

新型インフルエンザH1N1の病態把握と重症化の要因に関する研究 (H22-新興-一般-002)

### 総括と展望

- インフルエンザA(H1N1)pdm09による入院・挿管例の死亡予測因子はLung Injury Score
- 全身性ステロイドは抗ウイルス薬併用で解熱時間、入院期間には悪影響を及ぼさず
- 薬剤耐性インフルエンザ頻度をモニターし、薬剤投与後の耐性株出現頻度を重点的に調査
- 各シーズンにおける(亜)型別のNA阻害薬の有効性、年齢による差異について検証
- 劇症型心筋炎の救命のため、集中治療の可能な施設との地域医療連携の強化が重要

### 行政施策への貢献

- インフルエンザ肺炎の診療ガイドラインを作成することにより、将来、インフルエンザパンデミックが発生した場合の重症化に至る患者の減少に寄与
- インフルエンザ心筋炎の診断・治療ガイドラインの作成
- 薬剤耐性モニタリングにより臨床医に対して薬剤の処方ガイドラインをリアルタイムに示す
- 実地医家向けのインフルエンザ診療指針としてインフルエンザ診療マニュアルを作成発行
- インフルエンザ重症化因子の解明、効果的な治療法の開発・確立により医療費を節減

## 平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

課題番号：H22-新興一般-003

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：切替 照雄

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：研究所 感染症制御研究部

職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 29,585,000円 2年目 26,035,000円 3年目 23,145,000円 計 78,765,000円

## I. 研究の意義

- (1) 厚労省医政局指導課長通知「医療機関における院内感染対策について」に示されている院内感染対策活動の項目がどの程度周知・実施されているのか不明である。
- (2) 院内感染対策地域支援ネットワークを全国的に構築するには状況を把握する必要がある。
- (3) 消毒、滅菌に関して、感染症法に掲載されている疾患への対応基準がない。
- (4) 医療機関における新型インフルエンザ発生時の院内感染対策の現況が十分把握されていない
- (5) 医療機関における易感染宿主の感染症の診断には難渋することが多い。
- (6) 新型インフルエンザや各種薬剤耐性菌の脅威に対して感染症危機管理システムの構築が切望されているものの、いまだモデルとなる地域危機管理システムの構築がなされていない。
- (7) 小児専門医療施設における医療関連感染予防が困難である。
- (8) 欧米において問題となっているクロストリジウム・ディフシル菌株に関して、日本の医療機関においては明らかではなく、高病原性菌 ribotype 027 株の迅速・簡便に同定する方法もない。
- (9) 中小規模の医療施設におけるサーベイランス実践が困難である。
- (10) 未知の感染症発生時における感染管理看護師によるリスクコミュニケーションの実態が不明。
- (11) 東日本大震災への対応：研究班として被災地における対応が急務である。

## II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 中小規模医療施設の感染防止対策活動および感染症に関する地域連携の実態を明らかにする。
- (2) エビデンスに基づいた「消毒と滅菌のガイドライン」を発行し、感染制御に貢献する。
- (3) 2009年の新型インフルエンザパンデミック時の医療機関における感染対策を把握することを目的とし、その結果を今後の新型インフルエンザ発生時の感染対策立案に役立てる。
- (4) 入院患者の重症真菌症の背景を解析し、今後の院内感染対策（特に真菌感染症）に役立てる。
- (5) 宮城県において、感染症危機管理地域ネットワークモデルの構築を試みる。想定される甚大な災害時を含め、感染症危機管理システムの充実に貢献する。
- (6) 小児の特殊性を考えた、より有効で、実施しやすい医療関連感染予防のための対策を検討する。小児専門医療施設における医療関連感染を減少させ、患児の予後、死亡率の改善に貢献する。
- (7) 医療機関でのクロストリジウム・ディフシル流行株を同定し、迅速同定法を開発する。
- (8) 中小規模医療施設でできるサーベイランス手法を開発・普及する。

- (9) 被災地におけるリスクアセスメント、アウトブレイク対応、啓発活動について、感染症対策の地域連携が行われ、より効果的な医療の復興に寄与することができる。

### Ⅲ. 3年間の研究成果

・研究代表者(切替照雄)

- (1) 中小規模医療施設の院内感染防止対策活動及び地域連携に関する調査をした。
- (2) 高度多剤耐性緑膿菌の簡便迅速キット(イムノクロマト法)を開発した。
- (3) 多剤耐性菌による院内感染事例解析から医療現場の感染対策手順を公表した。

・研究分担者(大久保憲)

- (1) 新版「消毒と滅菌のガイドライン」を発行した。
- (2) 感染制御に関する厚労省医政局通知の遵守状況を調査した。

・研究分担者(賀来満夫)

- (1) 東北感染制御ネットワークを通して、地域全体の情報の共有化、人材育成に貢献した。
- (2) 震災当初から中長期においても継続的な被災地の医療機関に対する感染症対策支援および、二次避難場所・仮設住宅や支援者に対する感染症対策支援を行った。

・研究分担者(川名明彦)

- (1) インフルエンザパンデミックの初期には厳密な感染対策を実施し、ウイルスの病原体等が明らかになるにつれて適宜現実的な対策に変更することがわかった。
- (2) カンジダ敗血症のリスク因子を明らかにした。

・研究分担者(斉藤昭彦)

- (1) 小児専門医療施設における医療関連感染防止のための対策を立案・提言した。
- (2) 小児専門医療施設内における水痘暴露時のリスク低減のための病床管理に関して調査した。
- (3) 新型インフルエンザ感染症パンデミック期における小児医療施設での対応に関して調査した。

・研究分担者(加藤はる)

- (1) 医療施設において無作為に選ばれたクロストリジウム・ディフシル感染症例 64 症例から分離された菌株において、3 タイプの優勢株が 75%を占めていた。
- (2) 高病原性クロストリジウム・ディフシル ribotype 027 株を簡便に同定する方法を確立した。

・研究分担者(西岡みどり)

- (1) 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)2009年7月10日改訂4版」の手法(手指衛生、MRSA)を7施設で検証した結果を基に手順書を改訂した。
- (2) 新型インフルエンザにおけるリスクコミュニケーション推進策を提案した。
- (3) 「避難所における感染対策マニュアル2011年3月24日版」を作成公開するとともに、震災後の避難所で感染防止に使用された物品に関するマニュアルを改訂した。

(4) **Ⅳ. 今後考えられる新たな課題**

- (1) 薬剤耐性菌の感染対策の手法に関する研究が必要。
- (2) 診療報酬改定により得られた成果が感染制御にどの様に生かされてきたか。
- (3) 感染制御チームの活動や地域のネットワーク構築による医療の質の向上を図ることができたか。
- (4) 感染症危機管理地域ネットワーク構築モデル化と人材育成支援システムの構築。

- (5) 新型インフルエンザ感染対策、被災地の薬剤耐性菌の感染制御に関する基礎的・臨床的研究。
- (6) さらに実行性のある新型インフルエンザ対策がの中で院内感染対策はきわめて重要な部分であり、今回の知見を具体的な行動計画に組み込むことが重要な課題である。
- (7) 院内感染対策において重要な日和見真菌感染症を予防するため、医療の進歩や菌の変化に対応して具体的な感染対策ガイドラインの見直しを行うことが課題である。
- (8) 小児専門医療施設における高病原性インフルエンザ感染症対策。
- (9) クロストリジウム・ディフシルの監視と介入のシステム構築
- (10) 規模の医療施設向けサーベイランス手順書の手指衛生とMRSA以外の種類も施設での検証。

## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 感染症法と連動して、感染制御のための消毒と滅菌の質の向上。
- (2) 診療報酬改定による地域医療システムの改善。
- (3) 感染症危機管理システム構築の推進がなされることで、甚大な災害時を含めた感染制御のレベルアップがなされ、医療の質向上、安心・安全の医療の進展に寄与。
- (4) 甚大な災害時を含め、地域における行政機関と医療機関とのさらなる連携・協力、情報リテラシーの充実。
- (5) 日和見真菌症を予防するための効率良い方法の開発
- (6) 地域支援ネットワーク構築に向けて、その在り方を具体的に提示。
- (7) 感染症危機管理システム構築の推進で、安心・安全の医療のいっそうの進展。
- (8) 日本の医療現場では見過ごされることの多いクロストリジウム・ディフシル感染症の対策。
- (9) 研究代表者と院内感染中央会議の構成員（大久保、賀来）は厚労省の院内感染中央会議の構成員であり、分担研究者（川名）は内閣府新型インフルエンザ対策有識者会議の委員であるため、医療現場の問題点はただちに建設的な施策への提言として活用できる。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)(主要なものだけを記す)

- (1) 院内感染防止手順第3版：切替照雄、川名明彦、河野文夫、西岡みどり、浅沼智恵、吉倉廣  
2014年4月15日
- (2) 消毒と滅菌のガイドライン：大久保憲、小林寛伊、尾家重治。 2011年2月18日
- (3) 避難所向けの感染予防のための8ヶ条（他8：避難所感染管理に関する情報発信）2011年3月18日 <http://www.tohoku-icnet.ac/shinsai/images/pdf/yobou8.pdf>
- (4) Kanamori H, Kunishima H, Tokuda K, Kaku M. Infection control campaign at evacuation centers in Miyagi prefecture after the Great East Japan Earthquake. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 32(8):824-6.
- (5) 避難所における感染対策マニュアル 2011年3月24日版  
<http://www.ncn.ac.jp/img/kansentaisakumannual.pdf>
- (6) Shoji K, Saitoh A. Bacteremia Associated with Intravascular Catheter Colonized *Staphylococcus aureus* in Children. *J Hosp Infect* 2011;78:65-6.
- (7) Kato, H. & Arakawa, Y. (2011). The use of loop-mediated isothermal amplification method for identification of PCR ribotype 027 *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol*. 60:1126-1130.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

