

19. 多屋馨子、佐藤弘、新井智、北本理恵、岡部信彦、森嘉生、竹田誠、2010年度感染症流行予測調査事業風疹感受性調査担当 2010年度風疹血清疫学調査ならびに予防接種率調査-2010年度感染症流行予測調査中間報告（2010年8月現在速報）病原微生物検出情報、32(9):14-17, (2011)

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし



201123053A (別添)

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

新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書 (別添)

平成23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
研究成果の概要

研究代表者 富澤一郎

平成24(2012)年3月

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

「新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究」

研究代表者：富澤一郎（国立感染症研究所 企画調整主幹）

平成23年度 総括・分担研究報告書（別添）

「研究成果の概要」

平成23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の研究課題に関して、平成24年1月30日に開催された研究発表会及び中間・事後評価委員会資料（成果概要及びプレゼンテーション資料）をまとめた資料。

平成 23 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究成果概要

目次

(1 年目)			開 始	終 了	頁
			年 度	年 度	
石川 信克	地域における効果的な結核対策の強化に関する研究	23	25	…	1
岡田 全司	海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究	23	25	…	7
押谷 仁	新型インフルエンザ発生時の公衆衛生対策の再構築に関する研究	23	25	…	17
影山 努	感染症の予防、診断・治療又は医療水準の向上のための臨床的研究	23	25	…	25
片山 和彦	網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価	23	25	…	32
加藤 康幸	我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究	23	25	…	46
倉根 一郎	バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究	23	25	…	52
小林 和夫	潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究	23	25	…	57
杉山 和良	国際的なバイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究	23	25	…	65
高崎 智彦	我が国への侵入が危惧される蚊媒介性ウイルス感染症に対する総合的対策の確立に関する研究	23	25	…	71
田代 真人	高病原性の新型インフルエンザ発生に対する事前準備及び、緊急対応に関する研究	23	25	…	80
多屋 馨子	予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究	23	25	…	87
永田 恭介	インフルエンザウイルス複製に関与する宿主因子とウイルス因子のインターフェースを標的とした新規抗ウイルス薬探索の基盤研究	23	25	…	97
野崎 智義	顧みられない寄生虫病の効果的監視法の確立と感染機構の解明に関する研究	23	25	…	105
長谷川秀樹	経鼻インフルエンザワクチン等粘膜ワクチンの有効性に関する研究	23	25	…	110
浜口 功	HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究	23	25	…	118
廣田 良夫	予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究	23	25	…	125
宮崎 義継	地域流行型真菌症の疫学調査、診断治療法の開発に関する研究	23	25	…	131
増崎 英明	25 年間継続した妊婦の HTLV-I 抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発	23	25	…	155
田中 勇悦	HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立	23	25	…	162
駒野 淳	プロウイルスゲノム破壊による革新的 HTLV—1 関連疾患発症遅延法の開発	23	25	…	170
長谷川秀樹	HTLV-I 感染予防ワクチンの開発に関する研究	23	25	…	177
堀田 明豊	野兎病菌亜種間の病原性相異および動物種間の野兎病感受性の相異に関する研究 (H24 年度終了予定)	23	24	…	185
吉川 友章	体表面サイトカインクロストークならびに抗原動態の最適制御による新規インフルエンザ粘膜ワクチンアジュバントの開発	23	25	…	191
渡利 彰浩	パイエル板指向性分子を利用した経口ワクチンの開発	23	25	…	202
富澤 一郎	新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究	23	25	…	208
倉根 一郎	アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究	23	25	…	212

田代 真人	細胞培養インフルエンザワクチンの実用化および流行予測とワクチン株選定に関する研究	23	25	...	218
庵原 俊昭	沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1 回接種による基礎免疫誘導効果）の研究（H24 年度終了予定）	23	24	...	224
(2 年目)					
信澤 枝里	新型インフルエンザ H1N1 のウイルスの病原性等の解析に関する研究	22	24	...	233
小林 信之	新型インフルエンザ H1N1 の病態把握と重症化の要因の解明に関する研究	22	24	...	244
切替 照雄	新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究	22	24	...	253
石井 健	インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築	22	24	...	264
小田切孝人	地方自治体との連携による新型インフルエンザおよび高病原性インフルエンザ変異株、薬剤耐性株等の早期検出、検査診断系の改良および流行把握に関する研究	22	24	...	273
森川 茂	現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究	22	24	...	283
牧野 正彦	結核等抗酸菌感染症における生体防御及び抗菌制御を介した治療予防法の開発戦略	22	24	...	295
河野 茂	真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究	22	24	...	307
荻和 宏明	海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法等に関する研究	22	24	...	320
山田 章雄	ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究	22	24	...	331
木村 博一	重症呼吸器ウイルス感染症のサーベイランス・病態解明及び制御に関する研究	22	24	...	339
竹田 誠	早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究	22	24	...	364
生方 公子	重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究	22	24	...	375
河内 正治	高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究	22	24	...	386
清水 博之	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	22	24	...	397
丸井 英二	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	22	24	...	407
鈴木 哲朗	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	22	24	...	415
黒田 誠	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	22	24	...	427
(3 年目)					
小野寺昭一	性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究	21	23	...	437
岡部 信彦	ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究	21	23	...	446
寺嶋 淳	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	21	23	...	461
吉川 泰弘	動物性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	21	23	...	469
小林 睦生	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	21	23	...	478
岸本 壽男	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	21	23	...	485

向井 徹	ハンセン病の再発・再燃、難治症例に対する予防・診断・治療とハンセン病の啓発に関する研究	21	23	…	506
荒川 宜親	新型薬剤耐性菌等に関する研究	21	23	…	513
西條 政幸	臓器移植患者の予後およびQOLの向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療に関する研究	21	23	…	524
森島 恒雄	インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく治療法・予防法の確立に関する研究	21	23	…	539
加藤 達夫	成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究	21	23	…	549
谷口 清州	国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能およびわが国の感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究	21	23	…	560
篠原 克明	病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証	21	23	…	572
加藤 誠也	結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究	21	23	…	582
大屋 賢司	動物由来クラミジアの自然界における存在様式の解明ー比較ゲノム解析及び種特異的診断法の開発と実態調査	21	23	…	595
西村 順裕	コクサッキーA16型ウイルス特異的受容体の同定と機能解析（研究期間2年）	22	23	…	605

1 年目研究課題

研究課題：地域における効果的な結核対策の強化に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-001

予定期間：H23 年度から H25 年度まで

研究代表者：石川信克

所属研究機関：公益財団法人結核予防会結核研究所

所属部局：(申請時空欄)

職名：所長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 34,679,000 円

I. 研究の意義

結核罹患率は漸減する一方で、疫学、治療、医療体制は複雑化しており、一部地域では結核医療・対策の維持も困難になってきている。昨年、前研究班の貢献により国の対策指針は出されたが、各県・地域に応じた対策の活動計画が待たれている。各地域がニーズに応じた効果的対策計画の立案をするには更なる基礎資料・ガイドライン等の提供が必要である。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 本研究は、疫学状況・医療体制の異なる各地域において結核対策を強化維持していくための効果的な枠組み、活動計画づくりを提示する総合的研究である。研究は対策立案の基礎である各地域の感染状況の把握に関する研究と、具体的な介入手法に関する研究の 2 つの柱で構成される。

