

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1980年06月01日～ 広島大学医学部附属病院
1981年10月01日～ 島根医科大学医学部附属病院
1982年04月01日～ 広島大学医学部麻酔学教室
1987年10月01日～ 松江赤十字病院
2003年04月01日～ 国立国際医療研究センター
2006年08月01日～ 国立感染研究所客員研究員（併任）

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 鈴木 和男 千葉大学大学院・医学研究院・感染分子生物学・炎症制御学
布井 博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学
本間 栄 東邦大学医学部呼吸器内科
中山 俊憲 千葉大学大学院・医学研究院・免疫発生 免疫学
山本 健二 国立国際医療研究センター研究所

・主な研究課題

- 『血管炎治療のための人工ポリクローナルγグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究』
『インフルエンザ（H5N1）の死因となる急性肺障害（ARDS）の病態解析とモデル動物の作製に関する研究』
『新型インフルエンザ 流行防御のための数理』
『インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究』

・これまでの研究実績（2006-2010）

1. 著書

- 2010-11年版臨床手技の完全解説 適応疾患と手技 (p231-277 第5章麻酔/1 麻酔料、2 神経ブロック料)。寺島裕夫監修, 2010/8, 医学通信社, 東京。
- 周術期管理チームテキスト 2010 {p127-142、第5章-IV (感染症対策; 前原康宏、河内正治), -V (指輪やピアス、タトゥーのある患者の取り扱い; 志賀由佳、河内正治), -VI (予防接種の取り扱い; 佐藤正規、河内正治), -VII (直前の発熱患者の取り扱い; 松谷厚子、河内正治)}、日本麻酔科学会編, 2010/5/31, 日本麻酔科学会, 兵庫。
- 麻酔科学レビュー2010 (p61-67、11 吸入麻酔薬)。天羽敬祐監修, 2010/5, 総合医学社, 東京。
- 重症患者と栄養管理 Q&A 改訂版 (p156-62、IV-29 呼吸障害患者の栄養管理は?)。東口高志編, 2010/2/24, 総合医学社, 東京。
- JJN SPECIAL「治る力」を引き出す 実践! 臨床栄養 (p194-199、4-2 心不全)。東口高志編, 2010/1/1, 医学書院, 東京。
- 麻酔科学レビュー2009 (p61-67、11 吸入麻酔薬)。天羽敬祐監修, 2009/2, 総合医学社, 東京。
- NST完全ガイド・改訂版—経腸栄養・静脈栄養の基礎と実践 (p250-254、5-1 ショック)。東口高志編, 2009/1/25, 照林社, 東京。
- 臨床手技の完全解説 適応疾患と手技 (p211-254 第5章麻酔/1 麻酔料、2 神経ブロック料)。寺島裕夫監修, 2008/9, 医学通信社, 東京。
- ナースが取り組む栄養療法 (p86-91、part2-8 クリティカルな状態にある患者の栄養療法)。丸山道生監修, 2008/7, アンファミエ, 東京。
- 麻酔科学レビュー2008 (p57-62、11 吸入麻酔薬)。天羽敬祐監修, 2008/2, 総合医学社, 東京。
- ペインクリニックのための痛み診療のコツと落とし穴 (p98-100、星状神経節ブロック、p320-321、帯状疱疹後神経痛の治療)。宮崎東洋編, 2007/9, 中山書店, 東京。

- 12) 生体防御医学事典 (p325-329, 63 ARDS の臨床). 鈴木和男監修, 2007/5, 朝倉書店, 東京.
- 13) 麻酔科学レビュー2007 (p60-65, 11 吸入麻酔薬). 天羽敬祐監修, 2007/2, 総合医学社, 東京.
- 14) 経腸栄養バイブル (p210-215, 6-5 Critical ill patients). 丸山道生編, 2007, 照林社, 東京.
- 15) 麻酔科学レビュー2006 (p71-77, 12 吸入麻酔薬). 天羽敬祐監修, 2006/2, 総合医学社, 東京.

2. 論文(英文)

- 1) *Thuy T. B. Phung, San T. Luong, Shoji Kawachi, Hiroyuki Nunoi, Liem T. Nguyen, Toshinori Nakayama, Kazuo Suzuki. Key Factors Cytokines and Myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese Children with Acute Respiratory Distress Syndrome induced with Avian Influenza (H5N1) Infection. J. Infection, in press.*
- 2) *Hidenori YASUDA, Nobuaki YOSHIZAWA, Masaaki MATSUMOTO, Shoji KAWACHI, Kazuo SUZUKI. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis. Proceedings of Applied Mathematics International Conference 2010 (AMIC2010) & The 6th EASIAM Conference 110-116, 2010.*
- 3) *Hiroyuki FURUYA, Shoji KAWACHI, Mika SHIGEMATSU, Kazuo SUZUKI, Tetsu WATANABE. Clinical factors associated with severity in hospitalized children infected with avian influenza (H5N1). Environ Health Prev Med, May 2010. (DOI: 10.1007/s12199-010-0158-x)*
- 4) *Takeshi MARUMO, Keiichi HISHIKAWA, Masahiro YOSHIKAWA, Junichi HIRAHASHI, Shoji KAWACHI, Toshiro FUJITA. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and fibrotic changes in tubulointerstitial injury. Am J Physiol Renal Physiol 298: F133-141, 2010.*
- 5) *Yuka OSAKI, Yasuhiro MAEHARA, Masaki SATO, Akiyoshi HOSHINO, Kenji YAMAMOTO, Tomokazu NAGAO, Kazuo SUZUKI, Shoji KAWACHI. Analysis of cytokine/chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluids from patients with acute respiratory distress syndrome: Increase in IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1 β . Jap J Intens Care Med 17: 179-184, 2010.*
- 6) *Shoji KAWACHI, San T LUONG, Mika SHIGEMATSU, Hiroyuki FURUYA, Thuy Thi Bich PHUNG, Phuc Huu PHAN, Hiroyuki NUNOI, Liem Thanh NGUYEN, Kazuo SUZUKI. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome followed by avian influenza(H5N1) infection in Vietnamese children. J Infect Dis 200: 510-515, 2009.*
- 7) *Nguyen Thanh Liem, Noriko NAKAJIMA, Late Le Phuc Phat, Yuko SATO, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Harutaka KATANO, Toshio KUMASAKA, Teruaki OKA, Shoji KAWACHI, Takeji MATSUSHITA, Tetsutaro SATA, Kohichiro KUDOH, Kazuo SUZUKI: Diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. Jap J Infect Dis 61:157-160, 2008.*
- 8) *Hidenori YASUDA, Nobuaki YOSHIZAWA, Mikio KIMURA, Mika SHIGEMATSU, Shoji KAWACHI, Masamichi OSHIMA, Kenji YAMAMOTO, Kazuo SUZUKI. Preparedness for the Spread of Influenza: Prohibition of Traffic, School Closure, and Vaccination of Children in the Commuter Towns of Tokyo. J Urban Health 85: 619-635, 2008.*

3. 論文 (日本語)

- 1) 河内正治: 新型インフルエンザ (今月の用語). 医療 64(10): 449-10, 2010.
- 2) 冢研也、吉澤篤人、平野聡、泉信有、放生雅章、杉山温人、小林信行、工藤宏一郎、前原康宏、河内正治、宮越浩一: 気管支喘息合併全身麻酔症例の周術期発作に関する検討. アレルギー59(7): 831-838, 2010.
- 3) 志賀由佳、前原康宏、松谷厚子、佐藤正規、朝山京子、平尾亜衣、青山千賀子、花田真毅、山下陽子、伊藤倫子、佐々木立朗、河内正治: 誌上抄読会 HIV 感染症と麻酔. 臨床麻酔 34(4): 717-723, 2010.
- 4) 佐藤正規、前原康宏、尾崎由佳、松谷厚子、志賀由佳、山崎京子、平尾亜衣、河内正治: 国立国際医療センターにおけるヒト免疫不全ウイルス感染者手術の動向. 麻酔 58(12):1554-1559, 2009.
- 5) 河内正治: バイスタンダーCPR (今月の用語). 医療 63(7): 449, 2009.
- 6) 若菜宣明、本間和弘、田中閔郎、秋葉正文、田中寛、日野原千速、河内正治: 外科系栄養サポートチーム (NST) における NST 介入の評価項目としての栄養補給ルーートの検討. 日本健康医学会雑誌 18(1):11-17, 2009.
- 7) 河内正治: H5N1 鳥インフルエンザの人感染最前線. LiSA 16 別冊:72-82, 2009.
- 8) 鈴木和男、河内正治: はじめに. 特集「ARDS とインフルエンザ (H5N1)». 医学の歩み 224(11): 813-814, 2008.

