, 2008.
- (9) Sakabe S, Sakoda Y, Haraguchi Y, Isoda N, S Hagiwara J, Tsuchiya K, Lin Z, Sakamoto R, Imamura T, Sasaki T, Kokumai N, Kawaoka Y, Kida H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H7N7 virus isolated from natural reservoir conferred protective immunity against challenge with lethal dose of highly pathogenic avian influenza virus in chickens. *Vaccine* 26:2127-2134, 2008.
- (10) Sawai T, Itoh Y, Ozaki H, Isoda N, Okamoto K, Kashima Y, Kawaoka Y, Takeuchi Y, Kida H, Ogasawara K. Induction of cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses against highly pathogenic avian influenza virus infection in mice by inoculation of apathogenic H5N1 influenza virus particles inactivated with formalin. *Immunology* 124:155-165, 2008.
- (11) Murakami S, Horimoto T, Mai LQ, Nidom CA, Chen H, Muramoto Y, Yamada S, Iwasa A, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Iwata A, Kawaoka Y. Growth determinants for H5N1 influenza vaccine seed viruses in MDCK cells. *J Virol.* 82:10502-10509, 2008.
- (12) Murakami S, Iwasa A, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Kida H, Takada A, Midon CA, Mai LQ, Yamada S, Imai H, Sakai-Tagawa Y, Kawaoka Y, Horimoto T. Cross-clade protective immunity of H5N1 influenza vaccines in a mouse model. *Vaccine* 26:6398-6404, 2008.

- (13) N. Sriwilaijaroen, S. Kondo, H. Yagi, P. Wilairat, H. Hiramatsu, M. Ito, Y. Ito, K. Kato, Y. Suzuki: Analysis of N-glycans in embryonated chicken egg chorioallantoic and amniotic cells responsible for binding and adaptation of influenza viruses Glycoconjugate J., in press (2008)
- (14) K. Hata, K. Koseki, K. Yamaguchi, S. Moriya, Y. Suzuki, S. Yingsakmongkon, G. Hirai, M. Sodeoka, Mart von Itzstein, Taeko Miyagi: Limited inhibitory effects of Oseltamivir and Zanamivir on Human Sialidases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, 3467-3471 (2008)
- (15) Isoda, N., Sakoda, Y., Kishida, N., Soda, K., Sakabe, S., Sakamoto, R., Imamura, T., Sakaguchi, M., Sasaki, T., Kokumai, N., Ohgitani, T., Saijo, K., Sawata, A., Hagiwara, J., Lin, Z., and Kida, H. (2008). Potency of an inactivated avian influenza vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 reassortant virus generated between isolates from migratory ducks in Asia. *Arch Virol* 153, 1685-1692.
- (16) Itoh, Y., Ozaki, H., Tsuchiya, H., Okamoto, K., Torii, R., Sakoda, Y., Kawaoka, Y., Ogasawara, K., and Kida, H. (2008). 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.
- (17) Kishida, N., Sakoda, Y., Shiromoto, M., Bai, G. R., Isoda, N., Takada, A., Laver, G., and Kida, H. (2008). H2N5 influenza virus isolates from terns in Australia: genetic reassortants between those of the Eurasian and American lineages. *Virus Genes* 37, 16-21.
- (18) Manzoor, R., Sakoda, Y., Mweene, A., Tsuda, Y., Kishida, N., Bai, G. R., Kameyama, K., Isoda, N., Soda, K., Naito, M., and Kida, H. (2008). Phylogenetic analysis of the M genes of influenza viruses isolated from free-flying water birds from their Northern Territory to Hokkaido, Japan. *Virus Genes* 37, 144-152.
- (19) Manzoor, R., Sakoda, Y., Nomura, N., Tsuda, Y., Ozaki, H., Okamoto, M., and Kida, H. (2008). PB2 protein of a highly pathogenic avian influenza virus strain A/chicken/Yamaguchi/7/2004 (H5N1) determines its replication potential in pigs. *J Virol* (in press).
- (20) Manzoor, R., Sakoda, Y., Sakabe, S., Mochizuki, T., Namba, Y., Tsuda, Y., and Kida, H. (2008). Development of a pen-site test kit for the rapid diagnosis of H7 highly pathogenic avian influenza. *J Vet Med Sci* 70, 557-562.
- (21) Okamoto, M., Sakoda, Y., Kishida, N., Isoda, N., and Kida, H. (2008). Antigenic structure of the hemagglutinin of H9N2 influenza viruses. *Arch Virol* (in press).
- (22) Sakabe, S., Sakoda, Y., Haraguchi, Y., Isoda, N., Soda, K., Takakuwa, H., Saijo, K., Sawata, A., Kume, K., Hagiwara, J., Tsuchiya, K., Lin, Z., Sakamoto, R., Imamura, T., Sasaki, T., Kokumai, N., Kawaoka, Y., and Kida, H. (2008). 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* 26, 2127-2134.
- (23) Sawai, T., Itoh, Y., Ozaki, H., Isoda, N., Okamoto, K., Kashima, Y., Kawaoka, Y., Takeuchi, Y., Kida, H., and Ogasawara, K. (2008). Induction of cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses against highly pathogenic avian influenza virus infection in mice by inoculation of apathogenic H5N1 influenza virus particles inactivated with formalin. *Immunology* 124, 155-165.
- (24) Soda, K., Ozaki, H., Sakoda, Y., Isoda, N., Haraguchi, Y., Sakabe, S., Kuboki, N., Kishida, N., Takada, A., and Kida, H. (2008). Antigenic and genetic analysis of H5 influenza viruses isolated from water birds for the purpose of vaccine use. *Arch Virol* 153, 2041-2048.
- (25) 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. (2008). Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses. *Jpn J Vet Res* 55, 93-98.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

