

Ⅵ. 概要図：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

目的：

- 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。ウイルス性疾患：デング熱、麻疹、風疹、狂犬病、新型インフルエンザ。原虫：マラリアを対象）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

モデルケース；細菌、ウイルス、原虫等の対象病原体を選出し対応：

細菌（アジアで流行しているコレラ、腸チフス等の下痢性疾患）

ウイルス（アジアで問題となっているデング熱、狂犬病、インフルエンザ、麻疹等を対象）

原虫（マラリアを対象）

方法：

- ・ Asia-Pacific（中国、韓国、ベトナム、タイ、インドネシア、フィリピン、マレーシア、インド、バングラデシュ、オーストラリア、ニュージーランド、米国等を中心に）の CDC 様の国立の感染症研究機関との連携
- ・ ゲノムの多様性解析；各国で分離される病原体のゲノム構造を塩基配列に基づいて解析し、データベースの構築を行う（各国の機関に委託研究費を出し、各国の病原体解析を促進させる）
- ・ 迅速診断法の開発；ゲノムの多様性を利用して、迅速検出法の開発を行う（国内研究機関が中心に行う）
- ・ アジア諸国へ解析法、診断法の技術伝達、および精度管理、研修を行う（国内研究機関が中心に行う）

研究成果：

- ・ 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
- ・ デングウイルスおよびチクングニヤウィルスの NS1 抗原 ELISA の開発、診断技術を実施した。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。
- ・ 狂犬病の簡易・迅速遺伝子検出を可能とする RT-LAMP 法を確立して、フィリピンで流行している野外の狂犬病ウイルス株に対して検出感度の検証を行った
- ・ 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。
- ・ 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行った。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。

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1975-1980 群馬大学医学部医学科博士課程修了 (医学博士)
 1980-1985 国立公衆衛生院衛生微生物学部研究員
 1982-1984 ジュネーブ大学生化学教室 (ポスドク)
 1985-1988 国立予防衛生研究所 (現: 国立感染症研究所) 細菌部第二室室長
 1988- 現在 同研究所 細菌第一部部長 (2004 から副所長兼)

・主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

- 三橋進、橋本一 : 群馬大学教授
 K. N. Timmis : ジュネーブ大学教授
 G. B. Nair : インド国立コレラ感染症研究所所長

・主な研究課題

- 腸内細菌のゲノムの多様性に基づいた分子疫学的手法の開発
- 赤痢菌の細胞侵入性の分子メカニズムの解析; 宿主細胞との相互作用
- 腸管出血性大腸菌の病原性遺伝子の発現調節機構の解明とその制御法の開発

・これまでの研究実績

- 1) Pei, Y., Terajima, J., Saito, Y., Suzuki, R., Takai, N., Izumiya, H., Ishihara, T., Ohnishi, M., Miura, M., Iyoda, S., Mitobe, J., Binyou, W., and H. Watanabe. Molecular characterization of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 isolates dispersed across Japan by pulsed-field gel electrophoresis and multiple-locus variable number tandem repeat analysis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 61: 58-64. 2008
- 2) Mitobe, J., Tomoko Ishihara, Akira Ishihama and Haruo Watanabe. Involvement of RNA binding protein Hfq in the post-transcriptional regulation of *invE* gene expression of *Shigella sonnei*. *J. Biol. Chem.* 283:5738-5747. 2008.
- 3) Saitoh, T., Sunao Iyoda, Shouji Yamamoto, Yan Lu, Ken Shimuta, Makoto Ohnishi, Jun Terajima, and Haruo Watanabe. Transcription of enterohemolysin gene is positively regulated by GrlA, a global regulator encoded within the locus of enterocyte effacement in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 190:4822-4830. 2008.
- 4) Morita, Masatomo., Makoto Ohnishi, Eiji Arakawa, N. A. Bhuiyan, Suraia Nusrin, Munirul Alam, A. K. Siddique, Firdausi Qadri, Hidemasa Izumiya, G. Balakrish Nair and Haruo Watanabe. Development and validation of a mismatch amplification mutation PCR assay to monitor the dissemination of an emerging variant of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor. *Microbiol. Immunol.* 52: 314-317. 2008.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究

課題番号：H20-新興一般-014

研究代表者：岡田 全司

I. 研究の意義

- (1) 近年、輸入感染症としての多剤耐性結核が問題。①日本国内への流入・蔓延防止 ②日本の外国人結核は年々増加 ③多剤耐性結核は a 莫大な費用 b 治療困難。新結核ワクチン、治療薬が必要。
- (2) 日本における外国人結核の発生と治療の実態把握及び対策・制御。
- (3) 多剤耐性結核の多数発症が日本・世界(特に結核最多のアジア地域)で大問題。有効な治療法がない。
- (4) HIV、多剤耐性結核増加は DOTS 戦略の変更、DOTS プラス多剤耐性結核治療、ワクチン開発必要。
- (5) BCG に代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。BCG は成人には有効でない。
- (6) 多剤耐性結核菌に対する宿主側の防御機構と菌側の要因との両面からの解明が切望。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 日本における外国人結核の発生と治療実態把握及び対策・制御による結核輸入感染症の日本国内への流入・蔓延防止の飛躍的な成果。国際医療センター・国立病院機構呼吸器ネットワーク・保健所・結核の全国レベルの研究(情報収集等)で早期に予防・治療等の対策・制御の成果が期待。
- (2) 日本語学校、外国人雇用事業所で、早期発見の定期健診(QFT)を実施し、成果が期待。
- (3) アジア諸国との研究ネットワーク(すでに確立)を一層強固にし、結核の分子疫学と宿主要因研究。外国人結核が多い(母国)中国・韓国の結核情報(日本の結核への影響)で日本への結核流入防止。
- (4) 新しい結核予防ワクチン(BCG より1万倍強力な Hsp65+IL-12DNA ワクチン)で多剤耐性結核制御。
- (5) 結核治療ワクチン、新化学療法剤の開発。アジアに蔓延の多剤耐性結核、XDR-TB に対し制御成果。
- (6) スーパー・スプレッダー多剤耐性結核(S・S MDR-TB)及び超薬剤耐性(XDR-TB)の対策。医療費節減。
- (7) 先進諸国における移民結核対策の調査により、世界の標準的な移民結核対策・制御の成果が期待。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 日本全国：外国人結核の診察及び疫学解析の専門家下内、小林、豊田、星野、加藤等の案の改訂を繰り返し、岡田が調査票(外国人結核及び入国者結核)を当班で作製した。班員の各施設・周辺の保健所・病院等に配布し、すでに症例入力を行なった。全国の保健所に配布中。(岡田)
- (2) 日本全国：結核発生動向調査を分析。外国人労働者、外国人学生、日本人配偶者、不法在留者の人数が外国人結核患者数に影響することを明らかにした。(星野、岡田)
- (3) 平成20年度神戸市内結核届出患者 366 名中外国人結核 9 名。神戸市保健所で調査票で調査。
- (4) 新結核治療ワクチン：ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用い、HVJ-エンベロープ/HSP65+IL-12DNA ワクチンが結核治療効果を発揮することを世界で初めて報告(岡田、Vaccine 出版中)
- (5) このワクチンの動物実験による前臨床試験データ取得：一般毒性試験、安全性試験。
- (6) 結核菌殺傷蛋白 Granulysin(Gra)はキラーT 細胞分化因子活性をも有することを発見した。リコンビナント 15 キロダルトン Granulysin (特許取得) 蛋白ワクチンは結核治療効果(喜多、岡田、Vaccine in press)。
- (7) 多剤耐性結核患者の迅速発見法(rpoB変異)を用い、多剤耐性結核患者迅速入院方法及び病院内で多剤耐性結核が感染しない体制を構築した(鈴木、岡田等、結核 2008)。

・研究分担者(小林信之・豊田恵美子)

日本における外国人結核：東日本：国立国際医療センター及び東京病院入院の外国人結核患者 169 名を解析。20 代、中国、韓国籍。学生と社会人が多い。HIV 陽性者 6%。薬剤耐性は 9.9%、多剤耐性結核は 5%。薬剤耐性の獲得は母国。入国から発症まで1~3年。治療完遂率の向上に DOTS 等結核対策関与。

・研究分担者(下内昭)

西日本：大阪市で在留外国人結核患者は 30 名、20 代。中国、韓国籍。学生が多く、日本語学校の定期健診必要。VNTR 分析で一致例なし。ユーラシア大陸型で、大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い。

・研究分担者(加藤誠也) アジアでの感染伝播状況の解析。3 カ国(日本、中国、韓国)の結核研究施設が分子疫学共同研究会。IS6110 遺伝子と VNTR の MST 解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”。上海、ロシアや欧米は“蔓延型”で、遺伝的背景は異なることを発見。

・研究分担者(野内英樹・櫻田紳策) タイから日本への伝播の解析。RFLP でタイに特有な結核株(Nonhaburi 株)発見。難治性結核で Gra 産生異常。

・研究分担者(服部俊夫) ハルビンの結核 315 株で薬剤感受性解析。S・S 多剤耐性結核、XDR-TB 解析。

・研究分担者(慶長直人) ベトナム結核リファレンスセンターと多剤耐性結核宿主要因(免疫遺伝子)解析。

・研究分担者(竹田潔) リポカリン 2 や SLPI(分泌白血球プロテアーゼ阻害物質)の結核菌殺菌機構解明。

・研究分担者(高鳥毛敏雄) 先進諸国における移民結核対策：ロンドンでは外国人結核患者が増加し、結核患者の 75%と大問題。結核対策の中核組織調査。(移民、ホームレス等の分野に分け専門職員設置。)