(2) 前者では、地域結核対策における病原体サーベイランスの確立に関する研究を行い、疫学サーベイランスと組み合わせて各地域での結核感染動態をモニターする体制の基礎を提示する。

(3) 後者では、対策評価を通じた対策強化手法の確立・結核医療の質確保に関する総体的研究と共に、介入個別領域としてハイリスク者の結核対策・慢性排菌患者対策・施設内感染対策・患者管理手法・潜在性結核感染症治療に関する研究を行い、各地域における個別結核対策立案のための指針を提示する

(4) 特に全国的な病原体サーベイランス確立と、数年以内に臨床導入される新規抗結核薬を有効安全に使用する(今後強力な新規抗結核薬が多数登場する可能性は低いことを考慮すると新規抗結核薬の不用意な使用より新規薬への耐性菌発生拡散を防ぐことは国際的な義務でもある)ための体制構築を準備する慢性排菌者の調査は緊急の研究課題であるが、本研究班以外に検討しているところは殆どなく、今後の結核対策に必須の成果を提供するものと期待される。

III. 1 年間の研究成果

研究は計画に沿って順調に開始され実施されている

・研究代表者

石川信克(総括及び医学的および社会的ハイリスク者の結核対策)：①研究班全体の方向づけ・調整を行うと共に、全国各地の結核対策に携わる指導者 40 名を招聘したワークショップを実施、国の指針に対する現場の課題と解決の方向を検討した。②医学的・社会的ハイリスクに関する国内外の広範囲の文献的考察を行い諸因子の優先の順序付けと介入可能性の検討を行っている。

・研究分担者

A) 病原体サーベイランス/疫学サーベイランス分野

(1) 御手洗聡(地域結核対策における病原体サーベイランスの確立)：病原体サーベイランス確立のため①遺伝子型サーベイランスを確立し有用性を検証するため某県内全結核患者の結核菌の genotyping を行う体制を整えた。②薬剤感受性検査外部精度評価を施行した。薬剤耐性サーベイランスの精度向上に用いるため、結果および情報を収集中である。

(2) 阿彦忠之(低蔓延地域下の感染動向に関する研究)：山形県の新登録肺結核患者全数分子疫学調査を施行し低蔓延下での病原体サーベイランスの有用性を示した。県内患者間で 11 クラスタを確認し内 7 クラスタで感染源・感染経路の推定が可能であった。5 クラスタは 70 歳以上の高齢者の

みで構成され2つでは外来性再感染が疑われ、多発性大規模蔓延株で大都市圏での就労が原因と推測される例も発見された。

(3)内村和広(結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究):日本都市部において結核罹患率・増減傾向と国勢調査・社会経済因子と相関性を調べ、罹患率・失業率・独居率等の経済的要因と強い相関を明らかにした。若中年齢層では人口密度・飲食店数等の接触頻度因子や人口集中地域への通勤等人口移動規模との相関を示した。

(4)大角晃弘(結核菌遺伝子型情報とGIS[地理情報システム]の積極的疫学調査への活用方法に関する研究):結核菌遺伝子型別分析と地理情報システム(GIS)を組み合わせて某高蔓延地域の発生状況を分析し、昼間所在地に示された場所でより感染伝播が起こっていることを示唆する結果が得られた。

(5)貞升健志(大都市圏における分子疫学調査の有効性に関する研究):東京圏での病原体サーベイランスに最適なVNTR解析領域を探索するため東京都健康安全研究センターに搬入された薬剤耐性結核菌株について、RFLP法およびVNTR法を用いて分子疫学的解析を実施し、菌株によっては24領域以上のVNTR解析が必要と考えられた。またこれらに基づきデータ相互参照のためのVNTRデータフォーマットを作成した。

B) 具体的介入方法に関する研究分野

(6)岡田全司(医療現場における結核発病の実態解明と対策):医療現場における結核発病の実態解明のための全国結核診療施設260箇所に調査票を送付し結果回収中である。現時点で院内感染事例職種では看護師が84.2%という結果である。また多剤耐性結核の感染例も発見された。

(7)吉山崇(慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究):今後登場する新抗結核薬の最善の使用指針・体制を確立するため慢性排菌患者の実態把握を目的にアンケート調査票を作成送付し回収中である。また慢性排菌例を管理する医療施設への訪問調査の準備を行った。

(8)伊藤邦彦(医療の質の実態と確保に関する研究):医療の質の指標として結核サーベイランスデータを用い2009年度全新登録結核患者の2010年末治療結果の推計を行った。暫定結果では現状コホート分析と異なり23%以上の患者が治療終了前に死亡しておりコホート分析のフロー再考の必要性が示唆された。49歳以下では治療終了前転出が9%程度を占めこれらの最終的治療結果判定が必要であることが示唆された。

(9)松本健二(都市部における患者管理手法の向上に関する研究):①接触者健診における発病例の検討を行い2次患者発生防止のためには、初発患者の発見の遅れを改善させること、感染診断の年齢上限の再考、潜在性結核感染症治療の中断防止が必要な介入と結論された。②若年者での感染診断におけるQFT/ツ反の有用性について実地データを元に検討し、6-11歳に対する接触者健診ではQFT陰性かつツ反30mm以上の場合、疫学状況から総合的にLTBI治療の適応を判断すべきであること、12-17歳の接触者についてはBCG接種の影響がより大きく多くツ反結果を慎重に評価すべきであることが示された。

(10)下内昭(対策評価を通じた対策強化手法の確立):①堺市の結核対策に外部助言者として参与し、疫学状況の分析とこれに対する対策立案・目標設定・対策施行の対策サイクルを実行した。今後その有用性を検証する。②滋賀県では外国人結核対策に外部助言者として参与し状況分析を行って対策立案への助言を行った。③南丹保健所で高齢者・ハイリスク者対策を検討立案した。今後これら対策の評価を行う。④外部評価として評価チームを組み名古屋市の結核対策外部レビューを行った。今後報告書提言等を作成予定。

(11)加藤誠也(結核対策としてのLTBI[潜在性結核感染症]治療に関する研究):Ferebee SH.のモデル(感染者のプールから0.16%が発症し、予防投与によって発病を50%減少させ、感染性患者の減少によって患者の過剰発生防止)を利用して、潜在性結核感染治療の患者減少効果を推定した。その効果は限定的であることが推定され、感染者を一律に治療する方法では発症患者減少への効果は限られていることが推測された。これによってLTBI治療対象は感染率が高く発病リスクの高い集団を対象とすべきことが確認された。また自治体により接触者健診の実施方法に差があることが推定され、罹患率低下の差になっている可能性が示唆された。

