

近隣諸国のヒトロタウイルスの全ゲノム配列に基づく分子疫学的解析

1. 定型的(主流行型)ヒトロタウイルス: G1P[8], 3株(中国・武漢市CDC)

RVA/Human-tc/CHN/R588/2005/G1P[8] →
 RVA/Human-tc/CHN/Y128/2004/G1P[8] →
 RVA/Human-wt/CHN/E1911/2009/G1P[8]

・いずれも最近の東アジアのG1P[8]ロタウイルスに近縁
 ・1株(E1911)にブタロタウイルス株NSP3遺伝子分節検出(遺伝子再集合を示唆)
 ・VP7(G1)、VP4(P[8])の中和抗原領域:
 ワクセン(Roiarix, RotaTeq)株と数個のアミノ酸の違い検出

2. 非定型的ヒトロタウイルス: G1P[9](日本)

ヒトロタウイルスWa遺伝子群、AU-1遺伝子群間の遺伝子再集合体 → RVA/Human-tc/JPN/K8/1977/G1P[9]

3. 非定型的ヒトロタウイルス: G4P[10](インドネシア) → RVA/Human-tc/IDN/57M/1980/G4P[10]

ヒトロタウイルスWa遺伝子群、G8P[10]株間の遺伝子再集合体

4. 非定型的ヒトロタウイルス: G9P[19](タイ) →

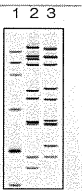
RVA/Human-tc/THA/Mc345/1989/G9P[19]
 RVA/Human-tc/THA/Mc323/1989/G9P[19]

ブタロタウイルスからヒトへの直接的感染、伝播の可能性

RVのゲノムRNA-PAGEによる新規疫学手法を開発

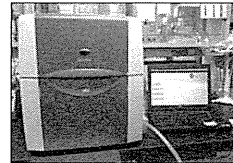
従来の問題点

ロタウイルスのゲノムRNAのポリアクリルアミド電気泳動(RNA-PAGE)
 遺伝子型により泳動パターンが異なる
 →ロタウイルスの分子疫学に用いられる
 簡便だが、施設間誤差が大きい

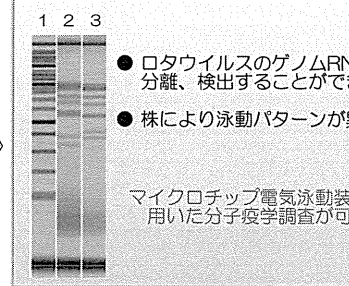


マイクロチップ電気泳動

- 施設間誤差が少ない
- 解析が簡便



MultiNA (島津製作所)



- ロタウイルスのゲノムRNAを分離、検出することができた
- 株により泳動パターンが異なる

マイクロチップ電気泳動装置を用いた分子疫学調査が可能

1: DNAマーカー、2: T5株、3: K55株

ウイルス分離培養用細胞の開発

- Rotavirus A(RVA)の臨床検体からの培養系高感度化のため、MA104細胞とCV-1細胞を各々クローニングした。
- それぞれ、3種のクローンを得た。これら細胞クローンは、分離培養成功率が通常の細胞よりも高かった。
- 臨床検体から分離されたウイルスのパネルストックと中和抗血清を作成し、分子疫学解析の補完を行う。

サルロタウイルスSA11株の全長VP4遺伝子をコードするプラス鎖RNA発現プラスミドの構築

フューリン (Furin): 膜結合型ズブチリシン様セリンプロテアーゼであり、エンベロープウイルスの表面スパイク蛋白質の開裂に多く関与する。認識配列はRXR/KR。



遺伝子の操作を可能とし、分子疫学より得られた配列を使用して、病原性を研究
 分子疫学標的領域を検出・臨床疫学に還元する

期待される研究成果

RVワクチン導入前後の全国規模の疫学データと正確な臨床データに裏づけされたバックグラウンド情報を網羅的に収集し、ワクチン導入の効果を比較検討できる。

RV分子疫学基盤を構築し、分子疫学調査研究に貢献する。

今後のワクチン接種戦略と費用対効果を見据えたRV感染症の予防戦略の策定できる。

得られた情報をRV病原性発現機構の基礎的研究と関連付けることにより、RV病原性制御戦略、RVワクチン作用機序解明、更には、新規RVワクチン開発が期待できる。

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：我が国における一類感染症の患者発生時に備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及び積極的疫学調査に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-006

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：加藤 康幸

所属研究機関：独立行政法人国立国際医療研究センター

所属部局：国際感染症センター国際感染症対策室

職名：医長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 11,050,000 円 2年目 9,822,000 円

I. 研究の意義

- (1) 一類感染症に関して、感染症病室、消毒と滅菌、患者搬送に関するガイドラインは刊行されているが、治療・検査・感染防止などの臨床的対応、積極的疫学調査に関するそれは存在しない。
- (2) 国の感染症予防指針で、第一種感染症指定医療機関の医療関係者を対象とした研修会の充実がうたわれており、新たにこれらのプログラムを開発することが求められている。
- (3) 第一種感染症指定医療機関の国内および国外とのネットワークが存在しない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 第一種感染症指定医療機関や保健所職員を対象とした、輸入ウイルス性出血熱を初めとする一類感染症の診療および積極的疫学調査の手引きを作成する。
- (2) 研修会の開催や輸入発熱性疾患の検査に関する共同研究などを通じて、第一種感染症指定医療機関のネットワークを構築することが期待される。
- (3) 先進的な取り組みを行っている国外施設と連携することで、一類感染症の患者に対応できる国内専門家が養成され、我が国が国際的な公衆衛生対策でも貢献することが期待できる。

III. 2年間の研究成果

- 研究代表者(加藤康幸)

- (1) ウイルス性出血熱に関して、文献検討や現地調査(トルコ:クリミア・コンゴ出血熱, ウガンダ:エボラ出血熱, マールブルグ病, 英国:HPA)などを通じて、渡航者におけるリスクアセスメント, 治療, 感染防止について, 診療手引き案をまとめた。
- (2) 第一種感染症指定医療機関の医師, 看護師を対象に研修会を国内外の専門家をまじえて2回開催した。19機関(全体の46%)から, 計50名(医師23名, 看護師27名)が参加した。
- (3) ウイルス性出血熱の鑑別診断として重要なマラリアとデング熱の簡易検査キット(BinaxNOW Malaria[®]およびSD BIOLINE Dengue Duo NS1 Ag + Ab Combo[®])の臨床性能試験を実施した。

- 研究分担者(西條政幸)

- (1) 一類感染症(ペストを除く)の治療・曝露後予防に関するマニュアルを整備した。国内機関視

察や研修会を通じて、これらの内容について周知した。

- ・ 研究分担者(森川茂)
- (1) 一類感染症（ペストを除く）に関する検査診断の手引きを作成するとともに、医療機関からのウイルス性出血熱検体輸送時の注意事項を整理した。
- (2) 重篤な新興ウイルス感染症（中国での SFTS, SARS 様コロナウイルス感染症, 新興ラブドウイルス出血熱等）に関して、情報収集と一部の検査法の開発を行った。
- ・ 研究分担者(中島一敏)
- (1) 文献検討, 国外機関（WHO 本部, 米国 CDC など）の視察, ウガンダでの出血熱対応者への聴き取り調査などにより, ウイルス性出血熱患者発生時の疫学調査手法, 情報共有, 国際連携について情報収集を行った。ウイルス性出血熱発生時の院内での健康調査について整理した。
- ・ 研究分担者(吉川徹)
- (1) 文献検討や国内外機関の視察を通じて, ウイルス性出血熱診療の際の個人用防護具と職業感染対策に関する要点を整理し, 手引き案を作成した。
- ・ 研究分担者（足立拓也）
- (1) 欧米での先行プログラムを参考に, 第一種感染症指定医療機関や開発途上国の医師・看護師を対象とした一類感染症に関する研修プログラムを企画, 運営した。
- (2) 第一種感染症指定医療機関の医師, 看護師を対象に, 一類感染症の臨床的対応に関する意識調査を実施し, 一類感染症に対応するための必須能力の抽出を試みた。
- ・ 研究分担者（冨尾淳）
- (1) 2年目から本研究班に参加し, 一類感染症発生時の国内法制度ならびに望ましいリスクコミュニケーションについて, WHO などのガイドライン, 文献検索や関係者へのヒアリング, 国外視察などを通じて概念整理を行い, 手引きを作成している。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 第一種感染症指定医療機関などの医療従事者を対象としたウイルス性出血熱診療の手引きを外部専門家などの意見を取り入れて完成させる。
- (2) 一類感染症の患者発生時の積極的疫学調査の手引きを作成する。
- (3) 英国政府による新ガイドラインや重篤な新興ウイルス感染症（SFTS, SARS 様コロナウイルス感染症, 新興ラブドウイルス出血熱等）を上記の手引きに反映させる。
- (4) 医療関係者を対象とした一類感染症に関する研修プログラムを継続的に提供し, 改善を図る。
- (5) 研修会, 相互訪問などを通じて, 第一種感染症指定医療機関のネットワークを強化する。

