

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1988-1991年 Postdoctoral fellow Syntex Research, Palo Alto, CA., USA

1991年- 現在 国立感染症研究所 (旧予防衛生研究所)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

渡邊治雄、泉谷秀昌、伊豫田淳、三戸部治郎、大西真 (国立感染症研究所)、清水俊一 (北海道立衛生研究所)、甲斐明美 (東京都健康安全研究センター)、松本昌門 (愛知県衛生研究所)、勢戸和子 (大阪府立公衆衛生研究所)、中嶋 洋 (岡山県環境保健センター)、堀川和美 (福岡県保健環境研究所)、大澤朗 (神戸大学)、林哲也 (宮崎大学)、山崎伸二 (大阪府立大学)、Swaminathan B, Ribot EM, Gerner-Smidt P (CDC, USA), Kam KM (Public Health Laboratory Centre, Honk Kong), Park SY, Gaynor MK (Hawaii Department of Health, USA)

・主な研究課題

赤痢菌等の腸内細菌の病原性の解明及び宿主細胞との相互作用に関する研究。

腸管出血性大腸菌 0157 をはじめとする病原性腸内細菌の分子疫学的解析

・これまでの研究実績

1. Izumiya H, Pei Y, Terajima J, Ohnishi M, Hayashi T, Iyoda S, Watanabe H. *New system for multilocus variable-number tandem-repeat analysis of the enterohemorrhagic Escherichia coli strains belonging to three major serogroups: 0157, 026, and 0111. Microbiol Immunol. 2010 Oct;54(10):569-577.*
2. Chiou CS, Hung CS, Torpdahl M, Watanabe H, Tung SK, Terajima J, Liang SY, Wang YW. Development and evaluation of multilocus variable number tandem repeat analysis for fine typing and phylogenetic analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Int J Food Microbiol. 2010 Aug 15;142(1-2):67-73.*
3. Morita M, Takai N, Terajima J, Watanabe H, Kurokawa M, Sagara H, Ohnishi K, Izumiya H. Plasmid-mediated resistance to cephalosporins in *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Antimicrob Agents Chemother. 2010 Sep;54(9):3991-2. Epub 2010 Jun 28.*
4. Honda N, Iyoda S, Yamamoto S, Terajima J, Watanabe H. LrhA positively controls the expression of the locus of enterocyte effacement genes in enterohemorrhagic *Escherichia coli* by differential regulation of their master regulators PchA and PchB. *Mol Microbiol. 2009 Dec;74(6):1393-41. Epub 2009 Nov 2.*
5. Morita-Ishihara T, Terajima J, Watanabe H, Izumiya H. Interaction between enterohemorrhagic *Escherichia coli* 0157:H7 EspFu and IRSp53 induces dynamic membrane remodeling in epithelial cells. *Jpn J Infect Dis. 62:351-5, 2009*
6. Morita M, Hirose K, Takai N, Terajima J, Watanabe H, Sagara H, Kurazono T, Yamaguchi M, Kanazawa Y, Oyaizu T, Izumiya H. *Salmonella enterica* serovar Typhi in Japan, 2001-2006: emergence of high-level fluoroquinolone-resistant strains. *Epidemiol Infect. 2009 Jul 27:1-4.*
7. Ooka T, Ogura Y, Asadulghani M, Ohnishi M, Nakayama K, Terajima J, Watanabe H, Hayashi T. Inference of the impact of insertion sequence (IS) elements on bacterial genome diversification through analysis of small-size structural polymorphisms in *Escherichia coli* 0157 genomes. *Genome Res. 19:1809-16, 2009*
8. Chiou CS, Watanabe H, Wang YW, Wang WL, Terajima J, Thong KL, Phung DC, Tung SK. Utility of multilocus variable-number tandem-repeat analysis as a molecular tool for phylogenetic analysis of *Shigella sonnei*. *J Clin Microbiol. 47:1149-54, 2009.*

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

食品由来感染症調査における分子疫学手法
 に関する研究

(H21-新興-一般-003)

研究代表者・寺嶋 淳
 (国立感染症研究所 細菌第一部)

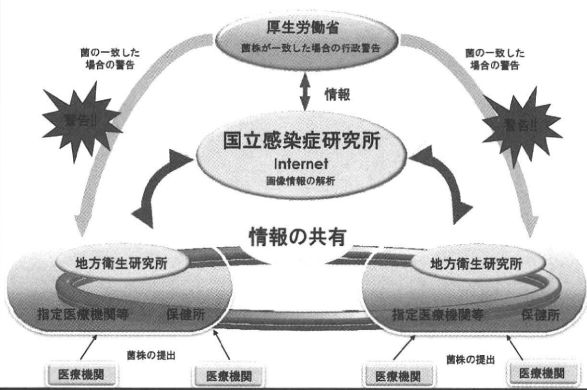
研究組織 研究代表者 寺嶋 淳(国立感染症研・細菌第一部) 研究総括

研究分担者	清水俊一(北海道立衛生研究所)	北海道ブロック	食品由来感染症起因菌の分子疫学的解析情報のデータベース化 パルスネットによる情報共有
細菌グループ	甲斐明美(東京都健康安全研究センター)	関東	
	松本昌門(愛知県衛生研究所)	東海・北陸	
	勢戸和子(大阪府立公衆衛生研究所)	近畿	
	中嶋 洋(岡山県環境保健センター)	中国・四国	
	堀川和美(福岡県保健環境研究所)	九州	
	渡邊治雄(国立感染症研究所)	全国	

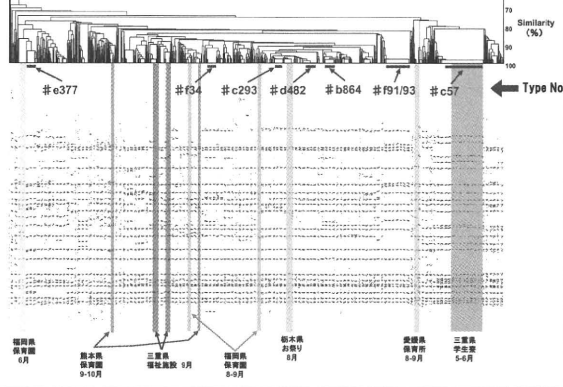
研究分担者	片山和彦(国立感染症研・ウイルス第二部)	ノロウイルス・サポウイルスの分子疫学的解析手法の確立 迅速検出法(イムノクロマト法)の開発・評価 日本版カリシネットシステムの構築
ウイルスグループ	岡智一郎(国立感染症研・ウイルス第二部)	
	染谷雄一(国立感染症研・ウイルス第二部)	
	田中智之(堺市衛生研究所)	
	三瀬敬治(札幌医科大学・医学部)	

- 1) PFGE解析の精度管理と主要菌種のPFGEデータベースの構築
 各ブロック内の標準株による精度管理、食中毒事例の解析等
 ・ IS-printing systemを利用したO157株のデータベース構築
 近畿ブロック、九州ブロック
- 2) 感染研サーバーを使用したHP上での解析結果公開システム
 (パルスネット)の構築(ID及びPW管理による地研等への限定公開)
<http://www0.nih.go.jp/~terajima/opn/index.html>
 ・ 食中毒調査支援システム(National Epidemiological Surveillance of Foodborne System, NESFD)へのデータ提供
- 3) EHEC O157の広域分離株についてMLVA (Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat [VNTR] Analysis)による解析

標準パルスフィールドゲル電気泳動法の情報ネット
 (パルスネット; 菌の解析情報の共有)

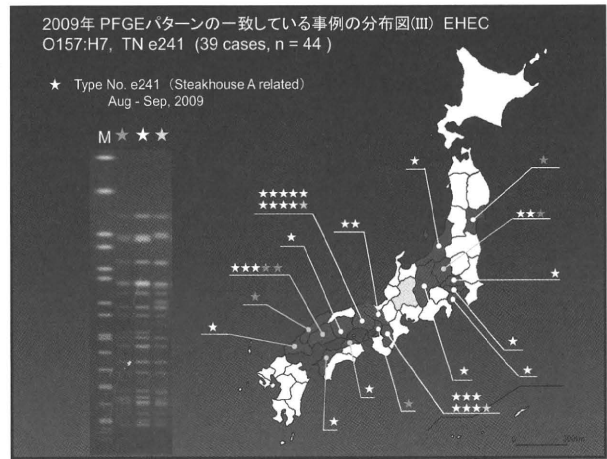
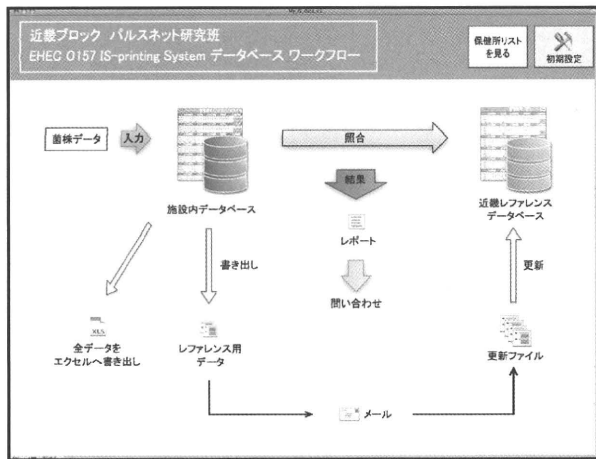
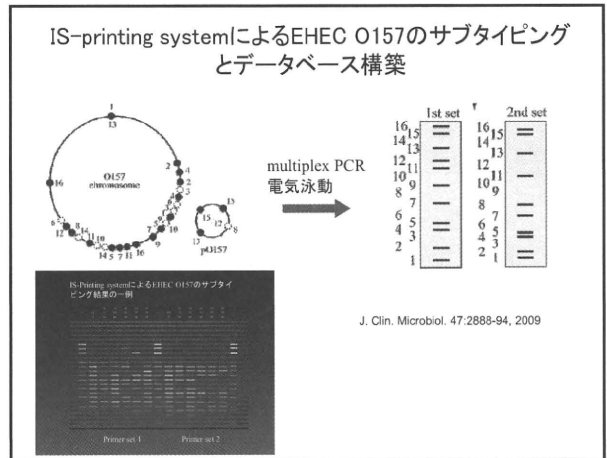
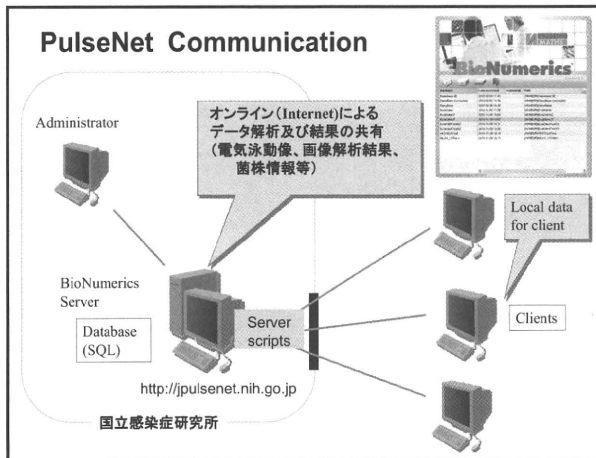


