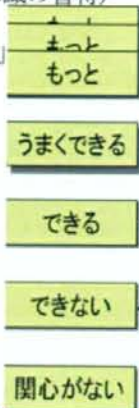
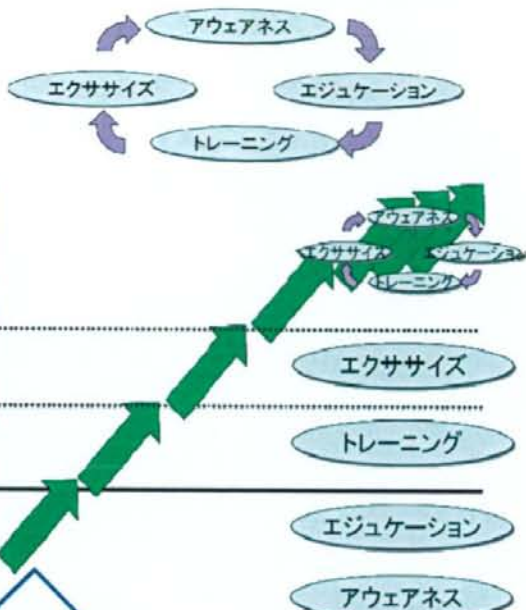


Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

流れ図 ①-1), 2)

- (1)調査 視察・ヒヤリング  
以下の危機管理の4つの要素を核とする
- (2)アウェアネス セミナー(啓発、新たな気づき)
- (3)エジュケーション 勉強会  
(発生時、パンデミック時、終息時に必要な知識の習得)
- (4)トレーニング  
ワークショップ(課題「封鎖」、調整「経済支援」)
- (5)エクササイズ 訓練(関係機関との連携)



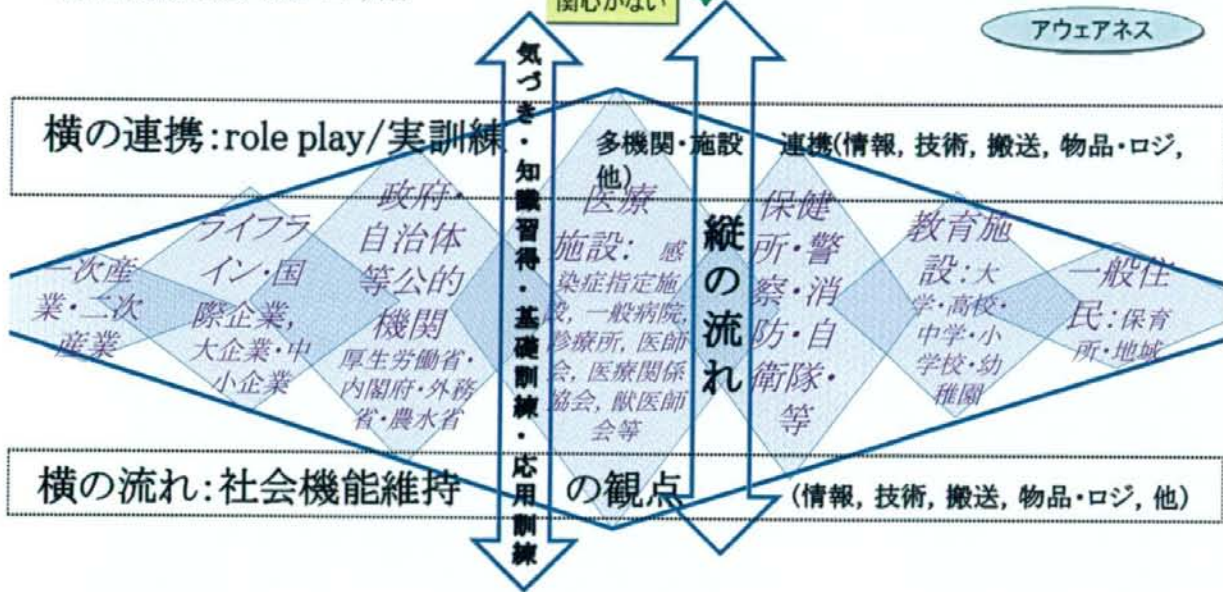
流れ図 ② 連携体制 各専門分野を生かし、  
縦の流れ:

気づき・知識習得・基礎訓練・応用訓練

横の流れ:

多機関・施設連携

(情報、技術、搬送、物品・ロジ、他)



## ○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴 1972年～1995年東京警察病院外科・救急医学,1995年～現在 現研究機関

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者) 西 法正(国立病院機構災害医療センター名誉院長), 他

・主な研究課題 救急医療, 災害医療, NBC災害医療, 人工臓器学, 外科感染症学,

## ・これまでの研究実績

・原口義座:原子力災害時の医療・放射性物質による汚染について—食品汚染とチェルノブイリ原子力発電所事故を中心に— 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18回。 高圧ガス460号 45(7)56-58, 2008

・原口義座:原子力災害② 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17回。 高圧ガス460号 45(4):40-43, 2008

・原口義座, 友保洋三, 西 法正(編集):NBC 実戦! NBC災害・テロ対策における医療救護活動訓練レポート(全3巻)。 2008 (動画記録)

・原口義座:災害拠点病院体制とその現状。 丸川征四郎, 編。経験から学ぶ大規模災害医療一対一・活動・処置一。平成19年第1版 永井書店 104-117, 2007,

・原口義座, 他:茨城県原子力防災対策検討委員会委員(茨城県) 2007年7月

・廣井裕, 田中淳, 鍵谷一, 栗田暢之, 黒田裕子, 齊藤貞夫, 笹川吉彦, 立木茂雄, 妻屋明, 原口義座, 村田幸子(学識経験者):災害時要援護者の避難対策に関する検討委員会 平成17年度。

・原口義座, 他:茨城県鳥インフルエンザ検討委員会 平成17年

・原口義座, 他:分担研究者 (文部科学省 基盤研究 班長 重川希志依:市民の理解を得るための災害危険度情報の等級化と表現方法の研究) 平成17年度～18年度

・星野正巳, 原口義座:耐糖能障害を生じた重症救急患者の血糖値と予後—人工臓器を用いた厳密な血糖管理の検討—。蘇生 26(1):10-17, 2007,

・原口義座, 友保洋三, 西 法正:講演H19.10.8総力戦としての災害医療—体系化の意義と薬剤部門への期待— 日本薬剤師学会 シンポジウム神戸 2007/10/04

・原口義座:新健康セミナー 第14回 平成19年7月の新潟県中越沖地震医療救護に携わったの暫定報告。高圧ガス44(9)724-725(46-47), 2007

・原口義座, 友保洋三:新健康セミナー第13回 インフルエンザ・感染症編 職場で、学校で、自宅で、どう考えるか? 高圧ガス44(6):4200423(42-45), 2007

・原口義座, 友保洋三:新健康セミナー 第12回 インフルエンザ編 職場で、学校で、自宅で、どう考えるか? 高圧ガス44(5):330-332(36-38), 2007

・原口義座, 友保洋三:新健康セミナー 第11回 新型インフルエンザ編 職場で、学校で、自宅で、どう考え、実行するか? 高圧ガス44(4):260-262(38-40), 2007

・原口義座, 友保洋三:新健康セミナー 第10回 インフルエンザ編 職場で、学校で、自宅で、どう考えるか? 高圧ガス44(3):184-187(36-39), 2007

・原口義座, 友保洋三, 松崎英剛:新健康セミナー けが・外傷編 職場で、自宅でけがをした時にどうしよう 臓器別編 腹部外傷から。高圧ガス44(2):114-116(36-38), 2007

・原口義座, 友保洋三, 松崎英剛:新健康セミナー けが・外傷編 職場で、自宅でけがをした時にどうしよう 中等症編 骨折等への対処と創部の縫合について。高圧ガス44(1):38-41, 2007

・原口義座, 友保洋三:第5回 我が国の災害医療のこれまで—災害医療を災害別に見て。Let's start! 災害医療第5回。救急医療ジャーナル 2006;14(5):52-56,

・Hoshino M, Haraguchi Y, Hirasawa H, Mizushima I, Tanaka C, Morita Y, Yokoi T and Sakai M: Measurement of insulin clearance and factors affecting insulin clearance in septic patients with glucose intolerance—analysis under strict blood glucose control by means of bedside-type artificial pancreas—. 千葉医学 82:149-161, 2006