- 9) 河内正治：インフルエンザ (H5N1) によるARDSの病態と治療. 特集「ARDSとインフルエンザ (H5N1)」. 医学の歩み 224(11): 815-819, 2008.
- 10) 河内正治：自発呼吸、調節呼吸、同期式間欠的強制換気、圧支持法とバックアップ換気. 特集徹底理解！人工呼吸器「換気モード」の仕組み. 呼吸器&循環器ケア 8(1): 25-45, 2008.
- 11) 前原康宏、松谷厚子、河内正治、尾崎由佳、鈴木洋平、佐藤正規、馬場万里子：麻酔指導病院へのHIV陽性患者手術に関するアンケート調査. 麻酔 57(10):1287-1292, 2008.
- 12) 河内正治：とりインフルエンザとベトナム (編集余瀝). 医療 61(12): 831-832, 2007.
- 13) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (5). 月刊／保険診療 62(1): 106-109, 2007.
- 14) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (6). 月刊／保険診療 62(2): 104-107, 2007.
- 15) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (7). 月刊／保険診療 62(3): 102-105, 2007.
- 16) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (8). 月刊／保険診療 62(4): 126-128, 2007.
- 17) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (9). 月刊／保険診療 62(5): 126-129, 2007.
- 18) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (10). 月刊／保険診療 62(6): 116-119, 2007.
- 19) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (11). 月刊／保険診療 62(7): 116-119, 2007.
- 20) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (12). 月刊／保険診療 62(8): 116-119, 2007.
- 21) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (13). 月刊／保険診療 62(9): 106-108, 2007.
- 22) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (14). 月刊／保険診療 62(10): 115-118, 2007.
- 23) 前原康宏、河内正治：ツベルクリン反応陽性：結核が診断されたなら手術は延期、患者も職員も厳格に対応. LiSA 13(11):1070-1074, 2006.
- 24) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (1). 月刊／保険診療 61(9): 108-111, 2006.
- 25) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (2). 月刊／保険診療 61(10): 108-111, 2006.
- 26) 河内正治：初期臨床研修を考える：麻酔科の取り組みと課題. 臨床麻酔 30(11):1731-1735, 2006.
- 27) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (3). 月刊／保険診療 61(11): 106-109, 2006.
- 28) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (4). 月刊／保険診療 61(12): 122-124, 2006.
- 29) 河内正治：クリティカルな状態にある患者に対する栄養療法. ナース専科 26(12): 90-93, 2006.
- 30) 河内正治：呼吸障害患者の栄養管理は？-重症患者と栄養管理 Q&A-. 救急・集中治療 18: 1541-1545, 2006.

平成 22 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：エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究課題番号：H22-新興-一般-015予定期間：H22年度からH24年度まで研究代表者：清水 博之所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：ウイルス第二部職名：室長年次別研究費(交付決定額)：1年目 40,000,000円**I. 研究の意義**

- (1) 1990年代後半～2000年代にかけて、マレーシア・台湾・ベトナム等で、また、2008-2010年には中国本土で、多数の小児急性死症例を伴う非ポリオエンテロウイルスによる手足口病の大規模な流行が発生し、アジア地域における大きな公衆衛生上の脅威となっている。
- (2) 我が国では、重症エンテロウイルス 71 (EV71) 感染症の大規模な流行は認められていないが、重症エンテロウイルス感染症流行のリスクが常に存在する。このため、重症エンテロウイルス感染症の主たる流行地域であるアジア地域の国々と連携し、国内外における腸管ウイルス感染症サーベイランス体制を整備する。
- (3) 重症エンテロウイルス感染症の診断および予防治療法に関するアジア諸国との研究協力のため、新たなエンテロウイルス検査法の開発・評価を行うとともに、感染動物モデル開発等、研究基盤の整備を行う。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 重症エンテロウイルス感染症の流行地域である東アジア地域の国々と連携し、国内外におけるエンテロウイルス感染症サーベイランス体制を構築することにより、重症エンテロウイルス感染症の迅速かつ正確な把握につなげる。
- (2) アジア太平洋地域におけるポリオフリーを調査・確認するとともに、日本における IPV 導入にむけた病原体サーベイランス体制の整備を行う。
- (3) 最新のウイルス学的研究成果を活用した新たなエンテロウイルス検査法を開発し、国内外のエンテロウイルス実験室ネットワークにより有用性を評価する。
- (4) 国内外におけるゲノムデータベースの整備により、アジア地域のエンテロウイルス遺伝子情報共有化を進める。
- (5) EV71 感染動物モデルを用いたワクチンの有効性評価等、エンテロウイルス感染症予防治療法開発につながる研究基盤整備のため、台湾、中国、マレーシア等アジア諸国の研究機関と研究情報の交換を行う。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者

- (1) EV71 受容体の構造および機能の解析を進め、新たな検査法の開発や EV71 病原性発現機構解析のための基盤的研究を行った。

- (2) 近年新たに発見された腸管ウイルスの遺伝子解析により、アジア諸国における腸管ウイルス伝播状況を解析した。
- (3) ポリオウイルス病原体サーベイランスにより国内のポリオフリーを確認し、WHO年次報告書を作成提出した。
- (4) 日本におけるIPV導入にむけ、「ポリオワクチンに関するファクトシート」等により、基盤的疫学情報の提供を行った。

・ 研究分担者

- (1) アジア地域のエンテロウイルス実験室(中国等)におけるエンテロウイルス同定・遺伝子解析に関する技術協力を実施した。病原体の国外移動は困難な場合が多いため、当該国で遺伝子解析結果を公開し、エンテロウイルスゲノムデータベース整備を進めた(吉田、山崎、藤本)。
- (2) 環境サーベイランス手法の開発研究を進め、中国における環境サーベイランス導入のための研究を実施した(吉田、岩井)。
- (3) EV71特異的受容体であるPSGL-1およびSCARB2の機能解析を進め、受容体機能を利用したエンテロウイルス検査法のへ応用研究を開始した(小池、西村)。
- (4) ポリオウイルス新規分離検出・同定法を開発し、実用性評価を実施した(有田)。
- (5) 受容体特異性に基づいたEV71感染マウスモデルの開発研究を開始した(小池、小柳)。

