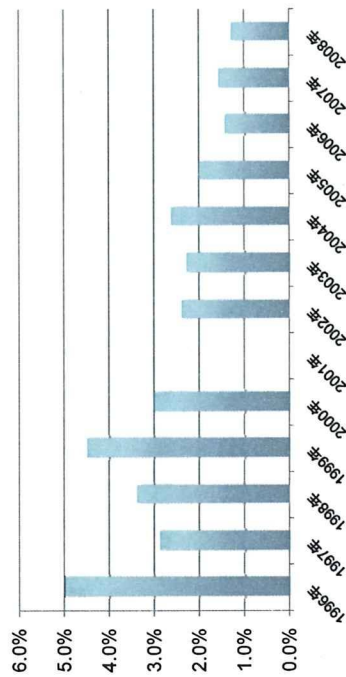


A地区における妊婦の抗HTLV-I 抗体陽性率の年次変化



- ・平成20年の熊本県におけるHTLV-1抗体陽性妊婦の割合は0.44%で、この20年間に1/4に減少した。
- ・熊本県では、年間70名の児がキャリア妊婦から出生する。
- ・熊本県で分娩を扱う医療機関の85%、妊婦の89%以上がHTLV-1スクリーニング検査を受けていた。
- ・キャリア妊婦に対する哺乳方法としては完全人工乳哺育、次いで6ヶ月以内の短期母乳哺育が推奨され、妊婦は概ねその方針に従っていた。
- ・83%の医療機関が、妊婦に対するHTLV-1スクリーニング検査を必要と考えている。
- ・ATL, HAMをはじめとしたHTLV-1関連疾患の啓発
- ・6ヶ月未満の短期母乳哺育の感染防止効果
- ・スクリーニング検査を公費で行う場合のコスト・ベネフィット
- ・完全母乳哺育を勧奨する傾向との摺り合わせ：“赤ちゃんにやさしい病院”
- ・厚生労働省特別研究「HTLV-1母子感染予防に関する研究」研究班(斉藤班)

ハイリスクキャリアの早期同定をめざした HTLV-1キャリアの前向き研究(JSPFAD)：

JSPFADホームページ

<http://htlv1.org/index.html>

1. ATL発症の危険因子の同定
2. ATL発症予防法開発に向けたデータベースおよびバイオマテリアルバンクの構築

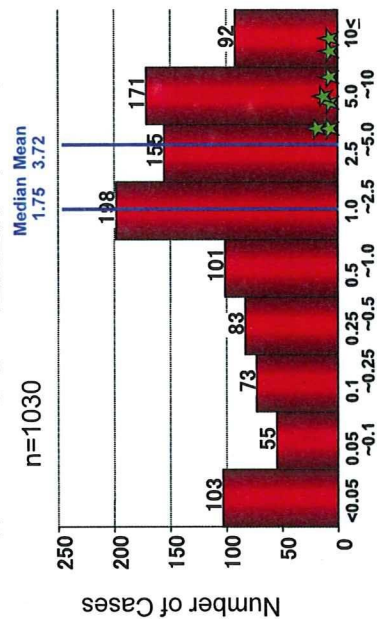
協力施設：43

研究代表者：山口一成（国立感染症研究所）
 分担者：上平 薫（長崎大）・高 起良（大阪大）
 大）・岡山昭彦（宮崎大）・横方正男（大分大）
 魚住公治（鹿児島大）、遠邊俊樹（東京大）・内
 丸薫（東大医科研）、情報管理：岩永正子（長崎
 大） 検体管理：相良麻子（福岡赤十字血液セ
 ター）



文部科学省がん研充部補助研究「がん診断と救済」
HTLV-1感染モニタリング共同研究班

HTLV-1キャリアにおけるプロウイルス量の分布 ★ CarrierからATL進展症例はすべて4以上



Copies/100PBMC

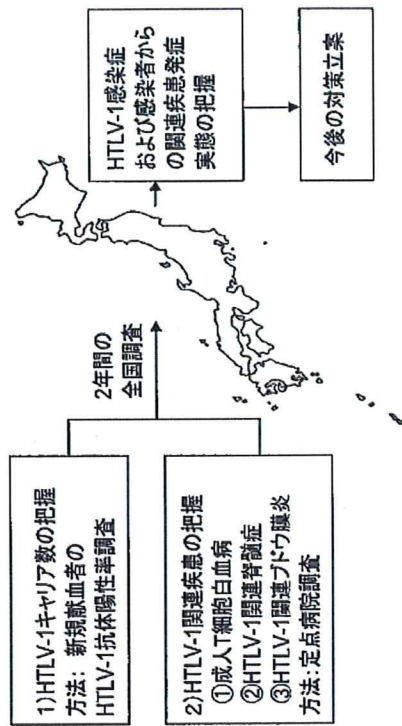
今後、必要なHTLV-1/ATL対策

1. 若年者：HTLV-1感染防止
2. 高齢者：ATL発症対策

研究班の目標

- 1) 感染予防ガイドラインの作成
- 2) HTLV-1キャリアの健康管理
ガイドラインの作成
- 3) HTLV-1ウイルス量測定の標準化
- 4) 南西日本の五つの離島でのHTLV-1キャリア率の推移、疫学調査
- 5) その他

本邦におけるHTLV-1感染症の実態把握



平成 21 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価および大流行に対する事前準備と緊急対応に関する研究

課題番号：H20-新興-一般-005

研究代表者：田代真人

I. 研究の意義

(1)弱毒型のH1N1インフルエンザ大流行では健康被害と社会的影響は比較的軽微だったが、この間にも流行拡大をしているH5N1高病原性鳥インフルエンザが新型インフルエンザとして大流行した際には、未曾有の健康被害と社会機能の麻痺・崩壊が予想される。これらの違いを規定する科学的基盤の解明とリスク評価が必要である。

(2)最悪のシナリオにおける新型インフルエンザ大流行時での健康被害を最小限にとどめ、社会機能の維持を目的として、新型インフルエンザの発生予測、早期検知、リスク評価方法を確立し、事前準備と緊急対策計画の策定とその実施に必要な理論的、技術的な基盤を確立・提供し、危機管理体制の確立に寄与する。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 様々なシナリオにおける新型インフルエンザ出現機序の解明とそれに基づく出現予測方法の開発

(2) 新型インフルエンザ出現を早期検知監視体制と様々なシナリオでのリスク評価方法の確立

(3) 新型インフルエンザウイルス迅速診断キットの開発・改良・実用化

(4) 新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立

(5) 抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の確立

(6) 感染病理機構の解明に基づく経鼻投与ワクチン、組織培養ワクチンの開発

これらの成果を活用して、健康危機管理、社会危機管理体制の整備が行われ、最悪のシナリオにおける新型インフルエンザ大流行による健康被害の最小化と、社会・経済機能の崩壊を防止することが期待される。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者(田代真人)

(1) 鳥で流行中のインフルエンザウイルスの遺伝子、抗原性、生物性状等を比較検討し、新型インフルエンザ出現の可能性、健康被害、社会的影響等のリスク評価を行った結果、H5N1は徐々にヒト型に変化しており、新型インフルエンザへの進展と、ヒトに対する高病原性も維持される可能性が高いと判断された。

(2) H5N1への準備対応が不可欠であり、これらが十分であれば、他の亜型の新型インフルエンザにも対応可能と予想された。特にH5に関して、備蓄ワクチンの事前接種(プライム・ブースト戦略)の有効性が示唆された。

(3) пта由来H1N1パンデミックウイルスのウイルス学的性状、遺伝子構造、病原性、抗原性、免疫エピトープ、抗ウイルス剤感受性等に関する解析を行い、4種類のптаウイルスの交雑体で、弱毒型であるが、季節性ウイルスよりは若干病原性が強く、多くのトリ型ウイルスの性状を保持し未だヒト型には変化していないことを解明した。これらに基づき、健康被害と社会的影響に対するリスク評価と診断キットの開発、新型ワクチン開発を行った。

・分担研究者(喜田宏)

(1) 渡りガモおよびハクチョウの糞便材料から75株のインフルエンザAウイルスを分離同定した。また、平成20年5月に北海道の野生オオハクチョウの斃死体から、H5N1亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離同定した。高病原性鳥インフルエンザウイルスA/chicken/Yamaguchi/7/2004(H5N1)株の豚における増殖にPB2タンパクが関与することがわかった。

・分担研究者(河岡義裕)

