

200904009A

厚生労働科学研究費補助金

(地球規模保健課題推進研究事業 (国際医学協力研究事業))

「急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、
感染予防・制御に関する研究」

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森島 恒雄

平成22(2010)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

(地球規模保健課題推進研究事業 (国際医学協力研究事業))

「急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、
感染予防・制御に関する研究」

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森島 恒雄

平成22(2010)年 5 月

目 次

I 総括研究報告

急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、感染予防・制御に関する研究

森島 恒雄 ----- 1

II 分担研究報告

1. 小児新型インフルエンザの臨床像

森島 恒雄 ----- 21

2. 日本人小児に発症した新型インフルエンザ関連脳症の臨床的特徴

堤 裕幸 ----- 27

3. 2008-09 インフルエンザシーズンにおける季節性および新型インフルエンザのウイルス学的解析

田代 真人 ----- 33

4. 新型インフルエンザ発生予測と感染制御法の検討

河岡 義裕 ----- 42

5. インフルエンザウイルス A(H1N1) pdm の動物モデルでの病態解析に関する研究

長谷川 秀樹 ----- 44

6. タイ国の成人におけるパンデミックインフルエンザ関連市中肺炎 24 症例の臨床検討

大石 和徳 ----- 47

7. 本邦におけるオセルタミビル耐性株頻度と、オセルタミビル耐性株に対するオセルタミビルの臨床効果

鈴木 宏 ----- 52

8. ジオデモグラフィックスを用いたインフルエンザ地域流行の特徴分析

齋藤 玲子 ----- 58

9. Programme of Excellence in Influenza-Phase II (2006-2010) 動物インフルエンザのサーベイランスと感染制御体制の検討 喜田 宏	-----	64
10. 東南アジアにおけるインフルエンザ感染疫学 新型インフルエンザ対策 「熱帯におけるライノウイルスの疫学」 押谷 仁	-----	68
11. 百日咳流行株における定着因子 P r n の欠損とその欠損機構に関する研究 荒川 宜親	-----	71
12. Nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> が産生したバイオフィルムに対する 抗生物質の抑制効果に関する基礎的検討 渡邊 浩	-----	76
13. 中耳炎の病因微生物と免疫応答の解析 山中 昇	-----	79
14. R S V 感染気道上皮細胞における <i>Haemophilus influenzae</i> 付着の制御に 関する検討 石和田稔彦	-----	88
15. Respiratory syncytial virus (RSV) F, G タンパクを発現する組換え麻疹ワクチン AIK-C 株の免疫原性 中山 哲夫	-----	90
III 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	93
IV 研究成果の刊行物・別刷	-----	95

I 総括研究報告

総括研究報告書

急性呼吸器感染症の感染メカニズムと疫学、感染予防・制御に関する研究

研究代表者 森島恒雄（岡山大学大学院小児医科学 教授）

研究要旨

日米および特に東南アジアの急性呼吸器感染症（以下 ARI）について、細菌性とウイルス性 ARI 病因微生物の関与を基礎と臨床面から検討し、予防・制御法への科学的根拠を明らかにすることを目的とした。本研究は日米医学協力の ARI 部会活動とリンクして、情報を共有しながら、対策を検討した。ウイルス及び細菌 ARI 感染症の研究は、以下の 5 項目を共通の key words として設定し、研究を進めた。

①疫学・臨床像、②Pathogenesis、③変異と薬剤耐性、④Co-infection、⑤ワクチンによる予防。

特に、平成 21 年度は、世界的に大きな問題となった新型インフルエンザ AH1N1pdm（以下新型インフルエンザ）のパンデミックについて、上記の①～⑤について、検討を進めた。その他、現在でも拡大が続く H5N1 鳥インフルエンザや重要な病原体である RS ウイルス、インフルエンザ菌、百日咳菌などについても前述の key words について研究を進め、ARI の疫学・臨床像・診断・治療・病態・予防について研究を進めた。

①疫学・臨床像：A. 新型インフルエンザ；小児で多数（推定 1 万人）の肺炎入院があり、著明な呼吸障害・低酸素血症を示した。脳症発症は 200 例を超え、罹患年齢は高かった。B. 鳥インフルエンザ；H5N1 の 2 つの分離株は近年野生水禽からの非病原性のウイルスと遺伝的及び抗原的に類似していた。C. 疫学；フィリピンで、重症肺炎患者からライノウイルス A,B,C 型を分離・解析し、地域において複数の異なるウイルスの流行が推定された。D. インフルエンザの伝播；A、B 型インフルエンザともに、小児のいる若い家族が多い地域で発生が多く、農村部の高齢化した地域で少なかった。

②Pathogenesis：A. 免疫系への関与；インフルエンザウイルスの感染により RSK2 は活性化し、ウイルスの複製を抑制する可能性が示唆された。B. 病原性；フェレットに新型インフルエンザを経鼻感染させ、体重減少と気道症状及び下痢を認めた。気管支周囲でのリンパ球を中心とする炎症細胞浸潤が認められたが、肺病変部の血管周囲に好酸球性の炎症も認められた。