IV. 23～24年度の課題

- (1) 地方衛生研究所を中心とした国内エンテロウイルス実験室ネットワークと、アジア地域のエンテロウイルス実験室(中国等)との国際的技術協力体制の整備。
- (2) 遺伝子解析結果の公開によるアジア地域のエンテロウイルスゲノムデータベースの構築。
- (3) エンテロウイルスサーベイランスにより検出されたポリオウイルスの解析によりポリオフリーを確認し、WHO年次レポート等により随時報告する。
- (4) 国内外における野生株ポリオウイルス実験室封じ込め状況の解析を継続する。
- (5) EV71特異的受容体発現細胞を利用したエンテロウイルス分離同定システムの開発および臨床検体・離床分離株を用いた評価。
- (6) 受容体特異性に基づいたEV71感染マウスモデルの開発評価を行う。
- (7) 重症エンテロウイルス感染症予防治療法開発につながる国際的研究協力体制構築のため、台湾、中国、マレーシア等アジア諸国の研究機関と研究情報の交換を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 地方衛生研究所を中心とした国内エンテロウイルス実験室ネットワークとアジア地域のウイルス実験室との国際的技術協力・感染症情報共有体制の整備。
- (2) アジア太平洋地域におけるポリオフリーを調査・確認し、流行予測調査報告書、WHO年次報告書、野生株ポリオウイルス保有施設調査、等により随時報告する。
- (3) 日本におけるIPV導入にむけ、基盤的疫学情報を提供するとともに、病原体サーベイランス体制の整備を行う。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(研究分担者との共著を含む)

1. Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, and Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* (in press), 2011
2. Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H: Human parechovirus infection in children hospitalized 1 with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J Clin Microbiol* (in press), 2010
3. Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Tyrosine Sulfation of the Amino Terminus of PSGL-1 Is Critical for Enterovirus 71 Infection. *PLoS Pathog* 6: e1001174, 2010
4. Arita, M., Y. Takebe, T. Wakita, and H. Shimizu: A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and early stage of enterovirus 71 infection. *J Gen Virol*. 91: 2734-44, 2010
5. Arita, M., S. Masujima, T. Wakita, and H. Shimizu: Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. *J Clin Microbiol* 48:2698-702, 2010
6. Zhang Y, Wang H, Zhu S, Li Y, Song L, Liu Y, Liu G, Nishimura Y, Chen L, Yan D, Wang D, An H, Shimizu H, Xu A Xu W. Characterization of a rare natural intertypic type 2/type 3 penta-recombinant vaccine-derived poliovirus isolated from a child with acute flaccid paralysis. *J Gen Virol* 91: 421-429, 2010
7. Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC Cardosa MJ. A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. *J Med Virol* 82: 649-657, 2010
8. Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, Shouji M, Tanaka S, Saigusa J, MorH, Yamaguchi R, Nishimura, Y Shimizu H. A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis* 63: 216-217, 2010

研究分担者(有田)

1. Arita, M., S. Masujima, T. Wakita, and H. Shimizu: Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. *J Clin Microbiol* 48:2698-702, 2010

研究分担者(吉田)

1. Sun LM, Zheng HY, Zhen HZ, Xue G, He JF, Guan DW, Min K, Liu Z, Ke CW, Li JS, Liu Leng, Guo RN, Yoshida H, Lin JY. Epidemic of enterovirus 71 infection in Guangdong Province of China, 2008: epidemiologic, clinical and virogenic manifestations *JJID* 2011 (in press)

研究分担者(西村)

1. Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Tyrosine Sulfation of the Amino Terminus of PSGL-1 Is Critical for Enterovirus 71 Infection. *PLoS Pathog* 6: e1001174, 2010

研究分担者(小池)

1. Parameswaran P, Sklan E, Wilkins C, Burgon T, Samuel MA, Lu R, Ansel KM, Heissmeyer V, Einav S, Jackson W, Doukas T, Paranjape S, Polacek C, dos Santos FB, Jalili R, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Grimm D, Kay M, Koike S, Sarnow P, Ronaghi M, Ding SW, Harris E, Chow M, Diamond MS, Kirkegaard K, Glenn JS, Fire AZ.: Six RNA viruses and forty-one hosts: viral small RNAs and modulation of small RNA repertoires in vertebrate and invertebrate systems. *PLoS Pathog*. 6(2):e1000764, 2010
2. Koike S, & Nomoto A: Poliomyelitis. In *The Picornaviruses*, ed. E. Ehrenfeld, E. Domingo, & R.P. Roos. Washington DC, ASM press. 339-351, 2010

研究分担者(小柳)

1. Sato K, Nie C, Misawa N, Tanaka Y, Ito M, Koyanagi Y. Dynamics of memory and naive CD8+ T lymphocytes in humanized NOD/SCID/IL-2Rgnull mice infected with CCR5-tropic HIV-1. *Vaccine*, 28S2:B32-37, 2010
2. Sato K, Izumi T, Misawa N, Kobayashi T, Yamashita Y, Ohmichi M, Ito M, Takaori-Kondo A, Koyanagi Y. Remarkable lethal G-to-A mutations in vif-proficient HIV-1 provirus by individual APOBEC3 proteins in humanized mice. *J. Virol.* 84:9546-9556, 2010

研究分担者(藤本)

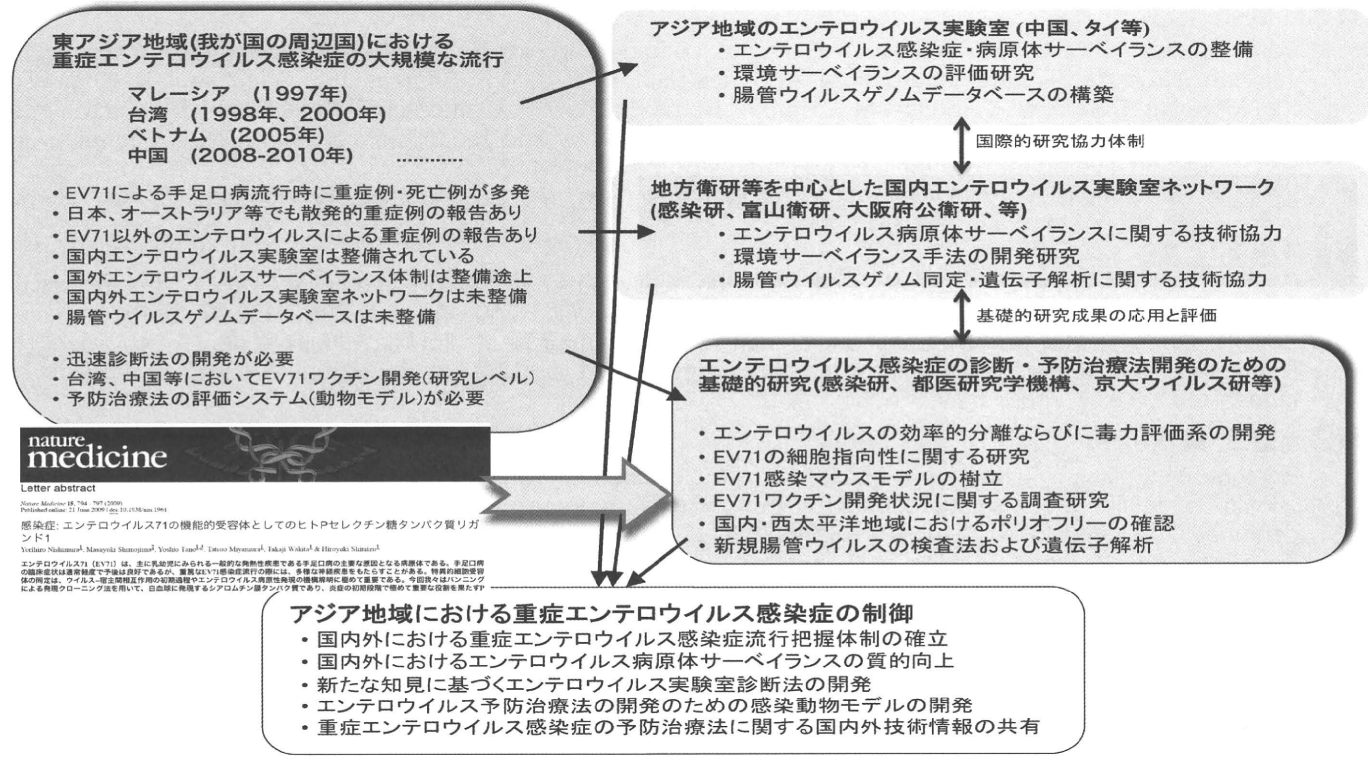
1. Enomoto M, Fujimoto T, Konagaya M, Hanaoka N, Chikahira M, Taniguchi K, Okabe N.: Cultivation for 21 days should be considered to isolate respiratory adenoviruses from samples containing small numbers of adenoviral genomes. *Jpn J Infect Dis*. 2010 Sep; 63(5):338-341
2. Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, Harada S, Gonzales G, Koyanagi K, Watanabe H, Suzutani T: Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol*, in press.

