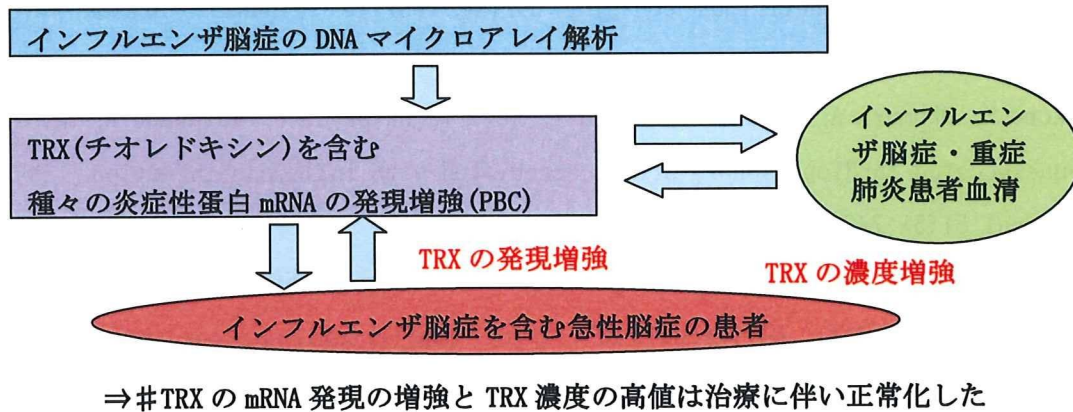


VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

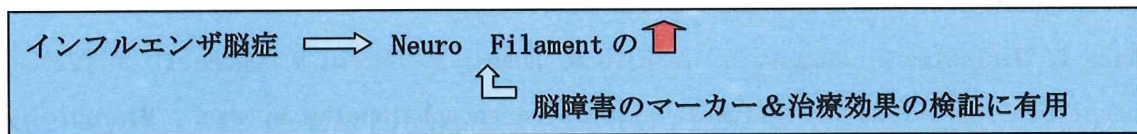
- (1)Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T: Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain& Development* 31:158-162, 2009.
- (2)Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T: Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatrics International* 51(5):742-744, 2009.
- (3)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.
- (4)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.
- (5)厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版. 2009年12月公表
- (6)Fukunaga S, Ichiyama T, Maeba S, Okuda M, Nakata M, Sugino N, Furukawa S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 267-272.
- (7)Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 2009; 280: 59-61.
- (8)Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 554.
- (9)Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2009; 9: 115-122.
- (10)Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Susumu F. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31: 731-738.
- (11)Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; 256: 1846-1850.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

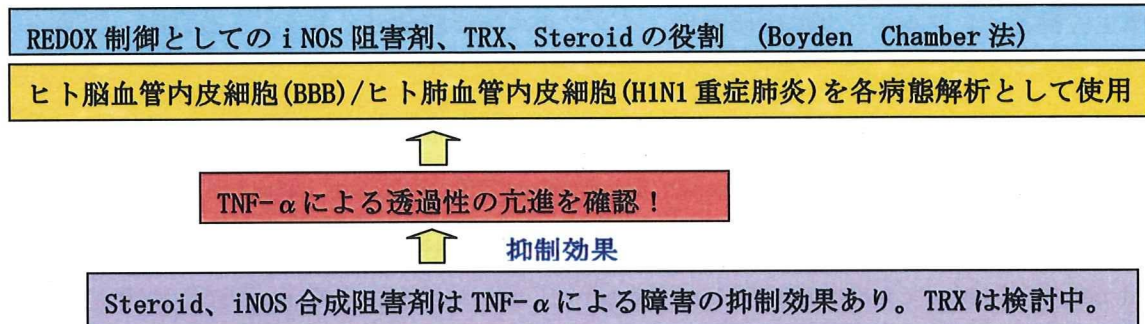
A. DNA マクロアレイ解析



B.



C. 血管内皮障害の in vitro モデル

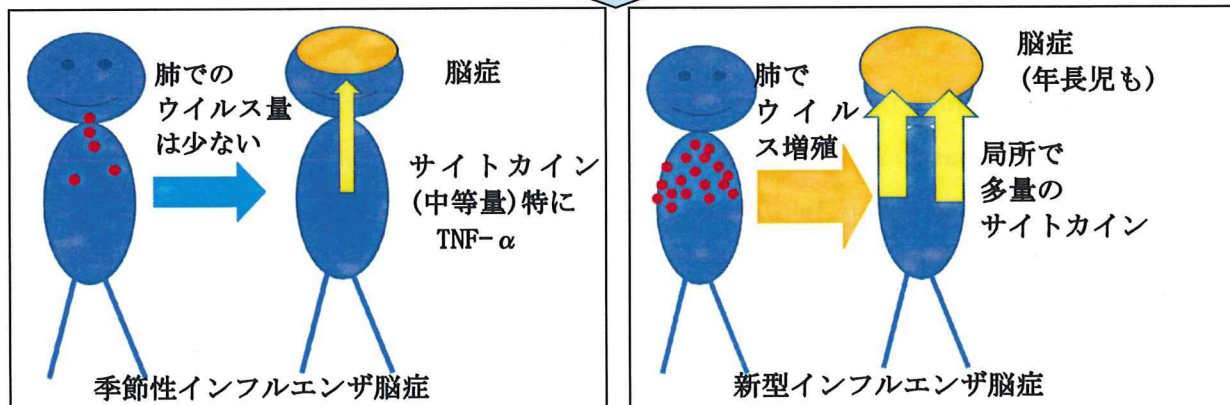


D. 新型インフルエンザ脳症の解析

今回明らかにした病像

- #脳症の好発年齢は年長児 (中央値 8 歳) (季節性同 2 歳)
- #約 1/3 で肺炎を合併 (ウイルス性肺炎)
- #約 1/4 にアレルギー性素因 (季節性では 10% 以下)
- #肺でのウイルス量は高値だがウイルス血症は起きていない

