

PHUNG, Phuc Huu PHAN, Hiroyuki NUNOI, Liem Thanh NGUYEN, Kazuo SUZUKI. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza(H5N1) infection in Vietnamese children. J Infect Dis 200; 510-515, 2009.

9) **Hidenori YASUDA, Nobuaki YOSHIKAWA, Mikio KIMURA, Mika SHIGEMATSU, Shoji KAWACHI, Masamichi OSHIMA, Kenji YAMAMOTO, Kazuo SUZUKI. Preparedness for the Spread of Influenza: Prohibition of Traffic, School Closure, and Vaccination of Children in the Commuter Towns of Tokyo. J Urban Health 85: 619-635, 2008.**

10) **Nguyen Thanh Liem, Noriko NAKAJIMA, Late Le Phuc Phat, Yuko SATO, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Harutaka KATANO, Toshio KUMASAKA, Teruaki OKA, Shoji KAWACHI, Takeji MATSUSHITA, Tetsutaro SATA, Kohichiro KUDOH, Kazuo SUZUKI: H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. Jap J Infect Dis 61:157-160, 2008.**

3. 論文（日本文）

1) 河内正治：（講座）吸入麻酔薬による ICU Sedation. 臨床麻酔 35(10):1529-1536, 2011.

2) 河内正治：日本臨床麻酔学会第30回大会パネルディスカッション「各国の医療事情」．ベトナムの医療事情-厚生労働省科学研究費研究班を通じてのベトナム医療との関わり-．日臨麻会誌 31(4)：620-628, 2011.

3) 河内正治：感染症とインドネシア（編集余滴）．医療 65(3)：178, 2011.

4) 河内正治、丸谷晶美：人工呼吸中の栄養管理．日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 20(2)：120-124, 2010.

5) 朝山京子、松谷厚子、佐々木立朗、伊藤倫子、前原康宏、河内正治：自発呼吸下に全身麻酔管理をおこなった外傷性気管損傷の1例．麻酔と蘇生 46(4)：73-75, 2010.

6) 河内正治：新型インフルエンザ（今月の用語）．医療 64(10)：653-654, 2010.

7) 家研也、吉澤篤人、平野聡、泉信有、放生雅章、杉山温人、小林信行、工藤宏一郎、前原康宏、河内正治、宮越浩一：気管支喘息合併全身麻酔症例の周術期発作に関する検討．アレルギー59(7)：831-838, 2010.

8) 志賀由佳、前原康宏、松谷厚子、佐藤正規、朝山京子、平尾亜衣、青山千賀子、花田真毅、山下陽子、伊藤倫子、佐々木立朗、河内正治：誌上抄読会 HIV 感染症と麻酔．臨床麻酔 34(4)：717-723, 2010.

9) 佐藤正規、前原康宏、尾崎由佳、松谷厚子、志賀由佳、山崎京子、平尾亜衣、河内正治：国立国際医療センターにおけるヒト免疫不全ウイルス感染者手術の動向．麻酔 58(12)：1554-1559, 2009.

10) 河内正治：バイスタンダーCPR（今月の用語）．医療 63(7)：449, 2009.

11) 河内正治：H5N1 鳥インフルエンザの人感染最前線．LiSA 16 別冊：72-82, 2009.

12) 若菜宣明、本間和弘、田中閔郎、秋葉正文、田中寛、日野原千速、河内正治：外科系栄養サポートチーム（NST）における NST 介入の評価項目としての栄養補給ルートの検討．日本健康医学会雑誌 18(1)：11-17, 2009.

13) 前原康宏、松谷厚子、河内正治、尾崎由佳、鈴木洋平、佐藤正規、馬場万里子：麻酔指導病院への HIV 陽性患者手術に関するアンケート調査．麻酔 57(10)：1287-1292, 2008.

14) 河内正治：自発呼吸、調節呼吸、同期式間欠的強制換気、圧支持法とバックアップ換気．特集徹底理解！人工呼吸器「換気モード」の仕組み．呼吸器&循環器ケア 8(1)：25-45, 2008.

15) 河内正治：インフルエンザ（H5N1）による ARDS の病態と治療．特集「ARDS とインフルエンザ（H5N1）」．医学の歩み 224(11)：815-819, 2008.

16) 鈴木和男、河内正治：はじめに．特集「ARDS とインフルエンザ（H5N1）」．医学の歩み 224(11)：813-814, 2008.

17) 河内正治：とりインフルエンザとベトナム（編集余滴）．医療 61(12)：831-832, 2007.

18) 河内正治：麻酔手技の要点解説（14）．月刊／保険診療 62(10)：115-118, 2007.

- 19) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (13). 月刊／保険診療 62(9)：106-108, 2007.
- 20) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (12). 月刊／保険診療 62(8)：116-119, 2007.
- 21) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (11). 月刊／保険診療 62(7)：116-119, 2007.
- 22) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (10). 月刊／保険診療 62(6)：116-119, 2007.
- 23) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (9). 月刊／保険診療 62(5)：126-129, 2007.
- 24) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (8). 月刊／保険診療 62(4)：126-128, 2007.
- 25) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (7). 月刊／保険診療 62(3)：102-105, 2007.
- 26) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (6). 月刊／保険診療 62(2)：104-107, 2007.
- 27) 河内正治：麻酔手技の要点解説 (5). 月刊／保険診療 62(1)：106-109, 2007.

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

2012 January 30 平成23年度厚生労働科学研究補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究発表会

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
(H22-新興一般-014)

平成23年度厚生労働科学研究補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

国立国際医療研究センター
手術部長 河内 正治

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

研究内容 (H22-新興一般-014)

鳥インフルエンザA(H5N1)ヒト感染：診断と治療の手引き

鳥インフルエンザのヒト感染とは何か？
鳥インフルエンザの遺伝子型
インフルエンザの重症化因子としてのARDS
重症化の診断
疫学/病態モデル

国立国際医療研究センター / 国立国際医療研究センター
東京大学 / 宮崎大学
ほか

新加坡、血液、BALF(縦横試) samples
Analysis of Bronchoalveolar Lavage (BALF) samples
Approach through Cells (Inoculation, Throat, etc.)
Epidemiological analysis, FARSIS重症化因子
重症化の診断

FARDS model mice
Wild infected FARSIS mice
Effects of drugs from clinical study : dosage, safety level
LPS FARSIS model mice
Effects of drugs from clinical study : dosage, safety level
VILI model mice
Clinical study

Rapid Diagnose equipments
Immuno-chromatography, rapid bedside test kit
RNA diagnosis method, LAMP method

情報のフンド
「コア」

Infected Area (Country)
Avian Influenza (A/H5N1) Infected Country
Indonesia, Vietnam, Thailand, Cambodia, Laos, Myanmar, China, South Korea, Japan, etc.

Prospective Study (現場)
BALF (See sample, Avian influenza)
バイオ-コア診断 (Avian, H5N1, H3N2, etc.)
ウイルス-コア診断 (Influenza, etc.)
ウイルス-コア診断の活用 (例：H22-014-02)
鳥インフルエンザの診断と治療の手引き

Co-operation with the clinician
on the therapy of H5N1 patients
重症化の診断、重症化の予防、重症化の治療
ICUにおける重症人工呼吸療法 Type of Ventilator, Methods of ventilation
ARDSの診断と治療 (重症化の診断と治療)
ARDSの診断と治療 (重症化の診断と治療)
人工呼吸器のスタンダードの確立
ECMO (人工呼吸器)の活用、治療効果

Pandemic

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

劇症型 ARDS model mice

基礎的損傷モデル-VILI model miceを使用した、病態の解明 - NKT細胞の役割 (WT vs. NKT-KO mice)

NKT-KOマウスでは、BALF中のIL-5、IL-6、IL-23、IL-12p40、GM-CSF、IP-10の産生量が低下するとともに、病態の重症化とBALF中のタンパク質の濃度も低下し、Paoの低下が認められた。上昇が認められたサイトカインに対する抗体の投与で病態の重症化は改善しなかったことから、VILIを介した肺動脈高血圧においてNKT細胞が保護的に働いていることが示された。

Contribution of invariant natural killer T cells to ventilator-induced lung injury through IL-5 and IL-6 receptor in mice

Yuki Tsuji^{1,2}, Kazuo Suganuma¹, Chika Shimizu¹, Tomoko Sato¹, Norio Tsuda¹, Jun Zuo¹, Kazuhiko Kawachi¹, Shoji Kawachi¹, Toshinori Nakayama¹ and Kazuo Suzuki^{1*} *PLoS ONE* 2012

インフルエンザ感染モデル-PR8 infected model miceを使用した、病態の解明 - FARDSにおけるMPOの役割

FARDSモデルマウスにおいては、特定のケモカインが肺動脈内に好中球を呼び寄せて、インフルエンザ感染の初期病態を形成することが判明した。さらに、好中球から放出されるMPO(ミエロペロキシダーゼ)により生成されるOCL1が肺動脈管に働いていると推定された。

MPO contribution in FARDS by influenza infection
Neutrophil myeloperoxidase contribution in fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection

Kazuo Suganuma^{1,2} et al. *Microbiology and Immunology*, 2012 in press

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

ハノイARDS-H5N1症例 Cytokine/Chemokine の解析

Risk Parameters of Fulminant Acute Respiratory Distress Syndrome and Avian Influenza (H5N1) Infection in Vietnamese Children

