

- of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay. *J Infect Chemother.* 16(5):360-3, 2010.
- (12)Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M. Detection of molecular epidemiology of Mycobacterium gordonae isolates. *Kekkaku.* 85(7):609-14, 2010.
- (13)Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Nakajima T, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Matsumoto M, P Saunderson, E V.Tan, Dela Cruz E.C., D McMurray, Sakatani M.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Models. *Procedia in Vaccinology.* Vol.2. Issue1:34-39, 2010.
- (14)Okada M, Kita Y. Tuberculosis vaccine development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Human Vaccines.* 6(4):297-308, 2010.
- (15)Okada M, Kita Y. Anti-tuberculosis immunity by cytotoxic T cells granulysin and the development of novel vaccines (HSP-65 DNA+IL-12 DNA). *Kekkaku.* 2010;85(6):531-8.
- (16)Okada M. Immunity against Mycobacterium tuberculosis (introduction). *Kekkaku.* 85(6):501-8, 2010.
- (17)Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray D.N, Dela Cruz E.C, Tan E.V, Abalos R.M, Burgos J.A, Saunderson P, Sakatani M.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against Tuberculosis. *Vaccine.* 27:3267-3270,2009.
- (18)Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K. Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J.Infect. Dis.* 199:1707-1715,2009.
- (19)Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the INNO-LiPA Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, *Kekkaku* 84: 15-21, 2009
- (20)Kannan-Hayashi Y, Okamura K, Hattori S, Uwamura M, Higuchi E, Terayama H, Moriyama M, Mukamoto M, Okada M, Ohsugi Y and Nakamura Y.: Neuritogenic effects of T cell-derived IL-3 on mouse splenic sympathetic neurons. *J. Immunol.* 2008; 180(6): 4227-34.
- (21)Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. *Kekkaku.* 83:577-583.2008
- (22)Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Fukamizu R, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Matsumoto M, McMurray D.N., Dela Cruz E.C., Tan E.V., Abalos R.M., Burgos J.A., Gelber R, Sakatani M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine.* 2007;25(16):2990-3
- (23)Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N.: Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(7):808-13.
- (24)Okada M, Okuno Y, Hashimoto S, Kita Y, Kanamaru N, Nishida Y, Tsunai Y, Inoue R, Nakatani H, Fukamizu R, Namie Y, Yamada J, Takao K, Asai R, Asaki R, Kase T, Takemoto Y, Yoshida S, Peiris JSM, Chen P-J, Yamamoto N, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine.* 2007;25(16):3038-40.
- (25)Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M.: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. *Kekkaku.* 2007;82(6):531-8.
- (26)Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Okada M, Sakatani M.:Molecular epidemiological analysis of Mycobacterium kansasii isolates. *Kekkaku.* 2007;82(2):103-10.
- (27)Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Kanamaru N, Muraki Y, Hashimoto S, Inoue Y,

- Sakatani M, Kobayashi E, Kaneda Y, Okada M.: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. *Vaccine*. 2006;24 1191-1204
- (28) Nakano H, Nagata T, Suda T, Tanaka T, Aoshi T, Uchijima M, Chida K, Nakamura H, Okada M, Koide Y.: Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. *Vaccine*. 2006;24(12):2110-9
- (29) Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Izumiya M, Yoshida S, Matsumoto M, Kase T, Peiris M, DeMello D, Chen P.J, Yamamoto Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M.: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006; 581: 561-566
- (30) Watanabe Y, LePage S, Elliott M, Secrist H, Tanaka T, Kawahara M, Matsumura A, Hosoe S, Ogawara M, Okada M, Repasky B, Sleath P, Wang T, Henderson R.: Characterization of preexisting humoral immunity specific for two cancer-testis antigens overexpressed at the mRNA level in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunity*. 2006; 13: 3.
- (31) Tsuyuguchi K, Yoshida S, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis. *Kekkaku*. 2006;81:80-81.
- (32) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Detection of rpoB mutations in rifampicin-resistant Mycobacterium kansasii. *Kekkaku*. 2006;81(7) 475-9.
- (33) Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y, Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. : Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 2005; 23: 2132-5.
- (34) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;70(1):59-64
- (35) Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim YH, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M, Koide Y.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for antigen 85 complex and MPB/MPT51. *Infect Immun*. 2004;72(4):2014-21.
- (36) Yoshida S, Kondoh D, Arai E, Matsuoka H, Seki C, Tanaka T, Okada M, Ishii A.: Baculovirus virions displaying Plasmodium berghei circumsporozoite protein protect mice against malaria sporozoite infection. *Virology* 2003, 316(1): 161-70.
- (37) Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C, Fanger GR, Okada M, Inoue Y, Persing DH, Reed SG.: L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 88(6):887-94.
- (38) Watanabe K, Ryll R, Fujiwara N, Hasunuma R, Kumazawa Y, Okada M, Yano I : Mycobacterial cord factor, but not sulfo lipid, causes depletion of NKT cells and upregulation of CD1d1 on murine macrophages. *Microbiol. Pathogenesis* 3: 611-619 2001
- (39) Iwasaki T, Nakashima M, Watanabe T, Yamamoto S, Inoue Y, Yamanaka H, Matsumura A, Iuchi K, Mori T, Okada M: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. *Int. J. Cancer* 89 : 488-493, 2000
- (40) Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, Nomura T, Sugimachi K, Kishimoto T, Suzuki T, Okada M: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Research* 57: 1335-1343, 1997
- (41) Ezaki I, Okada M, Yoshikawa Y, Fujikawa Y, Hashimoto M, Otuka M, Nomura T, Yamamoto K, Watanabe T, Shingu M, Nobunaga M.: Human monoclonal rheumatoid factors augment arthritis in

