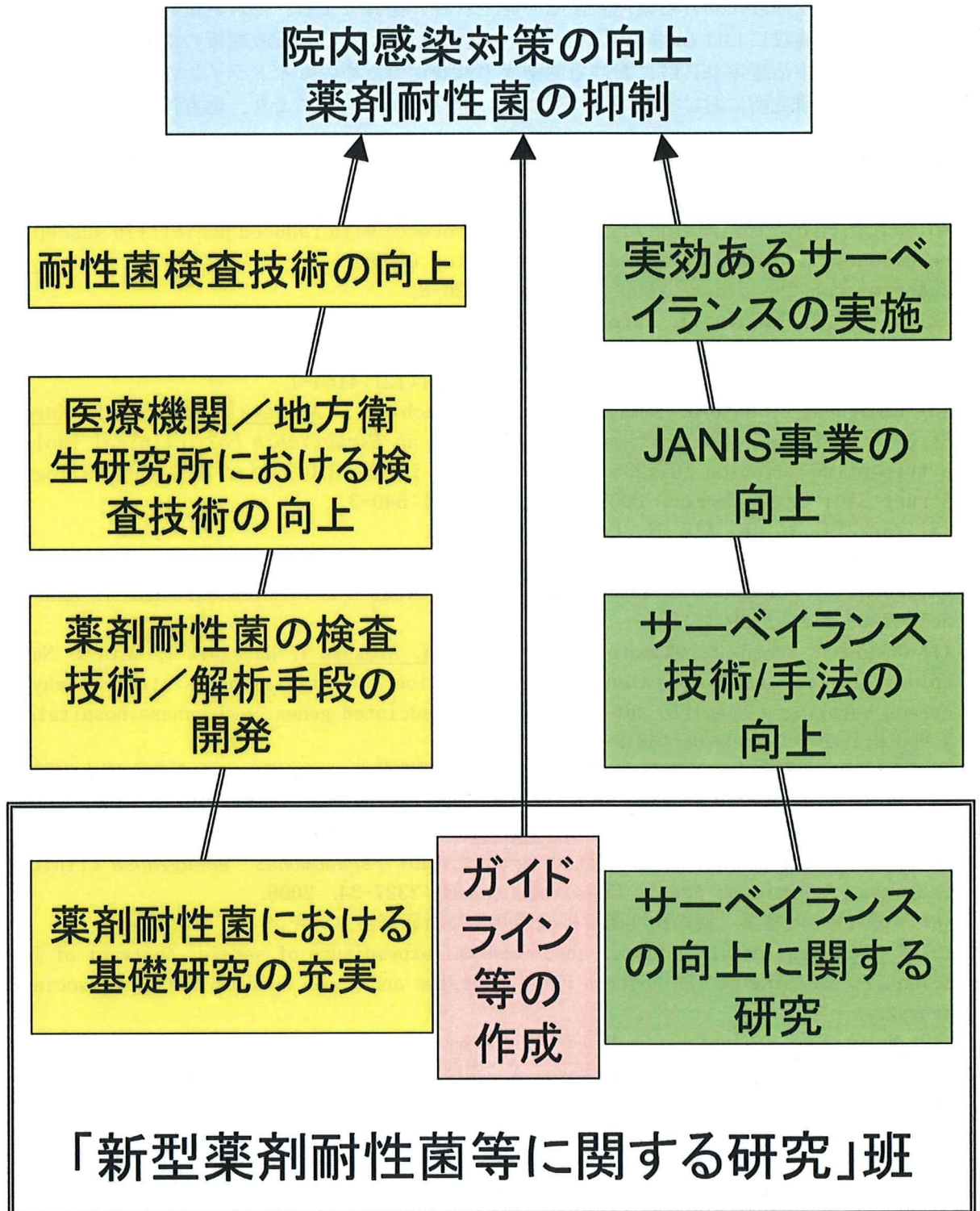


Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等



## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

昭和60年～平成元年：名古屋大学大学院医学研究科博士課程病理系細菌学に在籍し、肺炎桿菌の莢膜多糖合成に関与する遺伝子領域の解析および広域β-ラクタム薬耐性獲得の分子機構の解明に従事

平成元年～平成6年：名古屋大学医学部細菌学講座助手として肺炎桿菌の莢膜多糖合成に関与する遺伝子領域の解析および広域β-ラクタム薬耐性獲得の分子機構の解明に従事

平成6年～平成8年：名古屋大学医学部細菌学講座助教授として肺炎桿菌の莢膜多糖合成に関与する遺伝子領域の解析および広域β-ラクタム薬耐性獲得の分子機構の解明に従事

平成8年～現在：国立予防衛生研究所 細菌・血液製剤部長および国立感染症研究所細菌第二部長として病原細菌における抗菌薬耐性獲得の分子機構の解明、細菌ワクチンの品質管理、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業等に従事

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

加藤延夫(名古屋大学細菌学前教授、名古屋大学医学部長、名古屋大学総長、現愛知医科大学理事長)

太田美智男(名古屋大学医学部細菌学講座教授)

伊藤秀郎(名古屋大学医学部保健学科微生物学前教授)

川村久美子(名古屋大学医学部保健学科微生物学准教授)

武澤 純(名古屋大学医学部救急医学講座教授)

池 康嘉(群馬大学医学部細菌学講座教授)

藤本修平(東海大学医学部微生物学講座教授)

### ・主な研究課題

病原細菌における抗菌薬耐性の分子機構に関する研究

病原細菌の病原性の分子機構に関する研究

院内感染対策の向上に関する研究

薬剤耐性菌および院内感染のサーベイランスの向上に関する研究

### ・これまでの研究実績(2005年以降)

1. Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yakumaru 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.
2. Practical Disk Diffusion Test for Detecting Group B Streptococcus with Reduced Penicillin Susceptibility. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Arakawa Y. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4154-7.
3. Purification and molecular characterization of a novel diadenosine 5',5'''-P(1),P(4)-tetrphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Mori S, Shibayama K, Wachino JI, Arakawa Y. *Protein Expr Purif.* 2009 Sep 22. [Epub ahead of print]
4. A case of afebrile pneumonia caused by non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae*. Honma Y, Yoshii Y, Watanabe