・研究分担者(坂谷光則) 発現効率が高い HVJ-E 封入製剤調整。安全性・毒性検査。OPC の臨床応用。

IV. 21~22年度の課題

- (1) 日本における外国人結核の発生状況と診断・治療実態把握。当班で作成した調査票(日本における外国人結核)を全国の保健所・病院に配布し情報収集。実態調査解析をもとに対策・制御検討。
- (2) 外国人結核の分子疫学解析(VNTR, RFLP等)。特定菌株が特定集団に蔓延を説明。
- (3) 入国時スクリーニング検査法、就業時検診の徹底。各国言語によるパンフレット及び服薬手帳の配布。
- (4) 日本語学校、外国人雇用事業所で定期健診(QFT診断を含む)。
- (5) 外国人結核の最多国、中国・韓国と結核分子疫学共同研究。結核菌 SNP 型分類。(系統樹とVNTR)
- (6) アジア諸国(中国、韓国)とのネットワーク研究でXDR-TB、S・S多剤耐性結核の分子疫学・宿主要因。
- (7) タイでの結核菌検体バンク、コホート研究、免疫機能(Granulysin)。ベトナムでの宿主要因(SNP)解析。
- (8) 新しい結核ワクチンの開発。治療ワクチン効果をカニクイサル、SCID-PBL/hu で解析。XDR-TB、S・S多剤耐性結核菌を用いて、結核ワクチン治療効果。臨床応用を目指す。安全性・毒性試験。
- (9) 多剤耐性結核治療ワクチンの開発。Granulysin, リポカリン2, SLPI と併用効果。新化学療法剤と併用。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 日本の外国人結核の全国研究(情報収集等)で早期予防、治療等の対策・制御の厚生行政に寄与。
- (2) 多数の外国人結核の診療や診療サポートをしている国立国際医療センター、国立病院機構、結研、保健所と共同で外国人結核の輸入感染防止により厚生行政に寄与。
- (3) アジア諸国との結核分子疫学・宿主要因研究は日本への結核流入・蔓延防止の厚生行政に寄与。
- (4) 結核ワクチンと化学療法剤開発は多剤耐性結核やXDR-TBの医療費節減・行政施策に重要。
- (5) 結核治療ワクチンは、アジア諸国に対する、多剤耐性結核治療の行政施策への貢献。国際貢献。
- (6) S・S MDR-TBの発見。研究は結核病室の個室化等、重要な厚生行政施策にすでに寄与した。

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(岡田全司)

- (1) Okada M(1 番目/21 人中), Nakajima T(3/21), Kaneda Y, Yoshida S, Tan E.V, Saunderson P, Sakatani M(21/21). :Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. Vaccine. (in press)
- (2) Kita Y, Sakatani M(10/11), Okada M(11/11). :The study of novel vaccination using granulysin transgenic mice. Vaccine. (in press)
- (3) Okada M, Kita Y.: Tuberculosis vaccine development. Human Vaccine. (in press)
- (4) Kobayashi K, Sugawara I, Okada M, Hussey G, Andersen P, Sadoff J C. :Research and development of vaccines against Tuberculosis. Kekkaku. 83:635-640, 2008.
- (5) Kannan-Hayashi Y, Okada M(9/9), Nakamura Y.: Neuritogenic effects of T cell-derived IL-3 on mouse splenic sympathetic neurons in vivo. Journal of Immunology. 180:4227-4234, 2008.
- (6) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the linno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, Kekkaku (in press)
- (7) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: 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
- (8) 岡田全司, 小林信之, 豊田恵美子, 下内昭, 加藤誠也, 星野齊之.: 調査票(外国人結核及び入国者結核)作製。
- (9) 知的財産権の取得及び申請状況
岡田全司, 高森靖, 安井正文.: 「感染症治療剤 15K granulysin」特許 4149713 号(2008 年)

・研究分担者(小林信之, 豊田恵美子)

- (10) 鈴木学, 小林信之(3/9), 豊田恵美子(9/9). : 当センターにおける外国人結核症患者の臨床的特徴の変遷。8 年前との比較ならびに今後の対策に向けて。結核 83:661-666, 2008.

・研究分担者(加藤誠也)

- (11) Murase Y, Mitarai S, Sugawara I, Kato S, Maeda S.: Promising loci of variable numbers of tandem for typing Beijing family Mycobacterium tuberculosis. J Med Microbiol. 57:873-80, 2008.

・研究分担者(慶長直人, 野内英樹, 櫻田紳策)

- (12) Tamura M, Yanai H(6/12).: National HIV sero-prevalence surveillance among TB patients through periodic surveys, experience in Cambodia. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 12:51-56, 2008.
- (13) Hoa BK, Hang NTL, Kashiwase K, Ohashi J, Lien LT, Horie T, Shojima J, Hijikata M, Sakurada S, Satake M, Tokunaga K, Sasazuki T, Keicho N.: HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. Tissue Antigens 71: 127-34, 2008.
- (14) Mahasirimongkol S, Yanai H(2/19), Chuchotaworn C, Khusmith S, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Keicho N(19/19).: Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais. Genes Immun. (in press)

・研究分担者(服部俊夫, 竹田潔, 下内昭, 高鳥毛敏雄)

- (15) Nishimura J, Saiga H, Akira S, Yoshikai Y, Yamamoto M, Takeda K(13/13).: Potent antimycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor. J. Immunol. 180:4032-4039, 2008.
- (16) Saito F, Takeda K(7/7).: Inefficient phagosome maturation in infant macrophages. B. B. R. C. 375:113-118, 2008.
- (17) Yamamoto M, Takeda K.: Role of nuclear κ B proteins in the regulation of host immune responses. J. Infect. Chemother. 14: 265-269, 2008.
- (18) Takeda K(1/3).: Assessing the response of cells to TLR stimulation. Signaling by Toll-like receptors, 1-21, 2008.
- (19) 下内昭: 大阪市において多言語による健康教育資料を印刷することを提言。また接触者健診のためのリーフレットを多言語(英語、ハングル、タガログ、ベトナム語)に翻訳することを提言した。(2008 年)
- (20) 高鳥毛敏雄: 低まん延国における結核対策の保健医療組織 米国、英国、独。結核 83:213, 2008.
- (21) Mizusawa M, Yano I, Hattori I.: Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 15:544-8, 2008.

・研究協力者(鈴木克洋, 阿部千代治)(鈴木克洋, 露口一成, 中島俊洋, は研究代表者の項も参照)

- (22) Abe C(1/11), Suzuki K(7/11), Ogata H.: Biological and molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates with low-level resistance to Isoniazid in Japan. J. Clin. Microbiol. 46:2263-2268, 2008

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究

目的

(日本における外国人結核の対策・制御研究とアジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立・活用による多剤耐性結核制御)



期待される効果

- ①対策の向上 ②診療の向上(新しい診断法、新しい結核ワクチン・化学療法)
- ③日本の外国人結核減少 ④日本人結核患者減少(特に多剤耐性結核)
- ⑤アジア諸国の結核患者減少 ⑥医療費節減 ⑦国際貢献

日本

アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立

岡田、加藤、野内、服部、慶長、櫻田、菅原

日本の外国人結核

岡田、小林、豊田、下内、星野、加藤、藤山、高島毛、竹田、切替、坂谷

研究方法

- ①アジア諸国の結核対策研究ネットワークの確立。
- ②日本の外国人結核の発生と治療の実態。(調査票)
- ③アジア諸国の結核菌分子疫学と宿主要因と対策。
- ④新しい診断法。
- ⑤新しい結核ワクチン(多剤耐性結核治療ワクチン)・化学療法。
- ⑥先進諸国の移民結核対策調査と日本への応用。(高島毛)

研究成果

日本の外国人結核

1. 東日本: 国立国際医療センター及び東京病院入院の外国人結核患者169名を解析。20代、中国、韓国籍。学生と社会人が多い。HIV陽性者6%。薬剤耐性は9.9%、多剤耐性結核は5%。薬剤耐性の獲得は母国。(小林、豊田)
2. 日本全国: 結核発生動向調査を分析。労働者、学生等が外国人結核患者数に影響。(星野、岡田)
3. 日本全国: 調査票(外国人結核及び入国者結核)を当班で作製した。班員の各施設・周辺の保健所・病院等に配布し、すでに症例入力施行した。全国保健所に配布中。(岡田)
4. 西日本: 大阪市・神戸市で在留外国人結核患者は39名、20代。中国、韓国籍。学生が多く、日本語学校の定期健診と健康教育が必要。VNTR分析で一致例なし。ユーラシア大陸型で、大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い。(下内、藤山、岡田)

アジア諸国

[結核菌分子疫学研究と宿主要因解析(ネットワーク研究)]

- (1)中国(Ling, Weimin, Heping, 凌, 服部, 加藤, 菅原, 岡田)
1. アジアでの感染伝播状況の解析。3カ国(日本、中国、韓国)の結核研究施設が分子疫学共同研究会。IS6110遺伝子とVNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”。上海、ロシアや欧米は“蔓延型”で、遺伝的背景は異なる発見。(加藤)
2. ハルビンの315株で第一選択薬感受性試験。中国のSM耐性株にAMK、KM耐性株を発見。(服部、菅原)
- (2)タイ(Srisin, Pathom, 野内, 櫻田, 服部, 慶長)・タイから日本への伝播の解析。RFLPでタイ特有な結核株発見。難治性結核でGra産生異常。
- (3)フィリピン(Tan, 岡田, 服部)
- ・カニクイザルを用いて初めての結核治療ワクチンを開発した。
- (4)ベトナム(Duong, 慶長) 宿主要因解析。
- (5)WHO Partnership(WHO本部Uli Fruth博士)

先進国の情報

先進国ロンドンの外国人結核75%。結核対策の中枢組織調査(移民専門職員設置)(高島毛)

- ・日本への流入・蔓延防止
- ・調査票(外国人結核)と対策
- ・外国人移民健康診断
- ・多剤耐性結核治療・予防
- ・早期発見・QFT診断

- ①多剤耐性結核菌
- ②患者血清
- ③患者リンパ球

- ① 薬剤耐性遺伝子解析、分子疫学解析(VNTR、RFLP解析)
- ② XDR-TB、スーパー・スプレッダー多剤耐性結核菌解析
- ③ HIV感染+多剤耐性結核
- ④ 結核菌ダイレクトシークエンス(日本・韓国・中国結核研究施設)
- ⑤ 血清中granulysin測定、リンパ球機能(宿主granulysinの解析)
- ⑥ SNP解析(宿主要因解析)、結核菌SNP解析(結核菌個別化)
- ⑦ 新しい化学療法剤の効果(XDR-TB)