(1) 鳥ウイルスのヒト型への変身要因として、HA 蛋白レセプター認識部位の変異とRNAポリメラーゼ変異による低温の増殖性が示された。遺伝子の解析から、H5N1型はヒト型へ、さらに上気道で効率よく増殖するようになってきている。またウイルス継代によりヒト型への変異が生じて蓄積することが示された。

(2) トリ(及びヒト)への強毒性は、ヒト型への変異要因とは異なる数カ所の遺伝子部位が規定している。流行中のH5N1ウイルスでは弱毒化の傾向は無く、H5N1新型ウイルスには、強毒性が維持される可能性が高い。

(3) пта由来H1N1の分子病態解析を行い、病原性、伝播性、薬剤耐性等に関するリスク評価と予測を行った。

・分担研究者(小田切孝人)

(1) H5N1およびH1N1pdmウイルス感染診断系を開発し、リアルタイム RT-PCRによる診断を可能にした。これらを検疫所、地方衛生研究所へ技術移転し、統一された最新版マニュアルを用いた診断検査が可能となった。

(2) オセルタミビル耐性ウイルスの緊急調査を行った。全国1734株の季節性H1N1ウイルスの45株(2.6%)が耐性で、海外より低頻度であった。耐性株はザナミビル感受性、抗原性はワクチン株A/ブリスベン/59類似であった。H1N1パンデミックウイルスについては20株の耐性株を同定したが、いずれも散発的なものであった。

・分担研究者(高橋宜聖)

- (1) マウスでプレパンデミックワクチン(NIBRG-14、Anhui 株)の感染防御機構を解析した。H5N1 ワクチンは H1N1 ワクチンに比べ抗 NA 抗体の惹起能が高く、これが抗 HA 抗体と協調的に感染防御に寄与していた。
- (2) ワクチン接種者の血清抗体を移入したマウスの感染防御能解析方法を確立した。

・分担研究者(長谷川秀樹)

- (1) 新型インフルエンザワクチンには強い交叉防御効果が望まれ、経鼻ワクチンが期待される。安全・有効な天然物由来粘膜アジュバントを探索し、4種理のキノコ菌糸体抽出物の有効性が確認された。マウスにおいて、A/Vietnam/1194/2004 由来の全粒子ワクチンは異なる clade の A/Indonesia/6 感染に対し防御効果が示された。

・分担研究者(西藤岳彦)

- (1) 2007/08 年の北海道、群馬、新潟、京都、兵庫、長崎での A/H1N1 の耐性変異(H275Y)は 0.4%と低かったが、その後増加し、08-09 年にはほぼ 100%となった。

・分担研究者(押谷仁)

- (1) データベースで過去 100 年のインフルエンザウイルスのアマンタジン耐性遺伝子について検討した結果、宿主による進化の違いが明らかになった。
- (2) H1N1パンデミックの国内外での流行実態把握、予健康被害のリスク評価を行い、緊急対応方を提言した。

・分担研究者(鈴木康夫)

- (1) 高病原性トリインフルエンザおよびH1N1pdmウイルスがヒトへ伝播可能とするレセプター認識変異を簡便に測定する基本技術を開発した。これにより、パンデミック発生を分子レベルで事前に監視できる可能性を得た。生体中のトリおよびヒトインフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖分子群の定量的測定技術を開発した。

IV. 22 年度の課題

H1N1 新型ウイルスが今後どのような経過をたどるのか、また H5N1 による最悪のシナリオにおける健康被害および社会機能の低下を最小限に留めるための具体的な方策を検討して提言する。

V. 行政施策への貢献の可能性

国のパンデミック事前準備と緊急対策の行動計画の策定および実施に必要な理論的、技術的な基盤を提供し、危機管理体制の確立に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Takahashi, Y., Hasegawa, H., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* (2009 in press)
- (2) Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F. Surveillance for Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* (2009 in press)
- (3) Thongratsaku, S., H. Hiramatsu, H., Tashiro, M., Suzuki, Y. Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of cats and dogs in Thailand. *J. Gen. Virol.* (2009 in press)
- (4) Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H. PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* (2009 in press)
- (5) Makizumi, K., Nishimura, T., Kudo Y., Goto, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y. Timely production of A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003-2004 epidemic strain may have been possible using Madin-Darby canine kidney cells *Vaccine*, 26: 6852-6858, 2008
- (6) H Kamijuku, Y Nagata, T Ichinohe, T Tashiro, K Hase, H Ohno, T Shimaoka, S Yonehara, T Odagiri, M Tashiro, T Sata, H Hasegawa* and K-i Seino* Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of α -galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses *Mucosal Immunol.* 1: 208-218; advance online publication, March 5, 2008;
- (7) Itoh Y, Ozaki H, Tsuchiya H, Okamoto K, Torii R, Sakoda Y, Ogasawara K, Kida H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in macaques. *Vaccine* 26:562-572, 2008.
- (8) Watanabe T, Watanabe S, Hatta M, Kawaoka Y. A novel approach to the development of effective H5N1 influenza A virus vaccines: M2 cytoplasmic tail mutants. *J Virol* 82:2486-2492, 2008.
- (9) Sakabe S, Sakoda Y, Haraguchi Y, Isoda N, S Hagiwara J, Tsuchiya K, Lin Z, Sakamoto R, Imamura T, Sasaki T, Kokumai N, Kawaoka Y, Kida H. A vaccine prepared from a non-pathogenic H7N7 virus isolated from natural reservoir conferred protective immunity against challenge with lethal dose of highly pathogenic avian influenza virus in chickens. *Vaccine* 26:2127-2134, 2008.
- (10) Sawai T, Itoh Y, Ozaki H, Isoda N, Okamoto K, Kashima Y, Kawaoka Y, Takeuchi Y, Kida H, Ogasawara K. Induction of cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses against highly pathogenic avian