- Y, Aoki N, Komiya T, Iwaki M, Arai H, Arakawa Y, Takahashi M, Kimura H. Jpn J Infect Dis. 2009 Jul;62(4):327-9.
5. **Nationwide epidemiological study revealed the dissemination of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a specific set of virulence-associated genes in Japanese hospitals.** Ohkura T, Yamada K, Okamoto A, Baba H, Ike Y, Arakawa Y, Hasegawa T, Ohta M. J Med Microbiol. 2009 Oct;58(Pt 10):1329-36.
  6. **Structure of AmpC  $\beta$ -lactamase (AmpCD) from an *Escherichia coli* clinical isolate with a tripeptide deletion (Gly286-Ser287-Asp288) in the H10 helix.** Yamaguchi Y, Sato G, Yamagata Y, Doi Y, Wachino J, Arakawa Y, Matsuda K, Kurosaki H. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2009 Jun 1;65(Pt 6):540-3.
  7. Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, *qepA* and *qnrS1*, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A  $\beta$ -lactamase LAP-1. Park YJ, Yu JK, Kim SI, Lee K, Arakawa Y. Ann Clin Lab Sci. 2009 Winter;39(1):55-9.
  8. A novel insertion sequence, IS1642, of *Mycobacterium avium*, which forms long direct repeats of variable length. Piao Z, Shibayama K, Mori S, Wachino J, Arakawa Y. FEMS Microbiol Lett. 2009 Feb;291(2):216-21.
  9. Change in the prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y. J Antimicrob Chemother. 2009 Jan;63(1):72-9.
  10. Novel chimeric  $\beta$ -lactamase CTX-M-64, a hybrid of CTX-M-15-like and CTX-M-14  $\beta$ -lactamases, found in a *Shigella sonnei* strain resistant to various oxyimino-cephalosporins, including ceftazidime. Nagano Y, Nagano N, Wachino J, Ishikawa K, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jan;53(1):69-74.
  11. Genetic heterogeneity in *pbp* genes among clinically isolated group B Streptococci with reduced penicillin susceptibility. Nagano N, Nagano Y, Kimura K, Tamai K, Yanagisawa H, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Dec;52(12):4258-67.
  12. Difference of genotypic and phenotypic characteristics and pathogenicity potential of *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* between clinical and environmental isolates from Japan. Takahashi H, Miya S, Kimura B, Yamane K, Arakawa Y, Fujii T. Microb Pathog. 2008 Aug;45(2):150-8.
  13. Characterization and antimicrobial susceptibility of *Dysgonomonas capnocytophagoides* isolated from human blood sample. Hironaga M, Yamane K, Inaba M, Haga Y, Arakawa Y. Jpn J Infect Dis. 2008 May;61(3):212-3.
  14. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2890-7.
  15. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6')-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, Arakawa Y, Chen ZL. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug;52(8):2992-3.
  16. Nomenclature of plasmid-mediated 16S rRNA methylases responsible for panaminoglycoside resistance. Doi Y, Wachino J, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jun;52(6):2287-8. Epub 2008 Mar 31.
  17. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyozumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Vaccine. 2008 Mar 17;26(12):1530-4.
  18. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Apr;52(4):1564-6.
  19. Human fulminant gas gangrene caused by *Clostridium chauvoei*. Nagano N, Isomine S, Kato H, Sasaki Y, Takahashi M, Sakaida K, Nagano Y, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2008 Apr;46(4):1545-7.
  20. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated *Acinetobacter* species in the presence of organic material. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. J Antimicrob Chemother. 2008 Mar;61(3):568-76.
  21. Crystallographic investigation of the inhibition mode of a VIM-2 metallo- $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* by a mercaptocarboxylate inhibitor. Yamaguchi Y, Jin W, Matsunaga K, Ikemizu S, Yamagata Y, Wachino J, Shibata N, Arakawa Y, Kurosaki H. J Med Chem. 2007 Dec 27;50(26):6647-53.
  22. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec;51(12):4401-9. Epub 2007 Sep 17.
  23. Outbreak of CTX-M-3-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric ward. Moriguchi N, Itahashi Y, Tabata N, Yamazumi T, Furuta I, Shibata N, Arakawa Y, Miyata H. J Infect Chemother. 2007 Aug;13(4):263-6.
  24. Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. Sawabe E, Kato H, Osawa K, Chida T, Tojo N, Arakawa Y, Okamura N. Eur J Clin