本研究成果



行政施策へのフィードバック

(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

H5N1ウイルスの伝播と遺伝子・抗原変異のモニター
流行予測とプレパンデミックワクチン株の選定
備蓄用ワクチン株の更新とワクチン備蓄戦略の検討
初期封じ込め戦略の検討
行動制限等の公衆衛生上の介入政策
抗ウイルス剤の活用

(2) 新型インフルエンザ出現の予想方法と病原性、流行規模、健康被害、社会的影響等のリスク評価方法の確立

早期検知する監視体制の確立
サーベイランス
症候群サーベイランス
検疫
ウイルスサーベイランス体制の確立
情報提供、共有
リスク評価と緊急対応

(3) 迅速診断キットの開発・改良・普及

H5N1ウイルス診断ガイドライン
PCRプライマー分与、標準化、地方衛生研究所に配布
RT-PCRの実用化、市販

(4) 新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立
H5N1ワクチン製造株の開発
(リバーシジェネティクス)
弱毒性の検証

試験ワクチン製造
前臨床試験実施
臨床第1相試験実施
第2+3相試験実施
製造承認申請

新型ワクチンの品質基準、品質管理方法

特別審査実施

プレパンデミックワクチンの開発

備蓄用ワクチンの製造と国家備蓄

(5) 抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の検討

国家備蓄
使用方法の策定
有効性の推定と評価
耐性ウイルスのモニター(NA活性と塩基配列)

新型インフルエンザ対策行動計画

新型インフルエンザ対策ガイドライン

(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
免疫応答調整因子を用いた新規経鼻接種ワクチン開発
マウスおよびサル感染防御実験
実用化に向けた基礎研究

組織培養ワクチン

高交差免疫性経鼻ワクチン

5年以内に実用化・製造開

○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1969-1977 東北大学医学部医学科

1977-1984 山形大学医学部細菌学講座助手

1984-1987 ドイツ・ギーゼン大学ウイルス学研究所研究員

1987-1993 自治医科大学医学部ウイルス学講座助教授

1993-2001 国立予防衛生研究所ウイルス第1部長/国立予防衛生研究所ウイルス製剤部長

2001- 国立感染症研究所ウイルス第3部長、WHOインフルエンザ協力センター長

2003- WHO SARS研究ネットワーク

2004- WHO 麻疹風疹世界特別研究施設長、WHO H5インフルエンザ診断研究ネットワーク

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東北大学/山形大学/神戸大学医学部教授 石田名香雄、本間守男

ギーゼン大学教授 Rudolf Rott, Hans-Dieter Klenk, Christoph Scholtissek

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 Joseph T. Seto

英国国立医学研究所長 Alan Hey, John Skehel

ケンブリッジ大学/ロッテルダム大学教授 Abraham Osterhaus, Derek Smith, Collins Russell

米国CDC Nancy Cox

香港大学医学部教授 Marik Peiris

・主な研究課題

パラミクソウイルスの構造と病原性発現機序の分子基盤

麻疹ウイルスの分子病理学、分子病態機構および麻疹ワクチンの有効性と安全性に関する科学的基盤

インフルエンザウイルスの病原性発現の分子機構・インフルエンザの分子疫学および流行疫学

インフルエンザの感染防御免疫およびワクチンの開発研究・新型インフルエンザ対策の科学的基盤

・これまでの研究実績

Kamijuku H., Nagata, Y., Ichnose, T., Jiang X., Tashiro, T., Mori, K., Taniguchi, Y., Hase, K., Ohno, H., Shimaoka, T., Tonehara, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H., Seino, K. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of galactosylceramide which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 1: 208-218, 2008

Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses *Science* 320: 340-346, 2008

Kubota, T., Matuoka, M., Chang, T.-H., Taylor, P., Sasaki, T., Tashiro, M., Kato, A., Ozato, K. Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type I interferon gene expression. *J. Biol. Chem.* 283: 25660-25670, 2008

Russell, C. A., Jones, T. C., B Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 26: 31-34, 2008.

Nicoll, A., Mori, K., Tashiro, M. Winston Churchill and the Russian Pandemic of 1890-91 *Br. Med. J.* 337: 2890, 2008

Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y. Differences by age in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy. *Microbiol. Immunol.* (2009 in press)

and susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus. (H5N1). *J. Gen. Virol.* (2009)

Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F. Surveillance for Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* (2009 in press)

Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Kato, K., Suzuki, Y. Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand. *J. Gen. Virol.* (2009 in press)

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題:テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発とその評価法の確立に関わる研究

