

http://www.tra-dis.org を開設した。また、このホームページ上にデング熱に関する e-learning を掲載し、回答者の特性などからホームページ利用者（海外渡航者）のデング熱の知識状況を解析した。

(2) デング熱に関するパンフレットの作成

海外渡航者向けにパンフレット「デング熱豆知識」を作成し、トラベルクリニックや海外の日本人会などに配布した。

(3) 東南アジアの在留邦人への情報提供と意識調査

東南アジア（インドネシア・ジャカルタ、フィリピン・マニラ）に滞在する日本人を対象に、デング熱など感染症対策に関する講演会（12 月 2 日、12 月 5 日）を開催し情報提供を行なった。また、講演会参加者を対象にアンケートを配布し、感染症対策に関する現状や要望、デング熱に関する知識状況について調査した。

(4) 海外での日本人デング熱患者の報告システム構築

インドネシア・ジャカルタとフィリピン・マニラで日本人会が運営する医療機関にデング熱検査キット（抗原検出、抗体検出）を配布し、現地に在留する日本人デング熱患者の検査に使用することを依頼した。この検査で陽性となった患者などについて、分担研究者まで定期的に報告するシステムを構築した。

・研究分担者（鈴木隆二）

(1) ウエストナイルウイルス感染マウスの脳内浸潤 T 細胞の解析により、特異的 T 細胞が脳内に浸潤している事が明らかと成った。この特異性は日本脳炎ウイルスとは交差反応性を示さない。

(2) デングウイルス感染モデル系の病態解析系の確立を目的に、コモンマーモセットに対する免疫学的ツールの開発を行い TCR 解析に必要な基礎情報を確定した。

・研究分担者（倉根一郎）

(1) チクングニアウイルスの病態機構を解明するためにコモンマーモセットを用いた動物実験系の確立を行った。スリランカからの輸入症例から分離されたチクングニアウイルス SL20571 株を用いてコモンマーモセットの感染実験を実施した。その結果皮膚に発赤が認められ、高いウイルス血症、中和抗体価の上昇、血液化学検査における AST および ALT の上昇が観察された。また病理解析においては肝臓においてウイルス抗原が検出された。

IV. 平成 24～25 年度の課題

・高崎智彦

(1) デング熱患者の感染増強抗体およびその現象の解析をされに進める。

(2) マーモセットを用いたデングワクチン、抗デング薬の評価のための霊長類モデルの確立をめざす。

・小西英二

候補チクングニア熱ワクチンの発現蛋白を性状解析し、マウスを用いて評価する。

・森田公一

新たに開発したデングウイルス遺伝子を増幅検出する手法の特異性、感度に関して臨床検体を用いて検証する。

・高橋和郎

- (1) デングウイルス、ウエストナイルウイルスについてもさらに迅速で高感度な RT-PCR 法を改良する。これら開発した方法を用い、臨床検体について検討し従来法との性能比較を行う。
- (2) 細胞培養日本脳炎ワクチン接種により抗体が上昇した群において、抗体価の持続期間を明らかにする。また、1 回接種で抗体が陽転しなかった群において、追加接種で陽転するか否かを検討する。

・高橋秀宗

- (1) デングウイルス感染小動物開発のためのヒト化マウス (NOG-SCID) の開発、デングウイルスの感染実験を行う。
- (2) デングウイルス感染小動物開発のためのマウスへのウイルス馴化を試みる。
- (3) デングウイルス抗原による免疫とウイルスチャレンジ実験を行う。

・江下優樹

- (1) RT-LAMP 法の簡便化を進めるために、簡単な精製キットの探索を検討する。
- (2) チクングニアウイルス血症を短時間に起こすマウスの条件を検討する。
- (3) デングウイルス感染蚊の異なる経過日数における遺伝子発現解析の結果、および未感染蚊の発現プロフィールとの相違を調べる。
- (4) タイで勃発した洪水後の感染症流行地におけるデングウイルス感染蚊および薬剤抵抗性蚊の動態調査を行う。
- (5) ウエストナイルウイルスのワクチンに対する生体反応性の解析と日本脳炎ウイルスに対する交差性の解析を行う。
- (6) デングウイルス感染動物モデル (コモン・マーモセット) の免疫学的病態解明を行う。

・澤辺京子

- (7) 国内外のヒトスジシマカのデングウイルス感受性を経口感染実験により評価する。
- (8) 媒介蚊の卵越冬の可能性を検討する。
- (9) 媒介蚊のピレスロイド系殺虫剤抵抗性遺伝子を解析する。

・濱田篤郎

- (1) 蚊媒介性感染症に関する意識調査
 現地在留邦人だけでなく海外渡航予定者や海外派遣企業などを対象に蚊媒介性感染症に関する意識調査を行ない、今後の情報提供にあたっての基礎資料とする。
- (2) ホームページの充実
 海外渡航者への意識調査により得られた結果をもとに、ホームページでの情報提供の内容を充実させる。また、ホームページ上に質問コーナーを設置し、海外渡航者からの具体的な質問に対応できる体制を構築する。
- (3) 東南アジアでの日本人デング熱患者発生状況の把握
 ジャカルタ、マニラ以外の医療機関にも日本人患者の報告システムへの参加を拡大する。こうした医療機関から得られた情報を解析するとともに、ホームページなどに定期的に掲載することで、海外渡航者への注意喚起を行なう。
- (4) ポスターおよびDVDの作成

海外渡航者への情報提供の手段として、ポスターやDVDの作成を行なう。

(5) 医療従事者向け診療ガイドラインの作成

分担研究者らが扱ったデング熱やチクングニア熱患者の臨床情報をもとに、医療従事者向けの蚊媒介性感染症診療ガイドラインを作成する。

・鈴木隆二

(1) ウエストナイルウイルスのワクチンに対する生体反応性の解析と日本脳炎ウイルスに対する交差性を解析する。

(2) デングウイルス感染動物モデル（コモン・マーモセット）の免疫学的病態解明を行う

・倉根一郎

コモンマーモセットを用いたチクングニアウイルス感染実験によって得られたサンプルのさらなる詳細なウイルス学的、病理学的解析を行う。また必要な場合追加感染実験を行いその結果を比較検討することにより、その病態機構の解明を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) デング熱輸入感染症例が毎年 100 例以上と多く、ひとたび国内伝播が起こると大流行の懸念がある。ワクチンは国民の安全・安心につながる。

(2) 海外渡航予定者や海外派遣企業への注意喚起および情報提供、医療従事者向けの蚊媒介性感染症診療ガイドラインの作成は、輸入症例を発端とする国内流行防止寄与する有効なツールとなる。