研究分担者(牛島)

1. Pham NTK, Trinh QD, Takanashi S, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Shimizu H, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Novel human parechovirus from Sri Lanka. *Emerg Infect Dis*, 2010; 16(1):130-132.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

西太平洋地域における手足口病流行 (2008-2010年)



nature
medicine

Letter abstract

Shimizu M, Nakamura M, Masuyama S, Yoshida T, Tanaka M, Miyama T, Imai Y, Wakita T & Hirokuni S (2010) Nature Medicine 16: 734-737 (2010)

Publication date: 21 June 2010 | doi:10.1038/nm.1994

感染症: エンテロウイルス71の機能的受容体としてのヒトPセレクチン糖タンパク質リガンド†

Yoshida T, Nakamura M, Masuyama S, Yoshida T, Tanaka M, Miyama T, Imai Y, Wakita T & Hirokuni S

エンテロウイルス71 (EV71) は、主に乳児にみられる一般的な機能的受容体である手足口病の主要な原因となる病原体である。手足口病の臨床経過は急激な経過で予後は良好であるが、重症化は1%程度の頻度で発生し、全身性免疫反応をもたらし得る。特定の細胞受容体の存在は、ウイルス-宿主細胞相互作用の初期段階やエンテロウイルス複製機構の構築等に極めて重要である。今回我々はPセレクチンによる機能的受容体を用いて、白血球に発現するシアロムリン糖タンパク質であり、炎症の初期段階で極めて重要な役割を果たす

●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 59 年 4 月 ～ 平成 6 年 6 月
 昭和 62 年 8 月 ～ 平成 3 年 8 月
 平成 5 年 6 月
 平成 6 年 7 月 ～
 平成 14 年 4 月 ～ 現在

明治製菓(株)薬品総合研究所勤務
 国立予防衛生研究所 腸内ウイルス部 研究生
 博士号(薬学)取得(千葉大学薬学部)
 国立予防衛生研究所ウイルス第2部
 国立感染症研究所 ウイルス第2部 第2室室長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

有田峰太郎(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 西村順裕(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 脇田隆宇(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 宮村達男(国立感染症研究所)
 森川 茂(国立感染症研究所 ウイルス第一部)
 Dr Olen Kew(米国 CDC)
 Prof Eckard Wimmer(ニューヨーク州立大学)

・主な研究課題

- 世界ポリオ根絶達成のための実験室診断に関する研究
- 腸管ウイルスの感染伝播と分子進化に関する研究
- ポリオウイルス・エンテロウイルスの病原性発現の分子的基盤の研究
- ポリオウイルス・エンテロウイルス感染症の制御戦略に関する研究

・これまでの研究実績

- Nishimura K, Wakita T, and Shimizu H: Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. *PLoS Pathog* 6: e1001174, 2010
- Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, and Shimizu H: Phosphatidylinositol-4 kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for anti-poliovirus activity. *J Virol* (in press)
- Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, and Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* (in press), 2011
- Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H: Human parechovirus infection in children hospitalized 1 with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J Clin Microbiol* (in press), 2010
- Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, Shouji M, Tanaka S, Saigusa J, Mori A, Tanabe H, Yamaguchi R, Nishimura Y, and Shimizu H: A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis* 63:216-7, 2010
- Arita M, Takebe Y, Wakita T, and Shimizu H: A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and early stage of enterovirus 71 infection. *J Gen Virol* 91: 2734-44, 2010
- Arita M, Masujima S, Wakita T, and Shimizu H: Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. *J Clin Microbiol* 48:2698-702, 2010
- Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC, Cardoso MJ: A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. *J Med Virol* 82: 649-657, 2010
- Zhang Y, Wang HY, Zhu SL, Li Y, Song LZ, Liu Y, Liu GF, Nishimura Y, Chen L, Yan DM, Wang DY, An HQ, Shimizu H, Xu AQ, Xu WB: Characterization of a Rare Natural Intertypic Type 2/Type 3 Penta- Recombinant Vaccine- Derived Poliovirus Isolated from a Child with Acute Flaccid Paralysis. *J Gen Virol* 91: 421-429, 2010
- Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 15: 794-797, 2009
- Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Ootani K, Katsushima N, Itagaki T, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Hongo S, Sugawara K, Shimizu H, Ahiko T: Cross-antigenicity among EV71 strains from different genogroups isolated in Yamagata, Japan, between 1990 and 2007. *Vaccine* 27: 3153-3158, 2009
- Goto K, Sanefuji M, Kusuhara K, Nishimura Y, Shimizu H, Kira R, Torisu H, Hara T: Rhombencephalitis and coxsackievirus A16. *Emerg Infect Dis* 15: 1689-1691, 2009
- Arita M, Wakita T, Shimizu H: Cellular kinase inhibitors that suppress enterovirus replication have a conserved target in the viral protein 3A similar to that of enviroxime. *J Gen Virol* 90: 1869-1879, 2009
- Arita M, Ling H, Yan D, Nishimura Y, Yoshida H, Wakita T, and Shimizu H: Development of a reverse transcription -loop- mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system for a highly sensitive detection of enterovirus in the stool samples of acute flaccid paralysis case. *BMC Infect Dis* 9: 208, 2009
- Thorley BR, Kelly HA, Nishimura Y, Yoon YK, Brussen KA, Roberts JA, Shimizu H: Oral poliovirus vaccine type 3 from a patient with transverse myelitis is neurovirulent in a transgenic mouse model. *J Clin Virol* 44: 268-271, 2009
- Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. *J Gen Virol* 89: 2518-30, 2008
- Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H: Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus Sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 82: 1787-97, 2008