Kawachi, S. et al. *Journal of Infectious Diseases* 2009; 200: 510-515

Journal of Infection (2011) 62, 104-108

Key factor cytokines and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection*

Thuy T.B. Phung, et al. www.elsevierhealth.com/journals/jinf

前向き研究にて得られた症例の血液およびBALF検体から多種サイトカイン濃度とミエロペロキシダーゼ活性を測定し、好中球から放出されるMPO(ミエロペロキシダーゼ)が肺動脈の炎症を増悪させている可能性を示した。

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

ハノイARDS-H5N1症例 Cytokine/Chemokine の解析

培養ヒト気管枝上皮細胞にインフルエンザ(PR-8)を感染させてサイトカイン発現原因およびFARDSの病態を解析した。

Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses

Shoji Kawachi, Eriko Hoffmann & Robert G. Webster *NATURE MEDICINE* • VOLUME 8 • NUMBER 9 • SEPTEMBER 2002

培養ヒト気管枝上皮細胞にインフルエンザ(PR-8)を感染させてサイトカイン発現原因およびFARDSの病態を解析した。

ORIGINAL ARTICLE

Key role of regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells

Thuy Thi Bich Phung^{1,2,3}, Ruyichi Sugamata¹, Kazuo Uno⁴, Yasuaki Aratani⁵, Keiko Ozato⁶, Shoji Kawachi¹, Liem Thanh Nguyen^{1,3}, Toshinori Nakayama¹ and Kazuo Suzuki^{1*} *Microbiology and Immunology*, 2011; 55(12): 1874-1884.

Airway
Influenza Virus (PR-8), RANTES, IL-8, MCP-1
Bronchial epithelial cells (A549 cells)

ヒト気管枝上皮細胞にインフルエンザ(PR-8)のNS1プラスミドを作用させて、前向き研究から得られたIL-8、MCP-1などのサイトカインの上昇を生じる原因を究明した。初期には、TNF- α /INF- α β が放出され、次いでRANTES/IL-6/INF- γ 、さらに後期にはMPO(ミエロペロキシダーゼ)の存在下にIL-8/MCP-1が増加した。以上より、NS-1はMPO存在下に肺動脈のサイトカイン・ストームを惹起している可能性を示した。

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. HJGCH 120130 NIZZ-Tokyo

ハノイARDS-H5N1症例 Cytokine/Chemokine の解析

培養ヒト気管枝上皮細胞にインフルエンザ(PR-8)を感染させてサイトカイン発現原因およびFARDSの病態を解析した。

ORIGINAL ARTICLE

Key role of regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells

Thuy Thi Bich Phung^{1,2,3}, Ruyichi Sugamata¹, Kazuo Uno⁴, Yasuaki Aratani⁵, Keiko Ozato⁶, Shoji Kawachi¹, Liem Thanh Nguyen^{1,3}, Toshinori Nakayama¹ and Kazuo Suzuki^{1*} *Microbiology and Immunology*, 2011; 55(12): 1874-1884.

Airway
Influenza Virus (PR-8), RANTES, IL-8, MCP-1
Bronchial epithelial cells (A549 cells)

ヒト気管枝上皮細胞にインフルエンザ(PR-8)のNS1プラスミドを作用させて、前向き研究から得られたIL-8、MCP-1などのサイトカインの上昇を生じる原因を究明した。初期には、TNF- α /INF- α β が放出され、次いでRANTES/IL-6/INF- γ 、さらに後期にはMPO(ミエロペロキシダーゼ)の存在下にIL-8/MCP-1が増加した。以上より、NS-1はMPO存在下に肺動脈のサイトカイン・ストームを惹起している可能性を示した。

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji A, ERIC 2011 120130 N11D-Tokyo

Severe ARDS cases including H5N1 infection

Prospective study : From Oct. 2007 to Dec 2011

Severe ARDS cases in PICU at National Hospital of Pediatrics, Hanoi
 [Criteria] Age : over 1 month
 P/F ratio < 100 at least 1 time in arterial-BGA, during clinical course.

ARDS : P/F below 100 total : 84 cases
 all intra-pulmonary cause of ARDS (pneumonia)
 viral : 30 cases
 influenza : 8 cases A(H5N1) 3 Others : 22 cases Rhinovirus 11
 A(H1pdm) 4 Adenovirus 3
 A(H3) 1 RSV 3 Measles 1

bacterial and unknown : 54 cases

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operations, Division of Anesthesia

Shoji A, ERIC 2011 120130 N11D-Tokyo

Clinical features of all ARDS patients in NHP-Hanoi, viral pneumonia n=30

No.	Gender	Age	Wt	H5N1	FARDS	Contact	IVIg (Cg/kg)	Prognosis	MOF	Case of ARDS
p1	M	4	14	Y	Y	Y	Y	D	DOB 7.5, DOA 10y	Pneumonia (H5N1)
p5	F	0.18	3.6	N	Y	N	N	D	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p4	F	0.18	4.5	N	Y	N	N	D	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p5	F	0.18	3.8	N	Y	N	Y	D	-	Pneumonia (Adenovirus)
p6	F	0.25	4.2	N	Y	N	Y	D	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p7	F	0.18	4	N	Y	N	N	D	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p14	M	7	20	Y	N	Y	Y	A	-	Pneumonia (H5N1)
p19	M	11	28	Y	Y	N	Y	D	-	Pneumonia (Adenovirus)
p21	M	0.25	4.3	N	Y	N	N	A	-	Pneumonia (H5N1)
p24	M	0.33	4.6	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (RSV)
p25	F	0.15	4.5	N	Y	N	N	A	-	Pneumonia (RSV)
p26	F	0.5	3.7	N	Y	N	N	D	-	Pneumonia (RSV)
p38	M	2	10	N	Y	N	Y	D	DOA-CF2	Pneumonia (A(H1) Adenovirus)
p49	M	3	13	N	Y	N	N	D	DOA 10y	Pneumonia (H1N1)
p50	M	3	15	N	Y	N	N	D	DOB 7.5, DOA 10y	Pneumonia (H1N1)
p51	F	8	8	N (H5N1)	Y	N	N	D	-	Pneumonia (H5N1)
p52	M	0.33	3	N	Y	N	Y	D	DOA 10y, Ad	Pneumonia (unknown)
p63	F	0.5	5	N	Y	N	Y	D	DOB DOA	Pneumonia (CMV)
p62	F	0.3	3.5	N	Y	N	Y	D	DOA 10y	Pneumonia (CMV)
p63	F	0.6	7.5	N	N	Y	N	D	DOB DOA	Pneumonia (Adenovirus)
p68	F	0.3	3.5	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (CMV)
p69	F	0.2	3	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p71	F	0.2	3	N	Y	N	Y	D	DOA	Pneumonia (Rhinovirus)
p74	F	0.25	3.5	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p90	F	0.2	3	N	Y	N	Y	A	DOA Ad	Pneumonia (Rhinovirus)
p82	M	2.75	10	N	Y	N	Y	D	DOA	Pneumonia (H5N1)
p85	F	0.33	4	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p86	M	0.6	6	N	Y	N	Y	A	-	Pneumonia (CMV)
p87	M	0.4	4	N	Y	N	Y	D	-	Pneumonia (Rhinovirus)
p88	F	2.5	15	N	Y	N	Y	A	DOA	Pneumonia (Rhinovirus)

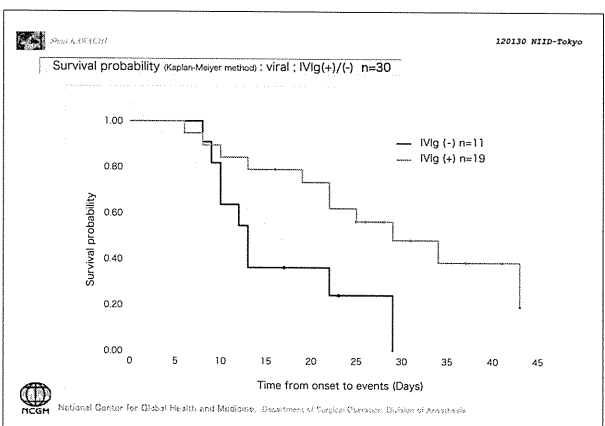
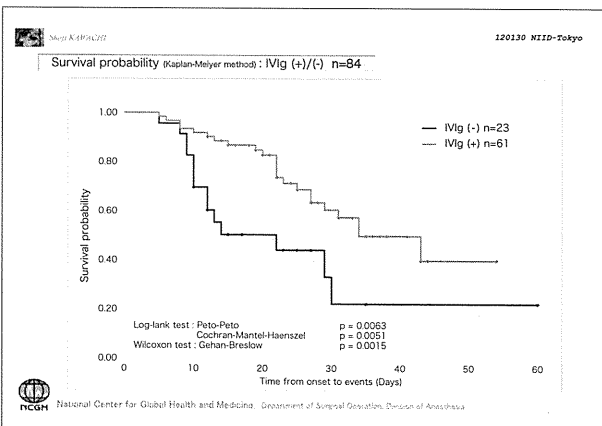
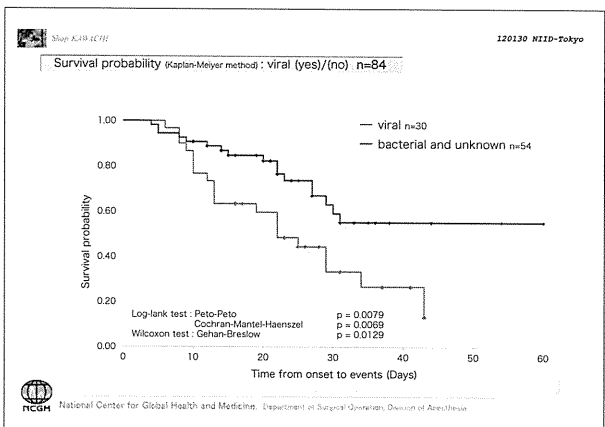
NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operations, Division of Anesthesia