(3) 媒介蚊のウイルス感受性および殺虫剤抵抗性の検討は、蚊媒介性ウイルス感染症の対策に貢献する可能性が高い。

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。

・研究代表者：高崎智彦

発表論文

(1) Omatsu T, Moi ML, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, Akari H, Kurane. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity. *J Gen Virology*. 92:2272-2280. 2011

(2) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using Fc γ R-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. *J Clin Virol*. 52(3):225-230. 2011

・研究分担者：小西英二

発表論文

(1) Eiji Konishi, Yuko Miyagawa: Balance of infection-enhancing and neutralizing antibodies induced by a dengue tetravalent DNA vaccine in a mouse model. *Microbes and Infection*. 13(12-13):1091-8, 2011

・分担研究者：森田公一

発表論文

Tran Thi Ngoc Ha, Nguyen Tien Huy, Lyre Anni Murao, Nguyen Thi Phuong Lan, Tran Thi Thuy, Ha Manh Tuan, Cao Thi Phi Nga, Vo Van Tuong, Tran Van Dat, Mihoko Kikuchi, Michio Yasunami, Kouichi Morita, Vu Thi Que Huong, Kenji Hirayama. Elevated Levels of Cell-Free Circulating DNA in Patients with Acute Dengue Virus Infection. *Plos One* 6(10):e25969. 2011

・研究分担者：江下優樹

発表論文

(1) 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 and Tetsuya Mizutani (2011): Prevalence of Phasi Charoen virus in female mosquitoes. *Journal of Parasitology and Vector Biology*, 3(1): 19-21.

(2) Raweewan Srisawat, Narumon Komalamisra, Theerawit Phanphoowong, Tomohiko Takasaki, Lucky Ronald Runtuwene, Ichiro Kurane, Hironari Narita, Yuki Eshita (2011): Present status of the insecticide susceptibility of *Aedes* mosquitoes in Thailand. *Journal of Japanese Red Cross Toyota College of Nursing*, 6(1): 31-37.

・研究分担者：鈴木隆二

発表論文

(1) Kitaura K, Fujii Y, Hayasaka D, Matsutani T, Shirai K, Nagata N, Lim CK, Suzuki S, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I. High clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus. *J Immunol*. 2011 Oct 15;187(8):3919-30.

(2) Fujii Y, Hayasaka D, Kitaura K, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I. T-cell clones expressing different T-cell receptors accumulate in the brains of dying and surviving mice after peripheral infection with far eastern strain of tick-borne encephalitis virus. *Viral Immunol*. 2011 Aug;24(4):291-302

(3) Matsutani T, Fujii Y, Kitaura K, Suzuki S, Tsuruta Y, Takasaki T, Ogasawara K, Nishimoto N, Kurane I, Suzuki R. Increased positive selection pressure within the complementarity determining regions of the T-cell receptor β gene in New World monkeys. *Am J Primatol*. 2011 Oct;73(10):1082-92. doi: 10.1002/ajp.20976. Epub 2011 Jul 18.

・分担研究者：高橋秀宗

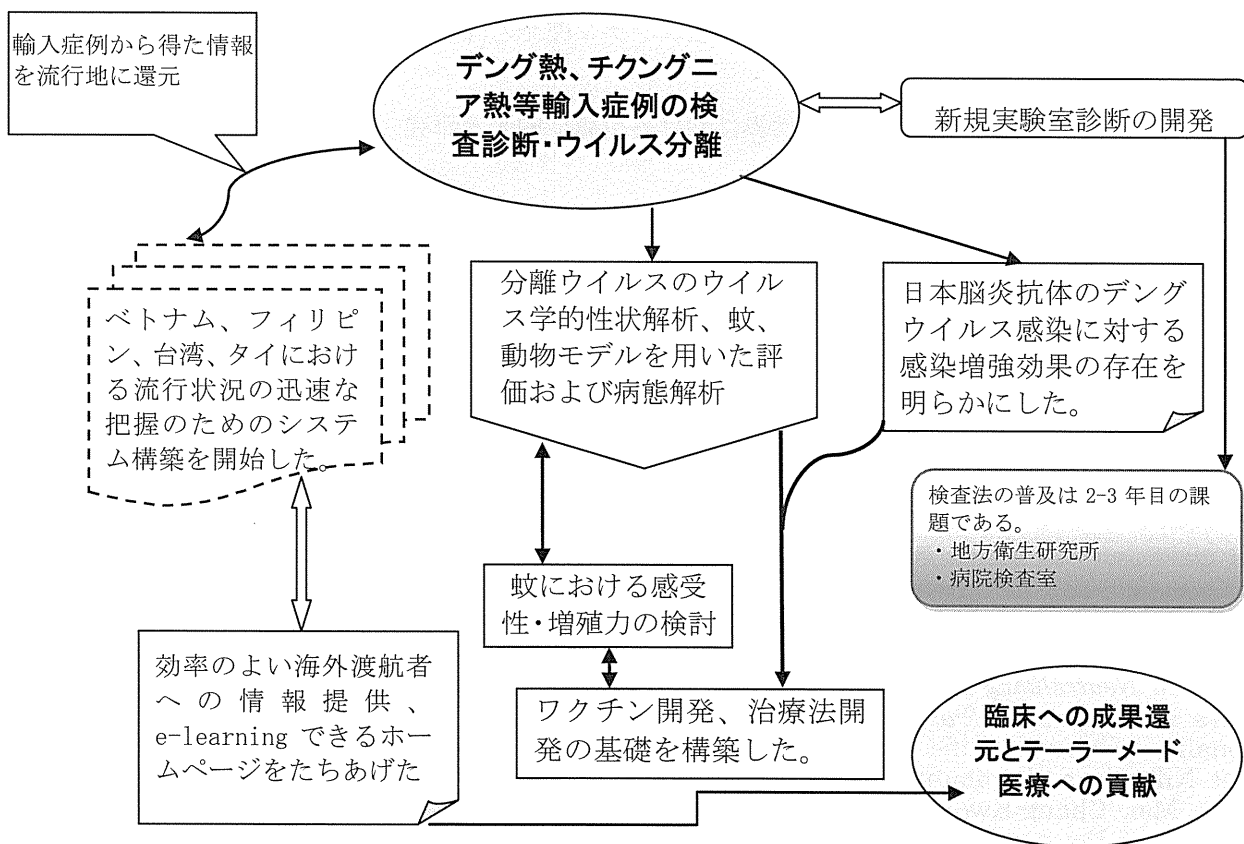
(1) Ohtaki N, Takahashi H, Kaneko K, Gomi Y, Ishikawa T, Higashi Y, Todokoro M, Kurata T, Sata T, Kojima A. Purification and concentration of non-infectious West Nile virus-like particles and infectious virions using a pseudo-affinity Cellufine Sulfate column. *J Virol Methods*. 2011. 174(1-2):131-5.