IV. 平成 24～25 年度の課題

分担研究から有益な成果が出ており今後も研究を計画通り推進する。今年は 1 年目でありまた本報告書作成時点で 4 ヶ月以上の研究期間を残していることも影響し、今後さらに結果の出る研究も多い。引き続き研究を進行させ、更なる成果を目指す。

病原体サーベイランス体制構築等の研究では引き続き又は新規に県単位での全数分子疫学調査を実施しその問題点・有用性など全国での実地施行に向けたデータを集積し、さらに分子生物学的薬剤耐性サーベイランスの検討も行う。また疫学サーベイランスに関する研究ではさらにデータ検証を進め確証的データを得ると共に、GIS を用いた研究では調査範囲拡大を目指す。

ハイリスク者対策では次年度以降実際の介入を試行しその成果を観察分析する。医療施設内感染対策・慢性排菌者対策ではデータ解析を進め対策指針の確立に寄与する。大都市圏における患者管理手法の検討では今後再発例や透析施設での結核対策に関する検討を行う。結核対策強化手法の検討としてこれまでの介入の成果を検証する。結核対策としての潜在性結核感染症治療の検討では接触者健診の実施方法の違いが生じる原因を明らかにすると共に、免疫抑制剤投与時等積極的な潜在性結核感染症治療を行う指針を策定する。

また横断的な研究体制により立体的な成果の構築も目指す。

V. 行政施策への貢献の可能性

結核低蔓延下に向けた効果的な結核対策の立案・推進には、結核感染動態のモニターである結核病原体サーベイランス体制が不可欠であるが、本研究は各地域を意識した病原体サーベイランス体制の確立を目指すことで今後の結核対策に長期間にわたり寄与することが期待される。また具体的介入方法に関する検討からは、各地域における個別結核対策立案ひいては国全体の結核のための指針や様々なガイドラインを提供することで、今後迎える結核低蔓延下の結核対策行政の効率化・有効性向上に有用な研究となることが期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者

・石川信克：①石川信克. 低まん延、さらに結核制圧を目指して(日本結核病学会合同シンポジウム「低蔓延国を目指して」)結核. (印刷中)。②石川信克、長山直弘、他：結核から見た日本-結核問題、結核対策から日本の社会、保健医療のあり方を考える-(結核病学会シンポジウム). 結核 (印刷中)。③石川信克. 現代の学校保健 2011 健康診断と健康相談 結核検診の現状と課題 学校検診は簡易化の方向. 小児科臨床 2011;64(7) : 1393-1397. ④石川信克：静かに流行る結核と最近の対策について 複十字 340 号 2011.9.

・分担研究者

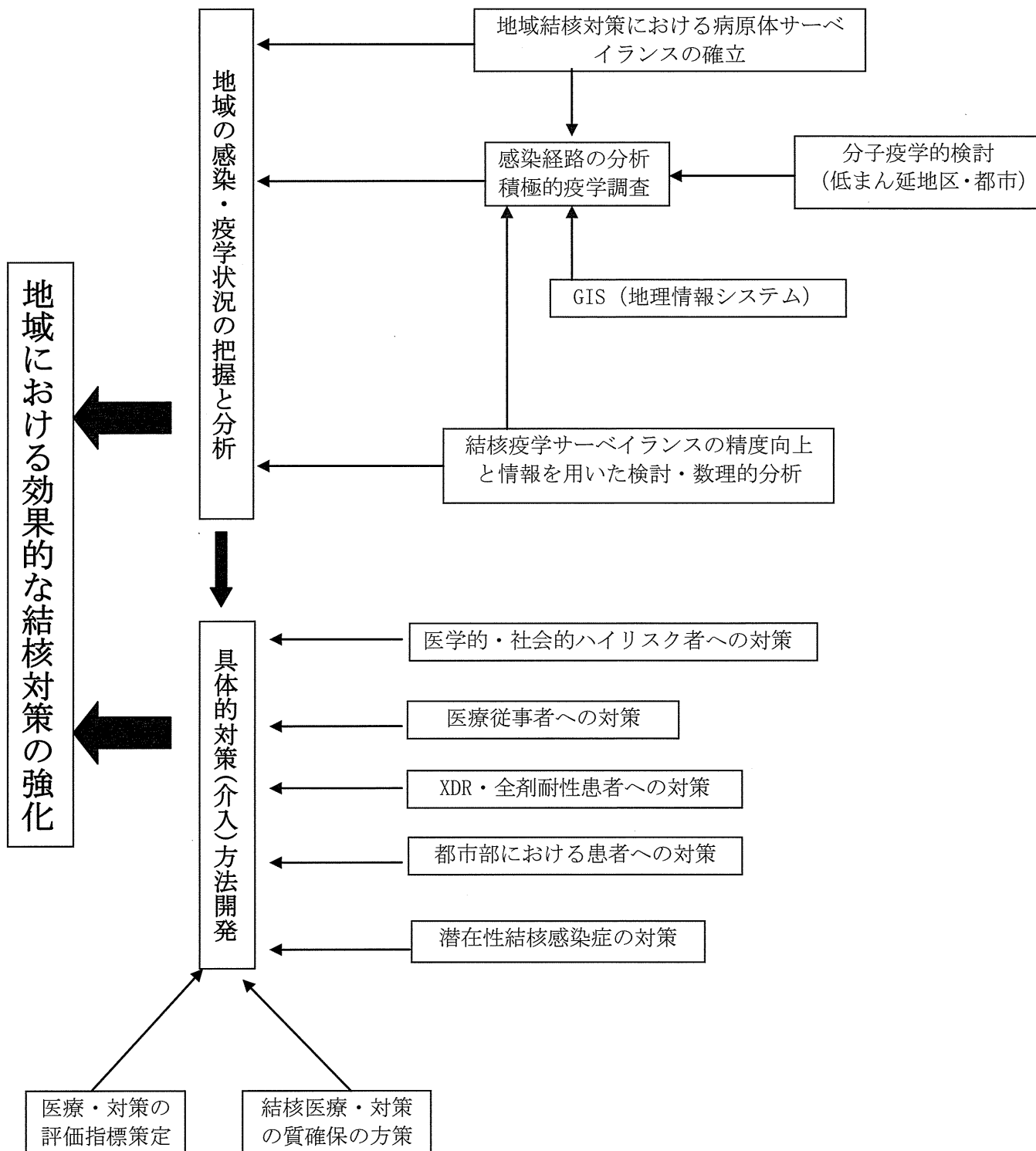
内村和広：WHO global task force on TB impact measurement, TB surveillance expert group. Standards and Benchmarks for TB surveillance (2012 年春公表予定)。

貞升健志：①向川 純、山本宣和、三宅啓文、福田 貢、貞升健志、甲斐明美、薬剤耐性結核菌の遺伝子型と薬剤感受性検査成績(平成 22 年度)、東京都健康安全研究センター年報、2011(投稿中)。