研究班として被災地における避難所・医療現場での感染対策に関する活動を実施すると共に、下記に示す当初の研究計画を推進した。

「全員参加型」院内感染対策の普及および均霑化

全ての医療施設が医療法における院内感染対策に関する基本全ての義務を円滑に行えるようにする

厚生労働省医政局指導課長通知「医療機関における院内感染対策について」に示されている院内感染対策活動の項目に関する実態及び周知

3追加項目の推進

感染制御チームの設置  
多剤耐性菌によるアウトブレイクに備えた医療機関の連携

1

全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発

- ①医療現場で実践可能な手法
- ②中小規模医療施設でできるサーベイランス手法
- ②感染症病棟等の適切な運用方法
- ③感染制御ガイドラインの作成

2

全ての医療施設が実施できる院内感染対策を支援しかつ感染症危機管理も可能な双方向性の地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築

病院

開業医

開業医

病院協会・医師会  
自治体・保健所  
ネットワーク協議会

病院

地域住民  
学校・会社  
消防署など

- ①情報の共有化
- ②アウトブレイク対策支援
- ③研修/人材育成支援
- ④分子疫学を用いた地域アンチバイオグラム監視と伝播リスク評価
- ⑤感染症患者(MRSA等)トレース
- ⑥在宅感染防止相談
- ⑦感染制御に関する調査・研究・情報提供

などを行う

<ネットワーク例>

←→ 常時連携    <----> 必要時連携

## ○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 57 年 岩手医科大学医学部卒業  
 昭和 57 年 岩手医科大学医学部大学院（病理系、細菌学）入学  
 昭和 62 年 4 月 日本学術振興会特別研究員（平成元年 3 月まで）  
 平成元年 4 月 アレキサンダー・フォン・フンボルト財団奨学研究員（ボルステル研究所、ドイツ）  
 平成 3 年 9 月 カンザス大学医学部 博士研究員  
 平成 4 年 10 月 自治医科大学微生物学教室助手、同講師  
 平成 11 年 6 月 国立国際医療センター研究所部長、現在に至る。

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大学院では、岩手医大の川名林治教授に院内感染制御について指導を受ける。その後、新興・再興感染症 研究事業では「院内感染の発症リスクの評価及び効果的な対策システムの開発等に関する研究（平成 11-13 年度）」（主任研究者：吉倉 廣）、「同（平成 14-16 年度）」（主任研究者：倉辻忠俊）「医療機関における感染症伝播に関する研究（平成 19-21 年度）」（主任研究者：宮崎久義、平成 21 年より研究代表者）の分担研究者として院内感染対策に関する研究を実施してきた。

### ・主な研究課題

- (1) 院内感染対策に関する研究：分子疫学と薬剤耐性機序に関する研究
- (2) 薬剤耐性結核の疫学と耐性機序に関する研究
  - ・これまでの研究実績(2005 年以降の英文原著論文)

- 1) Hamada, Y., Watanabe, K., Tada, T., Mezaki, K., Takeuchi, S., Shimizu, T., Kirikae T., Ohmagari, N.: Three cases of IMP-type metallo-β-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* bloodstream infection in Japan. *J Infect Chemother* 193(24):7010, 2012.
- 2) Miyoshi-Akiyama, T., Yamashiro, T., Mai, LQ., Narahara, K., Miyamoto, A., Shinagawa, S., Mori, S., Kitajima, H., Kirikae T.: Discrimination of influenza A subtype by antibodies recognizing host-specific amino acids in the viral nucleoprotein. *Influenza Other Respi Viruses* 6:434-441, 2012.
- 3) Tada, T., Miyoshi-Akiyama, T., Shimada, K., Shimojima, M., Kirikae T.: Novel 6'-N-Aminoglycoside Acetyltransferase, AAC(6)-Iaj, from a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Oct 15. [Epub ahead of print]
- 4) Miyoshi-Akiyamam, T., Takeshita, N., Ohmagari, N., Kirikae T.: Complete genomesquence of *Helicobacter cinaedi* type strain ATCC BAA-847. *J Bacteriol* 194:5692, 2012.
- 5) Miyoshi-Akiyama, T., Watanabe, S., Kirikae T.: Complete genome sequence of *Streptococcus pyogenes* M1 476, isolated from a patient with streptococcal toxic shock syndrome. *J Bacteriol* 4:5466, 2012.
- 6) Miyoshi-Akiyama, T., Matsumura, K., Iwai, H., Funatogawa, K., Kirikae, T.: Complete annotated genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* Erdman. *J Bacteriol* 194:2770, 2012.
- 7) Fukushi, M., Yoshinaka, Y., Matsuoka, Y., Hatakeyama, S., Ishizaka, Y., Kirikae T., Sasazuki, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Monitoring S protein maturation in the endoplasmic reticulum by calnexin is important for the infectivity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *J Virol* 86:11745-11753, 2012.
- 8) Kitao, T., Tada, T., Tanaka, M., Narahara, K., Shimojima, M., Shimada, K., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T.: Emergence of a novel multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain producing IMP-type metallo-β-lactamases and AAC(6)-Iae in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 39:518-521, 2012.
- 9) Miyoshi-Akiyama, T., Akasaka, Y., Oogane, T., Kondo, Y., Matsushita, T., Funatogawa, K., Kirikae T.: Development and evaluation of a line probe assay for rapid typing of Influenza viruses and detection of the H274Y mutation. *J Virol Methods* 185: 276-280, 2012.
- 10) Okumura, K., Shimomura, Y., Yamagata Murayama, S., Yagi, J., Ubukata, K., Kirikae T., Miyoshi-Akiyama, T.: Evolutionary path of streptococcal and staphylococcal superantigens. *BMC Genomics* 13: 404, 2012.
- 11) Miyoshi-Akiyama T, Kuwahara T, Tada T, Kitao T, Kirikae T: Complete Genome Sequence of Highly Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM2.S1, a Representative Strain of a Cluster Endemic to Japan. *J Bacteriol* 193(24):7010, 2011.
- 12) Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Tanaka, M., Narahara, K., Shimojima, M., Kirikae T.: Development of an immunochromatographic assay for diagnosing the production of IMP-type metallo-β-lactamases that mediate carbapenem resistance in *Pseudomonas*. *J Microbiol Methods* 87(3): 330-337, 2011.
- 13) Ando, H., Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kato, S., Mori, T., Kirikae T.: Down-regulation of *katG* expression is associated with isoniazid

- resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Mol Microbiol** 79(6): 1615-1628, 2011.
- 14) Miyoshi-Akiyama, T., Ishida, I., Fukushi, M., Yamaguchi, K., Matsuoka, Y., Ishihara, T., Tsukahara, M., Hatakeyama, S., Itoh, N., Morisawa, A., Yoshinaka, Y., Yamamoto, N., Lianfengm, Z., Chuan, Q., Kirikae T., Sasazuki, T.: Fully human monoclonal antibody directed to proteolytic cleavage site in SARS coronavirus S protein neutralizes the virus in a Rhesus macaque SARS model. **J Infect. Dis** 203(11): 1574-1581, 2011.
  - 15) Kawachi, S., Matsushita, T., Sato, T., Nunoi, H., Noguchi, H., Ota, S., Kanemoto, N., Nakatani, K., Nishiguchi, T., Yuge, A., Imamura, H., Kitajima, H., Narahara, K., Suzuki, K., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T.: Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus. **J Clin Virol** 51(1) 68-72, 2011.
  - 16) Okumura, K., Arai, R., Okura, M., Kirikae T., Takamatsu, D., Osaki, M., Miyoshi-Akiyama, T.: Complete genome sequence of *Melissococcus plutonius* ATCC 35311. **J Bacteriol** 193(15): 4029-4030, 2011.
  - 17) Tada, T., Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T.: Genome sequence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* NCGM1179. **J Bacteriol** 193(22): 6397, 2011.
  - 18) Miyoshi-Akiyama, T., Matsumura, K., Kobayashi, N., Maeda, S., Kirikae T.: Genome sequence of clinical isolate *Mycobacterium tuberculosis* NCGM2209. **J Bacteriol** 93(23): 6792, 2011.
  - 19) Fukushi, M., Ito, T., Oka, T., Kitazawa, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T., Yamashita, M., Kudo, K.: Serial histopathological examination of the lungs of mice infected with Influenza A virus PR8 strain. **PLoS One** 6(6): e21207, 2011.
  - 20) Ando, H., Mitarai, S., Kondo, Y., Suetake, T., Kato, S., Mori, T., Kirikae T.: Evaluation of a line probe assay for rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **J Med Microbiol** 60(2): 184-188, 2011.
  - 21) Shimomura, Y., Okumura, K., Murayama, S.Y., Yagi, J., Ubukata, K., Kirikae T., Miyoshi-Akiyama, T.: Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. equisimilis strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). **BMC Genomics** 12: 17, 2011.
  - 22) Hanaki, K., Sekiguchi, J., Shimada, K., Sato, A., Watari, H., Kojima, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T.: Loop-mediated isothermal amplification assays for identification of antiseptic- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J Microbiological Methods** 84(2): 251-254 2011.
  - 23) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Sekiguchi J, Kato S, Mori T, Kirikae T.: Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japan. **Clin Microbiol Infect** 54:1793-1799, 2010
  - 24) Miyoshi-Akiyama T, Narahara K, Mori S, Kitajima H, Kase T, Morikawa S, Kirikae T.: Development of an immunochromatographic assay specifically detecting pandemic H1N1 (2009) influenza virus. **J Clin Microbiol** 48:703-708, 2010
  - 25) Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T, Kirikae T.: Identification of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob Agents and Chemother** 54:1793-1799, 2010
  - 26) Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Tanaka M, Narahara K, Saito N, Kirikae T.: Development of an immunochromatographic assay for the rapid detection of AAC(6')-Iae-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **J Antimicrob Chemother** 65:1382-1386, 2010
  - 27) Goto, M., Shimada, K., Sato, A., Takahashi, E., Fukasawa, T., Takahashi, T., Ohka, S., Taniguchi, T., Honda, E., Nomoto, A., Ogura, A., Kirikae T., Hanaki, K.: Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* in mouse feces by colorimetric loop-mediated isothermal amplification. **J Microbiol Methods** 81:247-252, 2010
  - 28) 宮崎久義、切替照雄：医療施設における感染制御の組織化の現状。日本医事新報4440：85-88，2009
  - 29) Kitao, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae T.: AAC(6')-Iaf, a novel aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. **Antimicrob Agents Chemother.** 6:2327-2334. 2009.
  - 30) Miyoshi-Akiyama, T., Zhao, J., Uchiyama, T., Yagi, J., Kirikae T.: Positive correlation between low adhesion of group A *Streptococcus* to mammalian cells and virulence in a mouse model. **FEMS Microbiol Lett.** 293:107-114, 2009.
  - 31) Patrick, M.S., Oda, H., Hayakawa, K., Sato, Y., Eshima, K., Kirikae T., Iemura, S., Shirai, M., Abe, T., Natsume, T., Sasazuki, T., Suzuki, H.: Gasp, a Grb2-associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 106: 16345-16350. 2009.
  - 32) Kirikae T., Mizuguchi, Y., Arakawa, Y.: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. **J. Antimicrob. Chemother.** 61: 612- 615. 2008.
  - 33) Sekiguchi, J., Morita, K., Kitao, T., Watanabe, N., Okazaki, M., Miyoshi-Akiyama, T., Kanamori, M., Kirikae T.: KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo- $\beta$ -lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. **Antimicrob Agents Chemother.** 52:4194-4197, 2008.
  - 34) Xu, H., Sullivan, T.J., Sekiguchi, J., Kirikae T., Ojima, I., Stratton, C.F., Mao, W., Rock, F.L., Alley, M.R., Johnson, F., Walker, S.G., Tonge, P.J.: Mechanism and inhibition of saFabI, the enoyl reductase from *Staphylococcus aureus*. **Biochemistry** 47: 4228-4236, 2008.
  - 35) Kanoh, K., Adachi, K., Matsuda, S., Shizuri, Y., Yasumoto, K., Kusumi, T., Okumura, K., Kirikae T.: New Sulfoalkylresorcinol from Marine-derived Fungus, *Zygosporium* sp. KNC52. **J. Antibiotics** 61: 192-194, 2008.
  - 36) Nishiyama, A., Wakasugi, N., Kirikae T., Quy, T., Ha, le D., Ban, V.V., Long, H.T., Keicho, N., Sasazuki, T., Kuratsuji, T.: Risk factors for SARS infection within hospitals in Hanoi, Vietnam. **Jpn. J. Infect. Dis.** 61: 388-390, 2008.
  - 37) Hatakeyama, S., Matsuoka, Y., Ueshiba, H., Komatsu, N., Itoh, K., Shichijo, S., Kanai, T., Fukushi, M., Ishida, I., Kirikae T., Sasazuki, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Dissection and identification of regions required to form pseudoparticles by the interaction between the nucleocapsid