- influenza virus infection in mice by inoculation of apathogenic H5N1 influenza virus particles inactivated with formalin. *Immunology* 124:155-165, 2008.
- (11) Murakami S, Horimoto T, Mai LQ, Nidom CA, Chen H, Muramoto Y, Yamada S, Iwasa A, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Iwata A, Kawaoka Y. Growth determinants for H5N1 influenza vaccine seed viruses in MDCK cells. *J Virol.* 82:10502-10509, 2008.
- (12) Murakami S, Iwasa A, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Kida H, Takada A, Midon CA, Mai LQ, Yamada S, Imai H, Sakai-Tagawa Y, Kawaoka Y, Horimoto T. Cross-clade protective immunity of H5N1 influenza vaccines in a mouse model. *Vaccine* 26:6398-6404, 2008.
- (13) N. Sriwilaijaroen, S. Kondo, H. Yagi, P. Wilairat, H. Hiramatsu, M. Ito, Y. Ito, K. Kato, Y. Suzuki: Analysis of *N*-glycans in embryonated chicken egg chorioallantoic and amniotic cells responsible for binding and adaptation of influenza viruses Glycoconjugate J., in press (2008)
- (14) K. Hata, K. Koseki, K. Yamaguchi, S. Moriya, Y. Suzuki, S. Yingsakmongkon, G. Hirai, M. Sodeoka, Mart von Itzstein, Taeko Miyagi: Limited inhibitory effects of Oseltamivir and Zanamivir on Human Sialidases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, 3467-3471 (2008)
- (15) Isoda, N., Sakoda, Y., Kishida, N., Soda, K., Sakabe, S., Sakamoto, R., Imamura, T., Sakaguchi, M., Sasaki, T., Kokumai, N., Ohgitani, T., Saijo, K., Sawata, A., Hagiwara, J., Lin, Z., and Kida, H. (2008). Potency of an inactivated avian influenza vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 reassortant virus generated between isolates from migratory ducks in Asia. *Arch Virol* 153, 1685-1692.
- (16) Itoh, Y., Ozaki, H., Tsuchiya, H., Okamoto, K., Torii, R., Sakoda, Y., Kawaoka, Y., Ogasawara, K., and Kida, H. (2008). A vaccine prepared from a non-pathogenic H5N1 avian influenza virus strain confers protective immunity against highly pathogenic avian influenza virus infection in cynomolgus macaques. *Vaccine* 26, 562-572.
- (17) Kishida, N., Sakoda, Y., Shiromoto, M., Bai, G. R., Isoda, N., Takada, A., Laver, G., and Kida, H. (2008). H2N5 influenza virus isolates from terns in Australia: genetic reassortants between those of the Eurasian and American lineages. *Virus Genes* 37, 16-21.
- (18) Manzoor, R., Sakoda, Y., Mweene, A., Tsuda, Y., Kishida, N., Bai, G. R., Kameyama, K., Isoda, N., Soda, K., Naito, M., and Kida, H. (2008). Phylogenetic analysis of the M genes of influenza viruses isolated from free-flying water birds from their Northern Territory to Hokkaido, Japan. *Virus Genes* 37, 144-152.
- (19) Manzoor, R., Sakoda, Y., Nomura, N., Tsuda, Y., Ozaki, H., Okamoto, M., and Kida, H. (2008). PB2 protein of a highly pathogenic avian influenza virus strain A/chicken/Yamaguchi/7/2004 (H5N1) determines its replication potential in pigs. *J Virol* (in press).
- (20) Manzoor, R., Sakoda, Y., Sakabe, S., Mochizuki, T., Namba, Y., Tsuda, Y., and Kida, H. (2008). Development of a pen-site test kit for the rapid diagnosis of H7 highly pathogenic avian influenza. *J Vet Med Sci* 70, 557-562.
- (21) Okamoto, M., Sakoda, Y., Kishida, N., Isoda, N., and Kida, H. (2008). Antigenic structure of the hemagglutinin of H9N2 influenza viruses. *Arch Virol* (in press).
- (22) Sakabe, S., Sakoda, Y., Haraguchi, Y., Isoda, N., Soda, K., Takakuwa, H., Saijo, K., Sawata, A., Kume, K., Hagiwara, J., Tsuchiya, K., Lin, Z., Sakamoto, R., Imamura, T., Sasaki, T., Kokumai, N., Kawaoka, Y., and Kida, H. (2008). A vaccine prepared from a non-pathogenic H7N7 virus isolated from natural reservoir conferred protective immunity against the challenge with lethal dose of highly pathogenic avian influenza virus in chickens. *Vaccine* 26, 2127-2134.
- (23) Sawai, T., Itoh, Y., Ozaki, H., Isoda, N., Okamoto, K., Kashima, Y., Kawaoka, Y., Takeuchi, Y., Kida, H., and Ogasawara, K. (2008). Induction of cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses against highly pathogenic avian influenza virus infection in mice by inoculation of apathogenic H5N1 influenza virus particles inactivated with formalin. *Immunology* 124, 155-165.
- (24) Soda, K., Ozaki, H., Sakoda, Y., Isoda, N., Haraguchi, Y., Sakabe, S., Kuboki, N., Kishida, N., Takada, A., and Kida, H. (2008). Antigenic and genetic analysis of H5 influenza viruses isolated from water birds for the purpose of vaccine use. *Arch Virol* 153, 2041-2048.
- (25) Soda, K., Sakoda, Y., Isoda, N., Kajihara, M., Haraguchi, Y., Shibuya, H., Yoshida, H., Sasaki, T., Sakamoto, R., Saijo, K., Hagiwara, J., and Kida, H. (2008). Development of vaccine strains of H5 and H7 influenza viruses. *Jpn J Vet Res* 55, 93-98.

Ⅶ. Ⅲ（2年間の研究成果）の概要図等

本研究成果



行政施策へのフィードバック

(1) 新型インフルエンザ出現機序の解明とそれに基づく出現予測方法の開発

- ・H5N1・H1N1ウイルスの伝播と遺伝子・抗原変異のモニター
- ・流行予測とプレパンデミックワクチン株の選定
- ・備蓄用ワクチン株の更新とワクチン備蓄戦略の検討
- ・初期封じ込め戦略の検討
- ・行動制限等の公衆衛生上の介入政策
- ・抗ウイルス剤の活用

(2) 新型インフルエンザ出現の予想方法と病原性、流行規模、健康被害、社会的影響等のリスク評価方法の確立

- ・早期検知する監視体制の確立
サーベイランス
症候群サーベイランス
検疫
- ・ウイルスサーベイランス体制の確立
- ・情報提供、共有
- ・リスク評価と緊急対応

(3) 迅速診断キットの開発・改良・普及

H5N1ウイルス診断ガイドライン
PCRプライマー分与、標準化、地方衛生研究所に配布
RT-PCRの実用化、市販

(4) 新型ワクチンの緊急開発・増産・供給・接種体制の確立
H5N1ワクチン製造株の開発（リバーズジェネティクス）
弱毒性の検証

試験ワクチン製造
前臨床試験実施
臨床第1相試験実施
第2+3相試験実施
製造承認申請

新型ワクチンの品質基準、品質管理方法

特別審査実施

プレパンデミックワクチンの開発

備蓄用ワクチンの製造と国家備蓄

(5) 抗ウイルス剤の有効な備蓄方法と使用方法の検討

国家備蓄
使用方法の策定
有効性の推定と評価
耐性ウイルスのモニター（NA活性と塩基配列）

新型インフルエンザ対策行動計画

新型インフルエンザ対策ガイドライン

(6) 感染病理機構の解明に基づく
経鼻投与ワクチン、組織培養ワクチンの開発
免疫応答調整因子を用いた新規経鼻接種ワクチン開発
マウスおよびサル感染防御実験
実用化に向けた基礎研究

組織培養ワクチン

高交差免疫性経鼻ワクチン

5年以内に実用化・製造開

○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

1969-1977 東北大学医学部医学科
 1977-1984 山形大学医学部細菌学講座助手
 1984-1987 ドイツ・ギーゼン大学ウイルス学研究所研究員
 1987-1993 自治医科大学医学部ウイルス学講座助教授
 1993-2009 国立予防衛生研究所ウイルス第1部長/国立感染症研究所ウイルス製剤部長/ウイルス第3部長
 2001- WHOインフルエンザ協力センター長
 2003- WHO SARS研究ネットワーク、WHO H5インフルエンザ診断研究ネットワーク
 2004-2009 WHO 麻疹風疹世界特別研究施設長
 2009- 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長、

主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)**東北大学/山形大学/神戸大学 石田名香雄教授、本間守男教授**

ギーゼン大学/マールブルク大学教授 Rudolf Rott, Hans-Dieter Klenk, Christoph Scholtissek
 カリフォルニア大学ロサンゼルス校 Joseph T. Seto
 英国国立医学研究所長 Alan Hey, John Skehel
 ケンブリッジ大学/ロツテルダム大学教授 Abraham Osterhaus, Derek Smith, Collins Russell
 米国CDC Nancy Cox
 香港大学医学部教授 Marik Peiris

・主な研究課題

パラミクソウイルスの構造と病原性発現機序の分子基盤
 麻疹ウイルスの分子病理学、分子病態機構および麻疹ワクチンの有効性と安全性に関する科学的基盤
 インフルエンザウイルスの病原性発現の分子機構・インフルエンザの分子疫学および流行疫学
 インフルエンザの感染防御免疫およびワクチンの開発研究・新型インフルエンザ対策の科学的基盤

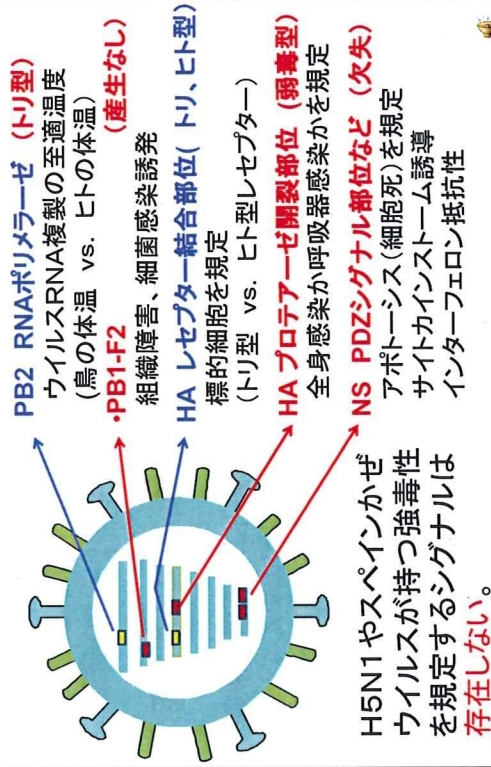
・これまでの研究実績

Kamijuku H., Nagata, Y., Ichinose, T., Jiang X., Tashiro, T., Mori, K., Taniguchi, Y., Hase, K., Ohno, H., Shimaoka, T., Tonehara, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H., Seino, K. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of β -galactosylceramide which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 1: 208-218, 2008
 Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses *Science* 320: 340-346, 2008
 Kubota, T., Matuoka, M., Chang, T.-H., Taylor, P., Sasaki, T., Tashiro, M., Kato, A., Ozato, K. Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type I interferon gene expression. *J. Biol. Chem.* 283: 25660-25670, 2008
 Russell, C. A., Jones, T. C., B Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, A. S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 26: 31-34, 2008.
 Nicoll, A., Mori, K., Tashiro, M. Winston Churchill and the Russian Pandemic of 1890-91 *Br. Med. J.* 337: 2890, 2008
 Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y. Differences by age in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy. *Microbiol. Immunol.* (2009 in press) and susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus. (H5N1). *J. Gen. Virol.* (2009)
Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F. Surveillance for Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza Viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* 14: 751-761, 2009
 Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M. Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 199: 1629-1637, 2009.