? 推定発症メカニズム



○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

- ・名古屋大学医学部小児科（1975-2003） ・ 東京大学医科学研究所病理研究部（1976-1977）
- ・NIDR, NIH 米国（1979-1981） ・ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学（2003-現在）

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・鈴木栄（名古屋大学小児科） ・ 青山友三（東京大学医科学研究所 病理研究部）
- ・A. L. Notkins (NIDR, NIH) ・ R. J. Whitley (アラバマ大学小児科)
- ・中村祐輔（東京大学医科学研究所） ・ 岡部信彦、佐多徹太郎 6（国立感染症研究所）

・主な研究課題

- ・インフルエンザ脳症の病態・診断・治療法の開発に関する研究
- ・小児の急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究
- ・ウイルスの母子感染に関する研究（HCV、HBV、HSV、CMV など）
- ・重症ウイルス感染症の病態・診断・治療に関する研究（EBV、HSV、CMV、インフルエンザなど）

・これまでの研究実績

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.

Yasui K, Yashiro M, Nagaoka Y, Manki A, Wada T, Tsuge M, Kondo Y, and Morishima T: Thalidomide prevents formation of multinucleated giant cells (Langhans-type cells) from cultured monocytes: Possible pharmaceutical applications for granulomatous disorders. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 22(3):707-714, 2009.

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.

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.

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.

Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, Kawada J, Yamauchi Y, Morishima T, Nishiyama Y, Kimura H: Multiplex

real-PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. *Microbiology and Immunology* 53:22-29, 2009.

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.

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 Dev* 2009; 31(2): 158-62.

Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; 31(3): 221-227.

Okumura A, Suzuki M, Kidokoro H, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13(2): 154-159.

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. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(4): 825-830.

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol.* 2009; 53(5): 277-280.

Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(6): e1052-1058.

Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31(8): 594-599.

Okumura A, Komatsu M, Kitamura T, Matsui K, Sato T, Shimizu T, Watanabe K. Usefulness of single-channel amplitude-integrated electroencephalography for continuous seizure monitoring in infancy: A case report. *Brain Dev* 2009; 31(10): 766-770.

Okumura A, Lee T, Shimojima K, Hisata K, Shoji H, Takanashi J, Yamamoto T, Shimizu T, Barkovich AJ. Brainstem disconnection associated with nodular heterotopia and proatlantal arteries. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A(11): 2479-2483.

Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, Yamaguchi H, Natsume J, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev.* 2009; 31(6): 414-418.

Sakai R, Okumura A, Shimizu T, Marui E. Current explanations regarding febrile seizures provided by pediatricians in Tokyo. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51(8): 651-652.

Yamamoto H, Okumura A. Neonatal seizures as chronic epilepsy. *Proceedings of 10th Asian*

& Oceanian Congress of Child Neurology. Medimond 2009: 51-56.

Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Natsume J, Watanabe K, Kojima S. Chronologic Changes in Neonatal EEG Findings in Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics* 2009; 124(3): e477-e484.

Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T. Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatr Int* 2009; 51(5): 742-744.

Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Nijima SI, Yamashiro Y, Shimizu T. Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. *J Paediatr Child Health* 2009; 45(11): 636-640.

Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Masalao R, Thongprachum A, Chan-itW, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular characterization of VP4, VP6, VP7, NSP4, and NSP5/6 genes identifies an unusual G3P[10] human rotavirus strain. *J Med Virol* 2009; 81(1): 176-182.

Dey SK, Hayakawa Y, Rahman M, Islam R, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. G2 strain of rotavirus among infants and children, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(1): 91-94.

Takanashi S, Hashira S, Matsunaga T, Yoshida A, Shiota T, Tung PG, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Igarashi T, Ushijima H. Detection, genetic characterization, and quantification of norovirus RNA from sera of children with gastroenteritis. *J Clin Virol* 2009; 44(2): 161-163.

Pham NT, Trinh QD, Nguyen TA, Dey SK, Phan TG, Hoang LP, Khamrin P, Maneekarn N, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Development of genotype-specific primers for differentiation of genotypes A and B of Aichi viruses. *J Virol Methods* 2009; 156(1-2): 107-110.

Saitoh M, Itoh M, Takashima S, Mizuguchi M, Iwamori M. Phosphatidyl ethanolamine with increased polyunsaturated fatty acids in compensation for plasmalogen defect in the Zellweger syndrome brain. *Neurosci Letters* 2009; 449(3): 164-167.

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol.* 2009; 53(5): 277-280.

Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol.* 2009; 81(6): 1102-1108.

Dey SK, Shimizu H, Phan TG, Hayakawa Y, Islam A, Salim AF, Khan AR, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular epidemiology of adenovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh. *Infect Genet Evol.* 2009; 9(4): 518-522.

Dey SK, Thongprachum A, Ohta Y, Phan TG, Nishimura S, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular and epidemiological trend of rotavirus infection among infants and children in Japan.

Infect Genet Evol. 2009;9(5): 955-961.

Dey SK, Thongprachum A, Islam AR, Phan GT, Rahman M, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular analysis of G3 rotavirus among infants and children in Dhaka City, Bangladesh after 1993. Infect Genet Evol. 2009; 9(5):983-986.

Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T. Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. Brain and Development (Tokyo) 2009; 31(8): 622-624.

Abe Y, Oka A, Mizuguchi M, Igarashi T, Ishikawa S, Aburatani H, Yokoyama S, Asahara H, Nagao K, Yamada M, Miyashita T. EYA4, deleted in a case with middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, interacts with SIX3 both physically and functionally. Hum Mutat. 2009; 30(10): E946-955.