(倫理委員会)

新しい結核治療ワクチンの開発・迅速診断入院法の開発

- (1) 多剤耐性結核に対する世界で初めての治療ワクチンを開発した(サルで)。超薬剤耐性結核菌(XDR-TB)に対してもHVJエンベロープ/Hsp65DNA+IL-12DNAワクチンは治療効果。サルでも治療効果。
- (2) このワクチンはBCGよりも1万倍強力な結核予防ワクチン効果。カニクイザル(レオナルド研究所: ヒト結核感染に最も近い)にワクチン投与し、サルで100%生存率の画期的な結核予防ワクチン効果(BCG群は33%)。このワクチンの前臨床試験データを取得(毒性・安全性試験)
- (3) Granulysin(Gra)はキラーT細胞分化因子活性を有する発見。Graワクチンは結核治療効果を解明。(岡田)Gra遺伝子導入マウスを作製し、Graが生体内でも結核菌殺傷に関与を証明。
- (4) リポカリン2はTLRを介し肺上皮より産生。結核菌増殖抑制。SLPIによる結核菌殺菌機構(細胞膜透過性亢進)解明。(竹田)
- (5) 多剤耐性結核患者迅速発見法(rpoBの変異)を用いて、多剤耐性結核患者の迅速入院方法・体制を構築した。(鈴木、岡田、坂谷)

ワクチン	マウス	モルモット	カニクイザル	ヒト
HSP65 DNA + IL-12 DNA	有効BCGより1万倍強力な予防ワクチン効果	効果	効果	計画中
	結核治療ワクチン効果	計画	効果	
	強力な多剤耐性結核XDR-TB治療効果	計画	計画	

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1973年4月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程入学(指導山村雄一元教授、岸本忠三前教授)
 1977年3月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程修了 医博
 1978年7月 アメリカ合衆国、University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Basic Immunology Program, Research Fellow(Christopher S. Henney 教授、Steven Gillis 助教授)
 1992年9月 大阪大学医学部内科学第三講座・学内講師
 1993年1月 九州大学生体防御医学研究所 臨床遺伝学部門助教授
 1998年5月 財団法人結核予防会大阪府支部大阪病院副院長
 1998年10月 国立療養所近畿中央病院 臨床研究部部長
 2005年4月 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 臨床研究センター長
 (2006年4月～現在) 大阪大学大学院(医学研究科)連携大学院 招へい教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学時 大阪大学:岸本忠三(元総長)・山村雄一(元総長)・審良静男・平野俊夫教授、東京大学:吉田進昭教授
 九州大学時 ハーバード大:R.C.Mulligan 教授、NIH:S.A.Rosenberg 博士・G.J.Nabel 教授、ノース・カロライナ大:O. Smithies 教授、Corixa 研:S.Gillis 所長、東京大:斉藤泉教授、大阪大:岸本忠三元総長・辻本賢英教授、九州大:秋吉毅教授、実中研:野村達次所長、中外研:大杉義征所長
 近畿中央胸部疾患センター時 (結核)長崎大:野内英樹・山田毅教授、東北大:服部俊夫教授、レオナルド研:E.Tan 部長、中国:H. Ling 教授、Corixa 研:Reed 副所長、マヒドン大:Khusmith 副学長、Texas 大:D. N. McMurray 教授、ハーバード大:R.C.Mulligan 教授・J-S Lee 博士、結核予防会:蝶良英郎院長、大阪大:金田安史・審良静男・高鳥毛敏雄・竹田深教授、大塚製薬:松本真所長、結研:加藤副所長、国際医療センター:小林信之医長、大阪市保健所:下内昭博士 (SARS)大阪公衛研:奥野良信部長、香港大:J.S.M.Pearis 教授、国立感染研:田代真人部長

・主な研究課題

- (1)「輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究」(平 20)厚労科研(研究代表者)
- (2)「アジア地域との研究ネットワークの活用による多剤耐性結核の制御」(平 17-19)厚労科研(主任研究者)
- (3)「結核菌の病態解明に基づく新たな治療法等の開発に関する研究」厚労科研(平 14-16)(主任研究者) BCGに代わる新しい結核ワクチンの開発研究。新しい結核感染特異的診断法開発。
- (4)「抗結核キラーTとrBCG-DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法」(平 11-13)厚労科研(主任研究者)
- (5)「SARS ウイルスに対する DNA ワクチンの開発」科学技術新興調整(分担研究)、科研特定(主任研究者)(平 15-17)
- (6)「サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究」平 8~9 年度 文部科研・国際学術研究-がん特別調査研究。「サイトカイン遺伝子導入・欠損と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果」平 6-8 年 文部科研・重点領域がん重点「がん治療」計画研究、平 3~5 年重点領域「バイオサイエンスの進展に基づくがんの重点研究」(バイオがん)。「IL-6 による抗腫瘍活性及び IL-6 と異なるキラーT 分化因子(ヒトT細胞ハイブリドーマ由来)の遺伝子クローニング」昭 60 年~平 2 年度 文部科研「がん」特別研究
- (7)キラーT細胞分化因子の解明(世界に先駆けて発見)。CD4+ヘルパーT細胞からキラーT細胞分化因子が産生され直接 CD8+キラーT細胞に働くことを世界に先駆けて明らかにした。(J.Immunol 1979, 1980, 1981, 1982)
- (8)種々のサイトカイン(B細胞増殖因子、B細胞分化因子、キラーT分化因子 IL-2)をそれぞれ産生するヒトT細胞ハイブリドーマの確立(世界で最初)。これらの分子は異なることを明らかにした。B細胞分化因子(後に IL-6 と命名)を最初に発見。IL-6 は強力なキラーT分化因子の発見(Okada et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 1981, J.Exp.Med. 1983, J.I. 1981, 1982, 1986, 1988)。ヒト生体免疫解析モデル SCID-PBL/hu の最初の確立。(Cancer Res. 1997)

・これまでの研究実績

- (1) Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. Vaccine. (in press)
- (2) The study of Novel Vaccination using Granulysin transgenic mice. Vaccine. (in press)
- (3) Neurotogenic effects of T cell-derived IL-3 on mouse splenic sympathetic neurons. J. Immunol., 2008
- (4) Evaluation of a novel vaccine (HSP65 DNA + IL-12 DNA) against TB using the cynomolgus monkey. Vaccine, 2007
- (5) Vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu. Vaccine. 2007
- (6) DNA vaccine using HVJ-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial Hsp65 and IL-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. Vaccine. 2006
- (7) Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against TB in a cynomolgus monkey model. Vaccine 2005.
- (8) Specific detection of tuberculosis infection: IFN γ -based assay using new antigens. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2004
- (9) Induction of protective cellular immunity against *Mycobacterium tuberculosis* by attenuated *Listeria* harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51. Infection and Immunity. 2004
- (10) Expression and prognostic significance in lung cancer of human antigen RCAS1. Int. J.Cancer. 2000
- (11) The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human PBL by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. Cancer Research. 1997
- (12) IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. J. Immunol. 1988
- (13) B cell growth and differentiation factors. Immunol. Rev. 1984
- (14) B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. J. Exp. Med. 1983
- (15) A human helper T cell clone secreting both killer helper factor and T cell replacing factor. J. Immunol. 1982
- (16) Establishment of human T hybrid cells secreting immunoregulatory molecules. Proc.Natl.Acad. Sci., USA. 1981
- (17) The differentiation of cytotoxic T cells. I. Amplifying factor is Lyt 1+ cell dependent. J. Immunol. 1979

[知的財産権の取得及び申請状況]

- (1) 岡田全司、大杉義征等、「キラーT細胞の誘導抑制剤」、出願番号:PCT-JP2006/322726、2006年11月15日
- (2) 岡田全司等、特許番号:特願 2005-280379、提出日:2005年9月27日、発明の名称:DNA ワクチン組成物
- (3) 岡田全司、高森靖、安井正文、「感染症治療剤 15K granulysin」WO 03/070268 A1、2002年。2008年特許。

[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)]

2004年 WHO STOP TB Vaccine Meeting において Member として、新しい結核ワクチンおよび新しい結核特異的診断法(OFT)の世界各国での取り組みの推進の提言を共同で WHO に対して行った。

平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究課題番号：H20-新興一般-015研究代表者：倉根 一郎**I. 研究の意義**

- (1) 地球温暖化が感染症に及ぼす影響をモニタリングするための技術基盤は確立されていない。
- (2) モニタリング技術を国内及びアジア各国に導入するためのネットワークは確立されていない。
- (3) 地球温暖化が感染症に及ぼす影響を予測するためのシステム構築、影響予測はなされていない。
- (4) 地球温暖化の感染症への影響に対して防御策や、費用対効果は明らかにされていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 地球温暖化が、ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症に及ぼす影響をモニタリングするための技術基盤を確立する。
- (2) 確立したモニタリング技術を、国内及びアジア各国に導入するためのネットワークを確立する。
- (3) 技術移転により、地球温暖化が各種感染症に及ぼす影響をわが国及びアジア各国において予測するためのシステムを構築し、影響予測を行う。
- (4) 感染症へ温暖化影響に対して取るべき防御策を明らかにし、防御策を講ずることによる効果を明らかにする。