・ 分担研究者：倉根一郎

- (1) Moi ML, Lim CK, Tajima S, Kotaki A, Saijo M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using Fc γ R-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. J Clin Virol. 52(3):225-230. 2011
- (2) Omatsu T, Moi ML, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, Akari H, Kurane I. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity. J Gen Virology. 92:2272-2280. 2011

VII. III (1 年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



● 研究代表者の研究歴等

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

・ 過去に所属した研究機関の履歴

- 昭和 57 年：大阪医科大学卒業、2 年間臨床研修（耳鼻咽喉科）
- 昭和 60 年：大阪医科大学微生物学教室（中井益代教授）にてヒトレトロウイルスの研究
- 昭和 61 年：米国 Harbor-UCLA Medical Center 小児科感染症部門に留学（2 年半）HIV-1 の研究

(David T. Imagawa 研究室)

平成元年：大阪医科大学耳鼻咽喉科助手

平成2年：ユニチカ中央病院耳鼻咽喉科医長

平成3年：近畿大学医学部細菌学教室講師

平成10年より国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室室長 現在に至る。

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1. 倉根一郎 (国立感染症研究所)
2. 小西英二 (神戸大学医学部)
3. 江下優樹 (大分大学医学部)
4. 中井益代 (大阪医科大学)
5. David T. Imagawa (UCLA)

・ 主な研究課題

1. デング熱、ウエストナイル熱、日本脳炎に関する診断法の開発
2. デングウイルス、ウエストナイルウイルスに対するワクチン開発と評価のための動物モデルの開発
3. デング出血熱に関する病態に関する研究
4. 日本脳炎ウイルスのヒトへの感染および自然界における生態に関する研究
5. ウイルスの超微構造解析

・ 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。

- (1) ***Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viraemia and demonstration of protective immunity.*** J Gen Virology. 92:2272-2280. 2011
- (2) ***Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using *FcγR*-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity.*** J Clin Virol. 52(3):225-230.2011
- (3) ***Discrepancy in Neutralizing Antibody Titers between Plaque Reduction Neutralizing Tests Using *Fc{gamma}R*-negative and *Fc{gamma}R*-expressing BHK-21 cells.*** Clin Vaccine Immunol. 17(3):402-407.2010
- (4) High clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus. J Immunol. 2011.187:3919-30.
- (5) Meng Ling Moi, Chang-Kweng Lim, Akira Kotaki, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane. Detection of Higher Levels of Dengue Viremia Using *FcγR*-expressing BHK-21 Cells than *FcγR*-negative Cells in Secondary Infection but Not in Primary Infection. The Journal of Infectious Diseases. 203:1405-1414. 2011
- (6) Molecular phylogenetic and evolutionary analyses of Muar strain of Japanese encephalitis virus reveal it is the missing fifth genotype. Infect Genet Evol. 11(5):855-862. 2011
- (7) Chikungunya fever from Malaysia. Intern Med. 49(5):501-505, 2010
- (8) Importation of Dengue Virus Type 3 to Japan from Tanzania and Cote d'Ivoire. Emerg Infect Dis. 16(11):1770-1772. 2010
- (9) Development of an antibody-dependent enhancement assay for dengue virus using stable BHK-21 cell lines expressing *FcγRIIA*. J Virol Methods. 163:205-209.2010.
- (10) Arbovirus infections: the challenge of controlling an ever-present enemy. Journal of Disaster Reserch. 4(9) 322-328. (2009)
- (11) Involvement of the *Fcγ* receptor IIA cytoplasmic domain in antibody enhancement of dengue virus infection. J Gen Virol. 91: 103-111. 2009.
- (12) Chikungunya virus isolated from a returnee to Japan from sri lanka: isolation of two sub-strains with

- different characteristics. *Am J Trop Med Hyg.* 81(5):865-868. 2009.
- (14) Beti ernawati Dewi, Tomohiko Takasaki, Sigeru Tajima, T Mirawati Sudiro, R.P. Larasati, Andre w Lee Corwin, Ichiro Kurane. Genotypic and phenotypic characterization of DENV-3 isolated from patients with different disease severities in Indonesia. *Dengue Bulletin* 33: 45-59. 2009.
- (15) Takasaki T, Kotaki A, Nishimura K, Sato Y, Tokuda A, Lim C-K, Ito M, Tajima S, Nerome R, Kurane I. Dengue virus type 2 isolated from an imported dengue patients in Japan: First isolation of dengue virus from Nepal. *J Travel Med.* 2008 15:46-49.
- (16) 水野泰孝、加藤康幸、工藤宏一郎、高崎智彦、倉根一郎. 遷延する関節痛より確定診断に至ったチクングニヤ熱の本邦初症例. *感染症学雑誌*81(5)600-601 (2007).
- (17) Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):738-739.
- (18) Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada KI, Yabe S, Takasaki T, Kurane I, Totsuka K, Negishi M. Clinical Features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Sep;75(3):470-474.
- (19) Tomohiko Takasaki, Sadao Yabe, Reiko Nerome, Mikako Ito, Ken-Ichiro Yamada, Ichiro Kurane. Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21(31) 4514-4518, 2003
- (20) Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. *Journal of Virological Methods* 102, 61-66. 2002
- (21) ウエストナイルウイルス対策ブックレット、動画DVDの作製「あなたと地域ができる対策－ウエストナイルウイルス」の刊行 (2007年3月26日)

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 : 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

課題番号 : H23-新興-一般-011

予定期間 : H23 年度から H25 年度まで

研究代表者 : 田代真人

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 : センター長

年次別研究費(交付決定額) : 1 年目 23,400,000 円

I. 研究の意義

- (1) 強毒型 H5N1 によるパンデミックでは、膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。
- (2) 鳥型 H5N1 ウイルスは数カ所の遺伝子変異により容易にヒト型になり得るので、最悪のシナリオは現実的に起こり得る。
- (3) 動物とヒトの境界領域での監視強化と的確な出現・流行予測方法の開発および健康被害に対するリスク評価方法の確立が必須。
- (4) H1N1 新型インフルエンザと東日本大震災の教訓に基づき、最悪の事態にも対処できるように、強毒型パンデミックへの事前準備と緊急対応計画の再構築が必要。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 最悪のシナリオによるインフルエンザ大流行を踏まえて、健康被害を最小限に抑え、社会機能・経済活動の崩壊を回避するための、事前計画と緊急対応計画の再構築と実施。
- (2) そのための、①新型ウイルスの流行動向監視、出現予測、早期検知体制の確立、②ウイルスの迅速性状解析による大流行出現の可能性および被害予測に関するリスク評価法の確立、③緊急ワクチン開発・製造・供給および効果・副反応の予測とモニター、④抗ウイルス剤の備蓄と使用方法及び効果・副作用・耐性ウイルスの予測とモニター、⑤感染病理機構の解明とそれに基づいた適切な治療方法の開発など、時系列的な緊急対策・行動計画の策定と実施に必要な理論的、技術的基盤を確立。