Chanit W, Thongprachum A, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Intergenogroup recombinant sapovirus in Japan, 2007-2008. Emerg Infect Dis. 2009; 15(7): 1084-1087.

Trinh QD, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Shibata T, Shimotai Y, Kuroda K, Mizuguchi M, Ushijima H, Mor G, Hayakawa S. H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. Am J Reprod Immunol. 2009; 62(3): 139-146.

Nonoda Y, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Takahashi A, Otsuki T, Saito Y, Arima K, Mizuguchi M, Goto Y, Sasaki M: Activation of microglia/macrophages expressing phosphorylated S6 ribosomal protein in a case of hemimegalencephaly with progressive calcification and atrophy. Journal of Neurological Sciences 2009; 287(1-2): 52-59.

Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S, Igarashi T. Hepatoblastoma in a patient with Sotos syndrome. J Pediatr. 2009; 155(6): 937-9

厚生労働省インフルエンザ脳症研究班：インフルエンザ脳症ガイドライン改訂

版. 2009年12月公表

Honda R, Ichiyama T, Sunagawa S, Maeba S, Hasegawa K, Furukawa S. Inhaled corticosteroid therapy reduces cytokine levels in sputum from very preterm infants with chronic lung disease. Acta Paediatr 2009; 98: 118-122.

Ichiyama T, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsushige T, Hirano R, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce macrophage inflammatory protein-1 in human monocytes/macrophages. Int Arch Allergy Immunol 2009; 148: 147-153.

Ichiyama T, Kajimoto M, Matsushige T, Shiraishi M, Suzuki Y, Furukawa S. Mononuclear cell subpopulations in CSF and blood of children with bacterial meningitis. J Infect 2009; 58: 28-31.

Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraishi M, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 in human coronary arterial endothelial cells: implication for treatment of Kawasaki disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2009; 113: 134-138.

Hashimoto K, Ichiyama T, Hasegawa M, Hasegawa S, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte/macrophages via

mitogen-activated protein kinase and NF- κ B pathways. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 275-282.

Fukunaga S, Ichiyama T, Maeba S, Okuda M, Nakata M, Sugino N, Furukawa S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 267-272.

Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated β_1 -integrin expression by prostaglandin E₂ via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2009; 58: 224-228.

Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* 2009; 280: 59-61.

Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* 2009; 24: 557-561.

Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 554.

Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2009; 9: 115-122.

Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain Dev* 2009; 31: 588-593.

Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int* 2009; 51: 484-487.

Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Susumu F. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31: 731-738.

Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; 256: 1846-1850.

Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma. *Pediatr Int* 2009; 51: 657-660.

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：成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究課題番号：H21-新興一般-011研究代表者：加藤達夫**I. 研究の意義**

成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応として予防接種を中心に研究

(1)水痘：今後も問題となり得る帯状疱疹の予防策として、小児科に水痘ワクチンを2回接種し、その安全性・有効性の接続を検討する。尚、麻しん・風しん（MR）ワクチンとの同時接種を試みる。

(2)百日せき：成人百日せきが国内外で問題視されているところから、現在我が国で行われている第Ⅱ期DTワクチンをDPTワクチンとし、百日せきに対する抗体をより長く持続させることを試みる。

(3)麻しん：麻しんワクチンが定期接種となって30年、風しんは20年経過、定期接種世代の保有する抗体価は自然感染者より低値。両疾病を排除するには血清疫学に基づくMRワクチン接種対策が必須。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)研究代表者：加藤達夫、研究分担者：浅野喜造

水痘：水痘ワクチン、MRワクチン同時接種後の免疫反応と副反応の解析。現状の我が国の水痘の発生状況を全国保育園634施設、大学病院64施設からアンケート調査。結果を得、解析中。

(2)研究代表者：加藤達夫、研究分担者：荒川宜親、岡田賢司

百日せき：思春期・成人の我が国における実態把握。成人と小児患者における百日せき保菌量を比較検討し、成人百日せき患者の血清診断に用いられる試験感度を類推し、成人百日せきの診断法の確立を検討する。

(3)麻しん：2012年麻しん排除に向かい5年に限り3期、4期が予防接種法で認められたが、その安全性・有効性につき例数を増やし検討する。

III. 1年間の研究成果

(1)研究代表者：加藤達夫、研究分担者 浅野喜造

水痘：水痘発生時の対応につき全国保育園より643の回答あり、解析中。5名の被験者にMRワクチンと水痘ワクチンを同時接種、1名に抗体価上昇が認められなかった。

副反応なし。

(2) 百日せき：現行のDT対象者にDTaPワクチンを0.2ml～0.5ml接種、例数は少ないが免疫原性、安全性の確認を得た。百日せき患者成人は小児の保菌量の1/250程度、成人からの菌培養は困難である。確実な血清学的診断で検討する。

IV. 22～23年度の課題

(1) 水痘：我が国での水痘、帯状疱疹発生者の把握、海外論文の献策。MRワクチンとの同時接種例50、水痘ワクチン単独接種例25例の安全性・有効性を検討

(2) 百日せき：Ⅱ期にDTaPワクチン0.2ml及び0.5ml接種を50例程度を行いその安全性・有効性の確認。

(3) 麻しん：3期、4期の接種対象者100を目標、風しんはHI法麻しんは中和抗体法にて検討。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 水痘ワクチンの定期接種化

(2) DTⅡ期のDTaPへの変更

(3) MRワクチンの3期、4期の継続と接種もれ者への行政的対応

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

加藤達夫

(1) 加藤達夫、岡田賢司

「予防接種ガイドライン 2009年度版」：財団法人予防接種リサーチセンター

2009.3 p.1-84

(2) 加藤達夫、岡田賢司

「予防接種と子どもの健康 2009年度版」：財団法人予防接種リサーチセンター

2009.3 p.1-36

(3) 加藤達夫、岡田賢司

「予防接種実施者のための予防接種必携」：財団法人予防接種リサーチセンター

2009 p.1-226

(4) 加藤達夫、岡田賢司

「インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009年度版」：財団法人予防接種リサーチセンター

2009 p.1-20

(5) TATSUO KATO

「Vaccination 2009」：Association of Biological Manufacturers of Japan

2009.9 p.1-20

浅野喜造

(1) Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. Higashimoto Y, Ihira M, Ohta A, Inoue S, Usui C, Asano Y, Yoshikawa T. J Clin Microbiol. 2008 ;46:2665-70.