③変異と薬剤耐性：A. 新型インフルエンザ；季節性ウイルスは、例年並みの抗原変異、遺伝子変異が起こっていたが、新型ウイルスは、均一の性状を保っていた。一方、2008-09 年は A ソ連型の 100% が NA 蛋白 274 位 His→Tyr 変異オセルタミビル耐性で、臨床的に解熱効果は遷延した。C. 百日咳菌；Prn 欠損株で 2 種の重要な欠損機構が判明。D. インフルエンザ菌；抗菌薬治療非改善例からの分離菌では、有意に高いバイオフィーム形成能を認めた。一方、IPM 単独に比べ、CAM-IPM、LVFX-IPM の併用において、より強いバイオフィーム抑制効果が認められた。

④Co-infection：A. 新型インフルエンザにおける二次感染；タイでの成人新型インフルエンザ肺炎(24 例)では、細菌感染の合併はまれであった。ARDS 9 例、5 例が死亡。死亡例は人工呼吸器関連肺炎を合併した。B. RS ウイルスとインフルエンザ菌との相互作用；in vitro で、RSV 先行感染で、NTHi の付着は亢進したが、DSCG の添加により、この付着亢進は抑制された。

⑤ワクチンによる予防：RSV ワクチン作成の試み；G 蛋白および F 蛋白遺伝子挿入ワクチンともに RSV 中和抗体は誘導されたが F 蛋白挿入ワクチンの方が高い抗体産生誘導を示した。

以上、ARI について、ウイルス学・細菌学両面の研究の結果、多くの重要な成果を得た。

研究組織

研究分担者

鈴木宏（新潟大学教育研究院）
荒川宣親（国立感染症研究所）
河岡義裕（東京大学医科学研究所）
田代真人（国立感染症研究所）
山中昇（和歌山県立医科大学）
大石和徳（大阪大学微生物研究所）
押谷仁（東北大学大学院）
長谷川秀樹（国立感染症研究所）
喜田宏（北海道大学大学院）
中山哲夫（北里生命学研究所）
渡邊浩（久留米大学医学部）
石和田稔彦（千葉大学医学部附属病院）
齋藤玲子（新潟大学教育研究院）
堤裕幸（札幌医科大学医学部）

A. 研究目的

日米および特に東南アジアの急性呼吸器感染症（以下ARI）について、細菌性とウイルス性ARI病因微生物の関与を基礎と臨床面から検討し、予防・制御法への科学的根拠を与えることを目的とする。担当者の多くは海外での研究やCDC・WHOとの連携した仕事に携わった経験を有する特色を持つ。本研究は日米医学協力のARI部会活動とリンクして、情報を共有しながら、対策を検討する。ウイルス及び細菌ARI感染症の研究は、以下の5項目を共通のkey wordsとして設定した。①疫学・臨床像、②Pathogenesis、③変異と薬剤耐性、④Co-infection、⑤ワクチンによる予防。とくに、平成21年度は、世界的に大きな問題となった新型インフルエンザAH1N1pdm（以下新型インフルエンザ）のパンデミックについて、前述のkey wordに基づいて、検討を進めた。

B. 研究方法

①疫学(分子疫学を含む)・臨床像

●【森島、堤】

新型インフルエンザの小児における臨床像について調査を行った。堤は、北海道地区における新型インフルエンザ脳症の臨床像について、森島は、日本小児科学会新型インフルエンザ対策室への症例報告(新型インフルエンザ脳症、ARDSを含む重症肺炎、その他の重症例)及び厚生労働省研究班へ報告された新型インフルエンザ脳症について解析し、季節性脳症などと病態について比較した。また、各治療法の効果や予後のについてもまとめた。

●【喜田】

鳥インフルエンザのサーベイランスは、ヒトの新型ウイルスの出現予測のためにも有益な情報が得られる。分離されたウイルスの遺伝子、抗原性及び動物に対する病原性を明らかにし、インフルエンザの予防、診断及び治療に役立てることを目的として、2009年は日本、モンゴル、ベトナム、香港において採取された渡り鴨、白鳥及び家禽の材料4,674検体から合計82株のインフルエンザAウイルスを分離同定した。

●【押谷】

フィリピンにおける重症肺炎の病因を検討した。特に、今年度は近年注目されているライノウイルスについてA型、B型、C型それぞれの関与について検討した。

●【齋藤】

インフルエンザがコミュニティでどのような地域に流行するのか明らかでない。今回、日本のある都市のインフルエンザの全数把握調査と、ジオデモグラフィックによる大字のレベルの小地域分析を行った。

②Pathogenesis

●【河岡】

インフルエンザウイルスの増殖とそれを制御する宿主タンパク質のメカニズムを明らかにするため、発現クローニング法を開発し、ウイルス複製を制御する宿主タンパク質を検索した。