- Microbiol Infect Dis. 2007 Oct;26(10):695-703.
25. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. Doi Y, Arakawa Y. Clin Infect Dis. 2007 Jul 1;45(1):88-94.
  26. 16S rRNA methylase-producing, gram-negative pathogens, Japan. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Kimura K, Kai K, Ishikawa S, Ozawa Y, Konda T, Arakawa Y. Emerg Infect Dis. 2007 Apr;13(4):642-6.
  27. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep;51(9):3354-60.
  28. Metabolism of glutamine and glutathione via  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and glutamate transport in *Helicobacter pylori*: possible significance in the pathophysiology of the organism. Shibayama K, Wachino J, Arakawa Y, Saidijam M, Rutherford NG, Henderson PJ. Mol Microbiol. 2007 Apr;64(2):396-406.
  29. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. Euro Surveill. 2007 Jan 11;12(1):E070111.3.
  30. Highly sensitive histamine-sensitization test for residual activity of pertussis toxin in acellular pertussis vaccine. Ochiai M, Yamamoto A, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. Biologicals. 2007 Oct;35(4):259-64.
  31. Plasmid pBP136 from *Bordetella pertussis* represents an ancestral form of IncP-1 $\beta$  plasmids without accessory mobile elements. Kamachi K, Sota M, Tamai Y, Nagata N, Konda T, Inoue T, Top EM, Arakawa Y. Microbiology. 2006 Dec;152(Pt 12):3477-84.
  32. Toxoid flocculation assay by laser light-scattering. Iwaki M, Horiuchi Y, Komiya T, Fukuda T, Arakawa Y, Takahashi M. J Immunol Methods. 2007 Jan 10;318(1-2):138-46.
  33. Quantification of two variant strains contained in freeze-dried Japanese BCG vaccine preparation by real-time PCR. Shibayama K, Mochida K, Yagi T, Mori S, Arakawa Y, Yamamoto S. Biologicals. 2007 Apr;35(2):139-43.
  34. Development of safer pertussis DNA vaccine expressing non-toxic C180 polypeptide of pertussis toxin S1 subunit. Kamachi K, Arakawa Y. Vaccine. 2007 Jan 22;25(6):1000-6.
  35. First VanD-Type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* isolate. Tanimoto K, Nomura T, Maruyama H, Tomita H, Shibata N, Arakawa Y, Ike Y. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Nov;50(11):3966-7.
  36. Usefulness of adult bovine serum for *Helicobacter pylori* culture media. Shibayama K, Nagasawa M, Ando T, Minami M, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):4255-7.
  37. Mode of transposition and expression of 16S rRNA methyltransferase gene *rmtC* accompanied by *ISEcp1*. Wachino J, Yamane K, Kimura K, Shibata N, Suzuki S, Ike Y, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Sep;50(9):3212-5.
  38. Probing, inhibition, and crystallographic characterization of metallo- $\beta$ -lactamase (IMP-1) with fluorescent agents containing dansyl and thiol groups. Kurosaki H, Yamaguchi Y, Yasuzawa H, Jin W, Yamagata Y, Arakawa Y. ChemMedChem. 2006 Sep;1(9):969-72.
  39. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. Park YJ, Lee S, Yu JK, Woo GJ, Lee K, Arakawa Y. J Antimicrob Chemother. 2006 Oct;58(4):907-8.
  40. Dissemination of 16S rRNA methylase-mediated highly amikacin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Korea. Lee H, Yong D, Yum JH, Roh KH, Lee K, Yamane K, Arakawa Y, Chong Y. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Nov;56(3):305-12.
  41. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. Yamazaki T, Narita M, Sasaki N, Kenri T, Arakawa Y, Sasaki T. Clin Vaccine Immunol. 2006 Jun;13(6):708-10.
  42. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Toda K, Soeung SC, Sarath S, Nareth Y, Horiuchi Y, Kojima K, Takahashi M, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2006 May;44(5):1899-902.
  43. A severe *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B infection in a child related to a pet turtle, *Trachemys scripta elegans*. Nagano N, Oana S, Nagano Y, Arakawa Y. Jpn J Infect Dis. 2006 Apr;59(2):132-4. Review.
  44. Genetic and phenotypic characterization of *Haemophilus influenzae* type b isolated from children with meningitis and their family members in Vietnam. Phan LT, Ngo TT, Dang DA, Vu TT, Le NM, Tran QC, Matsuoka M, Kamachi K, Yamazaki T, Arakawa Y, Sasaki T. Jpn J Infect Dis. 2006 Apr;59(2):111-6.
  45. A nosocomial outbreak due to novel CTX-M-2-producing strains of *Citrobacter koseri* in a hematological ward. Muta T, Tsuruta N, Seki Y, Ota R, Suzuki S, Shibata N, Kato K, Eto T, Gondo H, Arakawa Y. Jpn J Infect Dis. 2006

- Feb;59(1):69-71.
46. Epidemiological studies on Bartonella quintana infections among homeless people in Tokyo, Japan. Seki N, Sasaki T, Sawabe K, Sasaki T, Matsuoka M, Arakawa Y, Marui E, Kobayashi M. Jpn J Infect Dis. 2006 Feb;59(1):31-5.
  47. Standardization of regional reference for mamushi (Gloydius blomhoffii) antivenom in Japan, Korea, and China. Fukuda T, Iwaki M, Hong SH, Oh HJ, Wei Z, Morokuma K, Ohkuma K, Dianliang L, Arakawa Y, Takahashi M. Jpn J Infect Dis. 2006 Feb;59(1):20-4.
  48. PCR classification of CTX-M-type beta-lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan. Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Ishikawa S, Kato H, Ozawa Y, Shibayama K, Kai K, Konda T, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):791-5.
  49. Clinical evaluation of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae. Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, Okazaki N, Suzuki I, Andoh T, Matsuoka M, Kenri T, Arakawa Y, Sasaki T. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):709-12.
  50. Horizontal transfer of blaCMY-bearing plasmids among clinical Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates and emergence of cefepime-hydrolyzing CMY-19. Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):534-41.
  51. Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a proteus mirabilis isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides. Wachino J, Yamane K, Shibayama K, Kurokawa H, Shibata N, Suzuki S, Doi Y, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):178-84.
  52. Rapid and simple method for detecting the toxin B gene of Clostridium difficile in stool specimens by loop-mediated isothermal amplification. Kato H, Yokoyama T, Kato H, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2005 Dec;43(12):6108-12.
  53. Global spread of multiple aminoglycoside resistance genes. Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):951-3.
  54. Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C  $\beta$ -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. Yagi T, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Doi Y, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y. J Clin Microbiol. 2005 Jun;43(6):2551-8.
  55. Irreversible inhibition of metallo-beta-lactamase (IMP-1) by 3-(3-mercaptopropionylsulfanyl)propionic acid pentafluorophenyl ester. Kurosaki H, Yamaguchi Y, Higashi T, Soga K, Matsueda S, Yumoto H, Misumi S, Yamagata Y, Arakawa Y, Goto M. Angew Chem Int Ed Engl. 2005 Jun 20;44(25):3861-4.
  56. Severe acute tonsillitis caused by Rothia dentocariosa in a healthy child. Ohashi M, Yoshikawa T, Akimoto S, Fujita A, Hayakawa S, Takahashi M, Arakawa Y, Asano Y. Pediatr Infect Dis J. 2005 May;24(5):466-7.
  57. Probing the role of Asp-120(81) of metallo-beta-lactamase (IMP-1) by site-directed mutagenesis, kinetic studies, and X-ray crystallography. Yamaguchi Y, Kuroki T, Yasuzawa H, Higashi T, Jin W, Kawanami A, Yamagata Y, Arakawa Y, Goto M, Kurosaki H. J Biol Chem. 2005 May 27;280(21):20824-32. Epub 2005 Mar 23.
  58. Typing by sequencing the slpA gene of Clostridium difficile strains causing multiple outbreaks in Japan. Kato H, Yokoyama T, Arakawa Y. J Med Microbiol. 2005 Feb;54(Pt 2):167-71.