Dendrogram of EHEC O157:H/-isolates in Japan (1687 entries)
 (2010/1/1 - 12/31) Tol: 1.2%



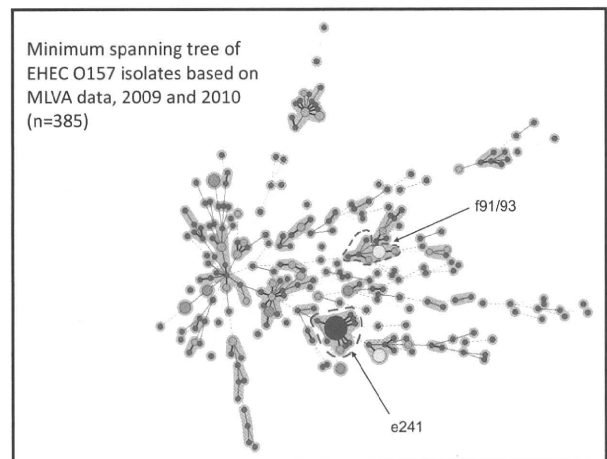
パルスネットによる広域分離株に関する情報提供

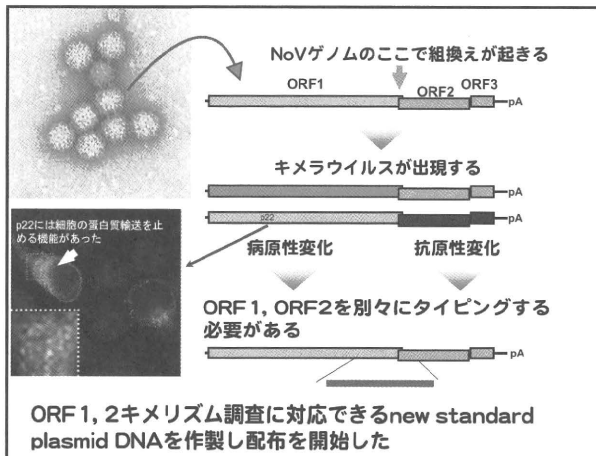




2009年分離のEHEC O157:H7, TN e241等(ステーキハウスA関連株)のMLVAによる解析 (n = 44)

VNTR loci										Subtype			No. of isolate
25	3	34	9	17	19	36	37	10	XbaI	BinI	MLVA		
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e241	A	A	28	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e241	B	A	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e239	A	A	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e245	A	A	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e240	C	A	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e245	C	A	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	59	e241	A	B	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	60	e241	A	E SLV 1	1	
2	12	9	15	9	6	9	7	59	e241	A	D	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	61	e241	A	F SLV2	4	
2	12	9	8	9	6	9	7	59	e241	A	C	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	50	e241	A	G SLV	1	
2	12	9	17	9	6	9	7	45	e241	A	H	1	
5	10	9	12	7	4	5	9	28	e238	D	I Others	1	





CaliciWeb, Calici databaseのリニューアル

カリシウイルス情報サイト
CaliciWeb

ホーム ニュース フォームズ ダウンロード ライブアップデート サイトマップ

カリシウイルスデータベース検索

カリシウイルス情報を検索できます。以下の必要な項目を入力してください。「検索」ボタンを押してください。(データは毎日更新しています)
*検索: 1. 菌株名, 2. ランク, 3. 宿主名, 4. 国名, 5. 地域名, 6. 血清型名, 7. 遺伝子長, 8. 更新日

検索: 菌株名, ランク, 宿主名, 国名, 地域名, 血清型名, 遺伝子長, 更新日

Virus: Norovirus Sapovirus Vesivirus Legovirus SRSV All

Seq_length: Organism:

Host: Taxonomy:

Isolate: Country:

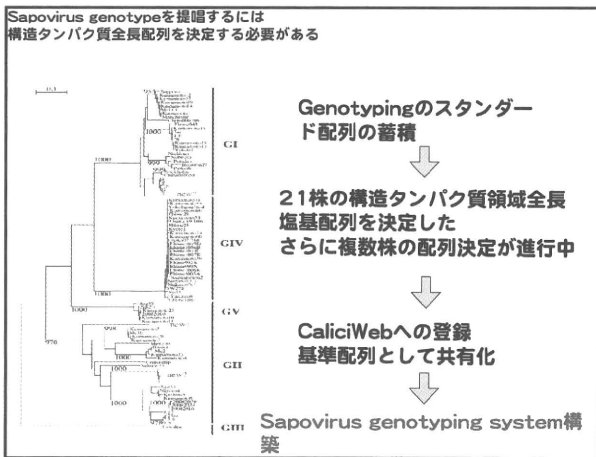
Strain: CDS region:

Min seq_length: Max seq_length:

Last_Update:

検索

世界最大のCalicivirus databaseとなった (dataは毎日自動更新)
グローバルネットNoronetとの接続を進め、分子疫学ツールを搭載する予定
アジアのCalicivirus情報基盤をめざし英語化を推進する



新たに培養昆虫細胞で発現させた
SaV VLPsの電子顕微鏡写真

GI Nichinan GII D1711 GII 2008209

イムノクロマトに使用する抗体を作成中

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：動物由来感染症のリスク分析手法等に基づくリスク管理のあり方に関する研究

課題番号：H 21-新興-一般-004

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：吉川泰弘

所属研究機関：北里大学

所属部局：獣医学部

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 89,505,000 円 2 年目 52,029,000 円

I. 研究の意義

- (1) 多様な動物由来感染症のプロファイリングと、統一的手法によるリスク評価、
- (2) 動物由来感染症のリスク評価に基づく重要性順位付け（プライオリタイゼーション）、
- (3) リスクに応じた管理のための重要管理点（CCP）の明確化。これらは国際的にも行われていない。研究成果の公表は透明性のあるリスク管理と市民へのリスクコミに有効。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 研究者には、自分が研究対象とする疾病が最も重要。メディアは前後や長期的展望と無関係に、その時の社会的インパクトでリスクを報道し、人々の恐怖を煽る。リスク管理者はこれらの影響を受ける。同じ動物由来感染症でもリスク評価者と管理に立つ行政者、市民のリスク感は異なり、重要と考える感染症も異なる。本研究では広範な動物由来感染症をリスク評価するのに、統一的な一貫性を持つ評価が可能な方法を開発することを目指した。
- (2) 独自に開発した手法を用いて、疾病の重要性の順位付けが科学者、行政者、市民で異なる原因を明らかにし、どのようなハーモニゼーションが可能かを、リスクコミの視点から検討することを新しい目的とした。このことが明らかになればリスク管理者にとって、多くの動物由来感染症の中から重点的に取り組むべき感染症を決定するのに役立つ。また市民、メディア、リスク評価者にとっても透明性の高い、科学的正当性を持つ選択として受け入れられる。説明責任を果たすとともに、インフォームドコンセントを得られることになる。

III. 2 年間の研究成果

- ① 独自に開発したリスク評価手法に関し 3 回の研究者ワークショップ（WS）と専門家ヘイインターネットによる調査を実施した。a. これまで対象となっていない感染症のリスクプロファイル作成（例：カプトサイノファーガ）、b. 狂犬病（ウイルス）、ネコ引っかき病（細菌）、エキノコックス症（寄生虫）を代表例としたプロファイル検証、c. サーベイランスプログラムに基づく疫学調査（エキノコックス）を試行した。研究者・専門家への調査から、デシジョンツリーに使うリスク因子の重み付けに関し疑問が出された。リスク因子の定量的重み付けを検討し、専門家チームの疫学データを用いてリスクシナリオを検証した（総括チーム、吉川）。