V. 行政施策への貢献の可能性

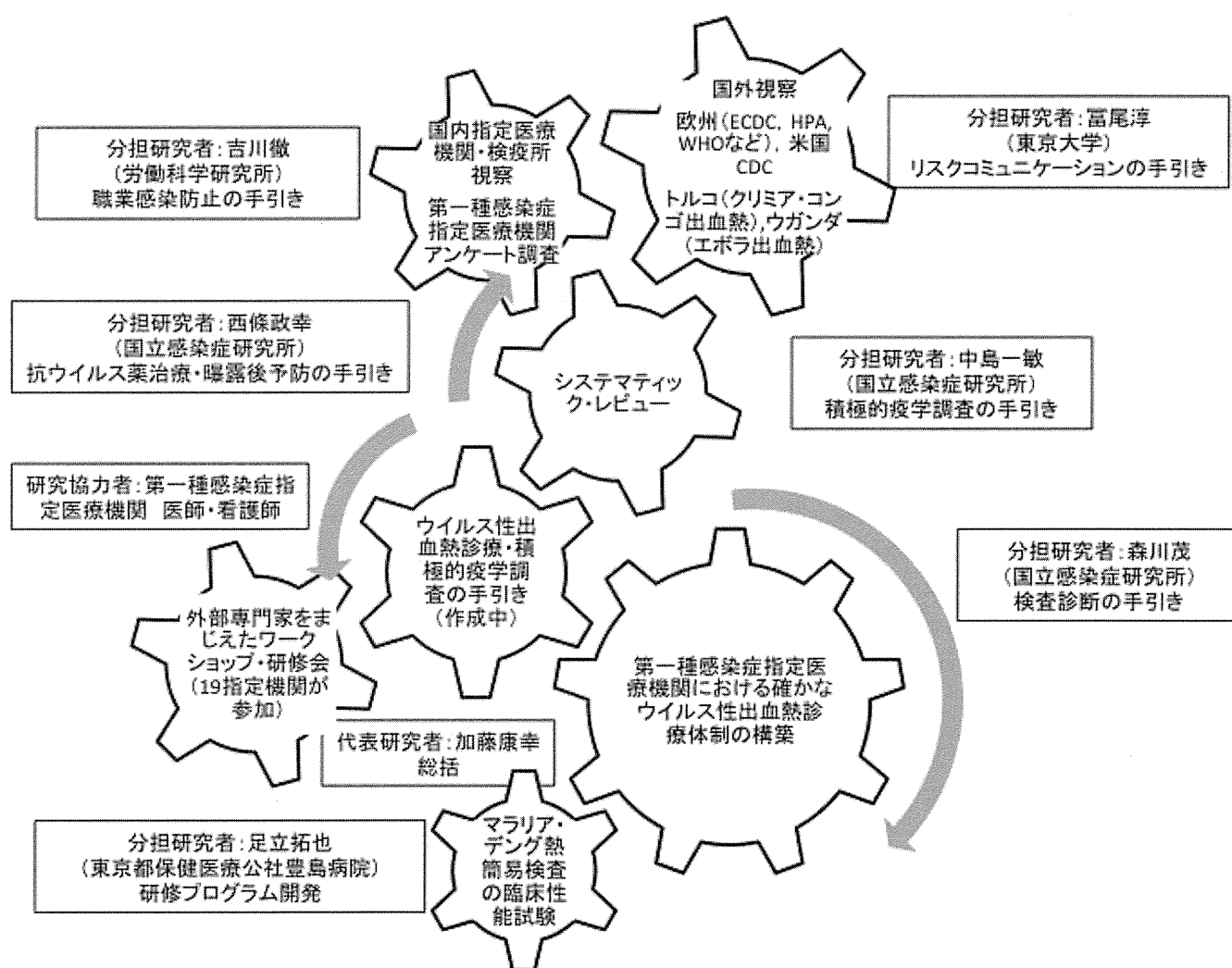
- (1) 一類感染症の疑われる患者のリスクアセスメントや実際の患者発生時に, 医療機関で参照される診療の手引きが整備され, 我が国の一類感染症対策が医療機関のレベルで強化される。
- (2) ウイルス性出血熱の患者が発生した際の積極的疫学調査等の公衆衛生対応が強化される。
- (3) 患者に医療を提供するという視点で, 我が国における一類感染症に関連する行政施策が批判的に検討され, 今後の政策や検討会の資料などとして活用される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- ・ 研究代表者(加藤康幸)
 - (1) Ujiie M, Moi ML, Kobayashi T, Takeshita N, Kato Y, Takasaki T, Kanagawa S. Dengue virus type-3 infection in a traveler returning from Benin to Japan. *J Travel Med*, 2012.
- ・ 研究分担者(西條政幸)
 - (1) Sayama Y, Demetria C, Saito M, Azul RR, Taniguchi S, Fukushi S, Yoshikawa T, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Malbas FF Jr, Lupisan S, Catbagan DP, Animas SB, Morales RG, Lopez EL, Dazo KR, Cruz MS, Olveda R, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Veterinary Research*, 2012
 - (2) Marzi A, Yoshida R, Miyamoto H, Ishijima M, Suzuki Y, Higuchi M, Matsuyama Y, Igarashi M, Nakayama, E, Kuroda, M, Saijo, M, Feldmann F, Brining D, Feldmann H, Takada A. Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of ebola hemorrhagic fever. *PLoS One*, 2012
 - (3) Kennedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Fery SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem K, Damon I, Perlroth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naïve adults. *J Infect Dis*, 2011
 - (4) Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis*, 2011
 - (5) Saijo M. Chapter 66 Lassa virus. Pp727-732, *In: (Ed) Liu D, Molecular detection of human viral pathogens. Taylor & Francis CRC Press*, 2011
- ・ 研究分担者(森川茂)
 - (1) Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S. Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Viruses*, 2012
 - (2) Taniguchi S, Sayama Y, Nagata N, Ikegami T, Miranda ME, Watanabe S, Iizuka I, Fukushi S, Mizutani T, Ishii Y, Saijo M, Akashi H, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Morikawa S. Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Veterinary Research*, 2012
 - (3) Lihoradova O, Kalveram B, Indran SV, Lokugamage N, Juelich TL, Hill TE, Tseng CT, Gong B, Fukushi S, Morikawa S, Freiberg AN, Ikegami T. The dominant-negative inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR increases the efficacy of Rift Valley fever virus MP-12 vaccine. *J Virol*, 2012
 - (4) Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods*, 2012
 - (5) Arai S, Gu SH, Baek LJ, Tabara K, Bennett SN, Oh HS, Takada N, Kang HJ, Tanaka-Taya K, Morikawa S, Okabe N, Yanagihara R, Song JW. Divergent ancestral lineages of newfound hantaviruses harbored by phylogenetically related crocidurine shrew species in Korea. *Virology*, 2012
- ・ 研究分担者(吉川徹)
 - (1) 吉川徹. 「電動ファン付き呼吸用保護具(PAPR)」の普及と型式検定. *労働の科学*, 2012
- ・ 研究分担者(中島一敏, 足立拓也, 富尾淳)