蒲地一成 (研究分担者・荒川宜親の研究協力者)

(1) 齋藤良一, 蒲地一成: 百日咳菌 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査 (第七版), 日本臨牀, 2010 (発刊予定).

(2) 蒲地一成, 岡田賢司: ワクチンで予防可能な疾患の病原診断とその読み方 6, 百日咳. 小児科, 50:35-41, 2009.

庵原俊昭

(1) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 81:1094-1101 (2009)

(2) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009

岡田賢司

(1) 蒲地一成, 岡田賢司: ワクチンで予防可能な疾患の病原診断とその読み方 6, 百日咳. 小児科, 50:35-41, 2009.

(2) 加藤達夫, 岡田賢司

「予防接種ガイドライン 2009 年度版」: 財団法人予防接種リサーチセンター
2009. 3 p. 1-84

(3) 加藤達夫, 岡田賢司

「予防接種と子どもの健康 2009 年度版」: 財団法人予防接種リサーチセンター
2009. 3 p. 1-36

(4) 加藤達夫, 岡田賢司

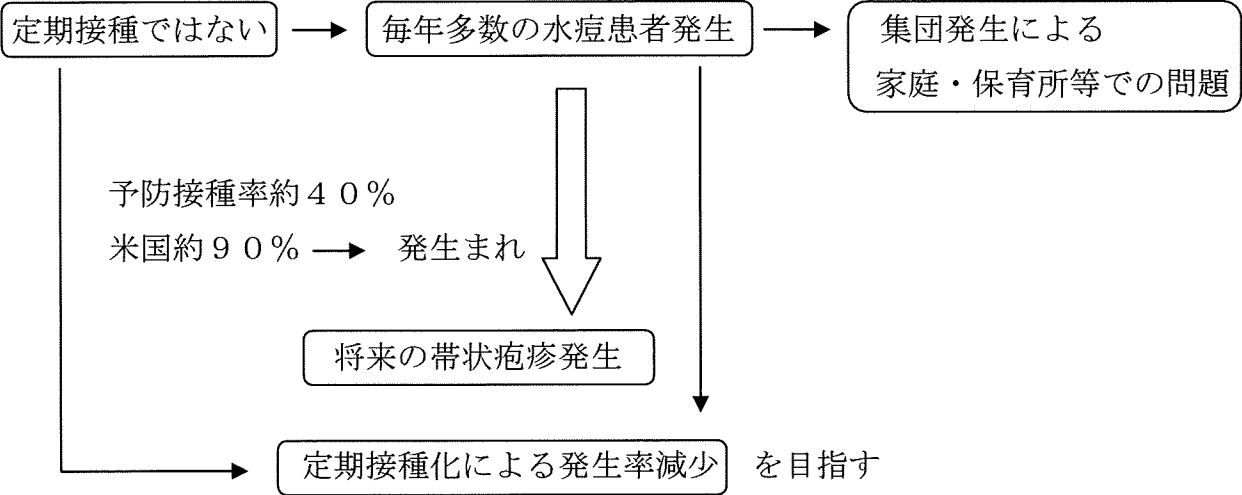
「予防接種実施者のための予防接種必携」: 財団法人予防接種リサーチセンター
2009 p. 1-226

(5) 加藤達夫, 岡田賢司

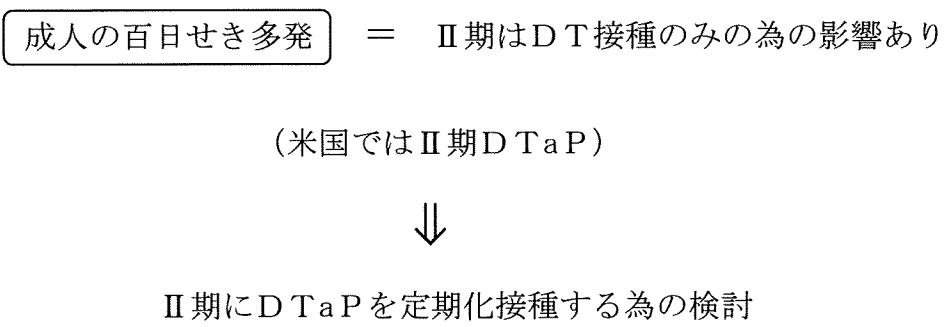
「インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009 年度版」: 財団法人予防接種リサーチセンター

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

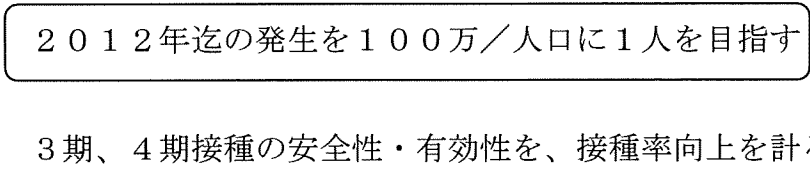
1. 水痘



2. 百日せき



3. 麻しん・風しん



○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～1985年 慶應義塾大学医学部
 1981年～2008年 聖マリアンナ医科大学