- (N) and membrane (M) proteins of SARS coronavirus. *Virology* 380: 99-108, 2008.
- 38) Sekiguchi, J., Asagi, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kasai, A., Mizuguchi, Y., Araake, M., Fujino, T., Kikuchi, H., Sasaki, S., Watarai, H., Kojima, T., Miki, H., Kanemitsu, K., Kunishima, H., Kikuchi, Y., Kaku, M., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Outbreaks of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in community hospitals in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 45: 979-989, 2007.
- 39) Sekiguchi, J., Miyoshi-Akiyama, T., Augustynowicz-Kopeć, E., Zwolska, Z., Kirikae, F., Toyota, E., Kobayashi, I., Morita, K., Kudo, K., Kato, S., Kuratsuji, T., Mori, T., Kirikae, T.: Detection of multi-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 45: 179-192, 2007.
- 40) Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Kaseya, R., Fukada, Y., Akimaru, M., Aoyama, K., Okuno, T., Tamura, T., Kirikae, T., Kirikae, F., Eiraku, N., Morioka, H., Fujimoto, Y., Fukase, K., Takashige, K., Moriya, Y., Kusumoto, S., Suda, Y.: Evidence of immunostimulating lipoprotein co-existing in natural lipoteichoic acid fraction. *Infect. Immun.* 75:1926-1932, 2007.
- 41) Zhao, J., Hayashi, T., Saarinen, S., Papageorgiou, A.C., Kato, H., Imanishi, K., Kirikae, T., Abe, R., Uchiyama, T., Miyoshi-Akiyama, T.: Cloning, expression and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin-G from *Streptococcus dysgalactiae*. *Infect. Immun.* 75: 1721-1729, 2007.
- 42) Huang, Q., Tonge, P.J., Slayden, R.A., Kirikae, T., Ojima, I.: FtsZ: a novel target for Tuberculosis drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 7: 527-543, 2007.
- 43) Iwai, H., Kim, M., Yoshikawa, Y., Ashida, H., Ogawa, M., Fujita, Y., Muller, D., Kirikae, T., Jackson, P.K., Kotani, S., Sasakawa, C.: A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell* 130(4) 611-623, 2007.
- 44) Sekiguchi, J., Nakamura, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kirikae, F., Kobayashi, I., Augustynowicz-Kopeć, E., Zwolska, Z., Morita, K., Suetake, T., Yoshida, H., Kato, S., Mori, T., Kirikae, T.: Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of *pncA* mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *J Clin Microbiol* 45:2802-2807, 2007.
- 45) Sekiguchi, J., Teruya, K., Horii, K., Kuroda, E., Konosaki, H., Mizuguchi, Y., Araake, M., Kawana, A., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Miyazaki, H., Kirikae, T.: Molecular epidemiology of outbreaks and containment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Tokyo hospital. *J. Infect. Chemother.* 13:418-422, 2007.
- 46) Obata, S., Zwolska, Z., Toyota, E., Kudo, K., Nakamura, A., Sawai, T., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Association of *rpoB* mutations with rifampicin resistance in *Mycobacterium avium*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 27(1): 32-39, 2006.
- 47) Huang, Q., Kirikae, F., Kirikae, T., Pepe, A., Amin, A., Respicio, L., Slayden, R.A., Tonge, P.J., Ojima, I.: Targeting FtsZ for antituberculosis drug discovery: noncytotoxic taxanes as novel antituberculosis agents. *J. Med Chem.* 49: 463-466, 2006.
- 48) Toyooka, K., Liu, F., Ishii, M., Saito, S., Kirikae, T., Asano, Y., Shinomiya, H.: Generation and characterization of monoclonal antibodies that specifically recognize p65/L-Plastin isoform but not T-Plastin isoform. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70: 1402-1407, 2006
- 49) Hashimoto, M., Tawaratsumida, K., Kariya, H., Kiyohara, A., Suda, Y., Kirikae, F., Kirikae, T., Gotz, F.: Not lipoteichoic acid but lipoproteins appear to be the dominant immunobiologically active compounds in *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* 177: 3162-3169, 2006.
- 50) Sekiguchi, J., Fujino, T., Araake, M., Toyota, E., Kudo, K., Saruta, K., Yoshikura, H., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Emergence of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tuberculosis wards. *J. Infect. Chemother.* 12: 47-50, 2006.
- 51) Kawana, A., Teruya, K., Kirikae, T., Sekiguchi, J., Kato, E., Kuroda, E., Horii, K., Saito, S., Ohara, H., Kuratsuji, Y., 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.* 59:377-379, 2006.
- 52) Itoyama, S., Keicho, N., Hijikata, M., Quy, T., Phi, N.-C., Long H.T., Ha, Le D., Ban, V.-V., Matsushita, I., Yanai, H., Kirikae, F., Kirikae, T., Kuratsuji, T., Sasazuki, T.: Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphism of angiotensin-converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population. *Am. J. Med. Genet. A.* 136: 52-57, 2005.
- 53) Hamano, E., Hijikata, M., Itoyama, S., Quy, T., Phi, N.-C., Long, T.-H., Ha, le-D., Ban, V.-V., Matsushita, I., Yanai, H., Kirikae, F., Kirikae, T., Kuratsuji, T., Sasazuki, T., Keicho, N.: Polymorphisms of interferon-inducible genes OAS-1 and MxA associated with SARS in the Vietnamese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329: 1234-1239, 2005.
- 54) Sekiguchi, J., Asagi, T., Miyoshi-Akiyama, T., Fujino, T., Kobayashi, I., Morita, K., Kikuchi, Y., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Characterization of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain caused an outbreak in a neurosurgery ward and its integron-located *aac(6)-Iae* gene cassette encoding a new aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3734-3742, 2005.
- 55) Sekiguchi, J., Tharavichitkul, P., Miyoshi-Akiyama, T., Chupia, V., Fujino, T., Araake, M., Irie, A., Morita, K., Kuratsuji, Kirikae, T.: Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM.S2 (IMCJ1454). *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3948-3951, 2005.
- 56) Kawana, A., Teruya, K., Hama, T., Kuroda, E., Sekiguchi, J., Kirikae, T., Naka, G., Kimura, S., Kuratsuji, T., Ohara, H., Kudo, K.: Trial surveillance of cases with acute respiratory symptoms at IMCJ hospital. *Jpn. J. Infect. Dis.* 58: 241-243, 2005.
- 57) Xiao, W., Hsu, Y-P., Ishizaka, A., Kirikae, T., Moss, R.B.: Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD and asthma inflammation. *Chest.* 128:2316-2326, 2005.
- 58) Otsuka, Y., Fujino, T., Mori, N., Sekiguchi, J., Toyota, E., Saruta, K., Kikuchi, Y., Sasaki, Y., Ajisawa, A., Otsuka, Y., Nagai, H., Takahara, M., Saka, H., Shirasaka, T., Yamashita, Y., Kiyosuke, M., Koga, H., Oka, S., Kimura, S., Mori, T., Kuratsuji, T., Kirikae, T.: Survey of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive patients with mycobacterial infection in Japan. *J. Infect.* 51: 364-374, 2005.
- 59) Nishimura, H., Kuratsuji, T., Quy, T., Phi, N.C., Ban, V.V., Ha, L.D., Long, H.T., Yanai, H., Keicho, N., Kirikae, T., Sasazuki, T., Anderson, R.M.: Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 73: 17-25, 2005.