なし

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

2012年5月～現在	独立行政法人国立国際医療研究センター 国際感染症センター
2010年4月～2012年4月	独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター
2007年1月～2009年5月	ジョンズ・ホプキンス大学ブルームバーグ公衆衛生大学院修士課程
2005年7月～2010年3月	国立国際医療センター 国際疾病センター・研究所感染制御研究部
2002年7月～2005年6月	東北大学大学院医学系研究科臨床検査・感染制御学 研究生
1999年5月～2005年6月	東京都立墨東病院内科・救命救急センター・感染症科
1995年5月～1999年4月	東京都立駒込病院内科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

熱帯感染症の臨床研究

- ・ 木村幹男 (財団法人結核予防会新山手病院内科 部長)
- ・ 大西健児 (東京都立墨東病院感染症科 部長)
- ・ 泉谷秀昌 (国立感染症研究所細菌第一部 室長)

新型インフルエンザ・鳥インフルエンザ (H5N1) の疫学研究

- ・ 川名明彦 (防衛医科大学校内科学2 教授)
- ・ 工藤宏一郎 (独立行政法人国立国際医療研究センター 特任研究員)

院内感染症の分子疫学研究

- ・ 切替照雄 (独立行政法人国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部 部長)
- ・ 賀来満夫 (東北大学大学院医学系研究科検査診断・感染制御学 教授)
- ・ Trish Perl (ジョンズ・ホプキンス大学ブルームバーグ公衆衛生大学院疫学 教授)

・主な研究課題

- (1) 熱帯感染症の臨床管理
- (2) 感染症の疫学
- (3) 新興感染症発生時の医療機関と公衆衛生部門の連携

・これまでの研究実績

- (1) 小林泰一郎, 加藤康幸, 山内悠子, 氏家無限, 竹下望, 水野泰孝, 金川修造, 大曲貴夫, 狩野繁之. 日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験. 感染症学雑誌 2013 (印刷中).
- (2) 加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児. 最近の注意すべき寄生虫症. 日本内科学雑誌 2012;101:3162-7
- (3) Ujiie M, Moi ML, Kobayashi T, Takeshita N, Kato Y, Takasaki T, Kanagawa S. Dengue virus type-3 infection in a traveler returning from Benin to Japan. J Travel Med 2012;19:255-7.
- (4) Mizuno Y, Kato Y, Kano S, Takasaki T. Imported malaria and dengue fever in returned travelers in Japan from 2005 to 2010. Travel Med Infect Dis 2012;10:86-91.
- (5) Yamamoto K, Kato Y, Shindo T, Ujiie M, Kobayashi T, Takeshita N, Kanagawa S. Gingivostomatitis

with fever and rash. Clin Infect Dis 2012;54:392,443-4.

- (6) MacDonald S, Kato Y, Wilder-Smith A. Eastern Asia. In: Infectious Diseases: A geographic guide. Peterson E, Chen LH, Schlagenhauf, ed. Wiley-Blackwell. 2011;139-154.
- (7) Mizuno Y, Kato Y, Takeshita N, Ujiie M, Kobayashi T, Kanagawa S, Kudo K, Lim CK, Takasaki T. Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at the National Center for Global Health and Medicine. J Infect Chemother. 2011;17(3):419-23.
- (8) Takeshita N, Imoto K, Ando S, Yanagisawa K, Ohji G, Kato Y, Sakata A, Hosokawa N, Kishimoto T. Murine typhus in two travelers returning from Bali, Indonesia: an underdiagnosed disease. J Travel Med. 2010;17(5):356-8.
- (9) Kato Y. [Pneumonia and acute respiratory distress syndrome due to pandemic influenza H1N1 2009]. Nihon Rinsho. 2010;68(9):1660-70.
- (10) Ujiie M, Izumi S, Takeshita N, Takasaki J, Mizuno Y, Kato Y, Kanagawa S, Kudo K. [Household transmission of pneumococcal pneumonia associated with pandemic influenza (H1N1) 2009]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2010;48(4):322-7.
- (11) Fujikura Y, Kawana A, Kato Y, Mizuno Y, Kudo K. [Clinical features in fatal Spanish influenza: Japanese Army Hospital medical records investigation]. Kansenshogaku Zasshi. 2010;84(2):165-70.
- (12) Kobayashi T, Takeshita N, Ujiie M, Kato Y, Mizuno Y, Kanagawa S, Kudo K, Iwagami M, Kano S. [A case of ovale malaria in a patient returning from Ghana 7 months ago]. Clinical Parasitology. 2010;21(1):9-11.
- (13) Mizuno Y, Kato Y, Kano S, Kudo K. First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. Jpn J Infect Dis. 2009;62(2):139-41.
- (14) Hien ND, Ha NH, Van NT, Ha NT, Lien TT, Thai NQ, Trang VD, Shimbo T, Takahashi Y, Kato Y, Kawana A, Akita S, Kudo K. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam. Emerg Infect Dis. 2009;15(1):19-23.
- (15) Kato Y, Fukayama M, Adachi T, Imamura A, Tsunoda T, Takayama N, Negishi M, Ohnishi K, Sagara H. Multidrug-resistant typhoid fever outbreak in travelers returning from Bangladesh. Emerg Infect Dis. 2007;13(12):1954-5.
- (16) Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, Takasaki T, Kurane I. [First case of chikungunya fever in Japan with persistent arthralgia]. Kansenshogaku Zasshi. 2007;81(5):600-1.
- (17) Kato Y, Masuda G, Itoda I, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M. Brucellosis in a returned traveler and his wife: probable person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. J Travel Med. 2007;14(5):343-5.
- (18) Kato Y, Ohnishi K, Sawada Y, Suenaga M. Purpura fulminans: an unusual manifestation of severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101(10):1045-7.
- (19) Kawana A, Naka G, Fujikura Y, Kato Y, Mizuno Y, Kondo T, Kudo K. Spanish influenza in Japanese armed forces, 1918-1920. Emerg Infect Dis. 2007;13(4):590-3.
- (20) Mizuno Y, Kato Y, Kanagawa S, Kudo K, Hashimoto M, Kunimoto M, Kano S. A case of postmalaria neurological syndrome in Japan. J Infect Chemother. 2006;12(6):399-401.
- (21) Kawana A, Teruya K, Kirikae T, Sekiguchi J, Kato Y, Kuroda E, Horii K, Saito S, Ohara H, Kuratsuji T,

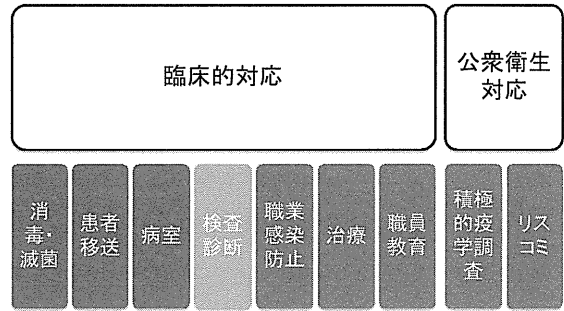
- Kimura S, Kudo K. "Syndromic surveillance within a hospital" for the early detection of a nosocomial outbreak of acute respiratory infection. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59(6):377-9.
- (22) Mizuno Y, Fujimoto H, Yokota K, Kato Y, Genka I, Kanagawa S, Kawana A, Oka S, Kimura S, Kudo K, Kano S. [A case of severe falciparum malaria successfully treated with intravenous artesunate and continuous hemodiafiltration]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2006;80(6):706-10.
- (23) Ohnishi K, Kogure H, Kaneko S, Kato Y, Akao N. Strongyloidiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Chemother.* 2004;10(3):178-80.
- (24) Ohnishi K, Kato Y. Single low-dose treatment with praziquantel for *Diphyllobothrium nihonkaiense* infections. *Intern Med.* 2003;42(1):41-3.