(2004年以前は省略)

## 平成21年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

**研究課題：**臓器移植患者の予後およびQOLの向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療に関する研究

**課題番号：**H21-新興一般-009

**研究代表者：**西條 政幸

### I. 研究の意義

臓器移植（以下、移植）医療では、患者の予後は徐々に改善されつつあるものの、現在でも免疫抑制状態に基づく感染症の治療に難渋したり、亡くなられたりする患者が多い。また、海外では移植に際し、臓器提供者由来病原体（人獣共通感染症の病原体を含む）に感染して、移植患者が死亡するという感染事故も報告されている。これまで移植術中における感染症に関する研究がなされてきたが、「移植患者における感染症対策を通じた予後とQOLの向上」のためには、移植術中における感染症対策だけではなく、臓器提供者の感染症スクリーニングの充実や移植を受けた患者の回復期・完解期における感染症対策も重要になる。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 移植患者における感染症（特にウイルスおよび真菌感染症）を詳細に解析し対策を講じる。
- (2) 移植患者における潜伏感染している病原体の再活性化による感染症を調べ対策に役立てる。
- (3) 移植患者における病原体活性化状態の高感度モニタリングシステムを構築し移植患者の治療に応用する。
- (4) 網羅的に病原体を迅速に検出する技術を開発し、それを治療に応用する。
- (5) 長期生存している移植患者における感染症対策に関する前方視的研究を行う。
- (6) 臓器移植関連感染症（中でも日本で診断が難しい）の診断とスクリーニング法を開発する。

### III. 1年間の研究成果

研究代表者（西條政幸）

- (1) DNAポリメラーゼ変異による薬剤耐性単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症の治療法に関する研究
- (2) 臓器移植関連感染事故が報告されているリンパ球脈絡髄膜炎（LCM）ウイルス感染症のスクリーニング法の開発
- (3) 臓器移植患者におけるJCウイルスによる進行性多巣性白質脳症に関する全国調査

・研究分担者（西條政幸 [研究代表者]、井上直樹、片野晴隆、加藤俊一、木村宏、森康子、吉川哲史）

(1) 臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断と治療に関する研究

#### (A) 抗ウイルス薬

- DNAポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスの他の治療薬に対する感受性とDNAポリメラーゼ遺伝子変異を明らかに、同ウイルス感染症の診断と治療に資する成績を得た



(西條)。

- 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) に対する 2 種類の新規抗ウイルス薬の抗ウイルス作用機序を明らかにした。また、in vivo で抗ウイルス薬のサイトメガロウイルス (GFP-MCMV) に対する効果を評価するシステムを開発した (井上)。
- CMV を迅速に検出することが可能な PML 法を応用した末梢血単核球感染 CMV の定量的検出と CMV 分離株の抗ウイルス薬に対する迅速感受性検査システムを開発した (片野)。

#### (B) 臓器移植患者におけるヘルペスウイルスの再活性化の把握と治療への応用

- 移植前処置開始直前から定期的に骨髄移植患者の末梢血液中 CMV、Epstein-Barr ウイルス (EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) 血症レベルのモニタリングを実施し、これらウイルスの再活性化の評価と EBV や CMV 感染症に対する治療開始時期に関する研究を実施した (加藤)。
- 臓器移植後の HHV-6 活動性評価の指標として、HHV-6 遺伝子の mRNA (U12、U90、U100) 発現量を定量的に評価する real-time RT-PCR 法を開発した。臓器移植患者における HHV-6 再活性化を評価するには、前初期遺伝子である U90 mRNA の発現量モニタリングが有用であることを明らかにした (吉川)。

#### (C) 臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断

- 高感度かつ特異的に EBER 陽性細胞を検出する FISH 法を確立し、臓器移植患者における EBV 感染症の診断法の改良と EBV 感染症の発症病理を解析した。FISH 法は移植後リンパ増殖症を初めとする EBV 関連疾患の診断・治療効果判定法のみならず発症病理の解明に役立つと考えられた (木村)。

#### (D) 臓器移植患者におけるヘルペスウイルスに対する細胞性免疫評価

- 免疫抑制者における帯状疱疹発症や HHV-6 再活性化の予防や、VZV および HHV-6 の再活性化の早期診断、予防法の開発のために、これらのウイルスに対する細胞性免疫能の測定法を確立した (森)。
- 移植患者における抗原 (IL-2、アロ抗原、CMV 抗原、水痘 VZV 抗原、アデノウイルス抗原) 特異的リンパ球幼若化反応を測定することにより、抗原毎の細胞性免疫程度を経時的に評価した。VZV に対する細胞性免疫を正確に把握し、移植後のアシクロビル投与中止時期の判定に役立つことを明らかにした (加藤)。

#### ・研究分担者 (木内哲也)

##### (1) 免疫不全状態にある臓器移植患者における感染症制御に関する研究

#### (A) 臓器移植患者における肝炎ウイルス感染症対策に関する研究

- 移植後免疫抑制療法下での、B 型肝炎や C 型肝炎ウイルスの再燃または新規感染を制御するために、抗ウイルス剤による C 型・B 型肝炎ウイルス制御に加え、受動免疫・能動免疫 (ワクチン) による B 型肝炎ウイルス制御に関する研究を実施している (木内)。
- 移植患者における感染症予防のあり方を提案するのに重要な免疫抑制療法下肝移植患者における予防接種の安全性と効果に関する前方視的検討および骨髄移植患者におけるワクチン接種のあり方に関する臨床的研究を実施している (木内、森)。

#### ・研究分担者 (大野秀明、木内哲也、錫谷達夫、谷口修一、西條政幸)

(1) 臓器移植患者における真菌感染症対策に対する研究(A) 臓器移植患者における真菌感染症の前方視的実態調査

- 肝移植後早期の細菌・真菌・ウイルス感染症の多施設前方視的サーベイランス、肝移植後侵襲性アスペルギルス症の全国調査を準備している（木内）。

(B) 真菌の潜伏感染機序の解明と真菌の潜伏感染診断システム開発に関する研究

- 真菌の潜伏感染診断法開発のために、signal sequence trap (SST) 法を用いた細胞分泌蛋白、細胞表層蛋白の網羅的同定と、同定蛋白を標的とした真菌検出法に関する研究を行った（大野）。
- (2) 臓器移植関連感染症スクリーニング法の基礎研究（西條政幸、錫谷達夫、谷口修一）
- 造血幹細胞移植後の好中球減少性発熱症患者におけるリアルタイム PCR/GeneScan アッセイを用いた新規微生物検査法の臨床学的有用性の検討に関する研究を開始した。移植後の原因不明発熱患者の救命率を向上できるとともに、コストの削減にも役立つものと期待される（錫谷、谷口、西條）。
- LCM ウイルス感染症の高感度かつ迅速診断システムを開発した（西條）。