- ② サーベイランスモデル作成（門平）では、ランク上位のレプトスピラ症の暴露評価を行った。暴露ルートを図解し、宿主、空間、時間要因における情報の有無、野生動物、犬、家畜の有病率推定値をモデルに組み込み量的分析した。
- ③ 狂犬病チーム（井上、浦口、深瀬）は、輸入狂犬病の摘発法と各自治体に応じた発生シナリオの検証と課題抽出を行った。道内ロシア船寄港地調査で野生キツネが埠頭に出没している証拠を得た。北海道で狂犬病が発生した場合の野生動物での拡散・終息モデルを構築した。コンテナ等に病原体を有する動物や蚊が迷入する危険性について現地調査、対策の検討を進めた。
- ④ 伴侶動物チーム（今岡、丸山、佐野、安藤、小泉）は、カプトサイトファーガ研究が市民の注目を集め厚労省の Q&A や NHK でも研究成果が公表された。輸入げっ歯類から分離された *Bartonella* 属菌の分子生物学的解析を進めた。6種は新種として国際登録する。千葉県で飼育されているシャモより熱帯・亜熱帯の家禽を宿主とする人獣共通皮膚糸状菌が分離された。季節性、個体のバイアスを検討するため、クラミジア陽性個体群の定期的調査を継続した。イヌのレプトスピラ感染を長崎県、鹿児島県で確認した。
- ⑤ 寄生虫チーム（奥、川中、杉山）は、エキノコックスのリスク管理のためベイト散布の効果を羊蹄山周辺において確認中。山形県の軽種馬の 30%にエキノコックスの汚染が見られたので、出身地である北海道軽種馬の感染状況を把握し対策を立案する。肺吸虫の重要な感染源であるサワガニ、モクズガニの汚染実態を調査。アニサキスは症例の発掘に関連した魚種に着目して寄生実態の把握を進めた。
- ⑥ 野生、輸入動物・海外調査チーム（宇根、川中、吉川）は、輸入動物感染症について原因解明を進めた（エルシニア症、侵襲性肺炎球菌症、チフス様サルモネラ症、肺炎型サルモネラ症など）。飼育・野生動物の大量死事例の病性鑑定を行い、病因を解明。ヒロクチ肺吸虫の脳肺吸虫症をインドで始めて発見した。共同研究で動物感染試験に取り組んだ。レストンエボラウイルス（REV）では、アジアで初めて抗体陽性のルーセットオオコウモリを同定した。ルソン島の 2 か所のサル類繁殖施設でオオコウモリを捕獲し疫学調査を進めた。

IV. 23 年度の課題

- ① 一貫性のあるリスク評価に関しては、23 年度に WS で研究者による科学的評価の承認を得たのち、行政官、一般市民によるリスク因子の定量的重み付けを行い、3 者の差を分析するとともに、リスク管理者によるリスクコミュニケーションの在り方について検討する。また、感染症の重要性順位の公表、上位の感染症でリスク管理対応のとれていない疾病の重要管理点の抽出を試みる（吉川他）。
- ② 各研究課題は、3 年間の集大成を行い、個々の感染症のリスクプロファイルを検証する。新規の感染症（カプトサイトファーガ）については、リスク評価の一環として、in vitro、vivo でカプトサイトファーガ感染症の発症機序の解析を行う。また、動物病院や医療機関にアンケート調査を行い実態把握とリスク分析を行う。狂犬病に関しては各自治体の危機管理と行動計画のマニュアル作成を進める。
- ③ 以下のようにリスク評価に必要な疫学調査を進める。猫から分離された *Bartonella henselae* の薬剤感受性の検討。気象条件、季節性、個体群によるバイアスを避けるため、オウム病クラ

ミジアが陽性となった個体群の3年間にわたる調査を適正化し評価。寄生虫(エキノコックス、肺吸虫、アライグマ回虫)、細菌(サルモネラ、エルシニア、レプトスピラ等)の症例調査とサーベイランス。REVではルソン島での年間を通じたオオコウモリの陽性率の変動、ミンダナオ島での世界最大のルーセットコロニーを対象にウイルスの生態学の調査に挑む。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 狂犬病の侵入に対する各自治体の管理マニュアル作成
- (2) 動物由来感染症のプライオリティー化とリスク管理に関する提言
- (3) リスク評価者、リスク管理者、一般市民のリスク感の差を理解した上での政策決定に関するリスクコミュニケーション方法のありかたに関する示唆。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) : 2010年主要文献

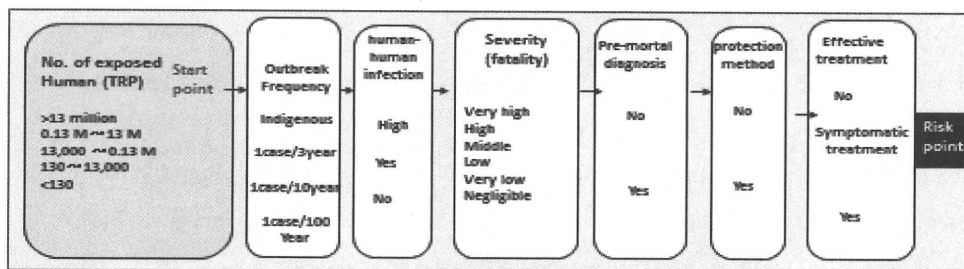
1. Watanabe, S., J. S. Masangkay, N. Nagata, S. Morikawa, T. Mizutani, S. Fukushi, P. Alviola, T. Omatsu, N. Ueda, K. Iha, S. Taniguchi, H. Fujii, S. Tsuda, M. Endoh, K. Kato, Y. Tohya, S. Kyuwa, **Y. Yoshikawa**, H. Akash. Bat Coronaviruses and Experimental Infection of Bats, the Philippines. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 1217-1223, 2010
2. Fujii H, Watanabe S, Yamane D, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Kato K, Tohya Y, Kyuwa S, **Yoshikawa Y**, Akashi H. Functional analysis of *Rousettus aegyptiacus* "signal transducer and activator of transcription 1" (STAT1). *Dev Comp Immunol.* 34(5):598-602. 2010
3. Iha, K., Omatsu, T., Watanabe, S., Ueda, N., Taniguchi, R., Fujii, H., Ishii, T., Kyuwa, S., Akashi, H., **Yoshikawa, Y.** Molecular cloning and expression analysis of the bat Toll-like receptors 3, 7, and 9. *J Vet Med Sci* 72(2):217-220, 2010
1. Jittapalpong, S., Sarataphan, N., **Maruyama, S.**, Hugot, J-O., Morand, S., Herbreteau, V. 2010. Toxoplasmosis in rodent: Ecological survey and first evidences in Thailand. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* (in press).
2. Inoue, K., Kabeya, H., Hagiya, K., Kosoy, K. M., Une, **Y., Yoshikawa, Y. and Maruyama, S.** 2010. Multi-locus sequence analysis reveals host specific association between *Bartonella washoensis* and squirrels. *Vet. Microbiol.* (in press).
3. Umehara, A., Kawakami, Y., Ooi, H.-K., Uchida, A., Ohmae, H. and **Sugiyama, H.** Molecular identification of *Anisakis* type I larvae isolated from hairtail fish off the coasts of Taiwan and Japan. *International Journal of Food Microbiology*, 143, 161-165, 2010.
4. Dang, T.C.T., Nguyen, T.H., Do, T., Uga, S., Morishima, Y., **Sugiyama, H.** and Yamasaki, H. A human case of subcutaneous dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens* in Vietnam: histologic and molecular confirmation. *Parasitol. Res.*, 107, 1003-1007, 2010.
5. Takamiya, S., Fukuda, K., Nakamura, T., Aoki, T. and **Sugiyama, H.** *Paragonimus westermani* possesses aerobic and anaerobic mitochondria in different tissues, adapting to fluctuating oxygen tension in microaerobic habitats. *Internatl. J.Parasitol* 40, in press, 2010.
6. Toyokawa T. Ohnishi M. **Koizumi N.** Diagnosis of acute leptospirosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* (in press)
7. Goto Y, Sato K, Yahagi K, Komatu O, Hoshina H, Abiko C, Yamasaki H and **Kawanaka M**, Frequent isolation of *Echinococcus multilocularis* from the liver of racehorses slaughtered in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis.*, 63, 2010 (in press)
8. Suzuki, M., Kimura, M., **Imaoka, K.** and Yamada, A. Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* and *Capnocytophaga cynodegmi* in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Vet. Microbiol.*, 144:172-176, 2010
9. Miyasato H, Yamaguchi S, Taira K, Hosokawa A, Kayo S, **Sano A**, Uezato H, Takahashi K: Tinea corporis caused by *Microsporum gallinae*: The first clinical case in Japan. *The Journal of Dermatology*, in press.
10. Yoshii K, Mottae K, Omori-Urabe Y, Chiba Y, Seto T, Sanada T, Maeda J, Obara M, **Ando S**, Ito N, Sugiyama M, Sato H, Fukushima H, Kariwa H, Takashima I. Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Jpn. *J Vet Medl Sci* 2010 (in press)

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

2009年、リスクプロファイルの作成、各感染症の基礎データ入力、リスク因子の決定
 デシジョンツリー方式によるプライオリティー化

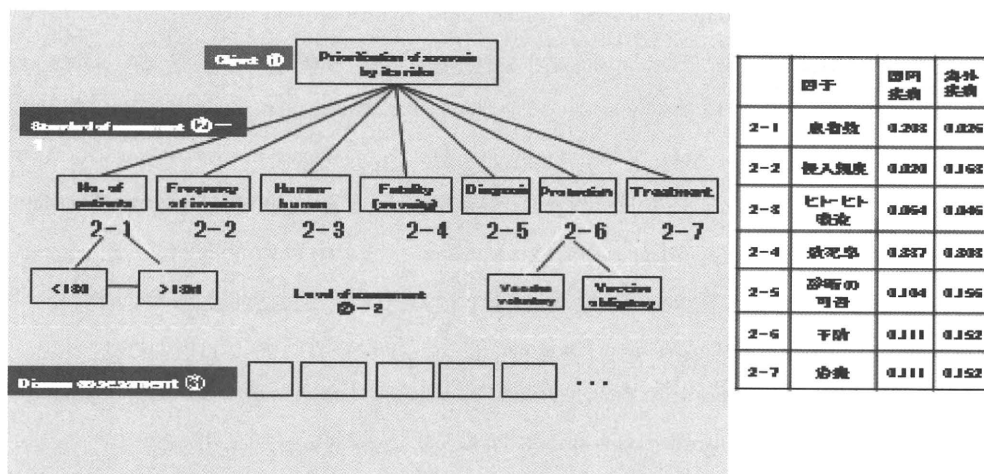
リスクプロファイルと zoonosisのプライオリティー

1. 感染源となる動物種データ
 - 原因となる動物種カテゴリーを決定
 - 動物→人感染:感染様式 (RI)
 2. 感染源となる動物種に接触するヒトデータ
 - 動物に接触するヒトカテゴリーを決定
- ① 当該感染ルートにおける年間暴露人数 $RP_i = R_i \times OH_i \times (IN_i/AN_i) \times H_p$
 ② すべての感染ルートを合計: $ERP_i = \text{感染可能人数/年}$
 ③ 感染可能人数 (ERP_i) \times 感染成立率 \times 発症率 = 患者数/年



