

## 年次計画概要

1年目

2年目

3年目

1. HTLV-1 PCR法の標準化の確立
2. HTLV-1ウイルス量の測定とHTLV-1感染症の病態予後の確認

1. 判定保留例の検討
2. HTLV-1抗体検査の改良
3. キャリアのリスク増悪に関するバイオマーカーの探索

1. HTLV-1検査試薬の開発

## 保険適用への道筋

- ① 平成24年より、試薬メーカーの協和メディックスおよびキアゲンジャパンの共同事業としてHTLV-1核酸検査の検査試薬の開発が始まった。  
(両社とも浜口班の協力研究者として活動中であり、情報の共有および検体の提供を行う)
- ② 平成24年より、当該研究班で進めてきたHTLV-1核酸検査を先進医療として熊本大学付属病院が医療施設内で検査を実施するための技術移転を始めた。

## 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：予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等に関する分析疫学研究  
 課題番号：H23-新興-一般-017  
 予定期間：H23年度からH25年度まで  
 研究代表者：廣田 良夫  
 所属研究機関：大阪市立大学  
 所属部局：大学院医学研究科公衆衛生学  
 職名：教授  
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 95,093,000円 2年目 41,891,000円

**I. 研究の意義**

- (1) ワクチンの免疫原性や有効性を評価するには、分析疫学研究の手法に則り実施しなければならない。
- (2) 世界の研究の殆どは、分析疫学研究の主要課題である交絡因子やバイアスを考慮していない。
- (3) 有効性、免疫原性、安全性に関し、ハイリスク集団別のデータが不足している。
- (4) 厚労省指導による追加研究
  - ① 不活化ポリオワクチンの導入に向け、「OPV/IPV/DPT-IPV」の互換性研究が急務。
  - ② 妊婦でインフルエンザの健康影響を調査し、接種制度化の要否判断が急務(WHOは最優先接種に指定)。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性をハイリスク集団別に提示。
- (2) 百日咳(DPT)と高齢者肺炎(肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン)について、多施設共同症例対照研究により、ワクチン有効性と発病関連因子を提示。
- (3) 上記の情報をもとに医療経済モデルを構築し、費用効果的選択肢(公費助成額など)を提示。
- (4) 上記研究のためには、微生物学者による支援体制を確立し、病原体特性を考慮した堅固な結果を得る。
- (5) 厚労省指導による追加研究
  - ① 不活化ポリオワクチン導入後の代表的接種パターンについて、免疫原性・安全性データを提示。
  - ② 妊婦でインフルエンザの健康影響を調査し、流行期と非流行期、妊娠時と非妊娠時の差異を提示。

**III. 2年間の研究成果**

○ 研究代表者

プロジェクト研究分科会を統括指導。

○ 研究分担者

- (1) インフルエンザ分科会(森、小笹、井手、原、都留、出口、菅野)
  - ・ C型慢性肝疾患(409人)で、新型ワクチンの調整ORは、検査診断インフルに対し0.50、入院に対し0.41。
  - ・ 第1・2三半期の妊婦(35人)における新型ワクチンのantibody efficacyは、「呼吸器症状による受診」に対し91%、達成率(92%)をもとにワクチン有効率は84%(91×0.92)。
  - ・ 血液悪性腫瘍患者(50人)における新型ワクチン2回接種の免疫原性調査。GMTは3.9倍となったが抗体保有率SP(接種後 $\geq$ 1:40)は48%。リツキササン使用、IgM低値では抗体応答が低い。
  - ・ リウマチ性疾患患者(117人)でA(H1N1)09pdmに対する免疫原性を2年連続調査。接種前GMTは、2009/10より2010/11の方が高い。2010/11の接種後GMTはTNF阻害薬群で低く、トシリズマブ(TCZ)群で高い。
  - ・ 炎症性腸疾患患者(88人)で免疫原性調査(2010/11)。SPは高齢(OR=0.03)とTNF阻害薬(0.16)で低下。

- ・ 健常者(42人)でA(H1N1)pdm09に対する抗体持続調査。2010/11接種前の抗体保有(HI $\geq$ 1:40)に対する調整ORは、2009/10の接種前抗体価 $\geq$ 1:10(14.4)、2009/10の接種後抗体価 $\geq$ 1:80(22.2)。
  - ・ 母体から臍帯血(40子分)への移行抗体調査(2010/11)。妊婦 $\Rightarrow$ 臍帯血のSPは、AH1で70 $\Rightarrow$ 54%、AH3で54 $\Rightarrow$ 49%、B型で89 $\Rightarrow$ 65%。接種から出産までの期間が長いと臍帯血中のSPは低下傾向。
  - ・ 重症心身障害者(103人)で免疫原性調査(2010/11)。AH1について健常者と比較すると、GMTは28対41、平均上昇倍数MFRは1.8対2.0、SPは45%対66%、抗体陽転率は16%対18%であり、健常者より低い。
- (2) 百日咳分科会(岡田、中野、吉田、大藤、原、伊藤、砂川)
- ・ 多施設共同・症例対照研究を実施(対照はBest-friend methodにより選択)。症例61人、対照73人を収集。調整ORは、DPT接種0.38(P=0.305)でリスク低下傾向。ステロイド投与歴14.2(P=0.023)、周囲に咳患者4.06(P=0.047)でリスク増、居住スペースが1平米増毎0.98(P=0.026)でリスク低下。
  - ・ S大学集団発生事例におけるワクチン4回接種の調整ORは、「臨床診断百日咳」に対し0.37、「流行後血清抗PT抗体 $\geq$ 100EU/mL」に対し0.48、「流行後血清IgG陽性かつIgM陽性」に対し0.24。
- (3) 高齢者肺炎分科会(鈴木、小島原)
- ・ 多施設共同・症例対照研究を実施(対照は性・年齢が対応する同一機関受診患者)。症例110人、対照202人を収集。調整ORは、インフルワクと肺炎球菌ワクの「両方接種なし」に比べて、「インフルワクのみ接種」0.33(P=0.015)、「肺炎球菌ワクのみ接種」0.61(P=0.469)、「両方接種」0.22(P=0.016)。
- (4) 新規ワクチン検討分科会(中野、廣田)
- ・ 肺炎球菌ワクの急性中耳炎に対する有効性調査(札幌市10保育所629人)。年齢調整ORは0.44(P $\leq$ 0.001)。
  - ・ エイズ拠点(380、外来9,445人)の調査で、接種率は肺炎球菌ワク3.0%、インフルワク29.7%と低い。
- (5) 費用対効果分科会(星、廣田)
- ・ 乳幼児へのPCV-7接種は1QALY(質調整生存年)獲得あたり700万円。これはcost-effectiveの基準(WHO)「1人あたりのGDP $\times$ 3(=約1,100万円)」、およびfavorableの基準(US)「\$10,000-100,000」より低い。
- (6) 微生物検索・病原診断分科会(加瀬)
- ・ インフルワクで誘導されたA(H3)野生株に対する抗体測定(2010/11、57人;2011/12、47人)。
  - ・ 2010/11の野生株[A/大阪/67/2010、A/神戸/357/2010、A/横浜/79/2010]に対して、抗体応答率23~26%、抗体上昇倍数1.8~2.0倍、抗体保有率28~35%。2011/12の野生株[A/大阪/110/2011、A/大阪/05/2012]に対しては、それぞれ17~21%、1.4~1.8倍、43~72%。2010/11シーズンより良好な成績。
- (7) 広報啓発分科会(小笹、入江、大藤、都留)
- ・ インフルエンザワクチンに関する米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2011年版および2012年版を翻訳、(財)日本公衆衛生協会より出版。