課題番号:H20-新興-一般-006

研究代表者:佐多徹太郎

1. 研究の意義

- (1) バイオテロに関わるおよびその病原体等の迅速検査診断法をこれまで開発したが、より迅速で正確な検査法に改良していく必要があるとともに、病原体が手に入らない場合はいまだ特異性の評価面で問題を残している。
- (2) スクリーニング法としての網羅的診断法の開発が未だ不十分で、また有事に検査の中心となる地研への普及と検査に係わるネットワークが形成されていない。
- (3) 未知の病原体等への対応および病原体等の由来を知る目的として、病原体等の塩基配列情報がわが国ではとくに乏しい。
- (4) 一次対応者や機関等へのバイオテロ診断支援システムとしての HP のさらなる充実を図る必要性が昨年度に指摘された。

2. 研究の目的、期待される成果

- (1) 新たな迅速診断法および病原体検出法の開発を継続する。
- (2) 研究班で開発され地研で使用可能なものは普及を図ることおよび地研と感染研等で検査ネットワークの形成を図る。
- (3) 病原体の塩基配列情報を迅速に解析することおよび病原体の由来を明らかにするべくデータベースを作成する。
- (4) バイオテロ関連疾患の臨床診断を行う一次対応者への支援を目的とした HP の一層の充実を図る。

3. 1年間の研究成果

研究代表者(佐多)

- (1) ウイルス遺伝子を検出する網羅的 PCR 法の対象ウイルスを 164 種類に拡充した。
- (2) 環境検体からの核酸抽出法を検討した。
- (3) 地研とのネットワーク形成の基本的条件について関係者の会議を召集し検討した。
- (4) バイオテロ診断支援ホームページの今後の改訂方針を関係者の会議を召集し検討した。

研究分担者

- (1) 新種の出血熱ウイルスを検出する目的でいままで開発した方法の改良を試みた(森川)。
- (2) ニパウイルス抗原検出 ELISA の開発を進め、モノクローナル抗体を作成した(加来)。
- (3) 変異の多い狂犬病ウイルスを含むリッサウイルス属の迅速遺伝子検出系を確立することを目的として検討を開始した(加来)。
- (4) モノクローナル抗体を用いた間接蛍光抗体法によるペスト菌の検出法を確立した(高橋英)。
- (5) 類鼻疽菌の分離同定の手法について検討しマニュアル改訂を行った(堀野)。
- (6) 多種類の細菌病原体の検出法を開発し、サンプル処理法と増幅産物を識別する手法の開発について着手した(牧野)。
- (7) 野兔病菌、炭疽菌、ブルセラ菌、類鼻疽ペスト菌、ポツリヌス毒素の免疫学的検出法のための抗原物質を特定し、一部は精製まで行った(牧野)。
- (8) 毒素を簡易かつ迅速に検出するイムノクロマトキットの試作品を作製している。またサ

- ンドイッチ ELISA により 1.5ng/ml の A 型毒素を検出することができた(高橋元)。
- (9) リケッチア属のゲノム 13 種から核酸検出法の標的に使える部位を同定した(安藤)。
 - (10) 炭疽菌・日本株の分子系統解析と次世代シーケンサを用いた全ゲノム解読による日本株固有の SNPs を特定し、発生源追跡に有用な配列データベースを作製した(黒田)。
 - (11) 全国地衛研の各ブロックから研究協力体制を構築し、バイオテロ検査マニュアル作成に役立てるために、「白い粉」事件の経験をまとめた(田中)。
 - (12) バイオテロ対応ホームページの迅速改訂を目的としたシステムの構築および担当専門家チームを組織し、本年度の改訂作業をおこなった(岩本・松本)。
 - (13) 安定した公開の為のシステムの試作を行い、本研究グループ内での評価をおこなった。また G8 サミットに従い、取り組みを実験的に試行できた(中村)。
 - (14) 枯草菌、破傷風菌および Clostridium difficile のそれぞれの芽胞の除染法を確立した。炭疽菌の芽胞は、枯草菌の芽胞に比べ消毒薬抵抗性が低く、有効な薬剤と濃度を決めた(尾家)。

4. 21-22 年度の課題

- (1) 早期検知のための迅速検査法の開発を継続していく。
- (2) ゲノムデータベース構築とシステム評価そして未知病原体検出法の開発。
- (3) 地研で対応可能な検出法をシミュレーションし、検査ネットワークの構築を図る。
- (4) ホームページと臨床診断支援法の充実とともに、機能評価し、支援ネットワークを構築する。
- (5) 細菌芽胞を材料として有効な消毒法を評価検証する。