III. 1年間の研究成果

研究代表者（倉根一郎）

- ・地球温暖化が日本脳炎ウイルスの活動と分布域拡大に影響を及ぼすことを明らかにした。

研究分担者（小林睦生）

- ・地球温暖化がヒトスジシマカの分布域を拡大させることを明らかにした。

研究分担者（高崎智彦）

- ・デング熱検査として NS1 抗体測定の有用性を確認した。

研究分担者（泉谷秀昌）

- ・海水中から培養法によって分離されるビブリオ属菌等の遺伝子データバンクの作成を開始した。

研究分担者（大前比呂思）

- ・日本住血吸虫とメコン住血吸虫の蔓延に降水量の変化が重要な因子であることを示した。

研究分担者（宮崎義継）

- ・簡便遺伝子検査系を構築し、疑診患者の血液からヒストプラズマ遺伝子の検出に成功した。

江下 優樹

- ・アジア地域でのデング感染蚊の動態は、雨期の遅れが蚊の発生に影響することを示した。

研究分担者（鈴木隆二）

- ・病原体に反応する T 細胞の新検査法を開発した。

研究分担者（前田秋彦）

- ・中国・広東省で蚊媒介性感染症の血清疫学・媒介蚊ウイルス保有状況について調査を開始した。

研究分担者（我妻ゆき子）

- ・バングラデシュにおいて異常気象現象と下痢症発生の時系列分析を開始した。

研究分担者（滝澤剛則）

- ・平成 20 年の富山県におけるコガタアカイエカ個体数は過去と比較して大きな変化がなかった。

IV. 21~22年度の課題

- (1) ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症に及ぼす温暖化影響把握の技術基盤確立を継続。
- (2) 日本脳炎媒介蚊に対する温暖化影響の解析。
- (3) デング熱 NS 1 抗原 ELISA 法と遺伝子検査 (PCR 法) の組み合わせによる診断基準の確立。
- (4) 従来の培養法によるビブリオ属菌の調査法の問題点整理と改良。
- (5) 培養工程を経ない、あるいは軽減した菌検出手法の開発の検討。
- (6) *Vibrio vulnificus* の患者株と環境株との比較。新しい指標のスクリーニングの検討。
- (7) 広東住血吸虫症などの動物媒介性寄生虫症について気候変動影響の解析。
- (8) 真菌症患者発生地域で環境からの菌培養、遺伝子検出。
- (9) チクングニアウイルスに対する蚊の感受性を調査。
- (10) T 細胞レセプター解析がヒト患者の診断に応用可能であるかの検討。
- (11) 中国・広東省における蚊媒介性感染症の疫学的解析。
- (12) バングラデシュにおける下痢性疾患流行予測モデルの開発と、その精度の検証。
- (13) 下痢症発生データベースの長期構築とシェアリングのメカニズムに関して知見の収集。
- (14) 環境変化の蚊類の垂直分布に及ぼす影響調査。
- (15) アジア数カ国におけるネットワーク作りの継続。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症の温暖化影響把握のための環境モニタリング調査法のマニュアル作成。
- (2) 温暖化影響を国内及びアジア各国において予測するためのネットワークシステムの構築。
- (3) 温暖化による感染症影響に対する適応策策定のための科学基盤の提供。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Kurane, I., Kotaki, A. and Takasaki, T.: Vector-borne infectious diseases and climate change. *Global Environmental Research*. 12: 35-40, 2008.
- (2) Kobayashi, M., Kasai, S., Sawabe, K. and Tsuda, Y.: Distribution and ecology of potential vector mosquitoes of West Nile fever in Japan. *Global Environmental Research*. 12: 27-33, 2008.
- (3) Hashizume, M., Armstrong, B., Hajat, S., Wagatsuma, Y., Faruque, AS, Hayashi, T., Sack, DA. The effect of rainfall on the incidence of cholera in Bangladesh. *Epidemiology*. 19:103-110, 2008
- (4) Jose D. J. Aquino, D, Tang, W., Ishii, R., Ono, T., Eshita, Y., Aono, H., Makino Y.: Molecular epidemiology of dengue virus serotypes 2 and 3 in Paraguay during 2001-2006: The association of viral clade introductions with shifting serotype dominance. *Virus Res*. In press 2009
- (5) Ma, H., Ke, C.-W., Maeda, J., Takashima, I., Kurane, I., and Maeda, A. Epidemiological study on Flaviviruses in Guangdong province, China, 2005-2007. *Research Signopost* In press 2009

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

研究成果

感染症温暖化影響モニタリング技術開発研究

各種病原体
モニタリング技術開発

- ・ 日本脳炎ウイルスの活動と分布息拡大に対する温暖化影響確認
- ・ 海水中から培養法によって分離されるビブリオ属菌等の遺伝子データバンクの作成。
- ・ 日本住血吸虫とメコン住血吸虫の蔓延と降水量の関係確認
- ・ 簡便遺伝子検査系を構築し、疑診患者の血液からヒストプラズマ遺伝子の検出

ヒト感染検出新技術開発

- ・ デング熱検査として NS1 抗体測定の有用性
- ・ 病原体に反応する T 細胞の新検査法の開発

ベクターモニタリング
技術開発

- ・ 地球温暖化によるヒトスジシマカの分布域を拡大。
- ・ 富山県におけるコガタアカイエカ個体数は過去と比較して大きな変化がないことの確認。

温暖化影響ネットワーク構築・技術移転

アジアにおける温暖化
影響評価

- ・ アジア地域でのデング感染蚊の動態に関し、雨期の遅れが蚊の発生に影響することの確認

アジア温暖化研究ネットワーク確立

- ・ 中国・広東省で蚊媒介性感染症の血清疫学・媒介蚊ウイルス保有状況についての調査
- ・ バングラデシュにおいて異常気象現象と下痢症発生の時系列分析

モニタリング技術移転

- ・ バングラデシュにおいて異常気象現象と下痢症発生の時系列分析

○主任研究者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 昭和53年4月1日 - 昭和55年3月31日 :
 東北大学医学部附属脳疾患研究施設 脳神経内科 研修医
- 昭和55年4月1日 - 昭和58年1月12日 :
 東北大学歯学部口腔微生物学講座 医員
- 昭和58年1月12日 - 昭和60年4月30日 :
 米国マサチューセッツ大学医学部 内科 感染症免疫学部門 講師
- 昭和60年5月1日 - 平成1年12月31日 :
 米国マサチューセッツ大学医学部 内科 感染症免疫学部門 助教授
- 平成2年1月1日 - 平成7年5月31日 :
 米国マサチューセッツ大学医学部 内科 感染症免疫学部門 准教授
- 平成7年6月1日 - 平成10年3月31日 :
 近畿大学医学部 細菌学講座 教授
- 平成10年4月1日 - 現在 :
 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

指導者

- 東北大学医学部附属脳疾患研究施設 脳神経内科 板原克哉教授
- 東北大学歯学部口腔微生物学講座 熊谷勝男教授
- 米国マサチューセッツ大学医学部 内科 Francis A. Ennis 教授

主な共同研究者

- 神戸大学医学部医療基礎学 小西英二助教授

・主な研究課題

- ・ フラビウイルスに対する細胞性免疫応答とデング出血熱の病態形成機序に関する研究
- ・ フラビウイルス感染の新規検査法開発に関する研究
- ・ 気候変動の感染症への影響に関する研究

・これまでの研究実績

英文論文 278 編、和文論文 121 編

- 1) Kurane, I., Kotaki, A. and Takasaki, T.: Vector-borne infectious diseases and climate change. *Global Environmental Research*. 12(1): 35-40, 2008.
- 2) Dewi, B. E., Takasaki, T. and Kurane, I.: Peripheral blood mononuclear cells increase the permeability of dengue virus-infected endothelial cells in association with downregulation of vascular endothelial cadherin. *Journal of General Virology*. 89(3): 642-652, 2008.
- 3) Kurane, I.: Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 30(5-6):329-340, 2007
- 4) Konishi, E., Ajiro, N., Nukuzuma, C., Mason, P. W., and Kurane, I.: Comparison of protective efficacies of plasmid DNAs encoding Japanese encephalitis virus proteins that induce neutralizing antibody or cytotoxic T lymphocytes in mice. *Vaccine*. 21: 3675-3683, 2003
- 5) Kurane I. and Takasaki T.: Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: challenges of controlling an enemy still at large. *Reviews in Medical Virology*. 11: 301-311, 2001
- 6) Kurane, I., Takasaki, T., and Yamada K.: Recent topics of flavivirus infections in Japan: Increase of imported dengue cases and isolation of tick-borne encephalitis virus. *Emerging Infectious Diseases*. 6:569-571, 2000
- 7) Aihara, H., Takasaki, T., Matsutani, T., Suzuki, R., and Kurane, I.: Establishment and characterization of Japanese encephalitis virus-specific, human CD4+ T cell clones: flavivirus cross-reactivity, protein recognition and cytotoxic activity. *Journal of Virology* 72:8032-8036, 1998.

