

- K., Kunihiisa, K., Noda, M., Kimura, H., Tashiro, M., :Molecular analysis of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus genome associated with fatal infection in Gunma, Tochigi, Yamagata, and Yamaguchi Prefectures, Japan during the first pandemic wave *Jpn. J. Infect. Dis.* 65:363-367, 2012.
3. Sriwilaijaroen, N., Fukumoto, S., Kumagai, K., Hiramatsu, H., Odagiri, T., Tashiro, M., Suzuki, Y. Antiviral effects of *Psidium Guajava* Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Research* 94 :139-146, 2012.
 4. Fouchier, R. A. M., Garcia-Sastre, A., Kawaoka, Y., Barclay, W. S., Bouvier, N. M., Brown, I. H., Capua, I., Chen, H., Compans, R. W., Couch, R. B., Cox, N. J., Doherty, P. C., Donis, R. O., Feldmann, H., Guan, Y., Katz, J., Klenk, H.-D., Kobinger, G., Liu, J., Liu, X., Lowen, A., Mittenleiter, T. C., Osterhaus, A. D. M. E., Palese, P., Peiris, J. S. M., Perez, D. R., Richit, J. A., Schultz-Cherry, S., Steel, J., Subbarao, K., Swayne, D. E., Takimono, T., Tashiro, M., Taubenberger, J. K., Thomas, P. G., Tripp, R. A., Tumpey, T. M., Webby, R. J., Webster, R. G. Pause on avian flu transmission research. *Science.* 335: 400-1, 2012.
 5. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group Brown, I. H., Capua, I., Cattoli, G., Chen, H., Cox, N., Davis, T., Donis, R. O., Fouchier, R. A. M. Garten, R., Guan, Y., Kawaoka, Y., Mackenzie, J., McCauley, J., Mumford, E., Olsen, C., Perdue, M., Russell, C. A., Smith, C., Smith, D., Smith, G. J. D., Shu, Y., Tashiro, M., Vijaykrishna, D., Webster, R. G. Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): updated nomenclature. *J. Influenza. Other Resp. Virus.* 6:1-5, 2011
 6. Members of the Western Pacific Region Global Influenza Surveillance and Response System Cook, A. R., Barr, I., Hurt, E., Kelso, A., Reading, R., Ly, S., Seng, H., Buchy, p., Ung, S. A., Shu, Y., Xu, C., Xu, Z., Wang, D., Kama, M., Singh, P., Fujisaki, F., Odagiri, T., Tashiro, M., Archkhawongs, S., Khamphaphongphanh, B., Vongphrachanh, P., Kheong, C. C., Ismail, N., Burmaa, A., Darmaa B., Nymadawa, P., Grangeon, J.-P., Gourinat, A.-C., Huang, Q. S., Lopez, L. D., Juan M Lopez, J. M., Olveda, R. M., Roque, V., Jennings, L., Kang C., Lin, C., Lin, R., and Tee, W. S. N., Balish, A., Corwin, A., Kapella, B. K., Kitsutani, P., McFarland, J., Moen, A., Xu, X., Hoang, V.M.P., Long, N. L., Mai, L. Q., Hang, L. K. N., Nguyen, H. A., Nguyen, T. L., Nguyen, T. N., Asgari, N., Dawainavesi, A., Denehy, E. J., Dominguez, M. N., Jamsran, M., Kasai, T., Kool, J., Lewis, H., Luo, D., Olowokure, B., Partridge, J., Pavlin, B., Samaan, G., Singh, H., Tsuyuoka, R., Vakacegu A., Zhang, Z. Epidemiological and virological characteristics of influenza in the Western Pacific Region of the World Health Organisation, 2006-2010. *PloS One.* 7: e37568, 2012. 29 May 2012 10.1371/journal.pone.e37568 (2012)
 7. Aina, A., Tamura, S., Suzuki, T., van Riet, E., Ito, R., Odagiri, T., Tashiro, M., Kurata, T., Hasegawa, H. Intranasal vaccination with an inactivated whole influenza virus vaccine induces strong antibody responses in serum and nasal mucus of healthy adults *ProS One.* (2012 submitted)
 8. Shirakura, M., Kawaguchi, A., Tashiro, M., Nobusawa, E. The composition of HA and NA affects antigen yield of A(H1N1)pdm09 candidate vaccine viruses. *Jpn. J. Infect. Dis.* (2012 in press)
 9. Obayashi, M., Takayama, I., Kageyama, T., Tsukagoshi, H., Saitoh, M., Ishioka, T., Yokota, Y., Kimura,

- H., Tashiro, M., Kozawa, M. A new reassortant swine influenza A (H1N2) virus derived from pandemic H1N1/2009 virus isolated from swine. *Emerg. Infect. Dis.* (submitted to 2012).
10. WHO Expert Working Group for Global Influenza Surveillance and Response System on Surveillance of Antiviral Susceptibility. *Surveillance of influenza antiviral susceptibility: Interpretation of laboratory data. Lancet Infect. Dis.* (2012 submitted)
 11. Ato, M., Takahashi, Y., Fujii, H., Hashimoto, S., Kaji, T., Yamamoto, K., Itamura, S., Horiuchi, Y., Arakawa, Y., Tashiro, M., Takemori, T. Influenza A whole virion vaccine induces a rapid reduction of peripheral blood leukocytes via interferon- α -dependent apoptosis. *Vaccine* (2012 submitted)
 12. Li, C., Hatta, H., Burke, D. F., Ozawa, M., Taft, A. S., Das, S. C., Hanson, A. P., Song, J., Imai, M., Wilker, P. R., Ping, J., Watanabe, T., Watanabe, S., Ito, M., Iwatsuki-Horimoto, K., Russell, C. A., James, S. L., Skepner, E., Maher, E. A., Neumann, G., Klimov, A. I., Kelso, A., McCauley, J., Wang, D., Shu, Y., Tashiro, M., Cox, N. C., Smith, D. J., Kawaoka Y. Prediction of antigenic drift of pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses *Nature* (submitted 2012)
 13. Shindo, N., Brown, C., Ciancio, B., Cox, N., Daniel, R., Fasce, R., Fukuda, K., Hay, A., Hayden, F., Hungnes, O., Kelso, A., Klimov, A., Kramarz, P., Lina, B., Meijer, A., Nicoll, A., Phin, N., Opp, M., Schmaltz, C., Schweiger, B., Tashiro, M., Van der Sande, M., Van der Velden, K., Weber, T., Zambon, M., Public health implications of oseltamivir resistance: Emergence in pre-pandemic influenza A (H1N1) viruses during the 2007–2009 seasons. *Influenza and other respiratory viruses* (2012 in press)
 14. Aina A, Tashiro M, Hasegawa H. Cross-protective immunity against influenza virus infections induced by intranasal vaccination together with a TLR3-mucosal adjuvant. *Human Vaccines*. 2011 Jan;7(Supplement):174–182.
 15. Nakauchi M, Yasui Y, Miyoshi T, Minagawa H, Tanaka T, Tashiro M, Kageyama T. 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):156–162, 2011.
 16. Nakauchi, M., Yoshikawa, T., Nakai, H., Sugata, K., Yoshikawa, A., Asano, Y., Ihira, M., Tashiro, M., Kageyama, T. :Evaluation of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for rapid diagnosis of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. *J. Med. Virol.* 83:10–15, 2011.
 17. Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Nakauchi, M., Obuchi, M., Ujike, M., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M. :Establishment of a diagnostic system for the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in Japan using conventional and real-time RT-PCR assays. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press, 2011)
 18. The WHO-ECDC writing committee :Public health implications of oseltamivir resistance emergence in pre-pandemic influenza A(H1N1) viruses during the 2007–2009 seasons *J. Influenza. Resp. Viral Infect* (submitted, 2010)
 19. Nakauchi, M., Ujike, M., Obuchi, M., Takashita, E., Takayama, I., Ohba, K., Konomi, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Kageyama, T., and the working group for influenza virus surveillance in Japan :Rapid discrimination of oseltamivir-resistant 275Y and -sensitive 275H substitutions in the neuraminidase