・原口義座, 星野正巳:経静脈的持続血糖測定から集中治療室における血糖・栄養代謝管理を考える。日集中医誌 2006;13:487-488

・原口義座, 友保洋三, 西 法正:復興=持続的都市の観点から見たカトリナ災害報告。医療面での対応、主に医療施設から見て。第6回比較防災学ワークショップ Proceedings 6th Workshop for comparative study on urban earthquake disaster management. 6:83-89, 2006

・星野正巳, 原口義座:人工臓器。人工臓器—最近の進歩。人工臓器 35(3):341-345, 2006

・原口義座:新健康セミナー 第1回 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 突然「心停止の人」に職場で、家で、屋外で遭遇したら。高圧ガス 2006;43(6):54-56

・原口義座, 星野正巳:中心静脈カテーテル挿入時に、高度バリアプリコーションを行うと感染率が低下するの? 治療増刊号 88:631-633, 2006

・原口義座, 友保洋三:トリアージは絶対的基準で行われているの? 治療 88, 3月増刊号 654-660, 2006

・原口義座, 七海 朗:座談会記録・災害医療と医薬品。Prog. Med 26:131-138, 2006(ライフサイエンス)

・原口義座, 友保洋三, 西 法正:Terrorism and sarin attack in Japan 主催 マレーシア国防軍・マレーシア クアラルンプール H18.1.19, 2006

・原口義座:新健康セミナー 第1回 突然「心肺停止の人」に職場で、家で、屋外で遭遇したら。高圧ガス 43(6):486-488(54-56), 2006

・原口義座:新健康セミナー 第2回 災害と体の健康—災害の怖さを知って、準備するには— 高圧ガス 43(7):574-577(48-51), 2006

・原口義座:新健康セミナー 第3回 災害と体の健康(2)—災害の怖さを知って、でも困っている人に手助けを考えよう— 高圧ガス 43(8):662-665(44-47), 2006

・原口義座:新健康セミナー 第4回 災害と災害医療(3)「Triage・トリアージ」を知っていますか? 高圧ガス 43(9):774-776(40-42), 2006

## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：バイオリスク管理の包括的強化及び必要な教材等の開発と実践の評価に関する研究

課題番号：H20-新興一般-009

研究代表者：杉山和良

### I. 研究の意義

- (1) 科学活動の多様性に対応した教育プログラムと評価方法の確立を通じ、バイオ材を取り扱う施設において、効果的にバイオリスクを低減する管理システムの確立が国際的にもテロ対策、新興感染症対策として取り組まれており、本邦においても重要課題である。
- (2) バイオリスク管理の基本は人材育成と、事故と事件の未然防止の考え方の普及と対応の向上であり、教育訓練がきわめて重要であるが、国内には多種多様な研究・診断・実験機関の関係者に必要な育成プログラムがまだ整備されていない。
- (3) 人材育成プログラムの有効性評価を含む系統的教育プログラムの提案と、必要な教材の提供が求められている。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) バイオリスク管理の重要因子であるリスクの認知、正確な評価、的確な対策の選択を可能にする。
- (2) 国内外ともにまだ整備されていない基本的な人材育成と関係者の教育・訓練の構築を目的とし、多種多様な研究・診断・実験機関に必要なプログラムと評価方法について研究を行う。
- (3) 既存の教育ツール、ソフトを活用し、バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策を融合して、効果的にバイオリスクを低減する管理システムの確立を目指す。
- (4) 病原体との関わり合い方が異なる関係者群ごとに、適切な教育プログラムの提供を可能にする。
- (5) 国際的な基準に基づく教育訓練計画の立案と提供が期待できる。
- (6) バイオセーフティとバイオセキュリティの均衡がとれたバイオリスク管理機構の確立を期待。

### III. 1年間の研究成果

・研究代表者（杉山和良）、研究分担者（倉田毅）

- (1) 国内の病原体取扱機関のバイオリスク管理及び教育訓練についての現状調査。
- (2) 教育用テキストの改訂改定に協力した。

・研究分担者（重松美加、安藤秀二）

- (1) 地域、大学、学会でリスクコミュニケーションの項目を加えたバイオリスク管理の入門講座を実施し、ニーズと知識のギャップを把握する為の質問票調査を複数回実施。
- (2) 英国版の専門官および研究者講習を8月に実施し、研修の参考例として評価検討を行った。

- (2) 実習教育用の教育用安全キャビネットと構造の解説に利用する模型を作成し、研修に活用した。  
・研究分担者(佐多徹太郎、安藤秀二、重松美加)
- (1) 地方衛生研究所ブロックにおいて病原体輸送に関するワークショップを開催した。  
・研究分担者(鹿住祐子)
- (1) 病院関係者に対する結核菌等の輸送に関するセミナーを実施した。

#### **IV. 21~22 年度の課題**

- (1) 民間検査施設、病院診断施設及び大学研究・実習施設等の協力のもと、改訂版教育訓練プログラムを実践し、プログラム評価を行う。全国各施設に適応し、電子媒体として活用できることを目指す。
- (2) 高度封じ込め研究施設での研究承認を、実技を含む教育プログラムの試行版を含む、科学的に検証可能な方法により適性に認定管理する方法を検討する。
- (3) 各レベルの封じ込め施設および安全キャビネット使用者に対する実習部分の訓練のプログラム開発を行う。病原体輸送教育プログラムも併せて検討する。
- (4) 教育訓練の受講成績の評価方法を国際的基準とも互換性のある形で提案し、各施設での管理目標の設定と達成評価に活用できるソフトウェアや、WEB 上で利用できるプログラムとして提供する。
- (5) 病原体輸送における課題への対策の提案、病原体輸送と管理に関する実習プログラム案と輸送手順マニュアル等の日常的に活用できるツールを提供する。
- (6) 病原体輸送に関する Q&A、梱包手順のリーフレットなどの提供と WEB 自習モジュールを作成する。

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 実験室の安全性の確保のための国際標準に基く教育訓練プログラムの提案。
- (2) 各施設、個人の特性に合わせた教育訓練プログラムの提案と教材の提供により、多省庁・民間を含めたオンデマンド型教育の実現が期待できる。
- (3) バイオセーフティ管理者養成の教育研修に必要な資料と機構の提案を通じ、安心・安全な社会の確立を目指し本邦のバイオリスク管理を向上できる。
- (4) 病原体輸送に関するマニュアルを作成。

#### **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

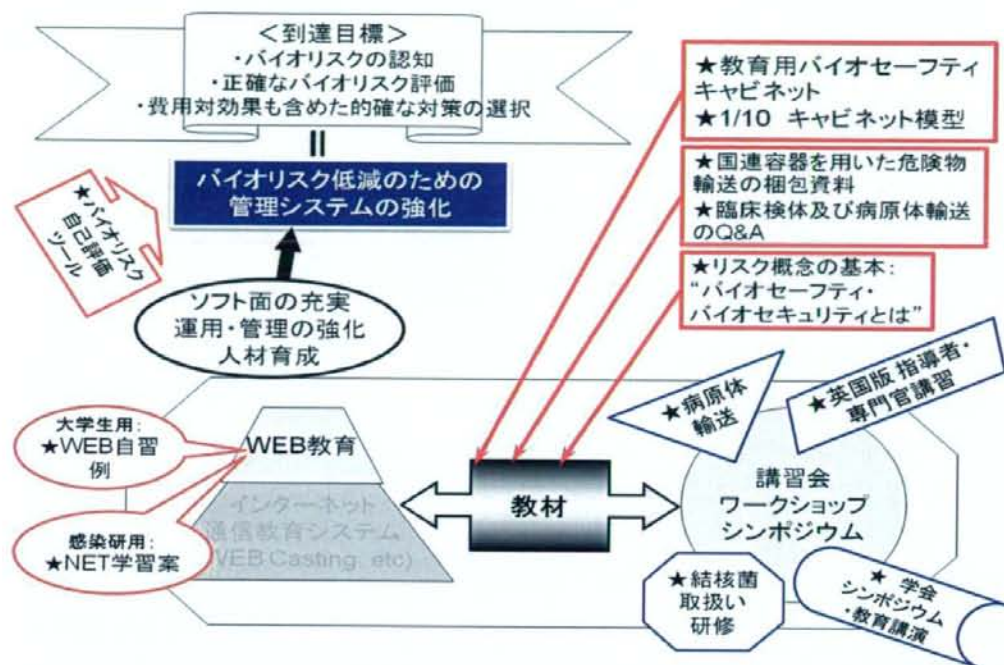
※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載してください。