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
 平成25年1月24日 国立感染症研究所

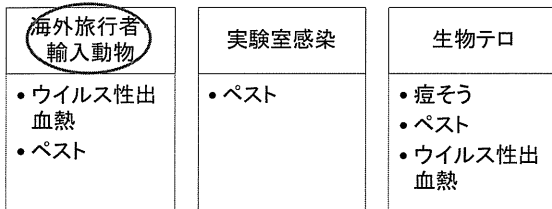
我が国における一類感染症の患者発生時に
 備えた診断・治療・予防等の臨床的対応及
 び積極的疫学調査に関する研究
 (H23-新興-一般-006)

独立行政法人 国立国際医療研究センター
 国際感染症対策室 医長
 加藤 康幸

わが国における一類感染症に関する
 ガイドライン整備状況



わが国で想定される
 一類感染症の発生パターン



過去5年間ににおける
 ウイルス性出血熱の輸入例

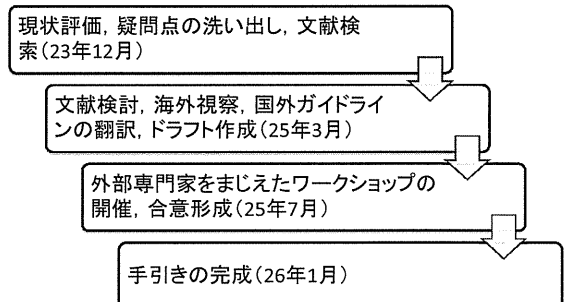
発生年	ウイルス名	輸入国	輸出国	二次感染
2012	クリミア・コンゴ	英国	アフガニスタン	なし
2011	ラッサ	スウェーデン	シエラレオネ	なし
2010	ラッサ	米国	リベリア	なし
2009	ラッサ	英国	ナイジェリア	なし
2009	ラッサ	英国	マリ	なし
2008	ルジヨ (新型アレナ)	南アフリカ	ザンビア	医療従事者3名(2名死亡)
2008	マールブルグ	オランダ	ウガンダ	なし
2008	マールブルグ	米国	ウガンダ	なし

一類感染症のうち、ペスト、痘そうの発生報告なし。

研究班の構成

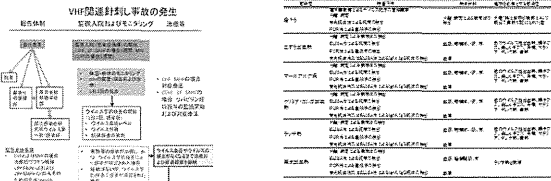
総括	・加藤康幸(国立国際医療研究センター)
抗ウイルス薬	・西條政幸(国立感染症研究所)
検査診断	・森川 茂(国立感染症研究所)
職業感染防止	・吉川 徹(労働科学研究所)
積極的疫学調査	・中島一敏(国立感染症研究所)
教育プログラム	・足立拓也(豊島病院)
リスクコミュニケーション	・富尾 淳(東京大学)

臨床的対応・積極的疫学調査の手引き
 作成手順



治療・曝露後予防の手引き作成(研究分担者:西條政幸)
検査診断の手引き作成(研究分担者:森川茂)

針刺し事故時の対応アルゴリズム 検査診断マニュアル

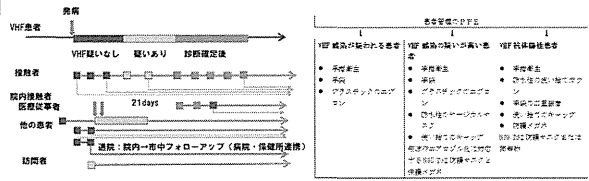


新興ウイルス性出血熱(ルジウ
イルス感染症等)についても検査
体制を確立

積極的疫学調査の手引き作成(研究分担者:中島一敏)
職業感染防止の手引き作成(研究分担者:吉川徹)

接触者の健康調査手順

個人用防護具の選択手順



患者を診療する医療従事者の健康
管理手順を提案

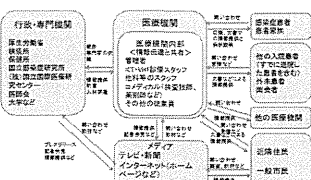
曝露リスク分類に応じた個人用防護
具を提案

教育プログラム開発(研究分担者:足立拓也)
リスクコミュニケーションのマニュアル作成
(研究分担者:尾尾淳)

研修プログラム

リスクコミュニケーションの概要

年度	内容	講師
11年度	11/21-22 研修 感染症対策 アドバンス	
11年度	11/24-25 研修 感染予防対策 研修	
12年度	12/13-14 研修 第一種感染症指定医療機関 研修	
12年度	12/20-21 研修 感染対策 研修	
13年度	13/10-11 研修 感染対策 研修	
13年度	13/18-19 研修 感染対策 研修	
13年度	13/25-26 研修 感染対策 研修	
14年度	14/1-2 研修 感染対策 研修	
14年度	14/8-9 研修 感染対策 研修	
14年度	14/15-16 研修 感染対策 研修	
14年度	14/22-23 研修 感染対策 研修	
14年度	14/29-30 研修 感染対策 研修	
15年度	15/5-6 研修 感染対策 研修	
15年度	15/12-13 研修 感染対策 研修	
15年度	15/19-20 研修 感染対策 研修	
15年度	15/26-27 研修 感染対策 研修	
15年度	16/2-3 研修 感染対策 研修	
15年度	16/9-10 研修 感染対策 研修	
15年度	16/16-17 研修 感染対策 研修	
15年度	16/23-24 研修 感染対策 研修	
15年度	16/30-31 研修 感染対策 研修	



2012年に公表された英国政府ガイド
ラインを翻訳中

指定医療機関医療従事者のニーズ分析を実施中

熱帯病簡易検査キットの臨床性能試験
(研究代表者:加藤康幸, 氏家無限)

マラリア簡易検査(n=56)

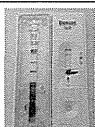
デング熱簡易検査(n=65)

	顕微鏡法		PCR法	
	陽性	陰性	陽性	陰性
陽性	14	0	12	7
陰性	0	42	4	46
	感度 100%	特異度 100%	感度 75%	特異度 87%

国立国際医療研究
センター病院にお
いて発熱のある旅
行者を対象に実施
(2011年4月~
2012年3月)

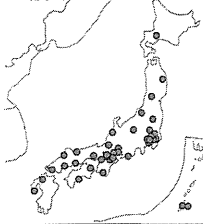


国立国際医療研究
センター病院, 都立
駒込病院などに
おいて発熱のある旅行者
を対象に実施(2012
年6月~)

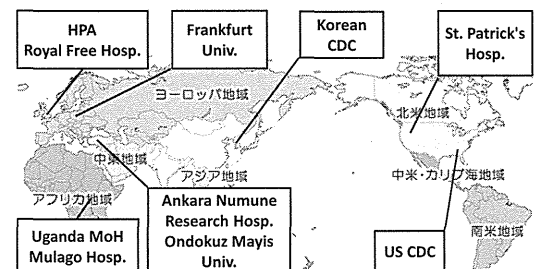


医療従事者研修(一類感染症ワークショップ)

- ・ 国外専門家を招聘し、2回開催
(全国的な研修会として初)
- ・ 第一種感染症指定医療機関19
施設(全体の45%)から医師・看
護師50名が参加



国際ネットワーク形成



- ・ 各国専門家の多様な意見を手引きに反映
- ・ 我が国での患者発生時にリゾンを期待
- ・ 厚生労働省一類感染症等研修の研修先として活用可能

来年度の課題

診療・疫学調査 の手引き

- 外部専門家を交えた検討会開催
- 着実な完成と公表

医療従事者研修

- 参加していない23施設を対象
- 事業として継続できるよう検討

第一種指定機関 ネットワーク

- 医療従事者の相互訪問による施設評価
- 共同研究であるデング熱簡易検査の評価、論文作成

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：バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-007

