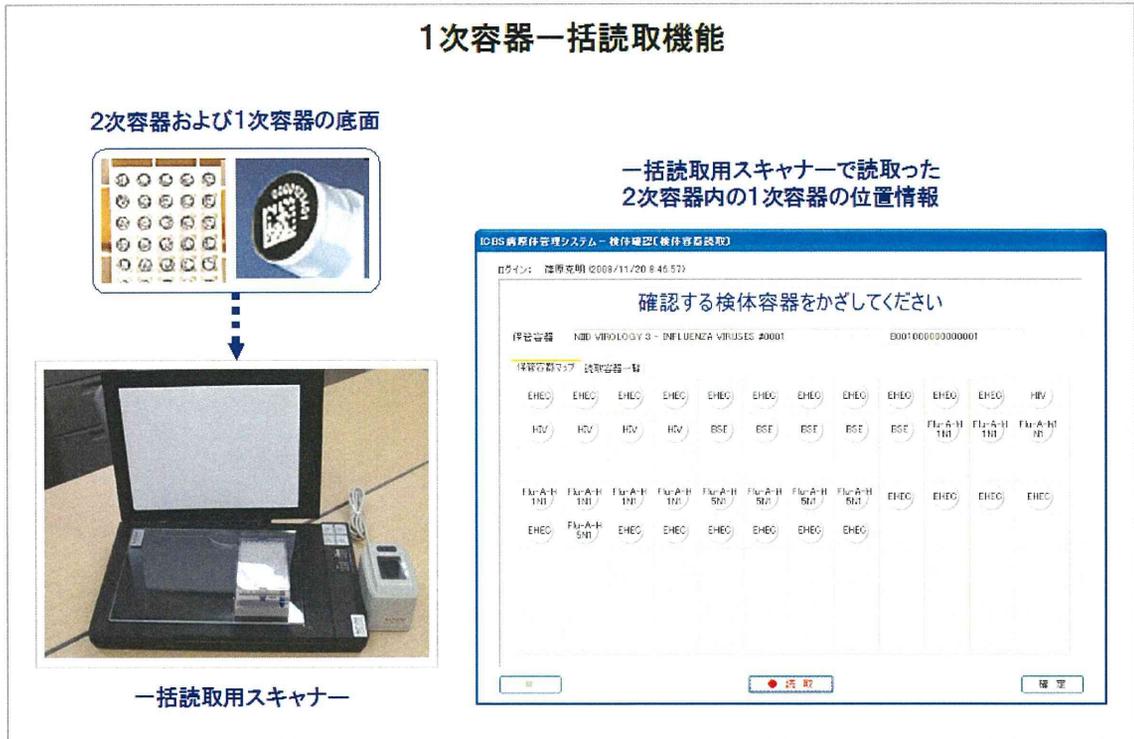


1次容器一括読取機能



図：平成 20 年度に開発した 1 次容器一括読取機能

機能を使用した場合の、インフルエンザサーベイランス、およびパンデミックインフルエンザ対策における、病原体管理システムの有用性を検証した。

2. サーベイランスシステムとの連携

また、NESID などのサーベイランスシステムとの連携による、検査検体、病原体の安全保管、および大量サンプルの一括処理、コード体系の標準化による情報の共有化の可能性についても検証した。

3. システム全般に関する機能検証

システム全般に関する機能検証を行った。

D. 実証実験結果

以下、本年度の実証実験結果として、インフルエンザ対応（インフルエンザサーベイランス、パンデミック対策）部署における実地調査結果を要約する。

1. 一括数量管理への対応

インフルエンザウィルス株の場合は他の特定病原体等とは社会的な要求が異なり、ワクチンの研究・製造を行う各種研究機関やワクチンメーカーへの提供のため、大量のストックを作り保持し、迅速な提供を行うことが強く求められている。これらの大量のワーキングストックは原株同様、厳密な管理はもちろん必要不可欠ではあるが、基本的には要求に応じて迅速に分与提供するためのものであり、その業務要件から求められる管理方法としては、原株の個体識別

を基本とした管理方法とは異なり、一括識別が可能な管理方法が求められる。

これは決して、ワーキングストックについては、個体識別をしなくてよいということとは異なる。本管理システムは実験室内での容器の保管状況を管理するだけでなく、実験室外への移動、研究施設外への移動についても管理対象範囲としている。そのため、管理システム上は個々の容器を識別・管理することは必要不可欠であり、また、個体識別を行わないということは、実際の容器個別の状態とその記録情報とに相違が発生する余地を残してしまうことになる。

システム管理上は個体識別・個体管理を行いながらも、業務操作上は個体認識に伴う操作の煩わしさを軽減し、数量管理的に迅速に大量サンプルを取り扱える方法を合わせ持つことが重要になってくる。

加えて、少量の厳密な管理を必要とする原株においては、個体としての容器の保管状況の変化を、実際と情報が乖離することなく記録・管理することは、他の特定病原体等と同様に重要な要件でもある。

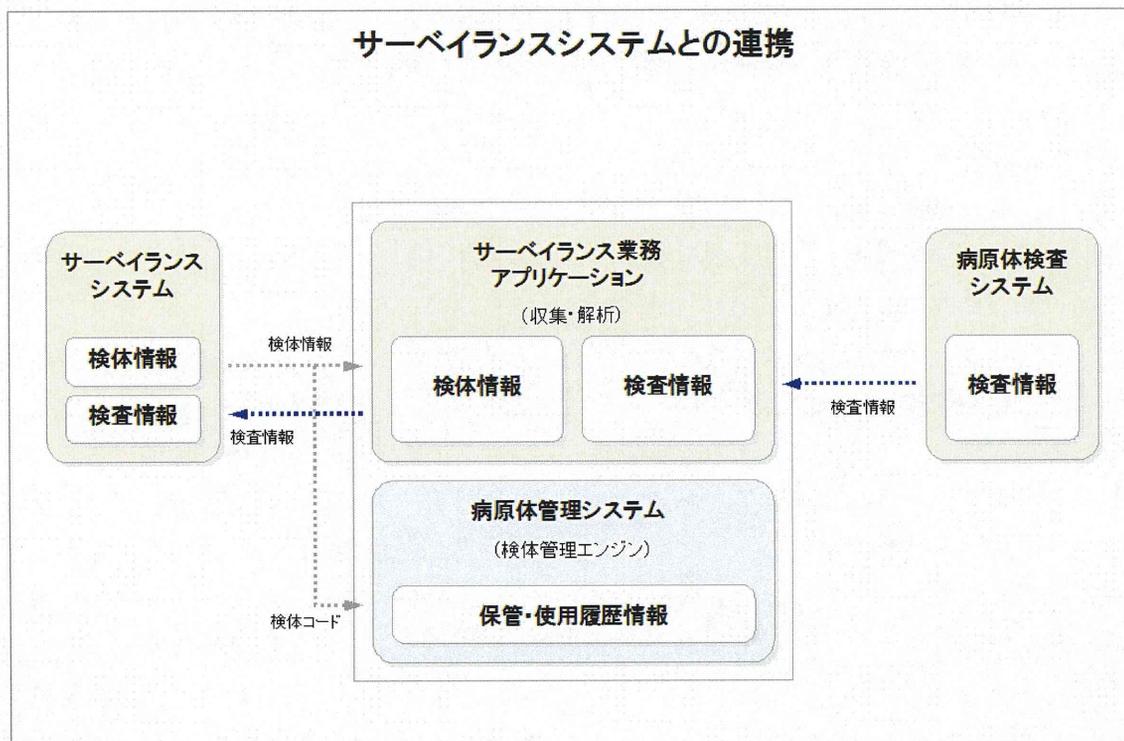
すなわち、個体識別の個体管理と一括識別の本数管理の2種類の管理方法を、同時に病原体管理システムで実装するための、ソフトウェア的な管理方法、読取装置、容器が必須である。