- (1) 杉山和良：バイオセーフティからバイオセキュリティ 感染・炎症・免疫 Vol. 38, No. 4, 345-357, 2008
- (2) 杉山和良：感染症法における病原体の分類と管理体制 化学療法の領域 Vol. 24, No. 4, 547-552, 2008
- (3) 杉山和良：V 病原体の輸送 病原体等安全取扱・管理指針 日本細菌学会 85-100, 2008
- (4) 杉山和良：第 4 章バイオセーフティの組織体制と活動、第 7 章病原体の取扱い、バイオメディカルサイエンス研究会編集、バイオセーフティの事典 みみずく舎/医学評論社、2008
- (5) 安藤秀二：病原体の実験技術、バイオメディカルサイエンス研究会編集、バイオセーフティの辞典、みみずく舎/医学評論社、2008 年

## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

★印が初年度の成果として提示したもので、全体の目標と機構の中での位置を矢印で示した。



## バイオリスク管理の強化・教育訓練システム構築

	成果
国内機関における教育訓練についての調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>■理化学研究所のバイオリスク管理講習会、NPOバイオメディカルサイエンス研究会の主催する病原体当安全管理技術者養成講座等について調査した</li> <li>■大阪大学、九州大学等のバイオリスク管理について調査した</li> </ul>
外国人専門家によるセミナー	<ul style="list-style-type: none"> <li>■Arthur R. Mitchell氏(英国)を招聘し、英国におけるバイオセーフティの現状と教育プログラムについてのワークショップを開催した</li> </ul>
教材ツールの作成	<ul style="list-style-type: none"> <li>■感染研バイオリスク管理講習会をシステム化モデルとし、教材の検討をおこなった</li> <li>■E-learning導入に向け、基本的なプログラムについて検討を始めた</li> </ul>
病原体輸送の適正化	<ul style="list-style-type: none"> <li>■輸送トレーニングコース(実習を含む)の開催(教育実施)</li> <li>■ワークショップ開催等によるUNモデル規則(輸送方法とUN規格容器)の普及とシミュレーションによる問題点の把握(継続実施中)</li> <li>■感染症法施行後の輸送の問題点と対策法について継続調査及び教育プログラム確立のための研修の試行</li> </ul>
スケルトンタイプ安全キャビネットの試作と使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>■安全キャビネットのサイド及びヘパフィルターユニット等を通過できる、実際の病原体使用規格に適合した実機を作成</li> <li>■感染研が担当したJICAバイオハザード対策アジア研修時に実習にもちいた。引き続き感染研の国内研修および国際研修に用いる。</li> </ul>

**○研究代表者の研究歴等****・過去に所属した研究機関の履歴**

三菱油化メディカルサイエンス研究所（昭和53年から昭和56年）

国立感染症研究所（昭和56年から現在）

英国自然環境研究院ウイルス研究所（昭和61年から63年）

**・主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）**

北村敬、小松俊彦、森田千春、有川二郎、松浦善治、森川茂

**・主な研究課題**

ウイルス診断法（IAHA法）の改良

腎症候性出血熱ウイルスの疫学、性状、診断法の開発に関わる研究

バキュロウイルスを用いた腎症候性出血熱ウイルスの構造タンパクの発現

安全キャビネットの経過観察と保守プログラムに関する研究

感染研バイオリスク管理講習会の強化に関する研究

**・これまでの研究実績**

- 宮村達男、杉山和良、佐多徹太郎、安藤秀二、重松美加：感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2007-2008版 WHO（翻訳） 国立感染症研究所 2007
- 杉山和良：改正感染症法とCDCガイドラインについて 月刊薬事 Vol.49, No.11, 1699-1704, 2007
- 杉山和良：病原微生物等の適正管理の実際 公衆衛生 Vol.71, No.10, 841-844, 2007
- 安藤秀二、佐多徹太郎、重松美加、杉山和良、倉田毅、中嶋建介：バイオリスクマネジメント 実験施設バイオセキュリティガイダンス WHO（翻訳） 国立感染症研究所 2006
- 北村敬、小松俊彦、杉山和良、森川茂（北村敬、小松俊彦監修）：実験室バイオセーフティ指針 3版 WHO（翻訳） バイオメディカルサイエンス研究会 2006
- 杉山和良：Bウイルス感染症 獣医感染症カラーアトラス, 325-326, 文永堂出版, 2006
- 倉田毅、杉山和良、安藤秀二、重松美加、篠原克明、高木弘隆、富田康浩：感染性物質の輸送規則に関するガイダンス WHO（翻訳） 国立感染症研究所 2005
- 杉山和良：バイオハザード対策用クラスIIキャビネット キャビネットの使い方 空気清浄 Vol.43, No.2, 51-58, 2005
- 杉山和良：バイオセーフティのあり方 汚染時の対応 臨床と微生物 Vol.32, 増刊号, 575-579, 2005
- 杉山和良：医学研究におけるバイオセーフティとバイオセキュリティ Mebio（メジカルビュー社）73, 2005
- 杉山和良：バイオセーフティの考え方と実践 静電気学会誌 Vol.28, No.3, 220-224, 2004
- 杉山和良：バイオハザード病原体 フェルマシア Vol.40, No.3, 220-224, 2004
- 杉山和良：SARSの実験室感染とその対策 感染症と化学療法 37 日経 大阪 2004
- 杉山和良：実験動物施設におけるバイオセキュリティ 実験動物と環境 Vol.11, No.2, 105-109, 2003
- 杉山和良：腎症候性出血熱 動物由来感染症その診断と対策 92 真興交易（株） 東京 2003

## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題： 持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究  
 課題番号： H20-新興-一般-010  
 研究代表者： 小林 和夫

## I. 研究の意義

- (1) 人類の約 1/3 が結核菌に持続性潜在感染しているが、その分子機構（休眠菌及び宿主因子）は不明である
- (2) 潜在性結核菌感染から結核を発症するが、その対策（診断・治療・予防）は不十分である
- (3) 非結核性抗酸菌（*Mycobacterium avium* complex : MAC など）も持続性感染をするが、その分子機構は不明である

## II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 持続潜在結核菌・抗酸菌感染の分子機構を明らかにすることは病態解明を推進する
- (2) 持続潜伏結核菌・抗酸菌の発現分子を明らかにすることにより、それらを標的とした診断（免疫学的診断）・治療（抗微生物薬）・予防（ワクチン）方法の開発が期待される
- (3) 新規診断・治療・予防方法の開発は産官学連携を促進し、経済振興にも寄与する

## III. 1年間の研究成果

・研究代表者（小林 和夫）

- (1) 結核菌や抗酸菌に特徴的な糖脂質と宿主免疫応答について総括した
- (2) MAC 感染症の血清迅速・簡便診断キットが活動性 MAC 感染症の診断に有用であった
- (3) 抗酸菌の糖ペプチド脂質代謝経路を明らかにし、血清型（12 や 16 型）の起源を解明した

・研究分担者（松本 壮吉）

- (1) 低酸素休眠抗酸菌に発現している遺伝子群を転写遺伝子レベルで同定した
- (2) 休眠期抗酸菌に発現する複数の蛋白質、すなわち、診断候補抗原を精製した

・研究分担者（杉田 昌彦）

- (1) グルコースを基質とした抗酸菌糖脂質産生系の解明及び当該酵素の同定に成功した
- (2) サル CD1（糖脂質認識）分子結合菌由来分子を同定し、脂質抗原提示機能を実証した

・研究分担者（宮本 友司）

- (1) 抗酸菌の糖ペプチド脂質代謝経路を明らかにし、血清型（8 型）の起源を解明した

・研究分担者（小出 幸夫）

- (1) 休眠期結核菌が発現する遺伝子群（48）及び再活性化に関与する遺伝子（5）の DNA ライブラリーをほぼ完成し、宿主免疫応答の解析を開始した
- (2) 効率的に防御免疫を誘導できる糖鎖被覆リボソームを開発した