## (8) 厚労省指導による追加研究

### 8-1) ポリオワクチンの互換性に関する臨床試験 (入江、都留、中野、廣田)

- ・ 月齢3~74月未満の小児(153人)を対象にOPV/IPV/DPT-IPVの各種組み合わせで4群設定し初回接種3回と追加接種1回の臨床試験を実施。4回採血しSabin株とWild株に対する中和抗体測定(3タイプ)。
- ・ データが得られた初回免疫(3回接種)までは、組み合わせにかかわらず全例が1:8以上の抗体を獲得。

### 8-2) 妊婦におけるインフルエンザの健康影響調査 (廣田、浦江、出口、大藤)

- ・ 24年度に厚労省より指示。大阪府の出産数を調査し実施計画を検討(25年度秋より2年間、6万人予定)。
- ・ 大規模調査のためCROの医学データマネジメント専門家を研究分担者に加え、データ管理に万全を期す。

**IV. 平成 25 年度の課題**

- (1) 蓄積した新型・季節性インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性データの総合解析と比較一覧。
- (2) 多施設共同研究の症例対照を、百日咳 70 セット、高齢者肺炎目 130 セット収集し、最終解析。
- (3) 小児に対する PCV-13 接種の費用効果分析(わが国では承認申請中)。
- (4) インフルエンザワクチンで誘導される野生株に対する抗体価について、3 年分の結果を総合解析
- (5) OPV, IPV, DPT-IPV の互換性につき追加免疫(4 回目接種)後の抗体価を含めて総合解析
- (6) 妊婦(6 万人)を対象にインフルエンザの健康影響(特に肺炎入院)調査を実施

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性、接種の意義や優先接種、費用対効果に関する根拠を提示。
- (2) DPT の有効性、追加接種時の接種漏れの影響、更なる booster dose の必要性に関する根拠を提示。
- (3) 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種の必要性に関する根拠を提示。
- (4) PCV-7 から PCV-13 への効率的な移行の根拠を提示(欧米では 2009 年から移行が進んでいる)。
- (5) 不活化ポリオワクチンへの全面切り替え、IPV と DPT-IPV 併用導入の根拠を提示。
- (6) 妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について、要否を判断する根拠を提示。

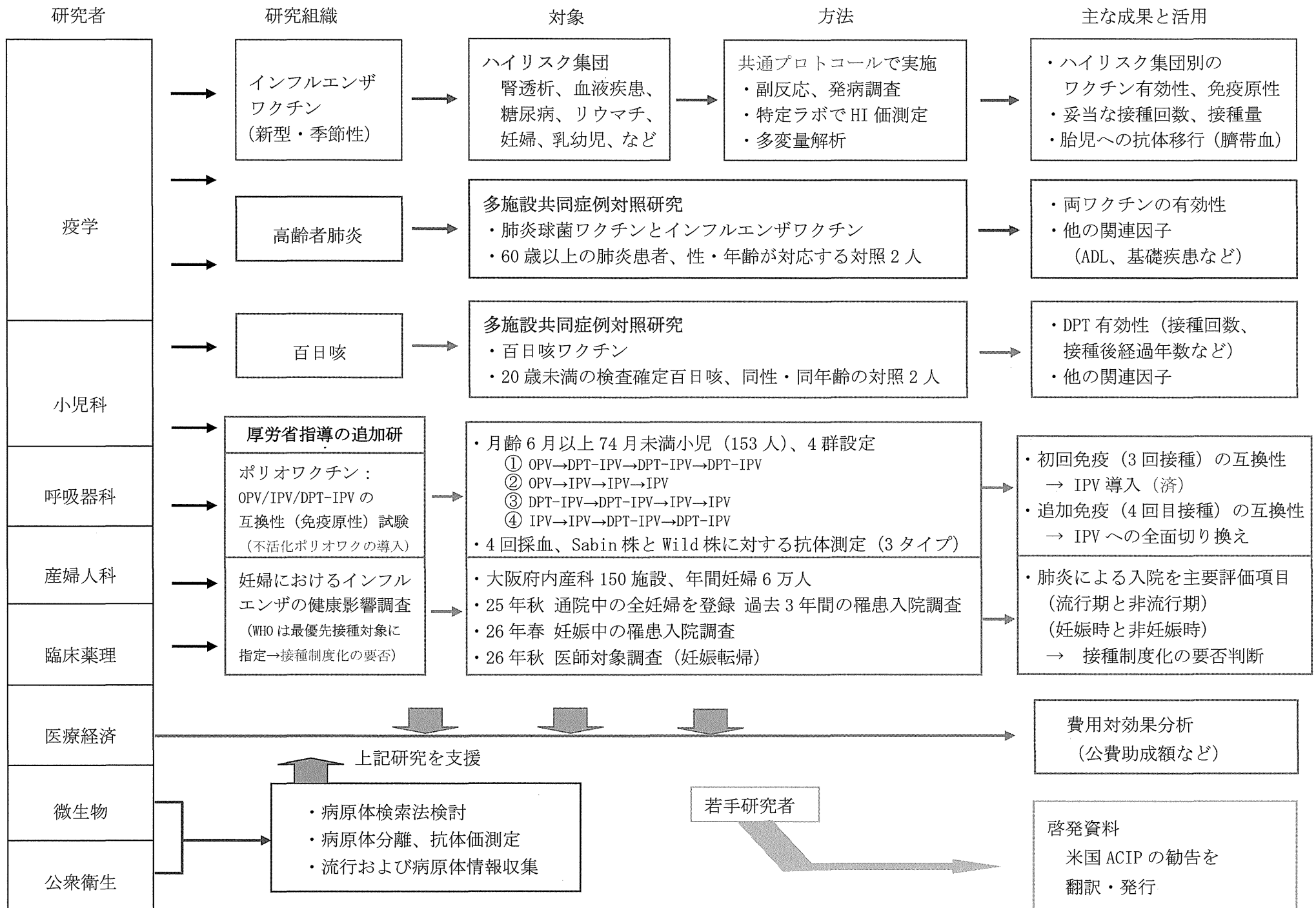
**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

- (1) Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine* 2012; 30: 7630-6.
- (2) Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012 (In press)
- (3) Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Sugiura S, Kohdera U, Itoh Y, Ide S, Ohbu K, Hirota Y. Pediatric hospitalizations with influenza A infection during the 2009-2010 pandemic in five hospitals in Japan. *Pediatr Int*. 2012; 54: 613-8.
- (4) Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Maeda K, Fujioka M, Hirota Y. Immunogenicity and Reactogenicity of a Monovalent Inactivated 2009 Influenza A Vaccine in Adolescents: With Special Reference to Pre-Existing Antibody. *J. Pediatr*. 2012; 160: 632-7.
- (5) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis*. 2011; 203: 1301-8.
- (6) Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, Honma J, Maeda K, Ohfuji S, Tanaka K, Hirota Y. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine*. 2011; 29: 8323-9.
- (7) Hara M, Tanaka K, Hase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized in Japan. *Vaccine*. 2010; 28: 5664-8.
- (8) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination program of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine*. 2012; 30: 3320-8.
- (9) Sagawa M, Kojimahara N, Yamaguchi N. Immune response to influenza vaccine in the elderly: association with nutritional and physical status. *Geriatr & Gerontol Int*. 2011; 11: 63-8.
- (10) 廣田良夫, 葛西健(監修), 小笹晃太郎, 入江伸, 福島若葉, 大藤さとし(編集): 米国疾病管理センター(CDC) 予防接種諮問委員会(ACIP) 勧告 2011 年版「インフルエンザの予防と対策」. 日本公衆衛生協会.
- (11) 前田章子, 森川佐依子, 加瀬哲男, 入江伸, 廣田良夫: インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点-2006/07 シーズンワクチン株 A/広島/52/2005 (H3N2) の感受性に関する検討-. *感染症学雑誌*. 2012; 86 : 400-4