2010年、リスク因子の重み付けのための戦略とリスク因子のポイント
 研究者の承認後、新方式で感染症の重要性順位づけを行う

因子の重みづけと一貫性評価 analytic hierarchy process



2011年、リスク評価者、行政者、市民によるリスク因子の重み付け
 3者の差の解析とリスクコミュニケーション方法の検討

●研究代表者の研究歴等

東京大学農学系大学院：ラウス肉腫への免疫応答、麻疹ウイルスの病原性

国立予防衛生研究所：SSPE ウイルスの神経毒性

西ドイツギーセン大学：ラウス肉腫の腫瘍抗原の検索

東京大学医科学研究所：神経疾患マウスの研究、モルビリウイルスのゲノム解析

筑波霊長類センター：サルエイズモデル、ヒト老人病モデル研究

東京大学農学部：環境ホルモンの神経発達への影響、BSE リスク評価法開発

東京大学農学部附属牧場：プリオン K0 牛の特性解析、超高熱発酵菌による腸管感染の統御

北里大学：野生動物感染症の研究

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 51 年 厚生省国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部(厚生技官)

昭和 52 年—54 年 西独ギーセン大学ウイルス研究所留学

昭和 55 年 東京大学医科学研究所(助手、講師、助教授)

平成 3 年 厚生省国立予防衛生研究所筑波霊長類センター(センター長)

平成 9 年 東京大学大学院農学生命科学研究科(教授)

平成 18 年 東京大学農学部附属牧場(牧場長)

平成 22 年 北里大学獣医学部(教授)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

山内一也(東大名誉教授):指導者

故 藤原公策(東大名誉教授):指導者

穴戸 亮(元国立予防衛生研究所所長):指導者

ジョセフマサンガイ(フィリピン大学獣医学部):共同研究者

・主な研究課題

動物由来感染症の統御に関する研究と国際野生動物疾病届出システムの開発研究

我が国の BSE 疫学調査、輸入牛肉等の BSE リスク評価とリスク管理に関する研究

霊長類を用いた環境汚染化学物質の神経系発達への影響に関する研究

超高熱発酵菌を利用した腸管感染症の統御

・これまでの研究実績 (2009、2010 年主要な実績)

Shumpei Watanabe, Joseph S. Masangkay, Noriyo Nagata, Shigeru Morikawa, Tetsuya Mizutani, Shuetsu Fukushi, Phillip Alviola, Tsutomu Omatsu, Naoya Ueda, Koichiro Iha, Satoshi Taniguchi, Hikaru Fujii, Shumpei Tsuda, Maiko Endoh, Kentaro Kato, Yukinobu Tohya, Shigeru Kyuwa, Yasuhiro Yoshikawa, and Hiroomi Akash. Bat Coronaviruses and Experimental Infection of Bats, the Philippines. Emerg. Infect. Dis. 16, 1217-1223, 2010

- Fujii H, Watanabe S, Yamane D, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Kato K, Tohya Y, Kyuwa S, Yoshikawa Y, Akashi H. Functional analysis of *Rousettus aegyptiacus* "signal transducer and activator of transcription 1" (STAT1). *Dev Comp Immunol.* 34(5):598-602. 2010
- Iha, K., Omatsu, T., Watanabe, S., Ueda, N., Taniguchi, R., Fujii, H., Ishii, T., Kyuwa, S., Akashi, H., Yoshikawa, Y. Molecular cloning and expression analysis of the bat Toll-like receptors 3, 7, and 9. *J Vet Med Sci* 72(2):217-220, 2010
- Nakagami, A., Negishi, T., Kawasaki, K., Imai, N., Nishida, Y., Ihara, T., Kuroda, Y., Yoshikawa, Y., Koyama, T. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. 2009 *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1189-1197
- Kutsukake, N., Ikeda, K., Honma, S., Teramoto, M., Mori, Y., Hayasaka, I., Yamamoto, R., Ishida, T., Yoshikawa, Y., Hasegawa, T. Validation of salivary cortisol and testosterone assays in chimpanzees by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. 2009 *Amer. J. Primatol.* 71, 696-706,
- Takahashi, M., Negishi, T., Imamura, M., Sawano, E., Kuroda, Y., Yoshikawa, Y., Tashiro, T. Alterations in gene expression of glutamate receptors and exocytosis-related factors by a hydroxylated-polychlorinated biphenyl in the developing rat brain 2009 *Toxicology*, 257, 17-24
- Watanabe, S., Omatsu, T., Miranda, MEG., Masangkay, JS., Ueda, N., Endo, M., Kato, K., Tohya, Y., Yoshikawa, Y., Akashi, H. *Epizootology and experimental infection of Yokose virus in Bat* 2009 *Comparative Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* (online published)
- Watanabe, S., Ueda, N., Iha, K., Masangkay, JS., Fujii, H., Alviola, P., Mizutani, T., Maeda, K., Yamane, D., Walid, A., Kaot, K., Kyuwa, S., Tohya, Y., Yoshikawa, Y., Akashi, H. *Detection of a new bat gammaherpesvirus in the Philippines.* 2009 *Virus Gene*, 19, (online published)
- Kiyohara, K., Hashimoto, S., Kawamura, T., Hamasaki, T., Yamamoto, S., Kanehashi, M., Yoshikawa, Y. Target cattle age of post-slaughter testing for bovine spongiform encephalopathy and infectivity entering the human food chain in Japan. 2009 *Food Control.* 21, 29-35
- Kurokawa, M., Hideshima, M., Ishii, Y., Kyuwa, S., Yoshikawa, Y. Aortic ER stress in streptozotocin-induced diabetes mellitus in APA hamsters. 2009 *Exp. Anim.* 58, 113-121
- Inoue, K., Maruyama, S., Kabeya, H., Hagiya, K., Izumi, Y., Une, Y., Yoshikawa, Y. Exotic small mammals as potential reservoirs of zoonotic *Bartonella* spp. 2009 *Emerging Infect. Dis.* 15, 526-532
- Kuraoka, M., Furuta, T., Matsuwaki, T., Omatsu, T., Ishii, Y., Kyuwa, S., Yoshikawa, Y. Direct experimental occlusion of the distal middle cerebral artery induces high reproducibility of brain ischemia in mice. 2009 *Exp. Anim.* 58, 19-29

H22年度中間評価

動物由来感染症のリスク分析手法等に基づく リスク管理のあり方に関する研究

上記の課題を遂行するため研究班の活動

1. リスク分析手法の開発のための小班(研究統括班)とテーマごとの研究小班(狂犬病、伴侶動物、輸入動物、寄生虫等)を設置した。
2. 年2回のワークショップを開催し(合計4回)、リスク分析手法の検討と改良を進めた。
3. 各研究テーマごとの研究を進め、リスクシナリオの作成、リスク評価のデータとして利用した。

①評価項目は同じ重さでdecision tree方式

②評価項目の重みのつけ方について、何か合理的な設定方法はないか?

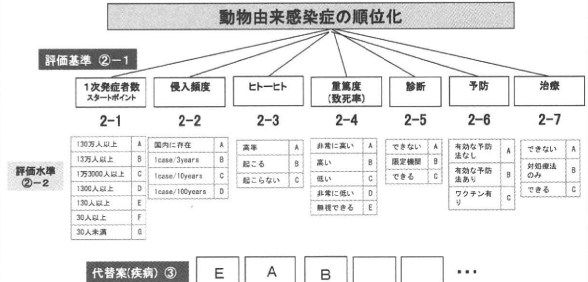
2011年1月31日

北里大学獣医学部 吉川森弘

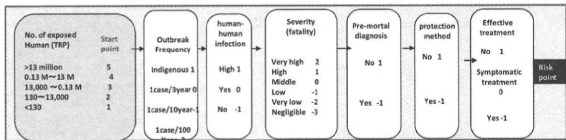
新しいリスク評価法(項目の重み付け)

AHP (analytic hierarchy process) 階層化意思決定法 / 階層分析法

- (1) 評価基準について 1対比較を行う → 評価基準の重み
- (2) 評価水準の1対比較を行う → 各疾病の水準レベルを当てはめる
- (3) (1)の結果と(2)の結果をあわせて、総合得点が計算される。



改良した評価方式での序列化



評価項目	国内 感染症	未侵入 感染症
2-1 患者数	0.203	0.026
2-2 侵入頻度	0.020	0.163
2-3 ヒト-ヒト	0.064	0.046
2-4 致死率	0.387	0.308
2-5 診断	0.104	0.156
2-6 予防	0.111	0.152
2-7 治療	0.111	0.152

病原体	最終評価点
D0-1 伝達性腸炎(ロタウイルス)	0.759
A-22 リンゴウイルス感染症(リンゴウイルス)	0.679
A-14 猪隻伝染性脳脊髄炎(コビウイルス)	0.661
A-12 腎臓炎(インフルエンザウイルス)	0.635
C-08 エキノコックス(エキノコックス)	0.590
A-27 犬咬傷(犬咬傷)	0.588
A-06 犬咬傷(犬咬傷)	0.583
A-22 猪隻伝染性脳脊髄炎(コビウイルス)	0.583
A-23 ニノウイルス感染症(ニノウイルス)	0.583
A-30 マールブルグ病(マールブルグ病)	0.583
A-18 犬咬傷(犬咬傷)	0.561
D-13 猪隻伝染性脳脊髄炎(コビウイルス)	0.561
B-27 ポツタス病(ポツタス病)	0.516
A-24 日本脳炎(日本脳炎)	0.488
A-31 犬咬傷(犬咬傷)	0.487
B-23 エキノコックス(エキノコックス)	0.466
B-21 豚コレラ(豚コレラ)	0.464
B-31 豚コレラ(豚コレラ)	0.460
B-24 豚コレラ(豚コレラ)	0.449
A-24 ハンタウイルス感染症(ハンタウイルス)	0.444