2. サーベイランスシステムとの連携

サーベイランスシステムが管理する検体コードを中心とした検体データを、本病原体管理システムに取り込むことは可能であり、送付された検体容器を本システム上で管理することで、検査検体の安全な保管管理は可能となる。

現時点では、本システムは病原体管理システムとしての基本バージョンであるため、このままの状態では、検体に付帯する個人情報や検査結果情報に適切な情報管理の仕組みは実装されていない。これらの情報をサーベイランス業務に適切かつ有効に利用・管理できるようにするためには、本システムに加えて、また別の要件定義と開発が必要となる。

つまり、本システムについては、検体管理のエンジンとして利用し、その上にサーベイランス業務に適切なアプリケーションシステムを実装することが、本システムの効果的な活用方法と考えられる。



図：サーベイランス業務における本システムの位置付け

3. システム全般に関する機能検証

その他、システム全般についての機能検証としては、下記の要件があげられた。

(1) 容器の読取りが不可能な場合の対策

本管理システムは、作業対象となる容器を必ずリーダーに読み取らせることにより、実際の容器の取扱い作業と記録との乖離をなくすことを基本的な考え方としているが、実際の業務においては必ずしも容器の読取り作業が難しい局面が存在する。

このような場合の対策としては、それぞれの業務に沿ったルールが設定できるようにし、特定の作業については、実際の読取りは行わず、コンピュータ上の入力操作のみで作業の記録を許可する方法が検討でき

る。しかしながら、これを実現することは「実際の作業と記録との乖離」が発生する余地を残してしまうため、実現方法の設計には十分な検討が必要である。

(2) ユーザーによる項目の追加・変更

現時点での病原体管理システムにおける登録可能項目は、昨年度のヒアリング結果をもとに、必要な全ての項目を使用できるようにしているが、病原体あるいは業務によって、項目の呼び方や使用する項目そのものが異なる場合があり、現在の登録可能項目およびその呼び名は、不適當なものがある。そのため、ユーザーによって、任意の項目の使用、およびその項目の名称をカスタマイズできる機能が必要である。

E. 考察と結論

上記の実験結果から、本病原体管理システムの基本部分についての有効性は確認できた。

また、個体管理と数量管理の混在という、大きな課題も明確にすることができた。

この課題については、管理システム、および読取機器の技術的な観点からだけではなく、マイクロバーコードやICタグなどの特殊加工を必要とする容器のコスト的な観点も加えて、解決策を検討していく必要がある。

サーベイランスシステムとの連携については、単に検体コードを中心とした検体データを取り込むだけでも、検査検体の安全な管理に効果はあると考えられる。

また、さらに進めて、サーベイランス業務アプリケーションにおける、検体保管管理エンジンとしての利用については期待される所であり、さらに検証を進めたい。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

15. 試験運用に基づくシステムの性能評価（平成22年度）

研究者分担：駒野 淳 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第三室
主任研究官

研究要旨 感染性試料の輸送や保存には紛失や漏出事故による暴露事故を未然に防いだり、バイオテロ対策の一環として法的整備や自主規制等が進められてきた。これに対し、我々はサンプル輸送に際するトレーサビリティや検体輸送や検査・研究に直接関与する者のバイオセーフティの向上と負担の軽減を同時に達成できる感染性臨床検体保管・輸送システムを構築した。本年はこのシステムを試験運用し、その有用性及び問題点・改善点等に関する抽出を行った。その結果、ユーザーインターフェースのさらなる改善による初期導入及び使用者負担の軽減が実用化には必要であることが示唆された。本研究により感染性臨床検体保管・輸送システムのさらなる改良が達成できる事が期待できる。

A. 研究目的

感染性試料の輸送や保存には紛失や漏出事故による暴露事故を未然に防いだりバイオテロ対策の一環として法的整備や自主規制等が進められてきた。平成21年度の新型インフルエンザ流行に際して行われた多くの現地調査はサンプル採取および運搬に直接関係するものであり、新型インフルエンザの流行が開始した米国ニューヨーク州や日本の茨城地区などへの現地調査においても感染性試料の輸送や保存における多くの問題点が指摘されている。さらに平成22～23年度には日本各地で家禽などから高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出が相次ぎ、サンプル輸送に関する問題点が再び焦点の一つとなっている。

現在感染性試料の輸送や保存は一部の施設を除いて事実上研究者個人の管理に委ねられている。感染性試料を扱う研究や検査は特殊な技能を必要としており、研究や検査間機能と病原体の管理は極めて限定され

た個人しか関与しないため、バイオテロへの危惧や輸送事故が発生するまでこの管理体制に問題があるという認識は高くなかったと思われる。感染性試料の保存と管理に関する一括管理方法は国際的に標準化されていない。一部の病原体の管理に関しては国への報告義務があるが、それ以外の多くの病原体については国内でも管理方法に関する法規制は存在しない。保管や管理は研究者の個人のレベルで把握されているにすぎない。重要な感染性試料は電子情報による管理が利便性を向上させる観点からは望ましい。しかし、検査・研究者が操作・管理における実際的な負担を最小限にしながらか安全に感染性試料を取り扱え、さらに輸送に関する安全性や誤操作等を未然に防ぐ事ができる包括的なシステムはこれまで開発されてこなかった。これに対し、我々はサンプル輸送に際するトレーサビリティや取り扱いに直接関与する検査・研究者のバイオセーフティ向上と実務負担軽減を同時