・研究分担者（前倉 亮治）

- (1) 結核菌糖脂質抗原による血清診断やインターフェロン遊離試験（Quantiferon）を用い、潜在性結核菌感染者（32 例）を登録した

## IV. 21～22 年度の課題

- (1) 持続性抗酸菌感染の実験モデルを確立し、診断・治療・予防方法の開発研究を推進する
- (2) 休眠期抗酸菌の発現遺伝子・蛋白質・脂質を同定し、診断抗原や薬剤標的候補を探索する
- (3) 休眠期抗酸菌に発現する遺伝子・蛋白質・脂質を同定し、それらに対する宿主免疫応答を解析し、ワクチン開発に基盤を提供する
- (4) 低酸素や低鉄環境下における防御免疫応答を解析し、ワクチン開発に基盤を提供する
- (5) 潜在結核菌感染者（50 症例）を抽出し、新規診断抗原を用いて、血清抗体価を測定する
- (6) 関節リウマチ患者で持続潜在性結核菌感染の効率的な診断を確立し、発病防止を指向する

## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 持続潜在性結核菌・抗酸菌感染診断キットの開発により、診断基準の作成
- (2) 持続潜在性結核菌・抗酸菌感染に対する抗微生物薬の開発
- (3) 現行 BCG（潜在性結核菌感染に無効）を凌駕する結核ワクチンの創製

## 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 (小林 和夫)

1. Fujiwara, N., and **K. Kobayashi**. 2008. Chapter IV. Mycobacterial glycolipids and host responses. *Glycolipids: New Research*. Sasaki, D., editor. Nova Science Publishers: New York/USA. 99-116. ISBN: 978-60456-216-3
2. Kitada, S., **K. Kobayashi**, S. Ichiyama, S. Takakura, M. Sakatani, K. Suzuki, T. Takashima, T. Nagai, I. Sakurabayashi, M. Ito, and R. Maekura. 2008. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177: 793-797.
3. Nakata, N., N. Fujiwara, T. Naka, I. Yano, **K. Kobayashi**, and S. Maeda. 2008. Identification and characterization of two novel methyltransferase genes that determine the serotype 12-specific structure on glycopeptidolipids of *Mycobacterium intracellulare*. *J. Bacteriol.* 190: 1064-1071.
4. Fujiwara, N., N. Nakata, T. Naka, I. Yano, Doe, M., Chatterjee, D., McNeil, M., Brennan, P.J., **K. Kobayashi**, M. Makino, S. Matsumoto, H. Ogura, and S. Maeda. 2008. Structural analysis and biosynthesis gene cluster of an antigenic glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. *J. Bacteriol.* 190: 3613-3621.

研究分担者 (松本 壮吉)

5. Saiga, H., J. Nishimura, H. Kuwata, M. Okuyama, **S. Matsumoto**, S. Sato, N. Matsumoto, S. Akira, Y. Yoshikai, K. Honda, M. Yamamoto, and K. Takeda. 2008. Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. *J. Immunol.* 181: 8521-8527.
6. Nishimura, J., H. Saiga, S. Sato, M. Okuyama, H. Kayama, H. Kuwata, **S. Matsumoto**, T. Nishida, Y. Sawa, S. Akira, Y. Yoshikai, M. Yamamoto, and K. Takeda. 2008. Potent antimycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor. *J. Immunol.* 180: 4032-4039.
7. 出願番号：特願 2008-277012、発明者：松本 壮吉、山本 法明、発明の名称：MDP1 (抗酸菌 DNA 結合蛋白質 1) を用いた炭水化物を有する物質の分離方法 出願人：コニカミノルタホールディングス株式会社、出願日：平成 20 年 10 月 28 日
8. 出願番号：特願 2008-172640、発明者：山本 法明、松本 壮吉、発明の名称：MDP1 による微生物を凝集および／または沈殿させる方法、出願人：コニカミノルタホールディングス株式会社、公立大学法人大阪市立大学、出願日：平成 20 年 7 月 1 日

研究分担者 (杉田 昌彦)

9. Matsunaga I, Naka T, Talekar RS, McConnell MJ, Katoh K, Nakao H, Otsuka A, Behar SM, Yano I, Moody DB, **Sugita M**. 2008. Mycolyltransferase-mediated glycolipid exchange in mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 283: 28835-28841.
10. Morita D, Katoh K, Harada T, Nakagawa Y, Matsunaga I, Miura T, Adachi A, Igarashi T, **Sugita M**. 2008. Trans-species activation of human T cells by rhesus macaque CD1b molecules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 889-893.

研究分担者 (宮本 友司)

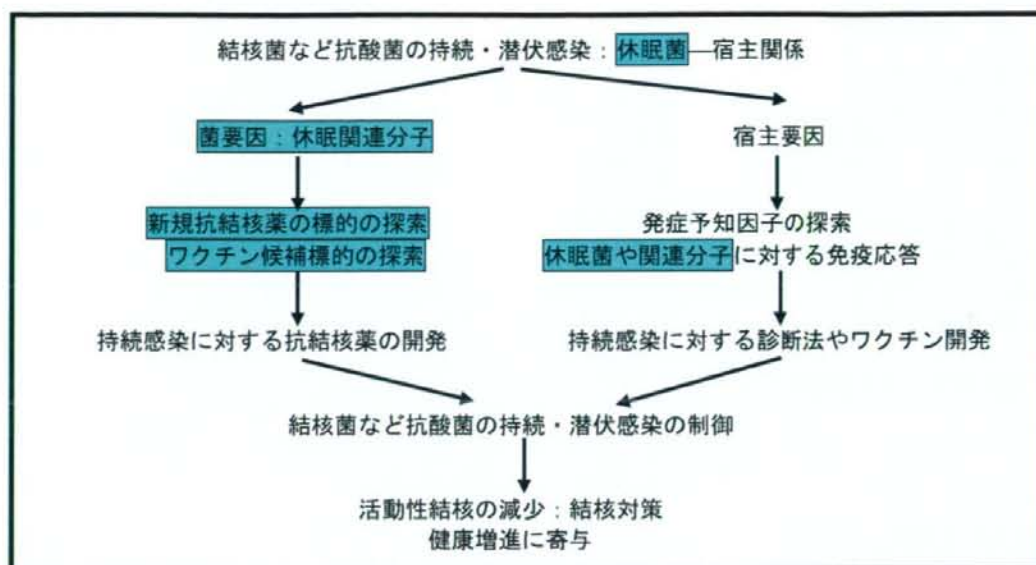
11. **Miyamoto, Y.**, T. Mukai, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. 2008. The *Mycobacterium avium* complex *gtfTB* gene encodes a glucosyltransferase required for the biosynthesis of serovar 8-specific glycopeptidolipid. *J. Bacteriol.* 190: 7918-7924.

研究分担者 (小出 幸夫)

12. Aoshi T, Zinselmeyer BH, Konjufca V, Lynch JN, Zhang X, **Koide Y**, Miller M. 2008. Bacterial entry to the splenic white pulp initiates antigen presentation to CD8<sup>+</sup> T cells. *Immunity* 29: 476-486.
13. Aoshi T, Nagata T, Suzuki M, Hashimoto D, Refiei A, Suda T, Chida K, **Koide Y**. 2008. Identification of an HLA-A\*0201-restricted T-cell epitope on the MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis*, by MPT51 overlapping peptide screening. *Infect. Immun.* 76: 1565-1571.
14. Uchijima M, Nagata T, **Koide Y**. 2008. Chemokine receptor-mediated delivery of mycobacterial MPT51 protein efficiently induces antigen-specific T-cell responses. *Vaccine* 26: 5165-5169.
15. Hashimoto D, Nagata, Uchijima M, Seto S, Suda T, Chida K, Miyoshi H, Nakamura H, **Koide Y**. 2008. Intratracheal administration of third-generation lentivirus vector encoding MPT51 from *Mycobacterium tuberculosis* induces specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses in the lung. *Vaccine* 26: 5095-5100.