岡田全司：①岡田全司、喜多洋子、金丸典子、鈴木克洋、露口一成「医療現場における結核発病の実態解析調査」(平成 24 年結核病学会総会発表予定)。

松本健二：①松本健二、三宅由起、有馬和代、小向潤、團野桂、吉田英樹、廣田理、甲田伸一、寺川和彦、下内昭. 接触者健診における発病例の検討. 結核 (印刷中)。②小向潤、松本健二、富原亜希子、三宅由起、有馬和代、團野桂、廣田理、吉田英樹、甲田伸一、寺川和彦、下内昭. 6～17 歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2G とツベルクリン反応の有用性に関する研究. 結核 (印刷中)。

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等



●研究代表者の研究歴等

※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

- ・結核予防会結核研究所 (1967-現在)
- ・東京大学医学部公衆衛生学教室 (非常勤講師: 1986-2007)
- ・London School of Hygiene and Tropical Medicine (1974-76)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・岩崎龍郎 (故人: 元結核予防会結核研究所所長)、島尾忠男 (元結核予防会結核研究所所長、現エイズ予防財団会長)、青木正和 (故人; 元結核予防会結核研究所所長・同会会長)、森亨 (結核予防会結核研究所名誉所長)
- ・J.N.Morris (LSHTM、ロンドン大教授 1974-76), Ian Sutherland (BMRC 医学統計ユニット長 1974-76)
- ・Kenneth Casstro (米 CDC 結核制圧課長)
- ・Lee Reichman (米ニュージャージー大教授国家結核センター長)
- ・Martin Schweiger (英 HPALeeds 地区感染症専門官)
- ・Donald Enarson (IUATLD 研究部長 1990-現在)
- ・Mustaque Chawdhury (バングラデッシュ BRAC 大学公衆衛生学部長 1990-現在)
- ・Akramul Islam (バングラデッシュ BRAC 結核対策保健部長、1984-現在)
- ・Jacob Kumaresan (元 WHOHQ 結核部、WHO 神戸センター長 2000 年~2011)
- ・小野崎郁史 (WHOHQ StopTB 部医官 2007~現在)
- ・Jintana Ngamvithayapong-Yanai (保健人類学者 1990~現在)
- ・河津里沙 (保健社会学者 2007 年から現在)

・主な研究課題

- ・結核病学 (結核の疫学及び対策)
- ・国際保健学 (住民参加と地域 DOTS)

・これまでの研究実績

- 1) 石川信克. 低まん延、さらに結核制圧を目指して(日本結核病学会合同シンポジウム「低蔓延国を目指して」)結核. (印刷中)。
- 2) 石川信克、長山直弘、他: 結核から見た日本-結核問題、結核対策から日本の社会、保健医療のあり方を考える- (結核病学会シンポジウム). 結核 (印刷中)。
- 3) 石川信克: 静かに流行る結核と最近の対策について 複十字 340 号 2011. 9
- 4) 石川信克. 現代の学校保健 2011 健康診断と健康相談 結核検診の現状と課題 学校検診は簡易化の方向. 小児科臨床 2011;64(7): 1393-1397.
- 5) RIT/JATA (N. Ishikawa). International Joint Review Japan's National Tuberculosis Program 2011. January 16-21, 2011
- 6) Jacob Kumaresan, Amit Prasad, Ala Alwan, and Nobukatsu Ishikawa. Promoting Health Equity in Cities Through Evidence-Based Action. Journal of Urban Health. 2010;87:727-732.
- 7) R Zachariah, K Tayler-Smith, J Ngamvithayapong-Yanai, M Ota, K Murakami, A Ohkado, N Yamada, W Van Den Boogaard, B Drugeuz, N Ishikawa, AD Harries. The published research paper: is it an important indicator of successful operational research at programme level? Tropical Medicine and International Health. 2010;15:1274-1277.
- 8) Ohkado A, Pevzner E, Sugiyama T, Murakami K, Yamada N, Cavanaugh S, Ishikawa N, Harries AD. Evaluation of an international training course to build programmatic capacity for tuberculosis control. Int J Tuberc and Lung Dis. 2010;14:371-373.
- 9) 石川信克: 社会的弱者の結核一人間の安全保障の視点から 結核. 2009;84:545-550,
- 10) 石川信克: 世界の結核の現状と日本の役割. 日本胸部臨床 2009; 68:389-394,
- 11) Rony Zachariah, Anthony D Harries, Nobukatsu Ishikawa, et al.: Operational Research in Low-income Countries: What, Why, and How? : Lancet. 2009; 9:711-717.
- 12) 石川信克: わが国の結核対策の現状と課題 (3) 『世界、日本の結核の疫学と課題』: 日本公衆

衛生雑誌 55(11) : 791-794, 2008

1 3) Ngamvithayapong-Yanai J., Ishikawa N. : The role of social science research in reducing the burden of tuberculosis in high HIV prevalence settings: Tropical Medicine and Health 34(1), 7-13, 2006.

1 4) 石川信克 : 公衆衛生の及びにくい人々の結核対策 : 公衆衛生 70(2) : 96-100, 2006

1 5) Ohkado A., Williams G., Ishikawa N. et al. : The management for tuberculosis control in Greater London in comparison with that in Osaka City: lessons for improvement of TB control Management in Osaka City urban setting. Health Policy 73, 104-123, 2005

1 6) 石川信克 : 世界の結核問題にいかに関わるべきか—国際協力の課題と実践— : 結核 80(2) : 89-94, 2005

1 7) Islam M. A. : Wakai S., Ishikawa N., et al. : Cost-effectiveness of community health workers in tuberculosis control in Bangladesh: Bull. World. Health Org. 80 : 445-450, 2002

1 8) Ishikawa N. : Ethics of tropical medicine: people-centered health promotion, reflections from 20 years experiences of medical cooperation in Bangladesh” , Jpn. J. Trop. Med. Hyg., 2000, Vol. 28, No. 3 (第40回日本熱帯医学会会長講演 : 住民主体の健康づくり : 熱帯医学の知のモラル—バングラデシュ医療協力20年の経験より—).