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

浅野喜造、荒川宜親、庵原俊昭、岡田賢司、中島夏樹、新庄正宜、齋藤昭彦、山口晃史、勝田友博

・主な研究課題

1. ジブテリア・破傷風・百日咳・ワクチンに関する研究
1. 百日せきワクチンの接種経路と免疫応答
1. ポリオ及び麻疹の現状と予防接種の効果
1. 麻疹・風疹混合ワクチンの接種効果・安全性・接種率に関する研究
1. ポリオ撲滅に関する研究
1. インフルエンザをはじめとした、各種予防接種の政策評価に関する研究

・これまでの研究実績

1. 加藤達夫

「日本脳炎ワクチンの再開に向けて」公衆衛生 2009.10 第73巻 第10号
 p.737-740

2. 高山直秀、三輪操子、細部千春、外川玲子、松永貞一、伊藤隆一、森蘭子、高橋菜穂子、柴田雄介、斉加志津子、一戸貞人、加藤達夫

「就学前1年以内の小児における麻疹・風疹混合(MR)ワクチン追加接種の効果と安全性」

小児科臨床別刷 2009.3 Vol.62 No.3 p.481-488

3. 加藤達夫、岡田賢司、庵原俊昭、宇加江進、古賀伸子、住友眞佐美、多屋馨子、馬場宏一、三田村敬子

「感染症・予防接種レター」小児保健研究 2008年(p.896-898)

4. 加藤達夫 『「予防接種ガイドライン」主な改正点に関して』

小児科臨床 2008 Vol.61 No.11 p.2115-2117

5. 加藤達夫 「インフルエンザ菌b型ワクチン」 日本医事新報 2008年 4370号
 p.77-80

6. 高山直秀 崎山弘 清水博之 宮村達男 加藤達夫 梅本哲

「麻しんワクチン、風しんワクチン、ポリオ生ワクチン全国累積接種率 2007年度調査報告」

日本医師会雑誌 2008 第137巻 第7号 p.1491-1496

7. 中島夏樹 加藤達夫

「なぜ今、さらなる麻疹対策が必要か」

小児科 2007 第48巻 第3号 p.257-262

8. 加藤達夫 「2012年 麻疹排除に向けて 麻疹排除に向けた取り組み 予防接種に関する検討会の役割」

臨床と微生物 2008 Vol.35 No.1 p.47-49

9. 高山直秀、三輪操子、細部千春、外川玲子、高橋菜穂子、伊藤隆一、森蘭子、松永貞一、齊加志津子、一戸貞人、加藤達夫

「中学1年生、高校3年生への麻疹・風疹混合（MR）ワクチン追加接種の効果と安全性：2007年度調査」 *Progress in Medicine* 2008 Vol.28 No.7 p.165-169

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：国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能および我が国の感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究

課題番号：H21-新興-一般-012

研究代表者：谷口清州

I. 研究の意義

- (1)これまでサーベイランスには明確な目的と戦略が存在せず、新たな感染症が発生してもその致死率や重症化率を比較できるデータがない。
- (2)国際的な情報収集体制が不十分で、健康危機時の医療従事者が必要な情報共有体制が存在しない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)個々の疾患に対するサーベイランスの目的と戦略を明確にし、サーベイランス体制とガイダンスを作成。
- (2)国際的な情報共有体制と健康危機時の専門的情報共有体制について、系統的なシステムを作成。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1)パンデミック(H1N1)2009に際するサーベイランスシステムについて班全体の意見をまとめた。
- (2)次年度のサーベイランス体制について班全体の意見をまとめた。
- (3)GHSAGのECN、あるいはCDCのHANのような体制を試行した。

・研究分担者(永井正規)

- (1)新型インフルエンザの流行について規模、地域的・時間的拡大状況と患者特性を観察・評価した。
- (2)患者数推計を新型インフルエンザに適用し、厚生労働省・関係機関に技術支援を行った。

・研究分担者(鈴木 宏)

- (1)新型インフルエンザの空間的な解析を行い、また学校閉鎖の効果を検討した。

・研究分担者(中瀬克己)

- (1)性感染症サーベイランスを戦略的に検討し、サーベイランスの枠組みを作成した。

・研究分担者(神谷信行、多田有希、安井良則、小野塚大介、島田智恵)

- (1)NESIDの改善にむけ現システムの問題点を検討し、回線速度の遅さ、情報共有連携の不具合、i-NESIDとの統合、入力画面と発生届の不一致等多くの改善要望があり、新たなシステムの仕様を検討した。
- (2)インフルエンザ首都圏患者報告数(Webサイト)は新型インフルエンザの流行をふまえ8月から開始した。

・研究分担者(山本英二)

- (1)CDC疫学ソフト EpiInfo 現行版 3.5.1 (2008/08/13)の日本語版ヘルプの充実を行った。

・研究分担者(池松秀之)

- (1)新型インフルエンザの診断のためのPCRの系の確立と迅速診断キットの感度、特異度を検討した。

・研究分担者(中野貴司)

(1) 新型インフルエンザ患者の自施設小児入院例について解析し、11月末までにすでに80例ほどの入院があり、季節性インフルエンザの入院患者数を大きく上回り、呼吸器合併症による入院が目立った。

・研究分担者(西藤成雄)

(1) 全国の診療所からのインフルエンザの検出状況を、Webサイトで登録を呼びかけ、絶えずリアルタイムに集計を行いWebサイトに掲示することで、迅速な流行状況の周知を実現した。

(2) 過去のインフルエンザ重症化率を算定して厚生労働省に提供した。

・研究分担者(堀野敦子)