●【長谷川】

新型インフルエンザウイルス A/(H1N1) pdmによるフェレットを用いた動物実験モデルを作成した。

③変異と薬剤耐性

●【田代】

国内外で分離された季節性インフルエンザおよび新型 H5N12009 インフルエンザのウイルスについて、流行状況、抗原性の特徴、遺伝子塩基配列、病原性等の生物学的性状、抗ウイルス剤感受性などをモニターし、流行予測、ワクチン株の選定、抗ウイルス剤の使用方針、新型インフルエンザへの対応など、インフルエンザ対策への基本データを作成した。

●【鈴木】

2008年、ヨーロッパを中心にオセルタミビル耐性インフルエンザ A/H1N1 株が大流行を起こした。我々は、2008-09年に本邦多施設(北海道、新潟、群馬、京都、兵庫、鳥取、長崎)で採取されたインフルエンザ株をもとに、インフルエンザ H1N1 中のオセルタミビル耐性頻度を調査した。

●【荒川】

百日咳流行株には遺伝的な変化が認められており、わが国では定着因子 Prn を欠損する流行株の存在が確認されている。本研究では、わが国で臨床分離された百日咳菌 100 株(1990~2009 年分離株)について、Prn 欠損株の流行状況ならびに Prn 欠損機構の検討を行った。

●【山中】

小児急性中耳炎症例より採取した無莢膜型インフルエンザ菌臨床分離株において、安定したバイオフィーム測定システムの確立を目指した。

●【渡邊】

Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) が産生したバイオフィームに対する抗生物質の抑制効果について検討した。 β -lactamase-negative ampicillin (ABPC)-susceptible (BLNAS) 及び β -lactamase-negative ABPC-resistant (BLNAR) を 48 時間培養後、imipenem (IPM) 単剤 及び clarithromycin (CAM) -IPM, levofloxacin (LVFX)-IPM の二剤を投与し、それぞれバイオフィームに対する抑制効果を比較検討した。

④Co-infection

●【大石】

タイの中都市における新型インフルエンザによる肺炎を調べ、24 例について解析をした。とくに、細菌感染症による肺炎の重症化について検討した。

●【石和田】

RSV 感染気道上皮細胞における NTHi の付着に対する DSCG およびステロイド薬の影響について検討した。

⑤ワクチンによる予防

●【中山】

弱毒麻疹ワクチン AIK-C 株は安全で有効なワクチンとして世界的に知られており ALK-C の Reverse genetics system を開発し安全性の確立された生ワクチンウイルスベクターとして利用し、現在ワクチンの開発されていない Respiratory syncytial virus (RSV) subgroup A の F、G タンパク遺伝子を挿入し感染性組み換え麻疹ワクチン株 (MVAIK/RSV-F と MVAIK/RSV-G) 作成し本年度はコッ

トシラットに接種し長期免疫原性、再接種による効果を検討した。

C. 研究結果

現在までの研究計画の実施状況は、新型インフルエンザについてウイルス学的特徴・疫学的・臨床・病理において優れた研究成果を上げることができた。また、新型インフルエンザ脳症や ARDS を含む重症肺炎(わが国の小児で多発)などの合併症の現状と病態、及び細菌感染症の関与、新たなワクチンの可能性など前述の key word の 5 項目において、興味深い結果を得た。これらの研究成果は、日米医学協力 ARI 部会においても発表し(2010年1月サンフランシスコ)、米国側研究者と、日米および環太平洋地域における新型インフルエンザの状況と対策について、有用な情報交換・意見交換ができた。

①疫学・臨床像

●【森島、堤】

小児新型インフルエンザの臨床像

1. 2009/2010 シーズンにおいては、約 2,000 万人が新型インフルエンザに感染し、約 2 万人が入院、その 80% が 15 歳未満の小児であった。その多くは、急性ウイルス性肺炎であり、発熱後 12 時間以内に呼吸器症状を発症し、低酸素血症が著明であった。酸素投与を必要とし、1 週間以上入院した「重症肺炎」は 400 例を超えた。これは季節性インフルエンザにない大きな特徴であった(詳細は調査中)。

2. インフルエンザ脳症は約 200~300 例の報告があり(現在詳細を調査中)、季節性インフルエンザに比べてやや多いと考えられた。予後は致命率 5~6%であった。特徴としては罹患年齢が中央値 8 歳

と季節性に比べ有意に高かったことである。

3. 病態としては新型インフルエンザに伴う肺炎はアレルギー性疾患を持つ児が有意に多く(40%)、好酸球性の炎症が惹起され、IgE の高値を示した。

4. 治療法として 早期の①酸素投与、②抗インフルエンザ薬の使用、③ステロイド中等量の使用が効果的であり、多くは 1 週間以内に退院し、呼吸障害の死亡者は 5 例以下であった。