## VII. III(1年間の研究成果)の概要図等



持続・潜伏感染は結核菌—宿主関係を基盤とし、結核菌は代謝の低下した休眠状態、宿主は防御免疫を誘導することにより、成立していることが考えられる。従来の結核対策（感染症法：2類）は活動性患者の早期発見や治療など、増殖期結核菌感染による活動性結核に対する化学療法を中心に構築されてきた。結核発病の多くが無症候性持続感染からの内因性再燃に起因していることから、持続結核菌感染の分子機序の解明は診断、治療：新規抗結核薬や予防：ワクチン研究開発を推進し、結核対策に基盤を提供することが期待される。また、結核近縁MAC感染症は感染症法対象外疾患であるが、近年増加傾向、かつ、薬剤耐性であることから、対応に苦慮している。本研究の成果はMAC感染症の制圧にも寄与することが期待される。

1年間の研究成果として、持続潜伏感染における**休眠菌**の解析、特に、1) **菌要因：休眠関連分子**、2) **新規抗結核薬の標的の探索**、3) **ワクチン候補標的の探索**が挙げられる。1) **菌要因：休眠関連分子**として、低酸素休眠抗酸菌に発現している遺伝子群を転写遺伝子レベルで同定、さらに、休眠期抗酸菌に発現する複数の蛋白質、すなわち、診断候補抗原を精製した。2) **新規抗結核薬の標的の探索**として、新規ニトロイミダゾール系抗結核薬：OPC-67683（研究協力者：大塚製薬微生物研究所 松本 真 所長）が代謝活性の低下した休眠菌に有効であることを示した。OPC-67683の詳細な抗菌作用機序は不明であるが、少なくとも、抗酸菌の糖脂質代謝酵素を阻害することから、糖脂質代謝酵素は持続潜在菌の薬剤標的候補となることが期待される。3) **ワクチン候補標的の探索**として、網羅的解析結果から、休眠抗酸菌由来蛋白質や糖脂質抗原、さらに、休眠→覚醒（再活性化）に際し、発現する遺伝子群を解明した。

## ○研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

1982年09月-1985年08月 アメリカ合衆国コネチカット大学医学部病理学博士研究員  
 1985年09月-1995年06月 昭和大学助手・専任講師・助教授・医学部・第1内科学・細菌学  
 1997年04月-1999年06月 国立感染症研究所ハンセン病研究センター-生体防御部長  
 1999年07月-2006年06月 大阪市立大学大学院教授・医学研究科感染防御学分野  
 2006年07月-現在 国立感染症研究所免疫部長(厚生労働技官)

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

コネチカット大学:	吉田 彪 博士	肉芽腫炎症の細胞・分子機構、免疫病理学
	Stanley Cohen 博士	サイトカイン生物学
昭和大学医学部:	笠間 毅 博士	リウマチ性疾患の炎症機序
	笠原 慶太 博士	肉芽腫炎症とサイトカイン
大阪市立大学大学院医学研究科:		
	前田 伸司 博士	結核の分子疫学、薬剤耐性機構
	藤原 永年 博士	結核菌糖脂質の病原性や血清診断
	松本 壮吉 博士	結核菌蛋白質の病原性やワクチン開発

## ・主な研究課題

抗酸菌感染症の戦略的制圧研究  
 肉芽腫炎症の細胞・分子機構  
 自己免疫およびアレルギー-疾患の分子医学

## ・これまでの研究実績

1. Takahashi, Y., H. Hasegawa, Y. Hara, M. Ato, A. Ninomiya, H. Takagi, T. Odagiri, T. Sata, M. Tashiro, and **K. Kobayashi**. 2009. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14)-inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 42501R1. In press.
2. Fujiwara, N., and **K. Kobayashi**. 2008. Chapter IV. *Mycobacterial glycolipids and host responses. Glycolipids: New Research.* Sasaki, D., editor. Nova Science Publishers: New York/USA. 99-116. ISBN: 978-60456-216-3
3. Kitada, S., **K. Kobayashi**, S. Ichiyama, S. Takakura, M. Sakatani, K. Suzuki, T. Takashima, T. Nagai, I. Sakurabayashi, M. Ito, and R. Maekura. 2008. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177: 793-797.
4. Katsube, T., S. Matsumoto, M. Takatsuka, M. Okuyama, Y. Ozeki, M. Naito, Y. Nishiuchi, N. Fujiwara, M. Yoshimura, T. Tsuboi, M. Torii, N. Oshitani, T. Arakawa, and **K. Kobayashi**. 2007. Control of cell wall assembly by a histone-like protein in mycobacteria. *J. Bacteriol.* 189: 8241-8249.
5. Bhatt, A., N. Fujiwara, K. Bhatt, S. S. Gurcha, L. Kremer, B. Chen, J. Chan, S. A. Porcelli, **K. Kobayashi**, G. S. Besra, and W. R. Jacobs, Jr. 2007. Deletion of *kasB* in *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of acid-fastness and subclinical latent tuberculosis in immunocompetent mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 5157-5162.
6. Matsumoto, S., M. Matsumoto, K. Umemori, Y. Ozeki, M. Furugen, T. Tatsuo, Y. Hirayama, S. Yamamoto, T. Yamada, and **K. Kobayashi**. 2005. DNA augments antigenicity of mycobacterial DNA-binding protein 1 and confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.* 175: 441-449.
7. Aoki, K., S. Matsumoto, Y. Hirayama, T. Wada, Y. Ozeki, M. Niki, P. Domenech, K. Umemori, S. Yamamoto, A. Minoda, M. Matsumoto, and **K. Kobayashi**. 2004. Extracellular mycobacterial DNA-binding protein 1 participates in *Mycobacterium*-lung epithelial cell interaction through hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.* 279: 39798-39806.
8. Kitada, S., R. Maekura, N. Fujiwara, I. Yano, T. Ogura, M. Ito, and **K. Kobayashi**. 2002. Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex with an enzyme immunoassay that uses a mixture of glycopeptidolipid antigens. *Clin. Infect. Dis.* 35: 1328-1335.

## 平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題: 罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究 課題番号: H20-新興一般-011研究代表者: 石川信克**I. 研究の意義**

今後予想される日本での結核低まん延化状態において有効かつ効果的に対応可能な結核対策を新たに構築することに、直接寄与する。

**II. 研究の目的、期待される成果**

診断・治療・予防・対策評価と実施体制整備・リスク集団対策・病原体サーベイランス体制の運用確立をめざした研究を行い、今後の厚生労働行政に直接的に役立つ成果が得られるものと期待される。

**III. 1年間の研究成果**

研究代表者 (石川 信克)

石川信克: 主任研究者として研究全体の研究の推進と調整及び分担研究者の会合や班会議の開催を行っている。さらにそれらを補完する当事者情報の収集のため都市部の患者グループへの調査を行った。また国際的な会議を通して低まん延国の情報収集をした。

研究分担者

- (1) 御手洗 聡: ①病原体サーベイランス構築のため、臨床分離結核菌株と付随情報を収集中 (約 6,000 株を予定)。②地方衛生研究所のネットワークを基に、地域レファレンス機能の結核への応用について検討。兵庫県の分離結核菌について結核病原体サーベイランスを開始。
- (2) 坂谷 光則: ①国立病院ネットワークでの臨床分離株の遺伝子タイピングを施行し分析中。②大阪の臨床分離薬剤感受性 295 株の分子疫学的分析を施行し外来性結核菌侵入早期検出を目指す。
- (3) 阿彦 忠之: ①「接触者健康診断の手引き」を改訂し、「質疑応答集」を作成。②山形県の結核患者を詳細に分析し、早期診断および院内感染対策への提案を行った。③結核集団感染事例を分析し低まん延移行期での「院内感染対策ガイドライン」の骨子を提案し、その完成を目指す。
- (4) 伊藤 邦彦: ①治療中断者とモデル病床に関する全国調査結果を分析。②結核医療の Quality indicator の試案作成。③予防内服の文献的考察。④ノルウェーの結核対策診療状況の視察と考察。
- (5) 重藤 えり子: ①結核病床を持つ病院の医療体制と合併症への対応の可否について全国調査を実施。②外来における結核医療提供について地域医療連携のための条件の検討および普及を目指す。③結核医療の基準に関する見解をまとめ、普及のための解説やガイドラインを作成中。
- (6) 大森 正子: ①将来予測から日本は 2020 年頃低まん延国のレベルに到達することを示した。②結核菌の遺伝子分析からホームレスの結核感染リスクは一般住民より 2.6 倍高いことを示した。③対策を強化すると患者も耐性結核も減るという大都市の結核対策成功事例を示した。
- (7) 吉山 崇: 昨年の都道府県結核対策評価のための対策レビュー(大阪・山形) 試行結果について分析しこれを基に対策レビューを改訂。本年も試行予定で自治体へのフィードバック方法を検討する。
- (8) 加藤 誠也: ノルウェーを視察し、低蔓延下での国家の結核対策についての知見を得た。
- (9) 下内 昭: 大阪市のホームレスに対する総合的対策(早期発見早期治療)のためのあいりん健診、治