**IV. 22～23 年度の課題**

- (1)臓器移植患者におけるウイルスおよび真菌感染症の実態調査およびモニタリングの実施（継続）
- (2)臓器移植患者におけるヘルペスウイルスおよび真菌の再活性化機序とこれらの感染症対策の向上
- (3)臓器移植患者におけるワクチン接種のあり方に関する研究

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 臓器移植患者における薬剤感受性試験を含む検査と治療評価の診断支援
- (2) 臓器移植患者を含む免疫不全状態にある患者の QOL を高めるための施策への提言
- (3) 臓器移植患者における感染症対策マニュアルの策定

**VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）**

- (1) Saijo M. Emerging and re-emerging infection threats to society (Review). Journal of Disaster Research 4:291-297, 2009
- (2) Okamoto S, Hata A, Sadaoka K, Yamanishi K, Mori Y. Comparison of varicella-zoster virus-specific immunity of patients with diabetes mellitus and healthy individuals. Journal of Infectious Disease 200:1606-10, 2009
- (3) Yamada S, Nozawa N, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N. Characterization of the guinea pig cytomegalovirus genome locus that encodes homologs of human cytomegalovirus major immediate-early genes, UL128, and UL130. Virology 391:99-106, 2009
- (4) Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tying SK, Follmann D, Cohen JI. Long term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells, but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. Journal of Virology (in press)



Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

**ヘルペスウイルス感染症対策**

- 薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症対策に関する研究 (西條)
- 新規抗ヘルペスウイルス(VZVとCMV)薬の開発と作用機序および評価システムに関する研究(井上, 片野)
- CMV, HHV-6, EBVの臓器移植後の再活性化と治療に関する研究(加藤, 吉川, 森, 木村)
- VZVとHHV-6に対する細胞性免疫評価システムの開発と応用(森)
- EBV感染症診断(FISH法)に関する研究(木村)

**臓器提供者の感染症スクリーニングに関する研究**

- リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス感染症の高感度検出システム開発(西條)
- 培養法によらない高感度真菌および細菌の網羅的ゲノム検出法の開発と応用(錫谷, 谷口)

- 基礎研究と臓器移植医療との共同研究
- 臨床に貢献するための研究
- 論文・学会発表への貢献
- 臓器移植患者のQOL向上を目指した研究

**臓器移植患者のQOL向上への貢献**

**臓器移植患者における感染症の実態調査(前方視的調査)**

- 臓器移植患者における真菌感染症の全国調査(木内)
- 骨髄移植患者における細菌および真菌感染症調査(谷口)
- 移植患者(入院例)の呼吸器ウイルス感染モニタリング(ウイルス分離法による)(谷口, 西條)

**臓器移植患者における感染制御**

- 移植患者におけるワクチン接種のあり方に関する研究(木内, 森)
- 移植患者における肝炎ワクチン接種と肝炎の制御に関する研究(木内)
- 移植患者における真菌の潜伏感染機序の解析と診断法開発(大野)

**○研究代表者の研究歴等****・過去に所属した研究機関の履歴**

申請者（西條）は、S62年からH09年まで旭川医科大学小児科（吉岡一教授、奥野晃正教授に師事）にて小児の感染症および悪性腫瘍（骨髄移植を含む）患者の治療に従事した。また、医学部卒業後、感染症学の研究（特にウイルス感染症）に従事している。ヘルペスウイルス感染症の研究においては、悪性腫瘍患者や免疫不全患者における単純ヘルペスウイルス感染症の病態解析、薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症、治療法の開発と評価、等の研究を行っている。H09年からは国立感染症研究所ウイルス第1部（倉根一郎部長、森川茂室長に師事）に所属し、新興ウイルス感染症の診断法開発、疫学、基礎ウイルス学の研究にも従事している。最近では、免疫不全患者で問題となるJCウイルスによる進行性多巣性白質脳症の研究にも従事している。発表論文数は、計171報（英文96報、日本語72報、中国語3報）である。平成19年度旭川医科大学同窓会第7回学術奨励賞を受賞した。

**・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)**

旭川医科大学小児科学教授吉岡一

同教授奥野晃正

同助教授藤田晃三

旭川医科大学微生物学教授東匡伸

同助手（現、福島県立医科大学微生物学教授）錫谷達夫

国立感染症研究所ウイルス第1部部長（現、ウイルスセンター長）田代真人

国立感染症研究所ウイルス第1部部長倉根一郎

国立感染症研究所ウイルス第1部第1室室長森川茂

CJ Peters, former Director of the Special Pathogens Branch, US CDC, Atlanta, USA

**・主な研究課題**

- (1) 小児呼吸器ウイルス感染症の疫学
- (2) 抗ウイルス薬に関する研究：特に薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症の診断、治療および病態に関する研究
- (3) 出血熱ウイルス感染症を含む新興・再興ウイルス感染症に関する研究
- (4) 天然痘ワクチンに関する研究

**・これまでの研究実績**

- (1) Yagi T, Hattori H, Ohira M, Nakamichi K, Takayama-Ito M, Saijo M, Shimizu T, Ito D, Takahashi K, Suzuki N. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir. Clinical Neurology

- and Neurosurgery (in press)
- (2) Morimoto K, Saijo M. Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan. *Journal of Disaster Research* 4:315-321, 2009
  - (3) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious Diseases. *Journal of Disaster Research* 4:315-321, 2009
  - (4) Saijo M. *Emerging and re-emerging infection threats to society. Journal of Disaster Research* 4:291-297, 2009
  - (5) Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romonowski V, Kurane I, Morikawa S. Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. *Clinical and Vaccine Immunology* 16:1132-1138, 2009
  - (6) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009
  - (7) Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogawa M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *Journal of Medical Virology* 80:1102-1108, 2009
  - (8) Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, Takeuchi T, Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA* 301:1025-1033, 2009
  - (9) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Real-time quantitative polymerase chain reaction for virus infection diagnostics. *Expert Opinion on Medical Diagnostics* 2:1155-1171, 2008
  - (10) Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Taguchi F. Co-infection of respiratory bacterium with SARS coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Infection and Microbiology* 52:118-127, 2008
  - (11) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T. Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *American Journal of Pathology* 172:1625-1637, 2008
  - (12) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV

- strains. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 61:140-142, 2008
- (13) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T. Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes. *International Journal of Experimental Pathology* 88:403-414, 2007
- (14) Saijo M, Suzutani T, Mizuta K, Kurane I, Morikawa S. Characterization and susceptibility to antiviral agents of herpes simplex virus type 1 that codes a unique thymidine kinase gene with an amber codon between the first and the second initiation codons. *Archives of Virology* 153:303-314, 2008
- (15) Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 30:375-389, 2007
- (16) Fukushi S, Mizutani T, Sakai K, Saijo M, Taguchi F, Yokoyama M, Kurane I, Morikawa S. Amino acid substitutions in S2 region enhance SARS-CoV infectivity in rat ACE2-expressing cells. *Journal of Virology* 81: 10831-10834, 2007
- (17) Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, Romanowski V, Fukushi S, Mizutani T, Georges AJ, Kurata K, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever: development of diagnostic assays, which do not require infectious virus for antibody and antigen detection. *Clinical and Vaccine Immunology* 14:1182-1189, 2007
- (18) Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus (in French: Connaissances actuelles sur la moindre virulence du virus Ebola Resoton). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 30:391-398, 2007
- (19) Ikejiri M, Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Kurane I, Maruyama T. Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogues having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorg Med Chem Lett* 17:2470-2473, 2007
- (20) Ikejiri M, Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Kurane I, Maruyama T. Anti-SARS-CoV activity of nucleoside analogs having 6-chloropurine as a nucleobase. *Nucleic Acids Symposium Series* 50:113-114, 2006
- (21) Mizutani T, Endo D, Okamoto M, Shirato K, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Chang KL, Ito M, Nerome K, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T, Kurane I, Morikawa S, Nishimura H. System for rapid determination of viral RNA sequence by whole genome amplification technology for analysis of emerging RNA viral infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases* 13:322-324, 2007
- (22) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T. Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome in F344 rats infected with SARS coronavirus. *Journal of Virology* 81:1848-1857, 2007
- (23) Shirato K, Nishimura H, Saijo M, Okamoto M, Noda M, Tashiro M, Taguchi F. Diagnosis of

- human respiratory syncytial virus infections using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Journal of Virological Methods* 139:78-84, 2007
- (24) Ike F, Bourqade B, Sato H, Saijo M, Kurane I, Morikawa S, Yamada Y, Jaubert J, Berard M, Nakata H, Hiraiwa N, Mekada K, Takakura A, Itoh T, Obata Y, Yoshiki A, Montagutelli X. LCMV infection in a wild-derived mouse inbred strain undetected by dirty bedding sentinel health monitoring and revealed after embryo transfer. *Comparative Medicine* 53:272-281, 2007
- (25) Mizutani T, Fukushi S, Ishii K, Sasaki Y, Kenri T, Saijo M, Kanaji Y, Shirato K, Kurane I, Morikawa S. Mechanism of establishment of persistent SARS-CoV-infected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 347:261-265, 2006
- (26) Saijo M, George-Courbot MC, Fukushi S, Mizutani T, Philippe M, Georges AJ, Kurane I, Morikawa S. Marburgvirus nucleoprotein-capture enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to recombinant nucleoprotein detection of authentic Marburgvirus. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 59:323-325, 2006
- (27) Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Vesicular stomatitis virus pseudotype valuable for SARS-CoV neutralizing assay. *Journal of Medical Virology* 78:1509-1512, 2006
- (28) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, lacking B5R membrane protein expression protects monkeys from monkeypox. *Journal of Virology* 80:5179-5188, 2006
- (29) Mizutani T, Fukushi S, Iizuka D, Inanami O, Kuwabara M, Takashima H, Yanagawa H, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Inhibition of cell proliferation by SARS-CoV infection in Vero E6 cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 46:236-243, 2006
- (30) Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clinical and Vaccine Immunology* 13:437-443, 2006
- (31) Morikawa S, Sakiyama T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda A, Kurane I, Maeno G, Kimura C, Yoshida T, Asahi-Ozaki Y, Sata T, Kurata T, Kojima A. An attenuated LC16m8 smallpox vaccine: analysis of full-genome sequence and induction of immune protection. *Journal of Virology* 79:11873-11891, 2005
- (32) Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever using a novel monoclonal antibody. *Journal of Medical Virology* 77:83-88, 2005
- (33) Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Matsuyama S, Miyajima N, Taguchi F, Itamura S, Kurane I, Morikawa S. Vesicular stomatitis virus pseudotyped with severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of General Virology* 86:2269-2274, 2005
- (34) Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting

- humoral anti-smallpox immunity among the current Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 12:520-524, 2005
- (35) Saijo M, Ogino T, Taguchi F, Fukushi S, Mizutani T, Notomi T, Kanda H, Minekawa H, Matsuyama S, Long HT, Hanh NTH, Kurane I, Tashiro M, Morikawa S. Recombinant nucleocapsid protein-based IgG enzyme-linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of SARS. *Journal of Virological Methods* 125:181-186, 2005
- (36) Saijo M, Niikura M, Maeda A, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Characterization of monoclonal antibodies to Marburg virus nucleoprotein (NP) that can be used for NP-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Medical Virology* 76:111-118, 2005
- (37) Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Hasegawa H, Nagata N, Iwata N, Kurane I. Inhibitory effect of mizoribine and ribavirin on the replication of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus. *Antiviral Research* 66:159-163, 2005
- (38) Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *Journal of Medical Virology* 75:295-299, 2005
- (39) Saijo M, Suzutani T, Morikawa S, Kurane I. Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet resistant HSV-1 derived from a foscarnet-sensitive herpes simplex virus type 1. *Antimicrobiol Agents and Chemotherapy* 49:606-611, 2005
- (40) Mizutani T, Fukushi S, Murakami M, Hirano T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Tyrosine dephosphorylation of STAT3 in SARS coronavirus-infected Vero E6 cells. *FEBS letter* 5;577(1-2):187-92, 2004
- (41) Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Importance of Akt signaling pathway for apoptosis in SARS-CoV-infected Vero E6 cells. *Virology* 327:169-74, 2004
- (42) Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Phosphorylation of p38 MAPK and its downstream targets in SARS coronavirus-infected cells. *Biochemical Biophysical Research Communication* 319: 1228-1234, 2004
- (43) Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Modification of endothelial cell functions by hantaan virus infection: prolonged hyper-permeability induced by TNF-alpha of hantaan virus infected endothelial cell monolayers. *Archives of Virology* 149. 1279-92, 2004
- (44) Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 57:55-57, 2004
- (45) Ikegami T, Niikura M, Saijo M, Miranda ME, Calaor AB, Henandez M, Acosta LP, Manalo DL, Kurane