III. 1 年間の研究成果

研究代表者

- (1) ウイルス学および疫学的パラメーターを用いて、①ヒト型ウイルスへの変化とパンデミック出現リスク評価方法、および②健康被害と社会的影響の各リスク評価のためのツールを開発検討した。

・研究分担者(河岡義裕)

- (1) ベトナムの H5N1 同一患者から、異なる日に得られたウイルス、あるいは異なる部位から得られたウイルスの塩基配列を比較確認した結果、感染直後に患者体内で変化したと思われる患者固有の特異的アミノ酸変異と、感染後の日数変化に伴い出現したアミノ酸変異を確認。

・研究分担者(長谷川秀樹)

- (1) 蛍光タンパク再構成 (BiFC) 法を用い、生細胞内でインフルエンザウイルスのポリメラーゼ複合体形成と核内輸送を同時に評価できるシステムの構築に成功。

・研究分担者(小田切孝人)

- (1) H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ薬 (タミフル、ラピアクタ、リレンザ、イナビル) 感受性試験系の構築に成功。

・研究分担者(影山 努)

- (1) 既に構築済みの A、B 型、H1pdm、H3、H5 亜型ウイルスの遺伝子検出検査法を評価した結果、最新の季節性および H5N1 鳥インフルエンザの流行株の高感度かつ特異的な検出を確認。
 (2) 米国で散発発生中の H3N2 ブタインフルエンザウイルスの同定法を構築。

・研究分担者(鈴木康夫)

- (1) 鳥型ウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識の変異を簡便に検出する ELISA およびイムノクロマト技術を開発。
 (2) 抗インフルエンザ活性を細胞レベルで迅速にアッセイする方法を開発。

・研究分担者(西藤岳彦)

- (1) 昨冬の国内 HPAI の起因ウイルス 24 株について赤血球凝集素 (HA) 遺伝子の全塩基配列を決定し解析。

・研究分担者(押谷 仁)

- (1) 社会・経済機能が破綻した東日本大震災直後の宮城県内インフルエンザ流行動向監視により、避難所内でのインフルエンザ伝播知見を収集。問題点と教訓の総括と提言。

・研究分担者(堀本泰介)

- (1) わが国で野生化したアライグマの H5N1 ウイルスに感染を解明。
 (2) 家庭動物 (ペットイヌ、ネコ) がヒトインフルエンザウイルスに感染することを解明。

IV. 平成 24~25 年度の課題

- (1) 試作したリスク評価用ツールの評価と改良。
 (2) 複数並存するアミノ酸変異のどれがウイルス増殖性や病原性に影響するのかを解析。
 (3) ウイルス感染に伴うポリメラーゼの細胞内挙動をとらえ、抗ウイルス剤の開発に応用。
 (4) H5N1 ウイルスに対する薬剤感受性試験実施時の安全確保のために、不活化ウイルスを用いる試験系の構築。
 (5) 構築済みの各インフルエンザウイルス検査系の精度管理。
 (6) パンデミックの可能性が高いウイルス株を選定し、パンデミック出現前期での検査系の構築。
 (7) 鳥型ウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異を簡便かつ高感度に検出・監視するキット・デバイスの開発。

- (8) HA あるいは HA, NA の両者を標的とする新機構の抗インフルエンザ剤の開発。
- (9) 昨シーズンの H5N1 発生ウイルス 24 株について、HA 以外の全遺伝子分節の全塩基配列を解読し、国内外の HPAIV との遺伝子型の比較。
- (10) 社会・経済機能の破綻を想定としたインフルエンザ流行動向監視体制を提言。
- (11) 薬剤耐性インフルエンザウイルスの監視出現機構の解明。
- (12) 野生動物、伴侶動物に対する疫学調査を継続し、これらの哺乳動物におけるウイルス変異を検出。ヒトへの感染源としての評価。