新型インフルエンザの 発生予測、早期検知、リスク評価及び 大流行に対処する事前準備と緊急対応 に関する研究

研究代表者
田代 真人
国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター

(H1N1)pdmインフルエンザウイルス



新型H1N1pdmウイルスは未だ完全には ヒト型に変化していない

- ブタ型ウイルスとヒト型ウイルスとの間で異なるアミノ酸の中で、**PAタンパク K356R**の変化がヒトでの感染伝播性に関わる？
- ブタ型ウイルスに保存されているトリ型ウイルスの性状が、新型ウイルスにも維持されている。
 - ・**PB2タンパク627**がE(トリ型)；
増殖至適温度が鳥の体温(42℃)
 - ・HAタンパクの**レセプター結合特異性**
トリ型とヒト型の両方に結合する
- ヒトにおいて**肺炎を起こす可能性**を持つ。

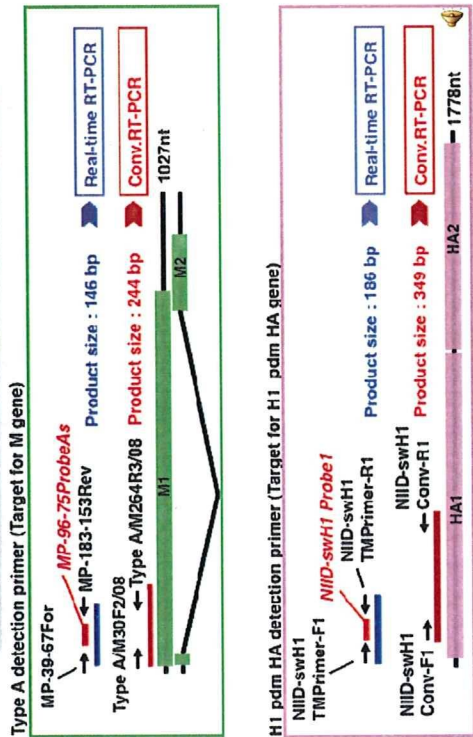
ウイルス学的性状のまとめ

- A(H1N1)pdmのウイルス学的解析結果は、疫学および臨床上の知見とよく符合している。
- A(H1N1)pdmウイルスは季節性ウイルスと同じ弱毒型であり、強毒型のH5N1とは全く異なる。
- まだ一部の鳥型ウイルスの性状を保持している。
- 重症者/死亡者のウイルスと軽症者のウイルスとの間には、ウイルス学的な違いはない。
- 感染伝播中に完全なヒト型のウイルスに変化して、より大きな流行をもたらす可能性がある。
- 流行ウイルスについて、遺伝子、抗原性、病原性、伝播効率、薬剤耐性などの変化に対する検出体制を強化しておく必要がある。

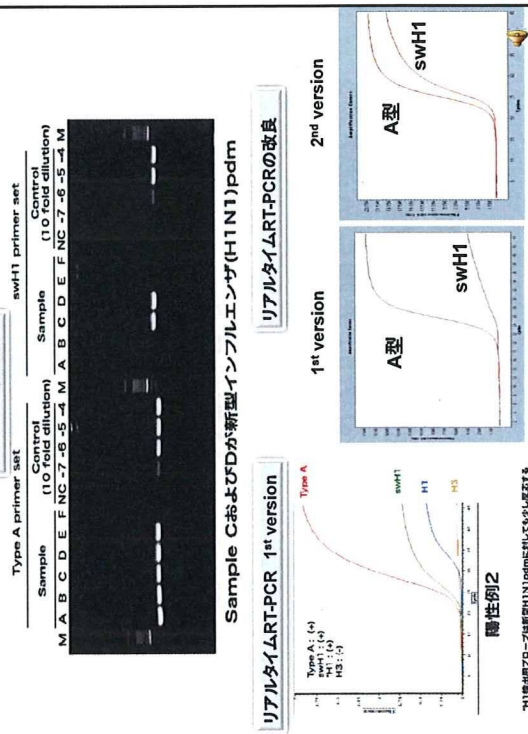
小田切グループ(感染症研)
 新型インフルエンザ検査診断系の緊急構築とその改良

- ◆ 目的
 - ・ 本研究では、新型A/H1N1pdmウイルスが本邦に上陸する前に、PCRを用いた感染診断検査系を構築し、検査所、地方衛生研究所に配備し、同一の検査マニュアル、検出系で診断検査を実施できる全国的な検出ネットワークを構築する。
 - ・ 通直変異株のモニタリングを実施し、必要に応じてプライマー、プローブを更新し、常に高い検出精度を維持するように、診断検査系を改訂する。
 - ・ PCR検査マニュアルおよびその改訂版は連携機関と迅速に共有し、さらにWHO-PCR WGIに参画し、国外検査機関での診断検査系の開発に貢献する。

A/H1N1pdm 検出用PrimerおよびProbeのデザイン



RT-PCR実施例



H5N1強毒型トリインフルエンザ由来の強毒型新型インフルエンザ出現の可能性を忘れてはいけない！

- ・ H1N1新型インフルエンザ流行中にも、H5N1強毒型鳥インフルエンザの流行は広がっており、ヒトの感染患者も出現している。
- ・ 強毒型H5N1パンデミックの可能性は減っていない。
- ・ 最悪のシナリオである強毒型H5N1パンデミックに対する準備を怠ってはいけない。

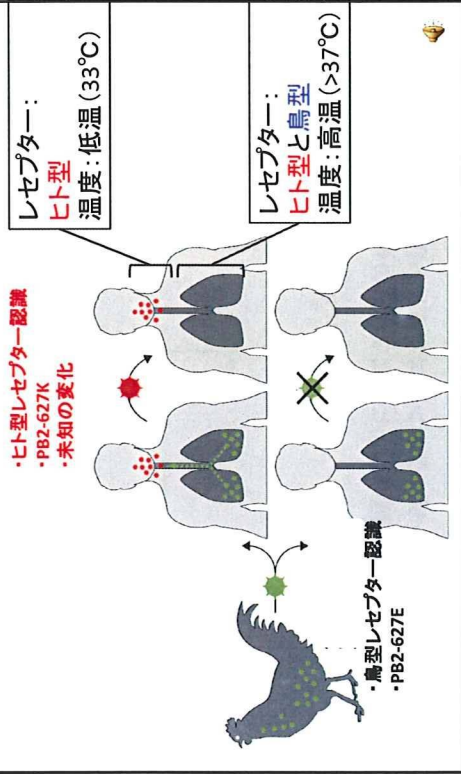
鳥H5N1型ウイルスが、強毒性を保持したまま
ヒトの新型インフルエンザウイルスに変身する可能性