カブ/サイ/ファーガ症のリスク調査

発生状況把握

学会発表・論文、情報提供を受けたもの

把握患者数: 1993~2010年 20例(うち6例死亡)

主症状: 敗血症14例、他、髄膜炎等

感染原因: 犬咬傷10例(死亡1)、猫咬傷2例(死亡1)、

猫掻傷5例(死亡1)、不明3例(死亡1)

年齢層: 男性65%、40代以上90%

報告例の調査

2) 報告されていない感染者および感染リスク把握のための

一般飼育者を対象とした実態調査

犬・猫保有率調査

犬: 74%、猫57%

アンケート規模: 全国

20~99歳 男女

5万人(有効回収数)

飼育歴あり 17,078人(34%)

咬傷・掻傷歴 14,000人(28%)

医療機関の受診 769人(1.5%)

対策の検討

医療関係者および一般向けの啓発活動

迅速、確実な診断法の開発

厚生労働省Q&Aによる情報提供

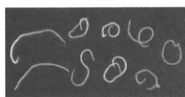
雑誌、講演等により認知度向上へ

厚生労働省ホームページ

カブ/サイ/ファーガ・カニコックス感染症に関するQ&A

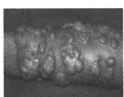
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou18/capnocytophaga.html#05>

水生動物からの感染症



これまで、魚類由来のアニサキス症の疫学、病原性、遺伝子解析を進めた。

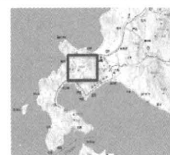
市販のサワガニにおける肺吸虫の汚染状況の調査。動物由来寄生虫症で、食習慣の改善など予防対策が必須



ロボミコーシス

- 慢性皮膚真菌症。流行地は中南米。1938年にJorge Loboがケロイド状の真菌症として報告。
- 米大陸で大西洋イカと水族館のイルカトレーナーの症例等が報告。
- 本邦では初めての症例。バンドウイルカの雄、美ら海水族館2010年夏より背部にカリフラワー状の皮膚炎出現。12月死亡。病理、遺伝子解析から確定診断。

エキノコックスの汚染



・ベイト散布(駆虫薬)により、汚染フリー地域の拡張と有効性評価。
・迅速診断キットによるイヌの汚染調査

軽種馬の肝臓から高率に検出されたエキノコックス(多包虫): 山形県米沢と畜場

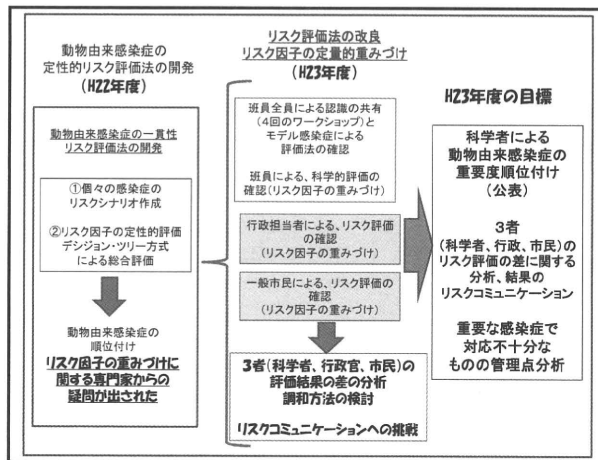
調査頭数: 218頭
肝臓に結節性病変有り: 78頭
エキノコックスを疑う病巣: 61頭
特殊染色+遺伝子同定: 41頭
感染率: 18.8%

軽種馬は、北海道日高地方(近年の高汚染地域)で出生

IASR 「病原微生物検出情報月報 (IASR)」

山形県でと畜された軽種馬の肝臓から高率に検出されたエキノコックス(多包虫)

(Vol. 31 p. 210-212: 2010年7月号)



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：節足動物が媒介する感染症への効果的な対策に関する総合的な研究

課題番号：H21-新興一般-005
予定期間：H21年度からH23年度まで
研究代表者：小林 睦生
所属研究機関：国立感染症研究所
所属部局：昆虫医科学部
職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 54,000,000 円 2年目 48,600,000 円

I. 研究の意義

- (1)地球規模の疾患であるデング熱に対してワクチンが無い。
- (2)ダニ媒介性感染症のクリミア・コンゴ出血熱の診断法や疫学研究が整備されていない。
- (3)日本脳炎ウイルスが国内で越冬するのか、海外より毎年侵入するのかが未だに不明。
- (4)デング熱媒介蚊のピレスロイド系殺虫剤に対する抵抗性の分子機構が解明されていない。
- (5)我が国のアタマジラミの薬剤抵抗性の全国的な実態が不明。
- (6)チクングニア熱などアルファウイルスの実験室診断の技術移転等が不十分。
- (7)媒介蚊の発生密度、蚊相の評価のための景観生態学的解析が行われていない。
- (8)リケッチア等の媒介節足動物であるマダニ類の季節消長に関する情報が不足している。
- (9)媒介蚊防除対策に必要な蚊の発生源に関する情報が不足しており、対策立案ができない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1)デング熱ワクチンに関して、感染増強抗体を誘導しない安全な DNA ワクチンの開発を目指す。
- (2)我が国におけるダニ媒介性ウイルス感染症に関する対策がより効果的になることが期待される。
- (3)日本脳炎媒介蚊の長距離飛翔による東南アジアからのウイルスの侵入が明らかとなった場合、低層のジェット気流の風向きである程度の流行地域の推定が可能となる。
- (4)デング熱媒介蚊の薬剤抵抗性に発達状況によって、防除薬剤の選定に有益な情報を提供できる。
- (5)アタマジラミ駆除剤の抵抗性遺伝子の簡易分子検査法によって、全国的な抵抗性シラミの頻度分布を明らかにできる。
- (6)チクングニア熱以外に新たに4類感染症に登録されたアルファウイルスの実験室診断法の開発に貢献できる。
- (7)媒介蚊の分布からリスクマップの作成が可能となり、より狭い範囲の景観解析から媒介蚊の発生予測が可能となる。
- (8)都市部における媒介蚊の防除対策の立案が出来、平時からの媒介防除対策が可能となる。
- (9)マダニ人体刺咬が発生している都市周辺の行楽地等でのマダニ季節消長の解明が可能となる。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者(小林睦生)

- (1)都市部でのヒトスジシマカの発生源である雨水マスの重要性を共同研究者と明らかにした。
- (2)ヒトスジシマカ成虫密度の評価のために8分間人囀法を開発し、種々のフィールドで試行した。(小西英二)
- (1)確立した DNA ワクチンは増強抗体を補体存在下では誘導せず、安全であることを確認した。
- (2)DNA ワクチンから得たモノクローナル抗体を用いて中和・増強活性について新たな知見を得た。(高崎智彦)
- (1)チクングニア患者の実験室診断を行い、現在までに輸入症例を18例確認した。(倉根一郎)
- (1)フラビウイルス感染症、特にデング熱、ウエストナイル熱の診断に関して、地方自治体への技術移転し、診断技術に関する評価を行った。

(西條政幸)

(1) クリミヤ・コンゴ出血熱ウイルスのS-とL-遺伝子が遺伝子検出による診断に有効であることを明らかにした。

(沢辺京子)

(1) 兵庫県捕獲のイノシシ寄生マダニから、また、フィリピンの捕集蚊からウイルスの検出を試みた。日本脳炎ウイルスは検出されていないが、いくつかのプールにCPEが観察された。

また、フィリピン近郊都市で採取したアタマジラミから壱塚熱病原体遺伝子を検出した。

(川田 均)

(1) ベトナムのネッタイシマカのkdr遺伝子について、ドメインIIIの1269番目のアミノ酸に変異が高頻度で見つかった。また、ミトコンドリア遺伝子の解析で同蚊が3つのグループに分かれた。

(富田隆史)

(1) ピレスロイド抵抗性アタマジラミの全国的頻度は8.5% (試験コロニー数N=519) で、沖縄本島では100% (N=33) と著しく高い値を示した。

(山内健生)

(1) 北陸地方で過去に記録の無かった南方系のマダニの採集など、マダニ類の季節消長を明らかにした。

(柴田伸一郎)

(1) アルボウイルス感染症の診断に関する地方自治体のネットワークの構築と、情報の共有を行った。

IV. 23年度の課題

(1) デング熱のDNAワクチンに関して中和・増強活性に係わる抗原エピトープを解析し、接種前感染者におけるDNAワクチンの安全性を検討する。

(2) 日本のマダニにおけるブンヤウイルス科ウイルスの存在を明らかにする。

(3) マダニ、蚊類からのウイルスの分離を継続し、CPE陽性プールからの感染因子の解析を行う。

(4) 薬剤抵抗性の著しく高いアタマジラミが確認された沖縄本島、周辺島嶼での実態調査と原因解明を行う。

(5) 定点畜舎におけるコガタアカイエカの連日捕集による同蚊の移動に関連する気象条件の解析、大型野生動物におけるマダニ相の調査から人刺症および疾病媒介のリスクの評価を行う。

(6) ヒトスジシマカの幼虫防除の範囲の選定するために必要な幼虫発生源に関する情報を収集する。

(7) 媒介蚊の分布、発生密度に関連した環境要因の景観生態学的解析を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) デング熱輸入症例の急増で、我が国への侵入が危惧されているが、在外邦人の安全・安心を含めて、予防ワクチンの開発は重要。

(2) マダニ類から日本脳炎ウイルスやブンヤウイルス等を検出することは、我が国におけるマダニ媒介性感染症の疫学と予防対策に重要である。

(3) 衛生昆虫類の殺虫剤抵抗性の発達状況、遺伝子診断法の確立など予防対策に重要な情報が入手できる。

(4) 媒介蚊、マダニ類の分布、発生消長などを明らかにすることは、感染症のリスクの軽減につながる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(1) 「チクングニヤ熱媒介蚊対策に関するガイドライン」を作成し、関係部署に配布した。

(2) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Recent progress in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever and future perspectives. *Future Virology* 5:801-9, 2010

(3) Kobayashi M, Kasai S., Sawabe K., Tsuda Y. Distribution and ecology of potential vector mosquitoes of West Nile fever in Japan. *Global Environmental Research*, 12:27-33, 2008.

