

## 平成24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)

2年目 19,561,000円(うち間接経費 3,591,000円)※追加交付額 4,000,000円含

### **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等対策特別措置法の施行に合わせて地方自治体の活動が求められるが、課題の内容やその共通性などが明らかではない。また、特に共通の課題については解決法の共有化により全国での対策の展開が期待される。

### **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) 公衆衛生対応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) 新型インフルエンザ等対策特別措置法の施行に基づき都道府県などでの課題を明らかにし、解決のためのツールや、共通で必要となる教育資料を都道府県の担当者の協力を得ながら作成することを目的としている。

(4) 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。

### 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

- (1) 我が国におけるパンデミックインフルエンザ発生時の被害想定を研究協力者とともにまとめた。
- (2) インフルエンザの感染経路や公衆衛生対策について研究分担者とともに文献調査を行い、その内容をまとめてウェブ (<http://www.virology.med.tohoku.ac.jp/pandemicflu/>) に公開している。
- (3) 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。
- (4) 秋田県大館市においてインフルエンザの流行像および学校の休業措置との関連を把握するための疫学研究を実施している。

#### ・研究分担者(齋藤玲子)

- (1) 諫早市のインフルエンザ症例全数登録調査のデータを使用し、2011/12 シーズンにおける地域での流行状況を検討した。特に、年齢により抗インフルエンザ薬剤の使用状況が異なること、高校生以下の学童・生徒では学校における感染が大きく影響することを明らかにした。
- (2) GIS (地理情報システム) を用いた空間解析により、諫早市内において人口が多い地域から人口が少ない地域へ向かって流行が伝播する様子を可視化した。

#### ・研究分担者(和田耕治)

- (1) インフルエンザの家族内感染に関する疫学調査を行い、年代別の家族内感染の可能性、抗インフルエンザ薬の予防効果などの検討を行い、原著論文が掲載された。
- (2) 新型インフルエンザ等対策特別措置法の施行に関連して都道府県などの自治体の担当者向けの教材やツールの開発を行った。平成 24 年度内に自治体の担当者向け教育のツールを研究班のHPにて公開予定である。また、市町村向けのツールも現在開発中である。

#### ・研究分担者(砂川富正)

- (1) 新型インフルエンザへの公衆衛生対策としての水際対策に関する国内外のエビデンスの収集に取り組んだ。インフルエンザへの水際対策の有効性には否定的な情報が大半であったが、必ずしも疫学的な観点のみで有用性を測れるわけではないとする意見もあった。
- (2) 途上国における新型インフルエンザ対策について、具体的にはインドネシアにおける水際対策、IHR 導入活動、国内公衆衛生対策の面から情報収集を行った。インフラ整備や個々のトレーニングは十分ではないが、柔軟な危機管理の素地は感じられた。
- (3) 我が国の検疫所における新型インフルエンザ対応能力の効率的な強化を図るために、検疫所健康相談室における疫学能力に関する評価を行うべく情報収集を実施中である。現在まで1か所の空港検疫所より暫定的に得られた情報を分析し、検疫所で把握しうる症状として発熱や関節痛などが、その後の医療機関へのフォローアップにつながる重要な情報であることが統計学的に示唆されている。

・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) 秋田県大館市においてインフルエンザの流行像および学校の休業措置との関連を把握するための疫学研究を実施している。

・研究分担者(吉川徹) (平成 24 年度のみ)

- (1) パンデミック時の医療機関の診療継続計画作りのマニュアル作成を目的に平成 24 年 12 月より医療機関へのインタビューや文献調査などを行う予定である。

#### **IV. 平成 25 年度の課題**

- (1) 新型インフルエンザに対する公衆衛生対策の知見に関する文献研究を踏まえたアップデート
- (2) 我が国における公衆衛生対策の有効性の検討を様々な疫学的手法を用いて行う
- (3) 広義の検疫機能に対する水際対策の有効性の検討
- (4) 新型インフルエンザ等対策特別措置法の政令、省令、ガイドラインなどの施行に応じて、地方自治体が新型インフルエンザの準備を行うにあたってのより具体的なツールの開発

#### **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) 新型インフルエンザ等対策特別措置法の施行と地方での展開を促進するためのツールなどを提供することができる

#### **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。

研究代表者：押谷仁

- (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. PLoS ONE 2012; 7(2): e31519. doi:10.1371/journal.pone.0031519

研究分担者：和田耕治

- (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. PLoS ONE 2012; 7(2): e31519. doi:10.1371/journal.pone.0031519

## 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。

### 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

課題1. 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

→ 新型インフルエンザ対策に関するエビデンスのまとめとして成果物を公開  
<http://www.virology.med.tohoku.ac.jp/pandemicflu/school.html>

課題2. 被害想定に向けたシナリオ分析

→ 研究協力者(香港大)とともにシナリオ分析

課題3. インフルエンザの地域動態および公衆衛生対策に関する研究

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)

国内外の検疫所(感染研)