1. 鳥型からヒト型への種の壁を越えるのに必要な変化

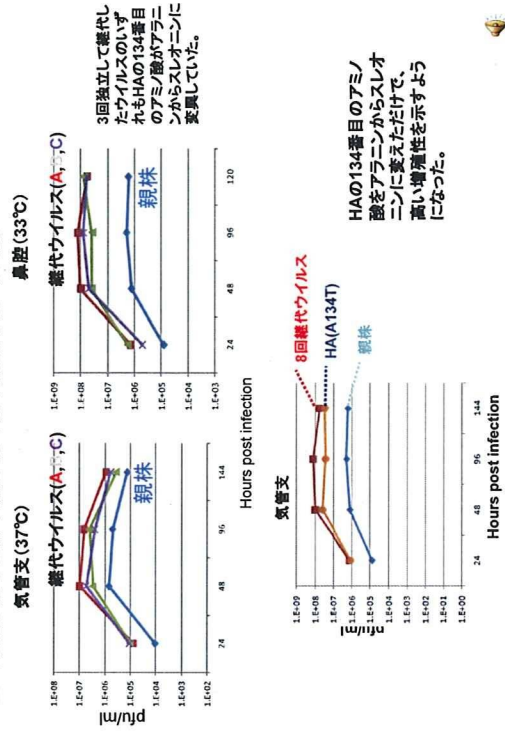
- a. レセプター認識特異性; $\alpha(2-3) \rightarrow \alpha(2-6)$
 - b. RNAポリメラーゼ;
 - ・宿主細胞の補助因子との相性
 - ・至適温度(体温の違い); $42^{\circ}\text{C} \rightarrow 36^{\circ}\text{C}$
2. H5N1型ウイルスが持つ強毒性を保持
- a. 全身感染
 - ・ウイルスレセプターの全身分布
 - ・HA開裂部位の構造 vs. プロテアーゼの分布
 - b. サイトカイン異常反応の誘導
 - ・NS1 インターフェロン抵抗性、アポトーシス
 - ・PB2 サイトカイン応答の異常亢進
 - ・PB1-F2 組織障害、2次性細菌感染誘導



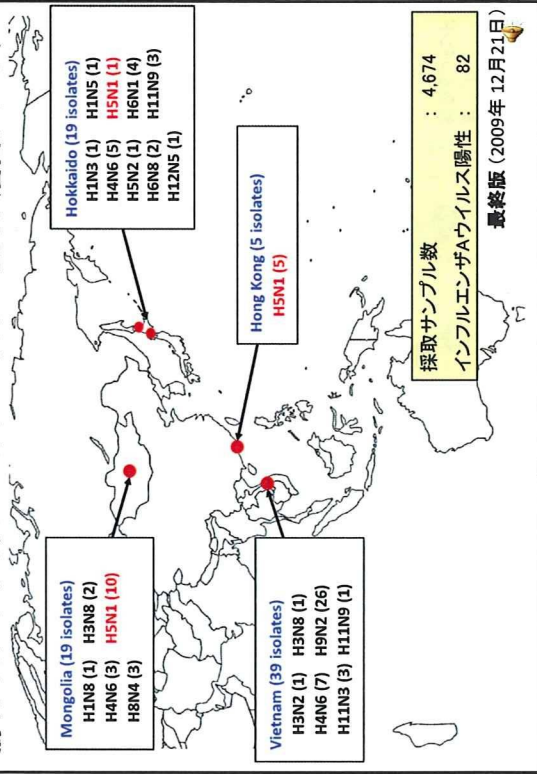
河岡グループ(東京大学医科学研究所)
H5N1ウイルスがヒトからヒトに伝播するのに重要な変異を同定する。



AN Vietnam/UT3028/04(H5N1)を正常ヒト気管支細胞で8回継代すると、
ヒトの気管支および鼻の細胞でより良く増えるようになった。



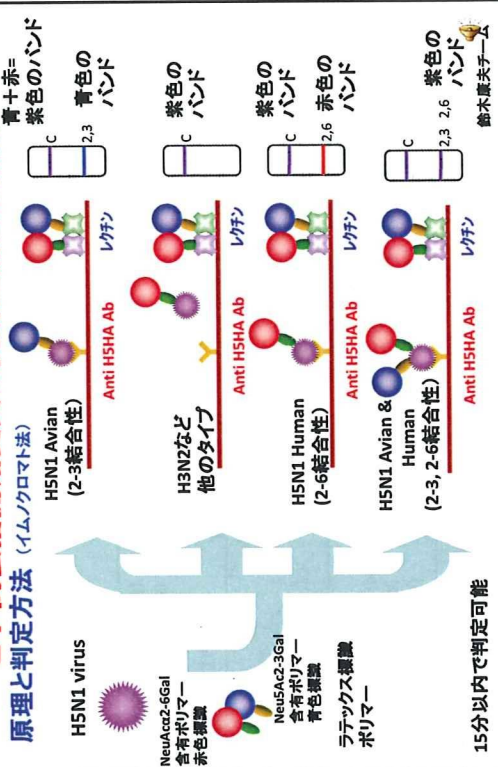
鳥インフルエンザのグローバルサーベイランス 2009 (喜田グループ)



新型インフルエンザのリスク比較

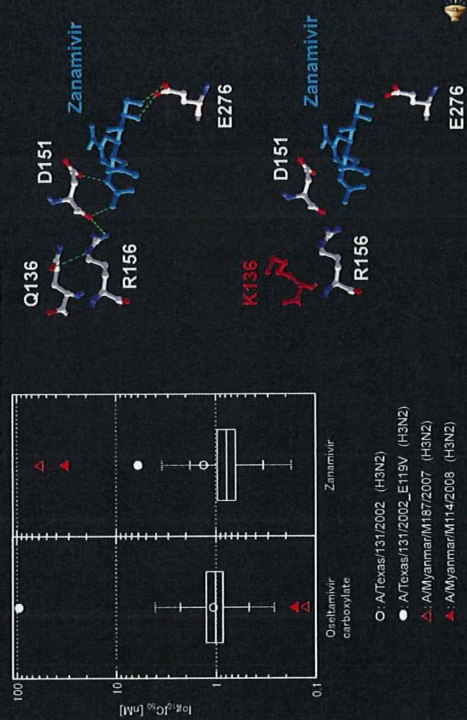
	H5N1	H9N2	H7N(2,3,7)	H6N1	H2N2
鳥での流行規模	+++	++	+	++	-
ブタでの流行	-	+	-	-	-
人の感染例	+++	+	+	-	-
人での病原性	+++	+	+	+	+
レセプター特異性	鳥型	ヒト型	鳥型	鳥型	ヒト型
増殖至適温度	鳥型	鳥型	鳥型	鳥型	ヒト型
新出現の可能性	鳥型	鳥型	鳥型	鳥型	ヒト型
健康被害の程度	+++	++	+	+	?
社会的影響	+++	++	++	++	+
コメント	ヒトにも強毒型 全身感染 多臓器不全 一旦出現したら 健康被害甚大 プレパレーション ワクチンの備蓄	弱毒型 ILI 候補株 あり	強毒型 ILI 肺炎 候補株 あり	弱毒型 ILI なし	弱毒型 アジア型 ウイルスの 漏出事故 <40歳免疫なし 製造株あり
ワクチン準備					

高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1) の ヒト間伝播開始変異の簡易監視法の開発



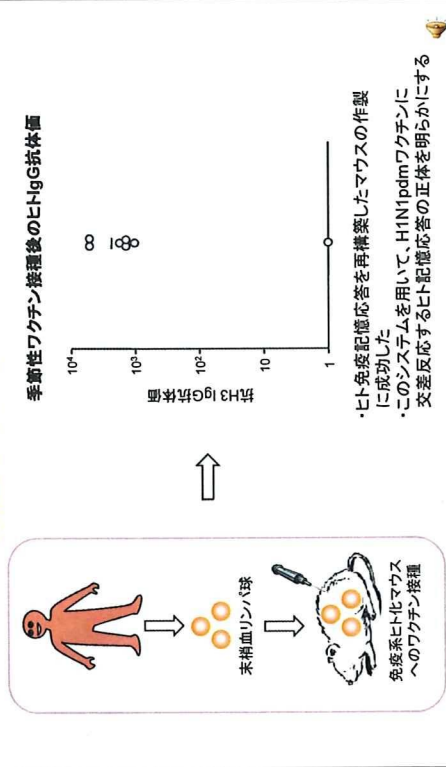
西藤グループ(国立動物衛生研究所)

ミヤンマー株 (H3N2) 株に認められたQ136K変異とそれに伴う
ザナミビアー耐性獲得



高橋グループ(感疫研)

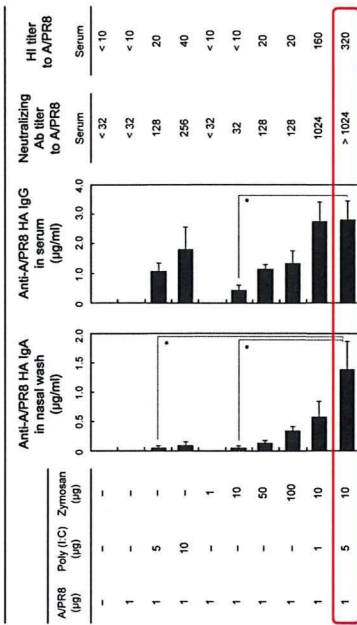
インフルエンザワクチンに対するヒト免疫記憶応答を
再構築したヒト化マウスの作製



長谷川 グループ (感染研)