5. ウイルス学的には、本ウイルスはフェレットなどにおいて下気道で増殖していた。また、剖検例においては、ヒト肺胞 II 型細胞で増殖する特徴を有していた。

6. 米国からの報告では、18 歳未満の小児死亡は 300 例以上であり、呼吸器感染によるものであった。また、基礎疾患として発達障害、神経・筋障害を有する児が多かった。

7. これら日米の重症度の差については今後の検討課題であるが、インフルエンザにおける医療へのアクセスのタイミングが重要な要素と考えられた。

●【喜田】

分離株の一つ

A/mallard/Hokkaido/24/2009(H5N1)は、近年野生水禽から分離されている非病原性の H5 ウイルスと遺伝的及び抗原的に類似していた。さらに本ウイルスの鳥類に対する病原性を調べたところ、ウイルスはアヒルなどに不顕性感染するがニワトリには感染しなかった。以上より、分離された H5N1 ウイルスは自然界で遺伝子再集合により生まれた非病原性ウイルスであることがわかった。

●【押谷】

フィリピンタクロバンにおいて、重症肺炎患者から採取した咽頭拭い液 798 件よりライノウイルス C 型を 92 件、A 型を

116 検体、B 型を 25 検体検出したが、それぞれの季節性は異なっていた。ライノウイルス遺伝子に多様性があったことより、地域において複数の異なるウイルスが流行していたと考えられる。

●【齋藤】

A 型、B 型インフルエンザともに、子どもがいる若い家族が多い地域で発生が多く、農村部の高齢化した地域で少なかった。このジオデモグラフィックスという地理学的手法は感染症の解析として新しい切り口であり、今後行政のインフルエンザ対策案の一助ともなると考えられ、今後の解析の発展が期待される。

②Pathogenesis

●【河岡】

ウイルス複製を制御する宿主タンパク質を検索した。その結果、RNA 遺伝子発現を上昇させるものとして RSK2(N 末が欠損したもの)を同定した。種々の解析により、インフルエンザウイルスの感染により RSK2 は活性化し自然免疫系において重要な働きをしていることがわかった。その結果インフルエンザウイルスの複製を抑制することが示唆された。

●【長谷川】

12 ヶ月齢のフェレットに対し経鼻感染を行い、野生株では体重減少と気道症状及び下痢を認めた。また鼻腔及び咽頭に大量のウイルスゲノムを認めた。また病理学的には、野生株感染フェレットでは気管支周囲でのリンパ球を中心とする炎症細胞浸潤が認められた。なかには肺病変部の血管周囲に好酸球性の炎症が認められた。

③変異と薬剤耐性

●【田代】

季節性インフルエンザについては例年並みの抗原変異、遺伝子変異が起こっていたが、2009 年 4 月以来流行している新型 H5N1 ウイルスについては、ほとんど均一の性状を持っており、現行の新型ワクチンが有効であると予想された。

●【鈴木】

2008-09 年は 100%(693/693 件)の H1N1 が NA 蛋白 274 位 His→Tyr 変異をオセルタミビル耐性であった。NA 蛋白 274 位変異によるオセルタミビル耐性株罹患小児に対して、オセルタミビル投与した際解熱効果を、非投与群やザナミビル投与群と比較し 15 歳以下で検討したところ、タミフル投与群の熱経過は非投与群と同様で、明らかに遷延していた。過去に採取されたオセルタミビル感受性株罹患小児で、オセルタミビル投与群と非投与群の熱経過を比較したところ、オセルタミビル投与群は速やかな解熱を示していた。このため NA 蛋白 274 位変異による耐性化により、オセルタミビルの効果が減弱していることが判明した。近年の A 型インフルエンザでは薬剤耐性ウイルスが大流行を起こしており、臨床的な薬剤選択を難しくしている。耐性モニタリングはこれまで以上に重要であると考えられた。

●【荒川】

Prn 欠損株はワクチン型(ptxA2/prnl)の流行株に特徴的に認められること、さらに近年ではワクチン型の約 7 割を占めることが判明した。また、Prn 欠損原因を解析したところ、1)Prn シグナル配列の欠失、2)IS481 の prnl 構造遺伝子への挿入、という 2 種類の欠損機構が見出された。近年、Prn 欠損株の分離率が上昇傾向にあることから、Prnl 欠損はワクチン型百日咳の生存に有利に働いているものと考察された。

●【山中】

バイオフィルム測定システムにより中耳炎分離株 70 株のうち 59 株(84%)にバイオフィルム形成を認めた。薬剤感受性とバイオフィルムとの関連を見ると、ABPC の耐性株に比較して、感受性が高い株ほどバイオフィルム形成株を多く認めた。急性中耳炎の臨床経過とバイオフィルム形成との関連について検討すると、抗菌薬治療非改善例から分離されたインフルエンザ菌では、抗菌薬治療改善例からの分離菌よりも有意に高いバイオフィルム形成能を認めた。