- I, Yoshikawa Y, Morikawa S. Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay that specifically detects Reston ebola virus nucleoprotein. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10:552-557, 2003
- (46) Suzutani T, Ishioka K, De Clercq E, Ishibashi K, Kaneko H, Kira T, Hashimoto K, Ogasawara M, Ohtani K, Wakamiya N, Saijo M. Differential mutation patterns in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 clones passaged in the presence of acyclovir or penciclovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1707-1713, 2003
- (47) Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Dong T, Han L, Shimayi B, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever diagnosed with recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10:489-491, 2003
- (48) Ikegami T, Saijo M, Niikura M, Miranda ME, Calaor AB, Fernandez M, Manalo DL, Kurane I, Yoshikawa Y, Morikawa S. Immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay using truncated nucleoproteins of Reston Ebola virus. *Epidemiology and Infection* 130:533-539, 2003
- (49) Tang Q, Saijo M, Lei H, Maeda A, Ikegami T, Xinjung W, Kurane I, Morikawa S. Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *Journal of Virological Methods* 108:111-116, 2003
- (50) Ikegami T, Miranda ME, Calaor AB, Manalo DL, Miranda NJ, Niikura M, Saijo M, Une Y, Nomura Y, Kurane I, Ksiazek TG, Yoshikawa Y, Morikawa S. Histopathology of natural Ebola virus subtype Reston infection in *Cynomolgus* Macaques during the Philippine outbreak in 1996. *Experimental Animals* 51: 447-455, 2002
- (51) Maeda A, Hee LB, Yoshimatsu K, Saijo M, Kurane I, Arikawa J, Morikawa S. The intracellular association of the nucleocapsid protein (NP) of Hantaan virus (HTNV) with small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO-1). *Virology* 305, 288-297, 2003
- (52) Niikura M, Ikegami T, Saijo M, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Linear B cell epitopes on the nucleoprotein of Ebola virus that distinguish Ebola subtypes. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10:83-87, 2003
- (53) Ikegami T, Saijo M, Niikura M, Miranda MEG, Calaor AB, Hernandez M, Manalo DL, Kurane I, Yoshikawa Y, Morikawa S. Development of an immunofluorescence method for detection of antibodies to Ebola virus subtype Reston by the use of recombinant nucleoprotein-expressing HeLa cells. *Microbiology and Immunology* 46:633-638, 2002
- (54) Saijo M, Suzutani T, De Clercq E, Maeda A, Morikawa S, Kurane I. Genotypic and phenotypic characterization of the thymidine kinase of ACV-resistant HSV-1 derived from an acyclovir-sensitive herpes simplex virus type 1 strain. *Antiviral Research* 56:253-262, 2002



- (55) Murono K, Hirano Y, Zhang J, Saijo M, Fujita K. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric ward. *Pediatrics International* 44:24-27, 2002
- (56) Niikura M, Takamura S, Kim G, Kawai S, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, Li T-C, Takeda N, Yasutomi Y. Chimeric Recombinant Hepatitis E Virus-like Particles as an Oral Vaccine Vehicle Presenting Foreign Epitopes. *Virology* 293:273-280, 2002
- (57) Saijo M, Yasuda Y, Yabe H, Kato S, Suzutani T, E de Clercq, Niikura M, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Bone marrow transplantation in a child with Wiskott-Aldrich syndrome latently infected with acyclovir-resistant (ACVr) herpes simplex virus type 1: emergence of foscarnet-resistant virus originating from the ACVr virus. *Journal of Medical Virology* 68:99-104, 2002
- (58) Saijo M, Tang Q, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Journal of Clinical Microbiology* 40:1587-1591, 2002
- (59) Morikawa S, Qing T, Xinqin Z, Saijo M, and Kurane I. Genetic diversity of the M RNA segment among Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus isolates in China. *Virology* 296:159-164, 2002
- (60) Saijo M, Tang Q, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Kurane I, Prehaud C, Morikawa S. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Journal of Clinical Microbiology* 40:372-375, 2002
- (61) Saijo M, Suzutani T, Niikura M, Morikawa S, Kurane I. Importance of C-terminus of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase for maintaining thymidine kinase and acyclovir-phosphorylation activities. *Journal of Medical Virology* 66:388-393, 2002
- (62) Ikegami T, Calaor AB, Miranda ME, Niikura M, Saijo M, Kurane I, Yoshikawa Y, Morikawa S. Genome structure of Ebola virus subtype Reston: differences among Ebola subtypes. *Archives of Virology* 146:2021-2027, 2001
- (63) Niikura M, Ikegami T, Saijo M, Kurane I, Miranda ME, Morikawa S. Detection of ebola viral antigen by enzyme-linked immunosorbent assay using a novel monoclonal antibody to nucleoprotein. *Journal of Clinical Microbiology* 39:3267-3271, 2001
- (64) Saijo M, Niikura M, Morikawa S, Ksiazek TG, Meyer RF, Peters CJ, Kurane I. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Ebola and Marburg viruses using recombinant nucleoproteins. *Journal of Clinical Microbiology* 39:1-7, 2001
- (65) Saijo M, Niikura M, Morikawa S, Kurane I. Immunofluorescence Method for Detection of Ebola Virus Immunoglobulin G, Using HeLa Cells Which Express Recombinant Nucleoprotein. *Journal of Clinical Microbiology* 39:776-778, 2001
- (66) Nagamine M, Suzutani T, Saijo M, Hayashi K, Azuma M. Comparison of polymorphism of thymidine kinase gene and restriction fragment length polymorphism of genomic DNA in herpes simplex virus type