(4) Eiji Konishi, Yoko Kitai, Yukiko Tabei, Kouichi Nishimura, Seiya Harada: Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. *Vaccine*. 28, 2664-2670, 2010

(5) Moi ML, Takasaki T, Kotaki A, Tajima S, Lim CK, Sakamoto M, Iwagoe H, Kobayashi K, Kurane I. Importation of dengue virus type 3 to Japan from Tanzania and Cote d'Ivoire. *Emerg Infect Dis*. Nov;16(11):1770-2, 2010.

(6) Takasaki T, Kotaki A, Nishimura K, Sato Y, Tokuda A, Lim C-K, Ito M, Tajima S, Nerome R, Kurane I. Dengue virus type 2 isolated from an imported dengue patients in Japan: First isolation of dengue virus from Nepal. *J Travel Med*.

15:46-49, 2008.

- (7) Kawada H, Higa Y, Komagata O, Kasai S, Tomita T, Nguyen YT, Luu LL, Sánchez RAP, Takagi M. Widespread distribution of a newly found point mutation in voltage-gated sodium channel in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* populations in Vietnam. PLoS Negl.Trop.Dis. 3(10):e0000527
- (8) Tsuda Y, O Komagata, S Kasai, T Hayashi, N Nihei, K Saito, M Mizutani, M Kunida, M Yoshida and M Kobayashi. A mark-release-recapture study on dispersal and flight distance of *Culex pipiens pallens* in an urban area of Japan. J. Am. Mosq. Control Assoc. 24: 339-343, 2008
- (9) Sawabe K, Haruhiko Isawa, Keita Hoshino, Toshinori Sasaki, Sudipta Roychoudhury, Yukiko Higa, Shinji Kasai, Yoshio Tsuda, Isao Nishiumi, Nobuo Hisai, Shoji Hamao, and Mutsuo Kobayashi. Host-feeding habits of *Culex pipiens* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), collected from the urban and suburban residential areas of Japan. J Med Entomol, 47(3):442-450, 2010.
- (10) Hoshino K, Isawa H, Tsuda Y, Sawabe K, Kobayashi M. Isolation and characterization of a new insect flavivirus from *Aedes albopictus* and *Aedes flabopictus* mosquitoes in Japan. Virology, 2009,391(1): 119-29,2009.
- (11) Itokawa, K., Komagata, O., Kasai, S., Okamura, Y., Masada, M., Tomita, T., 2010. Genomic structures of Cyp9m10 in pyrethroid resistant and susceptible strains of *Culex quinquefasciatus*. Insect Biochem Mol Biol 40, 631-640.

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

アルボウイルス感染症に関する研究

媒介昆虫類に関する調査研究

DNAワクチン開発

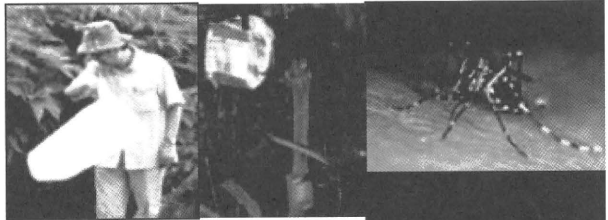
種々の利点を持つ次世代ワクチン



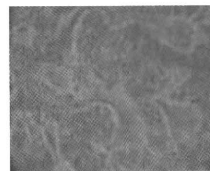
TaqMan RT-PCR
RT-PCR
遺伝子解析

デング熱、ウエストナイル、チクングニア
などのアルボウイルスの実験室診断

流行時の迅速対応
検査技術および精度の確認



野外からの蚊の捕集



培養細胞による
ウイルスの分離



新規昆虫フラビウイルス

「チクングニヤ熱媒介蚊対策に関する
ガイドライン」の作成と関連機関への送
付および啓発

厚生労働行政の推進 ←→ 国民の健康維持・社会の安定

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

獨協医科大学 医動物学教室 1977-1993 年

ウプサラ大学理学部 (スウェーデン国) 1988-1989 年

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

向山文雄 (東京農工大学 農学部 教授)

Kenneth Soderhall (University of Uppsala, Sweden, Biomedical Center, Professor)

山本 久 (獨協医科大学 医動物学教室 教授)

小倉信夫 (明治大学 農学部 教授)

主な研究課題

研究代表者は、蚊とフィラリア幼虫との関係、蚊の生体防御機構、甲殻類の生体防御機構の研究など一貫して病原体と媒介昆虫との関係に関して研究を行ってきた。国立感染症研究所では、腸管出血性大腸菌O157:H7に関して、イエバエが単なる機械的伝播者ではないことを明らかにした。ヒトスジシマカの東北地方における分布要因解析で年平均気温11°Cが分布規定要因となっていること、米国における同蚊の分布拡大の将来予測を行った。また、オオクロバエから高病原性鳥インフルエンザウイルスの分離に成功し、鶏舎周辺でのハエ類の防除対策の重要性を喚起した。最近、我が国のホームレス由来コロモジラミから塹壕熱の病原体遺伝子を検出し、ネパール、フィリピンの特異な環境に生活する子供達由来のアタマジラミからも病原体遺伝子を検出し、再興感染症の疫学的調査の重要性を指摘した。また、アカイエカ、ヒトスジシマカから新規の昆虫フラビウイルスを検出・分離し、現在、イノシシ寄生のマダニから病原ウイルスの検出を試みている。

- 1) Kasai, S., Ishii, N., Natsuaki, M., Fukutomi, H., Komagata, O., Kobayashi, M., Tomita, T., 2009. Prevalence of kdr-like mutations associated with pyrethroid resistance in human head louse populations in Japan. *Journal of Medical Entomology* 46, 77-82.
- 2) Hoshino K, Isawa H, Tsuda Y, Sawabe K, Kobayashi M. Isolation and characterization of a new insect flavivirus from *Aedes albopictus* and *Aedes flabopictus* mosquitoes in Japan. *Virology*, 2009, 391 (1) :119-29, 2009.
- 3) Sawabe K, Tanabayashi K, Hotta A, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Yamada A, Kurahashi H, Shudo C, Kobayashi M. Survival of avian H5N1 influenza A virus in *Calliphora nigribarbis* (Diptera:Calliphoridae). *J Med Entomol.* 46:852-855, 2009.
- 4) Kobayashi M., Komagata O., Nihei N. Global warming and vector-borne infectious diseases. *J. of Disas. Res.* 3(2):105-112, 2008.
- 5) Kobayashi M., Kasai S., Sawabe K., Tsuda Y. Distribution and ecology of potential vector mosquitoes of West Nile fever in Japan. *Glob. Environ. Res.*, 12:27-33, 2008.
- 6) Komagata O, Kasai S, Obara I, Motoyama N, Tanaka I, Kobayashi M., Tomita T. Concomitant identification of subspecies and insecticide resistance-associated mutations in the mosquito *Culex pipiens* complex by primer extension-based genotyping. *Med. Entomol. and Zool.*, 59(2): 33-46, 2008.
- 7) Hoshino K., Isawa H., Tsuda Y., Yano K., Sasaki T., Yuda M., Takasaki T., Kobayashi M., Sawabe K.: Genetic characterization of a new insect flavivirus isolated from *Culex pipiens* mosquito in Japan. *Virology* 359(2):405-414, 2007.
- 8) Seki N., Kasai S., Saito N., Komagata O., Mihara M., Sasaki T., Tomita T., Sasaki T., Kobayashi M. Quantitative analysis of proliferation and excretion of *Bartonella quintana* in body lice, *Pediculus humanus L.* *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(3):562-566, 2007.
- 9) Kasai, S., T. Shono, O. Komagata, Y. Tsuda, M. Kobayashi, M. Motoki, I. Kashima, T. Tanikawa, M. Yoshida, I. Tanaka, G. Shinjo, T. Hashimoto, T. Ishikawa, Y. Higa, T. Tomita. Insecticide resistance in potential vector mosquitoes for West Nile virus in Japan. *J. Med. Entomol.*, 44(5): 822-829, 2007.
- 10) Sawabe, K., Hoshino, K., Isawa, H., Sasaki, T., Hayashi, T., Tsuda Y., Kurahashi, H., Tanabayashi, K., Hotta, A., Saito, T., Yamada A. & Kobayashi, M.: Detection and isolation of highly pathogenic H5N1 avian influenza A virus from blow flies collected in the vicinity of an infected poultry farm in Kyoto, Japan, 2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75(2):327-332, 2006.
- 11) Roychoudhury S., Isawa H., Hoshino K., Sasaki T., Saito N., Sawabe K., Kobayashi M.: Comparison of the morphology of oocysts and the phylogenetic analysis of four *Ascogregarina* species (Eugregarinidae : Lecudinidae) has inferred from small subunit ribosomal DNA sequences. *Parasitol. Int.* 56(2):113-118, 2006.
- 12) Roychoudhury S. & Kobayashi M. New finding on the developmental process of *Ascogregarina taiwanensis* and *Ascogregarina culicis* in *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, *J. Am. Mosq. Control. Assoc.*, 22:29-36, 2006
- 13) Sasaki T., Poudel S.K., Isawa H., Hayashi T., Seki N., Tomita T., Sawabe, K, Kobayashi M.: First molecular evidence of *Bartonella quintana* in *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Pediculidae), collected from Nepalese children. *J. Med. Entomol.* 43(1):110-112, 2006.