●【渡邊】

Microtiter biofilm assay では BLNAR 株に対し IPM、CAM-IPM、LVFX-IPM の順に 0.01xMIC で 1.26、0.89、0.93、1xMIC で 1.10、0.13、0.08、100xMIC で 0.80、0.07、0.06 であった。走査型電子顕微鏡による観察でも IPM 単独に比べ、CAM-IPM、LVFX-IPM の併用においてより強いバイオフィルム抑制効果が認められた。カルバペネム剤である IPM ではキノロン剤やマクロライド剤と併用することにより、BLNAR を含めた NTHi が産生するバイオフィルムに対し、強い抑制効果を持つことが示唆された。

④Co-infection

●【大石】

年齢の中央値は 39.5 歳、大半の症例は一時的肺炎で、肺炎球菌性肺炎を示唆する症例が 1 例認められた。発症から入院までの期間は 4 日(中央値)であり、前例入院直後にオセルタミビルが投与された。24 例中 12 例は重症市中肺炎、9 例が ARDS と診断された。レスピレーターを含む治療の結果、19 例が生存、5 例が死亡した。死亡例のうち 3 例が多剤耐性

Acinetobacter baumannii による人工呼吸器関連肺炎を合併し、その死因となった。

●【石和田】

ヒト肺胞上皮培養細胞(A549)細胞において、RSV の先行感染により、NTHi の付着は亢進した。DSCG の添加により、RSV 感染後の NTHi の付着亢進は抑制された。DSCG は、気道上皮細胞表面の NTHi 付着レセプター発現に対し抑制効果を示すとともに、RSV 感染自体に対しても抑制効果を示し、RSV 感染後の細菌二次感染に対して DSCG が予防的効果を有する可能性が示唆された。

⑤ワクチンによる予防

●【中山】

RSV 中和抗体については MVAIK/RSV/G は接種 8 週間までは Subgroup A に対する抗体は維持されていたが、その後減少し、再接種後には上昇がみられた。Subgroup B に対する交叉免疫は誘導されなかった。MVAIK/RSV/F 免疫後には Subgroup A, B に対する高い中和抗体が誘導され、16 週間まで維持され、接種後には上昇したが顕著ではなかった。MVAIK/RSV/F が有望な候補と考えられ、ウイルス動態を含めた検討が必要である。

D. E. 考察と結論

1. 新型インフルエンザ;小児の新型インフルエンザ重症肺炎の臨床像および病態を明らかにした。これにより、治療法の確立が容易になった。

すなわち、医療機関への良好なアクセスと、早期の①酸素投与、②抗インフルエンザ薬の使用、③中等量のステロイド、④その他の治療、により日本の小児の ARDS の発症頻度はきわめて低く(推定 10 例以

下)、重症肺炎による死亡はきわめて少数(推定3例)に抑えることが出来た。

今後、得られた臨床的情報や病態解析結果などを参考にして、来るべき再流行に備えて、小児重症肺炎診療ガイドラインの作成を、各分野と協力しつつ、進めていきたい。

2. H5N1 高病原性鳥インフルエンザの分子疫学についても、重要な情報を得ることが出来た。今後このウイルスのヒトへの伝播の危険性についてモニタリングを続けていく。これらは、2009H1N1pdm 以外の高病原性ウイルスのパンデミック対策の上で、重要な資料となる。

3. インフルエンザ以外にも重要なウイルスであるライノウイルスおよびRSウイルスについての研究を進展させることが出来た。特に、RS ウイルスワクチンのニーズは高く、本ワクチンの実現化に向け、重要な研究成果が得られる可能性がある。

4. 細菌感染症については、インフルエンザ菌のバイオフィーム形成に関する研究が進展した。すなわち、測定法の開発・薬剤の影響などについて重要な成果が得られた。また、RS ウイルスとの混合感染により重篤化するメカニズムを明らかにすることができた。百日咳菌は、現在本邦で成人を中心に感染拡大が進行しているが、この分子疫学を明らかにすることができた。特に近年、脅威となっている薬剤耐性菌の動向、および耐性化のメカニズム、耐性菌に対する抗菌薬の治療などについて、役立つ貴重な成果を得た。

以上、今後の活用・応用が期待される多くの研究成果を得ることが出来た。

F. 健康危険情報
特になし

G.研究発表(論文)