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

課題2. 被害想定に向けたシナリオ分析

→ 新型インフルエンザ等対策有識者会議分科会で報告

課題3. インフルエンザの地域動態および公衆衛生対策に関する研究

→ 2011/12シーズンにおいて大館市では、未就学児における流行が学童の流行に先行する像がみられた。しかし主流行の初期に学童の割合がやはり多いことがわかった

→ 長崎県諫早市では、A型インフルエンザとB型インフルエンザでは流行の空間拡大像に違いがあることがわかった

→ パンデミック(H1N1)2009の際の家族内感染のリスク要因について検討した

課題4. 自治体におけるインフルエンザ対策推進に関する研究

→ 都道府県向けガイダンス検討ワークショップを開催。研修会向けプレゼンテーションなどツール開発を行う予定

課題5. パンデミック時の医療機関の診療継続計画

→ 診療継続計画作りのためのマニュアル作りを行う予定

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24年度

1. Isidore K, Kamigaki T, Oshitani H. Infectious diseases following natural disasters: Prevention and Control Measures. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10(1):95-104.

平成23年度

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, Rawewan 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.
33. 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24年度厚生労働科学研究費補助金  
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
 研究発表会

## H23-新興-一般-003: 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

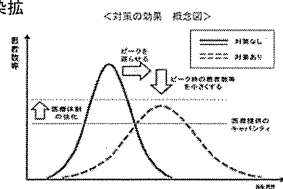
東北大学大学院医学系研究科  
 押谷 仁

## 研究班の活動背景

- 新型インフルエンザは健康危機管理として重要な課題
- 新型インフルエンザ等対策特別措置法が2012年5月11日に公布された
- 2009年の新型インフルエンザに対しても我が国では積極的な公衆衛生対策がとられた
- 季節性インフルエンザに対しても学級閉鎖など、わが国独自の対策が取られている
- 新型インフルエンザに対する公衆衛生対策には十分なエビデンスが存在していない

## 新型インフルエンザに対する公衆衛生対策についてわかっていることわかっていないこと

- わかっていること
  - 公衆衛生対策を実施することにより感染拡大のスピードをある程度コントロールすることは可能
  - 公衆衛生対策は流行早期により大きな効果が期待できる  
(例)2009年の神戸・大阪
  - 対策を組み合わせることで感染拡大を抑える効果はある
- わかっていないこと
  - いつどんな対策を実施することが最も有効であるか
  - それぞれの対策の有効性



## 研究班の目的および課題

- 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て整理することにより新型インフルエンザ対策の構築に寄与する
- 新型インフルエンザによるパンデミックの被害想定について提言を行う
- インフルエンザの公衆衛生対策に関するフィールド研究を実施する
- 地方自治体などの担当者との協議を通じ課題を明らかにするとともに共同で必要となるツールを作成する

## 研究体制

△自治体向けガイダンス検討委員会メンバー

横浜市 岩田真美  
 長野県 小林良清  
 東京都 齋藤寛  
 大分県 藤内修二  
 東京都 前田秀雄  
 石川県 三宅邦明  
 新潟県 山崎哲  
 大阪市 吉田英樹  
 大和市 山崎浩

新潟大学 齋藤玲子、島浦川由郷、鈴木翼

香港大学 西浦博

おの小児科 小野靖彦

□ 主任研究者・分担研究者  
 ● 研究協力者  
 △ 自治体向けガイダンス検討委員会メンバー

大館市立病院 高橋義博  
 東北大学 押谷仁、甲巨太郎、三村敬司  
 国立感染症研究所感染症情報センター-砂川富正、裨谷元、八幡裕一郎  
 北里大学 和田耕治、坂口洋子  
 広津医院 広津伸夫

□ 労働科学研究所 吉川徹、小木和幸  
 ● 東京通信病院 木村哲  
 日本医師会 小森貴  
 ひたちなか総合病院 永井庸次  
 荏原病院 黒須一見  
 日立横浜病院 石丸知宗  
 社会災害研究センター 池田浩敏

平成24年度のみ

## 課題1: パンデミック(H1N1)2009での公衆衛生対応に関するエビデンス集

- ウェブとして公開  
 - [www.virology.med.tohoku.ac.jp/pandemicflu](http://www.virology.med.tohoku.ac.jp/pandemicflu)

新型インフルエンザ対策に関するエビデンスのまとめ  
厚生労働省 感染症対策室 感染症情報センター 感染症対策部

1. インフルエンザの伝播経路
2. 個人防御
3. 水際対策
4. 学校における休業措置
5. 抗ウイルス薬・ワクチン
6. 各国における新型インフルエンザ対策

### 課題2. 都道府県向けのガイドランス作成 (分担研究者: 和田耕治)

- 都道府県担当者向けガイドランス検討委員会を設置  
(自治体担当者11名、分担研究者、オブザーバーとして厚生労働省、内閣官房)
  - 目的: 自治体担当者にとって役立つツールやガイドランスなどの検討を行う。
- 医療従事者以外の自治体担当者向けのインフルエンザに関する講習資料やエビデンスに関するビデオなどを作成している