5. 行政施策への貢献の可能性

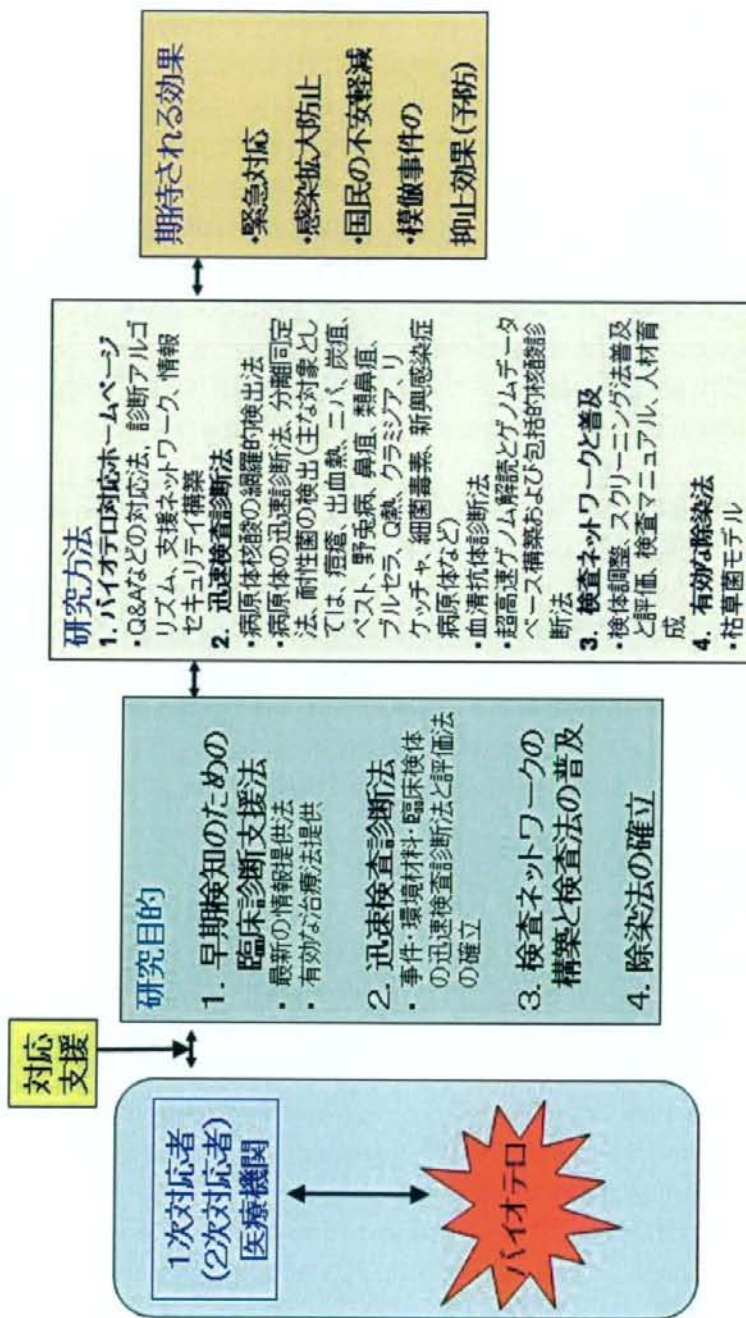
- (1) 早期検知と患者の診断・治療対応で感染拡大の防止、国民の不安軽減、バイオテロ事件等への抑止効果が期待できる。

6. 発表論文・ガイドライン・マニュアル等

- 1) バイオテロ対応ホームページ 2008 CDROM版を作成し、およそ 80 地研に配布した。
- 2) 以下は 2008 年の発表論文リスト
- (1) Liem NT, Nakajima N, Phat le P, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasaka T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K.: H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Mar;61(2):157-60.
- (2) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushima S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T: Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus leads to lethal pulmonary edema and diffuse alveolar damage in adult but not young mice. *Am J Pathol.* 2008 Jun;172(6):1625-37. Epub 2008 May 8.
- (3) Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushima S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S.: Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Mar;61(2):140-2.
- (4) Ohtsuki R, Kawamoto K, Kato Y, Shah MM, Ezaki T, Makino S: Rapid detection of Brucella spp. by the loop-mediated isothermal amplification method. *J Appl Microbiol.* 2008 Jun;104(6):1815-23. Epub 2008 Jan 31.
- (5) Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, Iwamoto A: Comparison between Sendai virus and adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* 2008 Mar;80(3):373-82.
- (6) Matsumoto T, Ishikawa H, Tateda K, Yaeshima T, Ishibashi N, Yamaguchi K.: Oral administration of Bifidobacterium longum prevents gut-derived Pseudomonas aeruginosa sepsis in mice. *J Appl Microbiol.* 2008 Mar;104(3):672-80. Epub 2007 Oct 9.
- (7) Ishikawa H, Tanaka K, Maeda Y, Aiba Y, Hata A, Tsuji NM, Koga Y, Matsumoto T: Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jul;153(1):127-35. Epub 2008 May 5.
- (8) Oie S, Kiyonaga H, Matsuzaka Y, Maeda K, Masuda Y, Tasaka K, Aritomi S, Yamashita A, Kamiya A.: Microbial contamination of fruit and vegetables and their disinfection. *Biol Pharm Bull.* 2008 Oct;31(10):1902-5.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 20290701

テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発と
評価法の確立に係わる研究—研究代表者:佐多徹太郎(国立感染症研)



研究代表者の研究歴等

研究代表者(佐多徹太郎)は、北海道大学医学部を1976年に卒業し、関東通信病院で臨床レジデント2年間および病理学検査科で5年間の研修を受け病理専門医の資格を得た。1983年から東京大学医科学研究所病理学研究部(青山友三教授および倉田 毅助教授)の助手となり1986年に麻疹ウイルスの感染病理に関する研究で医学博士号を得た。1986年に現国立感染症研究所の前身である国立予防衛生研究所病理部(倉田 毅部長)に主任研究官として入所し、感染症の病理学を課題とし引き続き研究を行っている。1988年に新設されたエイズ研究センター感染病理室長に昇任しHIV感染症の病理を研究課題とした。2000年に感染病理部長に昇任し、ウガンダのエボラ出血熱のoutbreak制圧にWHOの一員として参加し、その後新興再興感染症の病理としてHIVをはじめ、HHV-8、BSE、SARS、H5N1鳥インフルエンザ、狂犬病等の感染病理を研究課題としてきている。これまでの英文論文はおよそ270編。厚生労働省BSEの検査に係わる専門家会議委員、内閣府食品安全委員会プリオン調査会委員ほか、厚労省健康局予防接種部会委員を務めている。