- 60) van Klink, J.B., Larson, L., Perry, N.B., Weavers, R.T., Cook, G.M., Bremer, P.J., Mackenzie, A.D., Kirikae, T.: Triketones active against antibiotic-resistant bacteria: synthesis, structure-activity relationships, and mode of action. *Bioorg. Med. Chem.* 13: 6651-6662, 2005.
- 61) Toyooka, K., Takai, S., Kirikae, T.: *Rhodococcus equi* can survive a phagolysosomal environment in macrophages by suppressing acidification of the phagolysosome. *J. Med. Microbiol.* 54: 1007-1015, 2005.

・ 平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応募状況

研究課題名 (公募番号) : 医療機関における感染制御に関する研究 (25180401)

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24年1月24日、国立感染症研究所

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

### 新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

(H22 - 新興 - 一般 - 003)

主任研究者  
 切替 照雄

### 新型インフルエンザを含む院内の感染制御の向上 「全員参加型」院内感染対策の普及および均質化

研究班として被災地における避難所・医療現場での感染対策に関する活動を実施すると共に、下記に示す当初の研究計画を推進した。

全ての医療施設が医療法における院内感染対策に関する  
 全ての基本義務を円滑に行えるようにする  
 厚生労働省医政局指導員通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止  
 について」に示されている院内感染対策活動の項目のアップデート

3 院内感染防止に関する  
 留意事項を再検討

感染症発生報告と  
 院内感染対策の推進を  
 目的とした改善

職員研修 委員会設置

サーベイランスの実施と  
 アウトブレイクの察知  
 ・環境検査  
 ・感染経路調査  
 ・環境検査実施  
 ・感染経路調査  
 ・環境検査実施  
 ・感染経路調査  
 ・環境検査実施

7 全職員参加の院内感染対策に  
 必要な手法の開発  
 ①医療現場で実施可能な手法  
 ②中小規模医療施設でできる  
 サーベイランス手法  
 ③感染制御手順の改訂  
 ④ Clostridium difficile感染対策  
 医療現場研究グループ

2 全ての医療施設が実施できる  
 院内感染対策を支援し  
 かつ感染症危機管理も可能な  
 双方向性の情報発信型の  
 地域感染症(危機)管理ネット  
 ワークモデルの構築  
 宮城県医療機関

1. 医療現場で実施可能な全職員参加の院内感染対策に必要な手法の開発
2. 地域医療機関の間で感染症対策の情報を共有化できる地域感染症(危機)管理ネットワークモデルの構築
3. 平成17年に通達された厚生労働省医政局指導員通知「医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」に示されている院内感染防止に関する留意事項を再検討し、必要なら改訂案を作成する。

平成23年「医療機関等における院内感染対策について」を周知し、実態を明らかにする。

### 高度多剤耐性緑膿菌の新興・変貌・現場対応(切替)

284 isolates in 13 hospitals in Miyagi prefecture  
 (October 2003 to September 2004)

70 isolates Non-MDR strains  
 214 isolates MDR strains

Novel aminoglycoside acetyltransferase AAC(6)-lae in NCGM2.S1 strain

Sekiguchi J, et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49:3734-3742, 2005  
 Sekiguchi J, et al.: *J. Clin. Microbiol.* 45: 179-192, 2007  
 Kirikae T, et al.: *J. Antimicrob. Chemother.* 61:612-615, 2008  
 Kitao T, et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 6:2327-2334, 2009  
 Miyoshi-Akiyama T, et al.: *J. Bacteriol.*, 193:7010, 2011  
 Tada T, et al.: *J. Bacteriol.*, 193:6397, 2011  
 Tada T, et al.: *J. Microbiol. Methods.* 91:114-116, 2012  
 Kitao T, et al.: *Int. J. Antimicrob. Agents.* 39:518-521, 2012  
 Tada T, et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 57:96-100, 2013

### Aminoglycoside-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated in Japan produces aminoglycoside modification enzymes

Aminoglycoside acetyltransferases in multidrug-resistant P. aeruginosa (378 isolates, 2009~2011)

AAC(6')-lae	-lb	-A1	-A4	-A7	-31	-laf	-laj	-
231	62	12	4	25	20	1	1	23

AMK<64

AAC(6')-lae, -laf, -laj, -lb in E. coli (DH5α)

Aminoglycoside acetyltransferases	MIC(ug/ml)		
	AMK	GM	ABK
-	0.5	0.25	0.5
AAC(6')-lae	8	0.25	0.5
AAC(6')-laf	16	0.5	1
AAC(6')-laj	16	0.25	4
AAC(6')-lb	4	0.25	ND

### 分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀来満夫

すべての医療施設が実施できる院内感染対策を支援し、かつ感染症危機管理も可能な双方向性の情報発信型の地域感染症(危機)管理ネットワークの構築

#### 【東北地域における感染症危機管理ネットワーク体制の構築】

① 情報の共有化

● 感染対策フォーラムの共同開催 (毎年約1,000名参加)

医師・看護師・薬剤師・検査技師、行政保健担当者、マスコミ、一般市民すべてが参加

【フォーラム内容】

- ・新型インフルエンザシンポジウム
- ・アウトブレイク対応セミナー
- ・薬剤耐性菌制御ワークショップ
- ・ベストプラクティスシンポジウム
- ・微生物観察・手洗い体験実践コーナー

● Website・ホームページの活用  
<http://www.icnet.ac.jp>

【各種感染対策情報の共有】

- ・パワーポイント資料
- ・DVD形式(新型インフルエンザ・アウトブレイク対応)
- ・各種マニュアル・ガイドライン
- ・各種講演会、フォーラムのお知らせ

② 感染症対策の連携・協力

● ガイドライン・ポスターの作成と共同利用

- ・共同で作成し、共通利用
- ・抗菌薬ガイドライン
- ・消毒薬ガイドライン
- ・介護・高齢者施設感染防止マニュアル
- ・ベストプラクティスマニュアル
- ・手洗い関連ポスター
- ・環境チェックポスター

● 共同サーベイランスの実施

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

- ・施設ごとのサーベイランスデータの作成と情報交換
- ・病原体サーベイランスの実施
- ・アンチバイオグラムの作成

### 分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀来満夫

#### 【ネットワークを活用した震災時における感染症危機管理】

1. 地域支援の実際: 情報の共有化・提供

① 感染対策情報の共有化(初期対応)

避難所でのポスターによる情報提供

Kanamori H, Kaku M, et al  
*Infection Control and Hospital Epidemiology* 32: 824-826, 2011

Infection Control Campaign at Evacuation Centers in Miyagi Prefecture after the Great East Japan Earthquake

② 避難所のリスクアセスメントの実施


342か所の避難所のリスクアセスメントの実施と感染対策マニュアルの作成

避難所リスクアセスメントと改善支援

- ① 居住区域
- ② 体調管理
- ③ 食品管理
- ④ 自治管理
- ⑤ 手衛生の状況
- ⑥ 消毒薬の使用法
- ⑦ トイレなどの環境整備


### 分担研究「地域感染症(危機)管理ネットワークの構築」

分担研究者: 東北大学大学院医学系研究科 賀来満夫  
 ③各種マニュアル・ポスターの作成と配布・ホームページ掲載



#### 2. 地域支援の実際: アウトブレイク対応支援

気仙沼・名取市の避難所でのインフルエンザアウトブレイク事例への対応



**複合的な感染対策の実践**

- ・手指衛生・咳エチケットなどの感染予防対策の徹底
- ・飛沫感染対策の徹底
- ・抗インフルエンザ薬の予防投与

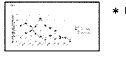
**Post-Tsunami Outbreaks of Influenza in Evacuation Centers in Miyagi Prefecture, Japan**

Masamitsu Hatake, Shiro Ueda, Kazuki Takami, Hiroyuki Kashiwagi, Kazumi Arai, Hisayasu Naito, Noriaki Ishizaki, Tomoyuki Aoyagi, Masahito Yamada, Shiro Shimizu, Naoyuki Kawanishi, Yukihiro Goto, Mitsu Kiyosue, Yaeji Hirakawa, and Mitsuo Kaku\*

*Clin Infect Dis* 09(12):e50-e7  
 first published online October 6, 2011

#### 3. 震災時における感染症疾患の疫学解析

震災時の大病院搬送入院患者における感染症疾患の疫学的特徴の解析



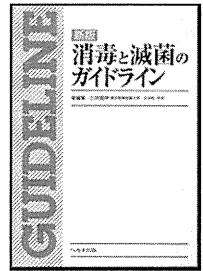
\* 呼吸器感染症が67%を占める  
 談話性肺炎を含む高齢者の肺炎  
 肺炎球菌が原因菌であることが多い  
 レンタネラ肺炎症例・破傷風症例

CHESST 2012 Aug 13. doi: 10.1378/chest.11-3298.