に達成できる感染性臨床検体保管・輸送システムを構築した。本年はこのシステムを試験運用し、その有用性及び問題点・改善点等に関する抽出を行った。

B. 研究方法

感染性臨床検体保管・輸送システム「ICBS 病原体管理システム」をオフィスおよび実験室内に設置し、核酸の管理をモデルとして複数の研究員によるシステム運用を行った。サンプル名称を感染性臨床検体保管・輸送システムに登録し、サンプルチューブにタグを発行して、複数のサンプルを保存する操作を行った。さらに試料の部分的使用後の再保存、廃棄の過程についても操作を行った。これをオフィス環境と実験室環境にて行った。オフィスでは保存状況と管理の視点でソフトウェア「ICBS 病原体管理アプリケーション」操作を行った。それぞれの状況における操作性について総合的な評価を行った。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

C-1. 感染性臨床検体保管・輸送システム 初期導入に関して

今回は数十種類と極めて限定された数のサンプルではあったが、サンプルに付与すべき内容をすべて情報として入力する操作には予想以上にかなりの時間を要した。どのような内容を入力すべきかについてはさらに検討を要すると思われる。

同じサンプル名称を付したチューブを一度に多数準備しようと試みたところ、一本ずつコンピューター画面上の操作が必要で

あったため、スムーズなチューブ登録が困難であった。以上の経験に照らして、感染性臨床検体保管・輸送システムの初期導入について考えると、情報入力の際に一層の省力化が達成できるよう工夫が必要と思われた。それぞれの登録に際してコンピューター上で操作を加える必要があったためである。既に存在するサンプル入力については極めて膨大な労力を要すると思われる。

C-2. ソフトウェアに関して

構築したデータベースの中から保管してあるサンプルを同定することが容易ではなかった。その原因は類似する名称のサンプルが数多く存在するためであった。検索キーワードが適切でなければ、特定のサンプルに行き着くまでに時間を要する可能性がある。画面の見やすさを改良することにより改善できると思われる。バーコードだけを貼付したノートなどをサンプルへのタグ発行と並行して行えば、サンプルの検索管理はより簡単になると思われる。

フリーザーからサンプルを一旦取り出して一部使用したのちに再度保管するプロセスをシステムに登録することが効率よく行えず、多くの時間を費やすことになった。これもコンピューター上の操作に最も時間がとられた。実験室ではチューブのタグをスキャンすれば自動的に操作項目が現れるようにすべきと思われる。これにより操作性は上がると思われる。

D. 考察

全体を通じて感染性臨床検体保管・輸送システムを初期導入する際のストレスは現状では非常に大きく、数万以上存在するサンプルの保管場所と付随する情報を一度に

併せて登録することは容易ではないと思われる。これを効果的に行うための感染性臨床検体保管・輸送システム改善は必須と思われる。画面上の操作がソフトウェアの階層の中でどこに位置しているかが直感的にわかりづらく、ユーザーインターフェース及び操作性にもさらなる改善が必要と思われた。アイコンのサイズを大きくしたり、タッチパネルにするなどの一層の改良が求められる。

感染性試料の名称の付け方には使用者や施設により多様なやり方がある。本システムにはある程度これらに対応できる可塑性があるが、簡便性の点で感染性臨床検体保管・輸送システム導入にはハードルが高いと思われる。

今回使用した感染性臨床検体保管・輸送システムは一人分のデスクスペースを占拠する。日本の現在の実験室やオフィス環境を考えると、現状では感染性臨床検体保管・輸送システム導入のためにデスクスペースや実験台を犠牲にするのは好ましくない。壁掛け型の端末やモバイル型の端末で操作性の良いものを開発する必要がある。一方、ひとつのサンプルから生じた新しいサンプルなどに最小限の情報添加で由来を明らかにできることは有意義であると思われた。

本来、感染性試料の保管を念頭に置いたシステムであるが、実際に研究所等に導入すると、それ以外の実験材料なども管理できないとシステム導入のメリットは大きいとは言えない。例えば感染性試料を増幅させる培養細胞や核酸などである。現在のシステムではこれらを対象として十分に考慮していないため、実用化の観点からは対象

により幅を持たせる必要がある。この他、情報の電子化が品質管理、科学的知見、特許に関する履歴としての十分な証拠能力を持つかについての考察や、国内外における管理方法の標準化について対策を練る必要がある。

病原体の保存と管理に関する一括管理方法は国際的に標準化されていない。平成22年度の病原体に関する国際会議（ニューヨーク州、米国；ウイーン、オーストリア）でも、管理方法と輸送に関する方法が施設により多様であることが改めて認識された。また、国内でも管理方法に関する法規制が存在しないため、保管や管理は研究者の個人のレベルで把握されているにすぎない。今後システムの導入を推進するうえでは、法制化の動きと法規制で管理される対象以外の管理に無理なく適応できるシステム構築が望まれる。

E. 結論

感染性臨床検体保管・輸送システムの実用化にはユーザーインターフェースのさらなる改善による初期導入及び使用者負荷の軽減が必要であることが示唆された。本研究により感染性臨床検体保管・輸送システムのさらなる改良が達成できると期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1) Aoki T, Miyauchi K, Urano E, Ichikawa R, Komano J. Protein transduction by pseudotyped lentivirus-like nanoparticles. Gene Ther. In press.