- gene of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by duplex one-step RT-PCR assay. *J. Med. Virol.* 83:1121-1127, 2011
20. Ichinohe, T., Aina, A., Nakamura, T., Akiyama, Y., Maeyama, J., Odagiri, T., Tashiro, M., Takahashi, H., Sawa, H., Tamura, S., Chiba, J., Kurata, T., Sata, T., Hasegawa, H. :Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia *J. Med. Virol.* 82: 128-137, 2010.
 21. Writing Committee of WHO Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2009-2010. :Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009-2010 northern hemisphere season. *Vaccine* 28: 1156-1167, 2010.
 22. Nakajima, N., Hata, S., Sato, Y., Tobiume, M., Katano, H., Kaneko, K., Nagata, N., Kataoka, M., Aina, A., Hasegawa, H., Tashiro, M., Odai, T., Urasawa, N., Ogino, T., Hanaoka, H., Watanabe, M., Sata, T. :First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan : Detection of high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn. J. Infect. Dis.* 63; 2010-2015, 2010.
 23. Ujike, M., Shimabukuro, K., Mochizuki, K., Obuchi, M., Kageyama, T., Shirakura, M., Kishida, N., Yamashita, K., Horikawa, H., Kato, Y., Fujita, J., Tashiro, M., Odagiri, T., The working group of influenza virus surveillance in Japan. :Detection of oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009 influenza seasons *Emerg. Infect. Dis.* 16; 926-935, 2010
 24. Shiino, T., Okabe, N., Yasui, Y., Sunagawa, A., Ujike, M., Obuchi, M., Kishida, N., Xu, H., Takashita, E., Anraku, A., Ito, R., Doi, T., Ejima, M., Sugawara, H., Horikawa, H., Yamazaki, S., Kato, Y., Fujita, N., Odagiri, T., Tashiro, M., Watanabe, H. :Molecular evolutionary analysis of the influenza A(H1N1)pdm viruses, May-September, 2009: Temporal and spatial spreading profile of viral isolates in Japan *PLoS ONE* 5(6): e11057. 2010
 25. Kawakami, C., Obuchi, M., Saikusa, M., Noguchi, Y., Ujike, M., Odagiri, T., Tashiro, M. :Outbreaks of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Japan during the 2007-2008 season. *Jpn. J. Infect. Dis.* 62: 83-86, 2009.
 26. Takahashi, Y., Hasegawa, H., Hara, Y., Ato, N., Ninomiya, A., Takagi, H., Odagiri, T., Sata, T., Tashiro, M., Kobayashi, M. :Protective immunity afforded by H5N1 (NIBRG-14) - inactivated vaccine requires both antibodies against hemagglutinin and neuraminidase in mice. *J. Infect. Dis.* 199; 1629-1637, 2009
 27. Wada, T., Morishima, T., Okumura, A., Tashiro, M., Hosoya, M., Shiomi, M., Okuno, Y. :Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol. Immunol.* 53: 83-88, 2009
 28. Ikeno, D., Kimachi, K., Kudo, Y., Goto, S., Itamura, S., Odagiri, T., Tashiro, M., Kino, Y. :The prime-boost vaccination of H5N1 heterologous strains in a mouse model *Vaccine*: 27, 3121-3125, 2009.
 29. Thongratsaku, S., Songserm, T., Poolkhet, C., Kondo, S., Yagi, H., Hiramatsu, H., Tashiro, M., Okada, H., Kato, K., Suzuki, Y. :Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Open*

- Glycoscience , 2: 28-36, 2009.
30. Ichinohe, T., Tashiro, M., Sata, T., Hasegawa, H. :PolyI:PolyC₁₂U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 27; 6276-6279, 2009
 31. Tashiro, M., McKimm-Breschkin, J., Saito, T., Klimov, A., Macken, C., Zambon, M., Hayden, F. :Surveillance for neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses in Japan, 1996-2007. *Antiviral Therapy* 14: 751-761, 2009
 32. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group; :Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: divergence of clade 2.2 viruses. *J. Influenza. Resp. Viral Infect.* 3: 59-62, 2009.
 33. Sriwilaijaroen, N., Wilairat, P., Hiramatsu, H., Takahashi, T., Suzuki, T., Ito, M., Ito, Y., Tashiro, M., Suzuki, Y. :Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian I influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities. *Virology J.* 6:124, 2009
 34. Bertozzi, S., Kelso, A., Tashiro, M., Savy, V., Farrar, J., Osterholm, M., Jameel, S., Muller, C.P. :Pandemic flu: from front lines. *Nature* 461: 20-21, 2009
 35. Russell, C. A., Jones, T. C., Barr, I. G., Cox, N. J., Gregory, V., Gust, I. D., Hampson, A. W., Hay, A. J., Hurt, A. C., de Jong, J. C., Kelso, A., Klimov, A. I., Kageyama, T., Komadina, N., Lapedes, S., Lin, Y. P., Mosterin, A., Obuchi, M., Odagiri, T., Osterhaus, A. D.M.E., Rimmelzwaan, G. F., Shaw, M. W., Skepner, E., Stohr, K., Tashiro, M., Fouchier, R. A.M., Smith, D. J. :The global circulation of seasonal influenza A(H3N2) viruses *Science* 320: 340-346, 2008

研究課題名：
高病原性の新型インフルエンザ発生に対する
事前準備及び緊急対応に関する研究
(23210101)

研究代表者：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長

I. 研究の意義

- ①強毒型H5N1によるパンデミックでは、膨大な健康被害と社会機能の破綻が予想される。
- ②鳥H5N1ウイルスは数カ所の遺伝子変異で容易にヒト型になり得るので、最悪のシナリオは現実的に起こり得る。
- ③動物とヒトの境界領域での監視強化と的確な出現・流行予測方法の開発および健康被害に対するリスク評価方法の確立が必須。
- ④H1N1新型インフルエンザと東日本大震災の教訓に基づき、最悪の事態にも対処できるように、強毒型パンデミックへの事前準備と緊急対応計画の再構築に貢献。
- ⑤新型インフルエンザ等特措法に基づくガイドライン改定作業等に活用。

研究の背景と目的

- ・高病原性鳥H5N1インフルエンザは依然流行中であり、強毒性パンデミック発生リスクは持続している(WHOフェイズ3)。
- ・政府新型インフルエンザ行動計画見直し案(2011年2月)「高病原性の新型インフルエンザ発生等にも対応できるように、法的基盤をもつ必要十分な計画」「最悪のシナリオを想定した事前準備と緊急対応体制の確立」

どのような事態の発生においても、

- ①健康被害を最小限にとどめ、
 - ②社会機能、経済活動への影響を最小化する
- ために、

新型インフルエンザの

- ①出現、流行拡大、病原性、健康被害の分子機序と社会要因解明
- ②各事象のリスク評価方法の確立
- ③各事象におけるリスク回避・リスク最小化手段の策定

に関する科学的基盤を確立し、地球規模の健康危機への準備・対応体制の確立に資する。

研究組織

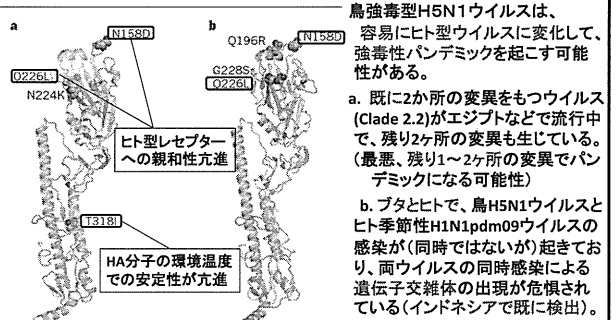
田代 真人	国立感染症研究所インフルエンザウイルスセンター長
河岡 義裕	東京大医科学研究所教授
長谷川秀樹	国立感染症研究所インフルエンザウイルスセンター室長
小田切孝人	国立感染症研究所インフルエンザウイルスセンター室長
影山 努	国立感染症研究所インフルエンザウイルスセンター室長
鈴木康夫	中部大学生命健康科学部教授
西藤 岳彦	(独)動物衛生研究所人獣感染症研究グループ長
押谷 仁	東北大学大学院医学研究科感染症分野教授
堀本 泰介	東京大学大学院獣医微生物学准教授
今井由美子	秋田大学大学院医学研究科実験治療学教授