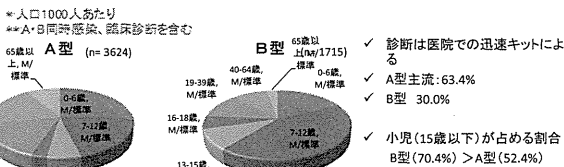
### 課題3. 長崎県員諫早市におけるインフルエンザフィールド研究(新潟大)

- 場所: 長崎県諫早市(人口141,269人 H24年10月)
- 対象: 諫早医師会所属の医院・病院のうち調査協力で賛同した施設にインフルエンザ様症状で受診した患者全て(内科・小児科の医院・病院はほぼ全て調査協力で賛同)
- 方法: 毎週、各医院から1週間の受診者のデータをFAXで送信してもらい、諫早市医師会でデータを入力・電子化した。これを新潟大学国際保健学で解析した。

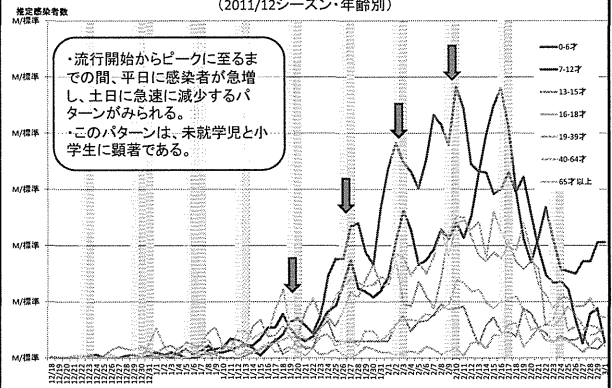
#### 長崎県諫早市のインフルエンザ 型別・年齢群別罹患数と罹患率

2011-12シーズン 年齢群別・ウイルス型別インフルエンザ罹患率

年齢群	人口	A型		B型		合計**	
		罹患者数	罹患率*	罹患者数	罹患率	罹患者数	罹患率
0-6歳	8857	932	10.52	307	34.7	1268	143.2
7-12歳	8249	738	89.5	738	89.6	1526	185.0
13-15歳	4652	228	49.0	162	34.8	422	90.7
16-18歳	4822	107	22.2	103	21.4	230	47.7
19-39歳	32820	619	18.9	203	6.2	946	28.8
40-64歳	49438	685	13.9	154	3.1	834	16.9
65歳以上	32905	311	9.5	46	1.4	388	11.8
65歳以上 年齢不詳		4		1		5	
合計	141743	3624	25.6	1715	12.1	5718	40.3



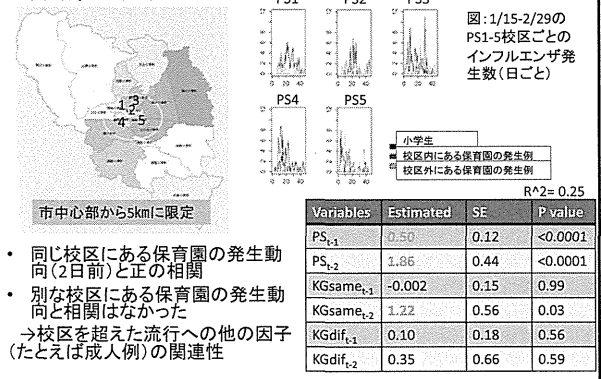
#### 長崎県諫早市のA型インフルエンザ 推定感染者数の推移と休日の与える影響 (2011/12シーズン・年齢別)



### 課題4. 秋田県大館市でのインフルエンザ フィールド研究(東北大)

- 人口78,980人(2012年9月、住民基本台帳)
  - 約32%は65歳以上
- 医師会所属診療所および市立病院を受診したインフルエンザ患者のデータ収集(2小児科診療所および病院小児科から検体を回収)
  - A型インフルエンザ2417名、B型インフルエンザ565名
- 市立小中学校における欠席者数および休業措置の詳細に関するデータ収集
  - 19小学校、10中学校
  - シーズン中の学級閉鎖(8校、のべ16クラス)、学年閉鎖(7校、のべ12学年)

### 課題4. 大館市におけるA型インフルエンザの流行(東北大)



## 課題5. 新型インフルエンザの被害想定

- 新型インフルエンザ等対策有識者会議 医療公衆衛生に関する分科会(第4回)において資料として提出

### 被害想定のエビデンスと数理モデル

西浦博  
香港大学公衆衛生大学院

#### シナリオ別累積死亡者数

致死性致命性 (Fatalities, 10,000)

シナリオ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	401	826	1478	2490	4178	7278	12443			
2	341	732	1308	2321	3802	5844	8926			
3	314	678	1247	2211	3592	5512	8276			
4	404	847	1544	2628	4349	7181	11043			
5	403	850	1550	2635	4358	7193	11053			
6	523	1095	2005	3502	5833	9583	14583			
7	1183	2504	4521	8108	13771	22783	37063			
8	1201	2543	4593	8201	13912	23012	37412			
9	1478	3091	5631	9999	17373	29598	48764			
10	1528	3168	5814	10301	18116	30513	50703			
11	1846	3748	6963	12463	21619	37173	61012			
12	1721	3578	6752	12121	21011	35611	58124			
13	4844	10211	18849	32739	54899	94109	154764			