- 2) Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, Murakami T, Wu H, Chiba J, Komano J, Hoshino T. Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011; 19, 816-25.
- 3) Suzuki S, Maddali K, Hashimoto C, Urano E, Ohashi N, Tanaka T, Ozaki T, Arai H, Tsutsumi H, Narumi T, Nomura W, Yamamoto Y, Pommier Y, Komano JA, Tamamura T. Peptidic HIV integrase inhibitors derived from HIV gene products: structure-activity relationship studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010 Sep 15;18(18):6771-5.
- 4) Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H. Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem*. 2010 Jul 22;53(14):5356-60.
- 5) Aoki T, Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tamamura H, Terashima K, Murakami T, Yamamoto N, Komano J. Improvement of lentiviral vector-mediated gene transduction by genetic engineering of the structural protein Pr55^{Gag}. *Gene Therapy*. 2010 Sep; 17(9):1124-33.
- 6) Hamatake M, Komano J, Urano E, Maeda F, Nagatsuka Y, Takekoshi M. Inhibition of HIV replication by a CD4-reactive Fab of an IgM clone isolated from a healthy HIV-seronegative individual. *Euro J Immunol*. 2010 May;40(5):1504-1509.
- 7) Kariya Y, Hamatake M, Urano E, Yoshiyama H, Shimizu N, Komano J. A dominant-negative derivative of EBNA1 represses EBNA1-mediated transforming gene expression during the acute phase of Epstein-Barr virus infection independent of rapid loss of viral genome. *Cancer Sci*. 2010 Apr;101(4):876-81.
- 8) Urano E, Ichikawa R, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi T, Komano J. T cell-based functional cDNA library screening identified SEC14-like 1a carboxy-terminal domain as a negative regulator of human immunodeficiency virus replication. *Vaccine*. 2010 May 26;28 Suppl 2:B68-74.
- 9) 馬場昌範, 中田浩智, 朝光かおり, 駒野淳, 岡本実佳, 杉浦 亙. Perspectives of anti-HIV research (Review). *The Journal of AIDS Research*. 12(2);74-80, 2010
学会発表
(国際学会)
- 1) Jun Komano, Emiko Urano, Hiroshi Yanagita, Yuko Morikawa, Tyuji Hoshino. Novel HIV-1 inhibitors targeting the last viral enzymatic activity and the structural protein. The 24th Joint meeting of the AIDS panels, HIV Resistance Impact in Asia. Singapore, Dec 8-10, 2010
- 2) Jun Komano. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latency. National Taiwan University, College of Medicine, Room 202, Taiwan, Oct 6, 2010
- 3) Jun Komano, Toru Aoki, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Kosuke Miyauchi. Production of GFP-incorporated infectious pseudovirion by the N-terminal modification of HIV-1 Gag. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring

Harbor, NY, USA May 24-29, 2010.

4) Emiko Urano, Noriko Kuramochi, Hiroshi Tomoda, Yutaka Takebe, Kosuke Miyauchi, Jun Komano, Yuko Morikawa. A novel post-entry inhibitor of HIV-1 replication targeting the capsid domain of Gag. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY, USA May 24-29, 2010

5) Emiko Urano, Noriko Kuramochi, Kosuke Miyauchi, Reiko Ichikawa, Hiroshi Tomoda, Yutaka Takebe, Jun Komano, Yuko Morikawa. A novel postentry inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication Screened by Yeast Membrane-associated Two-hybrid System. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2010, Awaji Island, Hyogo, Japan, Sept 7-10, 2010

6) Jun Komano. Study on neutralizing antibodies against two highly variable viruses. The US-Japan Cooperative Medical Science Program 23rd Joint Meeting of AIDS Panel. Awaji Island, Hyogo, Japan, Sept 10, 2010

(国内学会)

1) Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Jun Komano. The analysis of novel cyclin T1 splice variant lacking exon 7. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

2) Kosuke Miyauchi, Toru Aoki, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Jun Komano. Protein transduction by pseudo-lentiviral nano particles. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

3) 山吉 麻子, 林 里衣, 福本 裕之, 小柳 義夫, 駒野 淳, 小堀 哲生, 村上 章.

Non-coding RNA (7SK) の機能解析と機能性

人工核酸としての応用. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

4) 尾崎 太郎, 田中 智博, 橋本 知恵, 宮内 浩典, 鳴海 哲生, 山本 直樹, 駒野 淳, 玉村 啓和. gp120のCD4結合サイトを模倣した新規抗原分子の創製. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

5) 柳田 浩志, 松元 輝礁, 尾瀨 将一, 高江州 善寿, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳, 星野 忠次. 新規HIV-1逆転写酵素RNase H 活性阻害剤開発における構造活性相関. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

6) 滝澤万里, 草川 茂, 北村勝彦, 長縄 聡, 本田三男, 村上利夫, 山本直樹, 駒野 淳. 非エピトープ変異による中和抗体感受性制御を指標にしたHIV Env定常状態の構造解析. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

7) 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. HIV複製を増強するEBV感染B細胞由来のサイトカイン. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

8) 橋本 知恵, 田中 智博, 浦野 恵美子, 尾崎 太郎, 新井 啓之, 鳴海 哲夫, 野村 涉, Kasthuraiah Maddli, Yves Pommier, 山本直樹, 駒野 淳, 玉村 啓和. HIV-1遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害剤の創出. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

9) 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. ハイスループットディスプレイアッセイの構築. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

10) 今留 謙一, 矢島 美沙子, 川野 布由子, 市川 紗弓, 清水 則夫, 中村 浩幸, 松田 剛, 駒野 淳, 山本 直樹, 藤原製悦. EBウイルス関連血球貪食症候群モデルマウスの作製と解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

11) 星野 忠次, 柳田 浩志, 松元 輝礁, 尾瀨 将一, 高江州 善寿, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳. 新規HIV-1逆転写酵素Rnase H 活性阻害剤の開発. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

12) 浦野 恵美子, 倉持 紀子, 市川 玲子, 宮内 浩典, 供田 浩, 武部 豊, 駒野 淳, 森川 裕子. HIV-1Gagを標的とする低分子化合物BMMPによるウイルスエントリー阻害機構. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

13) 星野忠次, 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀨将一, 浦野恵美子, 村上 努, 駒野 淳. 抗HIV薬RNaseH活性阻害剤の開発. 第8回ナノ学会大会, 岡崎市, 5月14日, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

Tetsuo Narumi, Wataru Nomura, Chie Hashimoto, Aki Ohya, Jun Komano, et al. HIV外被蛋白質gp41のC34領域ペプチドの三量体の創製と阻害剤およびワクチンとしての開発(出願2010年11月4日).