療中断を防ぐためのあいりん DOTS の効果を治療結果、罹患率及び耐性率の動向で評価し、さらに発病要因および結核菌遺伝子タイピングによる疫学分析を行った。また在留外国人結核の現状も分析した。

#### IV. 21～22 年度の課題

初年度の成果を基にさらに研究を進める。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

今後の結核対策構築に向けた様々な提案や接触者検診のガイドライン改定版の発表がなされており、原体サーベイランス構築に関する検討も開始され、今後の結核対策に直接寄与し得るものと思われる。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

石川信克：(1) 石川信克、結核をめぐる課題と展望『世界の結核の現状と日本の役割』：日本胸部臨床 68(5)，2009 (予定)、(2) 石川信克：わが国の結核対策の現状と課題 (3) 『世界、日本の結核の疫学と課題』：日本公衆衛生雑誌 55(11)：791-794，2008

坂谷光則：(1) 豊田恵美子、坂谷光則、他.：多剤および超薬剤耐性結核の全国調査 (2006 年)。結核 2008. Vol. 83、(2) Yoshida S, Okada M, Sakatani M, et al.：Evaluation of the Inno-Lip Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, Kekkaku (in press)、(3) Yoshida S, Okada M, Sakatani M, et al.：Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. Kekkaku. 83:577-583. 2008 (4) Tomita M, Sakatani M, et al.：Comparison of BBL Mycoprep and 2%NaOH decontamination procedures for MGIT. Kekkaku. 2008;83(6):471-3.

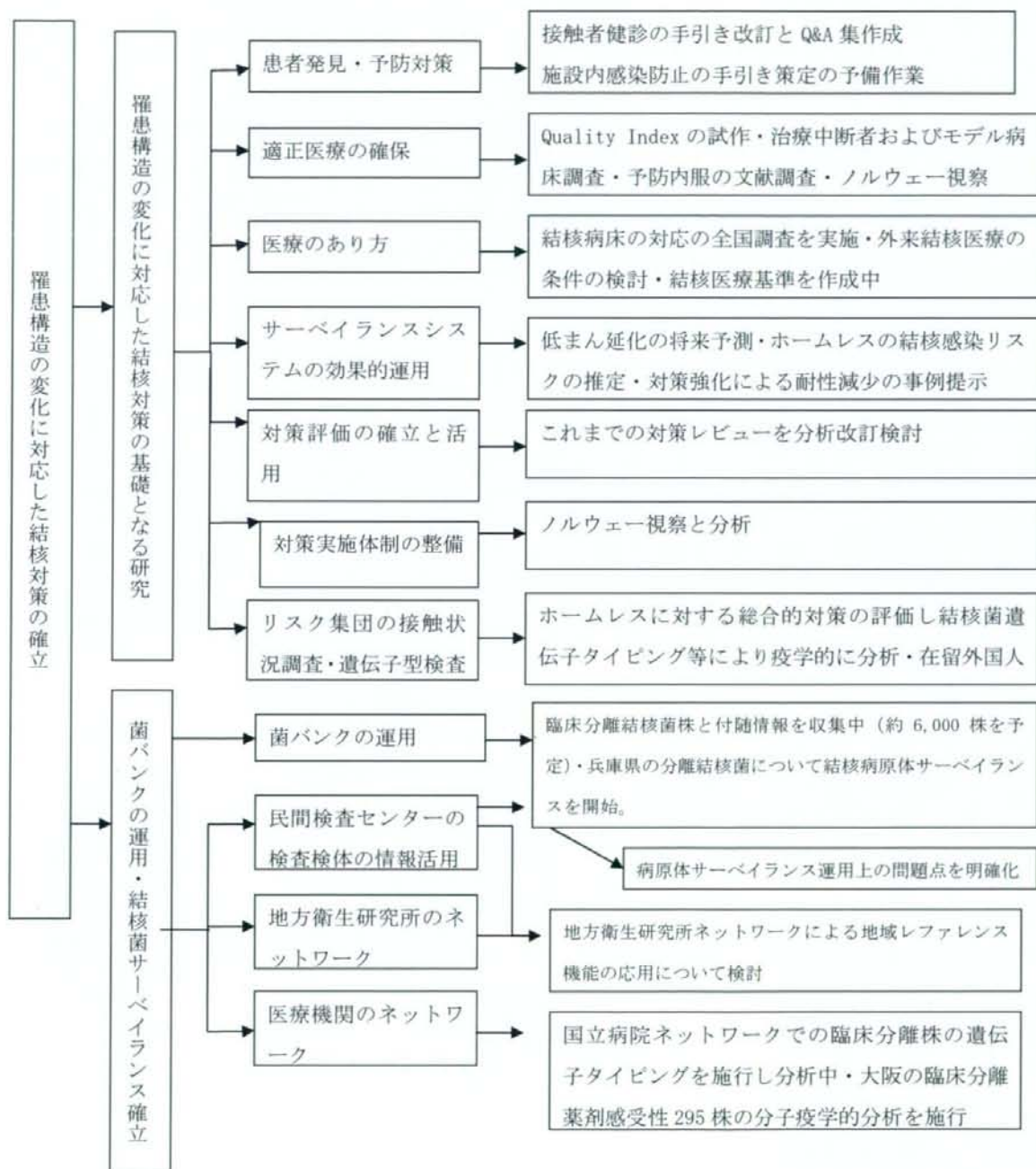
阿彦忠之：(1) 石川信克 (監修)、阿彦忠之・森 亨 (著)：感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説 (2008 年改訂版)、結核予防会、東京 (2009 年 1 月上梓予定)

伊藤邦彦：(1) 伊藤邦彦、吉山崇、他. 治療中断を防ぐために何が必要か？結核. 2008, Vol. 83(9)：621 - 628、(2) 伊藤邦彦、吉山崇、他. アンケート調査に基づく結核患者収容モデル病床の運営上の問題点. 結核. 2009, Vol. 84 (印刷中)、(3) 伊藤邦彦. 結核モデル病床における職員の結核感染モニターの現状. 結核. 2009, Vol. 84 (印刷中)

大森正子：(1) 大森正子、吉山崇、石川信克：日本の結核まん延に関する将来予測. 結核 83. 365-377; 2008、(2) 長嶺路子、大森正子、他：新宿区内の全結核患者に対する IS6110RFLP 分析の実施と評価—接触者健診への応用の可能性について—。結核 83. 379-386; 2008、(3) 神楽岡澄、大森正子、高尾良子、他：新宿区保健所における結核対策—DOTS 事業の推進と成果—。結核 83. 611-620; 2008.

加藤誠也：(1) 加藤誠也：シンポジウム「新しい結核対策の実践」「新たな結核対策の体制づくり (低まん延国に学ぶ)」、第 83 回日本結核病学会 (東京)、平成 20 年 4 月、(2) 加藤誠也、高鳥毛敏雄、伊藤邦彦、成田友代、吉田道彦、御手洗聡：低まん延下に向けた結核対策のあり方. 結核 2009; 84 (投稿中)

## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等



## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

#### \*過去に所属した研究機関の履歴

- ・結核予防会結核研究所 (1967-現在)
- ・東京大学医学部公衆衛生学教室 (非常勤講師等: 1986-現在)
- ・London School of Hygiene and Tropical Medicine (1974-76)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・岩崎龍郎 (故人: 元結核予防会結核研究所所長)、島尾忠雄 (結核予防会結核研究所所長、現エイズ予防財団会長)、青木正和 (元結核予防会結核研究所所長、現同会会長)、森亨 (元結核予防会結核研究所所長、現関西印象研究所ハンセン病研究センター長)
- ・J. N. Morris (LSHTM、ロンドン大教授 1974-76), Ian Sutherland (BMRC 医学統計ユニット長 1974-76)
- ・Kenneth Casstro (米 CDC 結核制圧課長)
- ・Lee Reichman (米ニュージャージー大教授国家結核センター長)
- ・Martin Schweiger (英 HPALeeds 地区感染症専門官)
- ・Donald Enarson (IUATLD 研究部長 1990-現在)
- ・Mustaque Chawdhry (バングラデシュ BRAC 大学公衆衛生学教授 1990-現在)
- ・Akramul Islam (バングラデシュ BRAC 結核対策部長、1984-現在)

### ・主な研究課題

- ・結核病学 (結核の疫学及び対策)
- ・国際保健学 (住民参加と地域 DOTS)