- mice by the activation of T cells. Clin. Exp. Immunol. 104: 474-482, 1996
- (42) Okada M, Kishimoto T : The potential application and limitations of cytokine/growth factor manipulation in cancer therapy. In "Cell Proliferation in Cancer : Regulatory Mechanisms of Neoplastic Cell Growth" (Ed.) Puztai L, Lewis C and Yap E, pp218-244, Oxford University Press, Oxford, 1996
- (43) Shirasaka T, Kawase I, Okada M, Kitahara M, Ikeda T, Hosoe S, Komuta K, Yokota S, Masuno T and Kishimoto S : Augmentative effect of Nocardia rubra cell wall skeleton (N-CWS) on the induction of human lymphokine-activated killer (LAK) cells by the production of LAK helper factor (s). Cancer Immunol. Immunother. 30: 195-204, 1990
- (44) Kitahara M, Kishimoto S, Hirano T, Kishimoto T and Okada M: The in vivo anti-tumor effect of human recombinant IL-6. Jpn. J. Cancer Res. 81: 1032-8. 1990
- (45) Fukuta K, Sone S, Kitahara M, Okada M, Ogura T.: Enhancement of therapeutic effect of interleukin-2 on spontaneous pulmonary metastases of Lewis lung carcinoma by killer helper factor (KHF) associated with increased induction of killer activity. Jpn. J. Cancer Res. 80: 562-569, 1989
- (46) Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T: IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. J. Immunol. 141: 1543-9. 1988
- (47) Okada M, Yoshimura N, Ichimori Y, Kishimoto S, Nakai S, Nishino N, Kishimoto T: Immunological and molecular characterizations of T cell-derived T cell activating factor. J. Immunol. 136: 1288-1294, 1986
- (48) Kishimoto T, Yoshizaki K, Kimoto M, Okada M, Kuritani T, Kikutani H, Shimizu K, Nakagawa T, Nakagawa N, Miki Y, Kishi H, Fukunaga K, Yoshikubo T, Taga T: B cell growth and differentiation factors. Immunol. Rev. 78: 97-118, 1984
- (49) Kishimoto T, Yoshizaki K, Okada M, Kuritani T, Kikutani H, Shimizu K, Nakagawa T, Nakagawa N, Miki Y, Kishi H, Fukunaga K, Taga T : Growth and differentiation factors and activation on human B cells. Lymphokines 10: 15-28, 1985
- (50) Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, Hara H, Shimizu K, Yoshida N, Yoshizaki K, Kishimoto S, Yamamura Y, Kishimoto T: B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas; two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. J. Exp. Med. 157: 583-589, 1983
- (51) Kaieda T, Okada M, Yoshimura N, Kishimoto S, Yamamura Y, Kishimoto T: A human helper T cell clone secreting both killer helper factor (s) and T cell replacing factor (s). J. Immunol. 129: 46-51, 1982
- (52) Kishimoto T, Okada M, Kaieda T, Yoshimura N : Immunoregulatory molecules (Lymphokines) secreted from human monoclonal T cell lines. In "Self-Defense Mechanisms" (Ed.) Mizuno Z, Cohn A, Takeya K and Ishida N, pp.137-151, Elsevier North Holland, New York, 1982
- (53) Kishimoto T, Suemura M, Sugimura K, Okada M, Nakanishi K, Yamamura Y : Characterizations of T cell-derived Immunoregulatory molecules from murine or human T hybridomas. Lymphokines 5: 129-160, 1981
- (54) Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, Yamamura Y, Kishimoto T: Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting Immunoregulatory molecules. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 78: 7717-7722, 1981
- (55) Kern DE, Gillis S, Okada M, Henney CS : The role of Interleukin-2 (IL-2) in the differentiation of cytotoxic T cells ; The effect of monoclonal anti-IL-2 antibody and absorption with IL-2 dependent T cell lines. J. Immunol. 127: 1323-1328, 1981
- (56) Okada M, Stanton TH, Kupperts RC, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells in vitro. IV. Interleukin-2 production in primary mixed lymphocyte cultures involves cooperation between Qa-1⁺ and Qa-1⁻ "helper" T cells. J. Immunol. 126: 1635-1639, 1981
- (57) Okada M, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells in vitro, III. The role of helper T cells and their product in the differentiation of cytotoxic cells from "memory" cell populations. J. Immunol 125: 850-857, 1980
- (58) Okada M, Henney CS : The differentiation of cytotoxic T cells in vitro, II. Amplifying factor(s) produced in primary mixed lymphocyte cultures against K/D stimuli require the presence of

Lyt2+cells but not Lyt1+cells. J. Immunol. 125: 300-307, 1980

- (59)Klimpel GR, Okada M, Henney CS : Inhibition of in vitro cytotoxic responses by BCG-induced macrophage-like suppressor cells II. Suppression occurs at the level of a "helper" T cell. J. Immunol. 123: 350-356, 1979
- (60)Okada M, Klimpel GR, Kuppers RC, Henney CS: The differentiation of cytotoxic T cells in vitro. I. Amplifying factor (s) in the primary response is Lyt 1+ cell dependent. J. Immunol. 122: 2527-2535, 1979
- (61)Okada M, Kishimoto T, Igarashi T, Teranishi T, Yamamura Y: LPS- or 8-Bromo-cyclic AMP-induced production of T-cell activating factor (s) in macrophage tumor cell line J774.1. J. Immunol. 120: 1097-1101, 1978
- (62)Igarashi T, Okada M, Azuma I, Yamamura Y: Adjuvant activity of synthetic N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine and related compounds on cell-mediated cytotoxicity in syngeneic mice. Cell. Immunol.34: 270-278, 1977
- (63)Igarashi T, Okada M, Kishimoto T, Yamamura Y : In vitro induction of polyclonal killer T cells with 2-mercapto-ethanol and the essential role of macrophages in this process. J. Immunol. 118: 1697-1703, 1977

〔知的財産権の取得及び申請状況〕

- (1) 岡田全司、大杉義征等、「キラーT 細胞の誘導抑制剤」、出願番号:PCT-JP2006/322726、2006 年 11 月 15 日
- (2) 岡田全司等、特許番号:特願 2005-280379、提出日:2005 年 9 月 27 日、発明の名称:DNA ワクチン組成物
- (3) 岡田全司、高森靖、安井正文、「感染症治療剤 15K granulysin」WO 03/070268 A1、2002 年。2008 年特許取得。特許 4149713 号
- (4) 岡田全司、五十嵐雅之、高橋良昭、「CPZEN-45。抗 XDR-TB 薬、抗 MDR-TB 薬、及び併用抗結核薬」、出願番号:PCT2010-038874、2010 年 4 月 8 日