Shoji A, ERIC 2011 120130 N11D-Tokyo

Clinical features of all ARDS patients in NHP-Hanoi, bacterial and unknown pneumonia n=54

No.	Gender	Age	Wt	FARDS	Contact	Prognosis	MOF	Case of ARDS
p1	M	4	14	Y	Y	Y	Y	Pneumonia (H5N1)
p5	F	0.18	3.6	N	Y	N	N	Pneumonia (Rhinovirus)
p4	F	0.18	4.5	N	Y	N	N	Pneumonia (Rhinovirus)
p5	F	0.18	3.8	N	Y	N	Y	Pneumonia (Adenovirus)
p6	F	0.25	4.2	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p7	F	0.18	4	N	Y	N	N	Pneumonia (Rhinovirus)
p14	M	7	20	Y	N	Y	Y	Pneumonia (H5N1)
p19	M	11	28	Y	Y	N	Y	Pneumonia (Adenovirus)
p21	M	0.25	4.3	N	Y	N	N	Pneumonia (H5N1)
p24	M	0.33	4.6	N	Y	N	Y	Pneumonia (RSV)
p25	F	0.15	4.5	N	Y	N	N	Pneumonia (RSV)
p26	F	0.5	3.7	N	Y	N	N	Pneumonia (RSV)
p38	M	2	10	N	Y	N	Y	Pneumonia (A(H1) Adenovirus)
p49	M	3	13	N	Y	N	N	Pneumonia (H1N1)
p50	M	3	15	N	Y	N	N	Pneumonia (H1N1)
p51	F	8	8	N (H5N1)	Y	N	N	Pneumonia (H5N1)
p52	M	0.33	3	N	Y	N	Y	Pneumonia (unknown)
p63	F	0.5	5	N	Y	N	Y	Pneumonia (CMV)
p62	F	0.3	3.5	N	Y	N	Y	Pneumonia (CMV)
p63	F	0.6	7.5	N	N	Y	N	Pneumonia (Adenovirus)
p68	F	0.3	3.5	N	Y	N	Y	Pneumonia (CMV)
p69	F	0.2	3	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p71	F	0.2	3	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p74	F	0.25	3.5	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p90	F	0.2	3	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p82	M	2.75	10	N	Y	N	Y	Pneumonia (H5N1)
p85	F	0.33	4	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p86	M	0.6	6	N	Y	N	Y	Pneumonia (CMV)
p87	M	0.4	4	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)
p88	F	2.5	15	N	Y	N	Y	Pneumonia (Rhinovirus)

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operations, Division of Anesthesia



Shoji K. *et al.* 120130 N21D-Tokyo

Survival probability (Kaplan-Meier method): viral; IVIg(+)/(-) n=35

Overall comparisons of survival time : viral; IVIg(+)/(-)

n=30 IVIg (+) : n=19, IVIg (-) : n=11
 survival time(days) IVIg (+) : 29.16 D:A=11:8
IVIg (-) : 16.52 D:A=9:2

Test of equality of survival distributions for the different levels of IVIg category

Log-rank test :	Peto-Peto	p = 0.0246
Wilcoxon test :	Cochran-Mantel-Haenszel	p = 0.0153
	Gehan-Breslow	p = 0.0320

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. *et al.* 120130 N21D-Tokyo

結論

体重あたり2g投与の大量ガンマグロブリン療法は、重症ARDSの治療法として有効である可能性が高い。

特に、ウイルス感染が基に在る肺内因性ARDSにおいてもその生存率に有意差が得られたことは注目すべきである。

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. *et al.* 120130 N21D-Tokyo

Guideline - FARDS診断・治療の手引き

形式

出版形式

1. 研究会内の閉鎖出版
 概要 (1,3,4章) を報告書の別冊で作成する。
2. 公開書籍
 出版社：メディカルサイエンス (MedSci)

書籍の題名

鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染して起こすもの : main-title
 インフルエンザ重症化因子としての劇症型ARDS : 診断・治療の手引き : sub-title

書籍の体裁

B5変形
 200-250 ページ程度
 1 page = 1,200字

NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

Shoji K. *et al.* 120130 N21D-Tokyo

Guideline - FARDS診断・治療の手引き

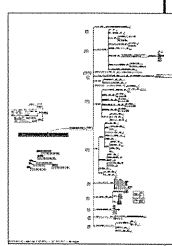
内容

特徴

1. マニュアルとしての機能を持つ
 第4章：
 「インフルエンザによるF-ARDS診断/治療マニュアル」
 第7/8章の記載事項をマニュアル形式にまとめる。
 重症化しF-ARDSに陥った症例に対するマニュアル。
 流行時に直ちに臨床現場で使用可能な体裁とする。
2. 全体でインフルエンザについて全般的な知識を獲得可能。
3. 疫学、病理、診断において、最新の研究成果を含む最新の内容。
4. 臨床のみならず、基礎部門の成果も掲載。

章分け

全13章



NCGH National Center for Global Health and Medicine, Department of Surgical Operation, Division of Anesthesia

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：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課題番号：H22-新興-一般-015予定期間：H22 年度から H24 年度まで研究代表者：清水 博之所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：ウイルス第二部職名：室長年次別研究費(交付決定額)：1 年目 43,000,000 円 2 年目 35,200,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 1990 年代後半～2000 年代にかけて、マレーシア・台湾等で、また、2008-2010 年には中国本土で、2011 年にはベトナムで、多数の小児急性死症例を伴うエンテロウイルス 71 (EV71) による手足口病の大規模な流行が発生し、アジア地域における大きな公衆衛生上の脅威となっている。
- (2) 我が国では、重症 EV71 感染症の大規模な流行は認められていないが、重症エンテロウイルス感染症流行のリスクが常に存在する。このため、重症エンテロウイルス感染症の主たる流行地域であるアジア地域の国々と連携し、国内外における腸管ウイルス感染症サーベイランス体制を整備する。
- (3) 重症エンテロウイルス感染症の診断および予防治療法開発に関するアジア諸国との研究協力のため、新たなエンテロウイルス検査法の開発・評価を行うとともに、感染動物モデル開発等、重症エンテロウイルス感染症研究基盤の整備を行う。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 重症エンテロウイルス感染症の流行地域である東アジア地域の国々と連携し、国内外におけるエンテロウイルス感染症サーベイランス体制を構築することにより、重症エンテロウイルス感染症の迅速かつ正確な把握につなげる。エンテロウイルス感染症重症化のリスクファクターについて疫学およびウイルス学的解析を行うことにより、我が国における重症エンテロウイルス感染症流行のリスクを評価する。
- (2) アジア太平洋地域におけるポリオフリーを調査・確認するとともに、不活化ポリオワクチン (IPV) 導入にむけた病原体サーベイランス体制の整備を行う。円滑な IPV 導入のための基盤的調査・研究を行う。
- (3) 最新のウイルス学的研究成果を活用した新たなエンテロウイルス検査法を開発し、国内外のエンテロウイルス実験室ネットワークにより有用性を評価する。
- (4) ゲノムデータベースの整備により、国内およびアジア地域のエンテロウイルス遺伝子情報共有を進める。
- (5) EV71 感染動物モデルを用いたワクチンの有効性評価等、エンテロウイルス感染症予防治療法開発につながる研究基盤整備のため、台湾、中国、マレーシア等アジア諸国の研究機関と研究情報の交換を行う。

Ⅲ. 2 年間の研究成果

・ 研究代表者

- (1) EV71 受容体の構造および機能の解析を進め、新たな検査法の開発、EV71 感染伝播および分子進化機構の解析、および、病原性発現機構解明のための基盤的研究を行った。
- (2) ヒトカルジオウイルス等、近年新たに発見された腸管ウイルスの遺伝子解析により、アジア諸国における腸管ウイルス伝播状況を解析した。
- (3) 2011 年の日本の手足口病流行の主要な原因ウイルスは CVA6 であることを明らかにした。
- (4) 西太平洋地域のエンテロウイルス専門家と協力し、WHO 手足口病ガイドラインを作成した。
- (5) 日本における IPV 導入にむけ、「ポリオワクチンに関するファクトシート」等により、基盤的調査・研究を行った。成人に対する IPV の安全性と免疫原性を検討した。

・ 研究分担者

- (1) アジア地域・国内のエンテロウイルス実験室におけるウイルス同定・遺伝子解析に関する技術協力(国際ワークショップ等)を実施した(吉田、板持、山崎、世良、藤本)。
- (2) EV71 特異的受容体である PSGL-1 および SCARB2 の機能解析を進め、受容体機能を利用したウイルス検査法に関する応用研究を開始した(小池、西村)。
- (3) ポリオウイルスの新規迅速同定法および新規中和抗体価測定法を開発し、抗ポリオウイルス化合物の解析を行った(有田)。
- (4) 受容体発現トランスジェニックマウスを作製し、受容体発現および EV71 感染・病原性の解析を行った。ヒト単核球では強力な EV71 複製は認められなかった(小池、小柳)。