### 新版: 消毒と滅菌のガイドライン(第1版、第1刷)(大久保)

「院内感染防止に関する留意事項の検討」の一部として作成した。

これまでのガイドラインを全面的に改訂し、新たに結核、新型インフルエンザ(鳥インフルエンザを含む)、ノロウイルス、クロストリジウム・ディフィシル、クロイツフェルト・ヤコブ病プリオン、および新しく感染症法に加えられた「薬剤耐性アシネバクター感染症」と「チングニア熱」を加えて発行した



執筆・編集  
 大久保 憲 (東京医歯薬保健大学)  
 小林 寛伊 (東京医歯薬保健大学)  
 尾家 重治 (山口大学)  
 ■A4判・本文184ページ  
 ISBN 978-4-89269-698-5  
 平成23年2月18日発行

院内感染防止に関する留意事項の検討  
 調査期間: 平成24年11月7日~11月30日

これらの結果より、感染管理認定看護師の68%が専従で勤務しており、79.4%の医療機関で、週一回以上の頻度でICT病棟ラウンドが実施されている状況が明らかとなった

### 小児における新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究(齋藤)

- 全国の小児専門医療施設における2009pdmA/H1N1インフルエンザ感染対策のまとめ
  - 感染者が学童に多かったため、その感染対策に追われた
  - 感染対策を専従で行うスタッフ、高病原性インフルエンザ対応を考えた陰圧個室数の絶対的不足が明確となった
  - 菅原美絵 第21回日本小児看護学会・学術集会2011.7.23-24埼玉
  - 菅原美絵 第27回日本環境感染学会総会.2012.2.3-4.福岡
- 小児専門医療施設内における水痘暴露時のリスク低減のための病床管理に向けての調査
  - 国立成育医療研究センターにおける水痘暴露のシミュレーションにより、実際の病棟再編成を実施
  - 宮入烈、他 第27回日本環境感染学会総会.2012.2.3-4.福岡

### ①インフルエンザ(H1N1)2009インフルエンザ流行期間中の施設内感染対策と重症例への対応に関する調査(川名)

- 目的
  - インフルエンザ(H1N1)2009流行中の各医療機関における感染対策を検討する<sup>1)</sup>。
  - 同時期のインフルエンザ肺炎の病態について検証する<sup>2)</sup>。
- 方法
  - 各医療機関へのアンケート方式による調査
- 結果
  - バンデミックに際し、ほとんどの施設で対策部署の設置などの強化対策がとられた。
  - バンデミック初期には厳しい感染対策を採用し、情報の蓄積に合わせて次第にその内容を緩和した施設が多かった。
  - ほとんどの施設がマスク等感染対策用器材の備蓄を独自に行っていた。
  - 肺炎合併例にはほとんど抗インフルエンザウイルス薬が投与されていた。
- 考察
  - 新型インフルエンザの出現当初は厳しい感染対策を採用し、情報の蓄積に合わせて次第にその内容を緩和するという対応は現実的かつ賢明なものと思われる。
  - 各施設が独自に感染対策用器材の備蓄を行っており、この分野への行政的な支援が必要と考えられる。
  - 重症化予測因子、適切な治療等につき今後の検証が必要である。

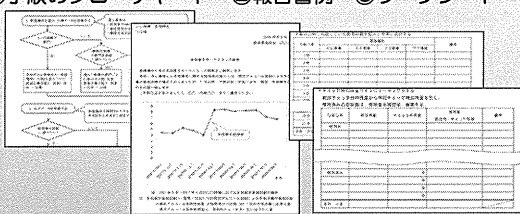
1. 齋藤 隆二, 切替 雅哉, 川名 明彦. インフルエンザ(H1N1)2009流行期間中の施設内感染対策. 環境疫学雑誌27: 44-50, 2012  
 2. Y.Fujikura, S.Kawano, M.Shimoda, Y.Kozaki, Y.Hara, K.Miura, T.Maeda, M.Shinkai, S.Kawano, Influenza Pneumonia Among Adult Patients In Japan: A Large-Scale Investigation. ATS-2011 International Conference. Denver, U.S.A. May13-18, 2011

### ② 医療施設内における易感染宿主の感染症とその対策

研究分担者 西岡みどり

### 1. 中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(2010年に厚労省医政局指導課事務連絡で自治体配布)

①手順のフローチャート ②報告書例 ③ワークシート



- 手順書を多施設で検証  
 7施設NICUで手指衛生遵守率、擦式アルコール使用量  
 新規MRSA検出率を前向き調査しを検証
- 災害時における症候群サーベイランスを追加

避難所における感染対策マニュアル2011年3月24日版

### Clostridium difficile感染症に関する研究-1(加藤)

1. 優勢株 (日本の9医療機関におけるC. difficile感染症例64症例から分離された64株について解析)

1. PCR ribotype smz, 002, および、tr株が75%を占め、本3タイプが優勢であった
2. 欧米で注目されているPCR ribotype 027 (BI/NAP1/027)株は散発例1例より分離された

PCR ribotype	A'B'CDT <sup>+</sup>					A'B'CDT <sup>-</sup>			A''B'CDT <sup>+</sup>			No. of isolates tested	
	smz	001	okz	002	014 Others	tr†	g011	027	019				
stx4 ST*	smz-01	smz-02	gr-01	gr-02	yok-01 yok-02	hr-01 (5 types)	fr-01	fr-07	fr-08	fr-11	js2-01	gck-01	cr-03
医療機関	A	B	C	D	E	F	G	H	I				
	4**	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
No. of total isolates	22	1	1	1	12	1	6	5	9	1	1	1	1

\*stx4 ST, stx4 sequence types; \*\*number of isolates.

2. LAMP法による欧米流行株PCR ribotype 027の同定法の開発と評価を行った。

### 施設内での薬剤耐性菌サーベイランスの実施

- 検出件数等の状況把握・監視が可能
- 感染症の防止措置対策の貴重な情報
- 早期の感染制御策に対応できる



早期の事態收拾につながる

今後、地域医療施設と密接な連携を行う事により国内の医療のみならず、  
公衆衛生に貢献する事が可能となる協力体制の検討が必要である

1) Yoichi Hiraki, Mari Masaki, Keigo Shibayama, Mayumi Yoshida, Yoko Masuda, Yasuhiro Tsuji, Hidetoshi Kamamura, Yoshihisa Kambe, Kazuoka Takaki, Fumio Kawano. Isolation of clinically related cathartem-resistant and susceptible *Acinetobacter baumannii* strains from a single patient. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (submitted)

2) Hiraki Y, Hiraki M, Masumi M, Tsuji Y, Kawano F, Kamamura H, Kambe Y. Prediction accuracy of genomic VCM concentrations determined by pulsed-field gel electrophoresis analysis. *The Japanese Journal of Therapeutic Drug Monitoring*. Vol 28, p.66-66 (2011)

3) 河野文夫、平田美智子、花田聖典、三島伸博、河野文夫、荒瀬久美、薬剤耐性菌感染症の診断に及ぼす要因の検討。日本感染症学会雑誌。Vol 85 p.488-492 (2011)

4) VCM の AUC/MIC を用いた AMRISA 臨床試験についての検証。河野文夫、荒瀬久美。日本感染症学会 (後編) 2012

5) 臨床試験の実施現場への取り組みから一環型感染管理システムを構築して。河野文夫、荒瀬久美。第13回日本医療マネジメント学会(京都)2011

6) インフルエンザアウトブレイクを抑制して。吉田真由美、高田洋子。第13回日本医療マネジメント学会(京都)2011

7) 国立病院機構薬剤耐性菌サーベイランス事業の公開情報を用いた、国立病院機構のサーベイランスの評価。平田美智子、河野文夫。第64回国立病院協会医学大会(福岡) 2010

### 行政施策への貢献の可能性

1. 感染症法と連動して、感染制御のための消毒と滅菌の質の向上
2. 診療報酬改定による地域医療システムの改善
3. 感染症危機管理システム構築の推進がなされることで、甚大な災害時を含めた感染制御のレベルアップがなされ、医療の質向上、安心・安全の医療の進展に寄与
4. 甚大な災害時を含め、地域における行政機関と医療機関とのさらなる連携・協力、情報リテラシーの充実
5. 日和見真菌症を予防するための効率良い方法の開発
6. 地域支援ネットワーク構築に向けて、その在り方を具体的に提示
7. 感染症危機管理システム構築の推進で、安心・安全の医療のいっそうの進展。日本の医療現場では見過ごされることの多いクロストリジウム・ディフィシル感染症の対策

## 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：インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築課題番号：H22-新興-一般-004予定期間：H22年度からH24年度まで研究代表者：石井 健所属研究機関：独立行政法人・医薬基盤研究所所属部局：創薬基盤研究部・アジュバント開発プロジェクト職名：プロジェクトリーダー年次別研究費(交付決定額)：1年目 32,500,000 円 2年目 30,550,000 円3年目 28,380,000 円 計 91,430,000 円**I. 研究の意義**

インフルエンザワクチンの安全性、有効性の向上に科学的根拠を持たせ、下記の5つの課題を解決することによりワクチン開発研究、審査行政に貢献する。

(1)インフルエンザワクチンは作用機序に基づいた有効性、安全性の判断基準となるような理論基盤が非常に脆弱である。

(2)インフルエンザワクチンの作用機序を分子、生体のレベルで解明することは、すなわちワクチンそのものの有効性、安全性の理論基盤になりうる。

(3)注射型と粘膜型ワクチンの有効性、安全性における判断基準の相違を知る必要がある。

(4)ウイルス株間の防御抗原の交差反応性と防御効果の科学的根拠を示す必要がある。

(5)ワクチンの「真」の有用性を示すため、ヒト検体を用いた臨床研究で証明する必要がある。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1)本研究は、多岐にわたるインフルエンザワクチンの種類、投与方法、アジュバントによる免疫原性誘導のメカニズムの相違点や、副反応および副作用と呼ばれる現象の作用機序を解明することにより、より安全で有効性の高いインフルエンザワクチン開発に必須な生物学的、医学的理論基盤を構築することを目的とする。

(2)関連する世界的な先端研究を推進している免疫学、ワクチン学、感染症学、小児科学専門家がマトリックス状に研究を展開するテーマを核として、他の厚労科研関連研究班や異分野の研究者とも積極的交流を図る。その結果、次世代型インフルエンザワクチン開発研究者クラスターが形成され、新たなワクチン研究のブレイクスルーと効率のよいワクチン開発が期待される。

(3)本研究で得られた知見や知識を、定例の報告だけでなく、公開討論やワークショップなどを科学者、一般向けに開催して議論を深めるとともに啓蒙を図る。その結果として国民に対し、インフルエンザワクチンによる国の感染対策を「基礎と臨床のエビデンス」に基づいた理論基盤に基づいて提供することが可能になると期待される。

**III. 3年間の研究成果**

・研究代表者(石井 健)

(1)各種インフルエンザワクチンの免疫学的機序を生体レベルで証明し、ヒトでの現象との関連性を示した (Koyama S et al *Science Translational Medicine* 2010 など, 図1参照)。