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：倉根一郎

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：副所長

職名：副所長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 49,248,000円 2年目 44,766,000円

I. 研究の意義

- (1) 種々のバイオテロ関連病原体等について迅速診断法の開発は十分でない。
- (2) スクリーニングを目的とした網羅的検出法は特異性等の検討が十分ではない。
- (3) 国内のバイオテロ検査ネットワークは十分に整備されていない。
- (4) バイオテロに関する情報源は限られている。
- (5) 各医療機関のバイオテロ対策の必要性に関する認識は乏しい。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 特定病原体等に対する遺伝子検出法、抗原抗体検出法、毒素迅速検出法等の迅速診断法の確立と標準化を行う。
- (2) 網羅的検出法として、網羅的ウイルス検出法、網羅的細菌検出法、超高速ゲノム解読法の確立を行い、さらに未知の病原体等検出法、病原体のデータベース等の開発と確立を行う。
- (3) 電子顕微鏡を用いた検出法、免疫組織化学的検出法を確立する。
- (4) 検体調整法とスクリーニング法の普及、検査マニュアルの整備を行い、地方衛生研究所や検査機関での対応と検査ネットワークの整備を行う。
- (5) 診断検査支援のため、関係機関との情報交換を密にするシステムを確立する。

III. 2年間の研究成果

研究代表者(倉根一郎)

- (1) デング、チクングニアウイルス迅速診断キットの確立と標準化、及び地方衛生研究所への技術移転を行った。

研究分担者(森川茂)

- (1) アレナウイルス間で保存されている部位のペプチド抗体を作製した。
- (2) 新興アレナウイルスを幅広く検出する検査系を確立した。

研究分担者(井上智)

- (1) 国内及びモンゴルの炭疽菌分離株の解析結果から、炭疽菌系統解析、株同定法を開発した。
- (2) ヘニパウイルス中和抗体測定法、抗原検出 ELISA 法を確立した。

研究分担者(見理剛)

- (1) PFGE、VNTR 法を利用し、日本で分離された A 型ボツリヌス菌の遺伝子型別を可能にした。
- (2) マウスを使用しない A 型、E 型ボツリヌス毒素検査法を作製した。

研究分担者(安藤秀二)

- (1) Q 熱コクシエラの迅速検査法を確立した。
- (2) 輸入症例から分離した新規リケッチアの検査法確立を行った。

研究分担者(宮崎義継)

- (1) ヒストプラスマ属の特異的な遺伝子診断系を構築し検査系プロトコルの有効性を確認した。
- (2) コクシジオイデス迅速検出・同定系の確立を行った。

研究分担者(堀野敦子)

- (1) 類鼻疽菌・鼻疽菌検出のための LAMP 法確立を行った。
- (2) 類鼻疽・鼻疽の病原体検出マニュアルを作成した。

研究分担者(黒田誠)

- (1) 不明感染症の病原体を同定するための、新規網羅病原体検出法を構築した。

研究分担者(佐多徹太郎)

- (1) バイオテロに使用される可能性のある病原体に対する *in situ* 遺伝子検出法を簡便化し、さらに特異性と検出感度を上げた。

研究分担者(永田典代)

- (1) バイオテロに用いられる可能性のある各種細菌のレファレンス標本作製した。
- (2) ウイルス検出の精度向上を目指し、免疫電顕に使用するペプチド抗体を作製した。

研究分担者(倉園久生)

- (1) コレラ毒素及び腸炎ビブリオに対する免疫学的同定法を構築した。
- (2) A 型ボツリヌス毒素検査法のための抗体を作製した。
- (3) バイオテロを想定した呼吸器症状を示す患者に対する遺伝子迅速診断法を構築した。

研究分担者(田中智之)

- (1) バイオテロ特定真菌迅速診断キットの評価を行ない、地方衛生研究所への技術移転を開始した。

研究分担者(岩本愛吉)

- (1) 臨床診断支援として、バイオテロ対応ホームページと維持、診断アルゴリズムの高度化、臨床診断支援ネットワークの確立を行った。
- (2) バイオテロ関連 10 疾患についてホームページに最新情報を追加した。ホームページにおいて新たに 20 疾患について情報を掲載した。

研究分担者(松本哲哉)

- (1) 各医療機関の感染対策スタッフに向けバイオテロ対策に利用できる資料を作成した。
- (2) バイオテロガイドライン作成に向けて対象施設、病原体、配布方法の検討を開始した。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 他の蚊媒介性ウイルス迅速診断キットの確立と標準化、地方衛生研究所への技術移転を行なう。
- (2) 作製したアレナウイルス検査法の特異性と感度を海外研究機関との共同研究により確認する。
- (3) ヘニパウイルス中和抗体測定法、抗原検出 ELISA 法の特異性と感度を海外研究機関との共同研

究により確認する。

- (4) ボツリヌス菌遺伝子型別検出法の精度、感度を上昇させる。
- (5) 国内に存在しないリケッチア症の検査法確立と標準化を行う。
- (6) リケッチア属のゲノム解読および公開情報を合わせたデータベースを作成する。
- (7) 環境ならびに臨床検体を用いた真菌検査プロトコルの簡易化と標準化、技術移転を行う。
- (8) 類鼻疽菌、鼻疽菌の LAMP 法の標準化とプライマーセットの配布準備を行う。
- (9) in situ 遺伝子検出法の定量化を確立し、特異性と検出感度の向上を行う。
- (10) 電顕用レファレンス標本の作製と免疫電顕法の改良を継続する。
- (11) コレラ毒素に対する免疫学的検査法、呼吸器症状に対する遺伝子迅速診断法の国内各機関への配布を行う。
- (12) バイオテロ対象病原体について、迅速診断キットの評価を地方衛生研究所を対象に行なう。
- (13) 現在あるバイオテロホームページの一層の充実を図る。
- (14) 各医療機関で参照可能なバイオテロ対策のガイドラインやマニュアル作成を行う。
- (15) バイオテロ教育用資材を充実させ、院内での教育のための配布を開始する。
- (16) インターネットによる新たな啓発活動の可能性を実施する。さらに、バイオテロ支援ネットワークの構築を行う。