(1) 地方衛生研究所6カ所と協力し、百日咳疑い検体中のM. pneumoniaeの頻度と遺伝子型別を行った。

・研究分担者(倉田 毅)

(1) 富山県において夏から秋のインフルエンザ病原体サーベイランスの解析を行い、問題点を検討した。

・研究分担者(森兼啓太)

(1) メーリングリストを通じて新型インフルエンザ症例の臨床情報を共有し診療に役立つ情報交換ができた。

・研究分担者(藤本嗣人)

(1) 臨床検体中のウイルス遺伝子コピー数によるアデノウイルス分離日数の予測を試み、コピー数が 10^3 copy/ μ L以下の場合には1週間以上を要する傾向が見られた。

・研究分担者(大西 真)

(1) 淋菌感染症に関して単一定点を設定し、レトロスペクティブに薬剤耐性度の推移を解析し、単一定点あたり年間50株程度の解析を行うことで、単一施設の薬剤耐性動向を把握することが出来ると考えられた。

・研究分担者(重松美加)

(1) 国際的な情報収集について、既存の収集と共有の質的評価とシステムの改良についての検討を行った。

・研究分担者(山下和代)

(1) 新型インフルエンザの病原体サーベイランスについて問題点を検討した。

・研究分担者(小淵正次)

(1) 地方と協力して新型インフルエンザウイルス性状を解析を行い、地方との情報共有体制の必要性が判明した。

・研究分担者(蒲地一成)

(1) 地方衛生研究所(6施設)の協力を得て遺伝子検査に基づく百日咳早期探知システムの構築を行った。本システムでは同時に流行株の遺伝子型を解析することにより流行株の特性把握を可能とした。

・研究分担者(野崎慎仁郎)

(1) GHSAGにおいて戦略的な情報提供に関する会議を行い、情報共有体制の検討を行った。

・研究分担者(神谷 元)

(1) ワクチンの副反応サーベイランスについて、諸外国の状況を調査した。

IV. 22～23年度の課題

(1) 基礎的な検討に基づき、疾患別戦略を樹立し、サーベイランス体制刷新に関するガイダンスを作成する。

(2) サーベイランスは報告医師・医療機関に大きな負担がかかるため、いかにその作業に見合うサービスを提供できるかが大きな課題である。

- (3)地域の感染症トレンドの把握と、地域間比較のために、病原体サーベイランスの効果的運用方法を考案。
- (4)今回のパンデミックでは、迅速かつ効果的に症例の臨床情報を共有することができず、新たな新型インフルエンザの到来の際に準備しておくべき仕組みに関する議論が必要である。
- (5)効率的な国際情報収集とともに、海外の医療機関における現状も合わせて調査できるように努める。
- (6)新型インフルエンザにおける迅速診断キットの感度、特異度について検討を行う。
- (7)新型インフルエンザ流行に焦点をあてて観察・評価を継続するとともに、新たな流行把握方法を開発する。
- (8) NESID の改善点をふまえた新しいシステムの提案を行い、医療機関からの Web 報告について試行。