新型インフルエンザ等対策有識者会議(第4回)議事録  
医療公衆衛生に関する分科会(第4回)において資料として提出

【被害想定を算出するための基本的な考え方】

- 新型インフルエンザの被害想定は、感染経路、感染の伝播の速さなど、感染の伝播の速さや感染経路の異なるシナリオを設定し、そのシナリオごとに、新型インフルエンザによる感染人数や死亡者数を推定する。
- また、新型インフルエンザの被害想定は、感染経路や感染の伝播の速さなど、感染の伝播の速さや感染経路の異なるシナリオを設定し、そのシナリオごとに、新型インフルエンザによる感染人数や死亡者数を推定する。
- 被害想定は、感染経路や感染の伝播の速さなど、感染の伝播の速さや感染経路の異なるシナリオを設定し、そのシナリオごとに、新型インフルエンザによる感染人数や死亡者数を推定する。

## 研究3年目にむけて

- これまで得られた新型インフルエンザ対策のエビデンスに関する知見をもとに、自治体にむけたインフルエンザ対策に関するツールを作成していく
- フィールド研究を通してインフルエンザの流行疫学像および公衆衛生対策の効果について知見を得る
  - 特に学級閉鎖などの公衆衛生対策の地域全体に対する効果の検証
  - 新潟大学(諫早市)・東北大学(大館市)で協力してデータを解析

## 平成 24 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 2 年目 20,868,000 円

**I. 研究の意義**

(1) インフルエンザ診断に多用されている迅速診断キットは型だけで亜型の識別ができず、感度や特異性が低い場合偽陽性や偽陰性となる例も多く、特にウイルス排出量が少ない病初期は検出が難しい。一方、リアルタイム RT-PCR 法等の遺伝子検査は型・亜型を高感度・特異的に検出できるが、核酸精製を必要とし手技も煩雑で時間もかかり、高度な検査技術や特殊機器が必要なため、高度な検査技術を持ったラボ施設を有する病院や地方衛生研究所などでしか行えず、病院でのベッドサイド診断には不向きであった。これらの問題を克服した病原体の迅速遺伝子検査キット開発は重要である。

(2) 新型インフルエンザウイルス(H1pdm)は、小児(特に 5-9 歳)では病初期に急速に進行する呼吸器傷害の発現率が高い。迅速診断キットでは、病初期での検出感度が低く H1pdm 亜型診断もできないため、病初期に適切な治療を受けられずに治療開始が遅れ、急速に進行する呼吸器傷害を誘発したケースが多く見られた。

(3) 呼吸器感染症ウイルスは、インフルエンザウイルス、RSV などを除き、その大部分の実態は不明であるため、乳幼児の呼吸器感染症における実態把握のため、多項目の呼吸器ウイルス検出とその解析は重要である。

(4) 従来の遺伝子検査は試薬・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偽陽性となるなど、正しく結果を得られない可能性があった。

(5) 迅速に診断できる系を持たない病原体については、病原体同定までに時間を要するため、周囲への感染リスクも高く、適切な治療を施すのが遅れるなどの問題が多かった。

(6) 現在の病原体サーベイランスは、病原体の分離培養や同定検査に 1 週間単位の時間を要するため、リアルタイムに病原体の流行状況を把握する事ができなかった。感染症流行予防等の観点からもリアルタイム病原体サーベイランスの重要性は高い。

:

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) Direct RT-LAMP 法とマルチウェル搭載マイクロ流路チップ・バッテリー駆動が可能な卓上型小型検出機を組み合わせ、検体採取から 20 分以内に、高感度かつ迅速診断キットと同程度の簡単な操作で、コンタミネーションリスクのないマルチプレックス遺伝子検査を行える病原体診断システムの開発を目的とする。

(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、新型インフルエンザ発生時でも活用できる診断検査系の構築を目的に、季節性インフルエンザ診断、H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザ診断検査系の構築を行う。

(3) 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、最終的には本研究期間の間に特に小児科で臨床的に実用性の高い、インフルエンザを含んだウイルス性呼吸器感染症の早期ベッドサイド診断が可能な遺伝子検査システムの構築とその臨床の評価を行う事を目的とする。

(4) マルチプレックス・リアルタイム PCR 法にて多項目呼吸器ウイルス感染の実態把握を試みるため、乳幼児呼吸器感染症に関与するウイルスの検出情報の蓄積、流行解析および分子疫学的解析を行う。

(4) 地方衛生研究所に対しては、遺伝子検査の精度管理に必要な識別マーカー付き陽性コントロールを新たに構築し、コントロールの配布および識別法を情報提供して実地検証を行い検査の精度管理に努める。