Ⅳ. 平成 24 年度の課題

- (1) 地方衛生研究所を中心とした国内エンテロウイルス実験室ネットワークと、アジア地域のエンテロウイルス実験室(中国等)との国際的技術協力体制の整備。
- (2) 環境水から検出されたウイルスゲノム情報を公開し、伝播解析の共同研究を継続。タイ NIH 等との共同研究により熱帯地域のエンテロウイルス流行状況の解析を行う
- (3) EV71 特異的受容体発現細胞を利用したエンテロウイルス分離同定システムの開発および臨床検体・離床分離株を用いた評価を行う。
- (4) EV71 感染マウスモデルを利用して、個体における神経病原性発現の機構を解析する。ウイルス株による毒力の違いをもたらすウイルスゲノム上の配列を同定する。
- (5) 日本における IPV 導入にむけて、病原体サーベイランス体制の整備を行うとともに、円滑な IPV 導入のための基盤的調査・研究を継続する。

Ⅴ. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 国内外のエンテロウイルス実験室ネットワークによる技術協力・情報共有体制を整備することにより、エンテロウイルス感染症流行の把握およびポリオフリーの確認が期待できる。
- (2) 日本における IPV 導入にむけ、基盤的疫学情報を提供するとともに、病原体サーベイランス体制の整備を行う。
- (3) 受容体機能解析等の研究成果を利用することにより、EV71 ワクチン開発や病原性発現機構の解明のための研究基盤を提供する。

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(研究分担者・研究協力者との共著を含む)

1. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H: Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. **Emerg Infect Dis** (in press)
2. Arita M, Iwai M, Wakita T, Shimizu H: Development of a poliovirus neutralizing test with poliovirus pseudovirus for measurement of neutralizing antibody titer in human serum. **Clin Vaccine Immunol** 18: 1889-1894, 2011
3. Arita M, Masujima S, Wakita T, Shimizu H: Particle agglutination method for poliovirus identification. **Journal of Visualized Experiments**. 50. <http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=2824>, doi: 10.3791/2824, 2011
4. Konno M, Yoshioka M, Sugie M, Maguchi T, Nakamura T, Kizawa M, Umegaki Y, Yasutake H, Ishikawa Y, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi T, Shimizu H, Fujimoto T: Fourteen years' surveillance of coxsackievirus group A in Kyoto 1996–2009 using mouse, RD-18S, and Vero Cells. **Jpn J Infect Dis** 64:167-168, 2011
5. Iwai M, Horimoto E, Obara M, Obuchi M, Kurata T, Kawagoshi K, Nakamura S, Shimizu H, Yoshida H, Takizawa T: Endemic transmission of echovirus 30 in Toyama, Japan in 2010 is verified by environmental surveillance. **Jpn J Infect Dis** 64:165-167, 2011
6. Himeda T, Hosomi T, Asif N, Shimizu H, Okuwa T, Muraki Y, and Ohara Y: The preparation of an infectious full-length cDNA clone of Saffold virus. **Virology** 8: 110, 2011
7. Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, and Shimizu H: Phosphatidylinositol-4 kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for anti-poliovirus activity. **J Virol** 85: 2364-2372, 2011
8. Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, and Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. **J Gen Virol** 92: 287-291, 2011
9. Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H: Human parechovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in Sri Lanka. **J Clin Microbiol** 49: 364-366, 2011
10. Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Tyrosine Sulfation of the Amino Terminus of PSGL-1 Is Critical for Enterovirus 71 Infection. **PLoS Pathog** 6: e1001174, 2010
11. Arita M, Y. Takebe, T. Wakita, and H. Shimizu: A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and early stage of enterovirus 71 infection. **J Gen Virol** 91: 2734-44, 2010
12. Arita M, S. Masujima, T. Wakita, and H. Shimizu: Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. **J Clin Microbiol** 48:2698-702, 2010
13. Zhang Y, Wang H, Zhu S, Li Y, Song L, Liu Y, Liu G, Nishimura Y, Chen L, Yan D, Wang D, An H, Shimizu H, Xu A, Xu W. Characterization of a rare natural intertypic type 2/type 3 penta-recombinant vaccine-derived poliovirus isolated from a child with acute flaccid paralysis. **J Gen Virol** 91: 421-429, 2010
14. Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC, Cardoso MJ. A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. **J Med Virol** 82: 649-657, 2010
15. Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, Shouji M, Tanaka S, Saigusa J, MorH, Yamaguchi R, Nishimura Y, Shimizu H. A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan. **Jpn J Infect Dis** 63: 216-217, 2010

研究分担者(有田)

1. Sasaki J, Ishikawa K, Arita M, Taniguchi K. ACBD3-mediated recruitment of PI4KB to Picornavirus RNA replication sites. **EMBO J** (in press)

研究分担者(吉田)

1. Tao Z, Wang H, Li Y, Xu A, Zhang Y, Song L, Yoshida H, Xu Q, Yang J, Zhang Y, Liu Y, Feng L, Xu W. Environmental surveillance and sequence analysis reveal co-circulation of two transmission chains of echovirus 6 in Jinan city, China. **Appl Environ Microbiol** 77:3786-3792, 2011

研究分担者(小池)

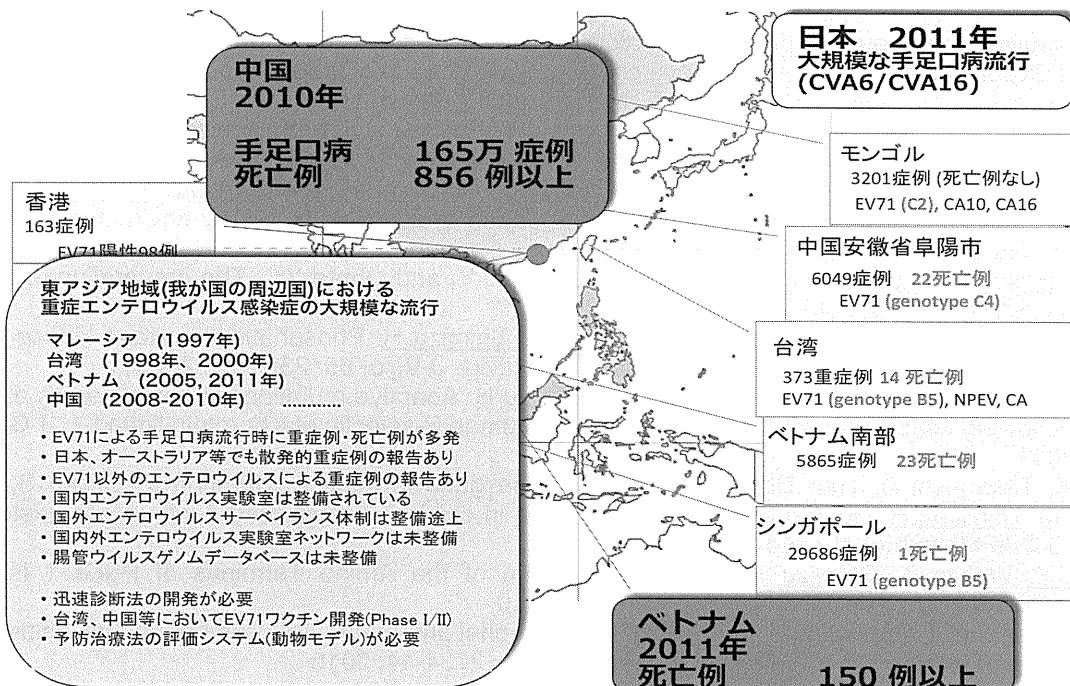
1. Yamayoshi S, Koike S. Identification of the Human SCARB2 Region That Is Important for Enterovirus 71 Binding and Infection. **J Virol** 85: 4937-4936, 2011

研究分担者(小柳)