これまでの主な研究実績

1. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T.: Mouse-Passaged Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Leads to Lethal Pulmonary Edema and Diffuse Alveolar Damage in Adult but Not Young Mice. *Am J Pathol.* 2008 Jun;172(6):1625-37
2. 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; 196: 1313-20.
3. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T.: Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome (SARS) in F344 rats infected with SARS coronavirus. *J Virol.* 2007; 81: 1848-57.
4. Yanagisawa Y, Sato Y, Asahi-Ozaki Y, Ito E, Honma R, Imai J, Kanno T, Kano M, Akiyama H, Sata T., Shinkai-Ouchi F, Yamakawa Y, Watanabe S, Katano H.: Effusion and solid lymphomas have distinctive gene and protein expression profiles in an animal model of primary effusion lymphoma. *J Pathol.* 2006; 209: 464-73.
5. Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T., Kurata T, Kurane I, Morikawa S.: LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox. *J Virol* 2006; 80: 5179-88.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新型インフルエンザ大流行時の公衆衛生対策に関する研究課題番号：H20-新興-一般-007研究代表者：押谷 仁**I. 研究の意義**

新型インフルエンザのパンデミック（世界規模の大流行）は近い将来必ず起こると考えられている。パンデミックが起きた場合には莫大な健康被害が起こるだけでなく、その影響は社会全体に及ぶと考えられている。新型インフルエンザ対策としてワクチンや抗ウイルス薬といった薬物的対応が考えられているが、いずれも絶対的な対策とはなり得ない。これら薬物対応と並んで公衆衛生対応を同時に行ない、被害を最小限に抑えることが必要である。また地域での医療体制の整備も対策の重要な柱となる。数理モデルなどを使用して検討したエビデンスをもとに様々な国がそれぞれの公衆衛生対応を立てているが日本としての公衆衛生対応の基本戦略はこれまで十分に考えられてこなかった。本研究では公衆衛生対応を中心とした、地域における新型インフルエンザパンデミックに対する包括的な対応を検討する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 我が国での新型インフルエンザのパンデミック時における公衆衛生対策を実施する際に問題となる点が明らかになる。
- (2) 実際に公衆衛生対策を実施するために必要なインフルエンザの疫学的知見を始め多角的に検討することができる
- (3) 公衆衛生対応を含めた包括的な新型インフルエンザ対策について地域レベルでの評価を行うことができる

III. 1年間の研究成果**地域における新型インフルエンザ対策の把握**

新型インフルエンザ対策においては実際に対応を行う地方自治体での対策の充実が望まれている。まず現状を把握するために各地における講習会に積極的に参加して情報収集を行った（押谷、森兼、神垣）。出席者356名（5か所）に対するアンケート調査では国および地方自治体の行動計画指針についてはそれぞれ43.2%および47.5%しか読んだことがないが55.0%が今後の対策の充実が必要であると感じていた。また公衆衛生対応に含まれる自宅待機、予防内服、発熱外来および休校の実際の可否については、自宅待機のみが31.4%と低いほかの3つについては75-84%と多くの人が賛同していた。

また 1188 の市町村を対象に新型インフルエンザ対策の現状についてアンケート調査を実行して解析を行った(小坂)。それによれば、新型インフルエンザの対策委員会は 88.4%で設置されておらず、65%で行動計画が未作成であることがわかった。いずれの検討においても新型インフルエンザ対策を推進するには地域において更なる情報提供が必要であることがわかった。

海外における新型インフルエンザ対策の現状

海外における新型インフルエンザの現状把握および特に公衆衛生対策に関する地域との連携に関する情報収集を行うために、米国およびニュージーランドを訪問した(押谷、森兼、神垣)。ニュージーランドでは、水際作戦がパンデミック早期において重要な対策とされておりすでにその実施に向けた演習が行われていた。米国においても公衆衛生対応について実務レベルでの演習および会議がなされていたが、地域間での温度差がまだ大きいことや連邦レベルに比較すると州レベルでの実務的な対策や情報共有が遅れていることなどが分かった。いずれの国においても健康危機管理としての新型インフルエンザの位置づけや演習を通しての対策の推進などは共通していた。

公衆衛生対策の科学的根拠の集積

現在さまざまな公衆衛生対策が考えられているが、科学的根拠が十分でないものもある。これまでわかっている公衆衛生対策についての科学的根拠についての文献調査をおこなった(押谷、神垣)。

IV. 21~22 年度の課題

平成 21-22 年度の課題として以下に関して検討する。

- (1) 新型インフルエンザ大流行時における公衆衛生対策の実施にむけた各分野の専門家の意見の集約
- (2) 地域における新型インフルエンザ対策の推進に向けた研究
- (3) 公衆衛生対応の疫学的評価に関する研究