2. 実用新案登録 なし

3. その他

16. 試験運用に基づくシステムの性能評価（平成 23 年度）

研究分担者：駒野 淳 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第三室
主任研究官

研究要旨 感染性試料の輸送や保存には紛失や漏出事故による暴露事故を未然に防いだりバイオテロ対策の一環として法的整備や自主規制等が進められてきた。我々は使用・管理者負担が最小限でサンプル輸送に際するトレーサビリティや検体輸送や検査・研究におけるバイオセーフティ・セキュリティー向上を同時に達成できる感染性臨床検体保管・輸送システムの構築を試みた。本年は本研究室における試料管理の視点からシステム試験運用し、その有用性及び問題点・改善点等に関する抽出と改良を行った。ユーザーインターフェースのさらなる改善による初期導入及び使用者負担の更なる軽減が実用化には不可欠であることが示唆された。本研究により完成度の高い感染性臨床検体保管・輸送システムの構築が期待できる。

A. 研究目的

感染性試料の輸送や保存には紛失や漏出事故による暴露事故を未然に防いだりバイオテロ対策の一環として法的整備や自主規制等が進められてきた。平成 21 年度の新型インフルエンザ流行に際して行われた多くの現地調査はサンプル採取および運搬に直接関係するものであり、新型インフルエンザの流行が開始した米国ニューヨーク州や日本の茨城地区などへの現地調査においても感染性試料の輸送や保存における多くの問題点が指摘されている。さらに平成 22-23 年度には日本各地で家禽などから高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出が相次ぎ、サンプル輸送に関する問題点が再び焦点の一つとなっている。

現在感染性試料の輸送や保存は一部の病原体と施設を除いて事実上研究者個人の管理に委ねられている。感染性試料を扱う研究や検査は特殊な技能を必要としており、研究や検査間機能と病原体の管理は極めて

限定された個人しか関与しないため、バイオテロへの危惧や輸送事故が発生するまで病原体等の管理体制に潜在する問題点に対する認識は高くなかった。感染性試料の保存と管理に関する一括管理方法は国際的に標準化されていない。一部の病原体の管理に関しては国への報告義務があるが、それ以外の多くの病原体については国内でも管理方法に関する法規制は存在しない。保管や管理は研究者の個人のレベルで把握されているのが現状である。重要な感染性試料は電子情報による管理が利便性を向上させる観点からは望ましい。しかし、検査・研究者が操作・管理における実際的な負担を最小限にしながら安全に感染性試料を取り扱え、さらに輸送に関する安全性や誤操作等を未然に防ぐ事ができる包括的なシステムはこれまで開発されてこなかった。これに対し、我々はサンプル輸送に際するトレーサビリティや取り扱いに直接関与する検査・研究者のバイオセーフティ・セキュリ

ティー向上と実務負担軽減を同時に達成できる感染性臨床検体保管・輸送システムの構築を試みた。本年はこのシステムを国立感染症研究所エイズ研究センター第3室内にて試験運用し、その有用性及び問題点・改善点等に関する抽出とその改善を試みた。

B. 研究方法

感染性臨床検体保管・輸送システム「ICBS 病原体管理システム」をオフィスおよび実験室内に設置し、試薬、細胞株および核酸等の管理をモデルとして複数の研究員によるシステム運用を行った。サンプル名称を感染性臨床検体保管・輸送システムに登録し、サンプルチューブにタグを発行して、複数のサンプルを保存する操作を行った。さらに試料の部分的使用後の再保存、廃棄の過程についても操作を行った。これをオフィス環境と実験室環境にて行った。オフィスでは保存状況と管理の視点でソフトウェア「ICBS 病原体管理アプリケーション」操作を行った。問題点の抽出と改善サイクルを制作者と繰り返し操作性について総合的な評価を行った。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

機器開発に際して使用者へのストレスを軽減するための要点として(1)操作回数を減らす、(2)操作自体を簡単にする、(3)表示を直感的でわかりやすくする、(4)表示文言をより適切なものにする、(5)使用状況に即した内容に編集することなどが求められる。この観点から以下のような問題点を抽出し改善を試みた。

(1) 操作回数を減らす：誤操作がおきにくくなるようにキーボードやクリック操作フローを入念に練った上で不必要なキーボードやクリック操作を減らしてユーザーのとるべき操作回数を最小限にする。ラベル発行の手続きが、独立のソフトウェアを立ち上げてさらに印刷形式の指定をその都度行う必要があった。この操作を大幅に簡略化することにより、ラベル発行にかかるストレスは大幅に軽減した。

(2) 操作自体を簡単にする：操作に関してはクリックする操作はキーボード操作よりもストレスがかかるため、クリック操作をすべてキーボード操作で代替出来る様な機能を追加する。ユーザーIDの手入力を回避させることが望ましい。アプリケーションを立ち上げると、取出や保管のメニューから始まり、目的のボタンを押すと読取画面が現れ、読取らせた後はエンターキー等の限られた操作をすればよいという体系が望ましい。操作手順に前後があっても情報が維持されることが望ましい。プルダウンメニュー、右/左クリック機能の適応、学習機能を付与する事は必須と思われる。

(3) 表示をわかりやすくする：読み取りチューブ一覧やボックス表示画面や「菌株情報」の各アイテムの行幅を広げて入力を容易にしつつ読みやすくする等の効果を狙う。操作フロー手順として通常行うべきステップに移行する事を示す「次のボタン」の色を変えたりブリンクさせるのが効果的と思われる。

(4) 表示文言をより適切なものにする
「菌株情報」は「病原体情報」にかえる。
「使用后、廃棄する…」は「使用後に廃棄する…」にかえる。「」の使用を統一する。

システムを使用する環境に即して画面を編集するとき、カスタム編症が直感的に行える様なオリエンテーション形式にする。

(5) 本研究室における使用に即した内容に編集：以下の編集を行う。

第1項目を「ウイルス名 (必須)」、第2項目を「株名 (必須)」とする。「発生もしくは分離年」とある項目は「発生・分離・分与年月日」とする。「ウイルスグレード名」は「ウイルスクレード名」とする。この右側のスペース欄は上記の発生/分離場所欄のスペースに準じ1行にする。

「増幅方法」はプルダウンメニューとして、「プライマリーセル」「T細胞株」「プロウイルス導入 293T細胞培養上清」「その他」の4つに分け、右側に特記事項が記入できるようにスペースを設ける。「核酸配列」は、「NCBIのアクセス番号」を記入するスペースと「具体的な配列」を記入するスペースの2つを準備する。アクセス番号を記入するスペースは発生/分離場所とほぼ同じ大きさにする。「事例報告書等の資料」は、「参考文献等」に書き改める。「分離元機関」は、「分離/分与元機関」に書き改める。印刷するサンプル情報に関しては下記のように改変する。