1. Journal of Clinical Microbiology 38:2750-2752, 2000
- (67) Suzutani T, Saijo M, Nagamine M, Ogasawara M, Azuma M. Rapid phenotypic characterization method for herpes simplex virus and Varicella-Zoster virus thymidine kinases to screen for acyclovir-resistant viral infection. Journal of Clinical Microbiology 38:1839-1844, 2000
- (68) Murono K, Fujita K, Saijo M, Hirano Y, Zhang J, Murai T. Emergence and spread of a new clone of M type 1 group A streptococcus coincident with the increase in invasive diseases in Japan. Pediatric Infectious Disease Journal 18: 254-257, 1999
- (69) Saijo M, Suzutani T, Itoh K, Hirano Y, Murono K, Nagamine M, Mizuta K, Niikura M, Morikawa S. Nucleotide sequence of thymidine kinase gene of sequential acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 isolates recovered from a child with Wiskott-Aldrich syndrome: evidence for reactivation of acyclovir-resistant herpes simplex virus. Journal of Medical Virology 58:387-393, 1999
- (70) Saijo M, Terunuma H, Mizuta K, Mpabalwani EM, Monze M, Oshitani H, Luo N, Suzuki H, Numazaki Y. Respiratory syncytial virus infection in children with acute respiratory infections in Zambia. Epidemiology and Infection 121:397-400, 1998
- (71) Saijo M, Suzutani T, Murono K, Hirano Y, Itoh K. Recurrent aciclovir-resistant herpes simplex in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. British Journal of Dermatology 139:311-314, 1998
- (72) Chiba A, Suzutani T, Saijo M, Koyano S, Azuma M. Analysis of nucleotide sequence variations in herpes simplex virus type 1 and 2, and varicella-zoster virus. Acta Virologica 42:401-407, 1998
- (73) Suzutani T, Koyano S, Saijo M, Chiba A, Azuma M. Analysis of the non-sense mutants of varicella-zoster virus thymidine kinase. Archives of Virology 142:2059-2064, 1997
- (74) Mizuta K, Oshitani H, Saijo M, Mpabalwani EM, Kasolo FC, Luo NP, Suzuki H, Numazaki, Y. Epidemiology of influenza virus infections in children with acute respiratory infections in Zambia. Annals of Tropical Paediatrics 17:115-119, 1997
- (75) Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. Acta Paediatrica Japonica 38:596-600, 1996
- (76) Mpabalwani EM, Monze M, Saijo M, Terunuma H, Luo NP. Poliomyelitis outbreak in Zambia. Lancet 347:1633, 1996
- (77) Saijo M, Saijo H, Yamamoto M, Takimoto M, Murono K, Fujita K. Thrombocytopenic purpura associated with primary human herpesvirus 6 infection. Pediatric Infectious Disease Journal 14:405, 1995
- (78) Saijo M, Takahashi S, Kokubo M, Saino T, In-Yaku F, Ishii T, Takimoto M, Takahashi Y. The role of respiratory syncytial virus in acute bronchiolitis in small children in northern Japan. Acta Paediatrica Japonica 36: 371-374, 1994

- (79) Muro K, Fujita K, Yoshikawa M, Saijo M, Inyaku F, Kakehashi H, Tsukamoto T. Acquisition of nonmaternal enterobacteriaceae by infants delivered in hospitals. *Journal of Pediatrics* 122:120-125, 1993
- (80) Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Takimoto M, Takahashi Y. Respiratory syncytial virus infection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in North Hokkaido, Japan. *Acta Paediatrica Japonica* 35:233-237, 1993
- (81) Azuma H, Sakata H, Saijo M, Okuno A. Effect of interleukin 2 on intractable herpes virus infection and chronic eczematoid dermatitis in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *European Journal of Pediatrics* 152:998-1000, 1993
- (82) Sakuma T, Saijo M, Suzutani T, Yoshida I, Saito I, Kitagawa M, Hasegawa S, Azuma M. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 35:1512-1514, 1991

## 平成 21 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明と  
それに基づく治療法・予防方法の確立に関する研究

課題番号 H21-新興一般-010

研究代表者：森島恒雄

### I. 研究の意義

- (1) インフルエンザ脳症は予後不良の疾患であり、発症素因・病態の解明とそれに基づく予防・治療法の確立は社会的に大きな意義をもつ。
- (2) 新型インフルエンザにおいて、特に脳症の発症患者数は多く、すでに 300 例を越え、大きな社会問題となっており、その解決は重要である。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) インフルエンザ脳症の発症素因を解明し、発症前診断による予防方法の確立を目指す。
- (2) インフルエンザ脳症の病態を解明し、それに基づく治療法の改善を目的とする。
- (3) 新型インフルエンザによる脳症の①疫学、②臨床像、③病態を明らかにし、季節性インフルエンザによる脳症との違いの有無を調べていく。

### III. 1 年間の研究成果

・研究代表者(森島恒雄)

- (1) インフルエンザ脳症の発症素因としてチオレドキシシン(TRX)の重要性が明らかになりつつある。
- (2) 新型インフルエンザ脳症の疫学、臨床像を明らかにした。
- (3) 2009 年 9 月に「インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版」は、現在幅広く新型インフルエンザ脳症の治療に用いられ、効果をあげている。

・研究分担者(中村)

- (1) 脳症の発症素因について SNP s について検討を続けている。

・研究分担者(市山)

- (1) 脳症における神経細胞障害のマーカーとして Neuro Filament の意義を明らかにした。

・研究分担者(岡部)

(1) 新型インフルエンザ脳症の疫学・海外情報について明らかにした。

・研究分担者(河岡)

(1) 新型インフルエンザウイルスの分子生物学的特徴を明らかにした。

・研究分担者(長谷川)

(1) 新型インフルエンザ重症患者の病理・動物実験における感染病理を明らかにした。

・研究分担者(奥村)

(1) 新型インフルエンザ脳症の神経学的観点からの病態・病型分類を明らかにした。

・研究分担者(水口)

(1) インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版の有用性について評価を実施した。

・研究分担者(伊藤)

(1) インフルエンザ脳症と他の病因による急性脳炎・脳症との鑑別診断

#### **IV. 22～23年度の課題**

(1) 新型インフルエンザと季節性インフルエンザ脳症の違い(特に病態について)を明らかにする。

(2) SNP s 解析をさらに進める。

(3) チオレドキシシン(TRX)の役割をさらに明らかにし、動物実験などにより、インフルエンザ脳症の治療薬(REDOX 制御)として利用が可能かどうか検討を進める。

(4) インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版が、新型インフルエンザ脳症にも有効であるかどうかの評価を行う。

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

(1) 2009年9月研究班として示したインフルエンザ脳症ガイドライン改訂版は、現時点(2009年12月上旬)において新型インフルエンザ脳症に対しても効果をあげていると考えられる。

(2) チオレドキシシン(TRX)のヒトにおける安全性・有効性が確認されれば、インフルエンザ脳症の重要な治療薬になると考えられる。

(3) 新型インフルエンザ脳症の病態解析は、将来訪れる高病原性インフルエンザ(H5N1 など)によるパンデミックに対する治療法の確立に有用である。

(4) インフルエンザ脳症の SNP s 解析に基づく発症素因の解明は、本症の発症前診断を可能とする。