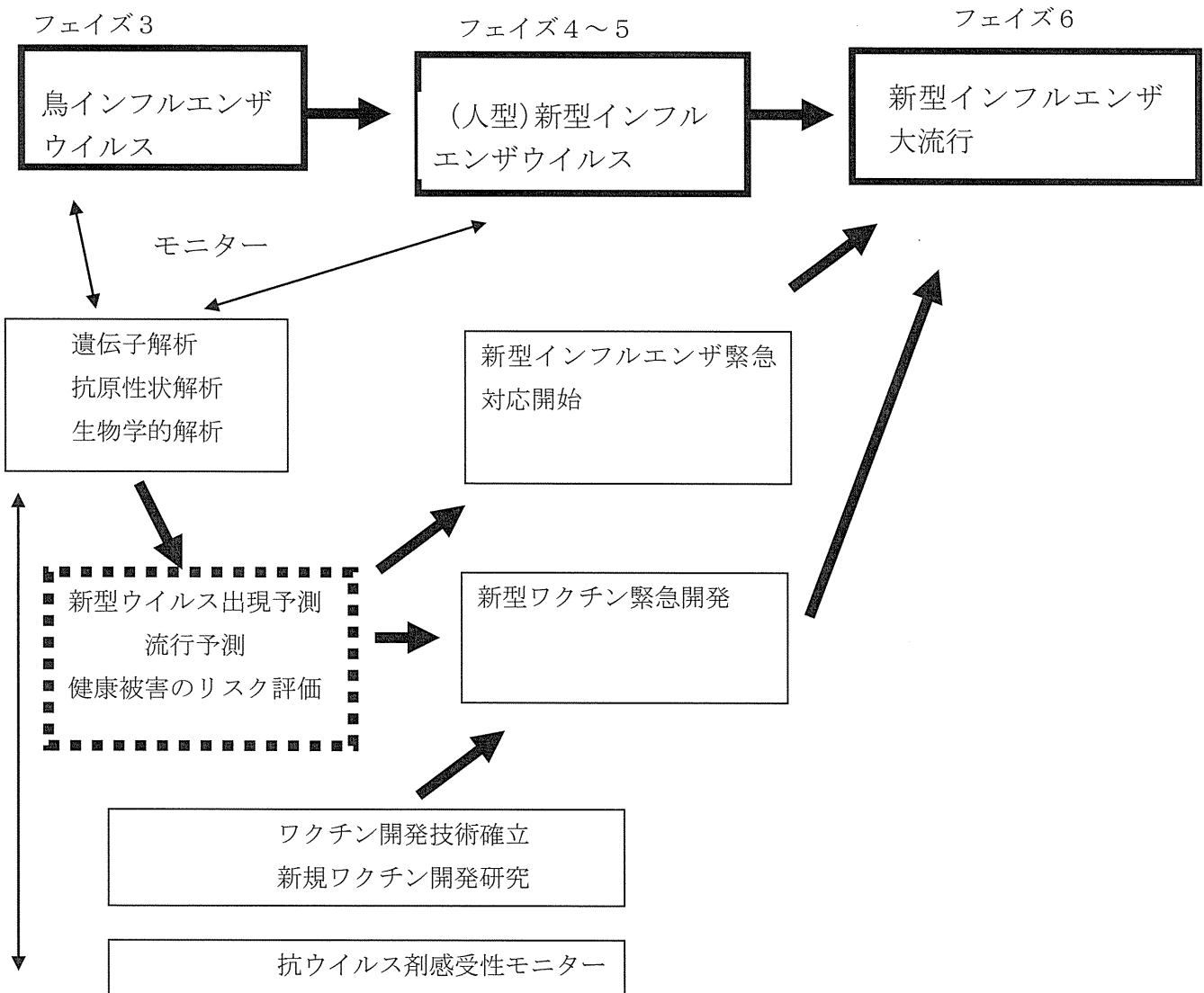
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒトに適応するために重要なアミノ酸置換を特定することにより、新型インフルエンザ出現の可能性を予知または早期発見することができ、迅速な対応施策立案と緊急対応の実施に貢献できる。
- (2) これまでの遺伝子、抗原性変異のみの監視では検出できなかった、ヒト型受容体変異とヒト型への馴化過程に対して、地球規模での直接監視体制の確立が可能となる。
- (3) ワクチンを補填し、これまでの抗インフルエンザ薬耐性株にも有効で、備蓄可能な次世代抗インフルエンザ薬の開発基盤が出来る。
- (4) 農林水産省および環境省による高病原性鳥インフルエンザ疫学調査における原因ウイルスの性状解析の資料となる。
- (5) 社会・経済機能が破綻した状況下でのインフルエンザ流行動向監視体制と緊急対応を提言。
- (6) インフルエンザパンデミック対策における野生動物、伴侶動物の公衆衛生学的重要性を発信。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Suzuki T, Ainai A, Nagata N, Sata T, Sawa H, Hasegawa H. A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase. *Biochem Biophys Res Commun.* 414(4):719-26, 2011.
- (2) Yagi H, Takahashi N, Suzuki T, Watanabe S, Tanigawa A, Suzuki Y, Kato K, : Comparative analyses of glycosylation profiles of influenza A viruses grown in different host cells. *Open Glycoscience* in press 2011.
- (3) Horimoto T, Maeda K, Murakami S, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Sashika M, Ito T, Suzuki K, Yokoyama M, and Kawaoka Y: Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 17(4):714-717, 2011.
- (4) Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Susuki T, Suzuki Y, Le QM, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivailier P, Chen LM, Donis R, and Kawaoka Y: Adaptation of a duck influenza A virus in quail. *J. Virol.* in press
- (5) 堀本泰介 : 哺乳動物のインフルエンザ *日本獣医師会雑誌* 64(3):177-183, 2011.

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

・過去に所属した研究機関の履歴

1969-1977 東北大学医学部医学科
 1977-1984 山形大学医学部細菌学講座助手
 1984-1987 ドイツ・ギーセン大学ウイルス学研究所研究員
 1987-1993 自治医科大学医学部ウイルス学講座助教授
 1993-2009 国立予研ウイルス第1部長/国立感研ウイルス製剤部長/ウイルス第3部長
 2001- WHO インフルエンザ協力センター長
 2003- WHO SARS 研究ネットワーク、WHO H5 インフルエンザ診断研究ネットワーク
 2004-2009 WHO 麻疹風疹世界特別研究施設長
 2009- 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長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

東北大学/山形大学/神戸大学 石田名香雄教授、本間守男教授
 ギーセン大学/マールブルク大学教授 Rudolf Rott, Hans-Dieter Klenk, Christoph Scholtissek
 英国国立医学研究所長 Alan Hey, John Skehel
 ケンブリッジ大学/ロッテルダム大学教授 Abraham Osterhaus, Derek Smith, Collins Russell
 米国 CDC Nancy Cox
 香港大学医学部教授 Marik Peiris

・主な研究課題

- ・ パラミクソウイルスの構造と病原性発現機序の分子基盤
- ・ 麻疹ウイルスの分子病理学、分子病態機構および麻疹ワクチンの有効性と安全性に関する科学的基盤
- ・ インフルエンザウイルスの病原性発現の分子機構・インフルエンザの分子疫学および流行疫学
- ・ インフルエンザの感染防御免疫およびワクチンの開発研究・新型インフルエンザ対策の科学的基盤

・これまでの研究実績

英文論文 183 編、和文論文 12 編

- 1 Nakauchi, M., Yoshikawa, T., Nakai, H., Sugata, K., Yoshikawa, A., Asano, Y., Ihira, M., Tashiro, M., Kageyama, T.: Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. J. Med. Virol. 83:10-15, 2011.
- 2 Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Nakauchi, M., Obuchi, M., Ujike, M., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M. : Establishment of a diagnostic system for the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in Japan using conventional and real-time RT-PCR assays. Jpn. J. Infect. Dis. (in press, 2011)