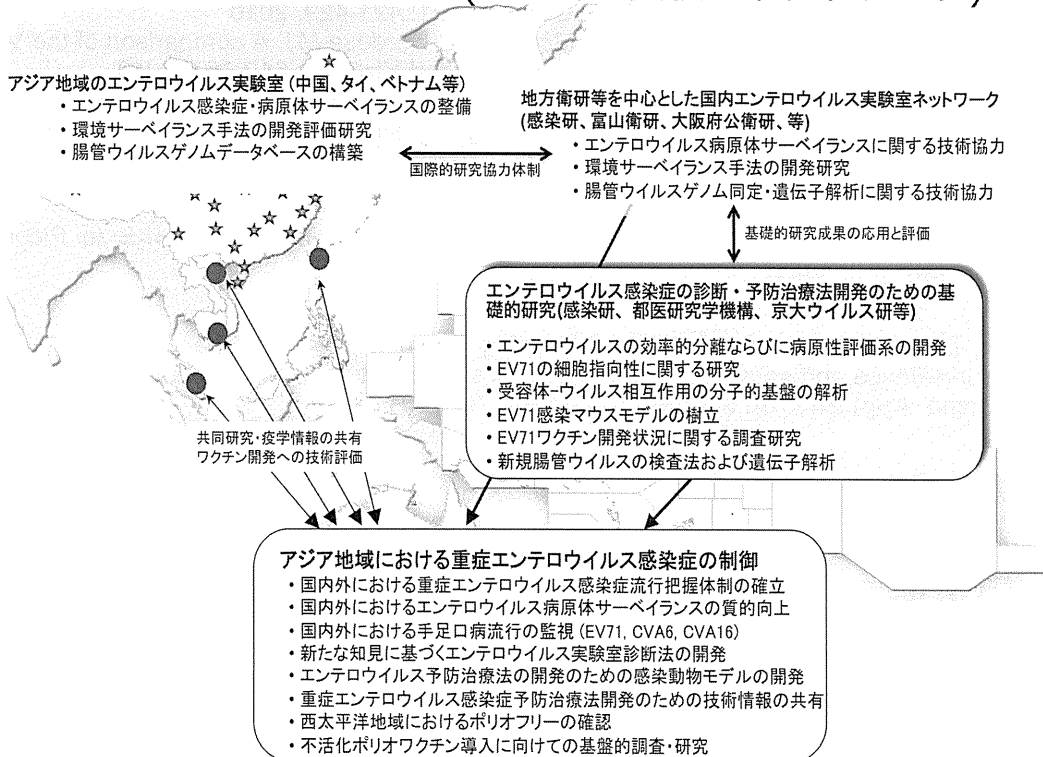
1. Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuoka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, Takada K, Koyanagi Y. A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. **Blood** 117:5663-5673, 2011
2. Sato K, Izumi T, Misawa N, Kobayashi T, Yamashita Y, Ohmichi M, Ito M, Takaori-Kondo A, Koyanagi Y. Remarkable lethal G-to-A mutations in vif-proficient HIV-1 provirus by individual APOBEC3 proteins in humanized mice. **J Virol** 84:9546-9556, 2010

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

西太平洋地域における手足口病流行 (2008-2011年)



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 (国内外の実験室ネットワーク)



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和59年4月～平成6年6月
 昭和62年8月～平成3年8月
 平成5年6月
 平成6年7月～
 平成14年4月～現在

明治製菓(株)薬品総合研究所勤務
 国立予防衛生研究所 腸内ウイルス部 研究生
 博士号(薬学)取得(千葉大学薬学部)
 国立予防衛生研究所ウイルス第2部
 国立感染症研究所ウイルス第2部 第2室室長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

有田峰太郎(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 西村順裕(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 脇田隆宇(国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 宮村達男(元国立感染症研究所)
 森川茂(国立感染症研究所 ウイルス第一部)
 牛島廣治(元国立感染症研究所、日本大学)
 Dr Olen Kew(米国 CDC)
 Prof Eckard Wimmer(ニューヨーク州立大学)

・主な研究課題

- ・ 世界ポリオ根絶達成のための実験室診断に関する研究
- ・ 腸管ウイルスの感染伝播と分子進化に関する研究
- ・ ポリオウイルス・エンテロウイルスの病原性発現の分子的基盤の研究
- ・ ポリオウイルス・エンテロウイルス感染症の制御戦略に関する研究
- ・ 不活化ポリオワクチン導入のための調査・研究

・これまでの研究実績 (2000～)

1. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H: Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* (in press)
2. Arita M, Iwai M, Wakita T, Shimizu H: Development of a poliovirus neutralizing test with poliovirus pseudovirus for measurement of neutralizing antibody titer in human serum. *Clin Vaccine Immunol* 18: 1889-1894, 2011
3. Arita M, Masujima S, Wakita T, Shimizu H: Particle agglutination method for poliovirus identification. *Journal of Visualized Experiments*. 50. <http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=2824>, doi: 10.3791/2824, 2011
4. Konno M, Yoshioka M, Sugie M, Maguchi T, Nakamura T, Kizawa M, Umegaki Y, Yasutake H, Ishikawa Y, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi T, Shimizu H, Fujimoto T: Fourteen years' surveillance of coxsackievirus group A in Kyoto 1996-2009 using mouse, RD-18S, and Vero Cells. *Jpn J Infect Dis* 64:167-168, 2011
5. Iwai M, Horimoto E, Obara M, Obuchi M, Kurata T, Kawagoshi K, Nakamura S, Shimizu H, Yoshida H, Takizawa T: Endemic transmission of echovirus 30 in Toyama, Japan in 2010 is verified by environmental surveillance. *Jpn J Infect Dis* 64:165-167, 2011
6. Himeda T, Hosomi T, Asif N, Shimizu H, Okuwa T, Muraki Y, and Ohara Y: The preparation of an infectious full-length cDNA clone of Saffold virus. *Virology* 8: 110, 2011
7. Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H: Phosphatidylinositol-4 kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for anti-poliovirus activity. *J Virol* 85: 2364-2372, 2011
8. Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* 92: 287-291, 2011
9. Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H: Human parechovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J Clin Microbiol* 49: 364-366, 2011
10. Nishimura K, Wakita T, and Shimizu H: Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. *PLoS Pathog* 6: e1001174, 2010
11. Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, Shouji M, Tanaka S, Saigusa J, Mori A, Tanabe H, Yamaguchi R, Nishimura Y, and Shimizu H: A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis* 63:216-7, 2010
12. Arita M, Takebe Y, Wakita T, and Shimizu H: A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and early stage of enterovirus 71 infection. *J Gen Virol*. 91: 2734-44, 2010

13. **Arita M, Masujima S, Wakita T, and Shimizu H: Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. J Clin Microbiol 48:2698-702, 2010**
14. **Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC, Cardoso MJ: A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. J Med Virol 82: 649-657, 2010**
15. **Zhang Y, Wang HY, Zhu SL, Li Y, Song LZ, Liu Y, Liu GF, Nishimura Y, Chen L, Yan DM, Wang DY, An HQ, Shimizu H, Xu AQ, Xu WB: Characterization of a Rare Natural Intertypic Type 2/Type 3 Penta-Recombinant Vaccine-Derived Poliovirus Isolated from a Child with Acute Flaccid Paralysis. J Gen Virol 91: 421-429, 2010**
16. Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. Nat Med 15: 794-797, 2009
17. Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Ootani K, Katsushima N, Itagaki T, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Hongo S, Sugawara K, Shimizu H, Ahiko T: Cross-antigenicity among EV71 strains from different genogroups isolated in Yamagata, Japan, between 1990 and 2007. Vaccine 27: 3153-3158, 2009
18. Goto K, Sanefuji M, Kusuhara K, Nishimura Y, Shimizu H, Kira R, Torisu H, Hara T: Rhombencephalitis and coxsackievirus A16. Emerg Infect Dis 15: 1689-1691, 2009
19. Arita M, Wakita T, Shimizu H: Cellular kinase inhibitors that suppress enterovirus replication have a conserved target in the viral protein 3A similar to that of enviroxime. J Gen Virol 90: 1869-1879, 2009
20. Arita M, Ling H, Yan D, Nishimura Y, Yoshida H, Wakita T, and Shimizu H. Development of a reverse transcription -loop- mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system for a highly sensitive detection of enterovirus in the stool samples of acute flaccid paralysis case. BMC Infect Dis 9: 208, 2009
21. Thorley BR, Kelly HA, Nishimura Y, Yoon YK, Brussen KA, Roberts JA, Shimizu H: Oral poliovirus vaccine type 3 from a patient with transverse myelitis is neurovirulent in a transgenic mouse model. J Clin Virol 44: 268-271, 2009
22. Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. J Gen Virol 89: 2518-30, 2008
23. Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H: Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus Sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. J Virol 82: 1787-97, 2008
24. Hamaguchi T, Fujisawa H, Sakai K, Okino S, Kurosaki N, Nishimura Y, Shimizu H, Yamada M: Acute Encephalitis Caused by Intrafamilial Transmission of Enterovirus 71 in Adult. Emerg Infect Dis 14: 828-830, 2008
25. Tian B, Yoshida H, Yan W, Lin L, Tsuji T, Shimizu H, Miyamura T: Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. J Med Virol 80:670-679, 2008
26. Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. J Virol 81: 9386-95, 2007
27. Tano Y, Shimizu H, Martin J, Nishimura Y, Simizu B, Miyamura T: Antigenic characterization of a formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin strains. Vaccine 25: 7041-6, 2007
28. Mizutani T, Endoh D, Okamoto M, Shirato K, Shimizu H, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Limn CK, Ito M, Nerome R, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T, Kurane I, Morikawa S, Nishimura H: A new system for rapid genome sequencing of emerging RNA viruses. Emerg Infect Dis 13: 322-324, 2007
29. Sugieda M, Adachi S, Inayoshi M, Masuda T, Tsubota M, Mano H, Iwama M, Murakami Y, Yoshida H, Shimizu H: Intrafamilial transmission of a Sabin 1-related poliovirus in Shizuoka Prefecture. Japan Jpn J Infect Dis 59: 277-278, 2006
30. Arita M, Nagata N, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Quantitative analysis of poliomyelitis-like paralysis in mice induced by a poliovirus replicon. J Gen Virol 87: 3317-27, 2006.
31. Arita M, Zhu SL, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Shimizu H: A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region. J Virol 79:12650-12657, 2005
32. Yang CF, Chen HY, Jorba J, Sun HC, Yang SJ, Lee HC, Huang YC, Lin TY, Chen PJ, Shimizu H, Nishimura Y, Utama A, Pallansch M, Miyamura T, Kew O, Yang JY: Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. J Virol 79:12623-12634, 2005
33. Huang QS, Greening G, Baker MG, Grimwood K, Hewitt J, Hulston D, van Duin L, Fitzsimons A, Garrett N, Graham D, Lennon D, Shimizu H, Miyamura T, Pallansch MA: Persistence of oral polio vaccine virus after its removal from the immunisation schedule in New Zealand. Lancet 366:394-396, 2005
34. Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T: Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. J Gen Virol 86:1391-1401, 2005

35. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ, Brussen KA, Stambos V, Yuen L, Utama A, Tano Y, Arita M, Yoshida H, Yoneyama T, Benegas A, Roesel S, Pallansch M, Kew O, Tatsuo Miyamura T: Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001, J Virol 78:13512-13521, 2004
36. Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Hasegawa H, Sata T, Miyamura T, Shimizu H. Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. J Gen Virol. 85: 2981-9, 2004
37. Arita M, Shimizu H, Miyamura T. Characterization of in vitro and in vivo phenotypes of poliovirus type 1 mutants with reduced viral protein synthesis activity. J Gen Virol 85: 1933-44, 2004
38. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. Bull WHO 82: 16-23, 2004
39. Shimizu H, Utama A, Onnimala N, Li C, Li-Bi Z, Yu-Jie M, Pongsuwanna Y, Miyamura T. Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. Pediatr Int. 46: 231-5, 2004
40. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, Ahmed N, Campagnoli R, van der Avoort H, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, Pallansch M, Kew O: Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. J Virol 77:8366-8377, 2003
41. Chiba Y, Kobayashi M, Chosa T, Yamamoto T, Endo K, Shimizu H, Li L, Xu WB, Zhang LB. Molecular epidemiology of type 2 vaccine-associated paralytic poliomyelitis in china. Jpn J Infect Dis. 56: 181-3, 2003
42. Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T. Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71. J Med Virol 67: 207-16, 2002
43. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C: Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. Science 296:356-359, 2002
44. Yoneyama T, Yoshida H, Shimizu H, Yoshii K, Nagata N, Kew O, Miyamura T. Neurovirulence of Sabin 1-derived polioviruses isolated from an immunodeficient patient with prolonged viral excretion. Dev Biol (Basel)105: 93-8, 2001
45. Yoneyama T, Sakae K, Baba J, Nakayama T, Chijiwa K, Kizoe K, Shimizu H, Iizuka S, Ishizaki T, Kondo R, Miyamura T. Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 2000. Jpn J Infect Dis. 54: 80-2, 2001
46. Shimizu H, Agoh M, Agoh Y, Yoshida H, Yoshii K, Yoneyama T, Hagiwara A, Miyamura T. Mutations in the 2C region of poliovirus responsible for altered sensitivity to benzimidazole derivatives. J Virol 74: 4146-54, 2000
47. Chiba Y, Murakami H, Kobayashi M, Shimizu H, Yoshida H, Yoneyama T, Miyamura T, Jingjin Y, Libi Z. A case of poliomyelitis associated with infection of wild poliovirus in Qinghai Province, China, in October 1999. Jpn J Infect Dis. 53: 135-6, 2000
48. Utama A, Shimizu H, Hasebe F, Morita K, Igarashi A, Shoji I, Matsuura Y, Hatsu M, Takamizawa K, Hagiwara A, Miyamura T. Role of the DExH motif of the Japanese encephalitis virus and hepatitis C virus NS3 proteins in the ATPase and RNA helicase activities. Virology 273: 316-24, 2000

(指針又はガイドライン等)

- **A Guide to Clinical management and Public Health Response for Hand Foot Mouth Disease (HFMD), WHO report, 2011 (http://www.wpro.who.int/health_topics/hfmd/)** [分担執筆]
- **Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report (WHO report, 2008-2011)** [分担執筆]
- **ポリオワクチン作業チーム報告書、予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会、2010年11月**[分担執筆]
- **ポリオワクチンに関するファクトシート、予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会、ポリオワクチン作業チーム、2010年7月** [分担執筆]
- Final quality assurance report of phase 1 wild poliovirus laboratory containment: WHO report, 2008 [分担執筆]

(特許等知的財産権の取得)

エンテロウイルス感染症の診断薬および予防・治療用薬剤 (特願 2008-330983)

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

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
 (H22-新興-一般-015)

研究代表者

国立感染症研究所 ウイルス第二部
 清水博之

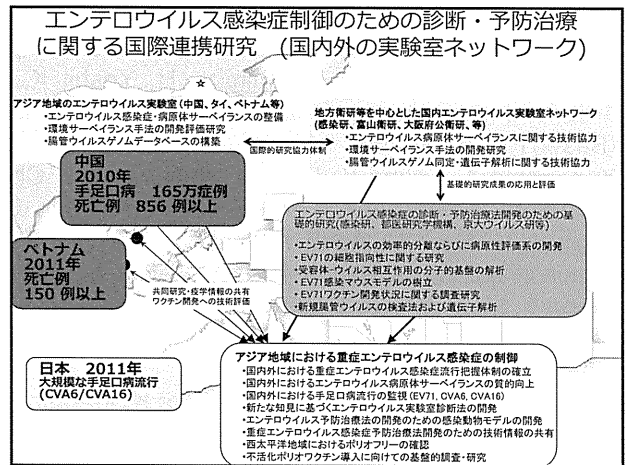
厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究

研究組織

- 研究代表者
 清水博之 (国立感染症研究所 ウイルス第二部)
- 研究分担者
 小池智 (東京都医学総合研究所)
 小柳義夫 (京都大学ウイルス研究所)
 板持雅恵 (富山県衛生研究所)
 山崎謙治 (大阪府立公衆衛生研究所)
 牛島廣治 (日本大学医学部)
 藤本嗣人 (国立感染症研究所 感染症情報センター)
 吉田弘 (国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 有田峰太郎 (国立感染症研究所 ウイルス第二部)
 西村順裕 (国立感染症研究所 ウイルス第二部)

厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 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

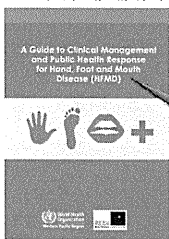
- アジア地域における手足口病流行
 - ・ 重症EV71感染症の流行 (中国 2008-2010、ベトナム 2011)
 - ・ 日本における手足口病流行 (2010-2011、EV71 → CVA6)
 - ・ 不活化EV71ワクチンの開発(台湾、中国、その他)
 - ・ その他のピコルナウイルス感染症の流行(EV68、パレコ、SAFV等)
- ポリオ・エンテロウイルスサーベイランス
 - ・ 中国新疆ウイグル自治区における1型野生株ポリオウイルス流行
 - ・ 日本におけるIPV導入(OPV接種控えによるポリオ流行のリスク)
- エンテロウイルス研究基盤の開発・応用



厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 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

「手足口病、ヘルパンギーナ、および関連合併症」WHO
 提唱症例定義に基づいた重症例サーベイランス

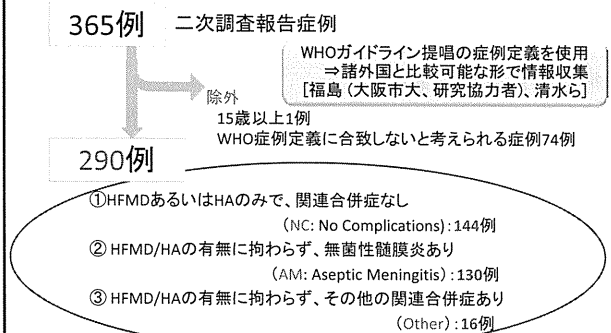
- ・ 手足口病 (HFMD)
- ・ ヘルパンギーナ (HA)
- ・ 無菌性髄膜炎
- ・ 脳幹脳炎
- ・ 脳炎
- ・ 脳脊髄炎
- ・ 急性弛緩性麻痺
- ・ 自律神経失調
- ・ 肺水腫・肺出血
- ・ 心肺機能不全



A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). WHO 2011. 本ガイドラインの分担執筆を担当：清水、福島 (研究協力者)

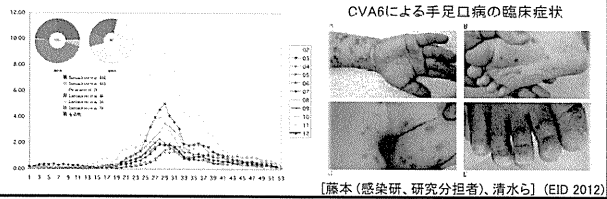
厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究

手足口病、ヘルパンギーナおよび関連合併症の入院症例に関する全国調査
 (2010年分; EV71による手足口病が流行)