18. Hamaguchi T, Fujisawa H, Sakai K, Okino S, Kurosaki N, Nishimura Y, Shimizu H, Yamada M: Acute Encephalitis Caused by Intrafamilial Transmission of Enterovirus 71 in Adult. *Emerg Infect Dis* 14: 828-830, 2008
19. Tian B, Yoshida H, Yan W, Lin L, Tsuji T, Shimizu H, Miyamura T: Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J Med Virol* 80:670-679, 2008
20. Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J Virol* 81: 9386-95, 2007
21. Tano Y, Shimizu H, Martin J, Nishimura Y, Shimizu B, Miyamura T: Antigenic characterization of a formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin strains. *Vaccine* 25: 7041-6, 2007
22. Mizutani T, Endoh D, Okamoto M, Shirato K, Shimizu H, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Limn CK, Ito M, Nerome R, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T, Kurane I, Morikawa S, Nishimura H: A new system for rapid genome sequencing of emerging RNA viruses. *Emerg Infect Dis* 13: 322-324, 2007
23. Sugieda M, Adachi S, Inayoshi M, Masuda T, Tsubota M, Mano H, Iwama M, Murakami Y, Yoshida H, Shimizu H: Intrafamilial transmission of a Sabin 1-related poliovirus in Shizuoka Prefecture. *Japan Jpn J Infect Dis* 59: 277-278, 2006
24. Arita M, Nagata N, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Quantitative analysis of poliomyelitis-like paralysis in mice induced by a poliovirus replicon. *J Gen Virol* 87: 3317-27, 2006.
25. Arita M, Zhu SL, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Shimizu H: A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region. *J Virol* 79:12650-12657, 2005
26. Yang CF, Chen HY, Jorba J, Sun HC, Yang SJ, Lee HC, Huang YC, Lin TY, Chen PJ, Shimizu H, Nishimura Y, Utama A, Pallansch M, Miyamura T, Kew O, Yang JY: Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol* 79:12623-12634, 2005
27. Huang QS, Greening G, Baker MG, Grimwood K, Hewitt J, Hulston D, van Duin L, Fitzsimons A, Garrett N, Graham D, Lennon D, Shimizu H, Miyamura T, Pallansch MA: Persistence of oral polio vaccine virus after its removal from the immunisation schedule in New Zealand. *Lancet* 366:394-396, 2005
28. Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T: Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. *J Gen Virol* 86:1391-1401, 2005
29. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Benegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O, Tatsuo Miyamura T: Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 78:13512-13521, 2004
30. Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Hasegawa H, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. *J Gen Virol* 85: 2981-9, 2004
31. Arita M, Shimizu H, Miyamura T: Characterization of in vitro and in vivo phenotypes of poliovirus type 1 mutants with reduced viral protein synthesis activity. *J Gen Virol* 85: 1933-44, 2004
32. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA: Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull WHO* 82: 16-23, 2004
33. Shimizu H, Utama A, Onnimala N, Li C, Li-Bi Z, Yu-Jie M, Pongsuwanna Y, Miyamura T: Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. *Pediatr Int* 46: 231-5, 2004
34. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, Ahmed N, Campagnoli R, van der Avoort H, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, Pallansch M, Kew O: Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol* 77:8366-8377, 2003
35. Chiba Y, Kobayashi M, Chosa T, Yamamoto T, Endo K, Shimizu H, Li L, Xu WB, Zhang LB: Molecular epidemiology of type 2 vaccine-associated paralytic poliomyelitis in china. *Jpn J Infect Dis* 56: 181-3, 2003
36. Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T: Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71. *J Med Virol* 67: 207-16, 2002
37. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C: Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 296:356-359, 2002
38. Yoneyama T, Yoshida H, Shimizu H, Yoshii K, Nagata N, Kew O, Miyamura T: Neurovirulence of Sabin 1-derived polioviruses isolated from an immunodeficient patient with prolonged viral excretion. *Dev Biol (Basel)*105: 93-8, 2001
39. Yoneyama T, Sakae K, Baba J, Nakayama T, Chijiwa K, Kizoe K, Shimizu H, Iizuka S, Ishizaki T, Kondo R, Miyamura T: Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 2000. *Jpn J Infect Dis* 54: 80-2, 2001
40. Shimizu H, Agoh M, Agoh Y, Yoshida H, Yoshii K, Yoneyama T, Hagiwara A, Miyamura T: Mutations in the 2C region of poliovirus responsible for altered sensitivity to benzimidazole derivatives. *J Virol* 74: 4146-54, 2000
41. Chiba Y, Murakami H, Kobayashi M, Shimizu H, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Jingjin Y, Libi Z: A case of poliomyelitis associated with infection of wild poliovirus in Qinghai Province, China, in October 1999. *Jpn J Infect Dis* 53: 135-6, 2000
42. Utama A, Shimizu H, Hasebe F, Morita K, Igarashi A, Shoji I, Matsuura Y, Hatsu M, Takamizawa K, Hagiwara A, Miyamura T: Role of the DExH motif of the Japanese encephalitis virus and hepatitis C virus NS3 proteins in the ATPase and RNA helicase activities. *Virology* 273: 316-24, 2000

(指針又はガイドライン等)

- *Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report (WHO report, 2008-2010)* [分担執筆]
- *ポリオワクチン作業チーム報告書(案)、予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会、2010年11月* [分担執筆]
- *ポリオワクチンに関するファクトシート、予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会、ポリオワクチン作業チーム、2010年7月* [分担執筆]
- *A Guide to Clinical management and Public Health Response for Hand Foot Mouth Disease (HFMD), draft WHO report, 2010* [分担執筆]
- *Final quality assurance report of phase 1 wild poliovirus laboratory containment: WHO report, 2008* [分担執筆]

(特許等知的財産権の取得)

エンテロウイルス感染症の診断薬および予防・治療用薬剤 (特願 2008-330983)

平成22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：情報弱者等への配慮を含めた感染症に対する適切な情報提供・リスクコミュニケーションに関する研究

課題番号：H22-新興-一般-016

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：丸井 英二

所属研究機関：順天堂大学

所属部局：医学部

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 11,050,000 円

I. 研究の意義

- (1) 情報弱者を含めた国民の感染症に関する情報ニーズの把握が不十分である。
- (2) 情報弱者(子ども、障がい者、在日外国人等)に配慮したリスクコミュニケーションのツールがほとんど見られない。
- (3) 感染症リスク認知に配慮した双方向コミュニケーションのツールがほとんどない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 感染症に関する情報ニーズを把握する。
- (2) 情報弱者に配慮したリスクコミュニケーションツールを開発し評価し、その普及を図る。
- (3) 既存のWebサイトを精査に問題点を抽出し推奨案を作成する。
- (4) 双方向コミュニケーションのツールとしてWebサイトの試験的運用を図り、リスク認知等調査し、利用可能性を検討する。
- (5) 多様化したリスクコミュニケーションにかかわる人々の特徴に配慮した方法・媒体が体系化され、適切かつ効果的なリスクコミュニケーションとなる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(丸井英二)

(1) 研究総括

(2) 開発されたツールの評価の実施、分析

・研究分担者(堀口逸子)

(1) 既存のHP(動物由来感染症を知っていますか)の検証と推奨案の作成

(2) 情報ニーズ調査の設計(調査票、調査方法)、調査及び開発されたツールの評価の実施、分析

(3) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

・研究分担者(吉川肇子)

(1) 紙芝居を利用した幼児向けツール・プログラムの開発

・研究分担者(杉浦淳吉)

(1) 紙芝居を利用した幼児向けツール・プログラムの開発

・研究分担者(重松美加)

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

(2) Web サイトの試験運用のための資料収集

(3) 既存の HP (動物由来感染症を知っていますか) の検証と推奨案の作成

・研究分担者(濱田篤郎)

(1) ツールの普及方法に関する情報収集

・研究分担者(竹中伸一)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

・研究分担者(金田英子)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

(2) 紙芝居を利用した幼児向けツールの開発

・研究分担者(高木彩)

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

・研究分担者(山崎瑞紀)

(1) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発

(2) Web サイトの試験運用における心理学実験に関する資料収集

・研究分担者(早坂信哉)

(1) 情報ニーズ調査の設計(調査票、調査方法)、調査の実施、分析

(2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発

(3) 評価法の開発、評価の実施・分析

・研究分担者(福島慎二)

(1) 情報ニーズ調査の設計(調査票、調査方法)、調査の実施、分析

(2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発

(3) 評価法の開発、評価の実施・分析

IV. 23～24 年度の課題

(1) 双方向コミュニケーションツールとしての Web サイトの試験運用の構築と運用ができていない。

(2) 在日外国人や視覚障害者向けツールとプログラムの開発に着手できていない。

(3) 開発・評価されたツールの普及方法の明確化と普及について不十分。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 情報ニーズ調査とツールの評価として実施した全国 10 箇所の大型ショッピングセンターにおける子ども向けツールを利用したイベントにより、実践的研究の効果の一旦として、平時のリスクコミュニケーションを全国的に展開することができ、理解促進の一助となった。

(2) 既存 HP の分析と推奨案の作成により、動物由来感染症に関する情報提供の質が向上した。

(3) 新型インフルエンザに関する新聞報道分析により、リスクコミュニケーションの問題点が抽出され、今後の混乱回避のためのリスクコミュニケーションの資料となる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