(2)インフルエンザワクチンにて最も汎用されているアラムアジュバントの作用機序の一端を解明した (Marichal T et al. *Nature Medicine* 2011, Kuroda E et al, *Immunity* 2011)

(3)本研究内容の「議論を深め」、「啓蒙を図る」一環として、ワクチンフォーラム2010を開催し、本研究班主催のアジュバントワークショップにてアジュバント開発研究の新展開や審査行政への提言を行い、また、本研究班を中心に「次世代アジュバント研究会」を発足させ、アカデミアのアジュバント研究者、企業の開発担当者、PMDAの審査担当者を招き相互の意見交換を行った。またアジュバント研究のアウトリーチ活動も積極的に行い、研究室の一般公開、アジュバントに特化した専門書の発行、アジュバントに関する講演会などを行った。

・研究分担者(神谷齊(故)、庵原俊昭、中山哲夫、熊谷卓司、石井健)

(1)ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析を行う目的で先の研究(BK-PIFA/KIB-PIAの健康小児を対象とした臨床試験：代表研究者 神谷齊)で見られた発熱者の血清を使用して、その原因を探るため血中の炎症性・発熱性サイトカイン、マイクロRNA等の検討をするための臨床研究を開始

し一部のデータを解析した。結果として、ワクチンによる獲得免疫の誘導は自然免疫により調節されており、H5N1 パンデミックワクチンの小児臨床試験の結果高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を誘導していた。今回の研究で H5N1 パンデミックワクチン (アルミ添加全粒子不活化抗原：WIV+Alum)は IFN- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  を誘導していることが高い発熱率を示したものの良好な免疫応答を示したことに関連すると思われる。またマイクロRNAでの解析が進み発熱や抗体価を予測可能なバイオマーカーとなりうるものを同定した。

(2) 上記のH5N1全粒子ウイルスおよびアラムアジュバントによる小児のみ、かつ1回目免疫のみでの発熱に関し、マウスでの再現実験を行うため新たにマウス体温と行動を計時的に記録する装置を開発した(特許申請済)。

・研究分担者(庵原 俊昭)

(1) 2009/10 シーズンに妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで効果的な免疫誘導が確認できた。また、妊婦と同じレベルの抗体価が児に移行することを確認した。また、特別な有害事象は認められなかった。以上の結果から、妊婦にインフルエンザワクチンを接種することで、6ヶ月未満時児のインフルエンザ予防が期待される。

(2) 今年度は、Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)同時接種翌日に発熱した8例を対象に発熱の誘因を検討した。8例中6例は好中球増多を伴う白血球数の増加があり、CRPは0.7~2.3と少し上昇していた。

(3) 2010/11 シーズンに沈降インフルエンザワクチン接種を予定しており、1回目接種を受ける前、受けた翌日、2回目接種を受ける前(初回接種3週後)、受けた翌日、2回目3週後に血清を採取し、臨床症状とサイトカインの動きについて検討する。倫理審査委員会の承認を受けている。

・研究分担者(清野 宏)

(1) ナノゲル型デリバリーシステムを用いて、インジュウム標識<sup>111</sup>In ワクチンやアジュバントのマウス鼻腔上皮細胞等への挙動を検討したところ、マウス鼻腔上皮細胞上へのワクチンの保持時間の大幅延長という点で、CTと同様の効果が認められた。さらに、新たに開発した18F-PET、インジュウム標識<sup>111</sup>In法を用いてワクチン、アジュバントの可視化解析に成功した。

(Nochi T et al, *Nature Material* 2010, Tokuhara D et al *PNAS* 2010)

・研究分担者(長谷川 秀樹)

(1) 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 経鼻ワクチンの効果をカニクイザルを用いて調べた。

(2) 経鼻投与インフルエンザワクチンにより、感染防御能力が1年以上持続する事、clade の異なるワクチン株による交叉防御効果が有ること、さらに clade の異なるワクチン株による追加免疫により広い交叉防御効果が有ることがカニクイザルで示された。

・研究分担者(迫田 義博)

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、家禽に対するワクチンを常用している国で抗原変異株の出現が加速している。そのため H5 プレパンデミックワクチンは、将来出現する H5 パンデミックウイルスとは抗原性が異なることが前提と考えられる。そこで、近年国内外で分離された H5N1 ウイルスの遺伝子と抗原性の解析を行い、その多様性を継続して調べた。その結果、現在流行している H5N1 ウイルスは、1996 年香港で初めて出現したウイルスの抗原性とは異なる変異株がその主流であった。そこで、A/duck/Hokkaido/Vac-3/2007 (H5N1) 株から不活化全粒子ワクチンを試製し、経鼻接種によりマウスまたはサルを免疫後、これらの抗原変異株で攻撃した。その結果、今回用いた H5N1 抗原変異株に対しても不活化全粒子ワクチンは有効な免疫を誘導できることが分かった。しかし、ウイルスの抗原変異が速いので、今後もワクチンの有効性の評価を継続する必要がある。

#### **IV. 今後考えられる新たな課題**

(1) 有効性、安全性ともに現状より向上させた新規インフルエンザワクチンの開発を進めるために、医師主導型治験の準備、開始を進める必要がある。

(2) 上記の目標の達成のためには新規アジュバントを含むインフルエンザワクチンの免疫学的作用機序を分子から生体のレベルで明らかにし続ける必要がある。

(3) インフルエンザを含むワクチン行政、医師会、学会、消費者団体、被害者団体、小中高生など

一般向けも含めたアウトリーチを今後も広げていく必要あり。

## V. 行政施策への貢献の可能性

(1) ワクチン接種において見られる副反応と免疫原性との関連を明確にすることで、より安全かつ効果的なワクチン開発研究および審査行政、予防接種行政に貢献できる。

## VI. 本研究の成果(発表論文(査読英語原著・ガイドライン・マニュアル等))

研究代表者 (石井 健)

1. **Nakayama T, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T.** Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) induced IgG1 and IgG4 antibody responses in young children. *Vaccine*. 2012 30(52):7662-6.
2. Tetsutani K, **Ishii KJ.** Adjuvants in influenza vaccines. *Vaccine*. 2012 30(52):7658-61.
3. Desmet CJ, **Ishii KJ.** Nucleic acid sensing at the interface between innate and adaptive immunity in vaccination. *Nature Rev Immunology*. 2012 12(7):479-91. Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, Akira S, **Ishii KJ.** Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Current Opinion in Virology*. 2011, 1(4):226-232.
4. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, Lekeux P, Coban C, Akira S, **Ishii KJ,** Bureau F, Desmet CJ. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med*. 2011 17(8):996-1002.
5. Kuroda E, **Ishii KJ,** (他 6 名), Morimoto Y. Silica Crystals and Aluminum Salts Regulate the Production of Prostaglandin in Macrophages via NALP3 Inflammasome Independent Mechanisms. *Immunity*. 2011 34(4):514-26.
6. Ezoe H, (他 5 名), **Ishii KJ,** Oishi K. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine*. 2011 29(9):1754-61.
7. Koyama S, (他 8 名), **Ishii KJ.** Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 Mar 31;2(25):25ra24.

【著書】 1. Koyama, S. Akira, S. **Ishii, KJ.** “Extracellular Nucleic Acids” edited by Kikuchi and Ryokova *Springer*, 2010

2. 石井健、山西弘一編集 「アジュバント開発研究の新展開」 CMC 出版 2011 年

【特許】 (1) 実験用小動物のための体温測定装置および体温測定方法。青枝大貴、石井健、長谷田泰成 特願 2011-102045.

【ガイドライン】

1. 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」平成 22 年 5 月 27 日 薬食審査発 0527 第 5 号 (研究分担者)
2. 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」平成 22 年 5 月 27 日 薬食審査発 0527 第 5 号 (研究分担者)
3. 「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」発出；平成 23 年 10 月 31 日、薬食審査発 1031 第 1 号 (研究分担者)

○”WHO consultation on the nonclinical and preclinical evaluation of adjuvanted vaccines” WHO HQ at Geneva, Switzerland, 201, and September 7-8, 2011, US FDA, MD, U.S.A. (厚生労働省審査管理課より派遣)

○ICH Vaccines-Adjuvant Safety Steering Team (Tel) Conference, ILSI Health and Environmental Sciences Institute (HESI), USA Since Jan 2012

分担研究者 (中山 哲夫)

1. **Nakayama T, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T.** Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) induced IgG1 and IgG4 antibody responses in young children. *Vaccine* (2012) DOI:10.1016/j.vaccine.2012.10.006.
2. Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T. Mumps Hoshino and Torii vaccine strains were distinguished from circulating wild strains. *J Infect Chemother* DOI: 10.1007/s10156-012-0515-3
3. Matsubara K, Iwata S, Nakayama T. Antibodies against mumps virus component proteins. *J Infect Chemother* 18: 466-471, 2012. Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, **Nakayama T.** Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. *J Med Virol* 2009; 81: 1094-1101.

研究分担者 (清野 宏)

1. **Kumagai T, Kiyono H.** Summary for symposium I on the development of a more efficacious influenza vaccine held at the 15th annual meeting of the Japanese society for vaccinology, Tokyo, 2011. *Vaccine*. 30(44):6338-9, 2012
2. Fukuyama Y, Tokuhara D, Kataoka K, Gilbert RS, McGhee JR, Yuki Y, **Kiyono H,** Fujihashi K. Novel vaccine development strategies for inducing mucosal immunity. *Expert Rev Vaccines*. 11(3):367-79, 2012
3. Sato S, **Kiyono H.** The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol*. 2(3):225-32, 2012. Nochi T, (他 15 名), **Kiyono H.** Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines. *Nat Mater*. 2010 9:572-8.



4. Tokuhara D, (他 10 名), Kiyono H. Secretory IgA-mediated protection against V. cholerae and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic Escherichia coli by rice-based vaccine. *PNAS*. 2010 107:8794-9.