研究計画

1. 新型インフルエンザ出現の分子基盤の解明
2. 動物、ヒトにおける感染病理機構、重症化機序の解明
3. 動物インフルエンザ動向監視と新型インフルエンザ出現リスク評価法の開発
4. 新型インフルエンザ出現阻止方法・手段の開発
5. 新型インフルエンザ早期検知方法と流行動向監視体制の改善
6. 新型ウイルスの性状解析と被害リスク評価法の開発
7. 新型インフルエンザ流行拡大阻止方法の開発
8. 健康被害(重症化・死亡)の最小化手段・方法の検討
9. 社会機能維持手段の検討
10. 事前準備と緊急対応項目の選択と絞り込みの検討
11. 緊急ワクチン開発体制構築と効果・副作用モニター体制の確立
12. 抗ウイルス剤の効果予測、耐性監視方法の確立

1. 新型インフルエンザ出現の分子基盤の解明とリスク評価

1) フェレット伝播性を獲得したH5N1ウイルスのHAアミノ酸置換部位



H5N1強毒性パンデミック出現の可能性が強く示唆された。

1. 新型インフルエンザ出現の分子基盤の解明とリスク評価

2) H5N1鳥ウイルスのヒト適応に必要な遺伝子変異特定

H5N1患者
ヒト由来培養細胞

数日後

変異

- 感染患者体内で、特定の遺伝子変異を伴って急速にヒト型に変化する可能性を示した。
- 変異株は、ヒト由来細胞での増殖性が低くなる傾向が認められた。ヒト型変異株は強毒性を保持するが、ある程度病原性が低下？

2. 感染病理機構、重症化機序の解明

1) 蛍光蛋白再構成法によるインフルエンザウイルスRNAポリメラーゼ形成機構解析

目的: ポリメラーゼ3量体形成と機能を細胞内で可視化定量的評価する系の構築

ポリメラーゼ複合体形成の評価
ポリメラーゼ機能の評価

転写
mCherry

VC-PA + CC-PB1 + PB2
CC-PA + CC-PB1 + PB2

Venus
GFP

PB1, PB2, PA, NP
vRNA(mCherry)

ウイルス遺伝子転写・複製系の細胞内定量系は、ウイルス増殖過程、各タンパク発現量と宿主因子への影響、細胞内情報伝達系阻害剤の効果判定等に活用が期待される。

3. 動物インフルエンザ動向監視と新型インフルエンザ出現リスク評価

1) 国内外での鳥・ブタインフルエンザ (H5N1, H9N2など) の流行動向監視とウイルス性状の解析

HA遺伝子の系統樹
PA遺伝子の系統樹

2004年以降の国内発生H5N1亜型

2004年1月	山口、大分、京都	clade 2.5
2007年1月	宮崎、岡山	clade 2.2
2008年4月	秋田、青森、北海道	clade 2.3.2.1
2010年11月～2011年3月9日		clade 2.3.2.1

①国内の鳥H5N1ウイルスは、極東・東南アジアの流行株を反映しており、また国内で遺伝子再集合が起こっていた。国内での新型ウイルス発生の可能性もある。
②輸入ブタからインフルエンザウイルスを分離。新型ウイルスのリスクが示された。
③One Flu政策に基づき、厚労省、農水省、環境省、文科省の連携による鳥とブタの監視強化とリスク評価体制が必要。

3. 動物インフルエンザ動向監視と新型インフルエンザ出現リスク評価

2) わが国の哺乳動物におけるインフルエンザウイルス感染

(1) 2011年にH5N1高病原性ウイルスが侵入した養鶏場の周辺に生息する野生アライグマが同じH5N1ウイルスに感染していた(38検体中2検体陽性)。

H5中和抗体陽性	H5N1 clade					H5N3
	1	2.1.3	2.2	2.3.2.1	2.5	
K15 (11年7月捕獲)	<8	16	8	64	256	<8
K27 (11年8月捕獲)	<8	8	8	16	64	<8

(2) ペット犬、猫がA型およびB型を含むヒトウイルスに感染することを明らかにした。

中和抗体陽性数

検体数	2009		ソ連型		香港型		B	H5N1
	H1N1	H3N2	H1N1	H3N2				
イヌ(神奈川、山口)	366	14	1	8	6	0	0	
ネコ(神奈川)	26	1	0	1	0	0	0	
合計	392	15	1	9	6	0	0	

哺乳動物(野生およびペット)は新たなパンデミックウイルス出現の中間宿主になりうる。
様々な哺乳動物について、新型インフルエンザの監視が必要。

3. 動物インフルエンザ動向監視と新型インフルエンザ出現リスク評価

3) 北米ブタでのH3N2v流行とパンデミックリスク評価

米国における2011年8月以降のH3N2v感染者数 (2012.12.28現在)

	2011	2012
報告症例数	12(5州)	309(12州)
入院患者数	0	16
死亡例	0	1
ヒト-ヒト伝播例	2	10

発生状況

- ブタH3N2は毎年数名の感染患者が報告されていたが、2012年夏に一部地域で急激に患者増加
- 殆どの症例が農業見本市などのブタからの直接伝播
- ヒト-ヒト伝播は、施設・家庭内での濃厚接触のみで、継続的なヒト-ヒト伝播の報告は無い。
- 患者の大半は小児。季節性程度のILIに終始。
- 入院例は、基礎疾患を持つ患者。
- パンデミックの可能性はあるが、多くの成人は交差性免疫を持つので、流行規模は小さい。
- 10歳以下は(H3N2)v抗体を持たないので、ワクチン接種が必要。

A(H3N2)vウイルス遺伝子分節の由来

2005～2010年にヒトに感染したブタ由来のH3N2v
2011～2012年にヒトに感染したブタ由来のH3N2v
2009年パンデミックH1N1pdm09ウイルス由来のH3N2v

Brisbane/10/07 (H3N2)
Indiana/08/13 (H3N2)v

年齢別グループ

3. 動物インフルエンザ動向監視と新型インフルエンザ出現リスク評価法の開発

4. 新型ウイルスの性状解析と被害リスク評価法の開発

1) 海外研究機関(WHO, 米国CDC等)との共同作業により、様々なウイルス学および疫学的パラメーターを検討評価し、定量的評価ツールを開発し、HPで公開した。

①ヒト型ウイルスへの変化とパンデミック出現リスク評価ツール
②健康被害と社会的影響の各リスク評価ツール

実際のウイルス株について、リスクの定量的評価法の検証を行い、改定作業を実施中。

2) 社会・経済機能が破綻した東日本大震災直後の宮城県内のインフルエンザ流行動向監視を行い、避難所内における

ウイルス伝播と健康被害、対処方針に関する知見・教訓を収集。

5. 新型インフルエンザ早期検知方法と監視体制の改善
 新型インフルエンザが発生した際の型・亜型同定法の開発

- 全国の地方衛生研究所(75カ所)・検疫所(15カ所)
 real-time RT-PCRによる型・亜型(A/B, H1, H3, H5)同定法を整備
 ↓
 未知の亜型の場合でも、これら既知亜型の否定試験を行う事により
 間接的な新型インフルエンザの検出が可能
- 半日以内で亜型同定できるシーケンス方法を構築した
 →今シーズンの流行株を用いて検証する
- 新型インフルエンザが出現した際、1週間以内に亜型同定できる検出
 系を構築し、全国の地衛研・検疫所で直ぐに検査できるように方法・
 試薬等を提供できる態勢を維持
- 新規RT-LAMP法による型・亜型(A/B, H1, H3, H5)同定法の構築