- 第1項目 ウイルス名
- 第2項目 株名
- 第3項目 増幅方法
- 第4項目 作業者名
- 第5項目 年月日

D. 考察

初期導入に関して：特定病原体に的を絞った運用を行うにせよ、汎用型データベースとして運用するとしても初期導入が円滑

に行われなければ実用性に欠ける。情報入力の際に一層の省力化が達成できるよう工夫が必要と思われた。それぞれの登録に際してコンピューター上で操作を加える必要があったためである。既に存在するサンプル入力については極めて膨大な労力を要すると思われる。既存の情報を本システムとリンクさせるようなインターフェースを準備すれば非常に効果的と思われる。

ソフトウェアに関して：操作回数を減らす事、操作の質を工夫する事、表示をより使用者に優しくする事などが今後の使用者へのストレス軽減に必須と思われる。この点ではタッチパネルの導入は非常に魅力的と思われる。一方、システム運用に管理者による承認等を加えることによりどの程度システムの効率的運用にストレスが生じるかは今後更なる検証を要する。

システム全体に関して：構築したデータベースの中から保管してあるサンプル等を絞り込むのを容易にするため、さらに画面の見やすさなどを改良することやバーコードカタログをサンプルへのタグ発行と並行して行えば、サンプルの管理はより容易になると思われる。汎用型のデータベースとしてこのシステムを運用する場合、アクセス制限や頻繁な使用があると思われる品目を常に表示するオプション設定があれば使いやすさが一層向上すると思われる。

ソフトウェアのカスタムセッティングについて：システムを新規導入した時には技術者によるシステムセッティングが行われるが、状況に応じてユーザーが独自にセッティングを変更することも考えられる。その時編集が可能でかつ容易に行える必要があると思われる。さらにこの変更を行うこ

とができるユーザー指定に関する定義づけをどのように行うかも課題のひとつと思われる。システム管理者・使用者・開発者が改変できる内容を明確にしておく必要があると思われる。アイテムの名称などを各ユーザーが独自に改変した場合、データのやり取りを行う機会が生じた時に齟齬を生じる可能性がある。そのため、ユーザーが編集できる内容がデータ交換を妨げないような仕組みにしておく必要があると思われる。

システム構築に関して:管理を厳密に行うためには、本システムを連動させて入退室システムや保管庫へのアクセス制御をリンクさせる必要がある。それらが包括的に運用された時に生じるユーザーへのストレスに関してはさらなる評価が必要と思われる。

E. 結論

本研究により感染性臨床検体保管・輸送システムの実用化を達成するための課題がより明確化された。感染性臨床検体保管・輸送システムの実用化にはユーザーインターフェースのさらなる改善による初期導入及び使用者負荷の軽減が必要であると思われるが、ユーザーに負担をかけずに病原体の保存と管理に関する一括管理を達成するために非常に有用なシステムが構築されたと思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Kusagawa S, Kitamura K, Naganawa S,

Murakami T, Honda M, Yamamoto N, Komano J*. Regulation of the susceptibility of HIV-1 to a neutralizing antibody KD-247 by non-epitope mutations distant from its epitope. AIDS. In press.

2. Watanabe T, Urano E, Miyauchi K, Ichikawa R, Hamatake M, Misawa N, Sato K, Ebina H, Koyanagi Y, Komano J*. The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDIB/D4GDI limits HIV-1 replication. AIDS Res Hum Retroviruses. In press.

3. Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakagawa-Nakagawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S*. CD4-positive T cells have a critical role in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. PLOS Pathog. In press.

4. Urano E, Kuramochi N, Tomoda H, Takebe Y, Miyauchi K, Komano J*, Morikawa Y*. A Novel Postentry Inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication Screened by Yeast Membrane-associated Two-hybrid System. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4251-60.

5. Aoki T, Miyauchi K, Urano E, Ichikawa R, Komano J*. Protein transduction by pseudotyped lentivirus-like nanoparticles. Gene Therapy. 2011 Sep;18(9):936-41.

6. Miyauchi K, Urano E, Yoshiyama H,

- Komano J*. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2011 Jun;102(6):1236-41.
7. Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, Murakami T, Wu H, Chiba J, Komano J, Hoshino T. Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg Med Chem.* 2011; 19, 816-25.
8. 駒野 淳. 止まらないエイズウイルス流行の拡大. 中央論評. In press.
2. 学会発表
(国際学会)
1. Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Reiko Ichikawa, Mari Takizawa, Jun Komano. HIV-1 protease-activable CASP3 as a therapeutic gene against HIV-1 infection. IUMS 2011 The Unlimited World of Microbes XV International Congress of Virology, Sep 13, 2011, 札幌
2. Tadashi Watanabe, Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Reiko Ichikawa, Makiko Hamatake, Kei Sato, Hirotaka Ebina, Yoshio koranagi, Jun Komano. The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDI/D4GDI limits HIV-1 replication. IUMS 2011 The Unlimited World of Microbes XV International Congress of Virology, Sep 13, 2011, 札幌
3. Ken-ichi Imadome, misako Yajima, Ayako Arai, Atsuko Nakazawa, Norio Shimizu, Naoki Yamamoto, Tomohiro Morio, Shouichi Ohga, Mamoru Ito, Jun Komano, Shigeyoshi Fujiwara. Novel mouse xenograft models of CAEBV and EBV-HLH reveals a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. IUMS 2011 The Unlimited World of Microbes XV International Congress of Virology, Sep 13, 2011, 札幌
4. Hiroshi Yanagita, Tyuji Hoshino, Masakazu Ogata, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Tsutomu Murakami, Jun Komano. Development of the compounds inhibiting RNase H enzymatic activity of HIV-1 reverse transcriptase. IUMS 2011 The Unlimited World of Microbes XV International Congress of Virology, Sep 13, 2011, 札幌
5. Kosuke Miyauchi, Emiko Urano, Jun Komano. Induction of innate anti-viral response by XMRV infection. IUMS 2011 The Unlimited World of Microbes XV International Congress of Virology, Sep 13, 2011, 札幌
6. Jun Komano. Inhibition of leukemic cell growth and HIV-1 propagation by HIV-1 protease-activable CASP3. CSHL meeting on Retroviruses, May 23-28, 2011, CSHL meeting on Retroviruses, NY (国内学会)
1. Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Mari Takizawa, Reiko Ichikawa, Jun Komano.