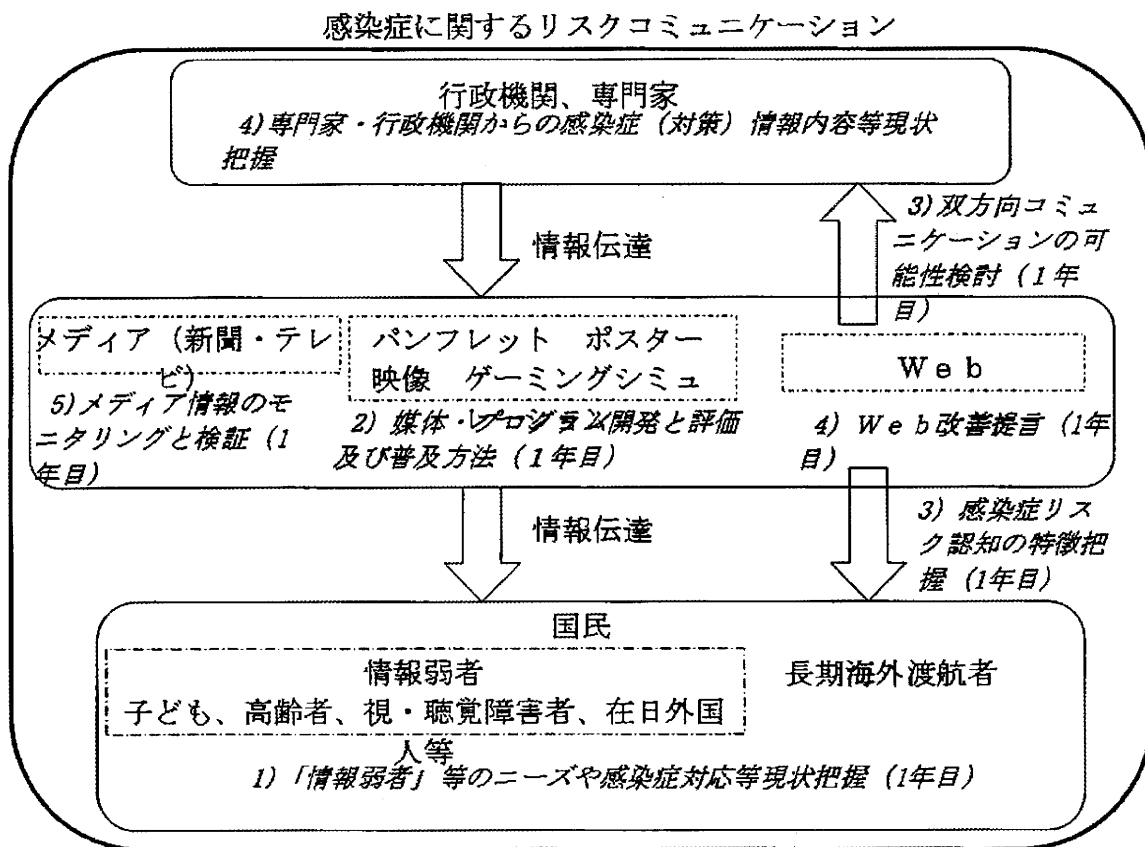
※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、
知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

※投稿中

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 52 年 東京大学医学部疫学講座
 昭和 60 年 東京大学医学部国際交流室
 昭和 61 年 ハーバード大学公衆衛生大学院
 平成 3 年 東京大学留学生センター
 平成 4 年 東京大学大学院国際保健学
 平成 7 年 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部
 平成 12 年 順天堂大学医学部公衆衛生学教室

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

吉川肇子(慶応義塾大学商学部)、堀口逸子(順天堂大学医学部)、重松美加(国立感染症研究所)、杉浦淳吉(愛知教育大学)

・主な研究課題

科学研究費
 「タイ国チェンライ県住民コホートをを用いた慢性疾患予防に関する介入対照研究」
 厚生労働科学研究費補助金
 「特定集団を含めたリスクコミュニケーションの媒体(教材)とプログラム開発と普及に関する研究」

・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

福島慎二、丸井英二、濱田篤郎：途上国に長期滞在する日本人の蟻虫感染率. 感染症学会雑誌 84:19-23. 2010

中垣俊郎、堀口逸子、馮巧蓮、赤松利恵、田中久子、丸井英二. 消費者が必要な食の安全に関する知識—食品衛生監視員対象の質的調査から—. 厚生指標. 56(13)48-52. 2009

堀口逸子、黒瀬琢也、日高良雄、丸井英二. 感染性胃腸炎対策研修プログラムにおけるゲーミングシミュレーション利用の評価. 厚生指標. 56(11)41-43. 2009

山本祐子、堀口逸子、丸井英二. 高度安全実験(BSL4)施設が稼動していない現状の問題点 感染症専門家を対象とした質的調査. 日本衛生学雑誌 64(4)806-810. 2009

山上文、堀口逸子、鈴木建彦、丸井英二. 新型インフルエンザ等に関するインターネットを利用した質問紙調査. 厚生指標 56(2)39-44. 2009

竹田早耶香、赤松利恵、田中久子、堀口逸子、野村真利香、丸井英二. 地域における栄養担当者の食の安全に関するリスクコミュニケーション—双方向のリスクコミュニケーションの特徴について—. 厚生指標 67(1)1-7. 2009

赤松利恵、野村真利香、堀口逸子、田中久子、丸井英二. 自治体等における栄養担当者の食品の安全に関するリスクコミュニケーションへの関与と現状の課題. 日本衛生学雑誌. 64(1)32-40. 2009

平成 22 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：培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-017

予定期間：H22 年度から H24 年度まで

研究代表者：鈴木 哲朗

所属研究機関：浜松医科大学

所属部局：医学部感染症学講座

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 36,000,000 円

I. 研究の意義

- (1) ノロウイルス (HuNoV) は周期的流行機序が不明であり、治療薬がない。
- (2) B 群ロタウイルス (RoV)、ヒトボカウイルス (HBoV) は血清診断系が確立していない。
- (3) 新規ポリオーマウイルス (MCV, KIV, WUV) は診断系がなく関連疾患が十分に明らかでない。
- (4) E 型肝炎ウイルス (HEV) は増殖機構が不明で治療薬がない。
- (5) 慢性化率の高い B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子型 A の感染が広がっている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) HuNoV の培養系を作製し治療薬開発へ道を拓く。
- (2) HuNoV の免疫応答、流行機序を明らかにし、効果的な感染予防法の策定に寄与する。
- (3) B 群 RoV、HBoV 各遺伝子型の診断技術を開発し、幼児小児の感染症診断系整備に資する。
- (4) MCV、KIV、WUV の診断系を確立し関連疾患を明らかにする。
- (5) 効率の良い HEV 培養系を確立し、複製増殖機構を解明し治療法開発に繋げる。
- (6) 遺伝子型特異的な HBV 抗原検出法、全遺伝子型に有効な B 型肝炎ワクチン開発のための基盤技術を確立する。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 高齢者患者について抗 MCV 抗体保有率を解析し、エイズ患者で保有率が低いこと、肺癌患者で高い傾向が見られることを見出した。
- (2) クライオ電子顕微鏡解析より MCV の粒子構造を見出し、原子構造、粒子径などで既存のポリオーマウイルスとの近似点と相違点を示した。

・研究分担者

- (1) B 群 RoV cDNA のクローン化、分子系統樹解析を行い、主要株の VP2 発現組換えバキュロウイルスを作製した (恒光)。
- (2) HuNoV のサロゲートモデルとなるマウス NoV の生活環を解析し、増殖サイクルを明らかにした。同モデルとして、ネコカリシウイルスの感染分子クローンを作製することに成功した (片山)。
- (3) 各種ヒト培養細胞株へ HuNoV 接種により感受性細胞の選抜を試みた (田中)。
- (4) 2006-2007 年流行 HuNoV 株の発現バキュロウイルスを作製しキャプシド発現を確認した (本村)。
- (5) HBoV 各遺伝子型の VP2 遺伝子をクローン化し、発現バキュロウイルスを作製した。各バキュロウイルスの感染細胞上清中から高率に球形の HBoV-VLP を回収することに成功した (李)。
- (6) ヒトポリオーマウイルスの感染指向性は細胞表面受容体-ウイルス粒子結合以外に規程要因が存在することを示した (中西)。
- (7) 新たに単離した HEV 遺伝子型 3 の全長 cDNA が感染性クローンであることを明らかにした (石井)。
- (8) 遺伝子型キメラ HBV-VLP の発現から、HBV Large S, Middle S, Small S 抗原の翻訳開始領域のアミノ酸配列が粒子形成効率を規程する可能性を示した (勝二)。