- 3 The WHO-ECDC writing committee :Public health implications of oseltamivir resistance emergence in pre-pandemic influenza A(H1N1) viruses during the 2007-2009 seasons J. Influenza. Resp. Viral Infect (submitted, 2010)
- 4 Nakauchi, M., Ujike, M., Obuchi, M., Takashita, E., Takayama, I., Ohba, K., Konomi, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Kageyama, T., and the working group for influenza virus surveillance in Japan :Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -sensitive 275H substitutions in the neuraminidase gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. J. Med. Virol.83:1121-1127, 2011
- 5 Ichinohe, T., Ainai, A., Nakamura, T., Akiyama, Y., Maeyama, J., Odagiri, T., Tashiro, M., Takahashi, H., Sawa, H., Tamura, S., Chiba, J., Kurata, T., Sata, T., Hasegawa, H. :Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia J. Med. Virol. 82: 128-137, 2010.
- 6 Writing Committee of WHO Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2009-2010. :Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009-2010 northern hemisphere season. Vaccine 28: 1156-1167, 2010.
- 7 Nakajima, N., Hata, S., Sato, Y., Tobiume, M., Katano, H., Kaneko, K., Nagata, N., Kataoka, M., Ainai, A., Hasegawa, H., Tashiro, M., Odai, T., Urasawa, N., Ogino, T., Hanaoka, H., Watanabe, M., Sata, T. :First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan : Detection of high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. Jpn. J. Infect. Dis. 63; 2010-2015, 2010.
- 8 Ujike, M., Shimabukuro, K., Mochizuki, K., Obuchi, M., Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, Y., Fujita, J., Tashiro, M., Odagiri, T., The working group of influenza virus surveillance in Japan. :Detection of oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009 influenza seasons Emerg. Infect. Dis. 16; 926-935, 2010
- 9 Shiino, T., Okabe, N., Yasui, Y., Sunagawa, A., Ujike, M., Obuchi, M., Kishida, N., Xu, H., Takashita, E., Anraku, A., Ito, R., Doi, T., Ejima, M., Sugawara, H., Horikawa, H., Yamazaki, S., Kato, Y., Fujita, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Watanabe, H. :Molecular evolutionary analysis of the influenza A(H1N1)pdm viruses, May-September, 2009: Temporal and spatial spreading profile of viral isolates in Japan PLoS ONE 5(6): e11057. 2010
- 10 Kawakami, C., Obuchi, M., Saikusa, M., Noguchi, Y., Ujike, M., Odagiri, T., Tashiro, M. :Outbreaks of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Japan during the 2007-2008 season. Jpn. J. Infect. Dis. 62: 83-86, 2009.

- 11 Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M.: Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 199; 1629-1637, 2009
- 12 Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y.: Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol. Immunol.* 53: 83-88, 2009
- 13 Ikeno, D., Kimachi, K., Kudo, Y., Goto, S., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y.: The prime-boost vaccination of H5N1 heterologous strains in a mouse model Vaccine: 27, 3121-3125, 2009.
- 14 Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Okada, H., Kato, K., Suzuki, Y.: Determination of *N*-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Open Glycoscience*, 2: 28-36, 2009.
- 15 Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H.: PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 27; 6276-6279, 2009
- 16 Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F.: Surveillance for neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* 14: 751-761, 2009
- 17 WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group: Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *J. Influenza. Resp. Viral Infect.* 3: 59-62, 2009.
- 18 Sriwilaijaroen, N., Wilairat, P., Hiramatsu, H., Takahashi, T., Suzuki, T., Ito, M., Ito, Y., Tashiro, M., Suzuki, Y.: Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian I influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology J.* 6:124, 2009
- 19 Bertozzi, S., Kelso, A., Tashiro, M., Savy, V., Farrar, J., Osterholm, M., Jameel, S., Muller, C.P.: Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461; 20-21, 2009
- 20 Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D. M. E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A. M., Smith, D. J.: The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses *Science* 320: 340-346, 2008

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：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

課題番号：H23-新興一般-012 予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：多屋馨子 所属研究機関：国立感染症研究所 所属部局：感染症情報センター 職名：室長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 14,535,000円

I. 研究の意義

- (1) 予防接種後副反応報告方法が様々で、紙媒体であることから、迅速かつ効率的でなく、報告書回収率が低い。
- (2) ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチンの一時接種差し止めの際に、調査が困難であった。
- (3) 接種後副反応ならびに健康被害救済制度について、市区町村単位における行政側の認識や理解の度合い、実際の取り組み、実績等、詳細な実態が把握されておらず、保護者や保健師の意識の把握も不十分である。
- (4) 予防接種後副反応とワクチン品質との関連性は、多くの場合不明であり十分な評価がなされていない。
- (5) 誤接種事例の相談が多いが、全国での発生頻度、その後の健康被害の実態、対策法の把握が不十分である。
- (6) 副反応サーベイランス・健康被害救済システムについて、海外の現状把握が不十分である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 電子媒体による迅速かつ効率的な副反応報告、集計・解析システムを構築する。
- (2) 複雑になった乳幼児の予防接種スケジュール案について検討し、接種者数を迅速に把握するシステムを構築することで、副反応の解析に用いる分母情報を得て、接種率調査にも利用できるしくみを構築する。予防接種後の有害事象、副反応について正確に把握することが可能となる。
- (3) 新潟県、静岡県、大阪府等にある市区町村で具体的な検討を行い、それを全国の自治体に広げることで、正確で的確な情報の速やかな発信を実現する。
- (4) 不安を持つ保護者あるいは医療従事者の予防接種に対する意識に関する調査を行い、保健師による市民への予防接種情報提供の実情を知る。
- (5) 新しいワクチン導入に伴う副反応、有害事象に関する情報を蓄積すると共に、改善法を検討し、副反応発生時は、積極的疫学調査を実施し、ワクチンの品質と副反応の関連性を明らかにすることで、国民の理解が深まることが期待される。
- (6) 誤接種の実態を調査し、予防接種の実施に関する注意点や改善点等を検討し、今後の適切な予防接種につなげる資料とする。
- (7) 副反応情報とワクチンの品質情報の共有及び連携等、これらの情報活用のあり方を検討すると共に、ワクチン品質及び副反応との関連性を評価するためのラボ試験の開発を試みる。
- (8) 副反応に関与するワクチン側の因子が明らかになることでワクチン改良、副反応の軽減に繋がれば、より安全性の高いワクチンの供給が可能となる。
- (9) 海外の予防接種後副反応報告・健康被害救済制度について調査を進めることで、効果的かつ効率的な副反応発生時対応の構築の一助となる。

III. 1年間の研究成果

・研究代表者(多屋馨子)、研究協力者(荒木和子)

- 予防接種後副反応報告・集計・解析システムを改善し、予防接種後副反応報告書の電子媒体ひな形・接種率を迅速に把握するシステムを作成するとともに、過密になっている乳幼児の予防接種スケジュール案について検討した。
- 生ポリオワクチン接種後の副反応を検討するため、被接種児の糞便中のワクチンウイルス量を経時的血清型別に測定し、児の健康状態との関連を調査した。

・研究分担者(岡部信彦)

- 予防接種後副反応サーベイランスシステムの構築にあたって、国内外の情報を収集しその導入や方法について助言・指導し、予防接種に関する審議会・部会等で、副反応サーベイランスに関して検討を行った。

・研究分担者(永井利三郎)

- 就学前の子どもの保護者の予防接種に対する意識調査を実施し、接種を受けやすくするための方法、接種に関する不安点、改善して欲しい点について調査し、保健師による市民への予防接種情報提供の実情を調査した。

・研究分担者(安井良則)