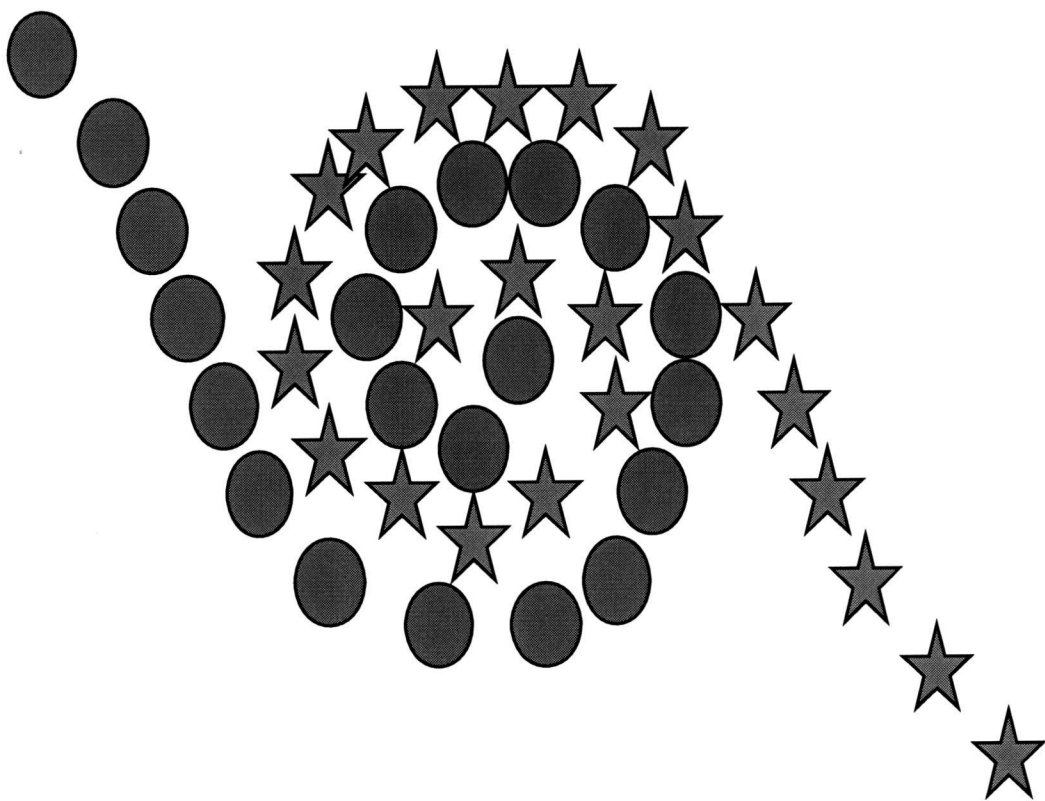
1. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain& Development* 31:158-162, 2009.
2. Kondo Y, Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Kotani N, Morishima T. Multi-nucleated giant cell formation from human cord blood monocytes in vitro, in comparison with adult peripheral blood monocytes. *Clinical and Experimental Immunology* 158:84-90, 2009.
3. Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T. Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatrics International* 51(5):742-744, 2009.
4. Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *American Journal of Neuroradiology* 30:825-830, 2009.
5. Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated

- encephalopathy by age. *Microbiology and Immunology* 53(2):83-88, 2009.
6. Zaraket H, Saito R, Sato I, Suzuki Y, Li D, Dapat C, Caperig-Dapat I, Oguma T, Sasaki A, Suzuki H. Molecular evolution of human influenza A viruses in a Local Area During Eight Influenza Epidemics From 2000 to 2007, *Archives of Virology*, 2009 Jan, (Epub ahead of print).
 7. Suzuki Y, Taira K, Saito R, Nidaira M, Okano S, Zaraket H, Suzuki H. Epidemiological study of influenza infection in Okinawa, Japan, from 2001 to 2007: changing patterns of seasonality and amantadine resistance influenza A. *J Clin Microbiol*. 2009 Feb (Epub ahead of print).
 8. Kakugawa S, Shimojima M, Goto H, Horimoto T, Oshimori N, Neumann G, Yamamoto T, Kawaoka Y. The Mitogen-activated protein kinase-activated kinase RSK2 plays a role in innate immune responses to influenza virus infection. *J Virol* 83:2510-2517, 2009.
 9. Kamachi K, Fukuda T, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H, Mochida K, Konda T, Horiuchi Y, Arakawa Y. Genetic verification of *Bordetella pertussis* seed strains used for production of Japanese acellular pertussis vaccines. *Biologicals*. 2010 Jan 9 [Epub ahead of print].
 10. Mori S, Shibayama K, Wachino J, Arakawa Y. Purification and molecular characterization of a novel diadenosine 5',5'''-P(1),P(4)-tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Protein Expr Purif*. 2010 Jan;69(1):99-105.
 11. Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yakumar H, Arakawa Y. Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Dec;64(6):1326-8.
 12. Hotomi M, Billal DS, Togawa A, Ikeda Y, Takei S, Kono M, Ogami M, Ubukata K, Sugita R, Fujihara K, Yamanaka N. Distribution of fibronectin-binding protein genes (prtF1 and prtF2) and streptococcal pyrogenic exotoxin genes (spe) among *Streptococcus pyogenes* in Japan. *J Infect Chemother*. 2009 Dec;15(6):367-73.
 13. Baba S, Yamanaka N, Suzuki K, Furukawa M, Furuya N, Ubukata K, Totsuka K. Clinical efficacy, safety and PK-PD analysis of tebipenem pivoxil in a phase II clinical trial in otolaryngological infections. *Jpn J Antibiot*. 2009 Apr;62 (2):155-77. Japanese.
 14. Suzuki K, Kurono Y, Kobayashi T, Nishimura T, Baba S, Harabuchi Y, Fujisawa T, Yamanaka N, Ubukata K, Ikeda F. Antimicrobial susceptibility surveillance of recent isolates from otorhinolaryngological infections to garenoxacin and other antimicrobial drugs. *Jpn J Antibiot*. 2009 Apr;62(2):71-8. Japanese.