IV. 23～24年度の課題

- (1) ウイルス様粒子の作製、精製。血清診断法の確立と血清疫学解析（ポリオーマウイルス、B群RoV、HBoV）。
- (2) 新規感染性クローン、サロゲートモデルなどを利用した増殖系の確立（HuNoV、HEV、B群RoV）。
- (3) 感染感受性細胞の探索。感染、複製に關与する宿主側因子の同定（ポリオーマウイルス、HEV）。
- (4) 宿主免疫応答と周期的流行機序の解明（HuNoV）。
- (5) 効率のよい遺伝子型特異的抗原粒子作製法の確立（HBV）。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 新たなウイルス血清診断の確立、感染流行機序の解明により、効果的な感染予防法の策定に寄与する。
- (2) 抗ウイルス薬評価法の確立、増殖機構に関する知見から、新たな創薬開発に貢献する。
- (3) VLPを利用した新規ワクチンの開発に道が拓かれる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T: Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. *J Virol* 84; 5824-5835 (2010).
- Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, Matsuura Y. Involvement of PA28gamma in the propagation of hepatitis C virus. *Hepatology*. 252; 411-420 (2010)
- Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Toyoda T. RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells. *PLoS Pathog*. 6; e1000885 (2010)
- Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T: Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res* 85: 520-524 (2010)
- Braconi C, Valeri N, Gasparini P, Huang N, Taccioli C, Nuovo G, Suzuki T, Croce CM, Patel T. Hepatitis C virus proteins modulate microRNA expression and chemosensitivity in malignant hepatocytes. *Clin Cancer Res* 16: 957-966 (2010)
- Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T. Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. *Biochem Biophys Res Commun*. 395: 565-571 (2010)
- Yasutaka Yamashita, Yuka Ootsuka, Reiko Kondo, Mitsuaki Oseto, Mitsunori Doi, Takeshi Miyamoto, T Ueda, H Kondo, T Tanaka, T Wakita, K Katayama, N Takeda and Y Oka. Molecular characterization of Sapovirus detected in a gastroenteritis as a wedding hall. *J. Med. Virol.* 82: 720-726 (2010).
- 田中智之. 院内感染予防におけるノロウイルス迅速診断法の活用. 感染対策 ICT ジャーナル. 2010. 5(4), 427-433
- 田中智之. ノロウイルス食中毒. 食品微生物学辞典. 中央法規出版株式会社. P188-189, 2010
- Murakami K, Suzuki S, Aoki N, Okajima T, Nadano D, Uchida K, Yamashita K, Oka T, Katayama K, Takeda N, Matsuda T. Binding of Norovirus virus-like particles (VLPs) to human intestinal Caco-2 cells and the suppressive effect of pasteurized bovine colostrum on this VLP binding. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 74(3): 541-547. 2010.
- Kitajima M, Oka T, Haramoto E, Katayama H, Takeda N, Katayama K, Ohgaki S. Detection and genetic analysis of human sapoviruses in river water in Japan. *Appl Environ Microbiol*. 76(8):2461-7, 2010
- Iizuka S, Oka T, Tabara K, Omura T, Katayama K, Takeda N, Noda M. Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked genetically to shellfish. *J Med Virol*. 82(7):1247-54, 2010
- Ueki Y, Shoji M, Okimura Y, Miyota Y, Masago Y, Oka T, Katayama K, Takeda N, Noda M, Miura T, Sano D, Omura T. Detection of sapovirus in oysters. *Microbiol Immunol*. 54(8):483-6, 2010
- Motomura K, Yokoyama M, Ode H, Nakamura H, Mori H, Kanda T, Oka T, Katayama K, Noda M, Tanaka T, Takeda N, Sato H, and the Norovirus Surveillance Group of Japan. Divergent Evolution of Norovirus GII/4 by Genome Recombination over 2006-2009 in Japan *J. Virol.* 84(16): 8085-97, 2010
- Sharp, T. M., Guix, S., Katayama K., Crawford, S. E., Estes, M. K. Inhibition of Cellular Protein Secretion by Norwalk Virus Nonstructural Protein p22 Requires a Mimic of an Endoplasmic Reticulum Export Signal. *PLoS ONE* 5(10) e13130, 2010.
- Kitajima M, Oka T, Takagi H, Tohya Y, Katayama H, Takeda N, Katayama K. Development and application

of a broadly reactive real-time reverse transcription-PCR assay for detection of murine noroviruses. *J Virol Methods*. 2010 Nov;169(2):269-73.

Sahbandar IN, Takahashi K, Motomura K, Djoerban Z, Firmansyah I, Kitamura K, Sato H, Pohan HT, Sato S. "The Indonesian Variants of CRF33_01B: Near-Full Length Sequence Analysis." *AIDS Res Hum Retroviruses*. (in press).

岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、徐紅、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金南希、菅原裕美、氏家誠、小淵正次、小田切孝人、本村和嗣、佐藤彩、横山勝、柗元巖、佐藤裕徳、小口晃央、山崎秀司、藤田信之、田代真人 “2009/10シーズンの季節性および新型インフルエンザ分離株の解析” 病原微生物検出情報月報 Vol. 31 p. 253-260: 2010年9月号

田村務、田澤崇、渡邊香奈子、渡部香、昆美也子、三好龍也、内野清子、吉田永祥、松尾光子、西口智子、田中智之、北元憲利、本村和嗣、佐藤裕徳 “ノロウイルス GII/4 の 2008a 亜株の動向とイムノクロマト法の改良” 病原微生物検出情報月報 Vol. 31 p. 316-317: 2010年11月号

Xing L, Wang JC, Li TC, Yasutomi Y, Lara J, Khudyakov Y, Schofield D, Emerson SU, Purcell RH, Takeda N, Miyamura T, Cheng RH. Spatial configuration of hepatitis E virus antigenic domain. *J Virol*. (in press)..

Li TC, Xing L, Mayazaki N, Simon MN, Wall JS, Moore M, Wang CY, Takeda N, Wakita T, Miyamura T, Cheng RH. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem*. 2010, 285(43):33175-83.

A Nakanishi, T Imai, S Tange, SV40 mutant defective in expressing Vp4 exhibits temperature-sensitive growth defect. *Virus Research* (in press).

Yang L., Kiyohara T., Kanda T., Imazeki F., Fujiwara K., Gauss-Muller V., Ishii K., Wakita T., Yokosuka O. Inhibitory effects on HAV IRES-mediated translation and replication by a combination of amantadine and interferon-alpha. *Virology Journal*, in press.

Zhang Y. -Y., Zhang B. -H., Ishii K. and Liang T. J. A novel function of CD81 in controlling hepatitis C virus replication. *Journal of Virology*, 84: 3396-3407 (2010)

石井孝司他 B型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23.html>

Nasu, J., Murakami, K., Miyagawa, S., Yamashita, R., Ichimura, T., Wakita, T., Hotta, H., Miyamura, T., Suzuki, T., Satoh, T., and Shoji, I. E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2010; 111, 676-85.

Sanjo M., Saito, T., Ishii, R., Nishise, Y., Haga, H., Okumoto, K., Ito, J., Watanabe, H., Saito, K., Togashi, H., Fukuda, K., Imai, Y., El-Shamy, A., Deng, L., Shoji, I., Hak, H., and Kawata, S. Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 2010; 82, 1364-70.