研究課題：顧みられない病気に関する研究

課題番号：H20-新興一般-016

研究代表者：野崎 智義

I. 研究の意義

- (1) 顧みられない寄生虫症の病原・寄生・感染防御機構の解明等基盤的研究が不足
- (2) 原虫・蠕虫症での全数把握等サーベイランスシステムの構築が不可欠
- (3) 原虫・蠕虫の遺伝子鑑別法、寄生虫症の簡易血清診断キットが不十分
- (4) 今後の寄生虫症の侵入に備えた研究グループの育成と診断システムの構築が不可欠

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 赤痢アメーバ原虫の病原性・感染抵抗性の分子基盤の構築
- (2) アカントアメーバ・赤痢アメーバ・ジアルジア等のタイピング法・サーベイランスシステムの構築
- (3) 熱帯熱マラリア原虫の脂質代謝とトキソプラズマの感染機構の解明（2年度より）
- (4) 糞線虫・回虫等の体内移行の機構の解明、糞線虫の排虫機構の解明
- (5) イヌ回虫等幼虫移行症・肺吸虫症・住血吸虫症などの簡易血清診断キットの作成
- (6) アニサキス・異型吸虫等の遺伝子型別法の確立
- (7) エキノコックスの特異的呼吸鎖の解明と創薬への応用
- (8) 診断キット等の臨床での評価

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者（野崎智義）
 - (1) 国内赤痢アメーバ分離株の tRNA-STR マーカーを用いた高感度タイピングを完了
 - (2) 次年度に行うトランスクリプトーム解析のための DNA マイクロアレイの作成を終了
- ・研究分担者（濱野真二郎）

宿主の赤痢アメーバ認識に MyD88 依存性シグナル伝達経路が重要であることを証明。
- ・研究分担者（小林正規）

過去に集団感染が見られた施設の追加調査を行い、3件の再感染を確認、赤痢アメーバ株を分離
- ・研究分担者（八木田健司）
 - (1) アカントアメーバのミトコンドリア遺伝子型別法を確立
 - (2) ジアルジア症の簡易診断キット開発の準備を完了
- ・研究分担者（井上幸次）

アカントアメーバ角膜炎の患者数の把握と分離株確保に不可欠な監視システムを眼感染症学会・コンタクトレンズ学会を中心として組織、アンケート調査を実施
- ・研究分担者（丸山治彦）
 - (1) 内臓幼虫移行症と肺吸虫症の国内における発生動向を分析し、首都圏の定住外国人女性の比率が高いことを証明。
 - (2) ベネズエラ糞線虫感染幼虫の cDNA を分析し、皮膚侵入時に不可欠と考えられるマトリックスメタロプロテアーゼの遺伝子を同定
- ・研究分担者（中西憲司）
 - (1) 糞線虫排除において IL-33 シグナルが ST2/MyD88 依存的で、IL-13 産生を介して杯細胞からのムチン産生を誘導することを解明
 - (2) IL-33 が T/B 細胞非依存的に IL-13・杯細胞を誘導し、排虫に寄与することを証明
- ・研究分担者（山崎浩）
 - (1) イヌ回虫幼虫のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンを同定、合成ペプチド抗原によりイムノクロマトグラフィ血清診断キットの試作
 - (2) 裂頭条虫の遺伝子鑑別法の確立のため、計 38 個体 6 種類の裂頭条虫を得、ミトコンドリア DNA 解析による種の同定を終了
- ・研究分担者（杉山広）
 - (1) 既存の中国肺吸虫診断キットの評価を行い、問題点の発見、改善の要求
 - (2) マルチプレックス PCR による国産魚由来アニサキス迅速鑑別法を確立
- ・研究分担者（森嶋泰之）

異形吸虫科吸虫類のうち、本邦産 Matagonimus 属 3 種を鑑別するマルチプレックス PCR 法を開発
- ・研究分担者（朝日博子）
 - (1) 日本住血吸虫感染者、感染既往者の尿・血清中の各種抗体の陽性率・治療後消長等を解析
 - (2) 日本住血吸虫の tegument 由来組換え抗原に対する尿・血清中の特異抗体の検出
- ・研究分担者（千種雄一）

ヒトに寄生する住血吸虫 4 種類を鑑別できる PCR 法を確立
- ・研究分担者（大前比呂思）

日本住血吸虫症の ELISA 抗体価と糞便中虫卵数の数との間には相関のないことを検証し、肝脾腫型と神経型の病態により抗体価に相違があることを証明
- ・研究分担者（北 潔）：

(1) エキノコックス幼虫において NADH-フマル酸還元系が主な呼吸系として機能することを示し、阻害剤キナゾリン系化合物を見出

(2) NADH-フマル酸還元系の複合体 I・II を微量な試料から調製、生化学的解析を確立

IV. 21-22 年度の課題

(1) 赤痢アメーバの遺伝子発現の株間比較、逆遺伝学的手法による病原機構の解明

(2) 赤痢アメーバの感染防御に関与する樹状細胞認識する原虫の PAMPs ならびに受容体を解明、感染防御に不可欠な免疫応答を解明

(3) 熱帯熱マラリア原虫の脂肪酸代謝酵素、ならびに脂質滴構成成分の生化学的解析、トリアシルグリセロール合成酵素を標的とした新規薬剤リードの検索

(4) トキソプラズマの寄生機構の解明のため、感染抵抗性を獲得した変異 CHO 細胞ライブラリーを作製、付着・侵入・宿主細胞の修飾・増殖・脱出等のどこに抵抗性があるか解明、相補により感染耐性責任遺伝子を特定

(5) 知的障害者施設、市中病院 (IMCJ・駒込・医科研等) と協調し、腸管原虫症・蟻虫症のサーベイランス・発生動向調査継続、分離株の確保

(6) 糞線虫・イヌ・ブタ回虫 cDNA ライブラリーから診断用抗原を探索、線虫の遺伝子ノックダウンの手法を確立し、体内移行時特異的に発現している遺伝子の機能を解明

(7) エキノコックス NADH-フマル酸還元系の阻害剤をスクリーニング、複合体 I・II の生化学的解析により宿主哺乳類との相違点を解明、両複合体間の電子伝達を行うロドキソンの生合成系について、モデル系として光合成細菌および回虫を用いて主要経路を解明

(8) 線虫排除の際重要な IL-33 の産生誘導機構において、産生細胞を同定し、誘導刺激の本体を解明、同時に IgE/IgG1 抗体・肥満細胞・好塩基球の関与を検討

(9) イヌ回虫症等幼虫移行症・住血吸虫症・肺吸虫症の血清診断キットの作成・評価、検体の採取・収集の継続

(10) 裂頭条虫ホルモン固定検体、外来性アニサキス類線虫・異型吸虫・横川吸虫の遺伝子鑑別マルチプレックス PCR 法の改良

(11) 本研究で開発・改良されたのキット・検査法について、従来の検査法や臨床所見との相関を確立、新規検査法の位置づけを明示

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 寄生虫検査診断キットの開発・普及

(2) 検査診断キットの供給体制の構築

(3) 検査診断基準のガイドラインの作成

(4) 腸管寄生虫症、アカントアメーバ角膜炎、蟻虫症などの寄生虫症の発生動向の把握

(5) 国内の寄生虫研究グループ・研究者の育成

(6) 国内外の研究グループとの連携の確立

VI. 本研究の成果 (本研究に関連する代表的な英文発表論文のみ、1 研究者 5 編以内)

(野崎 智義)

Sato, D., Yamagata, W., Harada, S., and Nozaki, T. (2008) Kinetic characterization of methionine gamma-lyases from the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* against physiological substrates and trifluoromethionine, a promising lead compound against amoebiasis. *FEBS J.* 275, 548-560.

Sato, D., Karaki, T., Shimizu, A., Kamei, K., Harada, S., and Nozaki, T. (2008) Crystallization and preliminary X-ray analysis of L-methionine γ -lyase 1 from *Entamoeba histolytica*. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 64, 697-699, 2008.

Picazarri, K., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. (2008) Autophagy during proliferation and encystation in the protozoan parasite *Entamoeba invadens*. *Inf. Immunol.* 76, 278-288.

Hussain, S., Ali, V., Jeelani, G., and Nozaki, T. (2008) Isoform-dependent feedback regulation of serine O-acetyltransferase isoenzymes involved in L-cysteine biosynthesis of *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 163, 39-47.

Picazarri, K., Nakada-Tsukui, K., Sato, D., and Nozaki, T. (2009) Analysis of autophagy in the enteric protozoan parasite *Entamoeba*. *Methods Enzymol.* in press.

(濱野 真二郎)

Hamano, S., Becker, S., Asgharpour, A., Ocasio, Y.P.R., Stroup, S.E., McDuffie, M., Houpt, E.: Gender and genetic control of resistance to intestinal amebiasis in inbred mice. *Genes Immun.* 2008; 9: 452-6

Hisaeda, H., Tetsutani, K., Imai, T., Moriya, C., Tu, L., Hamano, S., Duan, X., Chou, B., Ishida, H., Aramaki, A., Shen, J., Ishii, K.J., Coban, C., Akira, S., Takeda, K., Yasutomo, K., Torii, M., Himeno, K.: Malaria Parasites Require TLR9 Signaling for Immune Evasion by Activating Regulatory T Cells. *J. Immunol.* 2008; 180: 2496-2503. (北 潔)

Matsumoto J., Sakamoto K., Shinjyo N., Kido Y., Yamamoto N., Yagi K., Miyoshi H., Nonaka N., Katakura K., Kita K. and Oku Y. Anaerobic NADH-Fumarate Reductase System Is Predominant in the Respiratory Chain of *Echinococcus multilocularis*, Providing a Novel Target for the Chemotherapy of Alveolar Echinococcosis. (2008) *Antimicrob. Agents. Chemother.* 52, 164-170

Iwata F., Shinjyo N., Amino H., Sakamoto K., Islam M. K., Tsuji N. and Kita K. (2008) Change of subunit composition of mitochondrial complex II (Succinate-ubiquinone reductase/Quinol-fumarate reductase) in *Ascaris suum* during the migration in the experimental host. *Parasitol. Int.* 57, 54-61

Hirai M., Arai M., Mori T., Kawai S., Kita K., Kuroiwa T. and Matsuoka H. (2008) Malaria parasites reproduce with the same manner as flowering plants. *Current Biol.* 18, 607-613

Inaoka, D. K., Sakamoto, K., Shimizu, H., Shiba T., Kurisu, G., Nara, T., Aoki, T., Kita, K. and Harada, S. (2008) Structures of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase complexed with substrates and products: Atomic resolution insights into mechanisms of dihydroorotate oxidation and fumarate reduction. *Biochemistry* 47, 10881-10891

Kawahara, K., Mogi, T., Tanaka, Q. T., Hata, M., Miyoshi, H. and Kita K. Mitochondrial Dehydrogenases in the Aerobic