研究分担者 (長谷川 秀樹)

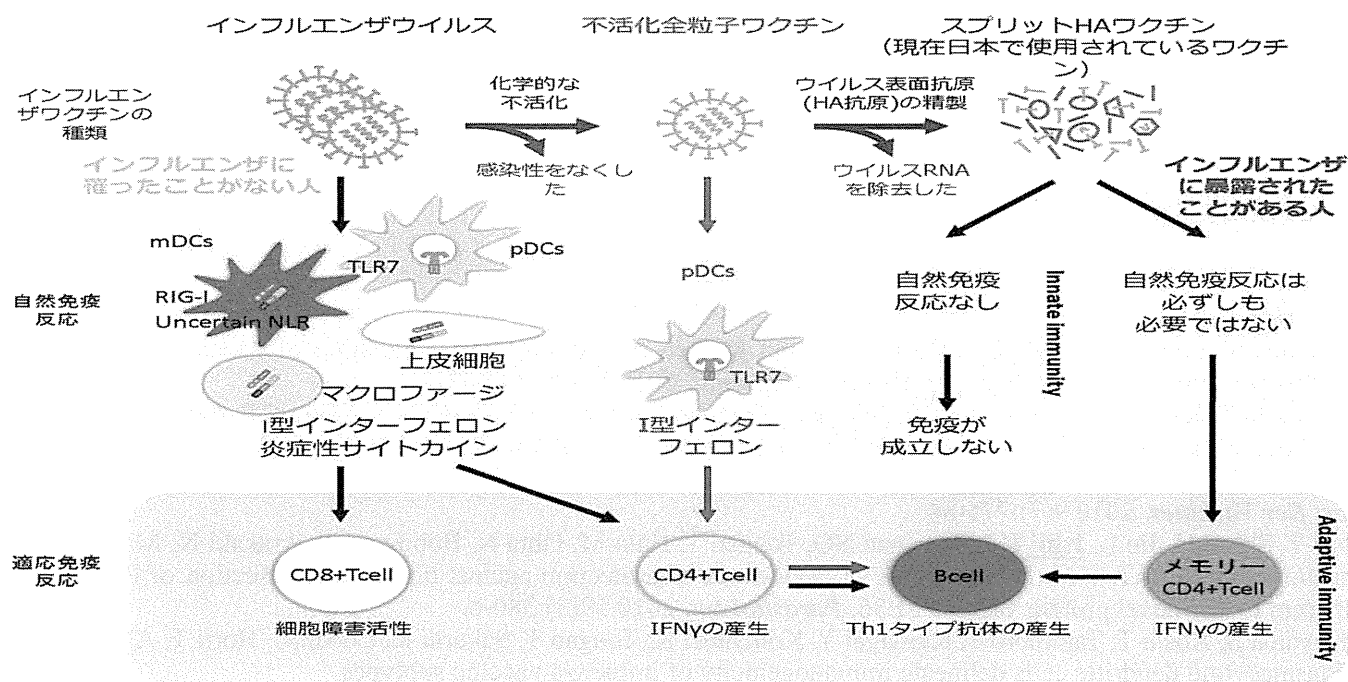
1. Ainai A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Characterization of Neutralizing Antibodies in Adults After Intranasal Vaccination With an Inactivated Influenza Vaccine. *J Med Virol in press*
2. Ainai A, Tashiro M, Hasegawa H. Cross-protective immunity against influenza virus infections induced by intranasal vaccination together with a TLR3-mucosal adjuvant. *Hum Vaccin*. 2011 Jan 1;7:174-82
3. Ichinohe T, (他 15 名), Hasegawa H. Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2010 Oct;82(10):1754-61
4. Ainai A, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T, Sata T, Tashiro M, Hasegawa H. Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of Poly(I:C) in a nasal influenza vaccine. *J Med Virol* 2010 Mar;82(3):476-84

研究分担者 (迫田 義博)

1. Sakoda Y, (他 6 名), Kida H: Purification of human and avian influenza viruses using cellulose sulfate ester (Cellufine Sulfate) in the process of vaccine production. *Microbiol Immunol* 56, 490-495, 2012
2. Sakoda Y, (他 17 名), Kida H: Reintroduction of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus by migratory water birds, causing poultry outbreaks in 2010-2011 winter season in Japan. *J Gen Virol* 93, 541-550, 2012
3. Nomura N, Sakoda Y, Soda K, Okamatsu M, Kida H: An H9N2 influenza virus vaccine prepared from a non-pathogenic isolate from a migratory duck confers protective immunity in mice against challenge with an H9N2 virus isolated from a girl in Hong Kong. *J Vet Med Sci* 74, 441-447, 2012
4. Nomura N, Sakoda Y, Endo M, Yoshida H, Yamamoto N, Okamatsu M, Sakurai K, Hoang NV, Nguyen LV, Chu HD, Tien TN, Kida H: Characterization of avian influenza viruses isolated from domestic ducks in Vietnam in 2009 and 2010. *Arch Virol* 157, 247-257, 2012
5. Arikata M, (他 19 名) Kida H, Ogasawara K: Memory Immune Responses against Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Induced by a Whole Particle Vaccine in Cynomolgus Monkeys Carrying Mafa-A1\*052ratio02. *PLoS One* 7, e37220, 2012

**VII. III (2年間の研究成果)の概要図等**

図 1. インフルエンザワクチンの免疫学的機序の解明: 研究代表者 石井 健



## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

平成 8-12 年 米国連邦政府保健省食品薬品局 (FDA) 生物製剤ワクチン部門  
 平成 12-15 年 米国連邦政府保健省食品薬品局 (FDA) 生物製剤ワクチン部門  
 平成 15-20 年 科学技術振興機構 ERATO 審良自然免疫プロジェクト (大阪大学微生物病研究所)  
 平成 18-22 年 大阪大学 微生物病研究所難治感染症対策研究センター 分子原虫学分野  
 平成 19-22 年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学  
 平成 22 年-現在 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター・主任研究者 (招へい教授)  
 平成 22 年-現在 (独) 医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト・リーダー

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 審良静男教授  
 大阪大学 微生物病研究所難治感染症対策研究センター 堀井俊宏教授  
 大阪大学 蛋白質研究所 中川敦史教授

### ・主な研究課題

- 1) 文部科学省・科研費・基盤B ワクチントラフィックとシグナル伝達 (代表) H21-23
- 2) 文部科学省・地域科学技術振興施策・知的クラスター創成事業  
ワクチン臨床開発へ向けた基盤組織の構築 (分担) H19-23
- 3) 文部科学省・ターゲットタンパク研究プログラム・課題A  
「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」(代表) H19-23
- 4) 科学技術振興機構・戦略的創造研究事業・CREST・研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」  
「DDS 粒子のナノ界面と鳥インフルエンザワクチン等への応用」(分担) H20-25

### ・これまでの研究実績

#### 【原著論文】

1. Kobiyama K, Jounai N, **Ishii KJ**, Horii T, Suzuki K, Ryo A, Takeshita F. Modulation of Intracellular Signaling Using Protein-Transduction Technology. *Crit Rev Immunol*. 2010; 30(5):395-421.
2. Yamaguchi T, Kawabata K, Kouyama E, **Ishii KJ**, Katayama K, Suzuki T, Kurachi S, Sakurai F, Akira S, Mizuguchi H. Induction of type I interferon by adenovirus-encoded small RNAs. *PNAS* 2010 107(40):17286-91.
3. Coban C, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. TLR9 and endogenous adjuvants of the whole blood-stage malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010 9(7):775-84.
4. Horii T, Shirai H, Jie L, **Ishii KJ**, Palacpac NQ, Tougan T, Hato M, Ohta N, Bobogare A, Arakaki N, Matsumoto Y, Namazue J, Ishikawa T, Ueda S, Takahashi M. Evidences of protection against blood-stage infection of Plasmodium falciparum by the novel protein vaccine SE36. *Parasitol Int*. 2010 59(3):380-6.
5. ○Koyama S, Aoshi T, Tanimoto T, Kumagai Y, Kobiyama K, Tougan T, Sakurai K, Coban C, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med*. 2010 2(25):25ra24.
6. Coban C, Yagi M, Ohata K, Igari Y, Tsukui T, Horii T, **Ishii KJ**, Akira S. The malarial metabolite hemozoin and its potential use as a vaccine adjuvant. *Allergol Int*. 2010 59(2):115-24.
7. ○Coban C, Igari Y, Yagi M, Reimer T, Koyama S, Aoshi T, Ohata K, Tsukui T, Takeshita F, Sakurai K, Ikegami T, Nakagawa A, Horii T, Nuñez G, **Ishii KJ**, Akira S. Immunogenicity of whole-parasite vaccines against Plasmodium falciparum involves malarial hemozoin and host TLR9. *Cell Host Microbe*. 2010 7(1):50-61.