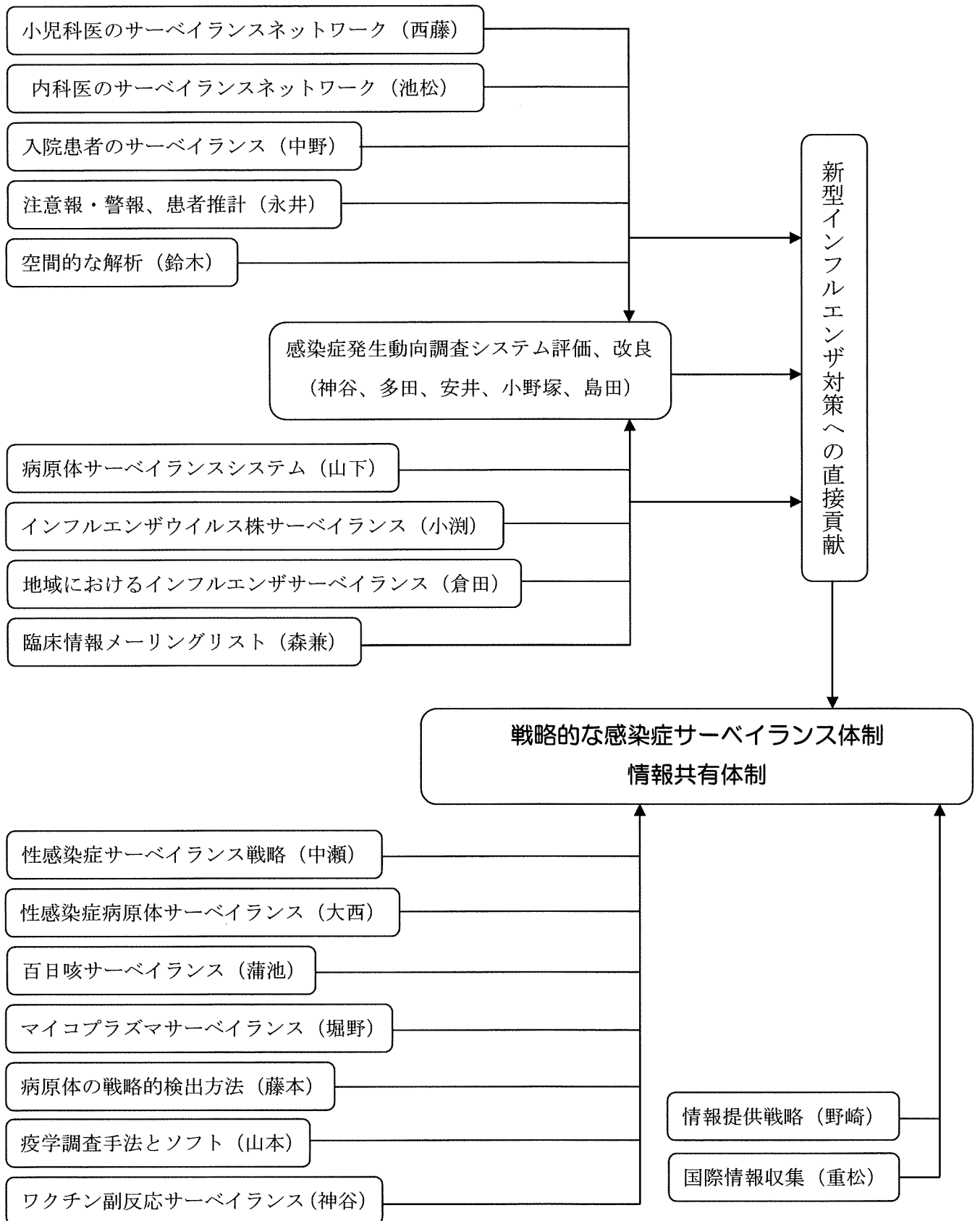
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1)これまでのインフルエンザ患者の重症化率や警報・注意報の発生、罹患数の推計など、これまでの研究的なサーベイランスの継続的な努力が、今回のパンデミックについて行政に対して有用な情報提供ができた。
- (2) 関係機関、地域住民への感染症情報の速やかな情報提供が可能となり、地方自治体(厚生労働省)の迅速な政策決定に寄与することが期待できる。また、地方(中央)感染症情報センターの機能強化につながる。
- (3)各種疾患や病原体、薬剤耐性にかかる戦略的なサーベイランス体制により、感染症対策について、精度の高い情報提供を可能とする。
- (4)自主的な研究的なサーベイランスネットワークは、公式に収集できる新型インフルエンザ患者の臨床情報よりも早期に情報を得られる点で、行政施策への貢献の可能性がある。
- (5)小児二次救急医療機関における入院例の調査から、中等症以上の症状を呈する患者の実態が明らかとなり、サーベイランスと小児二次・三次救急機能との連携や地域診療ネットワーク構築に役立てることができる。
- (6)新型インフルエンザへの対策としての診断基準の指針を示す事は極めて重要であり、既存の迅速診断キットの新型インフルエンザにおける感度、特異度を評価した成績は指針等の作成に貢献できるものと思われる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Mizuta K, Hirata A, Obuchi M, et al.. Phylogenetic and cluster analysis of human rhinovirus species A (HRV-A) isolated from children with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. Virus Res in the press
- (2)Ohnishi, M., Watanabe, Y., Ono, E, Takahashi,C., Oya, H., Kuroki, T., Shimuta, K., Okazaki, N., Nakayama, S. and Watanabe, H.Spreading of a chromosomal cefixime resistant penA gene among different Neisseria gonorrhoeae lineages. Antimicrob. Agents Chemother. in press.
- (3)藤本嗣人, 榎本美貴, 小長谷昌未, 谷口清州:フロックスワブのアデノウイルス検体採取での有用性. 感染症学雑誌. 2009;84:398~400.
- (4)Fujimoto T, Izumi H, Okabe N, Enomoto M, Konagaya M, Chikahira M, Munemura T, Taniguchi K: Usefulness of real-time reverse transcription-polymerase chain reaction for the diagnosis of echovirus aseptic meningitis using cerebrospinal fluid. Japanese journal of infectious diseases, 62, 455-457, 2009.
- (5)山本, 中瀬, 槌田, 溝口, 津田, 土橋, 土居(2009). 食中毒の疫学研修講座⑧ 観光船内の仕出し弁当による食中毒事例(後編).食品衛生研究59巻5号、41-48 頁
- (6)山本, 中瀬, 槌田, 溝口, 津田, 土橋, 土居(2009). 食中毒の疫学研修講座⑦ 観光船内の仕出し弁当による食中毒事例(前編).食品衛生研究59巻4号、29-37 頁

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

鹿児島市立病院小児科、静岡県立こども病院臨床病理科、三重大学医学部小児科学教室、Noguchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana、国立三重病院、国立感染症研究所、その他

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

武 弘道(鹿児島市立病院小児科部長)、櫻井 実(三重大学医学部小児科学教室教授)、Fancis K.Nkrumah (Director, NMIMR, University of Ghana, Ghana.)、神谷 斉(国立三重病院長)、Keiji Fukuda (Chief, Epidemiology division, Influenza branch, NCID, CDC, US)、Michael J. Ryan (World Health Organization, CDS/CSR)、岡部信彦(感染研)、大村昭人(帝京大)、その他

・主な研究課題

小児感染症の臨床研究、白血病／神経芽細胞種の DNA 量と細胞周期、小児疾患の組織病理学、慢性下痢症と免疫能、ワクチン副作用としてのゼラチンアレルギーの研究、効果的なサーベイランス手法、インフルエンザ疫学、バイオテロ対策、国際保健規則、パンデミックインフルエンザ対策、その他

・これまでの研究実績

-論文

(1) F Odaira, H Takahashi, T Toyokawa, Y Tsuchihashi, T Kodama, Y Yahata, T Sunagawa, K Taniguchi, N Okabe. Assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May-June 2009. Eurosurveillance

(2) K. Taniguchi, M. Yoshida, T. Sunagawa, Y. Tada, N. Okabe. Imported infectious diseases and surveillance in Japan. Travel Medicine and Infectious Disease (2008) 6, 349-354

(3) Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Nagai M. Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. J Epidemiol 17(suppl)3-13, 2007.

(4) K. Taniguchi, T. Rikimaru, JE Yartey, et al.. Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana. Pediatrics International 1999;41:162-7.