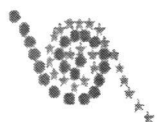
15. Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14)-inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J Infect Dis.* 2009 Jun 1;199 (11):1629-37.
16. Ichinohe T, Ainai A, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H. PolyI:polyC12U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants *Vaccine* 2009 Oct 23;27(45):6276-9.
17. Takiyama A, Wang L, Tanino M, Kimura T, Kawagishi N, Kunieda Y, Katano H, Nakajima N, Hasegawa H, Takagi T, Nishihara H, Sata T, Tanaka S. Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jpn J Infect Dis.* 2010 Jan; 63 (1):72-4.
18. Dong JB, Saito A, Mine Y, Sakuraba Y, Nibe K, Goto Y, Komase K, Nakayama T, Miyata H, Iwata H, Haga T. Adaptation of wild-type measles virus to cotton rat lung cells: E89K mutatin in matrix protein contributes to its fitness. *Virus Gene* 2009; 39: 330-334.
19. Morinaga Y, Yanagihara K, Masunaga K, Hashiguchi M, Okamura T, Watanabe H, Kohno S, and Kamihira S. Invasive pneumococcal diseases in a traveler who returned from the philippines: A case report and in vivo study of the isolate. *J Travel Med,* 17: 63-65, 2010.
20. Qin L, Masaki H, Gotoh K, Furumoto A, Terada M, Watanabe K, Watanabe H. Molecular epidemiological study of *Moraxella catarrhalis* isolated from nosocomial respiratory infection patients in a community hospital in Japan. *Intern Med,* 48:797-803, 2009.
21. Fukasawa C, Ishiwada N, Ogita J, Hishiki H, Kohno Y. The effects of disodium cromoglycate on enhanced adherence of *Haemophilus influenzae* to A549 cells infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Res.* 2009 ; 66 : 168-73.
- H. 知的財産権の出願など
なし

US-Japan Cooperative Medical Science Program

Acute Respiratory Infections (ARI) Panel



**14th Annual Meeting
January 25-26, 2010
San Francisco, California
U.S.A.**



**US/Japan Cooperative Medical Science Meeting
14th Acute Respiratory Infections (ARI) Panel**

2010 US ARI Panel Participants

Michael A. Apicella, M.D.

Professor and Head
Department of Microbiology
The University of Iowa
51 Newton Road
Iowa City, Iowa 52242
319-335-7807 - phone
319-335-9006 - fax
michael-apicella@uiowa.edu

Kathryn M Edwards, M.D.

Sarah Sell Professor of Pediatrics;
Director, Division of Pediatric Clinical Research
Department of Pediatrics
Vanderbilt Vaccine Research Program
CCC-5323 MCN
Nashville, TN 37232-2573
Phone: (615) 322-8792
Fax: (615) 322-2733 (615) 322-8792
Email: Kathryn.edwards@vanderbilt.edu

Elena Govorkova MD PhD

Department of Infectious Diseases,
St. Jude Children's Research Hospital,
332 N. Lauderdale,
Memphis, TN 38105-2794
Phone: (901) 495-2243
Fax: (901) 523-2622
E-mail: elena.govorkova@stjude.org

Kevin Legge, Ph.D.

Assistant Professor
Pathology - 1036 Medical Laboratories
Iowa City, IA 52242-11821
Voice: 319-335-6744
kevin-legge@uiowa.edu

Jon McCullers, M.D.

Associate Member
Department of Infectious Diseases
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, TN 38105-3678
(901) 595-5164
FAX: (901) 595-3099
jon.mccullers@stjude.org

Rafael A. Medina Silva, Ph.D.

Department of Microbiology
The Mount Sinai School of Medicine
One Gustave L. Levy Place, Box 1124
New York, NY 10029-6574
Phone: 1-212-241-8284
Fax: 1-212-534-1684
E-mail: rafael.medina@mssm.edu

Timothy Murphy, MD

Medicine
Senior Associate Dean for Clinical and Translational Research
Center of Excellence for Bioinformatics and Life Sciences
701 Ellicott St.
B3-318
Buffalo NY, 14203
Phone: (716) 881-8010
Fax: (716) 849-6655
Email: murphyt@buffalo.edu

Moon H. Nahm, M.D.