8. Coban C, **Ishii KJ**, Akira S. Immune interventions of human diseases through toll-like receptors. *Adv Exp Med Biol.* 2009;655:63-80.
9. Reimer T, Shaw MH, Franchi L, Coban C, **Ishii KJ**, Akira S, Horii T, Rodriguez A, Núñez G. Experimental cerebral malaria progresses independently of the Nlrp3 inflammasome. *Eur J Immunol.* 2010 40(3):764-9.
10. Kobiyama K, Takeshita F, Jounai N, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, **Ishii KJ**, Kawai T, Sasaki S, Hirano H, Ishii N, Okuda K, Suzuki K. Extrachromosomal histone H2B mediates innate antiviral immune responses induced by intracellular double-stranded DNA. *J Virol.* 2010 84(2):822-32.
11. McWhirter SM, Barbalat R, Monroe KM, Fontana MF, Hyodo M, Joncker NT, **Ishii KJ**, Akira S, Colonna M, Chen ZJ, Fitzgerald KA, Hayakawa Y, Vance RE. A host type I interferon response is induced by cytosolic sensing of the bacterial second messenger cyclic-di-GMP. *J Exp Med.* 2009 ; 206(9):1899-911.
12. Koyama S, Coban C, Aoshi T, Horii T, Akira S, **Ishii KJ**. Innate immune control of nucleic acid-based vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines.* 2009 8(8):1099-107.
13. Abe T, Kaname Y, Wen X, Tani H, Moriishi K, Uematsu S, Takeuchi O, **Ishii KJ**, Kawai T, Akira S, Matsuura Y. Baculovirus induces type I interferon production through toll-like receptor-dependent and -independent pathways in a cell-type-specific manner. *J Virol.* 2009 83(15):7629-40.
14. Oma K, Zhao J, Ezoe H, Akeda Y, Koyama S, **Ishii KJ**, Kataoka K, Oishi K. Intranasal immunization with a mixture of PspA and a Toll-like receptor agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice. *Vaccine.* 2009 27(24):3181-8.
15. Kobiyama K, Takeshita F, **Ishii KJ**, Koyama S, Aoshi T, Akira S, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Yamanaka Y, Hirano H, Suzuki K, Okuda K. A signaling polypeptide derived from an innate immune adaptor molecule can be harnessed as a new class of vaccine adjuvant. *J Immunol.* 2009 ;182(3):1593-601.
16. Ishii, KJ., Akira, S. Potential link between the immune system and metabolism of nucleic acids. *Curr. Opin. Immunol.* (2008) 20(5):524-529.
17. Ishii, KJ., Koyama, S., Nakagawa, A., Coban, C., Akira, S. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe.* (2008) 3(6):352-363.
18. Uematsu, S.,(他 11 名), Ishii, KJ., Akira, S. Regulation of humoral and cellular gut immunity by LPDCs expressing TLR5. *Nat. Immunol.* (2008) 9(7):769-776.
19. Ishii, KJ.,(他 9 名), Akira, S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* (2008) 451(7179):725-729.

## 【総説】

1. 青枝大貴、石井健。ワクチンを考えるうえで必要な免疫の知識。臨床検査 (2010) 54(11):1220-1229.
2. 小檜山康司、石井健。DNA センサーとその生理的意義。細胞工学 (2010) 29(10):1004-1013.
3. 小山正平、石井健。ワクチンアジュバントの必要性和安全性。医学のあゆみ (2010) 234(3):217-221.
4. 小檜山康司、石井健。自然免疫とワクチン開発。医学のあゆみ (2010) 234(5):608-614.
5. 小檜山康司、石井健。新しいワクチン開発 アジュバントに関する最新の話。臨床と微生物 (2010) 37(3):187-194.
6. 小山正平、貫和敏博、石井健。インフルエンザウイルスワクチンの考え方と自然免疫。分子呼吸器病 (2010) 14(1):42-45.
7. 小山正平、河越龍方、審良静男、石井健。DNA ワクチンの作用機序。蛋白質・核酸・酵素 (2009) 54(8):1096-1100.
8. 青枝大貴、石井健。DNA ワクチンの基礎と作用機序。ファルマシア (2009) 45(6):531-535.
9. 小山正平、石井健。核酸による免疫制御を活用したワクチン開発。化学療法の領域 (2009) 25(6):1362-1368.
10. 小山正平、審良静男、石井健。細胞内 DNA 受容体。Medical Science Digest (2009) 35(1):2-4.
11. 小山正平、審良静男、石井健。ウイルス感染防御における TLR と RLR の役割。臨床免疫・アレルギー

ルギー科(2008)50(6):715-720.

12. 青枝大貴、小山正平、チョバン・ジェヴァイア、石井健。DNA ワクチンのあらたな免疫学的作用機序。医学のあゆみ(2008)227(5):387-392.

13. 小山正平、石井健、審良静男。ワクチンとアジュバント。インフルエンザ(2008)9(4):283-291.

14. 小山正平、ジェバイア・チョバン、審良静男、堀井俊宏、石井健。ウイルスワクチン用のアジュバント。Virus Report(2008)5(1):74-81.

15. 小山正平、審良静男、石井健。核酸による自然免疫制御とワクチン開発。小児感染免疫(2008)20(1):33-41.

【著書】

1. **Koyama, S., Akira, S., Ishii, K.J.** "Extracellular Nucleic Acids" edited by Kikuchi and Ryokova Springer 2010

2. **Ishii, K.J.**, Akira, S. "Nucleic Acids in Innate Immunity" Editor in chief. CRC press, 2008

3. **Ishii, K.J.**, Koyama, S., Akira, S. "Overview: Innate immune response to nucleic acids." Immune response to gene therapy, edited by Roland Herzog, Willey Publisher, 2008

4. **Ishii, K.J.**, Akira, S. "Innate Immunity" Clinical Immunology 3rd Ed. Edited by Rich, Shearer, Fleisher, Schroeder, Weyand, Flew. 2008

【特許権等知的財産権の取得及び申請状況】

1) 「免疫活性を有する DNA の同定」(国際特許 W00015768)

2) 「ヒト型 CpG DNA の同定」(国際特許 W00151500)

3) 「CpG DNA 輸送リポソームの開発」(国際特許 W003040308)

4) 特許の名称: 「新規アジュバント」出願番号: PCT/JP2008/69919 (特願 2007-285737) 出願人: 国立大学法人大阪大学、日本全薬工業 発明者: 審良静男、石井 健、チョバン ジェヴァイア、津久井利広

5) 特許の名称: 「Zc3ch12 機能抑制物質および自然免疫賦活剤を用いた新規アジュバント」出願番号: 特願 2009-46990 出願人: 国立大学法人大阪大学、 発明者: 審良静男、竹内理、松下一史、石井 健

6) 特許の名称: 「新規マラリアワクチン及びアジュバント」出願番号: 特願 2009-111967 出願人: 国立大学法人大阪大学 発明者: 堀井俊宏; 石井健; 東岸任弘

・平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応募状況  
なし

課題名：インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築

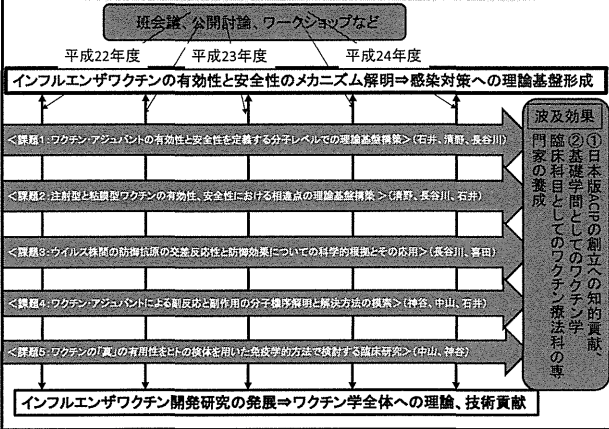
①研究者名	②担当する研究項目
石井健 (研究代表者)	アジュバントの有効性と安全性の理論基盤構築
神谷 一→庵原俊昭 (研究分担者)	ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析
中山哲夫 (研究分担者)	ヒトにおけるワクチン免疫応答の解析
清野宏 (研究分担者)	ワクチン有効性、安全性における口腔、気道の粘膜免疫機構の役割
長谷川秀樹 (研究分担者)	経鼻ワクチンの有効性と安全性の理論基盤構築
迫田義博 (研究分担者)	抗原変異反応のワクチン有効性、安全性への役割

背景;

インフルエンザワクチン研究、開発、行政

- インフルエンザワクチンは、季節性のワクチンのみならず、近年の新型インフルエンザ(H1N1)の影響もあり、研究開発が最も盛んで接種対象者数も多い。
- その種類は、生ワクチン、全粒子ワクチン、スプリットHAワクチンなどの剤型、皮下、筋肉、経鼻、舌下などの投与方法、アジュバントの有無に至るまで多岐にわたっている。
- しかしながら、その多岐にわたるワクチンの微生物学的、細胞生物学的、免疫学的な観点から見た「作用機序」は、ワクチンの有効性や安全性の向上にとっては非常に重要であるにもかかわらず、未知の部分が多岐にわたっている。
- そこでワクチンの基礎研究、開発研究、臨床試験などに携わる研究者、臨床医が集まり、上記の問題も含め、インフルエンザワクチンの安全性と有効性を向上させるにはどうすべきか議論を重ねた。

必要性及び特色・独創的な点および期待される成果

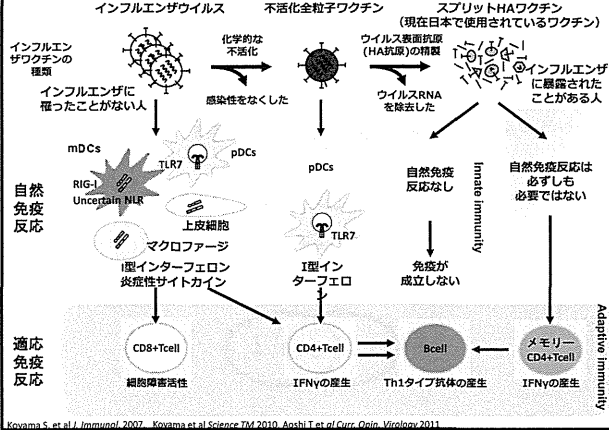


全粒子+アラムアジュバントによる  
プレパデミックワクチン小児治験における発熱(副反応)  
＜その作用機序と免疫原性(有効性)との関連性＞

		1回目接種後		2回目接種後	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
BK-PIFA	小児 ※1 (6か月以上 20歳未満)	109/187	58.3	20/184	10.9
	成人 ※2 (20歳以上 65歳未満)	3/150	2.0	1/148	0.7
KIB-PIFA	小児 ※1 (6か月以上 20歳未満)	83/187	44.4	13/183	7.1
	成人 ※3 (20歳以上 65歳未満)	0/150	0.0	1/149	0.7

※1 無作為に割り付けられた用法(IM又はSC)、用量(0.3µgHA/回、7.5µgHA/回、15µgHA/回)  
※2 15µgHA/回(SC)  
※3 15µgHA/回(IM)

3種類のインフルエンザワクチンの作用機序解明



成果;アラムアジュバントの新規作用機序の解明