(5) K Taniguchi, T Fijisawa, T Ihara, H Kamiya. Gelatin-induced T-cell activation in children with non-anaphylactic reactions to vaccines containing gelatin. J Allerg Clin Immunol. 1998;102:1028-32. その他

-政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

(1) 厚生労働省新型インフルエンザの発生想定(本研究班の成果を提供した)

(2) International Health Regulations (2005) WHO CHECKLIST AND INDICATORS FOR MONITORING IHR CORE CAPACITIES IN STATES PARTIES (WHO informal consultation member として)

(3) 新型インフルエンザガイドライン(厚生労働省新型インフルエンザ対策専門家会議委員として)

(4) 発生動向調査システム開発事業評価委員会の提言(委員会委員長として)

(5) WHO pandemic surveillance guideline (Informal consultation member として)

(6) WPRO event-based surveillance guideline (Informal consultation member として)、その他

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：病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証課題番号：H21-新興-一般-013研究代表者：篠原 克明**I. 研究の意義**

- (1) 新興・再興感染症やパンデミックインフルエンザなどの脅威が現実化する中、バイオセーフティ及びバイオセキュリティの管理と運用に関するハードウェア並びに管理体制の整備が急務である。
- (2) 感染症法が適宜改正、施行され、病原体及び感染性試料の安全保管、輸送、廃棄の管理強化が求められているが、一元管理システムは未だ確立されていない。
- (3) 管理運営方法などのソフト面のみならず、安全管理の実施を支える器材、機器、装置及び総合管理システムの構築が必須である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 実用化を目的とした病原体管理システムに必要な各種情報収集装置と総合管理ソフトを開発し、フィールド試験を実施する。
- (2) 基本構想としては、最新の個体識別技術を用い、病原体及び感染性試料の管理を限りなく最小保管単位（試料容器一個単位）とした情報収集システム及び情報管理システムを構築する。
- (3) 試料容器一個単位の内容物、保管年月日、使用年月日、使用者、移動、廃棄等の情報を管理対象とし、それらの情報を限りなく自動的に収集、アップデートし、情報のデータベース化と集中管理を行う。
- (4) また、実用展開における運用障壁、導入障壁を排除するため、高い汎用性と低コスト化への対応を実現する。
- (5) 具体的には、研究機関の多様な管理形態や作業運用方法に対応可能とするため、管理システムの柔軟なカスタマイズ性、市販の読取装置（バーコードリーダー、カードリーダー、認証機器等）への対応を実現する。
- (6) コスト面での導入障壁を排除するために、既存のパーソナルコンピュータへの管理ソフト導入、既存のプリンターでの容器ラベルの印刷など、既設の OA 機器や設備への対応を実現する。
- (7) 病原体輸送においては、本システムを GPS 探査と連携し、サンプル情報と輸送経過をリアルタイムにフォローすることにより、現行法に則った安全輸送をより確実なものにできる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者（篠原克明）

- (1) システム構成要素の整理と管理システム開発の総括を行った。

(2) 情報伝達機能付機器、装置の基本性能と連結性能を中心に、フィールド試験にてシステム全体の検証を行い、問題点の抽出と改良法について検討を行っている。

(3) システムの管理情報の妥当性を検証し、実用的な運用方法を検討し、基本的な使用方法と今後の展開の可能性について検証を行っている。

(4) 本システムに必要なハードウェアの構成と最新技術について、情報収集と解析を行っている。

・研究分担者（倉田毅）

(1) 本システムに必要な管理情報と各国の病原体管理の実情について、情報収集と解析を行っている。

(2) 本システムの地方研究・検査機関における有用性について、情報収集と検証を行っている。

・研究分担者（倉田毅、高田礼人、駒野淳）

(1) GPS 及び携帯基地局による位置情報測定機能を有した輸送履歴管理装置について、輸送履歴取得と現在地確認実験を行い、管理装置の情報収集性、伝達性能を検証し、個々の機器、管理システムの性能が満足していることを確認した。

(2) バーコード読取機能付き汎用型携帯端末対応病原体管理システム（プロトタイプ）について、屋外作業及び広範囲の屋内作業に関する利便性、可搬性、並びに機能の実用性を検証し、結果を実用化をめざした装置の改良に反映した。

・研究分担者（山本明彦、奥谷晶子）

(1) 特定二種病原体（ボツリヌス菌（BSL2）、炭疽菌（BSL3））の登録、保管、廃棄等の取扱い作業における本管理システムの運用試験を実施し、実用性（操作性、安全性）及び情報セキュリティ（情報の機密性、完全性、可用性）を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。

(2) 上記特定病原体の取扱い作業に際して、管理システム上に記録される病原体管理情報、作業履歴情報の妥当性を検証し、結果を本管理システムの情報管理方法に反映した。

・研究分担者（氏家誠、徐紅、白倉雅之）

(1) 国内外のインフルエンザサーベイランスにおける試料管理に関する実用性（操作性、安全性）及びサンプル情報の一元管理、共有化に関する妥当性、情報セキュリティ（情報の機密性、完全性、可用性）を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。

(2) パンデミック時を想定した大量の検査試料の管理、及び試料情報の一元管理、共有化に関する応用性を検証し、結果を管理システムの改良に反映した。

IV. 22～23 年度の課題

(1) 本システムの基本構成機器、装置、管理ソフトの性能試験、連結試験並びに有用性評価は終了した。

(2) 管理システムとしての基本形態は完成したが、個々のユーザーの利用形態（特定病原体管理、検体検査、インフルエンザサーベイランスなどや研究グループによる情報共有など）に応じた個別対応と利便性の改良が必要である。

(3) そこで今後は、研究機関間における情報の共有化、可搬性に優れた携帯端末への対応、利用形態に応じたカスタマイズ性の向上などについて集中的に検討する。