Therapeutic potential of CASP3 engineered to be activated by HIV-1 protease. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13日、横浜

2. 齊藤達哉、駒野淳、斎藤愛記、山岡昇司、山本直樹。好中球はNeutrophil extracellular trapsによりHuman immunodeficiency virus-1を排除する。第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13日、横浜

3. Jun Komano, Kosuke Miyauchi, Emiko Urano, Yoshiaki Okada, Cheng Kui, Yin Hang. Activation of TRL3-mediated innate immune response by retroviral infection in human cells. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13日、横浜

4. 齊藤達哉、駒野淳、斎藤愛記、山岡昇司、山本直樹、審良静男。Zinc finger antiviral protein はガンマレトロウイルスに対する感染防御応答を制御する。第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13日、横浜

5. 柳田浩志、横田瑞穂、尾瀨将一、浦野恵美子、市川玲子、村上努、駒野淳、星野忠次。HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤の開発。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年12月2日、東京

6. 浦野恵美子、宮内浩典、滝澤万里、市川玲子、駒野淳。HIV プロテアーゼ活性型 CAPS3 によるHIV複製抑制。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年11月30日、東京

7. 尾崎太郎、浦野恵美子、鳴海哲夫、野村渉、Maddali Kasthuraiah、Pommier Yves、山本直樹、駒野淳、玉村啓和。Vpr 由来インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年11月30日、東京

8. 招待講演 Jun Komano. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. シンポジウム「ガン・免疫・代謝研究を加速する Multiplex Assay とその応用」、2011年6月7日、東京

9. Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Aki Ohya, Kosuke Miyauchi, tetsuo Narumi, Jun Komano, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura. Synthesis of Trimeric Peptide Based on Gp41-C34 and its Anti-HIV effects (HIV 外被タンパク質 gp41-C34 3量体の合成とその抗 HIV 作用)。日本ケミカルバイオロジー学会 第6回年会、2011年5月23-25日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

17. 地方衛生研究所における病原体管理システムの適応と検証に関する研究

研究分担者：綿引 正則 富山県衛生研究所・細菌部

研究要旨 新たに特定病原体に関する項目が制定された平成19年の感染症法の改正は、それを取扱う地方衛生研究所においても対応が求められた。特に感染症や食中毒による健康危機事例に対応する部局は、特定病原体だけでなく、その他健康被害の起因微生物の取扱いに関して、適切な管理が求められる。本研究の目的は、通常の検査業務のなかで、これまで改良されて来た ICBS 病原体管理システムの実証試験を行い、病原体管理を適切に行うためのアプリケーションとして使用できるかを評価することである。供試菌として、腸管出血性大腸菌の集団食中毒事例から分離された EHEC 1,140 株を用いて、サンプル情報の登録、保管作業、その後の病原体の取出し作業を実施して検証した。その結果、今年度、検証した ICBS 病原体管理システムは、病原体の登録、保管、取出しといった管理業務をほぼ、問題なく使用できることが確認された。今後、登録した病原体の疫学的情報や細菌学的情報も含んだ管理システムとなれば、さらに有効なシステムになると期待される。

A. 研究目的

平成19年6月1日に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律（感染症法）」が施行され、病原体等の取扱いに関する規定が強化された。このなかで、公衆衛生上の健康被害の予防、蔓延防止等のため、特に病原体等を取り扱う専門的な検査、研究機関である地方衛生研究所（以下、地研）においても対応してきた。地研は、地域で発生した様々な健康被害（食中毒、感染症）の原因究明のための検査、未然防止のためのサーベイランス事業や医療機関や民間の検査会社で分離された病原体の収集、保管等を業務としており、特定病原体を含めて、様々なレベルの病原体を取り扱っている。

本研究では、ICBS 病原体管理システム（以下、「ICBS システム」）の地研で実用化の際の検証を行い、地研の業務形態に合

わせて利用するために必要な要件を抽出し、より利便性の高いシステムにするための実証試験を行った。

B. 研究方法

1. 既存病原体管理方法

当研究所細菌部での病原体等の管理方法の概要は以下のとおりである。なお、いずれの作業も BSL2 管理区域で実施した。

①検体（分離株、臨床検体等）の受付
搬入と同時に送付元、送付状、検体情報等を「検体受付台帳（ファイルメーカー）」に受付者が入力し、検査管理表、分離株の場合には受領書、保管の場合には、当所、病原体等安全管理規程で規定されている病原体等移動申請書を作成し、所内決裁を受ける。

②受付検体に応じた検査、調査の実施

分離株：一般細菌検査、遺伝子検査等

臨床検体：細菌検査、同定等

③検査データ等の入力

検査結果に応じた成績書発行を行い、同時に分離菌は、保管作業、検査ノートへの記録及び菌株毎に作成しているエクセルファイルに、菌株情報、疫学情報などを入力する。

2. ICBS システムの構成

富山県衛生研究所細菌部の業務形態に合わせて、以下の3ヶ所に ICBS システム（パーソナルコンピューター、PC）及び周辺機器を設置した。

- 1) BSL2 管理区域：主に BSL2 病原体を取り扱う。ICBS システム(PC)＋ラベルプリンター＋バーコードリーダー
- 2) 病原体保管室：管理区域である。主に病原体、臨床検体や環境検体を凍結して保管する。ICBS システム(PC)＋バーコードリーダー
- 3) 研究員室：非管理区域。ICBS システム(PC)＋ラベルプリンター

以上の3つのPCは、外部インターネットとは非接続の有線 LAN でファイル共有環境とし、1) BSL2 管理区域内の PC をファイルサーバーとして使用し、その概要は図1に示した。

また、このシステムで使用するアプリケーションはこれまで数回バージョンアップされている。

3. 運用試験と評価

当所の業務によって実際に分離した病原体を用いて、従来の管理方法と比較することにより ICBS システムの評価を行う。結果については、適宜、開発元に還元し、改良

されたシステムについて再度評価を行った。

運用試験の評価に用いる細菌は、4種病原体の腸管出血性大腸菌（EHEC）とした。使用した検体は、厚生センター（保健所）から搬入された菌株、あるいは搬入された臨床検体、食品検体から当所で分離された菌株を用いた。

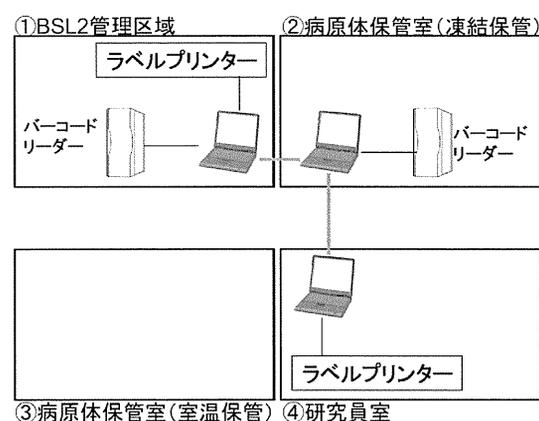


図1 ICBS 管理システムの設置概要

4. ラベル印刷するための登録情報

今回の運用試験に使用した EHEC は、ガラス製の密閉可能な試験管からなるカジトン培地に殖菌し、一晚 35°C で培養後、保存菌株とした。また、ICBS システムの登録時に作成するバーコードを印字するラベル発行時に、以下の情報もラベル上に追加記載することとした。