〔研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)〕

- (1) 2004 年 WHO STOP TB Vaccine Meeting において Member として、新しい結核ワクチンおよび新しい結核特異的診断法(QFT)の世界各国での取り組みの推進の提言を共同で WHO に対して行った。2004 年 WHO STOP TB Partnership に選出される。
- (2) 2009 年 WHO WGND(Working Group on New TB Drugs)メンバーに選出される。2ヶ月に1回国際電話会議等を通じ世界に新しい結核治療法、結核治療剤について提言。特に2009年8月5日WHO WGND 国際電話会議で新しい結核治療ワクチンの前臨床試験結果に基づき臨床応用について提言。
- (3) 平成 16 年度厚生労働省労働科学研究費「結核菌症の病態解明に基づく治療法等の開発に関する研究」において、スーパー・スプレッター多剤耐性結核菌の発見は厚生行政の多剤耐性結核患者の個室化を反映させた。
- (4) 岡田全司、小林信之、豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之。:調査票(外国人結核及び入国者結核)作成。(2009 年 5 月 28 日)
- (5) WHO WGND Annual Meeting (2010 年 11 月 12 日 Berlin)で新しい結核化学療法剤と新結核治療ワクチンの併用治療法開発について提言。

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：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
 課題番号：H23-新興-一般-003
 予定期間：H23年度からH25年度まで
 研究代表者：押谷 仁
 所属研究機関：東北大学
 所属部局：大学院医学系研究科
 職名：教授
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 16,407,000円(うち間接経費 2,632,000円)

I. 研究の意義

- (1) 新型インフルエンザが発生した際の社会的な影響は非常に大きく、健康危機管理として重要な課題である。
- (2) 新型インフルエンザ対策では薬物的対応とともに学校等の休業措置・水際対策・手洗いなどの個人防御を含む公衆衛生対策も重要な対策として考えられているが、その有効性に関して科学的根拠をさらに集める必要がある。
- (3) 大規模な学校における休業措置が継続的に実施されたこと、一般住民における積極的な手洗いやマスクの使用など我が国独自の対策がとられており、この評価が必要である。
- (4) 新型インフルエンザ発生時の有効な検疫のあり方については一定の見解が無い。
- (5) 新型インフルエンザ発生の可能性のある途上国の国内サーベイランス能力、検疫の状況についての知見は少ない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) インフルエンザ(H1N1)2009の際の公衆衛生対策に関する知見を集めることにより、新型インフルエンザ発生時における公衆衛生対策の有効性を整理する。
- (2) 公衆衛生対策を実施する際にウイルスの病原性や人口における感染伝播力などを考慮して柔軟に対応するための被害想定の手法について提言を行う。
- (3) インフルエンザに対する公衆衛生対策の有効性および実効性に関してまとめることで、将来の新型インフルエンザ発生時における公衆衛生対策の在り方について提言をまとめる。
- (4) 新型インフルエンザ発生時の国内外の有効な検疫についての知見が得られる。
- (5) 新型インフルエンザ発生の可能性のある途上国の国内サーベイランス能力、検疫の状況についての知見が得られる。

III. 1年間の研究成果

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

・研究代表者

- (1) インフルエンザの感染経路に関する文献調査を実施して、その内容をまとめた
- (2) パンデミック (H1N1) 2009 における学校の休業措置の効果に関する文献調査を実施して、その内容をまとめた。
- (3) 各国における新型インフルエンザの行動計画における公衆衛生対応の比較を実施して、その内容をまとめた。
- (4) 新型インフルエンザ対策に関する知見を集めてウェブによる情報発信および共有を行っている。

・研究分担者(砂川富正)

- (1) 2009 年のパンデミックインフルエンザ (H1N1) 発生時の国内外の検疫対応および有効性に関する知見を収集し、厚生労働省に資料として提出した。
- (2) インドネシアにおいて H5N1 などがヒト-ヒト感染を起こした場合の国内検出体制、同国の検疫体制について知見を収集している (渡航は 1 月の予定)。

・研究分担者(斉藤玲子)

- (1) 平成 22 年度に、諫早市の医師会には 12, 000 人のインフルエンザ患者の登録があった。流行のピークは平成 23 年第 3 週であった。A 型の流行が 12-3 月に、B 型の流行が 3-5 月にみられた。最も罹患が多かったのが 19-64 才の成人で、次に多かったのが小学生であった。A 型インフルエンザで経時的に成年と未成年の患者数の比をとったところ、流行の立ち上がりには未成年の罹患が多く、徐々に成人の罹患の割合が増え、地域の流行の開始には子供における患者の増加が最初にあり、その後成人に伝播して流行ピークを形成していると考えられた。GIS を用いた解析では、市の中心部の小学校のピークが最も早く、周辺部が遅いパターンを示し、流行が中心から郊外へ移っていく様子が観察された。

・研究分担者(和田耕治)

- (1) インフルエンザ (H1N1) 2009 の家族内感染の要因に関する研究を行い、家族内感染のリスク因子を明らかにした。
- (2) インフルエンザ (H1N1) 2009 発生後の手洗い、マスクの着用など个人防护に関する論文のレビューを行った。

・研究分担者(神垣太郎)

- (1) パンデミック (H1N1) 2009 における学校の休業措置の効果に関する文献調査を実施して、その内容をまとめた。
- (2) 広島市におけるパンデミック (H1N1) 2009 時の学校の休業措置の効果に関する疫学研究を実施している。
- (3) 広島市および奈良市における 2010/11 年シーズンの小中学校でのインフルエンザ流行の疫学像について解析を行っている。

IV. 平成 24~25 年度の課題

- (1) インフルエンザ (H1N1) 2009 を中心とした新型インフルエンザに対する公衆衛生対策の文献調査および情報発信。

- (2) 季節性インフルエンザを対象とした公衆衛生対策のフィールド研究。
- (3) 地域における公衆衛生対策の実施に向けた問題点の検討。
- (4) パンデミック発生時の被害想定に向けたシナリオ分析。
- (5) 家族内での感染予防を通して個人に必要な公衆衛生対策の検討を行う。
- (6) 次期パンデミックに向けた各国の検疫体制準備状況、およびその根拠となる知見を収集する。
- (7) インドネシアにおいて検討されている新型インフルエンザ発生時の具体的な公衆衛生対応施策について検討し、その実現性や課題などをエビデンスと共に整理する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 厚生労働省の委員会などにおける新型インフルエンザ対策の資料となる可能性がある。
- (2) 新型インフルエンザに関するガイドライン改定のための議論の資料として用いることができる。
- (3) 今後のインフルエンザパンデミック時の有効な検疫のあり方について厚生労働省に提言する。
- (4) H5N1 流行国であるインドネシアの国内体制を踏まえた、わが国の情報収集や公衆衛生対応体制についての提言を行う。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Hirotsu N, Wada K, Oshitani H, Risk factors of household transmission of pandemic (H1N1) 2009 among patients treated with antivirals: a prospective study at a primary clinic in Japan (under review)