V. 行政施策への貢献の可能性

行政施策に関する貢献として特に以下の 2 点が考えられる。

- (1) 新型インフルエンザ大流行時における公衆衛生対策に関する知見の集積
- (2) 地域における公衆衛生対策に関する課題点の整理と提言

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 押谷仁, 【新型インフルエンザの流行とその対策】 グローバル化時代のウイルス感染症 WHOの視点から見た新型インフルエンザ. 医薬ジャーナル(0287-4741)44巻11号 Page2585-2598(2008.11)
- 玉記雷太, 押谷仁, 【変貌する感染症 人類の備えは十分か?】 新型インフルエンザへの備え. 総合臨床(0371-1900)57巻11号 Page2604-2610(2008.11)
- 玉記雷太, 押谷仁, 【流行を食い止める 新型インフルエンザ】 新型インフルエンザへのグローバルな取り組み. Mebio(0910-0474)25巻11号 Page83-91(2008.11)
- 玉記雷太, 押谷仁, 【新型インフルエンザ パンデミックに備えて】 近づく新型インフルエンザ・パンデミックの脅威. 保団連(0288-5093)982号 Page11-18(2008.10)
- 玉記雷太, 神垣太郎, 押谷仁, 新型インフルエンザに対する公衆衛生上の対策. インフルエンザ(1345-8345)9巻4号 Page299-305(2008.10)
- 玉記雷太, 押谷仁, 新型インフルエンザへの対応 世界的な見地から. 感染制御4巻3号 Page263-266(2008.05)
- Ebihara S, Aida J, Freeman S, Osaka K. Infection and its control in group homes for the elderly in Japan. J Hosp Infect. 2008 Feb;68(2):185-6.
- 森兼啓太 新型インフルエンザの現状と対策 Medical Technology 36(2):123-126, 2008
- 森兼啓太 新型インフルエンザ対策-国策としてのグランドデザイン 感染対策 ICT ジャーナル 3(4):390-395, 2008

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

新型インフルエンザに対する公衆衛生対策

予期される被害の軽減を目指す:

健康被害

社会機能の低下

医療体制の機能低下

平成20年度:公衆衛生対応に関する取組の現状把握

地域での新型インフルエンザ対策について

現時点における市町村での新型インフルエンザ対策委員会の設置あるいは行動計画の策定はそれぞれ11.6%と35%。

新型インフルエンザに関する講習会参加者において約半数がさらなる対策の推進が必要であると回答。対策のうち自宅待機については低い賛同率であった。

海外における新型インフルエンザ対策について (ニュージーランドと米国)

2国とも行動計画がすでに策定及びアップデートされていた。健康危機管理対策を土台とした新型インフルエンザ対策が進められている。

2国とも連邦レベルでの綿密な体制作りと調整とは対照的に、州レベルと郡レベルでは対策の実際や情報共有といった面で実務的な課題が残っていた。

公衆衛生対策の科学的根拠の集積

現時点において検討されている公衆衛生対策に関する科学的根拠についての文献調査の実施

平成21-22年度:本邦における公衆衛生対応の推進(特に地域レベル)および公衆衛生対応に関する知見の集積

新型インフルエンザ大流行時の公衆衛生対応に向けた有効的な事前準備につなげる

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

国立仙台病院 (現仙台医療センター) 臨床研究部ウイルスセンター
 新潟大学大学院医学系研究科
 世界保健機関西太平洋事務局

・主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

沼崎義夫 : 国立仙台病院 (現仙台医療センター) 臨床研究部ウイルスセンター
 鈴木宏 : 新潟大学医学部公衆衛生
 Dr Fransis Kasolo : ザンビア大学医学部
 Dr Remigio Olveda : フィリピン熱帯医学研究所

・主な研究課題

発展途上国における新興・再興感染症のフィールドリサーチ
 インフルエンザなどの急性ウイルス性呼吸器感染症の疫学
 新型インフルエンザ対策

・これまでの研究実績

- Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Shimizu M, Fuji N, Oshitani H. Reversion of Influenza A (H3N2) from Amantadine-resistant to Amantadine-sensitive by Further Reassortment in Japan during the 2006-2007 Influenza Season. *J Clin Microbiol*. 2008
- Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T. Stability of the seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res*. 2008
- Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):875-80.
- 押谷仁. 【ウイルス感染症】 新型インフルエンザによるパンデミック. *分子呼吸器病*. 2007. 11:19-24
- 押谷仁. 鳥インフルエンザ (H5N1) 感染症の現状と今後. *日本内科学会雑誌*. 2007. 96:85
- Oshitani Hitoshi. Potential benefits and limitations of various strategies to mitigate the impact of an influenza pandemic. *J Infect Chemother*. 2006. 12:167-171
- 押谷仁. 最新のWHOの新型インフルエンザ対策. *インフルエンザ*. 2006. 7:47-51
- 押谷仁. 【インフルエンザ 診療のすべてと新型インフルエンザ対策】 新型インフルエンザに備える 鳥インフルエンザをめぐる世界の情勢. *臨床と研究*. 2006. 83:1775-1779
- Hitoshi Oshitani, Li Ailan, Maria Conception Roces, Dato' Tee Ah Sian, Chen Ken, and Tom Kiedrzyński. Implementing the New International Health Regulations in the Pacific --- Challenges and Opportunities. *Pacific Health Dialog Journal of Community Health and Clinical Medicine for the Pacific*. 2005. 12:135-143.
- Merianos A, Condon R, Oshitani H, Werker D, and Andraghetti R. Epidemiology and transmission of SARS. *Severe Acute Respiratory Syndrome*. Malik Peiris, Larry J. Anderson, Albert D. M. E. Osterhaus, and Klaus Stohr. Blackwell Publishers. 2005. 100-110