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

(2年目用)

332



## ●研究代表者の研究歴等

### ▪ 過去に所属した研究機関の履歴

昭和	48 (1973) 年 4 月	・久留米大学 助手 (医学部公衆衛生学教室)
	51 (1976) 年 3 月	・ネパール王国保健省へ長期出張 (1978 年 2 月まで)
	53 (1978) 年 3 月	・筑波大学 講師 (社会医学系)
	56 (1981) 年 7 月	・厚生省 公衆衛生局難病対策課、結核難病課、環境衛生局水道環境部計画課、生活衛生局企画課、各課長補佐
	62 (1987) 年 1 月	・九州大学 助教授 (医学部公衆衛生学講座)
平成	11 (1999) 年 7 月	・大阪市立大学 教授 (医学部公衆衛生学講座)

### ▪ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

山口誠也 (筑波大学名誉教授)、広畑富雄 (九州大学名誉教授)、加地正郎 (久留米大学名誉教授)

### ▪ 主な研究課題

- ・呼吸器感染症、特にインフルエンザの疫学
- ・難病の疫学
- ・ウイルス肝炎及び肝がんの疫学、骨関節疾患の疫学

### ▪ これまでの研究実績

- \* Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine* 2012; 30: 7630-6.
- \* Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012 (In press)
- \* Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Sugiura S, Kohdera U, Itoh Y, Ide S, Ohbu K, Hirota Y. Pediatric hospitalizations with influenza A infection during the 2009-2010 pandemic in five hospitals in Japan. *Pediatr Int*. 2012; 54: 613-8.
- \* Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Maeda K, Fujioka M, Hirota Y. Immunogenicity and Reactogenicity of a Monovalent Inactivated 2009 Influenza A Vaccine in Adolescents: With Special Reference to Pre-Existing Antibody. *J. Pediatr*. 2012; 160: 632-7.
- \* 廣田良夫. ワクチン有効性評価に係る疫学の基礎知識. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2012; 24: 28-32.
- \* 廣田良夫. インフルエンザ: ワクチン評価と疫学研究手法. 日本小児科学会雑誌. 2012; 116: 1496-502.
- \* 廣田良夫, 入江伸, 横田光代. 日本におけるワクチンの現状と今後の展望. *臨床医薬* 2012; 28: 613-21.
- \* 前田章子, 森川佐依子, 加瀬哲男, 入江伸, 廣田良夫: インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点-2006/07 シーズンワクチン株 A/広島/52/2005 (H3N2) の感受性に関する検討-. *感染症誌*. 2012; 86: 400-4.
- \* Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis*. 2011; 203: 1301-8.
- \* Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, Honma J, Maeda K, Ohfuji S, Tanaka K, Hirota Y. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine*. 2011; 29: 8323-9.
- \* 廣田良夫, 葛西健 (監修), 小笹晃太郎, 入江伸, 福島若葉, 大藤さとこ (編集): 米国疾病管理センター (CDC) 予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告 2011 年版「インフルエンザの予防と対策」. 日本公衆衛生協会.

- \* Hara M, Tanaka K, Hase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized in Japan. *Vaccine*. 2010; 28: 5664-8.
- \* Yamaguchi S, Ohfuji S, Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: a prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *J Infect Chemother* 2010; 16: 407-13.
- \* 廣田良夫, 葛西健 (監修), 小笹晃太郎, 鷲尾昌一, 福島若葉, 大藤さところ (編集): 米国疾病管理センター (CDC) 予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告 2010 年版「インフルエンザの予防と対策」. 日本公衆衛生協会.
- \* 廣田良夫. 感染症制御のための公衆衛生学の役割. *総合臨牀* 2010; 59 (337-9).
- \* 小林真之, 武知茉莉亜, 近藤亨子, 大藤さところ, 福島若葉, 前田章子, 廣田良夫. 不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群の関連についての文献的考察. *日本公衆衛生雑誌* 2010; 57: 605-11.
- \* Hirota Y. Large-scale demonstration trials. In: Use of licensed H5N1 influenza vaccines in the interpandemic period. Report of the H5N1 SAGE Working Group to the April 2009 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts. World Health Organization, 2009, 17.
- \* Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano H, Hirota Y, for the influenza vaccine epidemiology study group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan- With special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009; 27: 7031-5.
- \* 武知茉莉亜, 小林真之, 近藤亨子, 大藤さところ, 福島若葉, 前田章子, 廣田良夫: 米国におけるブタ (swine) インフルエンザ集団発生 (1976 年) から全国予防接種キャンペーン開始までの経緯. *厚生指標* 2009; 56: 20-7.
- \* Hirota Y and Kaji M. : History of influenza vaccination programs in Japan. *Vaccine* 2008; 26: 6451-4.
- \* Hirota Y, Fukushima W, Fujieda M, Ohfuji S, and Maeda A. ; Essential tools for accessing influenza vaccine efficacy in improperly conducted studies: Japanese perspective. *Vaccine* 2008; 26: 6455-8.
- \* Hirota Y. : Ecological fallacy and scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan: The Maebashi Study. *Vaccine* 2008; 26: 6473-6.
- \* Hirota Y, Ohfuji S. Absenteeism as measure of disease burden. In: A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies. World Health Organization, 2008. 8-12.
- \* Ohfuji S, Fukusima W, Irie S, Fujieda M, Ito K, Ishibashi M, Takamizawa A, Ishikawa T, Takasaki Y, Shindo S, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Koyanagi H, Maeda A, Hirota Y. : Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine among children less than 4 years of age. In:Katz ed. "Options for the Control of Influenza VI" Atlanta:International Medical Press 2008. 377-9.
- \* 入江伸、藤枝恵、伊藤一弥、石橋元規、高見沢明久、石川豊数、高崎好生、進藤静生、横山隆、山下祐二、芝尾京子、小柳英樹、前田章子、廣田良夫 : 4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答. *感染症誌*. 2007; 81: 284-90.
- \* Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, and Hirota Y: Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006; 24: 957-63.
- \* Hara M, Tanaka K, Hirota Y: Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005; 23: 1457-63.
- \* Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, and Hirota Y: Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months. *International Congress Series (ICS) 1263: 666-669, 2004. ed. Kawaoka K, Elsevier.*
- \* 廣田良夫 : 疫学指標とインフルエンザワクチンの有効性. *小児科臨床*. 2002; 55: 2231-8.
- \* 廣田良夫 : インフルエンザワクチンの副反応. *インフルエンザ*. 2001; 2: 57-62.
- \* Ambrosh F, Fedson DS, Hirota Y, et al. : Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(suppl. 1): 47-54.
- \* Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwarra J, Kataoka K, Goto S, Oka T: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997; 15: 962-7.
- \* Hirota Y, Fedson DS, Kaji M: Japan lagging in influenza jabs. *Nature* 1996; 380(6569): 18.
- \* Hirota Y, Kaji M: Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 1994; 344(8919): 408-9.