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

目的: 新型インフルエンザに対する公衆衛生対策の評価と提言

平成23年度(研究1年目): これまでの知見のまとめとフィールド研究計画

- ・ パンデミック(H1N1)2009における対策(学校閉鎖、個人防御、ワクチン、水際対策、感染伝播)に対する国内外の文献調査の実施
- ・ 被害想定に向けたシナリオ分析
- ・ 季節性インフルエンザに対するフィールド研究の設置

秋田県大館市など(東北大)

長崎県諫早市(新潟大)

神奈川県川崎市(北里大)

- ・ 情報発信用ウェブサイトの構築

平成24年度(研究2年目): 研究課題の継続およびインフルエンザ対策の地域における公衆衛生対策の実施に向けた課題点の整理

平成25年度(研究3年目): 研究結果の総括と提言のまとめ

●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

国立仙台病院(現、仙台医療センター)臨床研究部ウイルスセンター
新潟大学大学院医学系研究科
世界保健機関 西太平洋事務局

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

沼崎義夫:国立大学仙台病院(現、仙台医療センター)臨床研究部ウイルスセンター
鈴木 宏:新潟大学医学部公衆衛生
Dr. Fransis Kasolo: ザンビア大学医学部
Dr. Remigio Olveda: フィリピン国立熱帯医学研究所
Prof. Pagbajabyn Nymadawa: モンゴル国立インフルエンザセンター

・主な研究課題

発展途上国における新興・再興感染症のフィールドリサーチ
インフルエンザなどの急性ウイルス性呼吸器感染症の疫学
新型インフルエンザ対策

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

【論文】

平成23年度

1. Isidore K, Kamigaki T, Oshitani H. Infectious diseases following natural disasters: Prevention and Control Measures. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 in press.
2. Nishiura H, Oshitani H. Household transmission of influenza (H1N1-2009) in Japan: age-specificity and reduction of household transmission risk by zanamivir treatment. J Int Med Res. 2011;39(2):619-28.
3. Tadatsugu Imamura, Naoko Fuji, Akira Suzuki, Raita Tamaki, Mariko Saito, Rapunzel Aniceto, Hazel Galang, Lydia Sombrero, Soccoro Lupisan, and Hitoshi Oshitani. Enterovirus 68 among Children with Severe Acute Respiratory Infection, the Philippines. Emerging Infectious Diseases. 2011 Aug; 17(8):1430-5.
4. Furuse Y, Oshitani H. Evolution of the Influenza A Virus Untranslated Regions. Infect

Genet Evol. 2011 Jul;11(5):1150-4.

5. Nukiwa N, Burmaa A, Kamigaki T, Darmaa B, Od J, Od I, Gantsooj B, Enkhbaatar L, Oshitani H, P Nymadawa. Evaluating influenza disease burden during the 2008-2009 and 2009-2010 influenza seasons in Mongolia. *Western Pacific Surveillance and Response*. 2011 Apr to Jun; 2(1):16-22.
6. Nishiura H, Oshitani H. Effects of Vaccination against Pandemic (H1N1) 2009 among Japanese Children. *Emerg Infect Dis*. 2011 Apr; 17(4):746-7.

平成 22 年度

7. Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Mpolya EA, Khandaker I, Oshitani H. Viruses That Cross Borders: Factors Responsible for Global Dissemination of Viral Infections. *Intervirology*. 2011 Jan;54(5):246-52.
8. Yusuke Sayama, Yuki Eshita, Takuya Yamao, Miho Nishimura, Tomomitsu Satho, Raweewan Srisawat, Narumon Komalamisra, Yupha Rongsriyam, Kouji Sakai, Shuetsu Fukushi, Masayuki Saijo, Hitoshi Oshitani, Ichiro Kurane, Shigeru Morikawa, Tetsuya Mizutani. Prevalence of Phasi Charoen Virus in Female Mosquitoes. *Journal of Parasitology and Vector Biology*. 2011 Jan; 3(1):19-21.
9. Nukiwa N, Suzuki A, Furuse Y, Shimabukuro K, Odagiri T, Khandaker I, Oshitani H. Simplified screening method for detecting oseltamivir resistant pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus by a RT-PCR-restriction fragment length polymorphism assay. *J Virol Methods*. 2010 Dec; 170(1-2):165-169.
10. 貫和奈央, 神垣太郎, 橋本亜希子, 河村真人, 玉記雷太, 押谷仁 2008~2009シーズンの庄内地域におけるインフルエンザ外来患者からみた医療施設への負荷の検討. *新型インフルエンザ A(H1N1) を視野に入れて. 感染症学雑誌* 2010 Nov; 84(1):52-58.
11. Oshitani H. Influenza surveillance and control in the Western Pacific Region. *Western Pacific Surveillance and Response*. 2010 Oct to Dec; 1(1).
12. Nukiwa N, Kamigaki T, Oshitani H. Fatal cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza despite their early antiviral treatment in Japan. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15; 51(8):993-4.
13. Furuse Y, Odagiri T, Okada T, Khandaker I, Shimabukuro K, Sawayama R, Suzuki A, Oshitani H. Differentiation of human influenza A viruses including the pandemic subtype H1N1/2009 by conventional multiplex PCR. *J Virol Methods*. 2010 Sep; 168(1-2):94-7.
14. Furuse Y, Shimabukuro K, Odagiri T, Sawayama R, Okada T, Khandaker I, Suzuki A, Oshitani H. Comparison of selection pressures on the HA gene of pandemic (2009) and seasonal human and swine influenza A H1 subtype viruses. *Virology*. 2010 Sep 30; 405(2):314-21.
15. Furuse Y, Oshitani H. Proteomics search of influenza A viruses for adaptive mutations to human hosts. *Expert Rev Proteomics*. 2010 Jun; 7(3):323-6.
16. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Evolutionary analyses on the HA gene of pandemic H1N1/09: early findings. *Bioinformatics*; 2010 Jun; 5(1):7-10.