### ・これまでの研究実績

- 1) 社会的弱者の結核一人間の安全保障の視点から (第 83 回結核病学会会長講演 2008 年)
- 2) 石川信克: 結核病学の現状と課題、呼吸器科. 11(4), 2007
- 3) Jintana Nagamvithayapong-Yanai, Nobukatsu Ishikawa: the Role of Social Science Research in reducing the Burden of Tuberculosis in High HIV Prevalent Settings. *Tropical Medicine and Health* 34(1):7-13, 2006
- 4) 石川信克: 大都市・特定集団の結核対策 (結核病学会教育講演), 結核. 81:182, 2006
- 5) 石川信克: 公衆衛生の及びにくい人々の結核対策—都市結核研究班からの発信: 公衆衛生 70(2):96-100, 2006
- 6) Ohkado A. Williams G. Ishikawa N., Shimouchi A., Simon D.: The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka Ycity: lessons for improvement of TB control management in Osaka City urban setting *Health Policy* 73 104-123, 2005
- 7) 石川信克: 世界の結核問題にいかに関わるべきか—国際協力の課題と実践: 結核 80(2):89-94, 2005
- 8) Islam M. A.: Wakai S., Ishikawa N., et al: Cost-effectiveness of community health workers in tuberculosis control in Bangladesh: *Bull. World Org.* 80: 445-450, 2002

## 平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：COPD等における難治性感染症の病態把握等に関する研究 (H20-新興-一般-012)課題番号：H20-新興-一般-012研究代表者：宮崎義継**I. 研究の意義**

- (1) COPD等における慢性壊死性肺糸状菌感染症は、明確な診断指針が確立されていない。
- (2) わが国と欧米で、慢性糸状菌感染症の診断名が統一されていない。
- (3) 信頼性の高い糸状菌感染症の簡易診断法がない。
- (4) 慢性糸状菌感染症の病理所見は病期により異なるため、病態把握が困難である。
- (5) 慢性糸状菌感染症の疾患感受性については不明である。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 治療と臨床研究に使用可能な診断指針を作成する。
- (2) わが国と欧米とにおける疾患概念の乖離をなくし、適切な診断名を提案する。
- (3) 慢性糸状菌感染症に関する臨床研究ならびに基礎研究の推進が期待できる。
- (4) 疾患感受性に関する宿主因子を見つけることにより、COPD患者の生活の質が改善できる。
- (5) 慢性糸状菌感染症の増悪に関与する因子群の同定により、診断と治療、予防が可能になる。

**III. 1年間の研究成果**

・研究代表者

- (1) 慢性壊死性肺糸状菌感染の疑診例とすべき診断原案を作成した。
- (2) 欧米の慢性糸状菌感染症の研究者と疾患概念統一に関する議論を行った。
- (3) キャンディン系薬とアゾール系薬のバイオフィルムに対する新しい相互作用を見いだした。

・研究分担者(研究代表者・小川賢二・河野茂・二木芳人)

- (1) 診断原案に適合する患者が登録されている過去の適切な臨床研究を検索した。

・研究分担者(河野茂)

- (1) 検索した臨床研究から慢性糸状菌感染症の背景因子の検討を開始した。

・研究分担者(二木芳人)

- (1) 適切な過去の臨床研究から慢性糸状菌感染症の画像所見について検討を開始した。

・研究分担者(小川賢二)

- (1) 適切な過去の臨床研究から慢性糸状菌感染症の臨床症状について検討を開始した。
- (2) 細菌性肺炎との比較で、血痰・咯血は明らかに糸状菌感染症で頻度が高い結果を得た。

・研究分担者 (亀井克彦)

- (1) 慢性壊死性肺糸状菌感染症の重要な原因菌である *A. fumigatus* の生育における血清添加の影響を検討し、biofilm 様構造物の構築が血清添加により促進することを確認し、この構造物構築に重要な役割を果たす血清成分として fetuin を同定した。

・研究分担者 (山越 智)

- (1) 慢性壊死性肺糸状菌感染症の重要な原因菌である *A. fumigatus* から未知の分泌蛋白質を同定し、抗体作成に成功した。

・研究分担者 (泉川公一・河野茂)

- (1) 当該患者の疾患感受性遺伝子の多型解析のために、倫理委員会の承認を得て患者からの検体収集を開始した。

・研究分担者 (安藤常浩)

- (1) 診断原案に適合する患者の抽出を開始した。現在までに壊死病変以外の病態が存在することを明らかにした。

・研究分担者 (渡邊 弘)

- (1) 重要な合併感染の原因と考えられる肺炎球菌の莢膜欠損株を作成し、莢膜の欠損によりバイオフィルムの産生が高まることを確認した。同菌において莢膜はバイオフィルムの産生に抑制的に働いていることが示唆された。

#### IV. 21~22年度の課題

- (1) 作成した診断原案の項目のうち症状と画像所見、検査所見について具体的な内容を決定し、臨床診断に使用可能な診断指針を完成する。
- (2) 国際的に通用する診断名を提案する。
- (3) 慢性肺アスペルギルス感染の指標となる菌側因子と宿主の遺伝的因子を見いだす。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 診断基準の確立により正確な疫学調査が可能となる。
- (2) 診断基準を利用した臨床研究が推進され、より良い治療法の開発に結びつく。
- (3) 明確な診断基準の適用により効率的な医療の実施が可能となる。

#### VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

代表者

- (1) Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin B, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008

分担者

- (2) Kohno S. High mortality in invasive aspergillosis: what we need to know for determination of poor prognosis and next countermeasures. *Clin Infect Dis* 2008
- (3) Yoshiyuki Okumura, Kenji Ogawa, Kei-ichi Uchiya, Yumiko Komori, Tsunemasa Nonogaki, Toshiaki Nikai. Biological properties of elastase inhibitor AFLEI from *Aspergillus flavus*. *Jpn J Med Mycol.* 2008
- (4) Toyotome T, Adachi Y, Watanabe A, Ochiai E, Ohno N, Kamei K. Activator protein 1 is triggered by *Aspergillus fumigatus* beta-glucans surface-exposed during specific growth stages. *Microb Pathog.* 2008



## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

## 研究方法

## 臨床小班

患者背景の検証  
臨床症状の検証  
画像診断検証  
検査成績の検証

↑科学的根拠に基づく

↓統一知見の創成

## 基礎小班

病理所見の検証  
菌側の毒性の検討  
宿主感受性の検討  
必要な検査法開発

## 1年間の研究成果

## 臨床小班

## 1. 診断原案の作成

1～5の全てを満たす

1. 患者背景：肺に器質的な変化を伴う基礎疾患を有する
2. 症状：呼吸困難、咳嗽喀痰の増悪、倦怠感の増悪
3. 画像所見：空洞壁肥厚の増悪、空洞周囲の浸潤影増悪、新たな浸潤影の出現
4. 真菌学的証明：培養、顕微鏡による菌糸の確認、ガラクトマンナン抗原陽性、沈降抗体陽性
5. 一般抗菌薬無効：3日間以上の注射用抗菌薬の効果が不十分

2. 診断原案と、過去の臨床研究登録例との整合性検証を開始。

3. 一般細菌感染症との比較で、出血症状が高頻度であった。

## 基礎小班

1. 病理学的に壊死以外の病態が存在した。
2. 新規の糸状菌感染の難治化因子としてfetuinを同定した。
3. 合併感染する肺炎球菌の莢膜欠損は、biofilm生成を促進した。
4. 疾患感受性の多型解析のための倫理審査を終了し、検体収集を開始した。
5. 糸状菌細胞表面の未知の蛋白質を同定し抗体を作成した。

○研究代表者の研究歴等・過去に所属した研究機関の履歴

- (1) 長崎大学医学部附属病院 (1988年6月～1989年5月)
- (2) 長崎大学大学院医学研究科 (1990年4月～1994年3月)
- (3) 米国立衛生研究所 (1995年1月～1998年5月)
- (4) 長崎大学医学部 (1998年7月～2007年3月)
- (5) 国立感染症研究所 生物活性物質部 (2007年4月～現在に至る)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- (1) 河野 茂 教授 (長崎大学 医歯薬学総合研究科)
- (2) Dr. John E Bennett (Director of Infectious Diseases Training Program, Chief in Clinical Mycology Section /米国 National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