成果応用:
 ①新型インフルエンザが発生した際に、感染研、全国の地方衛生
 研究所および検疫所で迅速に同定検査を実施する体制を構築。
 ②WHO, JICAを通じて、主に途上国の検査機関に技術移転。

8. 健康被害(重症化・死亡)の最小化方法の検討
 9. 社会機能維持手段の検討

H1N1pdmが小児を除いて比較的小規模であった理由は、多くの人が
 交叉性免疫を保持していたためである。

H5N1プレパンデミックワクチン事前接種による交差性免疫の賦与
 (プライミング)の基盤(安全性、有効性、費用対効果)について検討
 し、有効性と臨床研究拡大の必要性を示した。

12. 抗ウイルス剤の効果予測、耐性監視方法の確立

- H5N1鳥ウイルスに対する抗インフルエンザ薬(タミフル、リレンザ、
 ラピアクタ、イナビル)感受性試験系および遺伝子診断系の構築完了。
- ヒトインフルエンザウイルスのHAおよびNA機能の両者を特異的に
 阻害する新規化学合成シアロ糖鎖ポリマーを発見。
- グアバ茶抽出成分や日本のウメエキス中に新規インフルエンザ
 ウイルス感染阻害物質を同定。

耐性ウイルスの高感度・簡易モニター法の国内外普及計画。
 耐性に対処する新規抗インフルエンザ薬の開発の可能性。

行政施策への貢献

- 特措法に基づく新型インフルエンザ対策行動計画とガイドライン
 の改定に活用された。
- 新型インフルエンザの出現リスクおよび被害リスクの定量的
 リスク評価ツールを開発した(実用化への修正作業中)。
- 新型インフルエンザ事前準備として、ウイルス診断法の開発・
 改良、普及および国内外の早期診断体制が整備された。
- 抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの検出方法を開発し、耐性
 監視モニター体制の確立がなされた。
- 健康被害と社会的影響を最小化しうる方策(プレパンデミック
 ワクチンの事前接種など)を提言した。

平成25年度の課題

- ①伝播性、増殖性に関するアミノ酸変異とヒト適応との関係を解明。
- ②ポリメラーゼ機能評価系をポリメラーゼ変異体や阻害剤を用いて検証。
- ③抗インフルエンザ薬耐性の判定基準とガイドライン作成。
- ④H3N2vのリスク再評価、事前準備、ガイドライン作成。
- ⑤構築した遺伝子検出検査法を、最新流行株とパンデミック候補ブタ型・
 鳥型ウイルスで検証し、より迅速・特異的な型・亜型同定用検査系に改良。
- ⑥鳥型ウイルスのヒト型受容体シアロ糖鎖認識変異の検出・監視デバイスの
 改良と、自然界での高病原性鳥インフルエンザウイルスへの応用
- ⑦新規抗インフルエンザ薬の大量合成と感染阻害機構の解明、動物による
 非臨床試験での感染阻止、増殖抑制効果の評価。
- ⑧薬剤耐性インフルエンザウイルスの監視と、その出現機構を解明。
- ⑨パンデミックリスク評価ツールの検証と実用化。
- ⑩パンデミックのリスク評価にもとづいた、プレパンデミックワクチンの活用
 による健康被害の最小化と社会機能の維持の戦略を確立。

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：予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究

課題番号：H23-新興-一般-012 予定期間：H23年度からH25年度まで

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

年次別研究費(交付決定額)：1年目 14,535,000円、2年目 12,921,000円

I. 研究の意義

- (1) 予防接種後副反応報告方法が迅速かつ効率的でなく、副反応が集積した際、疫学調査が実施困難である。
- (2) 予防接種後副反応への対応には自治体差があり、認識や理解、取組、実績等、実態把握が困難で、保護者や保健師の意識あるいはニーズの把握が不十分である。
- (3) 予防接種間違い事例に対する相談が多いが、全国での発生頻度、その後の健康被害の実態、対策法の把握が不十分である。
- (4) 予防接種後副反応とワクチン品質との関連性は、多くの場合不明であり十分な評価がなされていない。
- (5) 海外諸国における予防接種後健康被害に対する補償システムの概要、及び副反応事例に対する対応について十分に把握されていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 迅速かつ効率的な副反応サーベイランス体制を実現するために、予防接種後副反応報告システムファイルの活用を広げ、集計・解析システムを活用する。
- (2) 副反応発生時に積極的疫学調査を実施し、他疾患の鑑別が可能となる検査診断体制を確立するとともに、ワクチンの品質と副反応の関連性を明らかにすることで、国民の理解が深まることが期待される。
- (3) 保護者及び保健師等による予防接種対応の現状把握、課題を検討し、予防接種に対する意識に関する調査を実施するとともに、医療機関と密に連携が取れる地域において、有効な副反応モニタリングシステムについて検討することで、国民に理解される予防接種行政、感染症対策に貢献できる。
- (4) 誤接種情報を蓄積し、改善法を検討し、予防接種実施に関する注意点や改善点等、今後の適切な予防接種につなげる資料を作成することで安心して受けられるしくみを整える。
- (5) 副反応情報とワクチンの品質情報の共有及び連携等、情報活用のあり方を検討すると共に、副反応に関与するワクチン側の因子が明らかになることでワクチン改良、副反応の軽減に繋がれば、安全性の高いワクチンの供給が可能となる。
- (6) ワクチン品質及び副反応との関連性を評価するためのラボ試験の開発を試み、ワクチン品質と関連させた集計解析・原因究明・迅速な情報提供を行うことで、正確な情報に基づいた予防接種施策の実現に貢献できる。
- (7) 予防接種後の健康被害救済制度について、臨床現場から地域の行政の取り組みの実態を探ると共に、現行制度の問題点や改善すべき点を浮き彫りにする。
- (8) 海外の予防接種後副反応報告制度について調査を進めることで、わが国に適したサーベイランス方法の実現に寄与する。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者（多屋馨子）