Professor
Department of Pathology
619 19th St S
University Of Alabama Hospital
Birmingham, AL 35249
Tel: 1-205-934-0163
Fax: 1-205-975-2149
Email: nahm@uab.edu

Daniel R. Perez, PhD

Associate Professor
Department of Veterinary Medicine
Room 1215
8075 Greenmead Drive
University of Maryland, College Park
College Park, MD 20742
Phone: (301) 314-6811
Fax: (301) 314-6855
e-mail: dperez1@umd.edu

Rachelle Salomon, PhD

Program Officer
Influenza, SARS, & Related Viral Respiratory Diseases Section
Respiratory Diseases Branch
Division of Microbiology and Infectious Diseases
NIAID/NIH/DHHS
6610 Rockledge Drive
Bethesda, MD 20817
Phone: 301-402-2202
Fax: 301-496-8030
Email: salomonra@niaid.nih.gov

David S Stephens, MD

Emory University School of Medicine
1440 Clifton Road NE,
Suite 313,
Atlanta, GA 30322, USA
Tel: 1-404-727-5671
Fax: 1-404-727-0473
Email: dstep01@emory.edu

Kanta Subbarao, MD, BS, MPH

Laboratory of Infectious Diseases,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health,
33 North Drive, MSC 3203,
Bethesda, MD 20892
Phone: 301-451-3839
E-mail: ksubbarao@niaid.nih.gov

John Treanor, MD

Professor of Medicine, and of Microbiology and Immunology
Primary Appointment:
Department of Medicine
GEBS Cluster Affiliations:
Immunology, Microbiology, and Virology - IMV
University of Rochester
School of Medicine and Dentistry
601 Elmwood Ave, Box 689
Rochester, New York 14642
Phone: (585) 275-5871
E-Mail: john_treanor@urmc.rochester.edu

Robert G. Webster, PhD, FRS

Rose Marie Thomas Chair
Division of Virology
Department of Infectious Diseases
St. Jude Children's Research Hospital
262 Danny Thomas Place, Mail Stop 330
Memphis, TN 38105
Phone 901 595 3400
Fax 901 595 8559
robert.webster@stjude.org

2010 Japan ARI Panel Participants

Yukihiro Akeda, PhD

Assistant Professor,
Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases
International Research Center for Infectious Diseases
Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
Tel: +81-6-6879-4254
Fax: +81-6-6879-4255
E-mail: akeda@biken.osaka-u.ac.jp

Yoshichika Arakawa, MD, PhD

Director
Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases
4-7-1 Gakuen, Musashi-Murayama, Tokyo 208-0011, Japan
Tel: +81-42-561-0771
Fax: +81-42-561-7173
E-mail: arakawa@nih.go.jp

Tatiana Baranovich, MD

Division of Public Health, Department of Infectious Disease Control and International Medicine Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-Ward, Niigata 951-8510, Japan
Tel: +81-25-227-2129
Fax: +81-25-227-0765
E-mail: tbar@med.niigata-u.ac.jp

Yuki Furuse, PhD,

Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine
2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
Tel: +81-22-717-8213
Fax: +81-22-717-8212
Email: furusey@mail.tains.tohoku.ac.jp

Hideki Hasegawa, MD, PhD

Chief
Laboratory of Infectious Diseases Pathology, Department of Pathology,
National Institute of Infectious Diseases
4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan
Tel: +81-42-561-0771
Fax: +81-42-561-6572
Email: hasegawa@nih.go.jp

Naruhiko Ishiwada, MD, PhD

Associate Professor
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi 260-8670, Japan
Tel: +81-43-226-2144
Fax: +81-43-226-2145
Email: ishiwada@faculty.chiba-u.jp

Yoshihiro Kawaoka, PhD

Professor

Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan

Tel: + 81-3-5449-5504

Fax: + 81-3-5449-5408

E-mail: kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp**Hiroshi Kida, DVM, PhD, MJA**

Professor and Director

School of Veterinary Medicine and Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University

OIE World Reference Laboratory for Influenza, Sapporo, Japan

North 9, West 18, Kita-ku, Sapporo 060-0818, Japan

Tel: +81-11-706-5207

Fax: 011-709-7259

Email: kida@vetmed.hokudai.ac.jp**Masamitsu Kohno, MD**

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery

Wakayama Medical University

811-1, Kimiidera, Wakayama 641-8509, Japan

Tel: +81-73-441-0650

Fax: +81-73-448-2434

Email: ma332jp@ybb.ne.jp**Tsuneo Morishima, MD, PhD**

Professor and Chairman

Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan

Tel: +81-86-235-7249

Fax: +81-86-221-4745

E-mail: morishim@md.okayama-u.ac.jp**Noriko Nakajima, PhD**

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases

4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan

Tel: +81-42-561-0771

Fax: +81-42-561-6572

Email: tenko@nih.go.jp**Kazunori Oishi, M.D., PhD**

Professor

Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases

International Research Center for Infectious Diseases

Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Tel: +81-6-6879-4253

Fax: +81-6-6879-4255

Email: oishik@biken.osaka-u.ac.jp