平成20年度新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題: 新型インフルエンザの大流行に備えた訓練に関する研究

課題番号: H20-新興一般-8

研究代表者: 原口義座

I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザパンデミック時の広範な分野にわたる被害を軽減に備えることは人的な健康面のみに役立つのみでなく社会システム・国家体制を保存・維持・改善するという大きな意義がある。
- (2) そのための知識・訓練を社会的認知(医療施設・企業・自治体・教育施設・住民)されることの意義は高い
- (3) 新概念による合理的対応体制の確立一縦軸(知識・技術・訓練)×横軸(医療・政府/自治体等公的機関・企業・住民)とシナリオ作成は、幅広く今後の危機管理に活用できる研究である

II. 研究の目的, 期待される成果

- (1) パンデミック時に被災する各個別部門の防御態勢の整備
- (2) 各個別連携体制の充実, その有機的な結合
- (3) その結果医療施設・企業(ライフライン・一般企業, 二次・三次産業含む)・教育施設における経済的損失軽減
- (4) 住民への安心感・安全感寄与による社会的不安感の軽減

III. 1年間の研究成果

基本的な活動として, この1年間の研究を3期に分けた。

前期: 平成20年10月までに5回の知識集積・基礎訓練(防護服等の試着等)を行い, 基礎レベルの向上と訓練シナリオのたたき台とした。一般企業・社会への理解向上の基礎案を作成した。

中期: 平成20年10月～平成21年1月までは暫定シナリオに基づく机上訓練中心期としてやはり5回開催(報告書作成までに3回施行し, その概要は, 基本的な各分野毎のパンデミック時の基本的動きを2回, 行政からみた各種のシナリオに基づいた多省庁・自治体の対応を一回)行った。各々の分野・立場・考え方・意思決定に基づいた動きの第一段階が可能となった。残りの2回は, 中央行政(厚生労働省・外務省・内閣府・農水省など)・自治体・現場対応をつなげた机上訓練中心に一部現場訓練を加えたものとする。研究成果として, まだまどめの途中であるが, 実感を伴うシナリオへ向けて, その問題点, 特に横の連携の課題が洗い出され, その上で, シナリオを改定しつつある。

後期として平成21年3月までの最終段階は, 作成しつつある基本シナリオをもとに3回を予定しており,

- 1) 保健所中心・多県合同訓練,
- 2) 感染症指定施設・災害拠点病院・地域企業・国際的企業・地域住民の連携に核をおいた訓練,
- 3) 教育施設(大学)中心の災害弱者対応・ボランティア活動部門を加味した社会機能の維持訓練, を行う。その成果として, 多分野を網羅したネットワーク, 脱落部門の極めて少ない対応シナリオとなると考えられる。

以下に研究代表者の研究成果を中心に, 各研究者別に, 研究成果につながる活動内容の概要を述べる。
・研究代表者

- (1) 現場資料収集: 広域・多職種(医療専門・教育施設, ライフライン・中小企業, 一般住民等)・全世界的視点: 米国CDC, 国外日本人対応(米国, EU, 豪州, インドネシア, 中国等)で机上訓練・実動訓練の成果につながる。
- (2) シナリオ作成・提示: 各立場・局面別結合・融合一医療施設, 政府・自治体等公的施設, 医師会・保健所, ライフライン・大企業, 中小企業, 教育施設, 一般住民の立場からと次項の新概念による合理的対応
- (3) 新概念による合理的対応の研究一縦軸(知識・技術・訓練)×横軸(医療・政府/自治体等公的機関・企業・住民)のガイドラインの作成へつながりつつある。
- (4) 入門訓練: 机上シミュレーション: 分野別role play, 政府・医療施設・ライフライン企業・教育施設・住民
- (5) 実用応用訓練: 基礎訓練, 応用上級段階へ向けての体制整備。

・研究分担者(友保洋三): (1) 医療施設としてのスタッフへの基礎訓練, 物品整備, によりシナリオ作成に寄与

・研究分担者(大日康史): (1) シミュレーションモデルの訓練への応用方針の策定と指導方針の文章配布

・研究分担者(角田隆文): (1) 第一種感染症指定施設の対応の現状におけるパンデミック対応の在り方の問題点提示からみたシナリオ作成と訓練モデルの提示により訓練成果につながる