- 副反応報告システムの行政機関での活用に向けて厚生労働省の担当課との検討を行い、電子媒体による副反応報告システムを使用する自治体数を増やすための検討を行うとともに、実際に自治体で使用した場合の情報の流れや運用方法についての検討を行った。

・研究分担者(砂川富正)、研究協力者(神谷 元)

- 欧州で公衆衛生体制の牽引役であった英国において、副反応情報収集システム、評価方法等について現地の担当者との議論を行い、英国では、総合医(GP)や出生小児の各 1 割弱をカバーする DB を構築し、副反応の評価を行っていることが判明し、EU 加盟国は疫学情報等を共有し補完し合っていることが判明した。
- 韓国の副反応事例に対する審議・健康被害認定後の補償に関する協議(VICP 会議)に同席し、科学的で透明性の高い議論がなされていること、日本の FETP に相当する組織が副反応の疫学調査において中心的な役割を担っていることが明らかとなった。

・研究分担者(齋藤昭彦)、研究協力者(大石智洋)

- 副反応サーベイランスシステム構築に向けて、新潟県小児科医会と懇談し、実践可能な方法に関して検討するとともに、米国の副反応サーベイランスシステムを参考とし、被接種児の保護者・医療機関から様々な媒体を通して、報告するシステム構築を考え、携帯端末を用いたシステムについて、具体的な方法、予算なども含めて検討した。

・研究分担者(田中敏博)

- 誤接種の実態調査や防止のためのキャンペーンを展開するなど、積極的な活動を展開している静岡県内の 35 市町村を対象としてアンケート調査を実施し、行政単位での認識や取り組みの違いを明らかにした。

・研究分担者(落合雅樹)

- 近年、国際的に動物福祉や倫理上の観点から、品質確認法として、動物試験の代替法あるいは物理化学的な試験が用いられるようになっているが、新たな動物実験代替試験法の国際的な状況について情報収集を行った。
- ワクチン接種後副反応とワクチン品質の関連性を検討するためには、製造工程を含めたワクチン品質に係るすべての情報を基に評価することが重要であり、本年の薬事法施行規則の一部改正により、国家検定時に審査

対象とすることになった。

・研究分担者(新井 智)

- ワクチン副反応情報の共有において、迅速な情報共有を優先するため個人情報収集しない副反応情報共有システムの提案を行い、国内外の予防接種後副反応報告事例について調査した。

・研究分担者(佐藤 弘)

- インターネットや報告書等に掲載されている予防接種間違い事例について検索し、それらの情報をもとに作成したアンケートによる調査を行い、全国の状況把握を行った。

IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 迅速かつ効率的な予防接種後副反応サーベイランスシステムを確立するにあたって、厚生労働省担当課・自治体担当者・海外の担当者との連携・協議を継続し、効率的な副反応情報送付方法の確立が課題である。
- (2) 調査結果をふまえて副反応・誤接種の要因を検証し、これらを迅速に把握するための情報収集について検討し、改善策を構築する。
- (3) 保健師・一般小児科医による市民への予防接種に関する情報提供の実情を知ることで、効果的な情報提供体制について考察する。
- (4) 携帯端末を利用したシステムでは、多額の費用が必要となるため、低予算で行えるシステムにつき、再考するとともに、他のモニタリング方法について引き続き検討する。
- (5) 自治体において、本研究班で作成した副反応報告のためのひな形(ソフト)の普及に努め、運用実績からソフトの改善に資する情報の収集を図る。
- (6) 予防接種後副反応とワクチン品質の関連性に関する情報共有及び連携を実施し、開発した *in vitro* 試験法の評価及び副反応との関連性の検討、並びに接種後稀に報告される特発性血小板減少性紫斑病についての検討を行う。

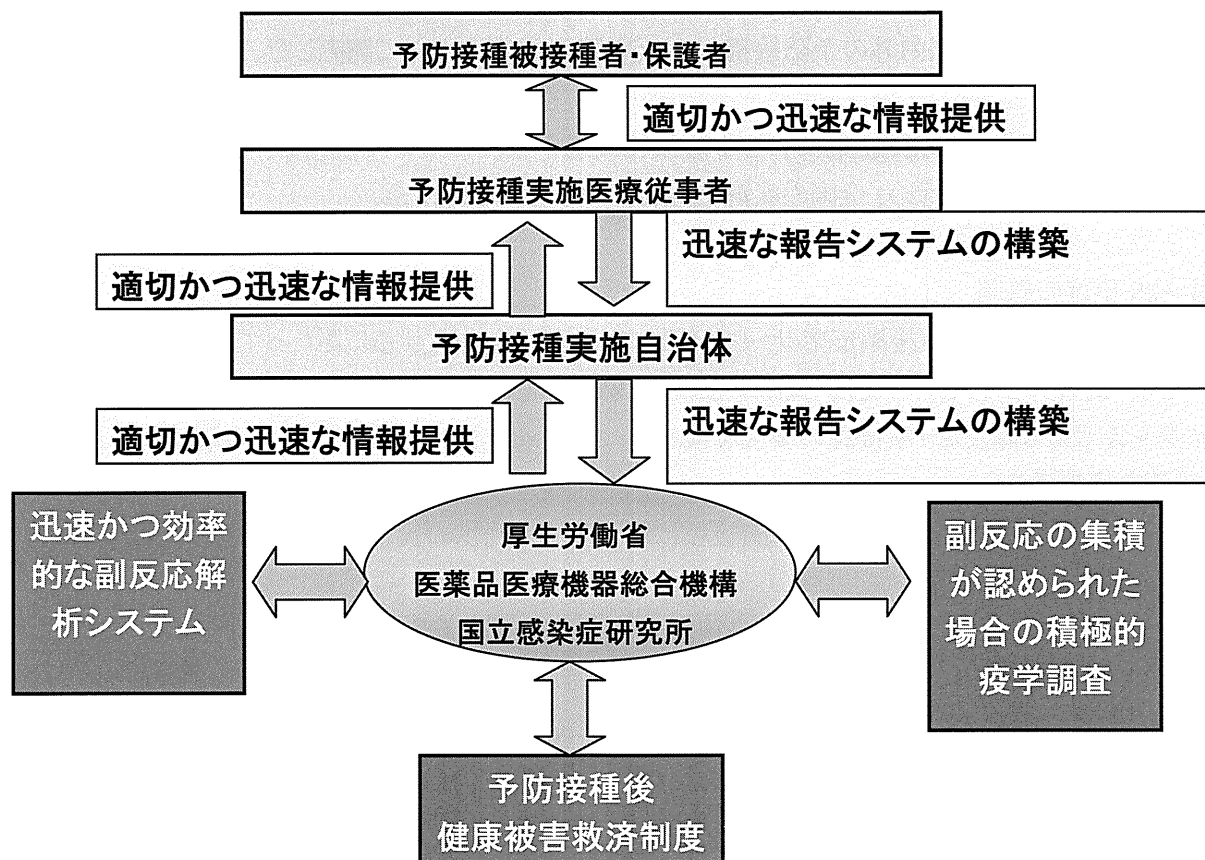
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 予防接種後副反応報告用電子媒体(ソフト)ならびに接種率集計システムは日本国内の予防接種行政の施策の立案と円滑な実施に向けて貢献することが期待される。
- (2) 保護者や保健師の意識を調査し市民への対応の現状を把握すること、また、誤接種の要因を明らかにすることで、安全で安心できる予防接種の実施し貢献することが期待される。
- (3) 先進の国々の知見を国内にも導入して行くことで行政施策への貢献は大きいと考えられる。
- (4) 新潟県・静岡県という限られた地域ではあるが、今後の国内での有害事象、副反応調査のシステム構築へのモデルとして貢献が期待される。
- (5) 副反応に関与するワクチン側の因子が明らかになれば、安全性の高いワクチンを供給するための品質管理が可能となる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 予防接種後副反応報告用電子媒体(ソフト)の作成
- 迅速な予防接種率集計システムの作成