節足動物が媒介する感染症への効果的な対策に関する総合的研究(H21~H23)

アルボウイルス感染症に関する研究

DNAワクチン開発

種々の利点を待つ次世代ワクチン

- TaqMan RT-PCR
- RT-PCR
- 遺伝子解析

デング熱、ウエストナイル、チクングニアなどのアルボウイルスの実験室診断

アルボウイルスの実験室診断技術の地方自治体への移転

流行時の迅速診断法の開発

- 検査技術および精度の検証
- デング熱DNAワクチンの感染増強抗体の誘導機構の解明
- ウミアノコシ血熱の遺伝子診断の開発
- 媒介蚊からのアルボウイルスの検出と分離の確立
- 蚊から分離された未知ウイルスの遺伝子解析

媒介昆虫に関する調査研究

野外からの蚊の捕獲

ヒトスジシマカ

コガタアカイエカ

アタマシラミ

トコジマミ

新種昆虫アラビウス (XFX)

「チクングニア熱媒介蚊対策に関するガイドライン」の作成

- 媒介蚊幼虫の発生量調査と幼虫防除試験
- 成虫防除試験と密度調査の標準化
- アタマシラミの殺虫剤抵抗性の分子診断法
- コガタアカイエカの長距離飛来とウイルス侵入との関係
- インドシヤシラミマダニからのウイルスの検出
- トコジマミ(南草虫)の殺虫剤抵抗性の発現

厚生労働行政の推進 国民の健康維持・社会の安定

デングワクチン

デング熱 ⇒ 地球規模の蚊媒介性ウイルス性疾患
最も普遍的な解決法 ⇒ ワクチン

デングワクチン ⇒ 種々の戦略のワクチンが開発中
問題点 ⇒ 感染増強抗体の誘導

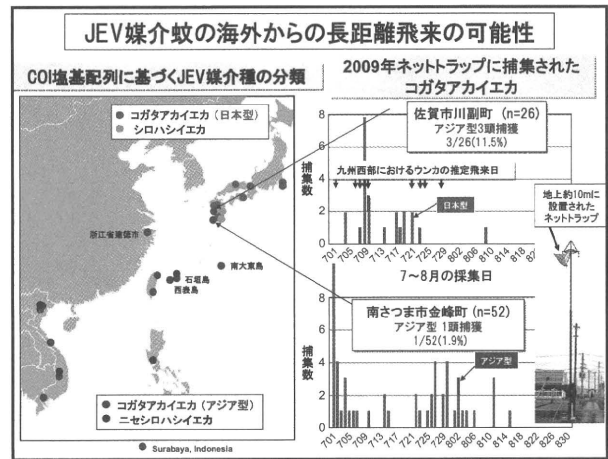
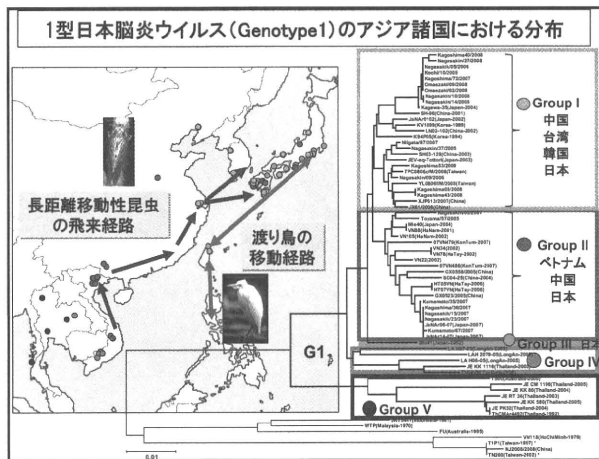
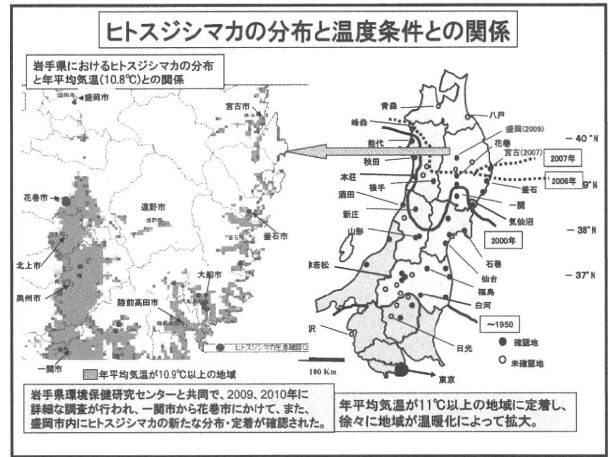
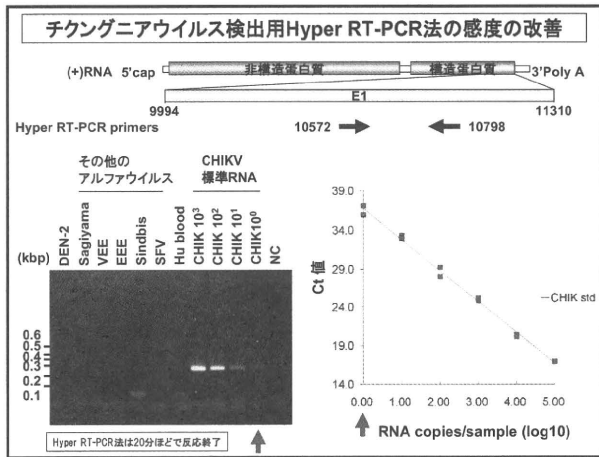
平成21年度の成果

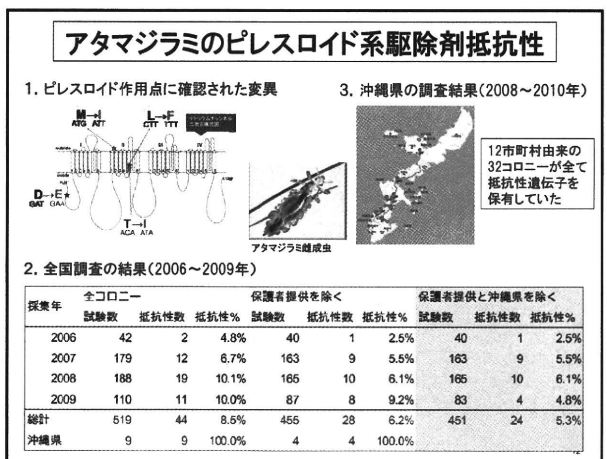
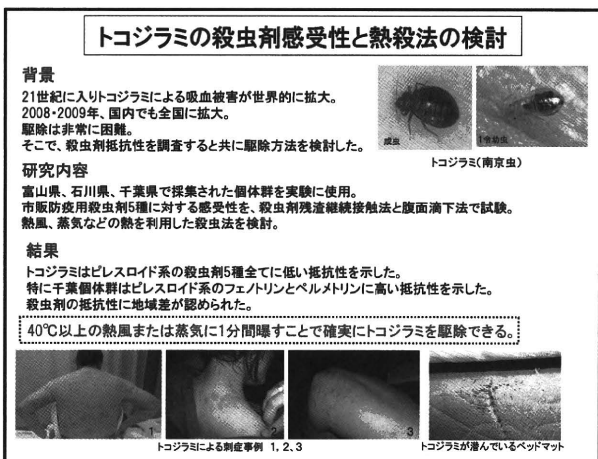
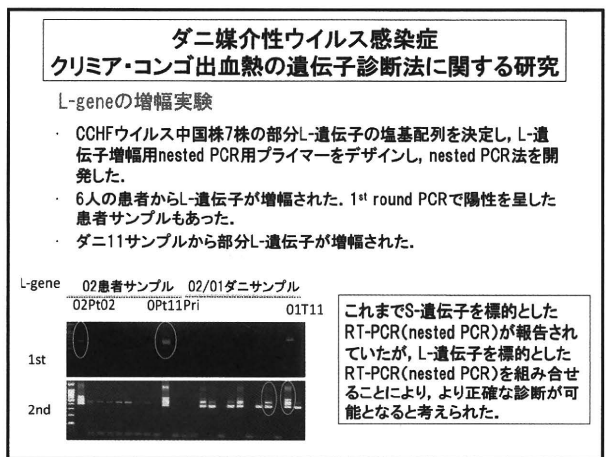
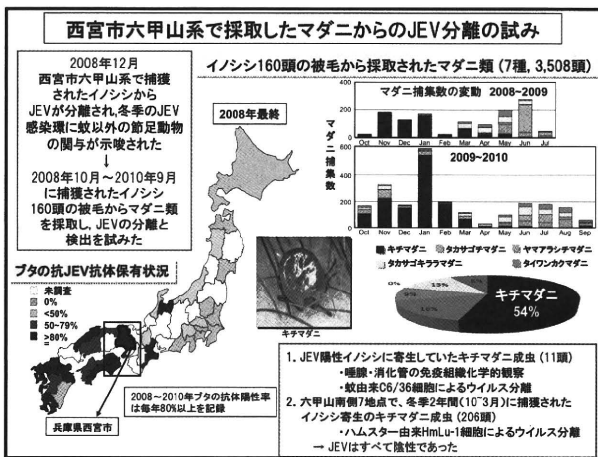
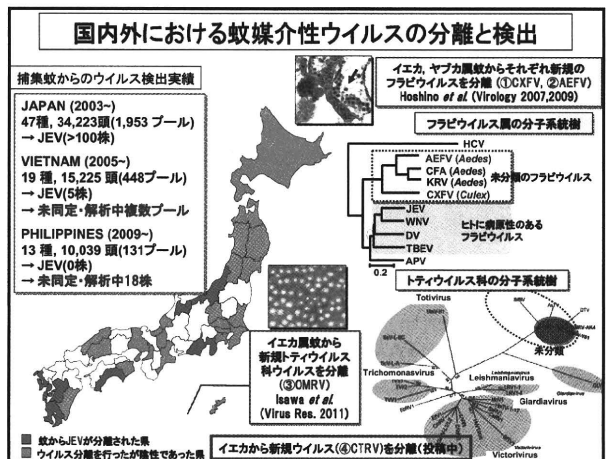
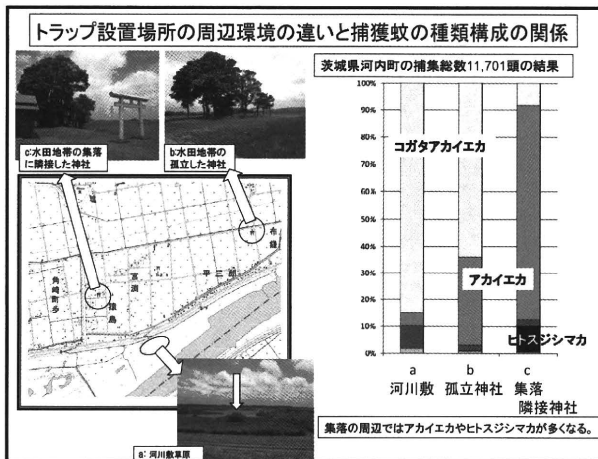
1. 増強抗体と中和抗体のバランス測定法を開発
2. マウスを用いたデングDNAワクチンモデルで解析
 - ・たしかに、デングワクチンは感染増強抗体を誘導
 - ・しかし、補体の存在下では増強活性が消失するか中和抗体に転換