1 9) Islam M. A., Nakamura Y., Wonghkomthong S., Ishikawa N. : Involvement of community health workers in tuberculosis control in Bangladesh. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 27(2) : 167-173, 1999

2 0) 石川信克 : 日本の結核対策に学ぶもの : 公衆衛生 63(3) : 170-174, 1999

2 1) 石川信克 : 外国人結核の背景と対策 : 結核 70(12) : 691-703, 1995

2 2) 石川信克 : 移住と結核 : 医学のあゆみ 123(10) : 905-914, 1982

主な著書 (共著)

1) 石川信克 (監修) : 感染症法に基づく接触者健診の手引き (改訂第4版)、結核予防会 2010

2) (翻訳) 保健と医療の人類学 調査研究の手引き (A. ハルドン他著) 世界思想社, 2004.10

3) 国際保健の現代的課題. : 「国際保健医療学 (日本国際保健医療学会編) 第2版」, 杏林書院 2005.3

4) グローバルな視点から見た結核対策・国際協力. 「結核 (光山正雄編)」, 医薬ジャーナル, 2001.2

5) 参加型アクションリサーチを用いた結核対策システムの開発 : 「小規模社会開発評価 (アユース NGO プロジェクト評価法研究会編)」. pp122-131, 国際開発ジャーナル, 1995

6) "Go to the People": 地球規模で考える健康と環境-国際保健への道 (土井陸雄編), 恒星社厚生閣, 1993

平成23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：海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究課題番号：H23-新興-一般-002予定期間：H23年度からH25年度まで研究代表者：岡田全司所属研究機関：独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター所属部局：臨床研究センター職名：臨床研究センター長年次別研究費(交付決定額)：1年目 26,898,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 近年、海外から輸入される多剤耐性結核が問題。①日本国内への流入・蔓延防止。②日本の外国人結核年々増加。③費用莫大。治療困難。新結核ワクチン・治療薬必要。
- (2) 外国人結核の特定の結核菌株蔓延示唆。患者が多い新宿区の分子疫学調査が重要。
- (3) 日本のHIV増加、HIV合併結核やHIV合併多剤耐性結核は難治性。
- (4) 多剤耐性結核の多数発症が日本・世界(特にアジア地域)で大問題。有効な治療法なし。
- (5) HIV、多剤耐性結核増加はDOTS戦略変更。DOTSプラス新治療剤、ワクチン開発必要。
- (6) BCGに代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用に未だ至らず。BCGは成人には無効。
- (7) 多剤耐性結核菌に対する宿主側の防御機構と菌側の要因との両面からの解明が切望。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 海外から輸入される多剤耐性結核・HIV合併結核の実態把握と分子疫学的解析で対策・成果。
- (2) アジア諸国(特に韓国、中国、台湾)との研究ネットワークを活用し、海外から流入する結核菌株を迅速に把握するシステム(分子疫学解析)構築。結核菌型別データベース構築。
- (3) 日本における外国人結核の分子疫学解析による特定菌株蔓延の解析と治療実態把握。国際医療研・国立病院機構・保健所・結研の全国研究。外国人同士や日本人への感染伝播分析。
- (4) 多剤耐性結核の迅速診断法、迅速隔離法の確立・普及。ラインプローブ診断の自動化の成果。
- (5) 新結核ワクチン、新化学療法剤の開発。アジアの多剤耐性結核、XDR-TB制御成果。
- (6) アジアとの多剤耐性結核・HIV合併結核の分子疫学・宿主要因研究と対策・制御。

III. 1年間の研究成果**・研究代表者**

- (1) 日本全国：2006年～2008年の調査票(外国人結核)2,136例の対象者の年度別登録者数を解析(岡田)。日本の外国人結核は20代、国籍は中国、フィリピン、韓国の順に多い。多剤耐性結核は3.8%と高頻度。INH耐性やRFP耐性も高率。2006年度は外国人結核患者数560人、2007年599人、2008年691人と年々増加。国籍別の年推移では、中国、フィリピン出身者が年々増加傾向。都道府県別年推移では東京都、愛知県、岐阜県が増加。愛知県周辺企業への移民増加示唆。(結核2011)
- (2) 新結核治療ワクチン・化学療法剤：①ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用い、HVJ-エンベロープ/HSP65+IL-12DNAワクチンの結核治療効果を世界で初めて報告(Clin. Devel. Imm. 2011, Human Vaccine 2011)。XDR-TBに治療効果。INHと相乗的結核治療効果。皮内投与が最適。10倍ほど増強。このワクチンの動物実験による前臨床試験データ取得：一般毒性・安全性試験(中島、岡田)。(7)前臨床試験：a.薬効薬理 b.安定(凍結乾燥)。(イ)GMP製造で臨床応用可能。HVJ-Eの治験開始に必要な試験データ取得完了。②新化学療法剤カプラザマイシンはXDR-TB治療効果(マウス)。上記ワクチンと相乗的治療効果。
- (3) 結核菌殺傷蛋白Granulysin(Gra)はキラーT分化因子活性も有することを発見。15kDa Gra(特許取得)ワクチンは結核治療効果(Human Vaccines 2011)。Graと上記DNAワクチンで結核治療相乗効果。killer secretory protein37(KSP37)ワクチンの抗結核作用を初めて示した。
- (4) 多剤耐性結核患者の迅速発見法(rpoB変異)を用い、多剤耐性結核患者迅速入院法及び病院内で多剤耐性結核が感染しない体制を構築した(鈴木、露口、岡田)。現在この方法を2施設に普

及した。これの普及をさらに進める。

・研究分担者(小林信之)

- (1) 新宿区における外国人結核の割合は全結核患者の10%以上と高く、国籍では特に韓国が多い。
- (2) 外国人結核患者由来結核菌株のRFLP解析から、86株のうち26株(29%)は相同性70%以上のクラスターIを、5株はクラスターIIを形成していた。クラスターIではそれ以外と比べて、中国、韓国など東アジア出身者が多い。

・研究分担者(下内昭) ①大阪市における外国人結核は増加。MDR・治療脱落者が多く治療支援が重要。転出割合が高い。帰国時には母国にて治療が継続できる医療施設重要。②外国人結核のVNTR解析。31名を対象。外国人日本出生結核患者と一致は3名。疫学的関連不明。

・研究分担者(加藤誠也) ①IS6110遺伝子とVNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”(75%)。中国は“蔓延型”(90%)で、韓国はRD181陽性で遺伝的背景は異なることを発見。日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。②9月1日 日・中・韓会議。次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較で、北京型と非北京型結核菌の双方を網羅的に型別できるSNP型別システムを提案。臨床分離結核菌の2箇所のSNP解析で、非北京型、北京型(蔓延型)、北京型(祖先型)の3つに分類可。リアルタイムPCRシステム(サイクリングプローブ)でSNP解析系を確立中。③各国で200株程度を分析。④各国での結核菌の系統情報とVNTR法による個別株の型別情報が集積。識別能が高い有用なデータベースが構築。

・研究分担者(永井英明) HIV合併結核症例の解析。2007~2009年の3年間で結核12,682例。HIV合併結核52例(0.4%)。このうちMDR-TB3例(5.8%)。すべて男性、国籍は中国1例、日本2例で、CD4は100/uI以下と低値。肺結核2例、粟粒結核1例であり、予後は死亡1例、治癒1例、治療中1例で、HIV合併多剤耐性結核は治療に難渋する事を明らかにした。

・研究分担者(藤田明) ①全国のHIV合併の結核患者と多剤耐性結核の症例数を調査した。全国531保健所、248結核病院(国立病院機構を除く)、230HIV診療拠点病院(国立病院機構を除く)に一次アンケート調査を実施。1ヶ月後、それぞれ61%、30%、47%の回答。現在集計解析中。②二次調査として、症例を有する施設に症例調査票を送付予定。