**二本鎖RNAアジュバント併用経鼻インフルエンザワクチンは
Zymosan の添加により 粘膜上のIgA抗体 および 血清中のIgG の
産生が増強する**

上気道感染モデル



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：テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発とその評価法の確立に関わる研究

課題番号：H20-新興一般-006

研究代表者：佐多 徹太郎

I. 研究の意義

- (1) バイオテロに関わるおよその病原体等の迅速検査診断法を開発してきたが、より迅速で正確な検査法を開発する必要があるとともに、病原体が手に入らない場合は特異性の点で問題を残している。
- (2) スクリーニング法としての網羅的診断法の開発が未だ不十分で、有事に検査の中心となる地研への普及と検査に係わるネットワークが形成されていない。
- (3) 未知の病原体等への対応および病原体等の由来を知る目的として、病原体等の塩基配列情報がとくにわが国では乏しい。
- (4) 一次対応者や機関等へのバイオテロ診断支援システムとしてのHPのさらなる充実を図る必要性が指摘された。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 新たな迅速診断法および病原体検出法の開発を継続する。
- (2) 研究班で開発され地研で使用可能なものは普及を図ることおよび地研と感染研等で検査ネットワークの形成を図る。
- (3) 病原体の塩基配列情報を迅速に解析することおよび病原体の由来を明らかにするべくデータベースを作成する。
- (4) バイオテロ関連疾患の臨床診断を行う一次対応者への支援を目的としたHPの一層の充実を図る。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者(佐多)

- (1) ウイルス遺伝子を検出する網羅的 PCR 法の対象ウイルスを 164 種類に拡充し、うち可能性の高いウイルスを選択し試作キットを作製し、地研に配布し、評価を行った。
- (2) 環境検体からの核酸抽出法として磁気ビーズを用いて回収し検出する方法を開発した。
- (3) LAMP 法を応用して携帯型炭疽菌核酸検出法を開発した。

・研究分担者(森川)

- (1) 新種エボラウイルスであるブンディブージョ種を検出できる qRT-PCR 法を開発した。天然痘を含むポックスウイルス共通遺伝子検出法をキット化し、地研に配布して評価を行った。

・研究分担者(加来)

- (1) 開発した抗ニパウイルス F と G 抗体は中和抗体の陽性対照となり、また antigen capture ELISA 系を開発した。今後ほかの蛋白を標的にした検出系を作製していく。

・研究分担者(高橋英)

- (1) 抗原検出を目的とした蛍光抗体法に適したモノクローナル抗体を選定し、またポリクローナル抗体を作製した。

・研究分担者(堀野)

- (1) *B. pseudomallei* についてはタイ・コンケン大学と共同研究を開始し、*B. pseudomallei* と *B. mallei* の菌株コレクションを増強した。*B. pseudomallei* の LAMP 法の検討を行い、感度の高い primer 群を設計できた。

・研究分担者(牧野)

- (1) カクテル PCR と蛍光ビーズ法を組み合わせた迅速検出法の構築に成功し、病原体や毒素が検出可能となった。
- (2) 野兎病菌に対する免疫学的迅速同定法 ELISA 系を構築した。
- (3) 臨床現場や野外での検体の保管・輸送に最適の方法を検討した。

・研究分担者(安藤)

- (1) リケッチア、クラミジアおよびコクシエラ等の迅速検出法の開発を目的として、PCR、Realtime PCR、Lamp 法の開発を行った。

・研究分担者(高橋元)

- (1) ボツリヌス毒素を型特異的に検出できる A 型毒素検出系イムノクロマトキットを作製し、15ヶ所の地方衛生研究所に配布し検討した。
- (2) サンドイッチイムノPCRによる A 型毒素検出系を開発し、B 型毒素についても開発し評価検討している。

・研究分担者(黒田)

- (1) 炭疽菌・日本分離株の全ゲノム解読を行い、株固有の SNPs を同定し、迅速系統分類法を開発した。
- (2) 炭疽菌キノロン耐性株の全ゲノム解読により、低感受性化に関与する薬剤排泄系の変異ホットスポットを同定した。
- (3) 感染実験動物およびヒト検体から直接網羅配列解読を行い、病態に関連する病原体候補を包括的に同定するシステムを確立した。

・研究分担者(尾家)

- (1) 芽胞の消毒薬抵抗性の大きい順は、枯草菌 \geq 炭疽菌 $>$ ボツリヌス菌であった。
- (2) 次亜塩素酸ナトリウムと酢との混合液が、すみやかな殺芽胞効果を示すことが判明した。

・研究分担者(田中)

- (1) 過去のバイオテロ関連事例「白い粉事件」について、地衛研の対応と改良すべき点について評価した。
- (2) 10 地研の参加者を得てウイルス迅速検査キットの評価を行い、地研ネットワークにおける問題点の把握に努めた。次年度の別の配布キットへの対応に生かし、地衛研でバイオテロ関連病原体の迅速な診断の出来る体制を作る。

・研究分担者(岩本、松本)

- (1) インфекションコントロールドクターICDにHPについてのアンケート調査を実施し、ホームページHPの改訂充実に生かした。
- (2) 改訂専用ホームページを立ち上げ、本研究の研究協力者に内容の訂正や追加を依頼し、作業中。
- (3) 改訂したホームページの内容をもとに CD-ROM を作成し、全国約 1,200 の主要医療機関に配布予定。

・研究分担者(中村)

- (1) Contents management system を用いた効率的な情報更新手法を開発し、研究班員から集められた情報を改訂し、充実した情報公開システムを構築することができた。
- (2) 有事の際の堅牢な情報公開手法を検討し、いくつかの提言にまとめ、感染研情報公開サイトへの移行と継続的運用方法を検討した。

IV. 22 年度の課題

- (1) 早期検知のための迅速検査法の開発を継続していく。
- (2) 細菌芽胞を材料として有効な消毒法を評価検証する。
- (3) ゲノムデータベース構築とシステム評価そして未知病原体検出法の開発。
- (4) 地研で対応可能な検出法をシミュレーションし、検査ネットワークの構築を図る。
- (5) ホームページと臨床診断支援法の充実とともに、機能評価し、支援ネットワークを構築する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 早期検知と患者の治療対応で感染拡大防止、国民の不安軽減、バイオテロ事件等への抑止効果が期待できる。

VI. 本研究の成果

- 1) バイオテロ対応ホームページ 2008 の作製とその CDROM 版を作成しおよそ 80 地研に配布した。2009 年度は内容を改訂・充実とともにおよそ 1,200 病院等への配布を計画している。
- 2) 迅速診断法の普及を目的とした機器等の調査及びウイルス検査 2 キットの配布と地研での外部評価を行った。
- 3) バイオテロ関連病原体検出イムノクロマトキット市販品の評価を行った。来年度に関連部署に周知を予定している。

(下記の発表論文リストは2009年のみ)

研究代表者

1. Hatano B, Kojima A, Sata T, Katano H: Virus detection using Viro-Adembeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages, *Jpn J Infect Dis* 2010, 63:(in press)
2. Tobiume M, Sato Y, Katano H, Nakajima N, Tanaka K, Noguchi A, Inoue S, Hasegawa H, Iwasa Y, Tanaka J, Hayashi H, Yoshida S, Kurane I, Sata T: Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines: immunohistochemistry. *Pathol Int* 2009, 59:555-566

研究分担者 (森川)

1. 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 Jun;81(6):1102-8.
2. Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romanowski 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. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Aug;16(8):1132-8.
3. 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. *J Gen Virol.* 2009 Sep;90(Pt 9):2266-71

研究分担者 (加来)

1. Kaku Y, Noguchi A, Marsh GA, McEachern JA, Okutani A, Hotta K, Bazartseren B, Fukushi S, Broder CC, Yamada A, Inoue S, Wang LF: A neutralization test for specific detection of Nipah virus antibodies using pseudotyped vesicular stomatitis virus expressing green fluorescent protein. *J Virol Methods.* 2009;160:7-13.