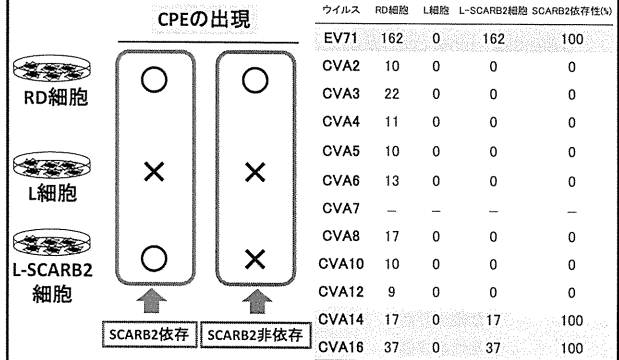


CVA6による手足口病流行、日本、2011

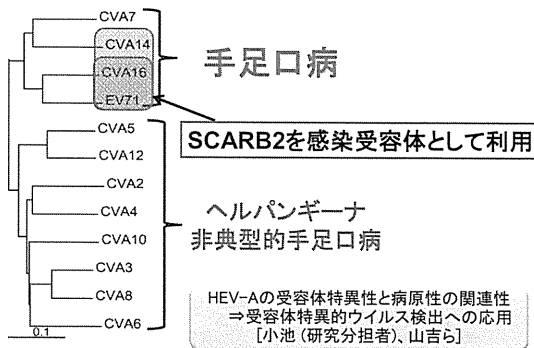
- CVA6はヘルパンギーナの主要な原因ウイルス
- 2011年の手足口病流行期には、高い頻度でCVA6を検出
- 培養細胞によるウイルス分離は困難、遺伝子検出・解析により同定
- おもな臨床症状
 - ・ 発熱
 - ・ 広範な発疹（手、足、臀部等）
 - ・ 爪甲脱落症（onychomadesis）
- 同様の臨床症状を示すCVA6による手足口病流行が、ヨーロッパ、アジアで近年流行



HEV-A群ウイルス(CVA)のSCARB2依存的感染の検討



HEV-A群ウイルス(CVA)のSCARB2依存的感染

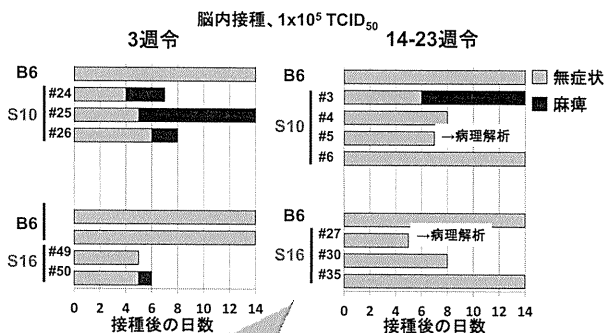


SCARB2トランスジェニックマウスのEV71感受性の検討

系統	Bac	hSCARB2発現 ¹	EV71感受性 ²	hSCARB2発現分布 ³	Genotype
S10	RP11-54D17	+	+	確認済	ホモ
S16	RP11-54D17	+	+	確認済	ヘテロ
S22	RP11-54D17	+	+	未確認	ホモ
S24	RP11-54D17	+	+	未確認	ヘテロ
S49	RP11-628A4	+	+	未確認	ホモ作製中
S75	RP11-628A4	未確認	未確認	未確認	ヘテロ

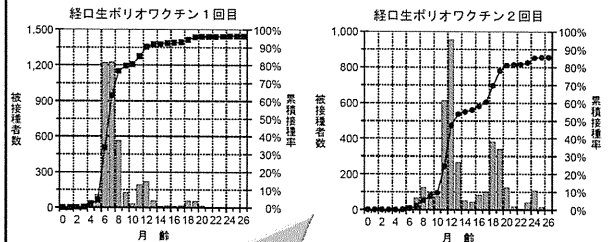
1. 腎臓繊維芽細胞に対して抗ヒトSCARB2抗体 (R&D) を用いてIFを行った。
2. 腎臓繊維芽細胞にEV71-GFPを感染させ、GFP陽性細胞を観察した。
3. 臓器を採取し抗ヒトSCARB2抗体 (R&D) でウエスタンブロットを行った。

SCARB2トランスジェニックマウスのEV71感受性の検討



ヒトSCARB2トランスジェニックマウスはEV71感染により特異的症状を示す
⇒EV71感染モデルへの応用
【小池（研究分担者）、藤井ら】

経口生ポリオワクチン1回目及び2回目接種の全国累積接種率 2011年調査結果



毎年継続しているOPV等の累積接種率調査 ⇒2011年調査時点では顕著な低下は認められていないが、他の手法による接種率の把握が必要
【高山（駒込病院、研究協力者）、清水】

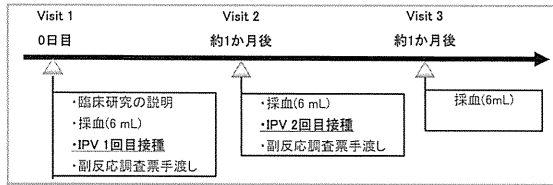
成人における不活化ポリオワクチン追加接種の効果及び安全性の評価 (研究計画)
 [福岡(東京医大、研究協力者)、中野(川崎医大、研究協力者)、清水]

研究デザイン: 非盲検, 単群試験

目標症例数: 100例 (2011年度は50例)

対象年齢: 20歳以上

プロトコル



- 有効性の評価: 血液検査での抗体価の上昇
- 安全性の評価: 接種直後の有害事象(30分間)の有無, 有害事象/副反応の有無

厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 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

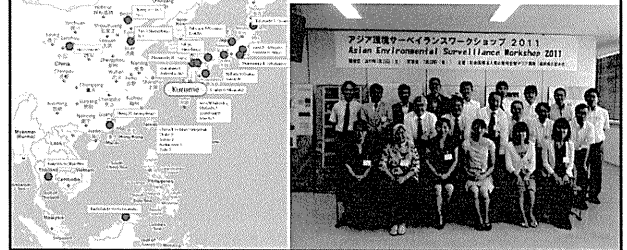
アジア感染症サーベイランスワークショップ2011

Date: 22-25 July, 2011.

Organizer: St Mary's Hospital, Kurume-city, Fukuoka, Japan

Support by St. Mary's Hospital, Japan-China Medical Association, and Grants-in-aid for research on re-emerging infectious diseases from MLHW.

National/International 26 personals have joined to WS



環境サーベイランスによるポリオサーベイランスの強化

下水流入水からのウイルス検出状況
 [板持(研究分担者)、吉田(研究分担者)ら]

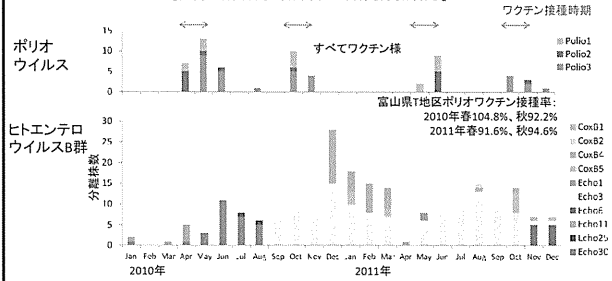


表. ウイルス分離株数

フィルター吸着溶出法	336
ポリエチレングリコール沈殿法	126

厚生労働科学研究費補助金 インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
 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
 今後の研究課題 (H24年度)

- 国内実験室ネットワークとアジア地域の実験室との国際的技術協力体制の強化
- EV71受容体発現細胞を利用したエンテロウイルス分離同定システムの開発・評価
- EV71感染マウスモデルによる神経病原性発現機構の解析
- EV71株による毒力の違いをもたらすウイルスゲノム配列の同定
- IPV導入にむけた病原体サーベイランス体制の強化
- 円滑なIPV導入のための基盤的調査・研究
- ピコルナウイルス感染症の感染伝播機構の解析と病原体サーベイランス体制の整備
- "Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region" 開催予定 [2012年8月、東京、神経ウイルス研究会との共催]

行政施策への貢献の可能性

- ✓ 国内外におけるエンテロウイルス感染症流行の把握
- ✓ IPV導入にむけた基盤的疫学情報の提供
- ✓ ポリオ病原体サーベイランス体制の強化・国際連携
- ✓ EV71ワクチン開発や病原性発現機構解明のための研究基盤の整備

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：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

課題番号： H22-新興-一般-016

予定期間： H22 年度から H24 年度まで

研究代表者： 丸井 英二

所属研究機関： 順天堂大学

所属部局： 医学部

職名： 教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 11,050,000 円 2 年目 9,392,000 円

I. 研究の意義

- (1) 情報弱者を含めた国民の感染症に関する情報ニーズの把握が不十分である。
- (2) 情報弱者(子ども、障がい者、在日外国人等)に配慮したリスクコミュニケーションのツールがほとんど見られない。
- (3) 感染症リスク認知に配慮した双方向コミュニケーションのツールがほとんどない。
- (4) メディア情報の継続したモニタリングを実施している。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 感染症に関する情報ニーズを把握する。
- (2) 情報弱者に配慮したリスクコミュニケーションツールを開発し評価し、その普及を図る。
- (3) 既存の Web サイトを精査に問題点を抽出し推奨案を作成する。
- (4) 双方向コミュニケーションのツールとして Web サイトの試験的運用を図り、利用可能性を検討する。
- (5) 継続したリスク認知に関する状況を把握する。
- (6) 多様化したリスクコミュニケーションにかかわる人々の特徴に配慮した方法・媒体が体系化され、適切かつ効果的なリスクコミュニケーションとなる。

III. 2 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(丸井英二)

(1) 研究総括

(2) 開発されたツールの評価の実施、分析

・研究分担者(堀口逸子)