・研究分担者(服部俊夫) 中国ハルピンの薬剤耐性結核3年間調査。治療経験群の薬剤耐性結核80%。北京型結核菌の特異的変異のRv0679c遺伝子を用いて特異診断法開発。(J. Clin. Mic. 2011)

・研究分担者(櫻田紳策) ベトナム・タイにおけるHIV合併結核患者血液検体を用いたバイオマーカーとしての末梢血細胞内血漿Graの発現検討。(Micro. Imm. 2011)

・研究分担者(慶長直人) ホーチミン市58名の多剤耐性結核患者の、INH代謝関連遺伝子*NAT2*の検討。多剤耐性結核患者では健常人に比較して遅延型が少ない。

・研究分担者(野内英樹) ①難治性結核の分子疫学解析として、複十字病院の結核登録患者1,909名中外国と関連がある結核患者は109名で、そのうち多剤耐性結核は25.7%と高率。②タイでのHIV合併結核研究として493名を調査。CD4数は200未満が65.3%。活動性結核は15.6%。

・研究分担者(青木孝弘) 国立国際医療研究センター病院におけるHIV合併結核患者129例(1996~2010年)の後視的検討。男性91%、平均発症年齢39歳で、24%は外国籍。通院中の発見例が27%で、67%は結核発症を機にHIV感染判明。発症時平均CD4数は165。喀痰塗抹陽性42%。12%に抗結核剤に対する耐性が認められたが、多剤耐性(INH・RFP含む)は2%。

・研究分担者(竹田潔) ①SLPIワクチンは結核治療効果。Graとの相乗効果。②細胞内DNAセンサーであるAIM2の欠損マウスが結核感染に感受性。

・研究分担者(鈴木克洋) 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離症例を多数解析。80%以上の確率で迅速隔離。ラインプローブ・アッセイ自動化検討。

IV. 平成24~25年度の課題

- (1) HIV合併結核二次調査を経年的に調査。アジアでのHIV合併結核の分子疫学研究。
- (2) 外国人結核由来株を全国より広く集め、分子疫学解析。
- (3) SNP分析で各国、地域で分離された約200株の結核菌解析を行う。各国を代表できる結核菌株を選択。さらに細区分できるVNTRシステムを構築。簡易ラインプローブ・アッセイ系構築。
- (4) 本邦のHIV合併結核患者の抗HIV療法導入時期策定。第3世代QFTの有用性検討。
- (5) 新規抗結核剤OPC67683(Delamanid)の臨床応用と新規結核治療ワクチンの併用効果解析。
- (6) 多剤耐性結核に対するDNAワクチンの臨床応用に必要な試験デザインの骨子(案)作成。
- (7) 多剤耐性結核の迅速診断・迅速隔離法の普及と自動化。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 外国人由来の特定結核菌株が蔓延。輸入感染症蔓延対策により厚生行政に貢献。
- (2) 東アジア諸国の結核菌の遺伝的背景が異なり、結核菌が由来した国の同定を可能とした。各国結核菌の SNP 解析系統情報と VNTR 解析を総合したデータベース構築による行政施策への貢献。
- (3) HIV 合併結核の治療ガイドラインの作成と結核で HIV 陽性者早期発見による行政施策への貢献。
- (4) HIV と結核に関わる部門の連携と協調。入院治療施設の選定。バイオマーカーの開発。
- (5) 新規化学療法剤・新規ワクチン開発に関するガイドライン策定の資料貢献。

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(岡田全司)**

- (1) Okada M(1 番目/17 人中), Nakajima T(3/17), McMurray DN.: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol. ID549281, 2011.
- (2) Pitabut N, Yanai H(3/14), Sakurada S(5/14), Keicho N(12/14), Okada M(13/14), Khusmith S.: Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. Microbiol Immunol. 55(8):565-573, 2011.
- (3) Siddiqi U.R, Okada M(7/9), Hattori T(9/9): Elevated anti-tubercular glycolipid antibody titers in healthy adults as well as in pulmonary TB patients in Thailand. Int. J. of Tuberc and Lung Dis. (in press)
- (4) Okada M(1/23), Nakajima T(3/23), McMurray DN, E.V. Tan, Saunderson P.: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. Human Vaccines. 7: 60-67, 2011
- (5) Okada M(2/22), Nakajima T(3/22): Development of therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using monkey and granulysin transgenic mice models. Human Vaccines. 7: 108-114, 2011
- (6) 喜多洋子、小林信之(10/15)、豊田恵美子(11/15)、下内昭(12/15)、加藤誠也(13/15)、岡田全司(15/15)。本邦における外国人結核に対する調査研究 第 65 回国立病院総合医学会講演抄録集 P.406, 2011.
- (7) K. Tsuyuguchi(1/5), K. Suzuki(3/5), M. Okada(4/5). Risk for development of isoniazid resistance after treatment for latent tuberculosis infection with isoniazid. ATS 国際カンファ, p348, コロラド 2011

研究分担者(永井英明、藤田明)

- (8) 永井英明. HIV 感染症と結核・非結核性抗酸菌症. 日本胸部臨床 70: 469-478,2011.
- (9) Fujita A(1/5). Performance of a Whole-Blood IGRA with Mycobacterium RD1-Specific Antigens among HIV-Infected Persons. Clin Dev Immunol. ID325295, 2011
- (10) 藤田明. 免疫抑制患者の結核発病と予防. HIV/エイズ患者. 日本臨床 69:1433-1437, 2011.
- (11) 阪下健太郎、藤田明 (6/10). ST 合剤減感作療法後に Toxic Epidermal Necrolysis を発症した肺結核合併 AIDS の一例 エイズ学会誌 13: 145-150, 2011.

研究分担者(野内英樹、慶長直人、櫻田紳策、及び研究協力者赤川清子)

- (12) Ridruechai C, Sakurada S(2/9), Yanai H(3/9), Keicho N(9/9): Association between circulating full-length osteopontin and IFN- γ with disease status of tuberculosis. South A J. Trop. Med. P H. 42: 876-889, 2011.
- (13) 櫻田紳策、田中崇裕、慶長直人. 新たな結核バイオマーカー. 化学療法の領域 27: 1479-1487, 2011
- (14) 櫻田紳策、赤川清子、慶長直人. 結核及び HIV 合併結核患者末梢血単球由来マクロファージにおける活性型ビタミンD₃遺伝子の発現についての検討. 第 86 回日本結核病学会、東京、2011.
- (15) Hang NT, Kobayashi N(3/14), Sakurada S(5/14), Keicho N(14/14): Analysis of factors lowering sensitivity of interferon-gamma release assay for tuberculosis. PLoS One 6(8):e23806,2011.
- (16) Tanaka T, Sakurada S(2/14), Kobayashi N(8/14), Keicho N(14/14): Identification of tuberculosis-associated proteins in whole blood supernatant. BMC Infect Dis.11(1):71,2011.
- (17) Hijikata M, Sakurada S(8/12), Keicho N(12/12): Association of IFNGR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among the Vietnamese. Hum Genet,in press.