研究分担者 (牧野)

1. Thuy NTB, Takeshi K, Kusumoto A, Makino SI, and Kawamoto K.: *Salmonella Typhimurium* isolated from healthy pigs and their ability of horizontal transfer of multidrug resistance and virulence genes. *Bioscience Microflora*, 28:135-143, 2009.
2. Kurosaki Y, Sakuma T, Fukuma A, Fujinami Y, Kawamoto K, Kamo N, Makino SI, Yasuda J.: A simple and sensitive method for detection of *Bacillus anthracis* by loop-mediated isothermal amplification. *J Appl Microbiol*, 2009 (in press).
3. Takeshi K, Itoh S, Hosono H, Kono H, Tin VT, Vinh NQ, Thuy NT, Kawamoto K, Makino S.: Detection of *Salmonella spp.* Isolates from specimens due to pork production Chains in Hue City, Vietnam. *J Vet Med Sci*, 71: 485-487, 2009.

研究分担者 (安藤)

1. Hanaoka N, Sakata A, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, Ando S.: Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*: *Microbiol Immunol*, 2009 53: 305-308.
2. Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, Ando S. : Diagnostic assay for *Rickettsia japonica*: *Emerg Infect Dis*, 2009 15: 1994-1997.

研究分担者 (黒田)

1. Okutani A, Sekizuka T, Boldbaatar B, Yamada A, Kuroda M, Inoue S.: Phylogenetic Typing of *Bacillus anthracis* Isolated in Japan by Multiple Locus Variable-Number Tandem Repeats and the Comprehensive Single Nucleotide Polymorphism. *J Vet Med Sci.* 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]

研究分担者 (高橋)

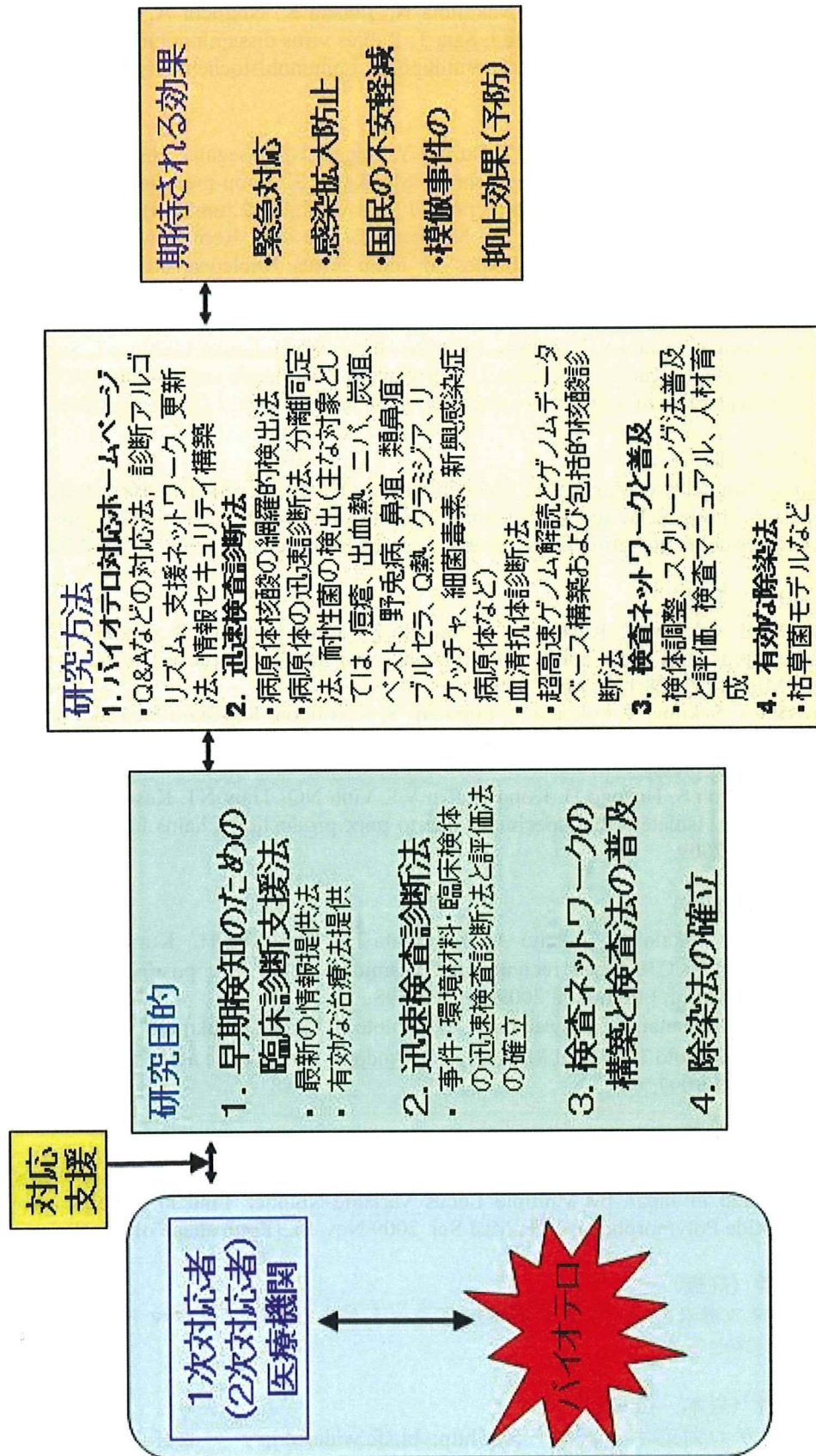
1. ボツリヌス毒素のラッセクス凝集反応キットおよびイムノクロマトキットの配布 (国内15ヶ所のレファレンスセンター)

研究分担者 (岩本、松本)

1. バイオテロ対応ホームページ (<http://bt.sfc.wide.ad.jp/>) の改訂と、同内容のバイオテロ対応CD-ROM作成 (厚生労働省研究班、2009年12月改訂版完成予定)

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果) の概要図等

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 H20-新興一般-006
 テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発と
 評価法の確立に係わる研究—研究者代表者:佐多徹太郎(国立感染症研)



○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

- 1983年～ 東京大学医科学研究所病理学研究部助手
 1986年～ 国立予防衛生研究所・病理部（現国立感染症研究所感染病理部）主任研究官
 1988年～ 同・エイズ研究センター感染病理室長
 2000年～ 同・感染病理部・部長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

青山友三教授および倉田 毅助教授（東京大学医科学研究所病理学研究部）
 倉田 毅部長（国立予防衛生研究所および国立感染症研究所）

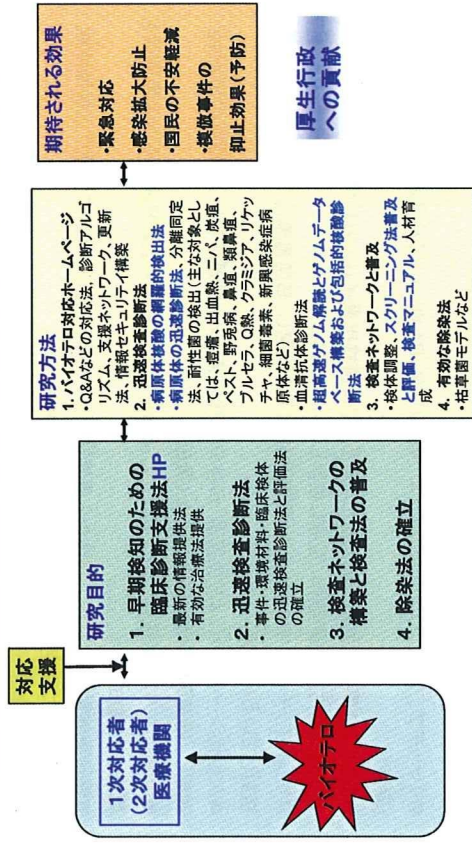
・主な研究課題

ウイルス感染症の病理学（感染病理学）

・これまでの研究実績

1. *Tobiume M, Sato Y, Katano H, Nakajima N, Tanaka K, Noguchi A, Inoue S, Hasegawa H, Iwasa Y, Tanaka J, Hayashi H, Yoshida S, Kurane I, Sata T: Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines: immunohistochemistry, Pathol Int 2009, 59:555-566*
2. 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-Associated Coronavirus Leads to Lethal Pulmonary Edema and Diffuse Alveolar Damage in Adult but Not Young Mice. **Am J Pathol.** 2008 Jun;172(6):1625-37
3. Ichinohe T, Tamura S, Kawaguchi A, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Mitchell WM, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H.: Cross-Protection against H5N1 Influenza Virus Infection Is Afforded by Intranasal Inoculation with Seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine. **J Infect Dis.** 2007; 196: 1313-20.
4. 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 (SARS) in F344 rats infected with SARS coronavirus. **J Virol.** 2007; 81: 1848-57.
5. 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.: LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox. **J Virol** 2006; 80: 5179-88.