17. Furuse Y, Suzuki A, Kishi M, Galang HO, Lupisan SP, Olveda RM, Oshitani H. Detection of novel respiratory viruses from influenza-like illness in the Philippines. *J Med Virol*. 2010 May;82(6):1071-4.
18. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Reassortment between swine influenza A viruses increased their adaptation to humans in pandemic H1N1/09. *Infect Genet Evol*. 2010 May; 10(4):569-74.
- 平成 21 年度
19. Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H. Measles outbreaks in displaced populations: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors. *BMC Int Health Hum Rights*. 2010 Mar; 19; 10:5.
20. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries. *Virol J*. 2010 Mar 4;7:52. (qualified as “highly accepted”)
21. Furuse Y, Suzuki A, Kishi M, Nukiwa N, Shimizu M, Sawayama R, Fuji N, Oshitani H. Occurrence of mixed populations of influenza A viruses that can be maintained through transmission in a single host and potential for reassortment. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb; 48(2):369-74.
22. Kamigaki T, Oshitani H. Influenza pandemic preparedness and severity assessment of pandemic (H1N1) 2009 in South-east Asia. *Public Health*. 2010 Jan; 124(1):5-9.
23. 河村真人, 神垣太郎, 貫和奈央, 橋本亜希子, 押谷仁. 長野県佐久地域での 2008/09 シーズンにおける季節性インフルエンザの医療機関受診動向の負荷に関する検討. *感染症学雑誌* 2010 Jan;84(5) : 575-582.
24. Furuse Y, Suzuki A, Shimizu M, Kishi M, Sawayama R, Saito M, Fuji N, Nukiwa N, Oshitani H. Reassortment between amantadine-resistant and -sensitive H1N1 influenza A viruses generated an amantadine-sensitive virus during the 2007-2008 season. *J Infect Dis*. 2009 Dec1; 200(11):1766-73.
25. Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. *PLoS Curr*. 2009 Dec 20:PRN1139.
26. Kamigaki T, Oshitani H. Lancet Conferences: Influenza in the Asia-Pacific. *Expert Rev Vaccines*. 2009 Nov; 8(11):1527-9.
27. Kouadio IK, Koffi AK, Attoh-Toure H, Kamigaki T, Oshitani H. Outbreak of measles and rubella in refugee transit camps. *Epidemiol Infect*. 2009 Nov; 137(11):1593-601.
28. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Large-scale sequence analysis of M gene of influenza A viruses from different species: mechanisms for emergence and spread of amantadine resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct; 53(10):4457-63.
29. Emmanuel A. Mpolya, Furuse Y, Fuji N, Suzuki A, Kamigaki T, Oshitani H. The Pandemic (H1N1)2009 Virus: From an Epidemiologic Triangle Viewpoint. *Journal of Disaster Research*. 2009 Oct; 4(5):356-364.

30. Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H. Strategies for Communicable Diseases Response After Disasters in Developing Countries. *Journal of Disaster Research*. 2009 Oct; 4(5):298-308.
31. Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Oshitani H. Evolution of the M gene of the influenza A virus in different host species: large-scale sequence analysis. *Virology*. 2009 May 29; 6:67.
平成 20 年度
32. Furuse Y, Suzuki A, Kamigaki T, Shimizu M, Fuji N, Oshitani H. Reversion of influenza A (H3N2) virus from amantadine resistant to amantadine sensitive by further reassortment in Japan during the 2006-to-2007 influenza season. *J Clin Microbiol*. 2009 Mar; 47(3):841-4.
- Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun; 14(6):875-80.

【ガイドライン】

1. 神垣太郎, 押谷仁. 新型インフルエンザ流行時における学校閉鎖に関する基本的考え方. 厚生労働省ウェブサイト (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/d1/info0924-01.pdf>) 平成21年9月24日掲載

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 : 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

課題番号 : H23-新興-一般-004

予定期間 : H23 年度から H25 年度まで

研究代表者 : 影山 努

所属研究機関 : 国立感染症研究所

所属部局 : インフルエンザウイルス研究センター

職名 : 室長

年次別研究費(交付決定額) : 1 年目 1,7850,000 円

I. 研究の意義

(1) 新型インフルエンザウイルス(H1pdm)は、ブタインフルエンザウイルスに由来した弱毒性であったが、小児(特に 5-9 歳)では病初期に急速に進行する呼吸傷害の発現率が高く、治療開始が遅れるとウイルス性肺炎により重症化する可能性があった。診断には迅速診断キットが多用されているが、A、B 型以外の亜型を区別する事ができず、また遺伝子検査法に比べ検出感度は低いため、病初期に適切な治療を受けられずに、急速に進行する呼吸傷害を誘発するケースが見受けられた。

(2) 以前に我々が構築したリアルタイム RT-PCR 等の遺伝子検査では、非常に高感度に型・亜型を特異的に検出する事が可能であるが、検査手技が煩雑で診断までに時間がかかり、高価な特殊機器も必要なため、大抵の病院やクリニックなどではすぐに診断ができず、地方衛生研究所やラボ施設を有する病院などの検査設備が整った場所ではしか検査が行えなかった。

(3) 以前に我々が栄研化学と共同開発した Direct RT-LAMP 法による H1pdm および A 型検出キットは、試薬・検体の分注操作にマイクロピペッターを使用するためコンタミネーションのリスクが高く、遺伝子検査に熟練しないと正しく結果を得る事ができない可能性がある。

(4) 迅速診断キットなど POC 検査キットがない病原体については、病原体同定までにかかなりの時間を要し、患者に対して適切な治療を施すまでの時間が長くなる。また、診断に時間がかかって適切な患者への対応が遅くなると、周囲への感染リスクが高まる恐れがある。

:

II. 研究の目的、期待される成果

(1) Direct RT-LAMP 法とソニー株式会社が開発するマルチウェルを搭載したマイクロ流路チップを組み合わせ、バッテリー駆動が可能な卓上型の小型検出機を用いて、迅速診断キット並の簡単な操作で遺伝子検査(同時にインフルエンザウイルス型・亜型識別)のできる検査システムを開発する事を目的とする。

(2) 本システムの感度や特異性の評価、臨床検体を用いて臨床現場におけるインフルエンザウイルスの型・亜型診断システムの有用性について評価を行い、他のウイルス性呼吸器感染症の鑑別診断法にも応用して、最終的には特に小児科で臨床的に実用性の高いウイルス性呼吸器感染症のベットサイド診断による早期診断が可能な遺伝子検査システムの開発を本研究期間の間に行う事を目的