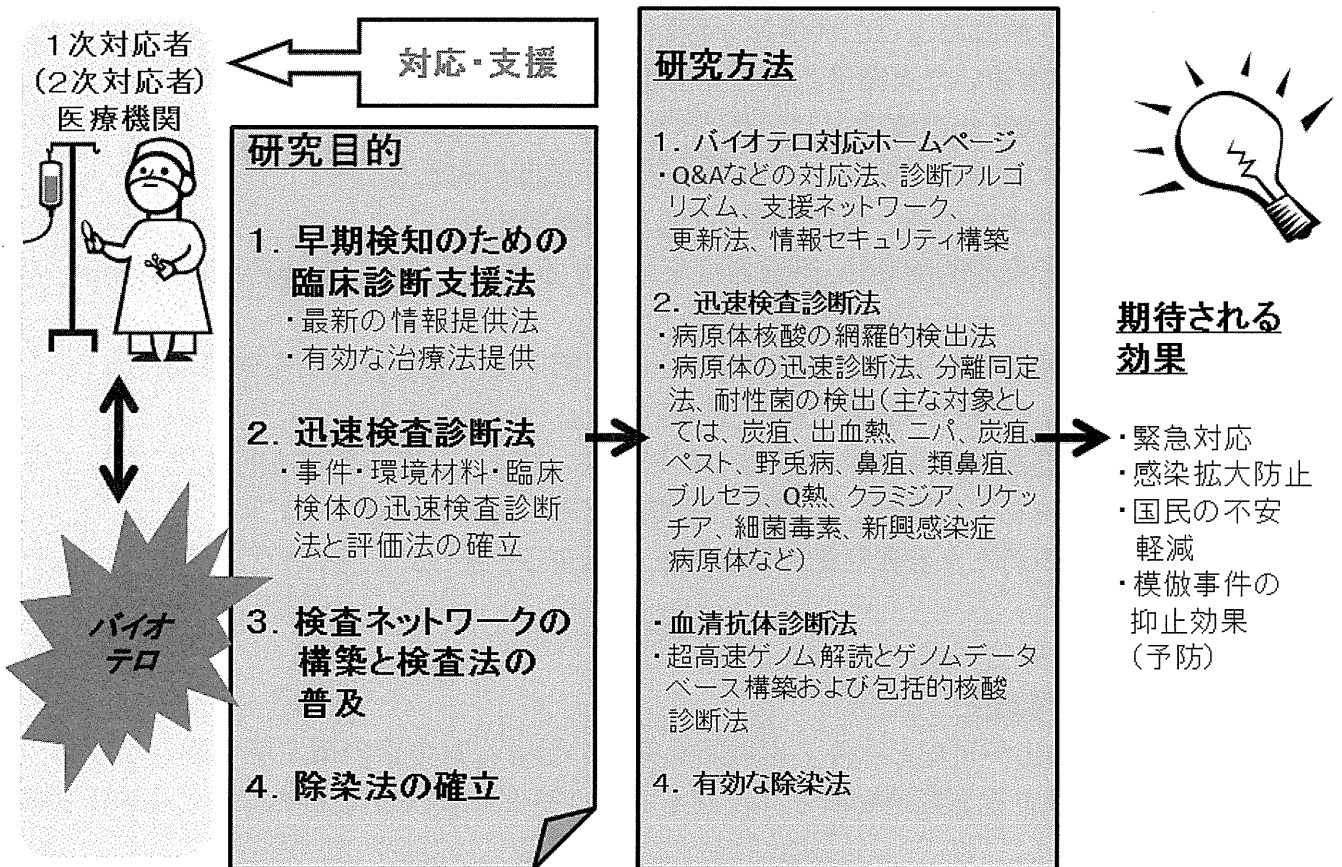
V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) バイオテロの迅速な検出が可能となり、感染防止策等の迅速な対応策の策定が可能となる。
- (2) 国民のバイオテロに対する不安が軽減され、バイオテロ事件および模倣事件に対する抑止効果も期待できる。
- (3) バイオテロ対策の必要性について、各医療機関の認識を高めることができる。
- (4) 国内の状況を考慮した、実践的なガイドラインやマニュアルを作成することで、バイオテロ対策をより充実させることができる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Fukushi S, Tani H, Saijo M, Morikawa S. Serological Assays Based on Recombinant Viral Proteins for the Diagnosis of Arenavirus Hemorrhagic Fevers. *Viruses* 4. 2097–2114. 2012.
- (2) Okutani A., Tungalag H., Bazartseren B., Yamada A., Otgonbaatar D., Inoue S.: Molecular epidemiology of *Bacillus anthracis* isolated in Mongolia by Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis with 8 loci (MLVA 8). *Jpn. J. Infect. Dis.* 64:345–348, 2012.
- (3) Gaowa, Ohashi N, Kawamori F, Honda T, Fujita H, T, Ando S, Kishimoto T::Rickettsia-related pathogens in ticks, central to western Japan, *Emerging Infect Dis.* In press, 2012
- (4) Kaku Y., Noguchi A., Marsh G. A., Barr J. A., Okutani A., Hotta K., Bazartseren B., Fukushi S., Broder C. C., Yamada A., Inoue S., Wang L. -F. : Second generation of pseudotype-based serum neutralization assay for Nipah virus antibodies: Sensitive and high-throughput analysis utilizing secreted alkaline phosphatase.. *J. Virol. Methods* 179:226–232, 2012.

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等



2年間の成果

- 1) 特定病原体等に対する遺伝子検出法、抗原抗体検出法の基盤確立
- 2) 毒素迅速検出法等の迅速診断法の基盤確立
- 3) 網羅的ウイルス検出法、網羅的細菌検出法、超高速ゲノム解読法の確立
- 4) 未知の病原体等検出法、病原体のデータベース等の基盤確立
- 5) 電子顕微鏡を用いた検出法、免疫組織化学的検出法の基盤確立
- 6) 地方衛生研究所や検査機関での対応と検査ネットワークの整備
- 7) 診断検査支援のため、関係機関との情報交換を密にするシステムの確立
- 8) バイオテロ対応ホームページの充実と維持、診断アルゴリズムの高度化、臨床診断支援ネットワークの確立
- 9) 各医療機関の感染対策スタッフ用バイオテロ対策資料の作成

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

昭和53年東北大学医学部卒業

昭和53年4月1日－昭和55年3月31日:東北大学医学部附属脳疾患研究施設脳神経内科研修医; 神経内科の研修ともに「ウイルス性脳炎の免疫機序」の研究を行なった(板原克哉教授)

昭和55年4月1日－昭和58年1月12日:東北大学歯学部口腔微生物学講座、医員;「単純ヘルペスウイルスの潜伏感染」に関する研究を行なった(熊谷勝男教授)

昭和58年1月12日－昭和60年4月30日:米国マサチューセッツ大学医学部内科感染症免疫学部門、講師;「デングウイルスに対する非特異的免疫応答」の研究を行なった(Francis A. Ennis 教授)

昭和60年5月1日－平成1年12月31日:同助教授;「デングウイルスに対する細胞性免疫応答」の研究を行なった(Francis A. Ennis 教授)

平成2年1月1日－平成7年5月31日:同准教授;独立し「デング出血熱の病態形成機構」の研究を行なった(共同研究者 Francis A. Ennis 教授)

平成7年6月1日－平成10年3月31日:近畿大学医学部細菌学講座教授;「日本脳炎ウイルスに対する細胞性免疫応答」に関する研究を行なった(共同研究者、神戸大学小西英二助教授)

平成10年4月1日－平成22年9月30日:国立感染症研究所ウイルス第一部、部長;「天然痘・サル痘、ウイルス性出血熱、蚊媒介性ウイルス感染症」に関する研究を行なった。

平成22年4月1日－現在:国立感染症研究所副所長

・主な研究課題

- 1) ウイルス性出血熱、天然痘の検査法の確立
- 2) 蚊媒介性ウイルス感染症(デングウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス)の検査法の確立
- 3) デングウイルスに対するヒト免疫応答とデング出血熱の病態形成機序の解明

・これまでの研究実績

英文査読論文:337編、英文著書等:23編、和文論文:111編、和文著書等:44編

2012年度の主な論文

1) Moi ML, Lim CK, Chua KB, Takasaki T, Kurane I.: Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using Fc γ R-expressing cells. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 6(2):e1536 In press 2012

2) Omatsu, T., Moi, M.L., Takasaki, T., Nakamura, S., Katakai, Y., Tajima, S., Ito, M., Yoshida, T., Saito, A., Akari, H. and Kurane, I.: Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *Journal of Medical Primatology*. 41(5):289-296, 2012

3) Hirayama, T., Mizuno, Y., Takeshita, N., Kotaki, A., Tajima, S., Omatsu, T., Sano, K., Kurane, I. and Takasaki, T.: Detection of dengue virus genome in urine by real-time RT-PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *Journal of Clinical Microbiology*. 50(6):2047-2052, 2012.