研究分担者(服部俊夫、小林信之、竹田潔)

- (18) Wang J, Hattori T(12/13): Genotypes and characteristics of clustering and drug-susceptibility of Mycobacterium tuberculosis isolates in Heilongjiang Province, China. J Clin Microbiol. 49:1354-62, 2011
- (19) Shiratori B, Hattori T(9/9). Immunological diagnosis of active and latent TB. Mycobacterium Tuberculosis/ Book 1", Edited by Pere-Joan Cardona.2011 (in press)
- (20) Miyoshi-Akiyama T, Matsumura K, Kobayashi N, Maeda S, Kirikae T. Genome Sequence of Clinical Isolate Mycobacterium tuberculosis NCGM2209. J Bacteriol. 2011;193(23):6792.
- (21) Saiga, H., Shimada, Y. and Takeda, K.: Innate immune effectors in mycobacterial infection. Clin. Dev. Immunol. 2011, 347594 (2011).

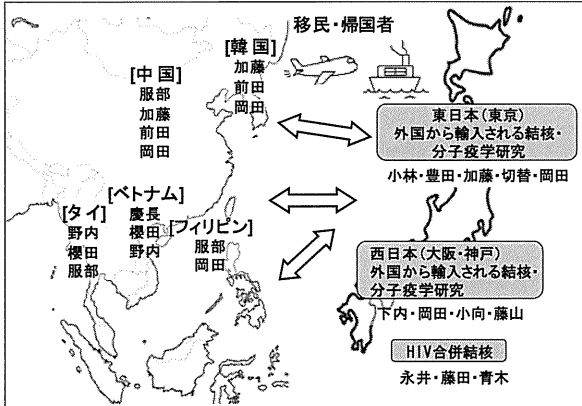
研究分担者(加藤誠也、下内昭、服部俊夫、鈴木克洋、野内英樹、櫻田紳策)は研究代表者の項も参照
研究協力者(中島俊洋、露口一成、豊田恵美子)は研究代表者の項参照

Ⅶ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究

目的

〔日本における外国人結核等の分子疫学、HIV合併結核研究とアジア諸国のネットワーク活用による多剤耐性結核制御〕



期待される効果

1. 結核・多剤耐性結核の日本への流入・蔓延防止
2. 外国人結核・多剤耐性結核の減少・早期発見
3. HIV合併結核の減少
4. 新しい迅速診断・入院法開発
5. 新しい化学療法剤・ワクチン
6. アジア諸国の結核減少
7. 医療費節減
8. 国際貢献

研究方法・日本

研究成果

I. 日本の外国人結核

1. 外国人結核調査票年度別解析2,136例 (2006～2008年全国保健所・病院800施設) 多剤耐性結核は3.8%と高頻度。外国人結核患者数は年々増加。中国、フィリピン出身者が年々増加傾向。東京都、愛知県で増加。愛知県企業への移民増加示唆。(岡田)
2. 分子疫学研究(小林、下内、切替) 外国人結核菌株のRFLP解析から、86株のうち29%は相同性70%以上のクラスターIを、5株はクラスターIIを形成。クラスターIは中国、韓国出身者が多い。外国人結核患者の間で感染の可能性。

Ⅲ. 日本・中国・韓国・台湾 分子疫学研究

1. VNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”、中国は“蔓延型”で、韓国はRD181陽性で、日、中、韓、台の結核菌は各々区分可能な発見。(加藤・前田)
2. シークエンサー 全ゲノム比較で北京型と非北京型を型別できるSNP型別システム開発中。非北京型、北京型(蔓延型)、北京型(祖先型)の3つに分類可の発見。
3. SNPとVNTR法でアジア各国由来結核菌を区分・分類できる方法解析中。

V. 新しい迅速診断の開発・新ワクチン・化学療法剤の開発

1. rpoBの変異を用いて、多剤耐性結核患者の迅速隔離方法を構築。2施設に普及。(鈴木、岡田)
2. 多剤耐性結核に対する初めての治療ワクチンを開発(サルで)(岡田)。INHと結核治療相乗効果。皮下投与最適。新薬カプラザマイシンとも相乗効果。
3. BCGよりも1万倍強力な結核予防ワクチン。カニクイザルで100%生存率。HVJ-Eの治験用前臨床試験データを取得ほぼ完了(毒性・安全性・安定性試験)。
4. Granulysinワクチンは結核治療効果(岡田)。SLPIと相乗効果(竹田)。

Ⅱ. HIV合併結核

1. HIV合併結核症例の解析。2007～2009年結核12,682例中HIV合併結核0.4%。このうちHIV合併多剤耐性結核5.8%。CD4数低下、粟粒結核や死亡例。HIV合併多剤耐性結核は治療に難渋。(永井)
2. 全国のHIV合併の結核患者と多剤耐性結核の症例数調査。全国保健所、結核病院、HIV診療拠点病院に一次アンケート調査。現在集計解析中。(藤田)
3. HIV合併結核129例(国際医療セ)男性91%、平均発症年齢39、外国籍24%、平均CD4数165、多剤耐性結核2.0%。(青木)

Ⅳ. アジア諸国

1. タイでのHIV合併結核493名中活動性結核15.6%存在(野内)
2. HIV合併結核バイオマーカーとしてgranulysin有望(タイ 櫻田)
3. ベトナムINH代謝NAT2遅延型は多剤耐性結核で少ない(慶長)
4. 中国 ハルビン市では治療経験群の薬剤耐性結核80%。北京型結核菌膜蛋白Rv0679の新診断法開発(服部)

1. 海外から輸入される多剤耐性結核(日本の外国人結核分子疫学解析) 岡田、小林、下内、豊田、加藤、竹田、切替、前田
2. HIV合併結核の把握 永井、藤田、青木
3. 日本・中国・韓国・台湾結核菌分子疫学解析 加藤、前田
4. アジア諸国の多剤耐性結核・HIV合併結核対策研究 岡田、加藤、服部、野内、慶長、櫻田
5. 新しい多剤耐性結核迅速診断入院法と新しい化学療法・多剤耐性結核治療ワクチン 岡田、鈴木、露口、竹田

ワクチン	マウス	モルモット	カニクイザル	ヒト
HVJエンベロープ/HSP65 + IL-12 DNA	BCGより1万倍強力な予防ワクチン効果	効果	効果	計画中
	結核治療ワクチン効果	計画	効果	計画中
	強力な多剤耐性結核・XDR-TB治療効果	計画	計画	

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1973年4月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程入学(指導山村雄一元教授、岸本忠三前教授)
- 1977年3月 大阪大学大学院医学研究科(第三内科学)博士課程修了 医博
- 1978年7月 アメリカ合衆国、University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Basic Immunology Program, Research Fellow (Christopher S. Henney 教授、Steven Gillis 助教授)
- 1992年9月 大阪大学医学部内科学第三講座・学内講師
- 1993年1月 九州大学生体防御医学研究所 臨床遺伝学部門助教授
- 1998年5月 財団法人結核予防会大阪府支部大阪病院副院長
- 1998年10月 国立療養所近畿中央病院 臨床研究部部長
- 2005年4月 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター 研究センター長
(2006年4月～現在) 大阪大学大学院(医学研究科)連携大学院 招へい教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学時