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

### 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等 についての分析疫学研究

(略称: 予防接種に関する分析疫学研究班)

(H23・新興・一般・017)

研究代表者: 廣田良夫  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

国立感染症研究所 2013/01/24

### 予防接種に関する分析疫学研究班 概要

疫学研究 = ヒト集団を対象とした研究 = 協力体制が必要

研究班構成: 108人

研究代表者 1、研究分担者 18、研究協力者 75、共同研究者 14。  
疫学42、臨床48(小27、内14、産7)、ウイルス8、臨床薬理6、行政・他4

研究内容

厚生省指示による追加研究

- ① ポリオワクチン (OPV, IPV, DPT-IPV) の互換性  
ワクチンの有効性・免疫原性
  - ② インフルエンザワクチン(季節性、新型)
  - ③ 百日咳ワクチン
  - ④ 高齢者肺炎(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)
  - ⑤ 新規ワクチン
- 費用対効果、微生物検索・病原診断、指針等作成

### ポリオワクチン (OPV, IPV, DPT-IPV) の互換性

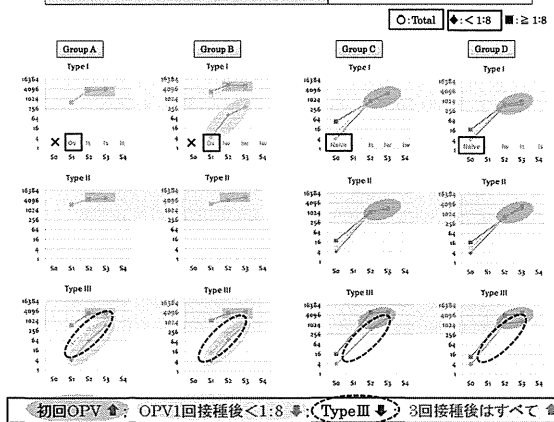
- > 生ワクチンから不活化ワクチンへの切り替え時に混合接種
- > OPV(s): 経口生(Sabin株) ⇒ 定期接種
- > IPV(w): 不活化(Wild株)、DPT-IPV(s): DPT+不活化(Sabin株) ⇒ 未承認
- > 初回免疫: 4-8週間隔で3回。追加免疫: 初回終了6-7月後に1回

群	No	1回目	2回目	3回目	4回目
A群	11	なし	● OPV(s)	● DPT-IPV(s)	● DPT-IPV(s)
B群	49	● OPV(s)	● IPV(w)	● IPV(w)	● IPV(w)
C群	50	● DPT-IPV(s)	● DPT-IPV(s)	● IPV(w)	● IPV(w)
D群	43	● IPV(w)	● IPV(w)	● DPT-IPV(s)	● DPT-IPV(s)

- > 生後3ヵ月~45ヵ月
- > Sabin株とWild株の Type I・II・III に対する中和抗体 ⇒ 2~4mL採血×4回
- > 2つの未承認ワクチンを研究ベースで使用 ⇒ 臨床研究保険
- > DPT既接種 ⇒ DPTが過剰接種とならないよう ⇒ 計153人

### OPV, IPV, DPT-IPV の互換性

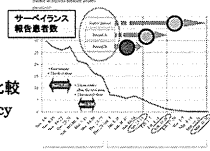
### Sabin株に対するGMT



### 新型ワクチンの有効性

### 妊婦

- > 大阪市(09/10). 妊婦150人. 2回接種
- > 優先接種の対象 ⇒ 全員接種 ⇒ 非接種者なし
- > Antibody efficacy  
接種後HI価<1:40と≥1:40の間で発病率を比較
- > Antibody efficacy × 達成率 = Vaccine efficacy
- > 結果指標: 呼吸器症状による医療機関受診



	調整OR (95%CI) for Antibody Efficacy		
	● 全期間	● 期間A: ≥1人/定点	● 期間B: ≥5人/定点
対象者全員 <sup>a</sup>	0.28 (0.06-1.24)	0.47 (0.09-2.84)	0.35 (0.06-2.24)
第1, 2三半期 <sup>b</sup>	0.16 (0.02-1.34)	0.09 (0.004-0.93)	0.09 (0.004-0.93)
第3三半期 <sup>b</sup>	0.36 (0.05-3.30)	NA	NA

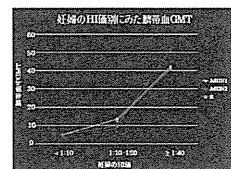
Antibody efficacy=91%  
達成率(92%)を勘案すると、  
ワクチン有効率: 91×0.92=84%

<sup>a</sup>調整因子: 年齢, 妊婦三半期, 妊婦前BMI, 喫煙, 09/10  
<sup>b</sup>調整因子: 年齢, 妊婦前BMI, 喫煙, 09/10-12月の季節

### 季節性ワクチンの免疫原性

### 臍帯血への抗体移行

- > 2010/11. 妊婦44人(33.1歳). 1回接種
- > 接種4週後の妊婦血液と出産時臍帯血(40ペア)を比較
- > 抗体保有妊婦(≥1:40)における臍帯血の抗体保有率



接種~出産間隔(週)	A/H1N1(pdm)	A/H3N2	B
3-5	89%	100%	78%
6-9	86%	71%	80%
10-16	63%	86%	60%



季節性ワクチンの免疫原性

炎症性腸疾患患者

- > 2010/11. 1回接種. UC 45人, CD 43人 (M/F: 53/35); 44.4yrs
- > 免疫抑制治療あり 58  
AZA/6-MP 31; 副腎皮質ステロイド 6; タクロリムス 1
- 抗TNF-α抗体 33 (単独 23, AZA併用 10)
- > 結果指標: 接種後抗体保有率(≥1:40)

	抗体保有(≥1:40)の調整-OR(95%CI)		
	A (H1N1)	A (H3N2)	B
抗TNF-α なし	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
抗TNF-α 単独	1.01 (0.37-4.05)	0.16 (0.04-0.61)	0.25 (0.03-1.96)
抗TNF-α + AZA/6-MP併用	0.15 (0.02-1.13)	0.44 (0.09-2.32)	0.05 (0.003-0.85)

調整変数: 年齢, IBDの活動性, 接種前抗体価

リウマチ性疾患患者でも同様の結果

生物学的製剤、特に抗TNF-α抗体製剤による抗体誘導の低下は顕著

百日咳の多施設共同・症例対照研究

- > 平成21年5月 ~
- > 172人 (症例 72, 友人対照 77, 病院対照 23)
- > 症例: 臨床的百日咳、かつ医師による百日咳診断\*
- \*「検査結果」あるいは「過去1か月以内の百日咳患者との接触歴」
- > 対照: 性、年齢(学年)が対応する友人対照、病院対照(平成24~)