- 副反応サーベイランスの情報を集計解析し、目で見える形の集計解析システムを構築した。

- 副反応の種類、その頻度について国内外の研究・事業成果・文献を解析し、予防接種法に基づく副反応サーベイランス体制の構築に必要な情報を提供し、過密になっている乳幼児の予防接種スケジュールについて検討し案を提示した。
- **研究分担者(岡部信彦)**
- 国内外で開催される予防接種に関する会議に出席し、本研究班の研究目的に関する助言を行った。
- **研究分担者(永井利三郎)**
- 保護者の意見・要望を把握した(保育所等での集団接種、接種期間外の接種の無料化、接種可能時期の拡大、休日接種、副反応がない、他の疾患のない環境での接種、効果・副反応・ワクチン接種の重要性(必要性)についての情報提供、麻疹と風疹を分けて麻疹だけの接種、予防接種の制度変更についての説明、他の予防接種と一緒に接種スケジュールの提示、予防接種のための休暇制度、接種時期が近付いた時の通知、医療者の知識・意識を向上。)自治体および保健師による予防接種対応の現状把握を行った結果、任意ワクチンの公費負担に自治体差が見られ、保護者からは副反応に対する不安が見られた。
- **研究分担者(安井良則)**
- 副反応報告システムファイルを使用し、活用する医療機関、自治体を増やすための検討を行った。
- **研究分担者(砂川富正)、研究協力者(神谷 元)**
- 諸外国(デンマーク、フィンランド、イギリス、韓国、台湾、アメリカ)と国際機関(WHO、ECDC、EMA、USCDC)に訪問、コンタクトを行い、それぞれの国、機関での予防接種副反応事例に対する対応や規則について情報収集を行った結果、各国には専門家による委員会の議論に基づいたワクチン政策が存在し、その委員会では無料ワクチン接種、副反応(AEFI)対応制度、明確な補償制度が決定されていた。
- AEFI事例の早期探知を目的としたワクチン副反応専用のPassive surveillanceが整備され、事例に対しては現場に急行し患者の情報などを収集するRapid Response Teamが存在し、初期に立てられた仮説に対してその因果関係を解析する疫学研究チームとそのチームが仮説の証明のために用いるデータベース(人口の10%程度をカバーするワクチン接種と医療機関受診歴のわかるDB)が構築されていた。
- 疫学的に事例調査の意識が各国に強く、ヨーロッパ諸国は隣国との情報共有、共同研究を行っていた。
- **研究分担者(齋藤 昭彦)、研究協力者(大石 智洋)**
- 新潟県において、予防接種の副反応および有害事象を全数把握できるモニタリングシステムにつき、携帯端末を利用したシステム案を考案したが、予算を考えると現状ではシステム構築が困難であることが明らかとなった。
- **研究分担者(田中敏博)**
- 静岡県内の35市町を対象としてアンケート調査を実施し、行政単位での認識や取り組みの温度差を浮き彫りにし、市町担当者の協力を得て、研究班で作成した健康被害報告のシステムを活用していくための予備調査を行った。
- **研究分担者(落合雅樹)**
- PMDAによる患者又は家族からの副反応報告システムについての情報収集を行った。
- ワクチン品質を確認するために実施されている試験成績に加え製造工程を含めたワクチン品質に係る多くの情報に基づき評価することが重要であるが、平成24年10月から薬事法施行規則の一部改正により、国家検定時にこれらの情報が検定機関である国立感染症研究所に提出されることになった。
- 国際的に動物福祉や倫理上の観点から、ワクチンの品質を確認するための試験法として、動物試験の代

替試験法の開発あるいは代替が精力的に進められている。そこで、百日せきワクチンの残存百日咳毒素活性を測定する *in vitro* 代替試験法について検討した。

・研究分担者（新井 智）

- 発疹症鑑別のために麻疹、風疹、エンテロウイルスのマルチプレックス PCR 法の開発を進めた。

・研究分担者（佐藤 弘）

- 全国約 1750 市区町村にアンケート調査を行い、間違い事例発生数を調査し、間違い防止のための啓発資料を作成した。

IV. 平成 25 年度の課題

- (1) 副反応報告システムファイルの関係機関における使用と実用化を行う。
- (2) 臨床現場で健康被害報告のためのシステムの普及に努め、同時接種に関わる副反応調査を進める。
- (3) 自治体における予防接種対応の現状について、自由記載で得られた個別の意見を分析し、保護者のニーズを様々な角度から把握することにより、予防接種行政の課題を考察する。
- (4) 予防接種実施に関する改善点の検討を行い、予防対策に資する資料を作成する。
- (5) 携帯端末を利用したシステム開発には莫大な予算が必要であり、検討が必要である。データ管理について、専任のスタッフの配置を考慮する必要がある。有害事象がなかった場合の報告も重要である。
- (6) 予防接種後副反応とワクチン品質の関連性を評価するためには、情報共有及び連携が必須であり、患者又は家族からの副反応報告は、ワクチン接種後の副反応（有害事象を含む）の発生傾向を把握する等、ワクチンの安全対策を進める上で有用と考えられることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による患者又はその家族からの患者副反応報告システムの活用・連携について検討する。
- (7) 精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素活性を測定する *in vitro* 代替試験法の評価及び残存百日咳毒素活性と副反応との関連性について検討する。
- (8) わが国でも実施可能であるか議論検討し、さらに海外の情報収集を継続する。必要に応じてアジア諸国等との連携を模索し、調査結果を論文、学会などで発表し、多くの専門家と意見交換を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 副反応情報を集計解析可能なシステムを構築し、国内外の副反応情報を収集・解析することで、予防接種法に基づき実施が予定されている副反応サーベイランス体制の構築に貢献できる。
- (2) 保護者の希望・不安を明らかにすることで、接種率向上を目指すための情報提供の意義が大きいことが改めて確認でき、予防接種率向上のための大切な指標になると思われる。
- (3) 本研究を通して、市町村における認識や意識が向上していくことが期待され、同時接種の安全性に関わるデータが得られることにより、同時接種を取り巻く客観的な情報の蓄積に貢献できる。
- (4) ワクチン副反応発生時に鑑別を必要とする疾患の迅速診断法の確立することで、紛れ込み事例の鑑別に貢献できる。
- (5) 副反応に関与するワクチン側因子を解明すれば、安全なワクチン供給に必要な品質管理が可能となる。
- (6) 諸外国で見られる予防接種後副反応に対する対応の 4 本柱（サーベイランス、早期レスポンス、因果関係を判断する疫学研究班と研究をサポートする DB）を設置し、正確かつ迅速に対応可能な状況を整えることで、予防接種実施に関して、より信頼できる予防接種行政に貢献し得ると考えられる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者（多屋馨子）後述

研究分担者（永井利三郎）

古藤雄大、宮崎千明、前田由美、稲垣二郎、伊与田邦昭、山岸義晃、田辺卓也、永井利三郎 支援学校に在籍する児の予防接種実施状況に関する調査（第1報） 小児保健研究（投稿中、受理済み）