大阪大学: 岸本忠三(元総長)・山村雄一(元総長)・審良静男・平野俊夫教授、東京大学: 吉田進昭教授

九州大学時

ハーバード大: R.C.Mulligan 教授、NIH: S.A.Rosenberg 博士・G.J.Nabel 教授、ノース・カロライナ大: O. Smithies 教授、Corixa 研: S.Gillis 所長、ミュンヘン工科大: G. Gansbacher 教授、東京大: 齊藤泉教授・岩倉洋一郎教授、大阪大: 岸本忠三元総長・辻本賀英教授、九州大: 秋吉毅教授・森正樹教授、実中研: 野村達次所長、中外研: 大杉義征所長

近畿中央胸部疾患センター時

(結核)長崎大: 野内英樹・山田毅教授、東北大: 服部俊夫教授、レオナルド・ウッド研究所: E.Tan 部長・R.Gelber 所長、P.Saunderson 所長、中国: H. Ling 教授、Corixa 研: S.Reed 副所長、マヒドン大: S.Khusmith 副学長、Texas 大: D. N. McMurray 教授、ハーバード大: R.C.Mulligan 教授・J-S Lee 博士・S.M.Behar 講師、結核予防会: 螺良英郎院長、大阪大: 金田安史・審良静男・高鳥毛敏雄・竹田潔教授、金沢大: 吉田栄人教授、浜松医大: 小出幸夫教授、大塚製薬: 松本真所長、結核研究所: 加藤誠也副所長・下内昭副所長・石川信克所長・森亨名誉所長、国際医療研究センター: 小林信之医長、慶長直人部長、切替照雄部長

(SARS)大阪公衛研: 奥野良信部長、香港大: J.S.M.Peiris 教授、国立感染研: 田代真人センター長、山本直樹センター長

・主な研究課題

- (1) 「輸入感染症としての多剤耐性結核の対策・制御に関する研究」(平 20-22)厚労科研(研究代表者)
- (2) 「アジア地域との研究ネットワークの活用による多剤耐性結核の制御」(平 17-19)厚労科研(主任研究者)
- (3) 「結核菌症の病態解明に基づく新たな治療法等の開発に関する研究」厚労科研(平 14-16)(主任研究者)
BCGに代わる新しい結核ワクチンの開発研究。新しい結核感染特異的診断法開発。
- (4) 「抗結核キラーT と rBCG-DNA-ワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法」(平 11-13)厚労科研(主任研究者)
- (5) 「SARS ウイルスに対する DNA ワクチンの開発」科学技術新興調整(分担研究)、文部科研・特定領域(主任研究者)(平 15-17)
- (6) 「サイトカイン遺伝子導入と遺伝子欠損モデルを用いたヒト癌・遺伝子治療の国際調査研究」平 8～9年度 文部科研・国際学術研究—がん特別調査研究。(主任研究者)
「サイトカイン遺伝子導入・欠損と SCID マウスを用いた抗腫瘍効果」平 6-8年 文部科研・重点領域がん重点「がん治療」計画研究、平 3～5年重点領域「バイオサイエンスの進展に基づくがんの重点研究」(バイオがん)。(主任研究者)
「IL-6による抗腫瘍活性及び IL-6と異なるキラーT分化因子(ヒトT細胞ハイブリドーマ由来)の遺伝

子クローニング」昭60年～平2年度 文部科研「がん」特別研究(主任研究者)

- (7) キラーT細胞分化因子の解明(世界に先駆けて発見)。CD4+ヘルパーT細胞からキラーT細胞分化因子が産生され直接CD8+キラーT細胞に働くことを世界に先駆けて明らかにした。(J.Immunol 1979, 1980, 1981, 1982)
- (8) 「腫瘍免疫に関するヒトT細胞ハイブリドーマ由来キラーT細胞分化因子の解析」(昭58～59)文部科研「がん」特別研究(主任研究者)
- (9) 種々のサイトカイン(B細胞増殖因子、B細胞分化因子、キラーT分化因子IL-2)をそれぞれ産生するヒトT細胞ハイブリドーマの確立(世界で最初)。これらの分子は異なることを明らかにした。B細胞分化因子(後にIL-6と命名)を最初に発見。IL-6は強力なキラーT分化因子の発見(Okada et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 1981, J.Exp.Med. 1983, J.I. 1981, 1982, 1986, 1988)。ヒト生体免疫解析モデルSCID-PBL/huの最初の確立。(Cancer Res. 1997)

・これまでの研究実績

- (1) **Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, McMurray DN, Sakatani M.: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. Clin Dev Immunol.2011;549281**
- (2) **Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Uchiyama Y, Mihara M, Inoue Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, Sakatani M.: Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. Clin Dev Immunol. 2011;2011: 404929.**
- (3) **Pitabut N, Mahasirimongkol S, Yanai H, Ridruechai C, Sakurada S, Dhepakson P, Kantipong P, Piyaworawong S, Moolphate S, Hansudewechakul C, Yamada N, Keicho N, Okada M, Khusmith S.: Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis. Microbiol Immunol. 55(8):565-573, 2011.**
- (4) **Siddiqi UR, Punpunich W, Chuchottaworn C, Jindaku S, Ashino Y, Saitoh H, Okada M, Chotpittayasunondh T, Hattori T.: Elevated anti-tubercular glycolipid antibody titers in healthy adults as well as in pulmonary TB patients in Thailand. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. (in press)**
- (5) **Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, E.V. Tan, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M: Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. Human Vaccines. 7: 60-67, 2011**
- (6) **Kita Y, Okada M, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Takamori Y, McMurray DN, E.C.Dela Cruz, Tan EV, R.M.Abalos, J.A.Burgos, Saunderson P, Sakatani M.: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using monkey and granulysin transgenic mice models. Human Vaccines. 7: 108-114, 2011**
- (7) **喜多洋子、金丸典子、岸上知恵、橋元里実、高見泰子、仲谷均、西松志保、名倉香織、林清二、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之、岡田全司。本邦における外国人結核に対する調査研究 第65回国立病院総合医学会講演抄録集 P.406, 2011.**
- (8) **Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Kaneda Y, Saunderson P, Tan E.V., N.McMurray D.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine against Tuberculosis Using the Cynomolgus Monkey Model and Mouse Model. Procedia in Vaccinology. (in press)**
- (9) **岡田全司、金丸典子、喜多洋子、林清二、小林信之、切替照雄、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之、小向潤。本邦における外国人結核に対する調査研究。結核 86 巻 3 号 Page331(2011.03)**
- (10) **Hoshino H, Ohmori M, Okada M. Trends in tuberculosis infection among foreigners in Japan according to work status. Kekkaku. 85(9):697-702, 2010.**
- (11) **Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Comparison**