変数	調整-OR (95%CI)	P value
DPT 接種 (vs. 未接種)	0.36 (0.03-4.52)	0.427
0	1 (Ref)	
1-3回	0.43 (0.02-11.1)	0.609
4回	0.32 (0.02-5.59)	0.436
ステロイド投与歴 (vs. なし)	14.2 (1.45-138)	0.023
居住スペース(1m <sup>2</sup> 増加毎)	0.98 (0.96-0.99)	0.026
同居家族数(1人増加毎)	1.88 (0.92-3.83)	0.082
周囲の咳患者 (vs. なし)	4.06 (1.02-16.3)	0.047

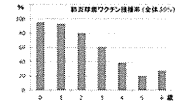
高齢者肺炎の多施設共同・症例対照研究

- > 平成21年5月 ~, 312人 (症例 110人, 対照 202人)
- > 症例: 新たに肺炎と診断された65歳以上の患者
- > 対照: 性、年齢、外来受診日が対応する病院対照 2人

接種	調整-OR (95% CI)	P value
両方なし	1 (Ref)	
インフルワクのみ	0.33 (0.13 - 0.81)	0.015
肺炎球菌ワクのみ	0.61 (0.16 - 2.33)	0.469
両方接種	0.22 (0.07 - 0.76)	0.016

肺炎球菌ワクチンの急性中耳炎予防効果

- > 2012年 ~, 札幌市. 認可保育所10施設の園児 629人を年3回, 3年間追跡
- > 急性中耳炎罹患報告に関し、医療機関へ照会\*
- \*診断名、重症度、治療、転帰、細菌同定検査



接種 / 未接種	調整-OR (95% CI)
	0.44 (0.28-0.70)

費用対効果

7価肺炎球菌ワクチン

- > PCV-7の接種を2010年11月から臨時特例交付金で実施中
- > 乳幼児に対する定期接種は、1QALY(質調整生存年)獲得あたり約700万円
- > Cost-effectiveの基準(WHO): 1人あたりのGDP×3 ≈ 約1,100万円
- > 開発と使用 "Favorable"の基準(米国): US\$10,000 - \$100,000 ≈ 約900万円

## 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：地域流行型真菌症の疫学調査、診断・治療法の開発に関する研究  
 課題番号：H23-新興一般-018  
 予定期間：H23年度からH25年度まで  
 研究代表者：宮崎義継  
 所属研究機関：国立感染症研究所  
 所属部局：生物活性物質部  
 職名：部長  
 年次別研究費(交付決定額)：1年目 11,705,000円 2年目 10,171,000円

**I. 研究の意義**

北米西海岸からの拡大しつつある致死率が高い *Cryptococcus gattii* 感染症、およびヒストプラズマ症を主とする他の地域流行型真菌症への対策として、①疫学調査、②病原性等の基礎的解析、③病態解析、④客観的な予後予測、⑤診断・治療法の確立、⑥取扱および対策指針策定、等を行う

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 臨床疫学調査：各症例における真菌同定および環境菌の調査による感染経路の推定を行い、疫学的な予防対策に応用する。
- (2) 病態および病原性解析：*C. gattii*の全ゲノム情報の解読、in vitro および in vivo での実験的解析により、客観的な予後予測や診断・治療法の確立に応用する。
- (3) 危険因子解析：非 HIV 患者におけるクリプトコックス症の臨床像および発症に関わる感受性遺伝子を同定し、予後改善・発症予防が期待される。
- (4) 診断法開発：血清因子による簡易診断法や遺伝・代謝情報をもとにした新たな診断技術の開発。
- (5) 薬剤耐性化因子の解析：*C. gattii*の薬剤感受性を解析し、標準的治療法確立に応用する。
- (6) 対策指針の作成：「診断と治療指針」を最終年度作成予定。

**III. 2年間の研究成果**

- ・研究代表者：宮崎義継
  - (1) 約100例のクリプトコックス症の臨床疫学調査を行い、3例の *C. gattii* 例を確認した。
  - (2) わが国の *C. gattii* 分離株 CRGJP01 (以下 JP01) 株の全ゲノム情報シーケンスを終了し、海外流行株との差異を見いだした。
  - (3) 国内環境調査の結果、遺伝子検査でヒストプラズマが日本国内に土着する可能性を確認した。
- ・研究分担者(渋谷和俊)
  - (1) 同一分子型 *C. gattii* の菌株間で感染致死毒力が大きく異なることを明らかにした。
  - (2) *C. gattii* に対する宿主認識能が低いことと明らかにした。
  - (3) *C. gattii* の病原性規定因子の一つとして上皮細胞への接着能が示唆された。
- ・研究分担者(杉田 隆)
  - (1) JP01 株について因子血清を用いて血清学的に検討し、反応特異性の流行地域分離株との一致をみいだした。また莢膜多糖の化学構造にも両者は類似が認められた。
  - (2) JP01 株の全ゲノムの SNPs 解析を行い、流行地域環境分離株との系統的な近似を認めた。

- ・研究分担者(高倉俊二)

(1) 京都大学病院における酵母様真菌血症に関する解析を論文化し、全国調査の準備を行った。

- ・研究分担者(泉川公一)

- (1) 非 HIV 患者・クリプトコックス症患者約 184 例についてデータベースを作成し解析した。  
 (2) 全国の約 1900 施設にクリプトコックス症のアンケート調査票を送付し調査結果を解析した。  
 (3) 非 HIV 患者・クリプトコックス症患者約 60 例について TLR9 遺伝子の SNPs 解析を行った。

- ・研究分担者(金子幸弘)

(1) 高病原性 *C. gattii* 株は、in vitro において、樹状細胞からの IL-6 産生を誘導しにくく、また、in vivo において、CD4 を介した免疫防御が働きにくいことが判明した。

- ・研究分担者(大野秀明：H24 年度より)

(1) 日本人患者から VGIIa 型 (JP01) と VGIIc 型 (JP02) の北米流行型 *C. gattii* 株の分離を確認した。マウス感染モデルを用いた検討では、JP01 は低病原性株、JP02 は高病原性株であり、肉芽腫形成など炎症反応の誘導性の低さが菌の病原性と相関していると考えられた。

- ・研究分担者(石野敬子：H24 年度より)

(1) *C. gattii* の薬剤感受性低下傾向を確認し、解析対象とする薬剤感受性遺伝子を決定した。

#### **IV. 平成 25 年度の課題**

- (1) クリプトコックス症および全国規模の酵母様真菌血症の臨床情報と菌株の収集。  
 (2) 環境調査：関連部署との調整および、住環境・自然環境からの真菌の分離・同定。  
 (3) *C. gattii* の真菌学的解析：JP01 および JP02 株のアノテーション解析、遺伝子発現解析。  
 (4) *C. gattii* の病態および病原性解析：免疫応答と高病原性との関連について解析する。  
 (5) 危険因子の解析：非 HIV 患者・クリプトコックス症患者約 184 例について解析、論文化。アンケート調査票の回収、解析、論文化。BL 遺伝子についての SNPs 解析。  
 (6) 診断法開発：開発した因子血清や、遺伝情報・遺伝子発現情報、in situ hybridization や質量分析 (LC-MS, GC-MS) などの新たな手法による診断法の開発も手掛ける。  
 (7) *C. gattii* の薬剤感受性低下に関わるリスク因子の解析：臨床分離株を用いたアゾール系抗真菌薬感受性低下のリスク因子の遺伝子発現および機能解析。