・研究分担者(白井淳資): (1) 動物感染症とパンデミックの関連の研究一獣医学観点から住民への注意喚起も

(2) 教育施設における対応の現状の問題点からみたシナリオ作成と学生を含めた訓練モデルの基本案提示

・研究分担者(石原哲): (1) 人口密集地における医師・医師会対応の現状からみたシナリオと訓練モデル提示

・研究分担者(山本保博): (1) 災害拠点病院の観点からpandemicシナリオ作成と訓練モデル・トリアージ提示

・研究分担者(川田諭一): (1) パンデミック時の保健所からの住民への発信内容のまどめの地域性の考慮,

(2) 多県接地点(茨城県, 栃木県, 千葉県, 埼玉県, 東京都)からとらえたパンデミック発生時の地域・県境を

越えた多職種(保健所, 警察, 消防, 医療施設, 他)の対応のシナリオと訓練モデルの作成による横の連携

・研究分担者(星野正巳): (1) 郊外一般病院における住民・企業・畜産業との接点の在り方モデル案作成中

・研究分担者(渡邊千之): (1) パンデミック時の地域住民と自衛隊の協力の課題洗い出し・住民保護法の視点から

IV. 21～22年度の課題

(1)21年度

- ①20年度に作成した(現在一部作成途上)基本シナリオ・ガイドラインを核とした更に上級・応用シナリオ作成
- ②Role play, exerciseを含めた訓練レベルの向上:分野・職種を拡大し、二次産業部門(中小企業等)も含めたものとしての訓練とする。なお、上記の上級・応用シナリオに基づく。
- ③訓練連携・規模の更なる拡充:一般住民へのAwarenessの向上も踏まえ、ボランティア体制も広く巻き込む形で。
- ④この時点で、以上をまとめた形での訓練手法、各種シナリオのデータベース化を図る

(2)22年度

- ①21年度のシナリオの更なる改善とexerciseに含まれる職種の完全化:第1次産業～第3次産業も含む
- ②諸外国との連携、災害弱者(災害時要援護者)への対応も含めた漏れのない国民対応方針の策定
- ③教育結果の確認:テスト、ボランティア体制等の整備状況のチェック、各種シナリオデータベース化の最終段階

V. 行政施策への貢献の可能性

- ①Role playでの確認を含めた行政部門との現実的課題の洗い出しと連携から、行政・民間相互の課題・役割分担・相互乗り入れの明確化が、えられる
- ②行政政策への補完機能としての、ボランティア体制の関与・その運営/進め方・企業側による職員家族への援助・対応だけでなく、企業周囲の住民援助体制:情報伝達、衣食住医面の貢献が可能となることにより、政府・自治体からの行政施策を円滑に進めることが可能となる
- ③国民に対するリスクコミュニケーションの徹底・教育資料の配布により住民相互の安心感確保・安全度向上により住民からの行政への情報伝達、住民への行政政策施行の際のサポートが得られやすくなる
- ④以上を達成することにより、トータルとしてわが国の健康危機管理システムの充実・強化へ貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

シナリオ作成に関しては、途上であり、年度末には、多面的な視点からのものを、初期・基本段階のものではあるが、完成し一般に役立つものとする。もし、年度末までに至る前にパンデミック発生した際は、現状のものを配布できるように進めつつある。

以下、関連する研究成果のうち、現時点(平成21年1月始め)で配布可能となったもの(一部、発行予定のものがあるが)、行政・一般民間企業・民間人・学生/生徒への教育的資料としても用いることができると考えている成果を提示する。

①原口義座:東京商工会議所「新型インフルエンザ対策ガイドライン」:中小企業のための新型インフルエンザ対策ガイドライン(第1版)一命を守り、倒産をまぬがれるために。東京商工会議所 地域振興部 平成20年10月31日(注:東京商工会議所新型インフルエンザ対策専門委員会 委員として作成に関与したもの)

②原口義座、角田隆文、岩崎恵美子、竹田 努、他:新型インフルエンザの大流行に備えた対策を地域レベルで構築すべき。平成20年度厚生労働科学研究費補助金事業「新型インフルエンザの大流行に備えた訓練に関する研究会」第五回研究会。メディカルレビュー 42-43, 2009(1月に発行予定)

③原口義座:インフルエンザパンデミック対策。海外からの帰国社員・海外旅行の帰国者への対応と感染症指定医療施設の動き。新健康セミナー 職場での健康管理を上手に取り扱えるようになるために 第22回。高圧ガス 46(1):34-37, 2009(1月に発行予定)

④原口義座:インフルエンザpandemic 感染爆発の危険性を職場で学校で自宅はどう考えるか? 第2部その②各業種・分野からみて 新健康セミナー 職場での健康管理を上手に取り扱えるようになるために 第21回。高圧ガス 45(12):34-37, 2008

⑤原口義座:インフルエンザpandemic 感染爆発の危険性を職場で学校で自宅はどう考えるか? 新健康セミナー 職場での健康管理を上手に取り扱えるようになるために 第20回。高圧ガス 45(11):34-37, 2008

このほか、当班の班員・研究協力者の活動の成果としての深く関連するものとして、他の研究班等への活動・貢献としての成果としては、

(1)厚生労働省「事業者・職場における新型インフルエンザ対策ガイドライン(改定案)」作成のサブワーキングの委員としての活動、

(2)厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進室対象とした初動対応連携ワークショップを開催し、当研究で整理した訓練手法及びシナリオを活用し、室内が対応するべき事項と課題を抽出したこと。

(3)厚生労働省 平成20年度検疫官、医師・看護師研修内においてグループワークにて、当研究で整理した訓練手法及びシナリオを活用し、検疫官、医師・看護師が対応するべき事項と課題を抽出したこと。

(4)東京商工会議所との共同作業により、「中小企業のための新型インフルエンザ対策ガイドライン〜命を守り、倒産をまぬがれるために〜」の発行に協力し、特に社会的影響の軽減への道筋を立てたこと。(上記①と同一)
<http://www.tokyo-cci.or.jp/kaito/teigen/2008/201031.html>東商HPで公開

(5)特別区職員研修、八都府市新型インフルエンザ研修や新潟県、目黒区等の自治体の職員研修にて、研究活動で知り得た情報を整理して情報提供したこと。