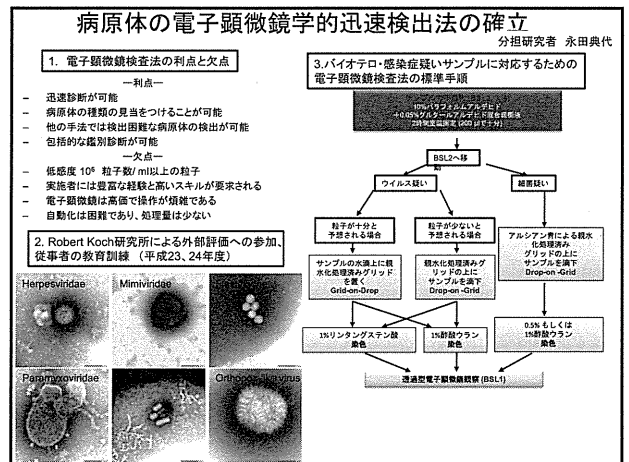
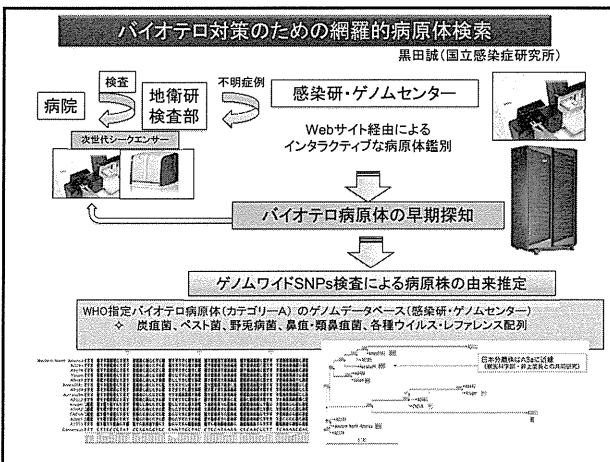
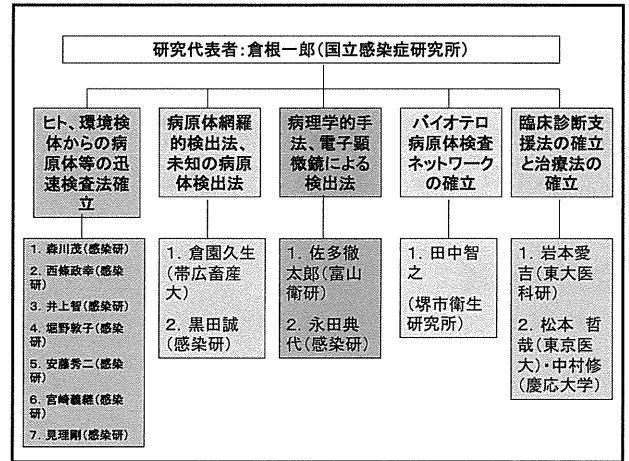
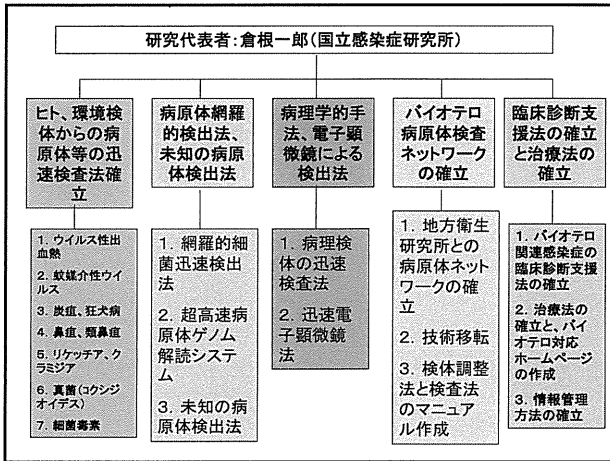
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

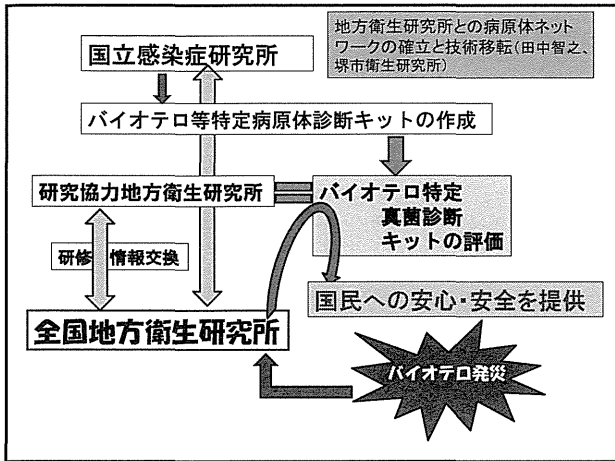
バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究(H23-新興-一般-007)

倉根一郎
国立感染症研究所

バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究

背景: バイオテロに用いられる可能性のある病原体に対する迅速検査法の確立は十分にはなされていない。また、網羅的検出法は特異性等の検討がまだ十分ではなく、検査ネットワーク整備、病原体の由来の追跡や未知の病原体等への対応は十分ではない。	目的: 臨床検体や環境からバイオテロ関連病原体等を短時間に検出同定する実験室診断法の開発を行うとともに、各検査機関への技術移転を行う。さらに、一次対応者や対応機関を支援する目的で最新情報を提供するためのツールを整備する。	期待される成果: バイオテロ病原体の迅速な検出が可能となり、感染防止策等の迅速な対応策の策定が可能となる。また、国民のバイオテロに対する不安が軽減され、社会の安定が確保される。
--	--	--





各医療機関のバイオテロ対策を支援するための方策

東京医科大学 松本哲哉

【主な実施内容】
・医療機関向けのバイオテロ対応ガイドラインの作成

【背景】
・国内の医療機関の現状に合わせたバイオテロ対策用のガイドラインが必要

【特徴】
・医療機関が日常遭遇する耐性菌やノロウイルス、対策が課題となっている高病原性インフルエンザなどを踏まえて総合的に効率的な対応を検討する。

【進捗状況】
・医療機関においてバイオテロ患者に遭遇した際の具体的な対応策を検討中

医療機関におけるバイオテロ患者への対応

検査項目	検査項目									
	細菌	真菌	ウイルス	毒素	抗体	抗原	核酸	顕微鏡	免疫学	分子生物学
細菌学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
真菌学検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス学検査			○	○	○	○	○	○	○	○
毒素学検査				○	○	○	○	○	○	○
抗体検査					○	○	○	○	○	○
抗原検査					○	○	○	○	○	○
核酸検査						○	○	○	○	○
顕微鏡検査							○	○	○	○
免疫学検査								○	○	○
分子生物学検査									○	○

例) 検査前後の対応

- 1) 病から帰国後が無く無症状
・有効なスクリーニング検査はない
(検出検査や感染検査はすべきでない)
・検査後の予防投与は行わない。
- 2) 帰国後の可能性が低い
・帰国後であれば、すでにシャワーを浴びて衣服を脱ぎ替える。
・帰国後の状態が変化後に行わない(診断は困難)。
・帰国後の可能性が高ければ、帰国後の予防投与を帰国後から開始。
・必要に応じて帰国後から採取した検体を用いて確認を行う。

診断支援のためのバイオテロ対応ホームページの作製・維持

分担研究者：岩本愛吉（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター）
研究協力者：鯉淵 智彦（東京大学医科学研究所 感染免疫内科）

ホームページに掲載されている疾患

1. 炭疽	11. ウエストナイル熱/脳炎
2. 天然痘	12. 狂犬病
3. 野兔病	13. コクシジオイデス症
4. ウイルス性出血熱(4疾患)	14. 多剤耐性結核菌
5. ポツリヌス症	15. Q熱
6. ペスト	
7. 鼻疽・類鼻疽	
8. ブルセラ症	
9. 消化管感染症	
10. 重症急性性呼吸器症候群(SARS)	
11. ウエストナイル熱/脳炎	
12. 狂犬病	
13. コクシジオイデス症	
14. 多剤耐性結核菌	
15. Q熱	
16. 日本脳炎	
17. 西部ウマ脳炎	
18. 東部ウマ脳炎	
19. ペネズエラウマ脳炎	
20. ダニ媒介性脳炎	
21. ヘンドラウイルス感染症	
22. ポリオ	
23. ニパウイルス感染症	
24. リッサウイルス感染症	
25. デング熱	
26. チェングニア熱	
27. ハンタウイルス感染症(腎臓性出血熱)	
28. ハンタウイルス肺症候群	
29. Bウイルス感染症	
30. サル痘	
31. 黄熱	
32. 回帰熱	
33. レプトスピラ症	
34. ロッキー山紅斑熱	
35. 発疹チフス	