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) わが国に高病原性クリプトコックスが土着する科学的根拠を示したことで、予防等に関する行政施策における有益な情報となる。  
 (2) 精度の高い診断法ならびに治療法の確立、診断・治療指針の作成に使用し、公衆衛生の向上に資するすることが期待される。  
 (3) クリプトコックス症罹患の危険因子解明から、重症化予防、発症予防を啓発可能。  
 (4) *C. gattii* 感染症の客観的な予後予測や診断・治療法の確立に貢献すると同時に、将来的にガイドライン等の収載において、当該領域における情報提供に資する事が期待できる。  
 (5) 一般施設に対する診断支援を行う。  
 (6) カナダや米国ではこの高病原性 *C. gattii* 株による感染流行が依然続いており、重要な公衆衛生学的問題となっている。日本においても本症の発生動向など疫学解析や病態解析を通じて情報を社会に還元するとともに適切な感染症行政に資することが可能と考える。

**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(宮崎義継) および研究分担者(大野秀明・金子幸弘・泉川公一)

## 特許

アスペルギルスフミガーツス感染症の検査、予防及び治療のための方法並びに組成物. 平成 23 年 8 月 21 日. 出願番号 PCT/JP2011/068454

## 英文原著

1. Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking  $\beta$ -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol*. 2012 Oct 29. [Epub ahead of print]
2. Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y. A Limited Role of iNKT Cells in Controlling Systemic *Candida albicans* Infections. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):522-6.
3. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. Epub ahead of print.

## 和文原著

1. 堀内一宏, 山田萌美, 白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 金子幸弘, 秋沢宏次, 梅山 隆, 宮崎義継, 矢部一郎, 佐々木秀直. 脳室内抗真菌薬投与が奏効した *Cryptococcus gattii* による脳および肺クリプトコックス症の 1 例. *臨床神経学*. 52:166-171, 2012.
- ・研究分担者(渋谷和俊)

## 英文原著

1. Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Murayama SY, Ide T, Wakayama M, Ishiwatari T, Tochigi N, Nemoto T, Shibuya K. Development of a Peptide Nucleic Acid Probe to Trichosporon Species and Identification of Trichosporonosis using In Situ Hybridization in Formalin-Fixed and Paraffin-embedded (FFPE) Sections. *J Clin Microbiol*. Epub ahead of print.
- ・研究分担者(杉田 隆)

## 英文原著

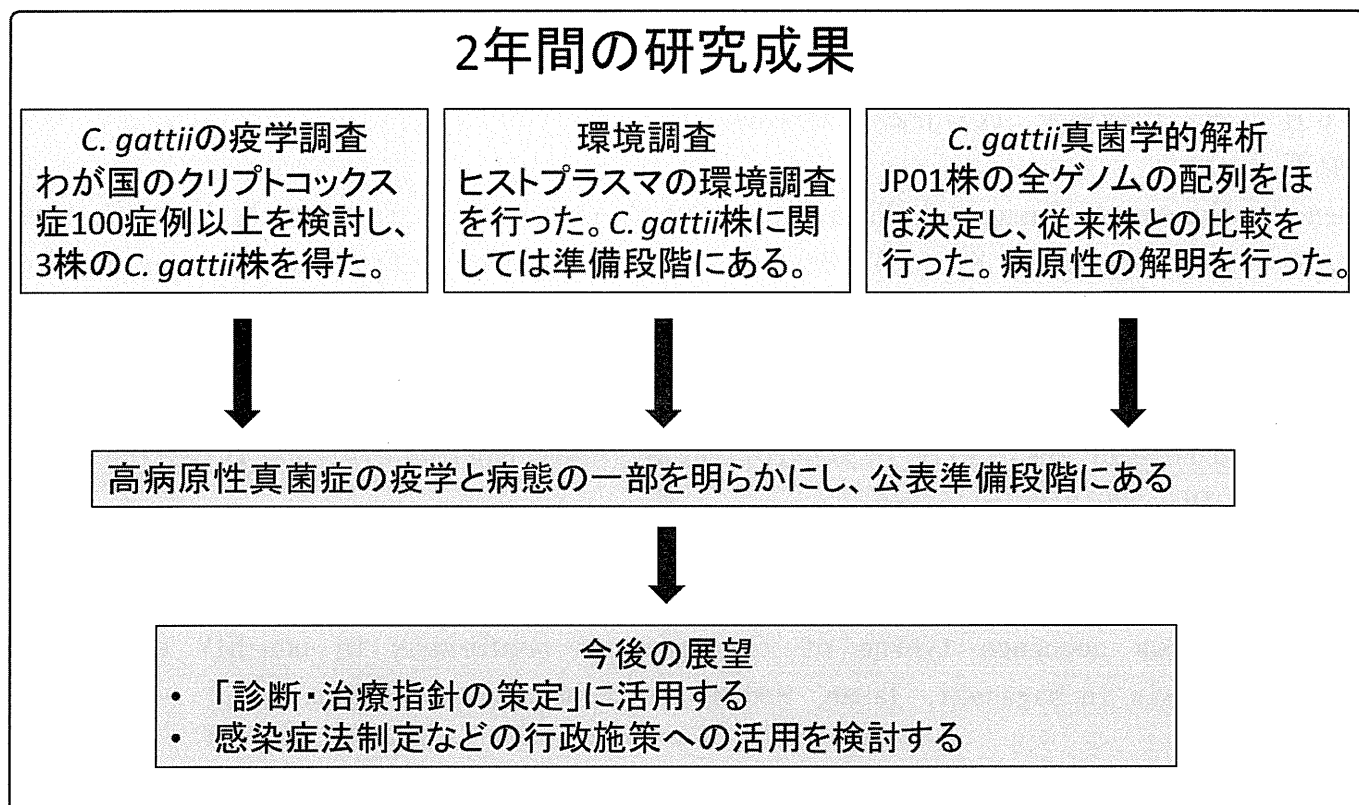
1. Zhang E, Tajima M, Tsuboi R, Sugita T. Sequence diversity of the intergenic spacer region of the rRNA gene of *Cryptococcus albidus* isolated from the skin of patients with atopic dermatitis and healthy individuals. *Microbiol Immunol*. 2012. Epub ahead of print.
- ・研究分担者(高倉俊二)

## 英文原著

1. Nagao M, Saito T, Doi S, Hotta G, Yamamoto M, Matsumura Y, Matsushima A, Ito Y, Takakura S, Ichiyama S. Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 73(2):149-52, 2012.

### 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

- (1) 長崎大学医学部附属病院 (1988年6月～1989年5月)
- (2) 長崎大学大学院医学研究科 (1990年4月～1994年3月)
- (3) 米国立衛生研究所 (感染症アレルギー研究所; NIAID) (1995年1月～1998年5月)
- (4) 長崎大学医学部 (1998年7月～2007年3月)
- (5) 国立感染症研究所 生物活性物質部 (2007年4月～現在に至る)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- (1) 河野 茂 教授 (長崎大学 医歯薬学総合研究科)
- (2) Dr. John E Bennett (Director of Infectious Diseases Training Program, Chief in Clinical Mycology Section /米国立アレルギー感染症研究所)

### ・主な研究課題

呼吸器感染症と深在性真菌症の病態解明ならびに診断と治療方法に関する研究

薬剤耐性機構と制御に関する研究

感染症の診断系開発に関する研究

### ・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

ガイドライン等

1. 河野 茂, 宮崎義継ほか. 一般医療従事者のための抗真菌薬使用ガイドライン(日本化学療法学会). 2009.
2. 真菌症フォーラムガイドライン作成委員会(宮崎義継 内科領域編集). 深在性真菌症の診断治療ガイドライン 改訂第2版. 2007. 株式会社協和企画, 東京.