(1) 既存の HP(動物由来感染症を知っていますか)の検証と推奨案の作成し、改善された。

(2) 情報ニーズ調査の設計（調査票、調査方法）とプレ調査を実施し、双方向コミュニケーションの構築の基礎資料とした。

(3) ゲーミングシミュレーションを利用したツールの評価（プレ）

(4) 東日本大震災と感染症に関するメディア報道（新聞記事）の分析と実際の発症動向との関連分析により、メディアへの情報提供の在り方の提言をまとめられた。

(5) 開発されたツールの普及に関する基礎資料を作成した。

・研究分担者(吉川肇子)

(1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。

(2) 心理応答実験のための調査設計

・研究分担者（杉浦淳吉）

(1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。

・研究分担者(重松美加)

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

(2) Web サイトの試験運用のための資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

(3) 既存のHP（動物由来感染症を知っていますか）の検証と推奨案の作成

(4) 情報弱者等のニーズや感染症への対応等現状把握のための調査設計とプレ調査を実施した。

・研究分担者(濱田篤郎)

(1) ツールの普及方法に関する情報収集

・研究分担者(竹中伸一)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

・研究分担者(金田英子)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

(2) 紙芝居を利用した幼児向けツールの開発

・研究分担者（高木彩）

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

(2) Web サイトの試験運用のための資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

(3) メディア情報のモニタリングを実施し、東日本大震災と感染症に関するメディア情報の分析を実施した。

・研究分担者(山崎瑞紀)

(1) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発

(2) Web サイトの試験運用における心理学実験に関する資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

・研究分担者(早坂信哉)

(1) 情報ニーズ調査の設計（調査票、調査方法）

(2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発をした。

(3) 評価法の開発、評価の実施・分析

・研究分担者(福島慎二)

(1) 情報ニーズ調査の設計（調査票、調査方法）、調査の実施、分析

- (2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムを開発した。
- (3) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。
- (4) 評価法の開発、評価の実施・分析
 - ・研究分担者(城川美佳)
- (1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した
- (2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムを開発した。
- (3) 情報弱者等のニーズや感染症への対応

IV. 平成24年度の課題

- (1) 双方向コミュニケーションツールとしてのWebサイトの心理応答実験ができていない。
- (2) Webサイトの内容を確定する量的調査が不十分である。
- (3) 在日外国人や視覚障害者向けツールとプログラムの開発に着手できていない。
- (4) 開発・評価されたツールの普及方法の明確化と普及について不十分。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 情報ニーズ調査とツールの評価として実施した全国10箇所の大型ショッピングセンターにおける子ども向けツールを利用したイベントにより、実践的研究の効果の一旦として、平時のリスクコミュニケーションを全国的に展開することができ、理解促進の一助となった。
- (2) 幼児対象ツールが開発され、子どもを対象とした平時のリスクコミュニケーションの促進に繋がる。
- (4) 既存HPの分析と推奨案の作成により、動物由来感染症に関する情報提供の質が向上した。
- (5) 新型インフルエンザに関する新聞報道分析により、リスクコミュニケーションの問題点が抽出され、今後の混乱回避のためのリスクコミュニケーションの資料となった。
- (6) 東日本大震災と感染症発生動向とメディア報道の現状分析により、メディアに対する情報提供の在り方の提言に繋がった。
- (7) 双方向コミュニケーションの可能性が検討できるようになった。

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。

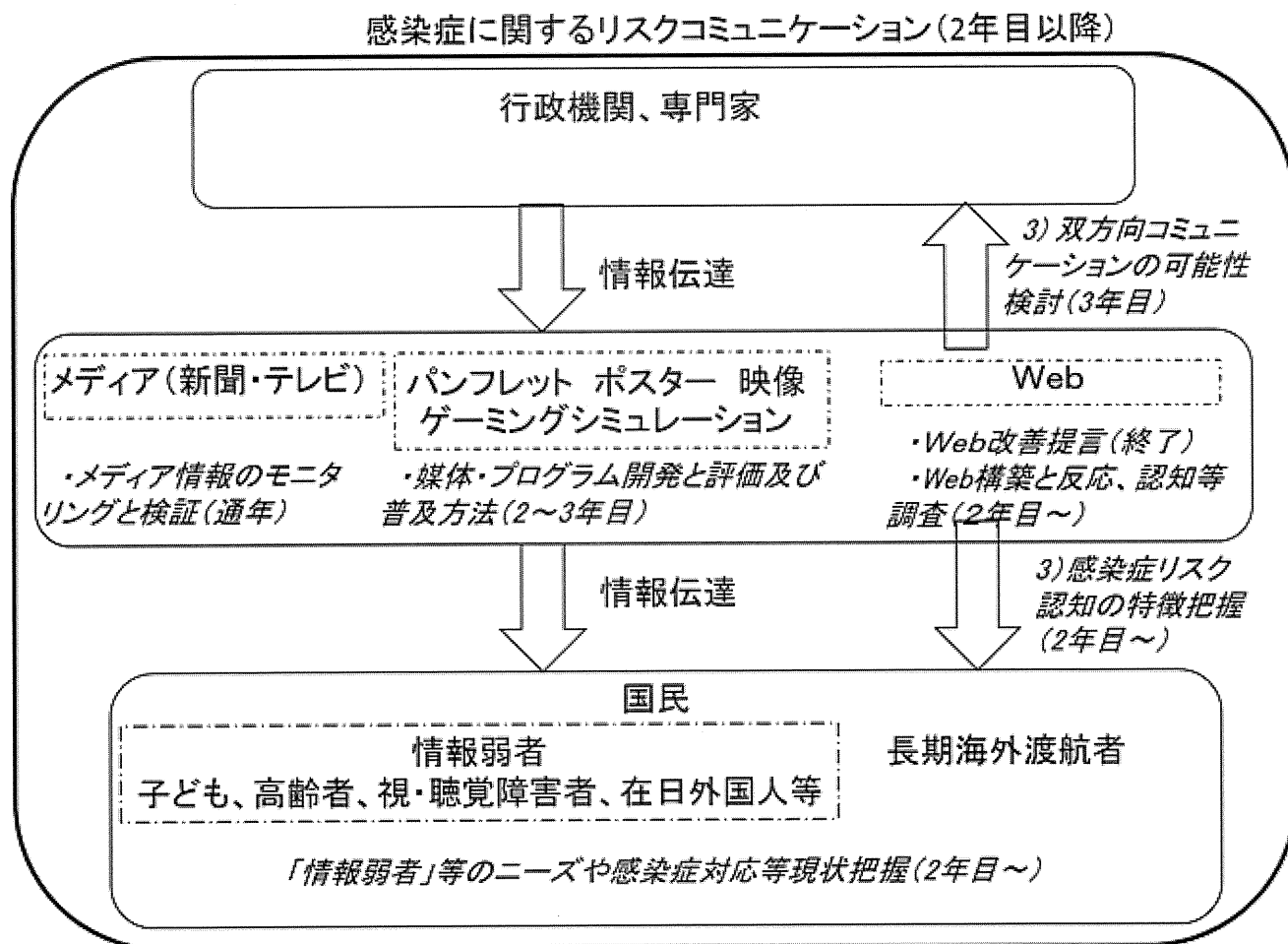
※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※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。

※投稿準備中

Ⅶ. Ⅲ(2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 52 年 東京大学医学部疫学講座
 昭和 60 年 東京大学医学部国際交流室
 昭和 61 年 ハーバード大学公衆衛生大学院
 平成 3 年 東京大学留学生センター
 平成 4 年 東京大学大学院国際保健学
 平成 7 年 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部
 平成 12 年 順天堂大学医学部公衆衛生学教室

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

吉川肇子(慶応義塾大学商学部)、堀口逸子(順天堂大学医学部)、
 重松美加(国立感染症研究所)、杉浦淳吉(愛知教育大学)

・主な研究課題

科学研究費
 「タイ国チェンライ県住民コホートをを用いた慢性疾患予防に関する介入対照研究」
 厚生労働科学研究費補助金
 「特定集団を含めたリスクコミュニケーションの媒体(教材)とプログラム開発と普及に関する研究」

・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。

福島慎二、丸井英二、濱田篤郎：途上国に長期滞在する日本人の蟻虫感染率. 感染症学会雑誌 84:19-23. 2010

中垣俊郎、堀口逸子、馮巧蓮、赤松利恵、田中久子、丸井英二. 消費者が必要な食の安全に関する知識—食品衛生監視員対象の質的調査から—. 厚生指標. 56(13)48-52. 2009

堀口逸子、黒瀬琢也、日高良雄、丸井英二. 感染性胃腸炎対策研修プログラムにおけるゲーミングシミュレーション利用の評価. 厚生指標. 56(11)41-43.2009

山本祐子、堀口逸子、丸井英二. 高度安全実験(BSL4)施設が稼動していない現状の問題点 感染症専門家を対象とした質的調査. 日本衛生学雑誌 64(4)806-810. 2009

山上文、堀口逸子、鈴木建彦、丸井英二. 新型インフルエンザ等に関するインターネットを利用した質問紙調査. 厚生指標 56(2)39-44.2009

竹田早耶香、赤松利恵、田中久子、堀口逸子、野村真利香、丸井英二. 地域における栄養担当者の食の安全に関するリスクコミュニケーション—双方向のリスクコミュニケーションの特徴について—. 厚生指標 67(1)1-7. 2009

赤松利恵、野村真利香、堀口逸子、田中久子、丸井英二. 自治体等における栄養担当者の食品の安全に関するリスクコミュニケーションへの関与と現状の課題. 日本衛生学雑誌. 64(1)32-40. 200