(5) インフルエンザの薬剤耐性株サーベイランスの充実を図るため新たなスクリーニング方法等を開発する。

(6) 呼吸器ウイルス感染症サーベイランス法構築のために、従来の検査法を用いた地域サーベイランスを継続し、本方法を用いた新たなウイルス検出法に役立てる。

(7) 高価な機器や高度なスキルが無くても、煩雑な操作無しで簡便に高感度かつ特異性の高い遺伝子検査を

臨床現場などで行う事が可能となり、また、同時に複数の遺伝子検査が可能になるため、診断検査や問診にかかる時間を大幅に短縮でき、検査に関わる人員を少なくする事もできるため、医療崩壊につながる医師・看護婦らの疲弊を大幅に軽減する事ができ、特に医師不足が深刻な小児科などでは、その分空いた時間を利用した人的資産を有効に活用できるようになる。

(6) 即座に病原体が同定できるようになると、予後を予測した適切な医療をより早く患者に提供する事ができ、同時に院内感染やコミュニティー内での感染拡大の防止にも役立つ。また病原体と臨床症状との関連性が結びつかないケースでも、即座に病原体が同定できるため医師等の感染症診断能力の向上にも役立つ。

(7) 病院等で即座に病原体を同定できれば、従来週単位の時間がかかっていた病原体サーベイランスや薬剤耐性株サーベイランスが、臨床現場でもリアルタイムに行う事が可能となる。また、情報をオンラインで収集すれば、地域における感染症の流行状況等をリアルタイムに情報提供する事ができるようになるため、感染症流行の予防対策等に役立つ。検疫所や地方衛生研究所では、新型インフルエンザ対策等にも活用できる。

：

### Ⅲ. 2年間の研究成果

・研究代表者 影山 努(研究総括、マイクロ流路チップを用いた遺伝子診断システムの開発と評価)

(1) Direct RT-LAMP法を用いたマルチウェル搭載型マイクロ流路チップの仕様決定および開発に参与。

(2) 検出感度および特異性向上を図るために、従来の濁度測定法に代わって蛍光プライマー法についての検討を行い、非特異反応がほとんど無く特異性および感度が高いマイクロ流路チップ検出法を確立した。

(3) 全国地方衛生研究所へのH5亜型インフルエンザ検出に関する技術、検査精度管理手法の技術移転。

・研究分担者 中内美名(臨床検体からのウイルス分離・性状解析・ウイルス遺伝子の基盤的解析)

(1) インフルエンザ様疾患患者より採取した臨床検体よりウイルス分離を行い、分離ウイルスに対してはシーケンス解析等のウイルス性状解析を行った。

(2) 季節性インフルエンザウイルスH3N2亜型、B型のDirect RT-LAMP法による検出系を構築し、分離ウイルスを用いて検討を行った結果、リアルタイムRT-PCR法と比べほぼ同等の検出感度・特異性を有している事が明らかとなった。

・研究分担者 高山郁代(インフルエンザウイルス核酸検出系の構築)

(1) Direct RT-LAMP法の特異性および検出感度の向上を図るために蛍光プライマーの最適化の検討を行った。

(2) 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)と比較し、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同定検出できる事を明らかにした。

(3) インフルエンザ治療薬であるオセルタミビルに対してハイパー薬剤耐性を示すH1pdm亜型ウイルスのNA上のS247N変異を迅速かつ簡便に検出できる方法をone-step duplex RT-PCR法にて構築した。

(4) 分離ウイルスを用いて、マイクロ流路チップのType A/Type B/H1pdm/H3の型・亜型同定検出法の検出感度および特異性について検討を行った。

・研究分担者 高橋 仁(松井清彦)(呼吸器感染症ウイルスの核酸検出系の構築)

(1) リアルタイムRT-PCR法によるH5亜型同定検査用の識別マーカ付き陽性コントロールの作製およびリアルタイムPCR法を用いた簡便な陽性コントロール識別法の構築を行った。

(2) Direct RT-LAMP法を用いた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、コロナウイルス、ライノウイルス等)検出系の構築を引き続き行っている。

・研究分担者 久保英幸(呼吸器感染症ウイルスの核酸検出系の検討)

(1) マルチプレックス・リアルタイムPCR法を用いた19ウイルス(ヒトメタニューモウイルス、インフルエンザウイルス[A(H1N1)2009, B, C]、コロナウイルス(OC43, NL63, HKU1, 229E)、パラインフルエンザウイルス(1~4型)、RSウイルス(A, B)、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヒトボカウイルス1型、アデノウイルス)の遺伝子検出検査法を確立した。

(2) 乳幼児呼吸器感染症検体(約500)に対し、マルチプレックス・リアルタイムPCR法を用いて各ウイルスの検出状況の解析を行った。その結果、6歳未満の乳幼児では同時複数ウイルス検出率は約40%と他年齢層に比較して高値であり、低年齢層の乳幼児は呼吸器ウイルスへの感染リスクが高い事を示した。

・研究分担者 大場邦弘(マイクロ流路チップを用いた遺伝子診断システムの臨床的評価)