とする。

(3) 非常に簡便で検査精度が高い遺伝子検査法が構築され、より早く診断する事ができれば、患者へ適切な医療をより早く提供する事ができ、同時に院内感染やコミュニティー内での感染拡大防止にも貢献する事が可能となる。

(4) 煩雑な操作なしで検査ができるため、従来の遺伝子検査に必要なスキルが無くても、高感度かつ特異性の高い遺伝子検査が臨床現場で可能となり、また、同時に複数の遺伝子検査も可能になるため、検査や問診にかかる時間や人員を大幅に少なくする事ができ、特に医療崩壊につながる医師等の疲弊を軽減する事ができて、医師不足が深刻な小児科などではその分人的資産の活用ができるようになる。

：

Ⅲ. 1 年間の研究成果

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

・ 研究代表者

(1) Direct RT-LAMP 法の特異性および検出感度の向上を目指し蛍光プローブの導入を試みた。その結果、Type A、Type B、H1pdm、H3 の検出系において、従来のインタカレータ法を用いた Direct RT-LAMP 法と比べて、検出感度および特異性がより優れた検出系の構築に成功した。また、今回改良した蛍光プローブを用いる方法は、従来法に比べ非特異反応がほとんど起きないという事も判明している。この方法により検査における偽陽性反応による誤判定の可能性が少なく、より信頼性の高い遺伝子検査も可能になると考えられた。

：

・ 研究分担者(中内美名、高山郁代、松井清彦、大場邦弘)

(1) 新たに Direct RT-LAMP 法による高感度かつ特異性の高い Type B および H3 検出系の構築を行った。昨シーズンに採取した患者検体より分離した B 型および H3 亜型の最新のインフルエンザウイルスを用い検出感度および特異性について検討を行った結果、我々が構築したリアルタイム RT-PCR 法と比べほぼ同等の検出感度および特異性を有していた。本研究により Direct RT-LAMP 法による Type B および H3 の検出が可能となった。

(2) Direct RT-LAMP 法に最適化した H5 亜型の検出系を用いて、昨シーズン日本の家禽及び野鳥で流行した Clade 2.3.2、およびベトナムで流行した clade 2.3.4 の H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを用いて検出感度および特異性について検討を行った結果、我々が構築したリアルタイム RT-PCR 法と比べ、ほぼ同等の検出感度および特異性を有していた。

(3) 昨シーズンにインフルエンザ様疾患患者より採取した臨床検体を用いて、ウイルス分離を行った。また、臨床検体および分離したウイルスを用いて、Direct RT-LAMP 法による Type A および H1pdm の検出率および検出の特異性を迅速診断キット(A 型/B 型)、リアルタイム RT-PCR 法(Type A/Type B/H1pdm/H3)とで比較した。その結果 Type A および H1pdm の検出は、迅速診断キットとは同等以上、リアルタイム RT-PCR 法とはほぼ同等の感度で検出する事ができた。

(4) 今後は 2011/12 シーズンに採取した臨床検体も用いて、Direct RT-LAMP 法の検証を行う予定である。また、本研究で構築した Type A、Type B、H1pdm、H3 の Direct RT-LAMP 法をマルチプレッ

クスに検出できる様にマイクロ流路チップに載せ、臨床検体および分離したウイルスを用いて検出感度および特異性について検証を行う予定である。

：

IV. 平成 24～25 年度の課題

(1) マイクロ流路チップを用いたインフルエンザウイルスの検出および亜型同定検出キットの臨床現場や地方衛生研究所および検疫所等での使用に向けた実用化への検討を行う。

(2) Direct-LAMP 法による呼吸器感染症ウイルス (RSV、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトコロナウイルス、ライノウイルス等) 検出用マイクロ流路チップを作製し、ウイルスおよび臨床検体を用いて、これら検出系の検出感度や特異性を評価するとともに、本キットの有用性について臨床的評価を行う

(3) 呼吸器感染症ウイルス (RSV、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトコロナウイルス、ライノウイルス等) 検出用マイクロ流路チップを作製し、ウイルスおよび臨床検体を用いて、これら検出系の検出感度や特異性を評価するとともに、本キットの有用性について臨床的評価を行い、地方衛生研究所や検疫所等に技術移転し、呼吸器感染症の鑑別診断法について検討を行う。

：

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 迅速かつ高感度な遺伝子診断が全国の病院やクリニックで利用可能になれば、臨床現場でリアルタイムに感染症サーベイランスを行う事も可能になる。

(2) 新興・再興感染症が発生した場合にいち早くキット化する事で、臨床現場における検査が可能となるため、地方衛生研究所あるいは感染研が行う予定の確認検査も不要になる可能性があり、新興・再興感染症対策のための有用なツールとなる事が期待される。