- Respiratory Chain of the Rodent Malaria Parasite *Plasmodium yoelii yoelii*. *J. Biochem.* in press
(丸山 治彦)
- Chiyo Yamauchi-Kawaura, Hitomi Watanabe, Anna Nishimaki, Haruhiko Maruyama, Ayako Yoshida, and Nobuo Ohta (2008) Goblet cell hyperplasia elicited by infection with an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*, is not protective against goblet cell-sensitive *Nippostrongylus brasiliensis* in mice. *Nagoya Medical Journal* 49: 119-129.
- (中西 憲司)
- Andoh, T., Kishi, H., Motoki, K., Nakanishi, K., Kuraishi, Y. and Muraguchi, A. (2008) Protective Effect of IL-18 on Kainate- and IL-1[β]-Induced Cerebellar Ataxia in Mice. *J. Immunol.*, 180, 2322-2328.
- Kosaka, H., Yoshimoto, T., Yoshimoto, T., Fujimoto, J. and Nakanishi, K. (2008) Interferon- γ is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. *Nature Medicine*, 14, 437-441
- 特許名称: Th2 細胞誘導用組成物および Th2 型疾患の治療組成物、ならびにこれらの利用。発明者名: 善本知広、中西憲司 権利者名: 兵庫医科大学 出願番号: 特願 2008-281930 出願年月日: 2008.10.31.
- (小林正規)
- Suzuki, J., Kobayashi, S., Iku, I., Murata, R., Yanagawa, Y. and Takeuchi, T. 2008. Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* infection in female outpatients at a sexually transmitted disease sentinel clinic in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 61(3): 175-178
- Suzuki, J., Kobayashi, S., Murata, R., Tajima, H., Hashizaki, F., Yanagawa, Y. and Takeuchi, T. 2008. A survey of amoebic infections and differentiation of an *Entamoeba histolytica*-like variant (JSK2004) in nonhuman primates by a multiplex polymerase chain reaction. *J Zoo Wildl Med* 39(3): 370-379.
- (井上 幸次)
- Kakimaru-Hasegawa A, Kuo C-H, Komatsu N, Komatsu K, Miyazaki D, & Inoue Y: Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 52:24-31, 2008.
- Higaki S, Inoue Y, Yoshida A, Maeda N, Watanabe H, & Shimomura Y: Case of bilateral multiple herpetic epithelial keratitis manifested as dendriform epithelial edema during primary Kaposi's varicelliform eruption. *Jpn J Ophthalmol* 52:127-129, 2008.
- Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A, Nagata Y, Hasegawa J, & Inoue Y: Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology* 115:988-992, 2008.
- Komatsu K, Miyazaki D, Morohoshi K, Kuo C-H, Kakimaru-Hasegawa A, Komatsu N, Namba S, Haino M, Matsushima K, & Inoue Y: Pathogenesis of herpetic stromal keratitis in CCR5- and/or CXCR3-deficient mice. *Curr Eye Res* 33: 739-746, 2008
- (大前 比呂思)
- Saito-Nakano Y, Tanabe K, Kamei K, Iwagami M, Komaki-Yasuda K, Kawazu S, Ohmae H, Endo T. 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
- (朝日 博子)
- Asahi, Hiroko, *Plasmodium falciparum*: Chemically defined medium for continuous intraerythrocytic growth using lipids and recombinant albumin. *Experimental Parasitology*, in press.
- Izumiyama, Shinji, Omura, Mako, Takasaki, Tomohiko, Ohmae, Hiroshi, Asahi, Hiroko, *Plasmodium falciparum*: Development and validation of a measure of intraerythrocytic growth using SYBR Green I in a flow cytometer. *Experimental Parasitology*, in press.
- (山崎 浩)
- Sakai, H., Otsubo, S., Nakao, M., Yamasaki, H., Kagei, N., Iizuka, H. Multiple papules and nodules on the face and neck caused by the larvae of an unknown nematode: a non-creeping type eruption. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58, 668-670, 2008
- Yamasaki, H., Nakao, M., Nakaya, K., Schantz, PM., Ito, A. Genetic analysis of *Echinococcus multilocularis* originating from a patient with alveolar echinococcosis occurring in Minnesota in 1977. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 79, 245-247, 2008
- Nkouawa, A., Okamoto, M., Mabou, KA., Edinga, E., Yamasaki, H., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Blair, D., Agatsuma, T., Nyong, P., Shibahara, T., Moyou-Somo, R., Ito, A. Paragonimiasis in Cameroon: molecular identification, serodiagnosis and clinical manifestations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008 (in press).
- (杉山 広)
- Singh, T.S., Sugiyama, H., Umehara A., Hiese, S., Khalo, K. *Paragonimus heterotremus* infection in Nagaland: a new focus of paragonimiasis in India. *Indiana Journal of Medical Microbiology* 27, in press, 2009.
- Umehara, A., Kawakami, Y., Araki, J., Uchida, A., Sugiyama H. Molecular analysis of Japanese *Anisakis simplex* worms. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 38 (Suppl. 1), 26-31, 2008.
- Sugiyama, H., Morishima, Y., Binchai, S., Rangsiruji, A. Molecular discrimination between *Paragonimus heterotremus* and two forms of *P. westermani* occurring in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 38 (Suppl. 1), 32-36, 2008.
- (森嶋 康之)
- Yu SH, Wang H, Wu XH, Ma X, Liu PY, Liu YF, Zhao YM, Morishima Y & Kawanaka M. Cystic and alveolar echinococcosis: an epidemiological survey in a Tibetan population in southeast Qinghai, China. *Jpn J Infect Dis* 2008: 61, 242-246.

病原・防御機構の分子基盤の構築

寄生虫側病原機構の解明

赤痢アメーバ病原機構

- ・赤痢アメーバ臨床分離株のSTR遺伝子タイピング終了(野崎)
- ・赤痢アメーバ発現解析アレイの作成終了(野崎)

線虫の病原機構

- ・ベネズエラ糞線虫感染幼虫のcDNAを分析し、皮膚侵入時に機能するマトリックスメタロプロテアーゼを同定(丸山)

エキノコックスの呼吸鎖の機能解析

- ・エキノコックス幼虫においてNADH-フマル酸還元系が主な呼吸系として機能することを示し、阻害剤キナゾリン系化合物を見出(北)
- ・NADH-フマル酸還元系の複合体I・IIを微量な試料から調製、生化学的解析を確立(北)

宿主側防御機構の解明

赤痢アメーバ症感染防御機構

- ・宿主の赤痢アメーバ認識にMyD88依存性シグナル伝達経路の重要性を証明(濱野)

糞線虫感染防御機構

- ・IL-33シグナルがST2/MyD88依存的で、IL-13産生を介して杯細胞からのムチン産生を誘導することを解明
- ・IL-33がT/B細胞非依存的にIL-13・杯細胞を誘導し、排虫されることを解明(中西)

検査法・診断法の確立

血清診断法・キットの確立

幼虫移行症

- ・イヌ回虫症の有用抗原の同定(山崎)
- ・イヌ回虫症のイムノクロマト法診断キットの作成(山崎)

肺吸虫症

- ・既存の海外の血清診断キットの評価(杉山)

日本住血吸虫症

- ・感染者の尿・血清中の各種抗体の陽性率・治療後消長等を解析(朝日)
- ・tegument由来組換え抗原に対する尿・血清中の特異抗体の検出(朝日)
- ・日本住血吸虫症のELISA抗体価と糞便中虫卵数の数との間には相関のないことを検証(大前)
- ・肝脾腫型と神経型の病態の相違により抗体価に相違(大前)

ジアルジア症

- ・ラテックス凝集反応の簡易診断キット開発の準備(八木田)

寄生虫種同定・鑑別法の確立

裂頭条虫症

- ・6種類の裂頭条虫のミトコンドリアDNAを決定(山崎)

アニサキス症

- ・マルチプレックスPCRによる国産魚由来アニサキス迅速鑑別法を確立(杉山)

異型吸虫症

- ・本邦産Matagonimus属3種を鑑別するマルチプレックスPCR法を開発(森嶋)

住血吸虫症

- ・ヒトに寄生する住血吸虫4種類を鑑別できるPCR法を確立(千種)

赤痢アメーバ症・ジアルジア症

- ・赤痢アメーバ・ジアルジアの遺伝子型別法を確立(野崎・八木田)

アカントアメーバ角膜炎

- ・アカントアメーバのミトコンドリア遺伝子型別法を確立(八木田)

寄生虫症発生動向の調査

赤痢アメーバ症

- ・知的障害者施設の追跡調査により、再感染を確認、分離株を確保(小林)

アカントアメーバ角膜炎

- ・全国9カ所の拠点施設を設定、監視システムを構築終了(井上)
- ・アカントアメーバ角膜炎のアンケート調査開始(井上)

幼虫移行症・肺吸虫

- ・依頼検体を調査し、内臓幼虫移行症と肺吸虫症の国内における発生動向を分析(丸山)

○研究代表者の研究概要等

・過去に所属した研究機関の履歴

S62-H11 慶応大学助手、H11-H16 国立感染症研究所寄生物動物部室長、H17-H20.6、群馬大学国際寄生虫病生態学教授、H20.7より現職。留学歴：H1-7NIAID, NIH 並びに Rockefeller U。H11-現在、大阪バイオサイエンス研究所特別研究員；H11-現在、慶応大学非常勤講師；H13-現在、薬事・食品衛生審議会専門委員、H13-17、科学技術振興事業団さきがけ 21(PRESTO)「生体と制御」領域研究員；H18-現在、日本寄生虫学会学術担当理事；H19-現在、日米医学協力研究会・寄生虫疾患専門部会パネルメンバー。

・主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）

竹内勤・曾我朋義（慶応大学）、原田繁春（京都工繊大）、柴田哲男（名古屋工大）、James A. Dvorak (NIH)、George A. M. Cross (Rockefeller U)、William A. Petri Jr. (U Virginia)、Sandipan Ganguly (NICED, Kolkata)。