研究分担者（落合雅樹）

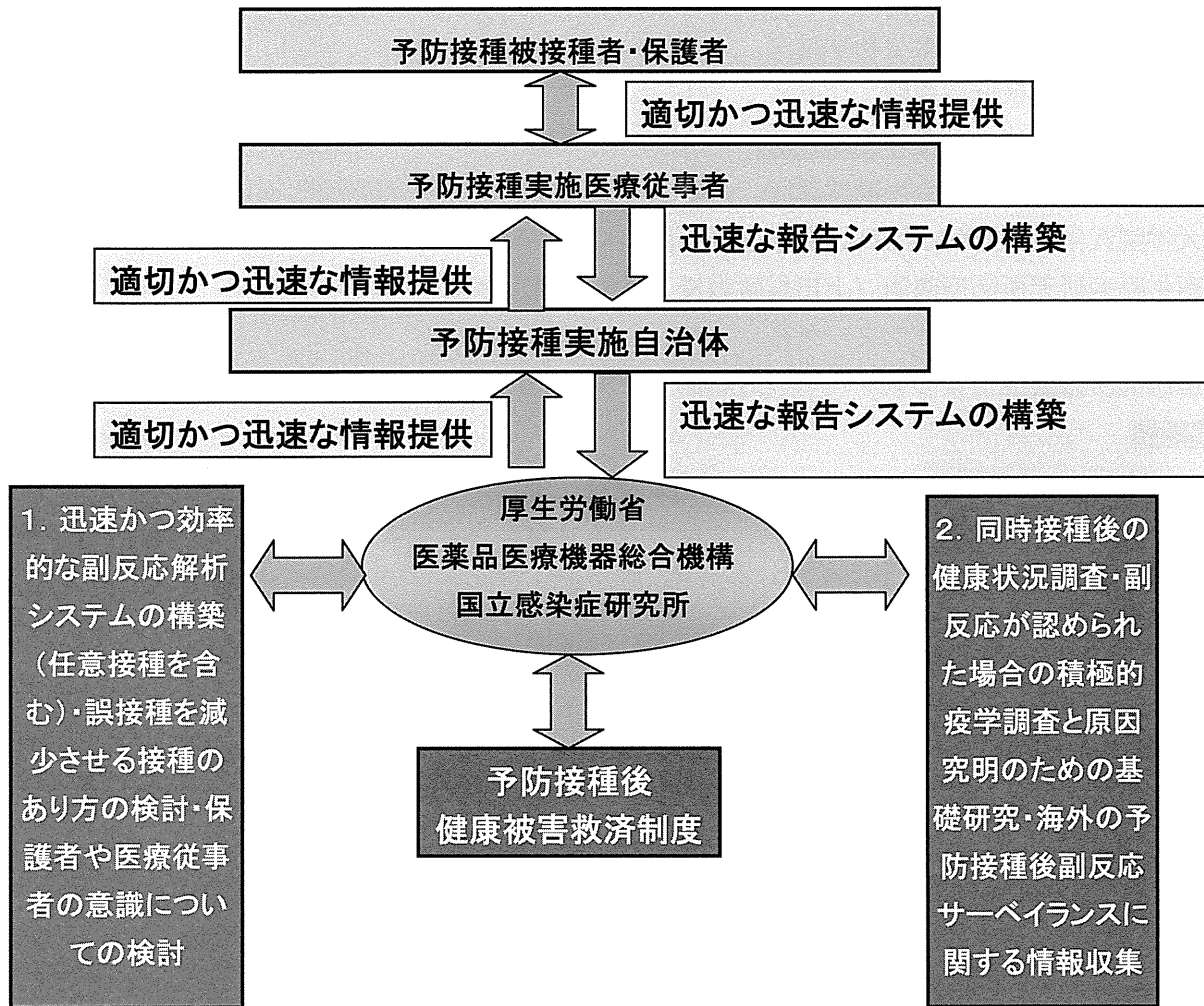
Kataoka M, Ochiai M, Yamamoto A, Horiuchi Y. A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines. *Biologicals*, 40: 49-54, 2012

研究分担者（佐藤 弘）

予防接種間違い防止のための啓発資料

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

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座

大阪大学微生物病研究所麻疹部門

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座、大阪大学微生物病研究所麻疹部門(山西弘一教授)

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座(岡田伸太郎教授、馬場宏一講師)

大阪大学微生物病研究所防疫部門(上田重晴教授、奥野良信助教授)

川崎市衛生研究所(岡部信彦センター所長)

国立感染症研究所感染症情報センター(大石和徳センター長)

・主な研究課題

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

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

1. Morioka I, Nonoyama S, **Tanaka-Taya K**, Ihara T, Sugaya N, Ueta I, Kumagai T, Okada K, Hosoya M, Okabe N, Morishima T; Committee for the Control and Prevention of Influenza of the Japan Pediatric Society. Survey of Japanese infants younger than 3 months who were treated with oseltamivir for influenza: safety of oseltamivir treatment. Scand J Infect Dis. 2012 Aug;44(8):605-9.
2. Kobayashi D, Kogawa K, Imai K, Tanaka T, Hiroi S, Satoh H, **Tanaka-Taya K**, Nonoyama S. Quantitation of human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA in a cord blood transplant recipient with chromosomal integration of HHV-6. Transpl Infect Dis. 2011;13(6):650-3
3. Toyokawa T, Sunagawa T, Yahata Y, Ohyama T, Kodama T, Satoh H, Ueno-Yamamoto K, Arai S, Araki K, Odaira F, Tsuchihashi Y, Takahashi H, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among health care workers in two general hospitals after first outbreak in Kobe, Japan. J Infect. 2011 ;63(4):281-7.

4. Phengxay M, Hayakawa Y, Phan TG, Uneno-Yamamoto K, **Tanaka-Taya K**, Vongphrachanh P, Komase K, Ushijima H. Seroprevalence of rubella and measles antibodies in Lao PDR. *Clin Lab*. 2011;57(3-4):237-44.
5. Baba K, Okuno Y, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. *Vaccine*. 2011;29(16):3089-92.
6. **Tanaka-Taya K**. : Progress towards the 2012 measles elimination goal in Japan. *Uirusu*. 2010 Jun;60(1):59-68. in Japanese.
7. Ueno-Yamamoto K, **Tanaka-Taya K**, Satoh H, Araki K, Kaku M, Okabe N. THE changing seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jul;29(7):667-9.
8. Suzuki Y, **Taya K**, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi JM, Ohkusa Y, Okabe N. Risk factors for severe hand foot and mouth disease. *Pediatr Int*. 2010 Apr;52(2):203-7.
9. Ohkusa Y, Yamaguchi R, Sugiura H, Sugawara T, Yoshida M, Shimada C, Horii N, Sugishita Y, Yasui Y, Sunagawa T, Matsui T, Taniguchi K, Tada Y, **Taya K**, Imamura T, Okabe N. [2008 G8 Hokkaido Toyako Summit Meeting Syndrome Surveillance]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2009 May;83(3):236-44. Japanese.
10. Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, **Tanaka-Taya K**. Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):166-7.
11. Sugawara T, Ohsuka Y, **Taya K**, Yasui Y, Wada N, Sakano M, Koshida R, Fujii F, Shibata S, Hashimoto G, Utsumi H, Sumitomo M, Ishihara M, Kondo H, Sato H, Ueno K, Araki K, Okabe N. Diarrhea as a minor adverse effect due to oral polio vaccine. *Jpn J Infect Dis*. 2009 Jan;62(1):51-3.
12. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I; Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis*. 2008 Sep;61(5):333-8. Review. Erratum in: *Jpn J Infect Dis*. 2008 Nov;61(6):508.
13. Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Kobayashi JM, Doy M, Okabe N. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int*. 2008 Aug;50(4):464-8.
14. Matsui T, Nakashima K, Ohkusa Y, Sugawara T, **Taya K**, Kawaguchi T, Suga M, Okabe N. [Questionnaire survey of measles outbreak prevention activities by Kumamoto Prefecture Hospital staff]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2008 Jan;82(1):58-9. Japanese.
15. Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(11-12):1067-70.
16. **Tanaka-Taya K**. [Exanthem subitum, roseola infantum]. *Nippon Rinsho*. 2007 Mar 28;65 Suppl

- 3:349-54. Review. Japanese.
17. **Tanaka-Taya K.** [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:136-40. Review. Japanese.
 18. Ueno K, **Tanaka-Taya K.** [Usefulness of infectious disease information on the internet]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:40-4. Review. Japanese.
 19. Sugawara T, Ohkusa Y, **Taya K,** Oikawa K, Haneda N, Kikuchi K, Kato F, Yamaguchi S, Yoshikawa T, Nakano T, Ihara T, Tutumi H, Asano Y, Kamiya H, Okabe N. [Cost-effectiveness analysis of routine mumps immunization in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007 Sep;81(5):555-61. Japanese.
 20. **Tanaka-Taya K.** [Herpes virus infection in immunosuppressed patients]. *Nippon Rinsho*. 2006 Mar;64 Suppl 3:99-106. Review. Japanese.
 21. Takeuchi K, **Tanaka-Taya K,** Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006 Mar;56(3):112-6.
 22. Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, **Tanaka-Taya K,** Okabe N. Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein. *Vaccine*. 2006 Apr 12;24(16):3054-6.
 23. Arai S, Suzuki S, **Tanaka-Taya K,** Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Compile and evaluation of national surveillance on human echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2005 Mar;79(3):181-90. Japanese.
 24. **Tanaka-Taya K.** [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho*. 2005 Apr;63 Suppl 4:528-33. Review. Japanese.
 25. **Tanaka-Taya K,** Sashihara J, Kurahashi H, Amo K, Miyagawa H, Kondo K, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):465-73.
 26. Suzuki S, Sunagawa T, Ohyama T, **Tanaka-Taya K,** Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of public knowledge about influenza based on influenza hotline consultations]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004 Feb;78(2):99-107. Japanese.
 27. Arai S, Suzuki S, **Tanaka-Taya K,** Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of national surveillance for echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2003 Nov;77(11):957-64. Japanese.
 28. Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F, Wada N, **Tanaka-Taya K,** Arai S, Okabe N, Ichikawa H, Sato T. An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
 29. Amo K, **Tanaka-Taya K,** Inagi R, Miyagawa H, Miyoshi H, Okusu I, Sashihara J, Hara J, Nakayama M, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):120-3. Epub 2002 Dec 12.