平成22年度の成果

デングモノクローナル抗体を用いた解析

- ・中和活性のみを示す抗体 ⇒ エンベロープ蛋白のドメインIIに結合
- ・増強活性のみを示す抗体 ⇒ サブクラスを変えると中和活性





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：リケッチアを中心としたダニ媒介性細菌感染症の総合的対策に関する研究課題番号：H21-新興-一般-006予定期間：H21年度からH23年度まで研究代表者：岸本壽男所属研究機関：岡山県環境保健センター所属部局：職名：所長年次別研究費(交付決定額)：1年目 46,000,000 円 2年目 48,600,000 円**I. 研究の意義**

- (1) リケッチア感染症の発生例増加の要因や、新規リケッチア症の実態は不明な点が多い。
- (2) リケッチア感染症の早期診断体制は未整備であり、病態解析や治療法の確立も不十分である。
- (3) リケッチア感染症に対する疫学、診断、病態学、治療、予防啓発を含めた総合的対策が求められている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 依然数百例の発生がある新型つつが虫病に加えて古典型つつが虫病の再出現、症例が増え死亡例もみられる日本紅斑熱の実態把握とリスク対策
- (2) 新型紅斑熱リケッチア症や、ヒトアナプラズマ症、複数のダニ媒介性病原体の共感染症例、輸入リケッチア症などの新たな課題に関する実態把握とリスク対策
- (3) 早期診断法と、リファレンス体制の確立と連携の構築
- (4) 患者の病態解析、とくに重症化の機序解明と、治療薬の作用機序の詳細な検討による治療法確立と、これらの解明のための分子生物学的アプローチ。
- (5) 医療関係者ならびに一般社会への適切な情報提供と、リスクコミュニケーションの手法による啓発法の検討

これらを同時に有機的に進めることが、リケッチアを中心としたダニ媒介細菌感染症の総合的対策につながり、国民の健康保健維持向上に資することが期待される。

III. 2年間の研究成果

この2年間、以下の研究項目について、各研究者間で広く連携をとりつつ検討を進めてきた。(ポンチ絵参照)

(1) 疫学的研究

それぞれの研究分担者がこれまでに実施してきたリケッチア症に関する疫学研究を個々の分野で継続し、さらに連携を図りつつ進めた(全員)。研究代表者はそれを統括した(岸本)。従来のリケッチア症に加えて新規の紅斑熱リケッチア症や、ヒトアナプラズマ症の実態調査、病態解析、診断、治療についての研究にも引き続き取り組み、成果を積み上げた。(岸本、安藤、高田、山本、松本、藤田、川端、大橋) ダニ、動物等の生態系からみたリケッチアの環境中での存在様式の解明と、感染リスクとの相関に関する研究を進め、動物については従来のネズミ、シカのほか、イヌ、猟犬、ネコ、シカ、イノシシ等へ調査対象を拡大し、遺伝子並びに血清疫学的調査を実施した(猪熊、鈴木、安藤)。これらのデータは、今後各種の生態情報を対比させ、人への感染リスクと各野生動物の生態や生息状況との関連性を考察し、リスクマップの作成と予防啓発への利用を目指す基盤となる。(高田、藤田、山本、松本、鈴木、安藤、大橋)

(2) 臨床的研究

多医療施設での症例解析をもとに臨床像や重症化の病態解析を進めるとともに、将来の治療指針等の作成や有効薬剤の保検適応に向けた治療のエビデンス蓄積を行った。(岩崎、岸本、安藤、高田)。これまでリケッチアでは稀な重症例である電撃性紫斑病の事例を経験し、報告した。

(3) 検査・診断的研究

リケッチア感染症の診断ならびにレファレンス体制の構築における課題の改善を目指し、リケッチア研究・診断体制の恒久的基盤の整備のため、菌株、DNA、血清の収集、リスト化、情報収集を行った。診断マニュアルの再検討を企画した。(安藤、山本、松本、藤田、岸本) 病理組織の酵素免疫染色法について、より確実な診断法の確立を目指し検討した(堤)。

(4)基礎的研究

発症や重症化、複数のダニ媒介性細菌の共感染等のメカニズム解析や、細胞レベルでの宿主の免疫応答等を研究した(内山、川端、阿戸)。またゲノム情報の応用等をして治療薬のメカニズム解析から新たな治療法の開発を進めた(林)。

(5)予防・啓発的研究

疫学情報の医療関係者、行政、メディア、一般社会への適切な情報提供と、啓発による感染予防の効果を検討する。リケッチア症ハイリスク地域における医療機関、住民等への啓発のモデル化を試みている。(岡部、岸本、安藤、山本、松本)

以上、今後もこれらを同時に有機的に進め、リケッチアを中心としたダニ媒介細菌感染症の総合的対策につなげることを目指す。

IV. 23年度の課題

(1)疫学的研究については、古典型つつが虫病の再出現に対する実態把握とリスク対応、また増え続ける日本紅斑熱と新たな紅斑熱症への総合的対策の検討

(2)臨床的検討では、日本紅斑熱による電撃性紫斑病の死亡例が2010年に報告されたことから、重症例への対応を多施設検討でさらに重点的に検討する。

(3)検査・診断的研究では、恒久的リケッチア実験室診断体制の構築：診断体制の恒久的な維持に必要な要件の洗い出し、優先度の高い項目についての強化の方法を検討、実施し、レファレンス体制の維持に必要な情報を整理するとともに、基礎的または応用としての感染症対策を検討する基盤となるバイオリソースとしてのリケッチアのバンク構築を検討する。

(4)基礎的研究としては、動物実験系、細胞実験系の確立を進める。

(5)予防・啓発的研究として、HPでリケッチア関連の情報発信を具体化する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)リケッチア感染症は致死的になり得る疾患であるが、病原体の扱いは一般検査機関では困難であり、本研究班の成果は、感染研・地衛研での診断体制構築、維持強化に直ちに貢献できる。

(2)新型紅斑熱リケッチア症、ヒトアナプラズマ症、輸入リケッチア症などへの対策の整備立案、感染症法改定への提言で、サーベイランスシステムの厚生労働行政に寄与できる。

(3)リケッチア感染症への総合的対策として、適切な情報提供や、予防・啓発を進めることで、国民の保健・医療・福祉の向上、健康維持に貢献できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(岸本)

1.Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, Katsumi M, Saitou W, Yano Y, Takada N, Takano A, Kawabata H, Hanaoka N, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T. : Human R. heilongjiangensis Infection, Japan. Emerg Infect Dis., 16: 1306-1308, 2010.

2.安藤秀二, 坂田明子, 花岡希, 川端寛樹, 藤田博己, 黒澤昌啓, 斉藤若奈, 矢野泰弘, 高田伸弘, 酒井克朗, 勝見正道, 関根雅夫, 小黒美舎子, 熊谷正憲, 岸本寿男. *Rickettsiaheilongjiangensis* 国内感染の第一症例の確認経過と感染源調査. 病原微生物検出情報 31(5):136-137, 2010

3.森志朋, 櫻井英一, 赤坂俊英, 坂田明子, 安藤秀二, 岸本寿男:Pre-DICを併発し polymerasa chain reaction (PCR)法で診断したツツガムシ病の1例.臨床皮膚科, 64(7):512-516, 2010

4.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, and Ando S. : Diagnostic assay for *Rickettsia japonica*: Emerging Infectious Diseases, 15: 1994-1997, 2009.

5.Ogawa, M., Shinkai-Ouchi, F., Uchiyama, T., Hagiwara, K., Hanada, K., Kurane, I, and Kishimoto, T. Shotgun proteomics of *Orientia tsutsugamushi*. Clinical Microbiology and Infection, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02157.x, 2009.

研究分担者(安藤)

1.Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, Katsumi M, Saitou W, Yano Y, Takada N,