・主な研究課題

赤痢アメーバの病原機構の解明、原虫特異的含硫アミノ酸代謝解明と創薬。

・これまでの研究実績

査読のある英文論文数(75、うち総説 6)；受賞数(3)；特許数(3)；寄与した指針ガイドライン等(2)；以下リスト過去3年分のみ

- Sato, D., Yamagata, W., Harada, S., and Nozaki, T. (2008) Kinetic characterization of methionine gamma-lyases from the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* against physiological substrates and trifluoromethionine, a promising lead compound against amoebiasis. *FEBS J.* 275, 548-560.
- Sato, D., Karaki, T., Shimizu, A., Kamei, K., Harada, S., and Nozaki, T. (2008) Crystallization and preliminary X-ray analysis of L-methionine γ -lyase I from *Entamoeba histolytica*. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 64, 697-699, 2008.
- Picazarrí, K., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. (2008) Autophagy during proliferation and encystation in the protozoan parasite *Entamoeba invadens*. *Inf. Immun.* 76, 278-288.
- Ebert, F., Bachmann, A., Nakada-Tsukui, K., Hennings, I., Drescher, B., Nozaki, T., Tannich, E., and Bruchhaus, I. (2008) An *Entamoeba* cysteine peptidase specifically expressed during encystation. *Parasitol. Int.* 57, 521-524.
- Hussain, S., Ali, V., Jeelani, G., and Nozaki, T. (2008) Isoform-dependent feedback regulation of serine O-acetyltransferase isoenzymes involved in L-cysteine biosynthesis of *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 163, 39-47.
- Picazarrí, K., Nakada-Tsukui, K., Sato, D., and Nozaki, T. (2009) Analysis of autophagy in the enteric protozoan parasite *Entamoeba*. *Methods Enzymol.* in press.
- Wong, E., Okhonin, V., Berezovski, M., Nozaki, T., Alexandrov, K., and Krylov, S. (2008) "Inject-mix-react-separate-and-quantitate" method for high-throughput screening of enzyme inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* 130, 11862-11863.
- Clark, C. G., Cecilia, U., Alsmark, M., Hofer, M., Saito-Nakano, Y., Ali, V., Marion, S., Weber, C., Mukherjee, C., Bruchhaus, I., Tannich, E., Leippe, M., Sicheritz-Ponten, T., Foster, P. G., Samuelson, J., Noel, C. J., Hirt, R. P., Embley, T. M., Gilchrist, C. A., Mann, B. J., Singh, U., Ackers, J. P., Bhattacharya, S., Bhattacharya, A., Lohia, A., Guillen, N., Duchene, M., Nozaki, T., and Hall, N. (2007) Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv. Parasitol.* 65, 51-190.
- Mitra, B. N., Saito-Nakano, Y., Nakada-Tsukui, K., Sato, D., and Nozaki, T. (2007) Rab11B small GTPase regulates secretion of cysteine proteases in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Cell. Microbiol.* 9, 2112-2125.
- Saito-Nakano, Y., Mitra, B. N., Nakada-Tsukui, K., Sato, D., and Nozaki, T. (2007) Two Rab7 isoforms, EhRab7A and EhRab7B, play distinct roles in biogenesis of lysosomes and phagosomes in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Cell. Microbiol.* 9, 1796-1808.
- Ali, V. and Nozaki, T. (2007) Current therapeutics, their problems, and sulfur-containing amino acid metabolism as a novel target against infections by "amitochondriate" protozoan parasites. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 164-187.
- Sato, D., Yamagata, W., Kamei, K., Nozaki, T., and Harada, S. (2006) Expression, purification, and crystallization of L-methionine γ -lyase 2 from *Entamoeba histolytica*. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 62, 1034-1036.
- Sato, D., Nakada-Tsukui, K., Okada, M., and Nozaki, T. (2006) Two cysteine protease inhibitors, EhICP1 and 2, localized in distinct compartments, negatively regulate secretion in *Entamoeba histolytica*. *FEBS Lett.* 580, 5306-5312.
- Razmjou, E., Haghghi, A., Rezaian, M., Kobayashi, S., and Nozaki, T. (2006) Genetic diversity of glucose phosphate isomerase from *Entamoeba histolytica*. *Parasitol. Int.* 55, 307-311.
- Mitra, B. N., Kobayashi, S., Saito-Nakano, Y., and Nozaki, T. (2006) *Entamoeba histolytica*: Differences in phagosome acidification and degradation between attenuated and virulent strains. *Exp. Parasitol.* 114, 57-61.
- Gilchrist, C. A., Hout, E., Trapaidze, N., Fei, Z., Crasta, O., Asgharpour, A., Evans, C., Martino-Catt, S., Baba, D. J., Stroup, S., Hamano, S., Ehrenkauf, G., Okada, M., Singh, U., Nozaki, T., Mann, B. J., Petri, Jr., W. (2006) Impact of intestinal colonization and invasion on the *Entamoeba histolytica* transcriptome. *Mol. Biochem. Parasitol.* 147, 163-176.
- Nozaki, T. and Nakada-Tsukui, K. (2006) Membrane trafficking as a virulence mechanism of the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. (review) *Parasitol. Res.* 98, 179-183.
- Okada, M. and Nozaki, T. (2006) New insights into molecular mechanisms of phagocytosis in *Entamoeba histolytica* by proteomic analysis. (review) *Arch. Med. Res.* 37, 244-252.
- Nozaki, T., Kobayashi, S., Takeuchi, T., and Haghghi, A. (2006) Diversity of clinical isolates of *Entamoeba histolytica* in Japan. (review) *Arch. Med. Res.* 37, 277-279.
- Makioka, A., Kumagai, M., Takeuchi, T., and Nozaki, T. (2006) Characterization of protein geranylgeranyltransferase I from the enteric protist *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 145, 216-225.
- Okada, M., Huston, C. D., Oue, M., Mann, B. J., Petri, Jr., W. A., Kita, K., and Nozaki, T. (2006) Kinetics and strain variation of phagosome proteins of *Entamoeba histolytica* by proteomic analysis. *Mol. Biochem. Parasitol.* 145, 171-183.
- Ali, V. and Nozaki, T. (2006) Biochemical and functional characterization of phosphoserine aminotransferase from *Entamoeba histolytica*, which possesses both phosphorylated and non-phosphorylated serine metabolic pathways. *Mol. Biochem. Parasitol.* 145, 71-83.

平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：感染症情報国民コールセンター設置と実施に関する研究

課題番号：H20-新興-一般-017

研究代表者：菅又昌実

I. 研究の意義

- (1) 医学専門領域とマスコミによる感染症情報提供の中間に位置する適正な情報提供システムの構築。
- (2) 国民レベルのニーズに応える相談体制の構築と運用による流行時の国民の適正な行動の促進。
- (3) パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的活動の根幹としての機能。
- (4) コールセンター機能の標準化による国・自治体間の情報共有格差の是正。
- (5) 新興再興感染症の総合的相談体制の構築と運用による持続的な危機管理体制としての機能。

II. 研究の目的、期待される成果

目的

- (1) 様々な通信媒体による適正な感染症情報を国民に提供すること。
- (2) そのための標準化相談対応マニュアルを作成すること。
- (3) コールセンター構築・改良を目指す自治体における相談体制の標準化を促進すること。
- (4) 実用的運用開始を 10 年度として体制構築を行う。

成果

- (5) 新型インフルエンザ対応マニュアル(発熱等の臨床症状を含む相談マニュアル)作成。
- (6) 新型インフルエンザ対応マニュアル(コールセンター構築・改良を目指したマニュアル)作成。
- (7) 危機管理上優先度の高い新興再興感染症対応相談マニュアル作成。
- (8) 標準化マニュアルを基幹とした相談体制の国と自治体による擦り合わせと相互ネットワーク構築と情報の共有と活用。
- (9) パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的活動の根幹としての機能。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(菅又昌実)

- (1) 感染症コールセンター構築の国際状況についての予備調査実施(WHO 本部、及びヨーロッパ)、及び情報交換を可能とする人員を確保した。
- (2) 感染症コールセンター構築の国内状況についてのインターネットによる調査を実施した。
- (3) コールセンターのシミュレーションを行うための IT 機器の整備を実施(高機能・軽量・移動・情報セキュリティを考慮)した。
- (4) 相談内容に対する記録・応答・解析を行うソフトウェア設計に着手し進行中である。
- (5) 情報提供のためのホームページ設計に着手し進行中である。
- (6) コールセンターの活動に伴う法的危険性(訴訟確率等)についての情報収集解析に着手し進行中である。

・分担研究者(清水一史)

- (1) コールセンター運用のための基幹要員、及び窓口対応要員の育成に着手し進行中である。
- (2) コールセンター構築・改良のための全都道府県・政令指定都市・東京都・特別区の新型インフルエンザ対応状況の調査を実施した。

・分担研究者(小船富美夫)

- (1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(臨床症状を含む)を作成した。
- (2) 狂犬病・麻疹・結核・マラリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手し進行中である。

・分担研究者(吉澤重克)

- (1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(臨床症状を含む)を作成した。
- (2) 狂犬病・麻疹・結核・マラリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手し進行中である。

IV. 21～22年度の課題

- (1) コールセンター相談業務(回答・記録・整理等)のためのソフトウェアの設計
- (2) 新興・再興感染症の感染症標準マニュアルの作成
- (3) コールセンター構築・改良マニュアルの作成
- (4) コールセンター業務の関係者間における試行
- (5) コールセンター運用基幹要員、及び窓口対応要員の養成
- (6) コールセンター感染症情報提供のためのホームページ設計と関係者間における試行
- (7) コールセンター業務上の情報危機管理体制整備
- (8) コールセンター業務上発生が予想される情報保護と開示等に関連する法的問題に対する対処の検討
- (9) 地方自治体におけるコールセンターの聞き取りと視察による実態調査
- (10) 先進諸国におけるコールセンターの聞き取りと視察による実態調査
- (11) 上記調査結果を反映させたマニュアルの改良

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 新型インフルエンザについての標準回答マニュアルに基づく国民への対応体制の提供
- (2) 新型インフルエンザについての地方自治体の対応体制の標準化モデルの提供
- (3) 感染症危機管理上優先される新興・再興感染症の標準回答マニュアルに基づく情報提供
- (4) (1)から(3)をベースにした感染症情報国民コールセンターの運用

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(菅又昌実)

- (1) WHO 報告書
- (2) 新型インフルエンザコールセンター構築・改良マニュアル

分担研究者(清水一史)