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

・過去に所属した研究機関の履歴

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座
 大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座
 大阪大学微生物病研究所麻疹部門

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座、大阪大学微生物病研究所麻疹部門(山西弘一教授)
 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座(岡田伸太郎教授、馬場宏一講師)
 大阪大学微生物病研究所防疫部門(上田重晴教授、奥野良信助教授)
 国立感染症研究所感染症情報センター(岡部信彦センター長)

・主な研究課題

- 予防接種学、感染症疫学、小児感染症学、感染症サーベイランス
- インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルスに関する臨床ウイルス学研究
- β ヘルペスウイルス(ヒトヘルペスウイルス6, 7, ヒトサイトメガロウイルス)に関する基礎、臨床ウイルス学研究
- 基礎疾患を有する小児に対する予防接種に関する臨床研究
- 移植後ならびに免疫不全患者のヘルペスウイルスの再活性化に関する臨床研究
- 医療関連感染、特にウイルス感染症の対策

・これまでの研究実績

- (1) Kobayashi D, Kogawa K, Imai K, Tanaka T, Hiroi S, Satoh H, Tanaka-Taya K, Nonoyama S. Quantitation of human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA in a cord blood transplant recipient with chromosomal integration of HHV-6. *Transpl Infect Dis.* in press.
- (2) Toyokawa T, Sunagawa T, Yahata Y, Ohyama T, Kodama T, Satoh H, Ueno-Yamamoto K, Arai S, Araki K, Odaira F, Tsuchihashi Y, Takahashi H, Tanaka-Taya K, Okabe N. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among health care workers in two general hospitals after first outbreak in Kobe, Japan. *J Infect.* 2011 ;63(4):281-7.
- (3) Phengxay M, Hayakawa Y, Phan TG, Ueno-Yamamoto K, Tanaka-Taya K, Vongphrachanh P, Komase K, Ushijima H. Seroprevalence of rubella and measles antibodies in Lao PDR. *Clin Lab.* 2011;57(3-4):237-44.
- (4) Baba K, Okuno Y, Tanaka-Taya K, Okabe N. Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. *Vaccine.* .2011 ; 29(16):3089-92
- (5) Suzuki Y, Taya K, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi JM, Ohkusa Y, Okabe N. Risk factors for severe hand foot and mouth disease. *Pediatr Int.* 2010 Apr;52(2):203-7.
- (6) Tanaka-Taya K. [Progress towards the 2012 measles elimination goal in Japan]. *Uirusu.* 2010 Jun;60(1):59-68. Japanese.
- (7) Ueno-Yamamoto K, Tanaka-Taya K, Satoh H, Araki K, Kaku M, Okabe N. THE changing seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):667-9.

- (8) Mori T, Tanaka-Taya K, Satoh H, Aisa Y, Yamazaki R, Kato J, Ikeda Y, Okamoto S. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl Infect Dis*. 2009 Dec;11(6):503-6.
- (9) Ohkusa Y, Yamaguchi R, Sugiura H, Sugawara T, Yoshida M, Shimada C, Hori N, Sugishita Y, Yasui Y, Sunagawa T, Matsui T, Taniguchi K, Tada Y, Taya K, Imamura T, Okabe N. [2008 G8 Hokkaido Toyoko Summit Meeting Syndrome Surveillance]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2009 May;83(3):236-44. Japanese.
- (10) Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):166-7.
- (11) Sugawara T, Ohsuka Y, Taya K, Yasui Y, Wada N, Sakano M, Koshida R, Fujii F, Shibata S, Hashimoto G, Utsumi H, Sumitomo M, Ishihara M, Kondo H, Sato H, Ueno K, Araki K, Okabe N. Diarrhea as a minor adverse effect due to oral polio vaccine. *Jpn J Infect Dis*. 2009 Jan;62(1):51-3.
- (12) Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I; Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis*. 2008 Sep;61(5):333-8. Review. Erratum in: *Jpn J Infect Dis*. 2008 Nov;61(6):508.
- (13) Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, Doy M, Okabe N. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int*. 2008 Aug;50(4):464-8.
- (14) Matsui T, Nakashima K, Ohkusa Y, Sugawara T, Taya K, Kawaguchi T, Suga M, Okabe N. [Questionnaire survey of measles outbreak prevention activities by Kumamoto Prefecture Hospital staff]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2008 Jan;82(1):58-9. Japanese.
- (15) Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(11-12):1067-70.
- (16) Tanaka-Taya K. [Exanthem subitum, roseola infantum]. *Nippon Rinsho*. 2007 Mar 28;65 Suppl 3:349-54. Review. Japanese.
- (17) Tanaka-Taya K. [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:136-40. Review. Japanese.
- (18) Ueno K, Tanaka-Taya K. [Usefulness of infectious disease information on the internet]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:40-4. Review. Japanese.
- (19) Sugawara T, Ohkusa Y, Taya K, Oikawa K, Haneda N, Kikuchi K, Kato F, Yamaguchi S, Yoshikawa T, Nakano T, Ihara T, Tutumi H, Asano Y, Kamiya H, Okabe N. [Cost-effectiveness analysis of routine mumps immunization in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007 Sep;81(5):555-61. Japanese.
- (20) Tanaka-Taya K. [Herpes virus infection in immunosuppressed patients]. *Nippon Rinsho*. 2006 Mar;64 Suppl 3:99-106. Review. Japanese.
- (21) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006 Mar;56(3):112-6.