(平成24年度に追加した20疾患)

成果と行政施策への貢献

成果

- 1) 特定病原体等に対する遺伝子検出法、抗原抗体検出法の基盤確立
- 2) 毒素迅速検出法等の迅速診断法の基盤確立
- 3) 網羅的ウイルス検出法、網羅的細菌検出法、超高速ゲノム解読法の確立
- 4) 未知の病原体等検出法、病原体のデータベース等の基盤確立
- 5) 電子顕微鏡を用いた検出法、免疫組織化学的検出法の基盤確立
- 6) 地方衛生研究所や検査機関での対応と検査ネットワークの整備
- 7) 診断検査支援のため、関係機関との情報交換を密にするシステムの確立
- 8) バイオテロ対応ホームページの充実と維持、診断アルゴリズムの高度化、臨床診断支援ネットワークの確立
- 9) 各医療機関の感染対策スタッフ用バイオテロ対策資料の作成

行政施策への貢献

- 1) バイオテロの迅速な検出が可能となり、感染防止策等の迅速な対応策の策定が可能となる。
- 2) 国民のバイオテロに対する不安が軽減され、バイオテロ事件および模倣事件に対する抑止効果も期待できる。
- 3) バイオテロ対策の必要性について各医療機関の認識を高めることができる。
- 4) 国内の状況を考慮した、実践的なガイドラインやマニュアルを作成することでバイオテロ対策をより充実させることができる。

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：潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究課題番号：H23-新興-一般-008予定期間：H23 年度から H25 年度まで研究代表者：小林 和夫所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：免疫部職名：部長

年次別研究費（交付決定額）：

1 年目 23,750,000 円 2 年目 21,588,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 世界人類の約 1/3（20 億人）が結核菌に無症候潜在性感染（日本：2,500 万人）しているが、その細胞・分子機構（休眠菌及び宿主因子）は不明である。
- (2) 潜在性結核菌感染から内因性再燃機序により多くの成人結核を発症するが、その対策（病態の解明や診断・治療・予防）は不十分である。
- (3) 非結核性抗酸菌（*Mycobacterium avium* complex : MAC など）も潜在性感染をするが、その分子機構は不明である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 潜在性結核菌・抗酸菌感染の分子機構を明らかにすることは病態解明を推進する。
- (2) 潜在性結核菌・抗酸菌の発現分子や宿主要因を明らかにすることにより、菌や宿主を標的とした診断（免疫学的診断）・治療（抗微生物薬）・予防（ワクチン）方法の開発が期待される。
- (3) 新規診断・治療・予防方法の研究開発は産官学連携を促進し、経済振興にも寄与する。

III. 2 年間の研究成果**・研究代表者（小林 和夫）**

- (1) 結核菌や抗酸菌に特徴的な糖脂質と宿主免疫応答について総括した。
- (2) 抗酸菌細胞壁糖ペプチド脂質（GPL）代謝経路を明らかにした。
- (3) BCG 亜型の脂質分析と亜型のワクチン効果を解明した。
- (4) 台湾における MAC 感染症の血清診断を実施し、感度：59%、特異度：91%であった。

・研究分担者（御手洗 聡）

- (1) 休眠菌株で高発現している遺伝子を対象とし、70 の遺伝子群が同定された。
- (2) これらの遺伝子群は代謝制御、呼吸関連、脂質代謝や細胞壁合成に関与するたんぱく質を含んでいた。結核菌や抗酸菌に特徴的な糖脂質と宿主免疫応答について総括した。

・研究分担者（松本 壮吉）

- (1) 潜在性結核菌のイソニアジド抵抗性に関する分子機構を解明した。
- (2) 結核高蔓延地域（ケニア共和国）における潜在性結核の危険要因を検討した。

・研究分担者（杉田 昌彦）

- (1) T 細胞やマクロファージ活性化において、結核菌由来ミコール酸糖脂質が対照的・両極端的な応答を誘起することを見いだした。

(2) 糖脂質のヒト免疫受容体候補を絞り込み、遺伝子導入マウスを樹立した。

・研究分担者 (小出 幸夫)

- (1) 休眠期結核菌が発現する DosR 蛋白質 (Rv570、Rv2004、Rv2028c、Rv3133c 等) に対する T 細胞応答が潜在感染者で活動性結核患者や健常者に比し、上昇していることを明らかにした。
- (2) 結核菌遺伝子のフェージディスプレイライブラリーを結核患者と潜在感染者の血清でスクリーニングし、これまでに各々30 および 23 の認識抗原を同定した。

・研究分担者 (前倉 亮治)

- (1) MAC 感染症の疾患活動性に評価に関し、血清診断キット (キャピリア MAC 抗体 ELISA) の有用性を検討した。
- (2) 肺 MAC 症診断に対するキャピリア MAC 抗体 ELISA の有用性を再検証した。
- (3) ヒト陳旧性肺結核由来血清や Quantiferon 陽転者血清を用い、休眠関連分子に対する抗体価を測定し、有用性を解析した。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 休眠期抗酸菌の発現遺伝子・蛋白質・脂質を同定し、診断抗原、薬剤標的およびワクチン候補を探索する。
- (2) 潜在性抗酸菌感染の小動物実験モデルを確立し、診断・治療・予防方法の開発研究を推進する。
- (3) 潜在性感染→活動性結核・抗酸菌感染症への発病予知因子を探索する。
- (4) 潜在性結核菌感染者を登録し、新規診断抗原を用い、臨床的有用性を評価する。
- (5) 潜在性 MAC 感染症の診断系や活動性評価指標の開発を進める。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 潜在性結核菌・抗酸菌感染診断キットの開発により、診断基準の作成・提案
- (2) 潜在性結核菌・抗酸菌感染に対する抗微生物薬の開発
- (3) 現行 BCG (潜在性結核菌感染に無効) を凌駕する潜在性結核ワクチンの創製

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 (小林 和夫)

- (1) Naka, T., S. Maeda, R. M. Niki, N. Ohara, S. Yamamoto, I. Yano, J.-i. Maeyama, H. Ogura, **K. Kobayashi**, and N. Fujiwara. 2011. Lipid phenotype of two distinct subpopulations of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin Tokyo 172 substrain. J. Biol. Chem. 286: 44153-44161.
- (2) Naka, T., N. Nakata, S. Maeda, R. Yamamoto, M. Doe, S. Mizuno, M. Niki, **K. Kobayashi**, H. Ogura, M. Makino, and N. Fujiwara. 2011. Structure and host recognition of serotype 13 glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. J. Bacteriol. 193: 5766-5774.
- (3) **Kobayashi, K.**, M. Ato, and **S. Matsumoto**. 2011. Global threats and the control of multidrug-resistant tuberculosis. J. Disaster Res. 6: 443-450.

・研究分担者 松本 壮吉

- (1) Osada-Oka, M., Y. Tateishi, Y. Hirayama, Y. Ozeki, M. Niki, S. Kitada, **R. Maekura**, K. Tsujimura, **Y. Koide**, N. Ohara, T. Yamamoto, **K. Kobayashi**, and **S. Matsumoto**. 2012. Antigen 85A and mycobacterial DNA-binding protein 1 are targets of IgG in individuals with past tuberculosis. Microbiol. Immunol. In press.
- (2) Tateishi, Y., S. Kitada, K. Miki, **R. Maekura**, Y. Ogura, Y. Ozeki, Y. Nishiuchi, M. Niki, T. Hayashi, K. Hirata, **K. Kobayashi**, and **S. Matsumoto**. 2012. Whole-genome sequence of the hypervirulent clinical strain *Mycobacterium intracellulare* M.i.198. J. Bacteriol. 194: 6336.