(1) 新たに構築したDirect RT-LAMP法による季節性インフルエンザウイルスH3N2亜型、B型および2009年に構築したH1pdm亜型、A型の検出および特異性について臨床検体を用いて検討を行った。

(2) マイクロ流路チップを用いたインフルエンザ診断(Type A, Type B, H1pdm, H3)について臨床検体を用いて、臨床現場で臨床的評価を行い、検出感度および特異性は迅速診断キットよりも高く、リアルタイムRT-PCR法とほぼ同等である事を示した。

：

#### IV. 平成 25 年度の課題

(1) Direct-LAMP 法によるマイクロ流路チップを用いたインフルエンザウイルス型・亜型同定検出キットおよび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、コロナウイルス、ライノウイルス等) 検出キットについて、ウイルスおよび臨床検体を用いて、引き続き検出感度や特異性の評価を行うと共に、基本原理に使用されている検査試薬やプライマー・プローブ等の細部についてブラッシュアップを行い検出感度及び特異性の向上を図る。

(2) マイクロ流路チップを用いたこれら検出キットについて、平成 24 年度よりも対象施設を増やして、病院、地方衛生研究所および検疫所にて引き続き臨床検体等を用いて、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、呼吸器感染症の鑑別診断方法の有用性についての検討を行う。

(3) 地方衛生研究所や検疫所にこれら病原体の検出技術や検査精度管理法等の技術移転を行う。

(4) リアルタイム病原体サーベイランス体制構築に向けた調査・検討を行う。

：

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 本研究は、H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザなど従来の迅速診断法では同定できなかった亜型同定可能な信頼性の高い遺伝子検査を、コンタミネーションフリーで迅速・簡便にベッドサイドで行え、インフルエンザの流行および治療に早期対応できるようなるなど、診断、治療、予防等に大きく貢献する技術である。

(2) 新型インフルエンザ等の新興・再興感染症が発生した場合に診断法が無くても、従来からある病原体を本診断キットで診断できるようにしておけば、除外診断への応用も可能で、新興・再興感染症対策のための有用なツールとなる。もちろんすぐに診断法を構築すれば、本キットは診断のための有用なツールとなる。

(3) 感染症の同定検査が高感度・迅速に行えるため、検疫所における機内検疫など、ヒトおよび動物に対する輸入感染症対策のためのツールにもなり、農場などにおいて動物病原体サーベイランス (人獣共通感染症など) への活用も可能であり、国内への感染症流入の予防対策等に役立つ。

(4) 地方衛生研究所や感染研で行っていた病原体の同定検査が必要なくなるため、その分、分離した病原体等についてより詳細に性状などの解析を行うなど、時間および人的活用が可能になる。

(5) これまでの病原体サーベイランスは検体を地衛研等に送付して解析を行うため、解析結果の情報共有に 1 週間単位の時間がかかっていた。本研究を活用し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や薬剤耐性株サーベイランスを行う事が可能となり、わが国のリアルタイムな感染症対策にも大きく貢献する事ができるようになる。