30. Sashihara J, **Tanaka-Taya K**, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, Taniguchi T, Fukui T, Kasuga N, Aono T, Sako M, Hara J, Yamanishi K, Okada S. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):2005-11.
31. Takahashi H, **Tanaka-Taya K**, Arai S, Hasegawa A, Okabe N. [A risk analysis by a measles exportation model concerning the FIFA World Cup 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2002 Apr;76(4):269-74. Japanese.
32. Sugimoto T, **Tanaka-Taya K**, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: Not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int*. 2002 Jun;44(3):281-5.
33. Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Fujisaki H, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amou K, Miyagawa H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(7):595-8.
34. Kondo K, Shimada K, Sashihara J, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol*. 2002 Apr;76(8):4145-51.
35. Ono J, Imai K, **Tanaka-Taya K**, Kurahashi H, Okada S. Decreased frequency of seizures in infantile spasms associated with lissencephaly by human herpes virus 7 infection. *Pediatr Int*. 2002 Apr;44(2):168-70.
36. Thawaranantha D, Chimabutra K, Balachandra K, Warachit P, Pantuwatana S, **Tanaka-Taya K**, Inagi R, Kurata T, Yamanishi K. Genetic variations of human herpesvirus 7 by analysis of glycoproteins B and H, and R2-repeat regions. *J Med Virol*. 2002 Mar;66(3):370-7.
37. Tanaka H, Nishimura T, Hakui M, Sugimoto H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Human herpesvirus 6-associated hemophagocytic syndrome in a healthy adult. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jan;8(1):87-8.
38. Tajiri H, Kozaiwa K, **Tanaka-Taya K**, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(10):790-3.
39. Ohta H, Matsuda Y, Tokimasa S, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amo K, Miyagawa H, **Tanaka-Taya K**, Yamamoto S, Tano Y, Aono T, Yamanishi K, Okada S, Hara J. Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jun;27(11):1141-5.
40. Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Hara J, Fujisaki H, Matsuda Y, Ohta H, Osugi Y, Okada S, Yamanishi K. Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(10):1065-70.
41. Takahashi H, Arai S, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Autism and infection/immunization episodes in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2001 Apr;54(2):78-9.

42. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A, **Tanaka-Taya K**, Miyagawa H, Amou K, Mushiake S, Yamanishi K, Ishikawa S. Sequential measurement of human herpesvirus 6 DNA with polymerase chain reaction method in pediatric living-related liver transplantation. *Clin Transplant*. 2001 Jun;15(3):208-13.
43. Ozaki Y, Tajiri H, **Tanaka-Taya K**, Mushiake S, Kimoto A, Yamanishi K, Okada S. Frequent detection of the human herpesvirus 6-specific genomes in the livers of children with various liver diseases. *J Clin Microbiol*. 2001 Jun;39(6):2173-7.
44. Kosuge H, **Tanaka-Taya K**, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2000 Oct;143(4):795-8.
45. **Tanaka-Taya K**, Kondo T, Nakagawa N, Inagi R, Miyoshi H, Sunagawa T, Okada S, Yamanishi K. Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J Med Virol*. 2000 Mar;60(3):284-9.
46. Matsuda Y, Hara J, Miyoshi H, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Oct;24(8):919-23.
47. Inui K, Miyagawa H, Sashihara J, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Nishigaki T, Teraoka S, Mano T, Ono J, Okada S. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy following highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV infection. *Brain Dev*. 1999 Sep;21(6):416-9.
48. Ota A, **Tanaka-Taya K**, Ueda S. Cross-reactivity of anti-HIV-1-p17-derivative peptide (P30-52) antibody to Env V3 peptide. *Hybridoma*. 1999 Apr;18(2):149-57.
49. Fujisaki H, **Tanaka-Taya K**, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol*. 1998 Nov;56(3):275-9.
50. Aono T, Kondo K, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Kondo M, Osugi Y, Hara J, Okada S, Yamanishi K. Monitoring of human cytomegalovirus infections in pediatric bone marrow transplant recipients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Infect Dis*. 1998 Nov;178(5):1244-9.
51. Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Nagae Y, Aono T, Fujisaki H, Matsuda Y, Osugi Y, Hara J, Mori Y, Sunagawa T, Tano Y, Okada S, Yamanishi K. Cytomegalovirus retinitis after transplantation of positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Apr;17(4):345-8.
52. Matsuda Y, Hara J, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, Nakanishi K, Tokimasa S, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Allogeneic peripheral stem cell transplantation using positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Feb;21(4):355-60. **Tanaka-Taya K**, Okada S. [Human herpesvirus-6 and -7 infection and

- bone marrow transplantation (BMT)]. *Nippon Rinsho*. 1998 Jan;56(1):208-12. Review. Japanese.
53. Tajiri H, **Tanaka-Taya K**, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr*. 1997 Sep;131(3):473-5.
54. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):301-5.
55. **Tanaka-Taya K**, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1996 Jan;48(1):88-94.
56. Yanagihara K, **Tanaka-Taya K**, Itagaki Y, Toribe Y, Arita K, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis with sequelae. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Mar;14(3):240-2.
57. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, **Tanaka K**, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J Clin Microbiol*. 1995 Jul;33(7):1968-70.
58. Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, **Taya K**, Yamanishi K. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child*. 1995 Jun;72(6):518-9.
59. Kitamura K, Ohta H, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, **Tanaka K**. Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet*. 1994 Sep 17;344(8925):830.
60. **Tanaka K**, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr*. 1994 Jul;125(1):1-5.
61. Kawa-Ha K, **Tanaka K**, Inoue M, Sakata N, Okada S, Kurata T, Mukai T, Yamanishi K. Isolation of human herpesvirus 7 from a child with symptoms mimicking chronic Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol*. 1993 Jul;84(3):545-8.
62. Maeda A, Sata T, Enzan H, **Tanaka K**, Wakiguchi H, Kurashige T, Yamanishi K, Kurata T. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(1):71-5
63. Okuno Y, **Tanaka K**, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S. Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J Clin Microbiol*. 1990 Jun;28(6):1308-13.
64. 多屋馨子. 新しいワクチンについて 従来からのワクチンも大切に. 東京小児科医会報. 31 巻 1 号. Page51-55(2012.07)
65. 多屋馨子. ワクチンの最新情報 麻しん風しん混合ワクチン 風しんワクチンを中心に. 小児科学レクチャー. 2 巻 2 号 Page351-359(2012.03)
66. 多屋馨子. ワクチン update. 小児感染免疫. 23 巻 4 号 Page445-449(2012.02)
67. 多屋馨子:【大きく変わってきた!ワクチンを用いた日本の感染症対策】 わが国のワクチンへの取り組み ここが足りてて、ここが足りない. チャイルドヘルス 14 巻 10 号

Page1604-1611(2011.10)