- (1) 新型インフルエンザコールセンター構築・改良マニュアル

分担研究者(小船富美夫)

- (1) ヒトインフルエンザ相談マニュアル
- (2) 新型インフルエンザ相談マニュアル

分担研究者(吉澤重克)

- (1) ヒトインフルエンザ相談マニュアル
- (2) 新型インフルエンザ相談マニュアル

VII. III(1年間の研究成果)の概要図等

(流れ図)

研究目的:新興・再興感染症に対する国民レベルのニーズについて、適正な情報を様々な通信媒体を通じ提供する機能を有する感染症情報国民コールセンターのシステムを構築し、具体的に稼働させる。



- 方法:①:相談業務のためのコンピュータープログラム設計
 ②:危機管理上の優先度に基づく感染症相談マニュアルの作成
 ③:PCネットワークによる相談の試行開始
 ④:コールセンターのホームページ作成
 ⑤:コールセンター運用のための基幹要員及び窓口要員の育成
 ⑥:コールセンターの情報提供に関わる法的責任範囲の検討



研究成果:

研究代表者(菅又昌実)

- (1) 感染症コールセンター構築の国際状況についての予備調査実施(WHO 本部、及びヨーロッパ)、及び情報交換を可能とする人員を確保した。
- (2) 感染症コールセンター構築の国内状況についてのネットによる調査実施
- (3) コールセンターのシミュレーションを行うための IT 機器の整備を実施(高性能・軽量・移動・情報セキュリティを考慮)。
- (4) 相談内容に対する記録・応答・解析を行うソフトプログラム設計に着手進行中。
- (5) 情報提供のためのホームページ設計に着手進行中。
- (6) コールセンターの活動に伴う法的危険性(訴訟確率等)についての情報収集解析に着手進行中。

・分担研究者(清水一史)

- (1) コールセンター運用のための基幹要員、及び窓口対応要員の育成に着手進行中。
- (2) コールセンター構築・改良のための全都道府県・政令指定都市・東京都・特別区の新型インフルエンザ対応状況の調査を実施した。

・分担研究者(小船富美夫)

- (1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(臨床症状を含む)を作成した。
- (2) 狂犬病・麻疹・結核・マラリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手進行中。

・分担研究者(吉澤重克)

- (1) 新型インフルエンザ対応マニュアル(臨床症状を含む)を作成した。
- (2) 狂犬病・麻疹・結核・マラリア等感染症危機管理上優先度の高い感染症について対応マニュアルの作成に着手進行中。



期待される効果:

本研究により運用を目指すコールセンターは、標準化マニュアルに基づき統一した対応を行うことから、流行が予測される様々な感染症に対する国民の意識レベルの向上とそれに基づく適切な行動を促進し、感染症流行の予防や発生の最小化に大きく寄与する。

○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

昭和50年4月～平成4年3月	帝京大学医学部衛生学教室
昭和63年7月～平成2年8月	NIH, Rocky Mt. Lab., Montana USA(不顕性ウイルス感染症部門)
平成3年7月～平成6年7月	東京都神経科学総合研究所(ウイルス学免疫学部門)
平成6年9月～現在	NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会
平成3年7月～平成6年7月	東京都立短期大学健康栄養学科衛生学・公衆衛生学教室
平成17年4月～現在	公立大学法人首都大学東京人間健康科学研究科衛生学公衆衛生学教室

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 大谷明(元国立感染症研究所所長)
- ・ 北村敬(元国立感染症研究所腸内ウイルス部長)
- ・ 甲野禮作(元国立感染症研究所腸内ウイルス部長)
- ・ 三浦悌二(元帝京大学教授)
- ・ 保井孝太郎(元東京都神経科学総合研究所副所長)
- ・ D. Carleton Gajdusek (NIH, Bethesda, Director)
- ・ Bruce Chezebro (NIH, Rocky Mt. Lab., Director)
- ・ Donald L. Lodmell (NIH, Rocky Mt. Lab. Laboratory Chief)

・主な研究課題

- ・ 日本脳炎の胎児期感染と生後の感染抵抗性に関する疫学的、実験的研究
- ・ パキスタンにおけるウエストナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの侵淫状況に関する血清疫学的研究
- ・ 狂犬病ウイルス強毒株感染による後肢麻痺発生の免疫学的機序に関する実験的研究
- ・ 旧ソ連邦諸国における感染症の疫学的・予防医学的研究
- ・ 大規模災害発生後の感染症発生のメカニズムと予防、及び発生最小化に関する研究

・これまでの研究実績

- 菅又昌実(分担) 事故・災害時のバイオセーフティー バイオセーフティー事典 2008
- 菅又昌実 監修 DVD 阪神淡路 2008
- 菅又昌実 災害時における保健・医療活動について 東京都神経難病医療ネットワーク事業 平成18年度報告書 41-65 2008
- 菅又昌実他 大規模自然災害時における衛生水準の低下と二次災害としての感染症発生について—特に飲料水の安全性確保維持の重要性について 都市科学研究 2007 1: 63-70
- 菅又昌実他 大規模災害を想定した東京都の病院、医科学系研究施設における感染性微生物の封じ込め状況調査 都市科学研究 2007 1: 41-51
- 菅又昌実 災害時に必要な医療支援とは—災害時の感染予防の立場から—日本保健科学学会誌 2006 (9)3: 145-154
- 菅又昌実 衛生学から見た旅行医学の現状 クリネス 2005 14: 1-6
- 菅又昌実他 健康と環境の科学—人類の明るい未来を目指して 南山堂 2003 総ページ数203
- 菅又昌実 世界の狂犬病発生状況を知る—情報源としてのオンラインソースRABNETの有効性—日本獣医師会誌 2001 54: 580-585
- 菅又昌実 エマージング・リエマージングウイルス感染症としての世界の狂犬病 日本獣医師会誌 1998 51: 121-126
- Sugamata M. Paralysis of street rabies virus-infected mice is dependent on T lymphocytes J. Virology 1992 66:1252-1260
- Sugamata M. Detection of anti-rabies virus cytotoxic T lymphocytes in mice of four district H-2 haplotypes using target cells persistently infected with ERA rabies virus J. Virological Methods 1990 29:1-12
- 菅又昌実他 新編衛生学実習—流行予測 南山堂 1991 196-242
- Sugamata M. etc Seroepidemiological study of infection with West Nile virus in Karachi, Pakistan, in 1983 and 1985 J. Medical Virology 26:243-2247, 1998

平成20年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題： 予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究

課題番号： H20-新興一般-018

研究代表者： 多屋馨子

I. 研究の意義

- (1) 定期接種後に発生した健康被害で救済を求める場合、市町村、保健所、都道府県を經由して厚生労働省に申請がなされるが、紙媒体で行われているため、審議に多大な時間と労力が必要である。
- (2) 予防接種後副反応報告は、接種医・主治医・被接種者から市町村、保健所、都道府県を經由して厚生労働省に送付されるが、紙媒体で行われているために、集計や解析に多大な時間と労力が必要である。
- (3) 上記(1)と(2)が機能的に連携していない。
- (4) 自治体において、申請書・報告書は電子化されておらず、解析可能な形で蓄積が行われていない。
- (5) ワクチン接種後副反応とワクチンの品質管理試験(国家検定)成績あるいはワクチン成分との関連性は多くの場合不明である。
- (6) 国内外において、どのような予防接種後副反応報告があるか、継続的な監視システムや情報提供が不十分であり、マスコミによる報道に大きく影響を受けている。
- (7) 海外での予防接種後健康被害救済と副反応報告のシステムに関する知見が少ない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 安全な予防接種の実施と適正かつ迅速な救済認定ならびに情報提供ができるよう、「予防接種後健康被害解析システム」を構築する。
- (2) 健康被害救済申請と副反応報告書が連携したシステムにすることで、自治体の作業の効率化が可能となり、複数年度での解析や迅速かつ質の高い解析と情報提供が可能となる。
- (3) 各自治体にとっても有効なシステムとなるよう、自治体から厚生労働省に報告されるまでの流れを確認し、自治体毎に情報の蓄積が可能なシステムに構築する。
- (4) 国内外の予防接種副反応情報を収集し、海外での健康被害救済システムを調査研究することにより、長所をわが国に取り入れ、国内の現状に即したシステムを構築する。
- (5) 予防接種後副反応とワクチンの品質管理試験成績あるいはワクチン成分との関連性を調査することで、副反応の発生に関連するワクチン側のリスク因子が明らかになることが期待される。
- (6) 継続可能なシステムに構築することで、迅速かつ効率的な副反応救済制度の確立と、日本版VAERS(Vaccine adverse events reporting system)の構築をめざし、定期的で迅速な国民への情報提供を目的とする。

III. 1年間の研究成果

- ・研究代表者(多屋馨子)
 - (1) 研究分担者の研究内容に基づき、厚生労働省、委託機関とともに、「予防接種後健康被害解析システム」の概要を構築した(今年度内に完成の予定)。
 - (2) 健康被害救済認定委員会並びに予防接種後副反応報告委員として、委員会との連携を行った。
- ・研究分担者(岡部信彦)
 - (1) 海外の予防接種に関する政策、研究に関して、国際会議に出席して最新の情報を収集した。
 - (2) 健康被害救済認定委員会委員長、予防接種後副反応報告委員として、本研究班の研究について助言・指導を行った。
- ・研究分担者(安井良則)
 - (1) 予防接種後副反応報告及び健康被害救済制度申請の流れについて自治体での調査を実施し、両報告共に例外なく市町村、保健所、県(または府)を経て厚生労働省に報告されていることが判明した。
 - (2) 各自治体で導入可能な形での「予防接種後健康被害解析システム」の開発に貢献した。
- ・研究分担者(砂川富正)
 - (1) 海外での予防接種後健康被害救済システムについて、文献上の情報などを収集・整理した。
 - (2) 今年度内に出張して、欧州疾病管理センターや世界保健機関などで情報収集を行う予定である。