Hayashida K, Shoji, I., Deng, L., Ide, Y-H., and Hotta, H. 17β-Estradiol inhibits the production of infectious particles of hepatitis C virus. *Microbiology and Immunology*, 2010; 54, 684-90.

El-Shamy, A., Ide, Y-H., Kim, SR., Sasase, N., Imoto, S., Deng, L., Shoji, I., and Hotta, H. Polymorphisms of hepatitis C virus NS5A and core proteins and clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Intervirology*, 2010, in press.

Kim SR., Imoto S., Kudo M., Nakajima T., Ando K., Mita K., Fukuda K., Hong HS., Lee YH., Nakashima K., Shoji I., Nagano-Fujii M., Hotta H., and Hayashi Y. Autoimmune thrombocytopenic purpura during pegylated Interferon _ treatment for chronic hepatitis C. *Internal Medicine*, 2010; 49, 1119-1122.

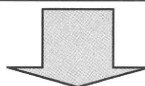
Kim, SR., Imoto, S., Kudo, M., Mita, K., Taniguchi, M., Kim, KI., Sasase, N., Shoji, I., Nagano, M., El-Shamy, A., Hotta, H., Nagai, T., Nagata, Y., and Hayashi, Y. Double filtration plasmapheresis plus interferon treatment for non-sustained virological response to previous combination therapy: Early viral dynamics. *Intervirology*, 2010; 53, 44-48.

Sasase, N., Kim, SR., Kudo, M., Kim, KI., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hayashi, Y., Shoji, I., El-Shamy, A., and Hotta, H. Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology*, 2010; 53, 49-54.

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

研究目的

培養細胞での感染増殖系が確立されていないため研究に制約があり、感染症対策が十分でないウイルスについて診断技術・実験モデルの開発、ウイルス生活環・免疫応答の解析、ワクチン開発研究などを総合的に行う。



ウイルス様粒子(VLP)を利用した抗原抗体診断系の開発と血清疫学解析：

ポリオーマウイルス：各種高齢者患者における抗MCV抗体保有率の解析。

B群ロタウイルス：cDNAクローン化、分子系統樹解析。組換えバキュロウイルスの作製。

ボカウイルス：遺伝子型4種類のクローン化、組換えバキュロウイルスによるVLP産生に成功。



実験モデルの開発とウイルス生活環の解析：

ポリオーマウイルス：感染指向性に関する新知見。粒子構造の解析。

ノロウイルス：サロゲートモデル(マウスノロ、ネコカリシ)の解析。

E型肝炎ウイルス：新規感染性クローンの単離。



宿主免疫応答の解析とワクチン開発：

ノロウイルス：IgA抗体測定による流行機序解析に用いるため、2006~2007年流行株の発現バキュロウイルスを作製。

HBV粒子形成効率を規程するアミノ酸配列を見出した。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

万有製薬探索研究所	研究員	昭和 58 年～平成 3 年
国立予防衛生研究所	研究員	平成 3 年～8 年
カリフォルニア工科大学	Research fellow	平成 5 年～8 年
国立感染症研究所	主任研究官	平成 7 年～12 年
同上	室長	平成 12 年～平成 22 年 3 月
浜松医科大学医学部	教授	平成 22 年 4 月～現在

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

万有製薬探索研究所	所長：岡西昌則
国立予防衛生研究所	部長：宮村達男, 室長：松浦善治
カリフォルニア工科大学	Professor：Alexander Varshavsky
国立感染症研究所	部長：脇田隆宇

・主な研究課題

C型肝炎ウイルス(HCV)の研究

HCV 蛋白プロセッシング機構に関する研究

HCV コア蛋白の成熟化、粒子形成機構に関する研究

HCV 増殖細胞系の開発と複製調節機構に関する研究

HCV コア蛋白による病原性発現機構に関する研究

B型肝炎ウイルス(HBV)の研究

HBV の RNA プロセッシングに関する研究

ヒトポリオマウイルスの感染、粒子形成機構に関する研究

ユビキチン化蛋白の選択的分解機構に関する研究

細胞分化誘導物質の探索

これまでの研究実績

Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. J Virol 84; 5824-5835 (2010).

Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. Antiviral Res 85: 520-524 (2010)

Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. J. Virol. (2009).

Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by two distinct mechanisms: ubiquitin-dependent and ubiquitin-independent but PA28gamma-dependent. J. Virol. (2009).

Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus production. J. Virol. 82: 7964-7976 (2008).

A Critical Role of Virion-Associated Cholesterol and Sphingolipid in Hepatitis C Virus Infection. J. Virol. (2008).

Down-regulation of the internal ribosome entry site (IRES)-mediated translation of the hepatitis C virus: critical role of binding of the stem-loop IIIId domain of IRES and the viral core protein. Virology (2006).

Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. Virology (2006).

All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBPbeta-LIP. Biochem. J. (2006).

Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. J. Virol. (2005).

Identification of basal promoter and enhancer elements in an untranslated region of the TT virus genome. J. Virol. 78: 10820-10824 (2004).

Anti-apoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through up-regulation of inhibitor of caspase-

- activated DNase. *Virology* (2003).
- CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* (2003).
- Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. *Virology* (2003).
- Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology* (2003).
- Expression profiling of liver cell lines expressing entire or parts of hepatitis C virus open reading frame. *Hepatology* (2002).
- Ubiquitin-mediated degradation of hepatitis C virus core protein is regulated by processing at its carboxyl terminus. *Virology* (2001).
- Degradation signals in the lysine-asparagine sequence space. *EMBO J.* (1999).
- In vivo and in vitro trans-cleavage activity of hepatitis C virus serine proteinase expressed by recombinant baculoviruses. *J. Gen. Virol.* (1995).
- Expression of processed core protein of hepatitis C virus in mammalian cells. *J. Virol.* (1991).
- Alternative splicing of hepatitis B virus RNAs in HepG2 cells transfected with the viral DNA. *Virology* (1990).
- Detection and mapping of spliced RNA from a human hepatoma cell line transfected with the hepatitis B virus genome. *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.* (1989).
- 感染性 C 型肝炎ウイルス粒子高産生系 PCT/2006/JP319572
- 新規 RNA 結合ペプチド PCT/JP2006/320991
- C 型肝炎ウイルス粒子及びその増殖法 PCT/JP2006/304223
- 新規組換え型ヒト C 型肝炎ウイルス粒子とその産生方法 PCT/JP 2006/319573

平成 22 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：抗菌剤治療により寛解する難治性炎症性腸疾患患者の網羅的細菌叢解析と病因・増悪因子細菌群の解明 (2 2 1 8 2 1 0 1)

課題番号：H22-新興-若手-019

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：黒田 誠

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：病原体ゲノム解析研究センター

職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 2,000,000 円

I. 研究の意義

(1) 潰瘍性大腸炎 (UC) は、個有の遺伝的背景と腸内細菌叢が密接に関連して発症する事が示唆されている。

(2) 三種の抗菌剤 (アモキシシリン/テトラサイクリン/メトロニダゾール) を二週間投薬するだけで、その疾患が1年以上緩解することが明らかとなってきた。

(3) 抗菌薬治療による有効性の理由を詳細に把握出来ていない。

：

II. 研究の目的、期待される成果

(1) UC 発症の環境要因となる細菌叢を網羅的解読法にて定量化し、本疾患の発症機序を環境要因の側から理解する。

(2) UC 発症に関与する細菌種の同定により、より有効な抗菌薬の選択を提起できる。

(3)

：

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者

(1) 腸内細菌フローラを次世代シーケンサーで網羅・定量解析するためのシステムを構築した。

(2) 腸内細菌フローラを判別するための 16S-rDNA データベースを構築した。

(3)

：

・研究分担者(〇〇〇〇)