英文原著

1. Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking  $\beta$ -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol.* 2012 Oct 29. [Epub ahead of print]
2. Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y. A Limited Role of iNKT Cells in Controlling Systemic *Candida albicans* Infections. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):522-6.

3. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol.* Epub ahead of print.
4. Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine.* 30:3304-3310, 2012.
5. Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol.* 50:412-416, 2012.
6. Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T. Activation of COL1A2 promoter in human fibroblasts by *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 65:481-487, 2012.
7. Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol.* 50:631-636, 2012.
8. Miyazaki T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Saijo T, Yamauchi S, Morinaga Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Functional characterization of the regulators of calcineurin in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 11:621-630, 2011.
9. Tanabe K, Lamping E, Nagi M, Okawada A, Holmes AR, Miyazaki Y, Cannon RD, Monk BC, Niimi M. Chimeras of *Candida albicans* Cdr1p and Cdr2p reveal features of pleiotropic drug resistance transporter structure and function. *Mol Microbiol.* 82:416-433, 2011.
10. Kohno S, Izumikawa K, Kakeya H, Miyazaki Y, Ogawa K, Amitani R, Niki Y, Kurashima A. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. *Med Mycol.* 49:688-693, 2011.
11. Kaneko Y, Obata Y, Nishino T, Kakeya H, Miyazaki Y, Hayasaka T, Setou M, Furusu A, Kohno S. Imaging mass spectrometry analysis reveals an altered lipid distribution pattern in the tubular areas of hyper-IgA murine kidneys. *Exp Mol Pathol.* 91:614-621, 2011.
12. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Girardi E, Li X, Li Y, Imamura M, Kaneko Y, Okawara A, Miyazaki Y, Gomez-Velasco A, Rogers P, Dahesh S, Uchiyama S, Khurana A, Kawahara K, Yashilkaya H, Andrew PA, Wong CH, Kawakami K, Nizet V, Besra GS, Tsuji M, Zajonc DM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells recognize glycolipids from pathogenic Gram-positive bacteria. *Nat Immunol.* 12:966-974, 2011.
13. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S. The

- glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 11:449-456, 2011.
14. Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Kakeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. Rhizomucor variabilis infection in human cutaneous mucormycosis. Clin Exp Dermatol. 36:312-314, 2011.
  15. Nagi M, Nakayama H, Tanabe K, Bard M, Aoyama T, Okano M, Higashi S, Ueno K, Chibana H, Niimi M, Yamagoe S, Umeyama T, Kajiwara S, Ohno H, Miyazaki Y. Transcription factors CgUPC2A and CgUPC2B regulate ergosterol biosynthetic genes in *Candida glabrata*. Genes Cells. 16:80-89, 2011.
  16. Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Kakeya H, Niki Y, Miyazaki Y. Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG). Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. J Infect. 61:410-418, 2010.
  17. Kaneko Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Micafungin alters the expression of genes related to cell wall integrity in *Candida albicans* biofilms. Jpn J Infect Dis. 63:355-357, 2010.
  18. Kaneko Y, Ohno H, Fukazawa H, Murakami Y, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y. Anti-*Candida*-biofilm activity of micafungin is attenuated by voriconazole but restored by pharmacological inhibition of Hsp90-related stress responses. Med Mycol. 48:606-612, 2010.
  19. Miyazaki T, Inamine T, Yamauchi S, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Role of the Slt2 mitogen-activated protein kinase pathway in cell wall integrity and virulence in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 10:343-352, 2010.
  20. Miyazaki T, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Roles of calcineurin and Crz1 in antifungal susceptibility and virulence of *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother. 54:1639-1643, 2010.
  21. Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. Intern Med. 49:491-495, 2010.
  22. Hoshino Y, Fujii S, Shinonaga H, Arai K, Saito F, Fukai T, Satoh H, Miyazaki Y, Ishikawa J. Monooxygenation of rifampicin catalyzed by the rox gene product of *Nocardia farcinica*: structure elucidation, gene identification and role in drug resistance. J Antibiot (Tokyo). 63:23-28, 2010.
  23. Kaneko Y, Ohno H, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y. The effects of an hsp90 inhibitor on the paradoxical effect. Jpn J Infect Dis. 62:392-393, 2009.



24. Okumura A, Suzuki T, Dohmae N, Okabe T, Hashimoto Y, Nakazato K, Ohno H, Miyazaki Y, Yamagoe S. Identification and assignment of three disulfide bonds in mammalian leukocyte cell-derived chemotaxin 2 by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Biosci Trends*. 3:139-143, 2009.
25. Nagi M, Tanabe K, Takano Y, Kikuchi K, Miyazaki Y, Niimi M. Serum or bile affects the in vitro azole susceptibilities of *Candida* spp. *Jpn J Infect Dis*. 62:306-308, 2009.
26. Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Pulmonary cryptococcosis in late pregnancy and review of published literature. *Mycopathologia*. 167:125-131, 2009.
27. Seki M, Kosai K, Hara A, Imamura Y, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Tashiro T, Kohno S. Expression and DNA microarray analysis of a platelet activating factor-related molecule in severe pneumonia in mice due to influenza virus and bacterial co-infection. *Jpn J Infect Dis*. 62:6-10, 2009.
28. Ohno H, Matsuo N, Suyama N, Nagayoshi Y, Kohara N, Kazumi Y, Miyazaki Y, Kohno S. The first surgical treatment case of pulmonary *Mycobacterium malmoense* infection in Japan. *Intern Med*. 47:2187-2190, 2008.
29. Nakamura S, Higashiyama Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mizuta Y, Kohno S. The roles of the quorum-sensing system in the release of extracellular DNA, lipopolysaccharide, and membrane vesicles from *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Infect Dis*. 61:375-378, 2008.
30. Izumikawa K, Zhao Y, Motoshima K, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Nakamura S, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hayashi T, Kohno S. A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment. *Med Mycol*. 46:595-599, 2008.
31. Saijo T, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Fukushima K, Kohno S. A case of *Legionella pneumophila* pneumonia followed by invasive aspergillosis. *Jpn J Infect Dis*. 61:379-381, 2008.
32. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Suyama N, Kohno S. Severe pulmonary tuberculosis complicating ileocecal intussusception due to intestinal tuberculosis: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 7:16, 2008.
33. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Kohno S. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 61:170-174, 2008.
34. Ishimoto H, Yanagihara K, Araki N, Mukae H, Sakamoto N, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Yasuda K, Kohno S. Single-cell observation of phagocytosis by human blood dendritic cells. *Jpn J Infect Dis*. 61:294-297, 2008.

35. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in a murine model of systemic cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:1871-1872, 2008.
36. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin B, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:1868-1870, 2008.
37. Kohno Y, Ohno H, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Yanagihara K, Hirakata Y, Fukushima K, Kohno S. In Vitro and In Vivo Activities of Novel Fluoroquinolones Alone and in Combination with Clarithromycin against Clinically Isolated Mycobacterium avium Complex Strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:4071-4076, 2007.
38. Higuchi N, Tahara N, Yanagihara K, Fukushima K, Suyama N, Inoue Y, Miyazaki Y, Kobayashi T, Yoshiura K, Niikawa N, Wen CY, Isomoto H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Kohno S, Tsukamoto K. NAT2 6A, a haplotype of the N-acetyltransferase 2 gene, is an important biomarker for risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 13:6003-6008, 2007.
39. Seki M, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med.* 46:953-958, 2007.
40. Inoue Y, Miyazaki Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kakeya H, Sawai T, Hirakata Y, Kohno S. Pulmonary cryptococcosis presenting as endobronchial lesions in a patient under corticosteroid treatment. *Intern Med.* 46:519-523, 2007.
41. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Soejima Y, Mizuta Y, Kohno S. Leukocytoclastic vasculitis after pneumococcal pneumonia in an elderly adult. *Intern Med.* 46:487-490, 2007.
42. Izumikawa K, Morinaga Y, Kondo A, Hara K, Izumikawa K, Miyazaki Y, Kohno S, Igari N, Akaboshi M, Kawakami J, Eguchi K. Adult Still's disease associated with cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother.* 13:114-117, 2007.
43. Nakamura S, Yanagihara K, Seki M, Izumikawa K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Kohno S. Clinical characteristics of pneumonia caused by beta-lactamase negative ampicillin resistant Haemophilus influenzae (BLNAR). *Scand J Infect Dis.* 39:521-524, 2007.
44. Imamura Y, Yanagihara K, Fukuda Y, Kaneko Y, Seki M, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Sawa T, Wiener-Kronish JP, Kohno S. Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway Pseudomonas aeruginosa infection model. *Eur Respir J.* 29:965-968, 2007.
45. Yanagihara K, Kuroki M, Higuchi N, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Mizuta Y, Kadota J, Tsukamoto K, Kohno S. Telithromycin inhibits the number of viable bacteria but not lymphocyte accumulation in a murine model of chronic

- respiratory infection. *Chemotherapy*. 53:10-13, 2007.
46. Hirakata Y, Mizuta Y, Wada A, Kondoh A, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Yanagihara K, Miyazaki Y, Tomono K, Kohno S. The first telithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate in Japan associated with *erm(B)* and mutations in 23S rRNA and riboprotein L4. *Jpn J Infect Dis*. 60:48-50, 2007.
  47. Yanagihara K, Fukuda Y, Seki M, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tsukamoto K, Yamada Y, Kamhira S, Kohno S. Effects of specific neutrophil elastase inhibitor, sivelestat sodium hydrate, in murine model of severe pneumococcal pneumonia. *Exp Lung Res*. 33:71-80, 2007.
  48. Kondo A, Hirakata Y, Gotoh N, Fukushima K, Yanagihara K, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Nishide K, Node M, Yamada Y, Kohno S, Kamihira S. Quorum sensing system lactones do not increase invasiveness of a MexAB-OprM efflux mutant but do play a partial role in *Pseudomonas aeruginosa* invasion. *Microbiol Immunol*. 50:395-401, 2006.
  49. Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J*. 27:1020-1025, 2006.
  50. Yanagihara K, Tashiro M, Fukuda Y, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Effects of short interfering RNA against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coagulase in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 57:122-126, 2006.
  51. Fukuda Y, Yanagihara K, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, Tomono K, Mizuta Y, Tashiro T, Kohno S. In vivo efficacies and pharmacokinetics of DX-619, a novel des-fluoro(6) quinolone, against *Streptococcus pneumoniae* in a mouse lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 50:121-125, 2006.
  52. Miyazaki T, Miyazaki Y, Izumikawa K, Kakeya H, Miyakoshi S, Bennett JE, Kohno S. Fluconazole treatment is effective against a *Candida albicans* *erg3/erg3* mutant in vivo despite in vitro resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 50:580-586, 2006.
  53. Sawai T, Inoue Y, Doi S, Izumikawa K, Ohno H, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. A case of *Mycobacterium nonchromogenicum* pulmonary infection showing multiple nodular shadows in an immunocompetent patient. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 54:311-314, 2006.
  54. Yanagihara K, Seki M, Izumikawa K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Potency of DX-619, a novel des-F(6)-quinolone, in haematogenous murine bronchopneumonia caused by methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 28:212-216, 2006.
  55. Yanagihara K, Fukuda Y, Seki M, Izumikawa K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tomono K, Mizuta Y, Tsukamoto K, Kohno S. Clinical comparative study of sulbactam/ampicillin and imipenem/cilastatin in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Intern*

- Med. 45:995-999, 2006.
56. Seki M, Ikari N, Yamamoto S, Yamagata Y, Kosai K, Yanagihara K, Kakugawa T, Kurihara S, Izumikawa K, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. Intern Med. 45:1323-1326, 2006.
  57. Imamura Y, Higashiyama Y, Tomono K, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohno H, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Kadota J, Iglewski BH, Kohno S. Azithromycin exhibits bactericidal effects on *Pseudomonas aeruginosa* through interaction with the outer membrane. Antimicrob Agents Chemother. 49:1377-1380, 2005.
  58. Hirakata Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Tomono K, Kobayashi I, Kohno S. Antimicrobial susceptibilities of potential bacterial pathogens in adults with acute respiratory tract infections Prospective Epidemiological Network Investigating Community-acquired Infection SurveiLLance In Nagasaki (PENICILLIN) Study. Diagn Microbiol Infect Dis. 51:271-280, 2005.
  59. Imamura Y, Yanagihara K, Tomono K, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Kadota J, Tsukamoto K, Kohno S. Role of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems in a mouse model of chronic respiratory infection. J Med Microbiol. 54:515-518, 2005.
  60. Kitazaki T, Osumi M, Miyazaki Y, Kihara C, Kinoshita A, Tsuji H, Itoh M, Soda H, Kohno S. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis following cryptococcal infection of the lung. Scand J Infect Dis. 37:393-395, 2005.
  61. Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, Ono Y, Nakazaki N, Hirata Y, Inoue M, Turnidge JD, Bell JM, Jones RN, Kohno S. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagn Microbiol Infect Dis. 52:323-329, 2005.
  62. Hirakata Y, Matsuda J, Nakano M, Hayashi T, Tozaka S, Takezawa T, Takahashi H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Kohno S. Evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System SMIC/ID panel for identification and antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 53:169-173, 2005.
  63. Nakamura S, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Yanagihara K, Ohno H, Hirakata Y, Shikuwa M, Mizuta Y, Tashiro T, Kohno S. Community acquired pneumonia (CAP) caused by *Cryptococcus neoformans* in a healthy individual. Scand J Infect Dis. 37:932-935, 2005.
  64. Kobayashi T, Miyazaki Y, Yanagihara K, Kakeya H, Ohno H, Higashiyama Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. A probable case of aspiration pneumonia caused by *Candida glabrata* in a non-neutropenic patient with candidemia. Intern Med. 44:1191-1194, 2005.
  65. Yanagihara K, Okada M, Fukuda Y, Imamura Y, Kaneko Y, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, Tomono K, Kadota J, Tashiro T, Murata I, Kohno S. Efficacy of quinupristin-dalfopristin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-insensitive *S. aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. Chemotherapy. 50:260-264, 2004.