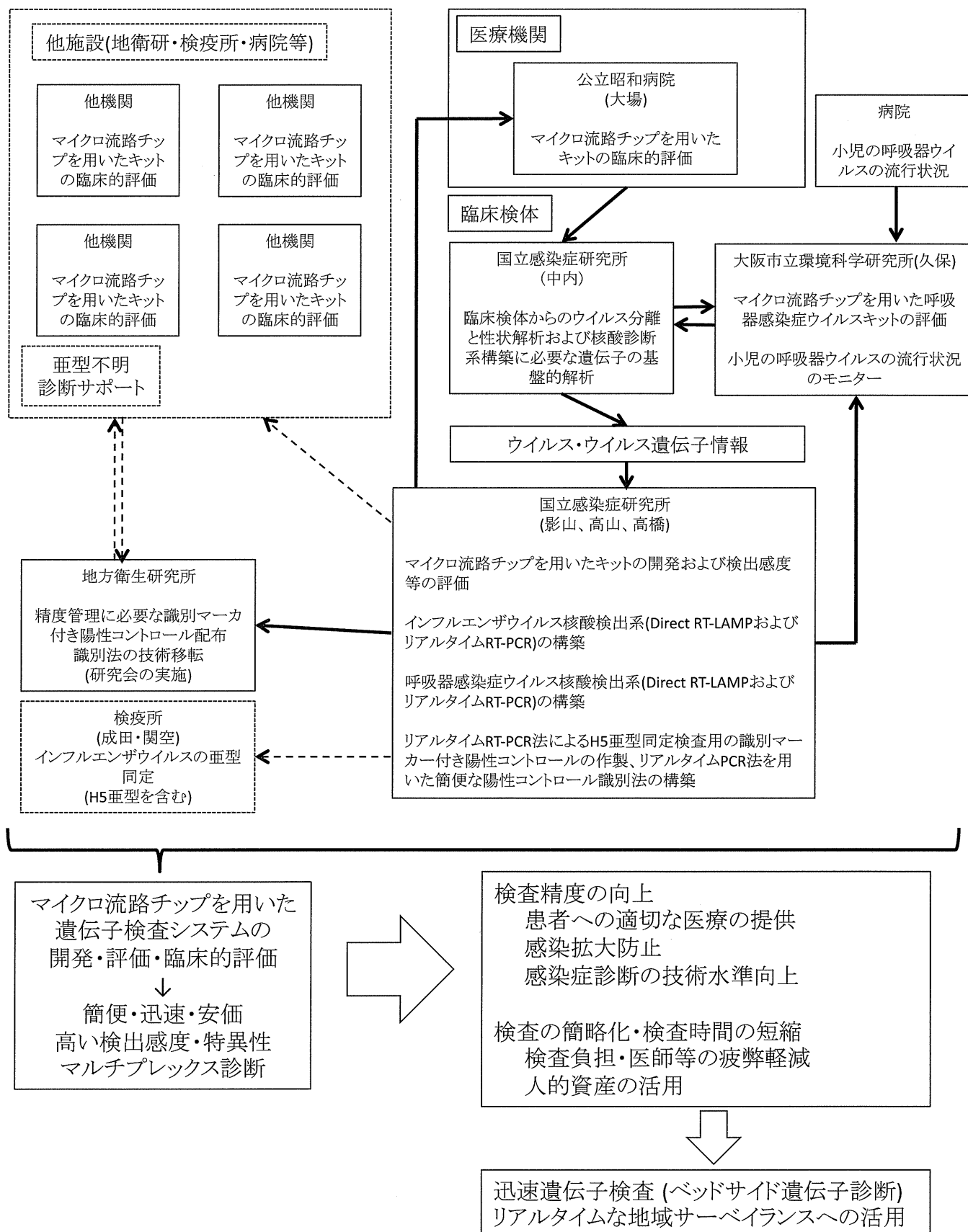
(6) 精度の高い病原体同定がベッドサイドでできるようになれば、医師等の感染症診断能力の向上が期待でき、患者に対しては予後を予測した適切な医療を早期に提供できるようになり、同時に院内感染やコミュニティ内での感染拡大の防止にも役立ち、感染症の治療および予防の観点から大いに貢献する事ができる。

：

#### VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

1. Ikuyo Takayama, Mina Nakauchi, Seiichiro Fujisaki, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama. Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A(H1N1)pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay. J. Virol. Methods (in press)
2. 阿部友照, 影山 努, 高山郁代, 中内美名. 核酸等温増幅方法. (特願 2012-248790), 2012
3. 大場邦弘, 小林 匠, 甘利昭一郎, 生田陽二, 石川涼子, 滝有希子, 内山健太郎, 吉田知広, 野田絵理, 河野寿夫, 松井清彦, 高山郁代, 中内美名, 影山 努. Reverse transcription-Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) 法を用いた A 型および H1 pdm 2009 インフルエンザウイルス検出キットの臨床的有用性の検討. 小児科臨床. 65(2):275-279. 2012.
4. 大場邦弘, 影山 努. インフルエンザウイルス型・亜型同定検査—既存の検査法と新規マイクロ流路チップを用いたポイント・オブ・ケア遺伝子検査法の臨床的有用性の比較について—. 小児科臨床. 65(12):2635-2641, 2012.
5. Mina Nakauchi, Tetsushi Yoshikawa, Hidetaka Nakai, Ken Sugata, Akiko Yoshikawa, Yoshizo Asano, Masaru Ihira, Masato Tashiro, 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 83:10-15, 2011.

Ⅶ. Ⅲ (2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

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法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

C型肝炎ウイルスの複製に関する研究

ノロウイルスの高感度検出法の開発、分子疫学に関する研究

インフルエンザウイルスの株サーベイランス、分子疫学、診断方法の開発、に関する研究

### ・これまでの研究実績

論文発表

1. *Ikuyo Takayama, Mina Nakauchi, Seiichiro Fujisaki, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Tsutomu Kageyama. Rapid detection of the S247N neuraminidase mutation in influenza A (H1N1) pdm09 virus by one-step duplex RT-PCR assay. J. Virol. Methods (in press)*
2. 阿部友照, 影山 努, 高山郁代, 中内美名. 核酸等温増幅方法. (特願 2012-248790), 2012
3. Kazuo Ohnishi, Yoshimasa Takahashi, Naoko Kono, Noriko Nakajima, Fuminori Mizukoshi, Shuhei Misawa, Takuya Yamamoto, Yu-ya Mitsuki, Shu-ichi Fu, Nakami Hirayama, Masamichi Ohshima, Manabu Ato, Tsutomu Kageyama, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Kazuo Kobayashi, Shigeyuki Itamura, Yasuko Tsunetsugu-Yokota. Newly established monoclonal antibodies for immunological detection of H5N1 influenza virus. *Jpn J Infect Dis.* 65(1):19-27, 2012
4. 大場邦弘, 小林 匠, 甘利昭一郎, 生田陽二, 石川涼子, 滝有希子, 内山健太郎, 吉田知広, 野田絵理, 河野寿夫, 松井清彦, 高山郁代, 中内美名, 影山 努. Reverse transcription-Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) 法を用いた A 型および H1 pdm 2009 インフルエンザウイルス検出キットの臨床的有用性の検討. *小児科臨床.* 65(2):275-279. 2012.
5. 大場邦弘, 影山 努. インフルエンザウイルス型・亜型同定検査—既存の検査法と新規マイ



クロ流路チップを用いたポイント・オブ・ケア遺伝子検査法の臨床的有用性の比較について  
 - 小児科臨床. 65(12):2635-2641, 2012.