1. 分離株番号（例として、E001）
2. 登録日
3. EHEC 株標記（例えば、「O111:NM VT2」）
4. 検体名（患者名）

さらに、別ラベルとして、二次容器内の位置情報を示した番号を印字したラベルも作成した。

(倫理面への配慮)

本研究では行政検査で収集した菌株を用いているが、患者情報は必要ないため、倫理上の問題は発生しない。

C. 研究結果

1. ICBS システムの運用試験に用いた 供試菌

本研究で評価する ICBS システムのバージョンは、これまで何度か使用テストを行い、効率的にサンプル情報を登録することができるように改良されたものであった。

評価に使用した病原体は、今年度にも本県で発生した大規模食中毒関連の EHEC 分離株 1,140 件とした。

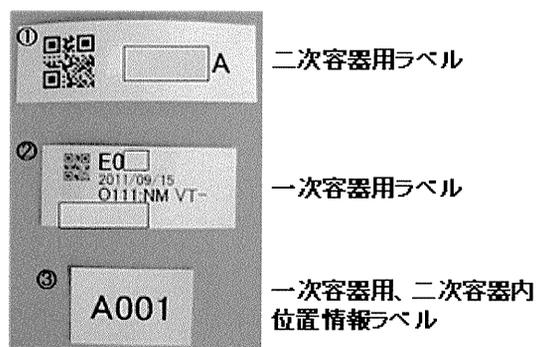


図 2. 今回、作成した容器用ラベル (例)

2. 登録事前準備

登録作業は、BSL2 管理区域 (図 1. ①) で行い、取扱い職員、機器、病原体、保管室等の登録状況の確認を行い、適宜、登録状況の更新を実施した。二次容器の保管場所は、室温で保管する二重ドアで施錠可能な保管室 (図 1. ③) 内の鍵付きロッカーとした。

3. 登録と保管

登録には、多数の病原体を同時に登録することができる ICBS システムの「サンプル情報登録の一括登録」機能を利用した。エクセルで、ラベルに記載したい情報を全て入力しておき、ラベルプリンターから出力し、ラベルを作成した。

今回、登録する分離株は、カジトン培地 1,140 本、それを格納する二次容器は、180 本収納できる試験管立てを用い、6 台の二次容器に A~F の記号をつけ、二次容器名とし登録用のラベル及び、収納位置情報を盛り込んだ、例えば「A001」のように記載し、F152 までのラベルを別に作成した (図 2)。印刷したラベルを 1,140 本の試験管に貼付し、バーコードリーダーで、保管する二次容器を登録し、続いて一次容器をバーコードリーダーにかざして登録し、病原体保管室 (図 3. ②) 内のロッカーに収納した (図 4)。

4. 一次保管容器の取出し

本システムにて登録、保管した病原体の一部を用いて、遺伝子型別実験を計画した。取り出す病原体をあらかじめ選定し、保管場所の検索を行った。本システムの「サンプル容器取出」を実行し、一次保管容器の取出作業を行い、8 株のカジトン培地の取出しを行い、実際に当所の業務の一環として利用した。



図3. 二次容器（試験管 180 本）
保管収納の概観（4 台の二次容器が見える）

5. システムの評価の結果総括

今年度、評価した ICBS システムは、バーコードにより病原体検体を登録することにより、使用、送付、廃棄等に関する管理を一括して行うことを目的としたシステムである。腸管出血性大腸菌 1,140 検体の登録さらに取出作業により、我々の日々業務の中で、操作性を含めたシステムの評価を実施したところ、大量検体の一括登録、病原体の取出し等、基本的なシステム機能はほぼ満足できることが確認された。

D. 考察

平成 19 年 6 月 1 日に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律（感染症法）」が施行され、この法律で新しく制定された特定病原体の取扱には、施設基準や取扱方法について基準が盛り込まれた。そして、該当する施設では、この基準の遵守が求められる。地研は、健康被害事例が発生した時、科学的知見と高い分析技術力に基づく科学的データ等を提供する役割を有する研究機関である。従って、病原体の管理は地研にとって重要な作業であり、ICBS システムが地研

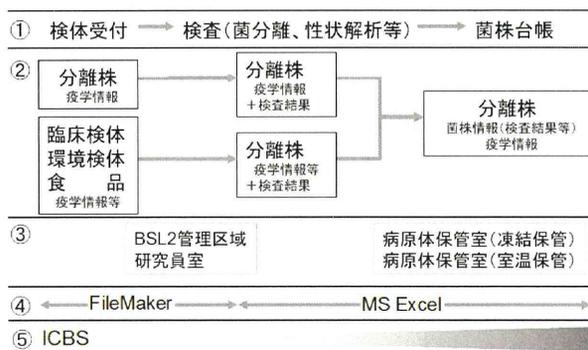


図4. 病原体等検体受付から保管までの流れ

- ①既存システム：検体受付から菌株台帳までの流れ（概要）
- ②既存システム：検体の種類と検査、及び記録として必要な情報の流れ（概要）
- ③既存システム：実施場所
- ④既存システム：情報管理に使用するアプリケーション名
- ⑤ICBS システムの利用工程（使用検討する工程イメージ）

表1. 平成23年度 受入れ検体量

検体名	検体数
大腸菌	1,435
（内 腸管出血性大腸菌	1,140）
カンピロバクター	74
サルモネラ	63
アシネトバクター	50
レジオネラ	27
溶連菌	19
セレウス	12
結核菌	9
緑膿菌	8
パラチフスA	2
臨床検体	109
食品検体	607

の業務のなかで利用できるようなればわれわれにとって非常に有用なシステムになると考えられる。

当所で病原体等を取扱う際に実施している一連の工程を、図4. ①～④に示した。細菌の検査機関として、検体（分離株、臨床、環境、食品等）の搬入受付、疫学情報等の必要な情報については、ファイルメーカーで作製された独自のデータベース管理システムに入力し、検査が実施される。検査結果から生ずる分離菌の特徴等の情報に