68. 多屋馨子：海外渡航者への麻疹ワクチン接種の必要性．バムサジャーナル．23巻3号
Page141-148(2011.08)
69. 多屋馨子：今日のワクチン事情 MR ワクチン 2012年麻疹排除へ向けた現状は？薬局．62巻8号
Page3018-3026(2011.07)
70. 加來浩器，大山卓昭，多屋馨子，岡部信彦：茨城県北茨城市のある中学校を発端とした麻疹アウトブレイク事例での実地疫学調査について．感染症学雑誌．85巻3号 Page256-262(2011.05)
71. 多屋馨子：ウイルス感染症にどう対処するか 麻疹．小児科学レクチャー．1巻2号
Page285-294(2011.07)
72. 徳田浩一，五十嵐正巳，山本久美，多屋馨子，中島一敏，中西好子，島史子，寺西新，谷口清州，
岡部信彦：関東地方のある高校における麻疹集団発生事例 感染拡大防止策とワクチン効果に関する疫学的検討．感染症学雑誌．84巻6号 Page714-720(2010.11)
73. 多屋馨子：ワクチンと行政．INFECTION CONTROL．20巻6号 Page609-613(2011.06)
74. 山本久美，多屋馨子：MR ワクチン．医薬ジャーナル．47巻2号 Page769-774(2011.02)
75. 多屋馨子：予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査．小児科診療．12(21)：
2241-2250, 2009
76. 多屋馨子：予防接種後副反応・健康状況調査．母子保健情報．59：42-48, 2009.
77. 多屋馨子：ワクチン行政とサーベイランス．臨床検査 54巻11号 Page1263-1271(2010.10)
78. 多屋馨子：日本における予防接種の現状と課題 効果と副反応を正しく理解して、自分と周りの人を感染症から守りたい．日本小児科医会会報．37号 Page73-76(2009.04)
79. 加藤達夫，岡田賢司，庵原俊昭，宇加江進，古賀伸子，住友眞佐美，多屋馨子，馬場宏一，三田村敬子．感染症・予防接種レター 予防接種と副反応．小児保健研究．65巻5号
Page698-699(2006.09)
80. 多屋馨子：定期接種 副反応．小児看護．27巻12号 Page1609-1615(2004.11)

2013年1月24日(木)

新型コロナウイルス等新興・再興感染症研究事業
 予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究
 (H23-新興一般-012) 研究報告

研究者名	分担した研究項目	所属研究機関	職名
多屋 隆子 田原 真之	予防接種後副反応報告電子媒体作成、乳幼児期の予防接種の順番とアレルギー疾患保有状況に関する検討	国立感染症研究所感染症情報センター 国立感染症研究所FETP	室長 協力研究員
岡部 健彦	予防接種後副反応サーベイランスの国内外の現状に関する研究	川崎市衛生研究所	所長
永井利三郎	自治体における予防接種情報提供の実情に関する調査	大阪大学・小児科学/小児神経学 (医学系研究科保健学専攻)	教授
安井 良則	自治体での予防接種後副反応報告システムの実施と円滑な活用に関する調査	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
砂川 富正 神谷 元	海外の予防接種後副反応対応体制調査	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官 主任研究官
斎藤 昭彦 大石 智洋	予防接種後の副反応の発生に関する研究	新潟大学大学院医学部総合研究科小児科学	教授 助教
田中 敏博	同時接種後の健康状況調査	JA静岡厚生連 静岡厚生病院小児科	診療部長
菊合 理由	予防接種後副反応とワクチン品質の関連性に関する研究	国立感染症研究所検定検査品質保証室	主任研究官
新井 智	予防接種後副反応と副作用を誘発する疾患の病歴診断に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
佐藤 弘	予防接種後副反応の予防に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター	研究員

研究代表者 国立感染症研究所感染症情報センター 多屋 隆子

日本で接種可能なワクチンの種類

(2013年1月現在)

+備蓄2種類(痘そうワクチン、A/H5N1亜型インフルエンザワクチン)

27種類

定期接種

(対象年齢は必ず規定)

生	BCG
	麻疹風疹混合(MR)
不活化・トキソイド	ジフテリア・百日咳・破傷風混合(DPT)
	ジフテリア・破傷風混合(DT)
	不活化ポリオ(DPV)
	ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ混合(DPT-IPV)
	日本脳炎(脳神経細胞培養)
	インフルエンザ

任意接種

生	肺炎球菌(7種結合型)
	インフルエンザ(動物原性)
不活化	ヒトロトモウイルス(ムス)(DPV) (2歳 - 4歳)
	生ポリオ(OPV)
	流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)
不活化・トキソイド	水痘
	黄 熱
	ロタウイルス(1歳 - 5歳)
	脳脊髄炎 髄膜炎・脊髄炎 成人用ジフテリア・破傷風 八歳肝炎 狂犬病 肺炎球菌(23価多糖体) ワイルド型やみ

※下線は最近8年間に接種可能になったワクチン

定期接種あるいは子育てが可能なワクチン接種期急務事業の対象ワクチンに追加された年齢以外で受け可能

日本の現状

- ◆ 急速に接種可能なワクチンの種類が増加。
- ◆ 使用可能な混合ワクチンの種類が海外に比べると少ない。
- ◆ すべてのワクチンを希望した場合、
□ 同時に受けるワクチンの種類あるいは受診回数が多くなる。

日本の現状

単独接種：インフルエンザワクチンを毎年2回受ける場合、小学校入学までの受診回数は43回または44回

同時接種：インフルエンザワクチンを毎年2回受ける場合、小学校入学までの受診回数は24回

単独接種のみならず同時接種後の健康状況調査も必要

予防接種の実態調査(中間集計)

- 対象：1歳6か月健診を受診した幼児
 - 調査項目：予防接種を受けた順番、受けた種類、同時接種/単独接種の別、等
 - アレルギー疾患の保有状況を同時に検討する。
 - アルミニウムアジュバント含有ワクチンと非含有ワクチンの接種順序とアレルギー疾患の有無について検討する(次年度解析予定)。
- 協力機関：東京都内の保健所(千代田、世田谷、大田)

同時接種を受けたことがある児とすべて単独接種で受けている児はほぼ同じ割合であった。

同時接種群 68人
 単独接種群 75人
 回答なし or 接種歴なし 9人

接種パターンは回答した143人全員が異なっていた
 生後初めて受けたワクチンの種類

- Hibワクチン(単独接種) 56
- DPTワクチン(単独接種) 28
- BCGワクチン(単独接種) 18
- PCV7ワクチン(単独接種) 14
- Hibワクチン+PCV7ワクチン(同時接種) 10
- HBV ワクチン(単独接種) 8
- その他 9

Hib, PCV7, DPTの3回目まで、BCG, MRワクチンの接種率は極めて高かった。

生後初めてワクチンを受けた月齢
 平均 生後2.8か月 中央値 3か月(範囲0-6か月)

乳幼児期の予防接種の順番とアレルギー疾患保有状況に関する検討 研究協力者 田原真之、他

同時接種後健康状況調査

- 年間で8,000~10,000接種
- 同時接種を種類と数の制限なく実施
- 単独接種を希望する保護者は減少にない
- 特に3歳未満は当科のスケジュールに沿う
- 平成25年の一年間かけて
ほとんどが同時接種の2歳未満を対象に限定

誤接種対策

- 曜日によって接種種別を限定
 - 接種当日に次の予約/概ね前週までの予約受付
 - 事前のダブルチェック、トリプルチェックの徹底
 - 当日に接種を急遽追加しない/母子手帳+接種券は必須
 - 受付、問診/聴診、接種、予約を分業
 - 注射液の準備
 - 接種種別と接種サイドを概ね固定
 - シリンジタイプを活用(三種混合、インフルエンザ等)
 - 全体をパターン化し、例外を作らない
 - 誤接種したら、インシデントレポートを書いて提出
- 事前のダブルチェック・トリプルチェック

同時接種を基本とする静岡厚生病院小児科における予防接種後健康状況調査 研究分担者 田中敏博