6. 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
7. *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*
8. *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*
9. *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*
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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

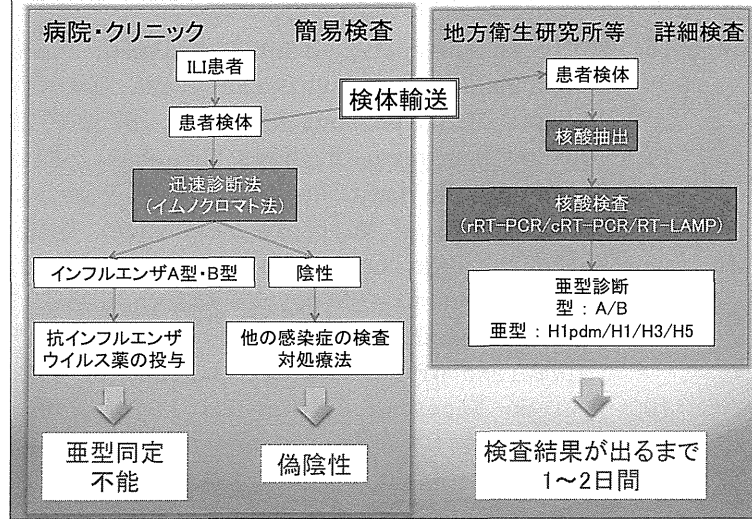
16. Ratigorn Guntapong, Grant S. Hansman, Tomoichiro Oka, Satoko Ogawa, Tsutomu Kageyama, Yaowapa Pongsuwannal and Kazuhiko Katayama. Norovirus and Sapovirus Infections in Thailand. Japanese Journal of Infectious Diseases. 57:276-278. 2004
17. Tsutomu Kageyama, Michiyo Shinohara, Kazue Uchida, Shuetsu 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
18. 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
19. 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

上記を含むその他の研究実績 (英文原著論文 28 編、和文原著論文 47 編)

# 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

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  
影山 努

## インフルエンザの診断



### 迅速診断法 (イムノクロマト法)

利点:

- 迅速かつ簡便

欠点:

- × 検出感度が低い
- × 型(A/B)判定のみ
- × 非特異反応がある

### 核酸検査 (rRT-PCR/RT-LAMP)

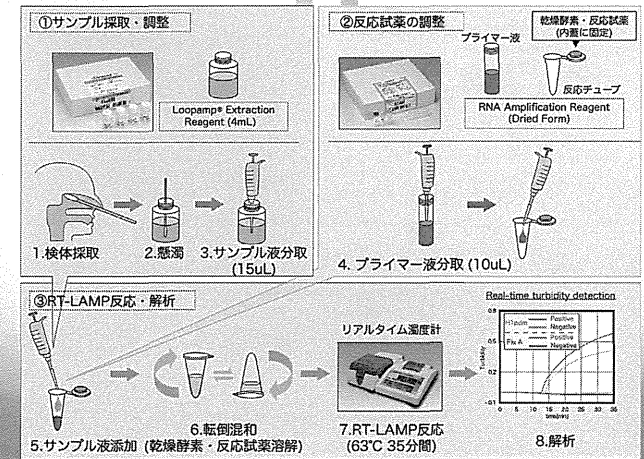
利点:

- 高い検出感度・特異性
- 亜型診断が可能
- 遺伝子変異の検出

欠点:

- × 煩雑な操作
- × 実験室診断が必須
- × 検査時間が長い
- × コンタミネーション

### Direct RT-LAMP法の操作方法



### Direct RT-LAMP

核酸抽出時

- ① 検体間のクロスコンタミネーションの可能性 ← ピペット操作による

反応試薬調整時

- ② 増幅産物(あるいは検体)のキャリーオーバーコンタミネーションの可能性
- ③ 検体数が多いほど操作が煩雑 ← 試薬の乾燥化で調整が簡便
- ④ 陽性・陰性対象が必要(コンタミネーションの原因になりうる)

反応時間、他

- ⑤ 反応時間および結果判定に少なくとも40minは必要
- ⑥ 遺伝子検査ではクリーンな環境および設備が必要
- ⑦ 遺伝子検査に熟練する必要がある

### マイクロ流路チップ

POC遺伝子検査システムの開発

### Direct RT-LAMP法を用いたマイクロ流路チップ