平成20-22年度 新型コロナウイルス等新興・再興感染症研究事業 H20-新興一般-006
「テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発と評価法の確立に係わる研究」研究者代表者：佐多徹太郎(国立感染症研)



研究内容

1. バイオテロ対応ホームページ(岩本、松本、中村)
Q&Aなどの対応法、診断アルゴリズム、支援ネットワーク、情報セキュリティ構築
→ HPの改訂の進捗、CDROMの作成と配布予定
 2. 迅速検査診断法(佐多、森川、加来、高橋英、高橋元、堀野、安藤、牧野)
病原体(核酸)の簡便的検出法、スクリーニング法普及キットの作製
病原体の迅速診断法、分離同定法、耐性菌の検出、血清抗体診断法(主な対象としては、痘瘡、出血熱、二ハ、炭疽、ペスト、野兔病、鼻疽、類鼻疽、ブルセラ、Q熱、クラミジア、リケッチャ、細菌毒素、新興感染症病原体など)
超高速ゲノム解読とゲノムデータベース構築および包括的核酸診断法(黒田)
 3. 検査ネットワークと普及(田中、ほか)
(白い粉事件の経験)、検体調整、スクリーニング法普及と評価、検査マニュアル、人材育成
 4. 有効な除染法(尾家)
枯草菌モナール
→ HPの改訂に利用
- ヒト由来検体環境由来検体**

「テロの可能性のある病原体等の早期検知・迅速診断法の開発とその評価法の確立に関わる研究」班

分担研究課題

- 厚生労働科学研究補助金(新型コロナウイルス等新興・再興感染症研究事業)
- 佐多 徹太郎: 「研究および検査の総括および迅速診断法の開発」
森川 茂: 「ウイルス性特定病原体の鑑別診断法の開発」
加来 義浩: 「ウイルスによる人獣共通感染症の迅速診断法の開発」
高橋 英之: 「薬剤耐性を含む細菌迅速診断法の開発」
堀野 敦子: 「鼻疽・類鼻疽迅速診断・同定法の確立」
堀野 壮一: 「炭疽、ブルセラ、野兔病等の網羅的細菌迅速診断法の確立」
高橋 元秀: 「リケッチャ・コクシエラ・クラミジアの迅速診断法の開発」
安藤 秀二: 「超高速病原体ゲノム解読システムの開発と包括的な核酸迅速診断法の確立」
黒田 誠: 「検体調整法およびスクリーニング法の普及、バイオテロ検査マニュアルの作製と検査担当者育成」
田中 智之: 「有効な除染法の開発と確立」
尾家 重治: 「バイオテロ関連疾患の臨床診断支援方法の開発」
岩本 愛吉: 「バイオテロ対応ホームページのアップロードと治療法の確立」
松本 智哉: 「Web情報の管理方法の確立」
中村 修: 「Web情報の管理方法の確立」

14名ほか、多くの研究協力者

1a. バイオテロ関連疾患の臨床診断支援方法の開発

東京大学医科学研究所 岩本愛吉

バイオテロは一般には稀な疾患を引き起こすため多くの臨床医は経験がなく、その病原体は極めて強毒である可能性が高い。

多くの医療従事者が正確な知識を、インターネットなどを通じて迅速かつ手軽に得ることができるシステムの構築が必要。

「生物テロ関連疾患の診断・検査・治療マニュアル」のホームページ開設。

“目で見て理解する”要素を重視



H20年/H21年度の研究成果

改訂専用ホームページを立ち上げ、全国の感染症専門家によって組織された研究協力者からの意見を参考して、内容の訂正や追加を実施した。

今後の課題

- 新たな感染症(23疾患)を追加して、内容をより充実させる。
- 感染症専門家の支援ネットワークによる連携をさらに深める。

1b. バイオテロ関連疾患の臨床診断支援方法の開発

東京医科大学 松本哲哉

バイオテロ対応ホームページを介した情報の提供

- H20年度
 ・CD-ROMを作成し地方衛生研究所(81箇所)に配布
 ・研究協力を拡大し詳細の子エックを実施
 H21年度
 ・修正箇所ホームページへの反映
 ・CD-ROMを作成し主要な医療施設に配布

【背景】多くの医療施設では院内のイントラネットを構築し、インターネットからは遮断されている。

【現状】当該ホームページはインターネット接続が前提

【対応】CD-ROMによる情報提供が必要

CD-ROM送付対象施設の内訳

区分	施設数
大学病院	144
国立病院	141
県立病院	130
市立病院	316
赤十字	93
済生会・救済会	86
その他総合病院	275
計	1,185

送付後のフォローアップ

CD-ROMの送付だけでなく、**研究班の趣旨の理解とフィードバックが重要**

↓

趣旨を説明した文書を添付し、アンケート調査を実施

来年度の活動計画

1. ホームページの改訂
 - ・CD-ROM送付施設からのアンケート結果を反映
 - ・本研究班の基礎部門の進展を反映
2. 相談の受け皿を検討。
 - ・発生時に対応する窓口の確認
3. ホームページやCD-ROM以外の媒体を検討
 - ・書籍、ダウンロード(PDF,HTMLファイルなど)。

特定病原体等の迅速検査法などー1

- ウイルス遺伝子の網羅的PCR法の対象ウイルスを164種類に拡充し、うち可能性の高いウイルスを選択し試作キットを作製し、地研に配布し、評価を行った(佐多、片野)。
- 環境検体からの核酸抽出法として磁気ビーズを用いて回収し検出する方法およびLAMP法を応用して携帯型炭疽菌核酸検出法を開発した(佐多、波多野)。
- 新種エボラウイルスのプリンデンプーゾー種を検出できるqRT-PCR法を開発した。天然痘を含むポックスウイルス共通遺伝子検出法をキット化し、地研に配布して評価を行った(森川)。
- ニハおよび狂犬病ウイルスのantigen capture ELISAを開発した(加来)。
- ペスト菌抗原検出を目的とした蛍光抗体法に適したモノクローナル抗体を選定し、またポリクローナル抗体を作製した(高橋英)。
- B. pseudomallei* 23株と*B. mallei* 6株とコレクシオンを増強した。*B. pseudomallei*のLAMP法を開発した(堀野)。
- カクテルPCRと蛍光ビーズ法を組み合わせた迅速検出法の構築に成功した(牧野)。
- 野兎病菌に対する免疫学的迅速同定法ELISA系を構築した(牧野)。
- 臨床現場や野外での検体の保管・輸送に最適な方法(FTAカード)を検討した(牧野)。

特定病原体等の迅速検査法などー2

- リケッチア、クラミジアおよびコクシエラ等のPCR、Realtime PCR、Lamp法を開発した(安藤)。
- ボツリヌス毒素を型特異的に検出できるA型毒素検出系イムノクロマトキットを作製し、15ヶ所の地方衛生研究所に配布し検討した(高橋元)。
- サンドイッチイムノPCRによるA型毒素検出系を開発し、B型毒素についても開発し評価検討している(高橋元)。
- 次世代シーケンサにより炭疽菌・日本分離株の全ゲノム解読を行い、株固有のSNPsを同定し、迅速系統分類法を開発した(黒田)。
- 炭疽菌キノロン耐性株の全ゲノム上の低感受性化に関与する薬剤排泄系の変異部位を同定した(黒田)。
- 感染実験動物およびヒト検体から直接網羅配列解読を行い、病態に関連する病原体候補を包括的に同定するシステムを確立した(黒田)。
- 芽胞の消毒薬抵抗性の大きい頃は、枯草菌≒炭疽菌>ボツリヌス菌であった(尾家)。
- 次亜塩素酸ナトリウムと酢との混合液が、すみやかな殺芽胞効果を示すことが判明した(尾家)。

Anthrax Biothreat Alert™ の特異性および検出感度

獣医科学部 井上

B. anthracis TSBブロス 50ul と sample buffer 50ul を混和、全量滴下 15分後



B. subtilis, *B. cereus*, *B. megateirum*, *B. mycooides*

栄養型菌体を検体とした場合

*B. anthracis*のDavis株 (pXO1欠損株)で陰性

*B. mycooides*が陽性

検出感度 (CFU)は10の7乗/ml以上で陽性

コントロールのバンドに比べて陽性バンドが薄い(リーダーの使用?)