・主な研究課題

呼吸器感染症と深在性真菌症の病態解明ならびに診断と治療方法に関する研究

・これまでの研究実績

発表論文名

- (1) *Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin B, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother. 2008*
- (2) *A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment. Med Mycol. 2008*
- (3) *Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008*
- (4) *Single-cell observation of phagocytosis by human blood dendritic cells. 2008*
- (5) *A case of Legionella pneumonia followed by invasive aspergillosis. Jpn J Infect Dis. 2008*
- (6) *The roles of the quorum-sensing system in the release of extracellular DNA, lipopolysaccharide, and membrane vesicles from Pseudomonas aeruginosa. Jpn J Infect Dis. 2008*
- (7) *Severe pulmonary tuberculosis complicating ileocecal intussusception due to intestinal tuberculosis: a case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2008*
- (8) *Pulmonary cryptococcosis presenting as endobronchial lesions in a patient under corticosteroid treatment. Intern Med 2007*
- (9) *In Vitro and In Vivo Activities of Novel Fluoroquinolones Alone and in Combination with Clarithromycin against Clinically Isolated Mycobacterium avium Complex Strains in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2007*
- (10) *Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway Pseudomonas aeruginosa infection model. Eur Respir J. 2007*
- (11) *Effects of specific neutrophil elastase inhibitor, sivelestat sodium hydrate, in murine model of severe pneumococcal pneumonia. Exp Lung Res. 2007*
- (12) *Leukocytoclastic vasculitis after pneumococcal pneumonia in an elderly adult. Intern Med. 2007*
- (13) *Clinical characteristics of pneumonia caused by beta-lactamase negative ampicillin resistant Haemophilus influenzae (BLNAR). Scand J Infect Dis. 2007*
- (14) *Fluconazole treatment is effective against a Candida albicans erg3/erg3 mutant in vivo despite in vitro resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006.*

政策提言 (寄与した指針またはガイドライン)

- (1) 一般医療従事者のための抗真菌薬使用ガイドライン, 日本化学療法学会, 2008
- (2) 深在性真菌症の診断治療ガイドライン 改訂第2版, 真菌症フォーラムガイドライン作成委員会, 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：アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究課題番号：H20-新興-一般-013研究代表者：渡邊治雄I. 研究の意義

- 1) アジア地域で細菌、ウィルス等による新興・再興感染症が発生している
- 2) アジアで分離される病原体のゲノム情報のデータベースがない
- 3) アジアの感染症を専門とする機関との間で病原体ゲノム情報収集・交換ネットワークの構築

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) アジアの CDC（疾病制御センター）様機能を持つ研究機関と感染研との連携強化を図る。
- 2) アジアで流行している新興感染症（細菌性疾患；新型コレラ、新型腸炎ビブリオ、その他の腸管感染症。ウィルス性疾患； Dengue 熱、麻疹、風疹、狂犬病、新型インフルエンザ。原虫；マalaria を対象）の正確な情報を得るためのゲノムに基づいた検査法の基盤を構築する。検査法の標準化、精度管理およびゲノム情報に基づいたデータベース化を推進する
- 3) 病原体伝播の迅速把握および阻止に役立てることができる

III. 1年間の研究成果

(1) 細菌チーム；主任研究者（渡邊治雄）、分担研究者（寺嶋、泉谷、伊豫田、森田ら）

アジア（韓国、中国、台湾、ベトナム、マレーシア、フィリピン、タイ、バングラデシュ、インド、オーストラリア、ニュージーランド）および米国 CDC 等の国立の感染症研究所との連携を図り、コレラ菌等の腸管系細菌のゲノム情報（PFGE）に基づくデータベース化およびそのネットワーク（Pulse-Net）の構築を行った（各国に研究委託金を渡し、各国の分離株の解析を依頼した）。アジア地域で現在流行しているコレラ菌は、古典型コレラ毒素を産生するエルトル型コレラ菌のハイブリッド型にシフトしてきており、それが臨床症状の悪化に関与している可能性が示唆された。

(2) ウィルスチーム；

Dengue 熱（研究分担者；倉根、高崎、田島、林、高橋）：最近、 Dengue 熱流行地域での病原体診断に用いられ始めている Dengue ウィルス NS1 抗原 ELISA の感度を ウィルス遺伝子検出検査（リアルタイム RT-PCR 法）と比較した。また、成田空港検疫所および関西空港検疫所でもその実用性を検討した。チクングニヤ熱症例の成田空港検疫所、関西空港検疫所に診断技術を移転し、両所の検査体制を立ち上げ、それを実施した。また、検査法に関する情報をタイ NIH に提供し、タイ南部に侵入したチクングニヤ熱診断に寄与した。

狂犬病（研究分担者；山田、朴、井上）：狂犬病の簡易・迅速遺伝子検出を可能とする RT-LAMP 法を実験株（CVS-11）で確立して、フィリピンで流行している野外の狂犬病ウィルス株に対して検出感度の検証を行った。フィリピン、ベトナム、中国における狂犬病流行の実態と診断システムの課題等について当該国の狂犬病ラボと検査技術・知見等の交換を行いアジアで必要とされるラボラトリーネッ

トワーク構築に必要な研究課題を明らかとした。

インフルエンザ (研究分担者: 田代、小田切、板村等): ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) に派遣し、BSL3 実験室を利用した、高病原性鳥インフルエンザウイルスを安全かつ確実に診断できるようトレーニングおよび指導を行った。中国広州医学院第一附属病院呼吸器疾患研究所所員を感染研に招集し、鳥インフルエンザウイルスに関する研修を行った

麻疹・風疹 (研究分担者: 駒瀬、牛島等): ラオス、ピエンチャン市の4つの小学校の児童の麻疹抗体価、麻疹抗体価を測定した。約45%が風疹抗体陽性であり、95%以上が麻疹抗体陽性であった。

(3) 原虫チーム (分担研究者: 大前、田辺ら): アジア・アフリカのマラリア浸淫地から得られた熱帯熱マラリア原虫集団の遺伝的多様性とその分布の定量的解析を非抗原タンパク遺伝子 (*serca*,  $Ca^{2+}$ -ATPase; *adsl*, adenylosuccinate lyase)、表面抗原遺伝子 (*mssl*, merozoite surface protein 1; *csp*, circumsporozoite protein) のシーケンス (全 11.4 kb, 228 SNPs) を用いて行ったところ、各地域において遺伝的多様性は大きく異なり、マラリア獲得免疫やワクチン効果は一様には現れないことが示唆された。

#### IV. 21~22 年度の課題

アジア各国の国立の感染症研究機関との連携の輪ができたばかりである。各国で分離される病原体のゲノムベースの情報の収集が開始された。この継続と維持、活用が、感染症対策に結びつけるためには今後、不可欠である。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

アジアで発生する上記病原体の遺伝情報のデータベースの構築ができる体制ができてきた。病原体の伝播の回避に結び付けられる。厚生行政施策、特に防疫に貢献できる。

#### VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

細菌関係: 1) Kam KM, Luey CK, Parsons MB, Cooper KL, Nair GB, Alam M, Islam MA, Cheung DT, Chu YW, Ramamurthy T, Pazhzni GP, Bhattacharya SK, Watanabe H, Terajima J, Arakawa E, Ratchtrachenchai OA, Huttayananont S, Ribot EM, Gerner-Smidt P, Swaminathan B: for the *Vibrio parahaemolyticus* PulseNet PFGE Protocol Work Group. Evaluation and Validation of a PulseNet Standardized Pulsed-Field Gel Electrophoresis Protocol for Subtyping *Vibrio parahaemolyticus*: an International Multicenter Collaborative Study. J Clin Microbiol., 46 (8):2766-2773. 2008  
ウイルス関係: 1) Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane, Hajime Iwagoe. Japan ex Cote d' Ivoire. ProMed. Arkives Number 20080818. 2573. 2) Kojima D., Park C.-H., Yusuke S., Inoue S., Noguchi A., and Oyamada T. Pathology of the spinal cord of C57BL/6J mice infected with rabies virus (CVS-11 strain). JVMS. Submitted 07-Nov-2008, 2008. 原虫関係: Saito-Nakano, Y., K. Tanabe, K. Kamei, M. Iwagami, K. Komaki-Yasuda, S. Kawazu, S. Kano, H. Ohmae, T. Endo. Genetic evidence for *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine and pyrimethamine in Indochina and the Western Pacific between 1984 and 1998. Am. J. Trop. Med. Hyg. 79 (4): 613-619. (2008)