(3) 感染症の診断検査がより高感度かつ迅速になり、検疫所における輸入感染症対策のためのツールになる事が期待される。

(4) 検査精度が高いため医師等の感染症診断の技術水準向上にも寄与できる。

(5) 本研究は感染症から国民の健康を守るという観点において、わが国の感染症対策に大きく貢献すると考えられる。

：

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

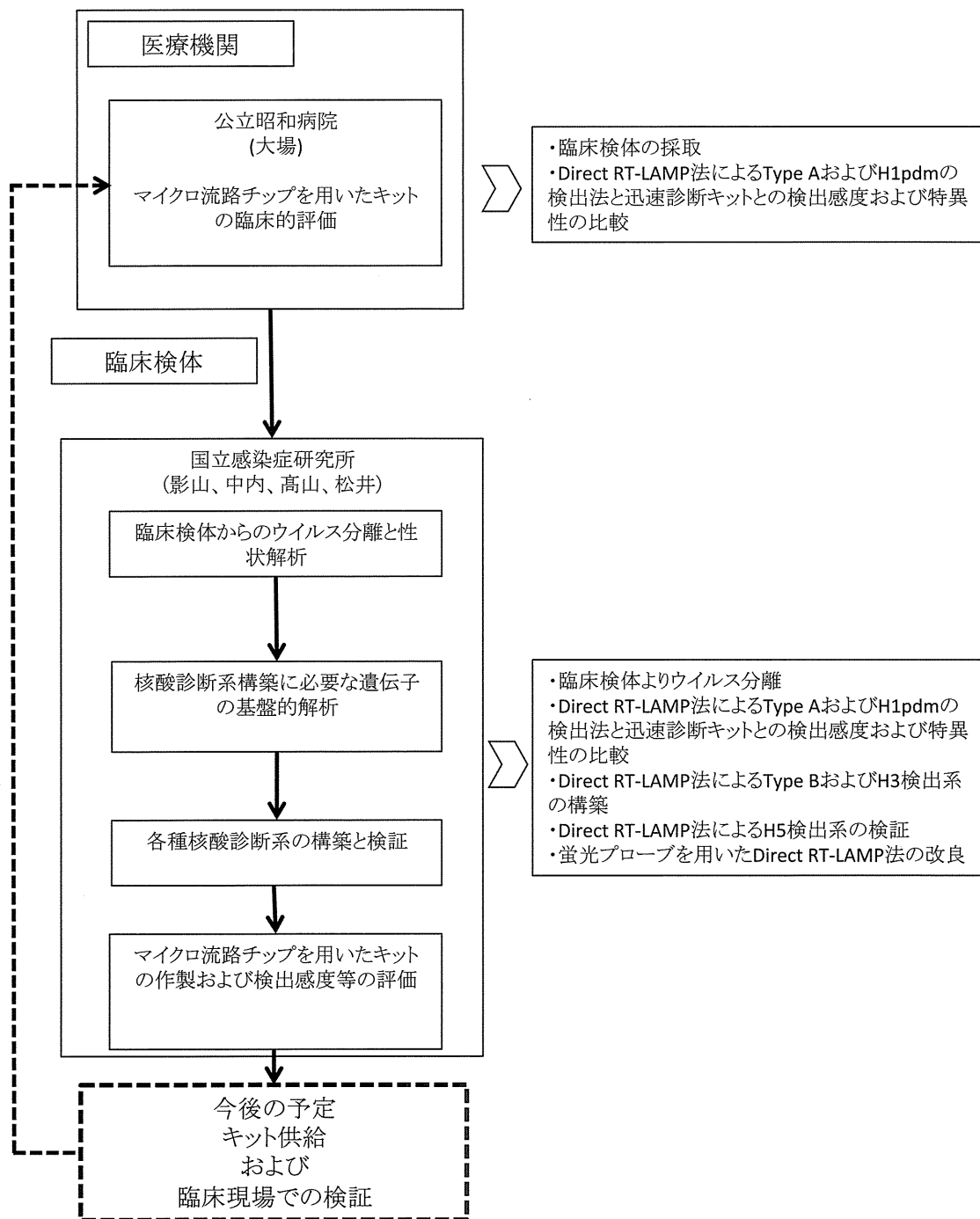
※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

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

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

VII. III(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

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

・過去に所属した研究機関の履歴

平成4年4月1日～平成6年3月31日

信州大学大学院博士前期課程工学系研究科応用生物科学専攻

平成6年4月1日～平成17年3月31日

(株)ビーエムエル入 R&D センター 研究開発本部 研究員

平成9年4月1日～平成11年9月30日

東京大学医科学研究所 ウイルス研究部 研究生

平成13年4月1日～平成16年3月31日

大阪大学微生物病研究所 発癌制御分野 研究生

平成16年4月1日～平成17年3月31日

国立感染症研究所 ウイルス第2部 協力研究員

平成17年4月1日～平成21年3月31日

国立感染症研究所 ウイルス第3部 研究員

平成21年4月1日～現在

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター第2室 室長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大谷 明 (元国立予防衛生研究所所長)

出口 武夫 (元(株)ビーエムエル 研究開発部 部長)

野本 明男(元東京大学医科学研究所 ウイルス研究部 教授)

岡田 雅人(大阪大学微生物病研究所 発癌制御分野 教授)

武田 直和 (元国立感染症研究所 ウイルス第2部 室長)

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

・主な研究課題

神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)活性測定法および抗原測定の開発に関する研究

GBV-Cの高感度定量検出系に関する研究

HCVの複製に関する研究

Norovirusの高感度検出法の開発に関する研究

インフルエンザウイルスの診断に関する研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

ら順に記載してください。

論文発表

- Yuichi Harada, Ai Ninomiya-Mori, Yoshimasa Takahashi, Masayuki Shirakura, Noriko Kishida, Tsutomu Kageyama, Yoshikazu Tada, Masato Tashiro, Takato Odagiri. Inactivated and adjuvanted whole-virion clade 2.3.4 H5N1 pre-pandemic influenza vaccine possesses broad protective efficacy against infection by heterologous clades of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice. *Vaccine* 29(46):8330-7, 2011
- Mina Nakauchi, Makoto Ujike, Masatsugu Obuchi, Emi Takashita, Ikuyo Takayama, Miho Ejima, Kunihiro Oba, Nami Konomi, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama, the influenza virus surveillance group of Japan. Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -susceptible 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. *J Med Virol.* 83(7):1121-7. 2011
- Mina Nakauchi, Tetsushi Yoshikawa, Hidetaka Nakai, Ken Sugata, Akiko Yoshikawa, Yoshizo Asano, Masaru Ihira, Masato Tashiro and Tsutomu Kageyama. Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. *Journal of Medical Virology* 83(1):10-15, 2011
- Mina Nakauchi, Yoshihiro Yasui, Tatsuya Miyoshi, Hiroko Minagawa, Tomoyuki Tanaka, Masato Tashiro, and Tsutomu Kageyama. One-step real-time reverse transcription-PCR assays for detecting and subtyping pandemic influenza A/H1N1 2009, seasonal influenza A/H1N1, and seasonal influenza A/H3N2 viruses. *J Virol Methods.* 171(1):156-62. 2011
- Makoto Ujike, Kozue Shimabukuro, Kiku Mochizuki, Masatsugu Obuchi, Tsutomu Kageyama, Masayuki Shirakura, Noriko Kishida, Kazuyo Yamashita, Hiroki Horikawa, Yumiko Kato, Jun-ichi Fujita, Masato Tashiro, Takato Odagiri and the working group for influenza virus surveillance in Japan. Detection of Oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009 influenza seasons. *Emerging Infectious Disease* 16(6):926-35. 2010
- Colin A. Russell, Terry C. Jones, Ian G. Barr, Nancy J. Cox, Rebecca J. Garten, Vicky Gregory, Ian D. Gust, Alan W. Hampson, Alan J. Hay, Aeron C. Hurt, Jan C. de Jong, Anne Kelso, Alexander I. Klimov, Tsutomu Kageyama, Naomi Komadina, Alan S. Lapedes, Yi P. Linf, Ana Mosterin, Masatsugu Obuchi, Takato Odagiri, Albert D.M.E. Osterhaus, Guus F. Rimmelzwaan, Michael W. Shaw, Eugene Skepner, Klaus Stohr, Masato Tashiro, Ron A.M. Fouchier and Derek J. Smith. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 26(Sup4):D31-D34. 2008”
- Colin A. Russell, Terry C. Jones, Ian G. Barr, Nancy J. Cox, Rebecca J. Garten, Vicky Gregory,

- Ian D. Gust, Alan W. Hampson, Alan J. Hay, Aeron C. Hurt, Jan C. de Jong, Anne Kelso, Alexander I. Klimov, Tsutomu Kageyama, Naomi Komadina, Alan S. Lapedes, Yi P. Lin, Ana Mosterin, Masatsugu Obuchi, Takato Odagiri, Albert D. M. E. Osterhaus, Guus F. Rimmelzwaan, Michael W. Shaw, Eugene Skepner, Klaus Stohr, Masato Tashiro, Ron A. M. Fouchier, Derek J. Smith. The Global Circulation of Seasonal Influenza A (H3N2) Viruses. *Science* 320(5874):340-346. 2008
- Tomoichiro Oka, Kazuhiko Katayama, Grant S. Hansman, Tsutomu Kageyama, Satoko Ogawa, Fang-Tzy Wu, Peter A. White and Naokazu Takeda. Detection of human sapovirus by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *Journal of Medical Virology*. 78(10):1347-1353. 2006
- Tomoichiro Oka, Kazuhiko Katayama, Satoko Ogawa, Grant S. Hansman, Tsutomu Kageyama, Tatsuo Miyamura and Naokazu Takeda. Cleavage activity of the sapovirus 3C-like protease in *Escherichia coli*. *Archives of Virology*. 150(12):2539-2548. 2005
- Tomoichiro Oka, Kazuhiko Katayama, Satoko Ogawa, Grant S. Hansman, Tsutomu Kageyama, Hiroshi Ushijima, Tatsuo Miyamura and Naokazu Takeda. Proteolytic Processing of Sapovirus ORF1 Polyprotein. *Journal of Virology*. 79(12):7283-7290. 2005
- Ratigorn Guntapong, Grant S. Hansman, Tomoichiro Oka, Satoko Ogawa, Tsutomu Kageyama, Yaowapa Pongsuwannal and Kazuhiko Katayama. Norovirus and Sapovirus Infections in Thailand. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 57:276-278. 2004
- Tsutomu Kageyama, Michiyo Shinohara, Kazue Uchida, Shuetsu Fukushi, Fuminori B. Hoshino, Shigeyuki Kojima, Reiko Takai, Tomoiciro Oka, Naokazu Takeda and Kazuhiko Katayama. Co-Existence of Multiple Genotypes, Including Newly Identified Genotypes, in Outbreaks of Norovirus Gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology*. 42(7):2988-2995. 2004
- Shuetsu Fukushi, Shigeyuki Kojima, Reiko Takai, Fuminori B. Hoshino, Tomoiciro Oka, Naokazu Takeda, Kazuhiko Katayama and Tsutomu Kageyama. Poly(A)- and Primer-Independent RNA Polymerase of Norovirus. *Journal of Virology*. 78(8):3889-3896. 2004
- Tsutomu Kageyama, Shigeyuki Kojima, Michiyo Shinohara, Kazue Uchida, Shuetsu Fukushi, Fuminori B. Hoshino, Naokazu Takeda and Kazuhiko Katayama. Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR *Journal of Clinical Microbiology*. 41(4):1548-1557. 2003

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：網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価

課題番号 : H23-新興-一般-005
 予定期間 : H23年度からH25年度まで
 研究代表者 : 片山和彦
 所属研究機関 : 国立感染症研究所
 所属部局 : ウイルス第二部第一室
 職名 : 室長
 年次別研究費(交付決定額) : 1年目 33250000円

I. 研究の意義

(1) ロタウイルス (RV) は、乳幼児の重症胃腸炎の最大の原因である。我が国の総患者数は年間80万人、さらに15人に一人(78000人)の入院があると推定され、予後の悪いRV脳症や死亡例も存在するにも関わらず、国家レベルのサーベイランスシステムが存在しない。

(2) 平成23年度11月より任意接種によって導入されたRVワクチンには、85-95%の重篤化阻止効果がある。しかし、生ワクチンであるため接種開始後には、ワクチン株と野外株との遺伝子組換え体が発生し、地域の中で広がり、ワクチン由来株による感染事故が発生する可能性もある。

(3) 我が国には、RV研究者が少ないことに加え、世界的に見てもウイルスの病原性、防御免疫のメディエータなどに関する科学的なデータは乏しく、ワクチンの影響を評価するためにはロタウイルスの分子疫学基盤の整備が必須である。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 国家レベルでRVの分子疫学調査基盤を構築し、ワクチン導入効果の多角的評価を試みる。
 (2) RVは小児科領域の感染症である。全国の入院施設を持つ小児科病院を拠点とした、ネットワークを構築し、入院症例(重症事例)を対象としたアクティブサーベイランスシステムを構築する。
 (3) RVの臨床データと、RV全ゲノムの分子遺伝学的解析結果の蓄積を進める。
 (4) ワクチン効果により激変が予想される疫学像を解析し、その予防と流行制御に関する科学的評価、ワクチン投与方法に関する提言を導く事ができる。疫学・分子疫学情報の解析から重篤化の関与因子を同定できれば、次世代ワクチン開発、ワクチン安全性の評価システム構築が期待できる。RVの特性、病原性発現機構の解明の他に、腸重積症へのワクチンの影響などに対応できる研究基盤を整備できれば、わが国におけるRV感染症研究の学術基盤を確固たる物にできる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者：片山和彦

(1) 日本全国を北海道、東北、関東、関西、四国九州ブロックに分け、ブロック担当者と協議の上、疫学調査に協力が得られる小児科病院拠点を決定した。