

49. Sakata M, Okamoto K, Otsuki N, Abo H, Takeda M, Mori Y. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) The short N-terminal region of the rubella virus capsid protein is critical to co-localize with the nonstructural P150 protein. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
50. Kubota T, Otsuki N, Takeda M, Kato A, Chag TH, Matsuoka M. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) C-terminal region of IKK ϵ is required for host antiviral response. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
51. Kato A, Nagata S, Medera T, Takeda M. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Molecular basis on mumps virus pathogenicity: comparison of live attenuated vaccine and its parent (Miyahara strain). International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
52. Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komae K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
53. Ayata M, Ohgimoto S, Kuwamura M, Tanaka M, Takaeuchi K, Takeda M, Ogura H. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Determinants of neurovirulence of the Osaka-1 strain of measles virus derived from a case of subacute sclerosing panencephalitis. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
54. *Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, Takeda M. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Identification of conserved neutralizing epitopes of the measles virus hemagglutinin protein located in proximity and distal to the receptor-binding site. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.*
55. Nakatsu Y, Ma XM, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda M. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Intracellular Trafficking of the measles virus L protein occurs independently of the viral M protein and is related to microtubule network and recycling endosome. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
56. Ose T, Sako M, Kajikawa M, Hashiguchi T, Ito Y, Fukuhara H, Takeda M, Yanagi Y, Maenaka K. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Protein preparation and preliminary X-ray crystallographic study of hemagglutinin from canine distemper virus. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
57. *Takeda M. (2011 August 9–12. Manilla, Philippines) Partner Updates NIID. 20th meeting of the technical advisory group on immunization and vaccine preventable diseases in the Western Pacific Region. Inter-agency Coordinating Committee Meeting.*
58. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda M. (2011 December 2. University of Georgia, Atlanta, GA, USA) The ribonucleoprotein complex of measles virus is transported via microtubule network and recycling endosome system without the support of the matrix protein. Atlanta Area 5th Paramyxer.
59. *Tahara M, Ma XM, He JL, Ito Y, Fukuhara H, Brindley MA, Sakai K, Yanagi Y, Komase K, Plemper RK, Rota PA, Maenaka K, Takeda M. (2011 December 2. University of Georgia, Atlanta, GA, USA) Measles virus escapes from neutralization at the cost of SLAM-binding activity. Atlanta Area 5th Paramyxer.*
60. 中津祐一郎、馬学旻、關文緒、鈴木忠樹、駒瀬勝啓、竹田誠、Intracellular movement of polymerase L protein of measles virus is dependent on microtubule network. 第9回 感染症沖縄フォーラム、2011年2月10–12日、沖縄県宜野市

61. 馬学旻、中津祐一郎、關文緒、鈴木忠樹、駒瀬勝啓、竹田誠、Generation of recombinant measles virus expressing fluorescent protein-tagged matrix, hemagglutinin, and polymerase proteins. 第9回感染症沖縄フォーラム、2011年2月10-12日、沖縄県宜野市
62. 竹田誠、駒瀬勝啓、田原舞乃、麻疹対策一病原体検索の重要性—国立感染症研究所の立場から、ウイルス学的分析、衛生微生物技術協議会 第32回研究会、2011年6月29-30日、東京
63. 酒井宏治、永田典代、水谷哲也、網康至、吉河(岩田)奈織子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、竹田誠、森川茂、カニクイザルから分離した新しいサルアデノウイルスの性状解析、第152回日本獣医学会学術集会、2011年9月、大阪
64. 關文緒、中津祐一郎、染谷健二、田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠、SSPE患者由来SI株の組換えウイルス作製とそのエンベロープタンパク質の解析: 第16回日本神経感染症学会学術集会、2011年11月4-5日、東京
65. 坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、後藤慶子、竹田誠、森嘉生、風疹ウイルスの非構造タンパク質(p150)と共局在する構造タンパク質(capsid)の責任領域の同定、第18回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会、2011年11月、東京
66. 田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠、麻疹ウイルスの単一血清型の分子機構ならびにワクチン効果減弱の可能性について、第15回日本ワクチン学会、2011年12月、東京
67. 大槻紀之、坂田真史、阿保均、駒瀬勝啓、竹田誠、森嘉生、風疹松浦ワクチン株の温度感受性には複数のウイルスタンパクが関与している、第15回日本ワクチン学会、2011年12月、東京
68. 加藤 篤、永田志保、前寺知弥、竹田 誠、おたふくかぜ生ワクチン(ミヤハラ株)とその親株の比較、第15回日本ワクチン学会、2011年12月、東京
69. 加瀬哲男、倉田貴子、高橋和郎、田中智之、駒瀬勝啓、竹田誠、平成22年度に地研近畿ブロック内で行われたウイルス学および血清学的麻疹検査の結果について、第15回日本ワクチン学会、2011年12月、東京
70. 倉田貴子、井澤恭子、西村公志、加瀬哲男、高橋和郎、大平文人、松井陽子、梯和代、久保英幸、改田厚、後藤薫、長谷篤、内野清子、三好龍也、田中智之、駒瀬勝啓、森嘉生、竹田誠、大阪府内における2011年の風しん発生状況、第15回日本ワクチン学会、2011年12月、東京
71. 竹田誠、国立感染症研究所の立場から ウイルス学的分析、衛生微生物技術協議会 第32回研究会、東京、2011年6月29、30日
72. 竹田誠、麻しんについての最前線—世界からの排除計画から試験管の中の小さなことまで—、平成23年度臨床衛生検査技師研修会(長野)、長野合同庁舎、2011年10月21日
73. 竹田誠、膜タンパク型プロテアーゼと呼吸器ウイルス、麻疹ウイルス単一血清型の分子基盤、シンポジウム: 病原体サーベイランスと感染症研究、国立感染症研究所村山庁舎、2011年3月10日
74. Takeda M. Measles virus escapes from neutralization at the cost of SLAM-binding activity. Atlanta, the US CDC, 2011 November 30- December 1. The Measles, Mumps, Rubella and Herpesviruses Laboratory Branch Meeting
75. Takeda M, Shirogane Y, Tahara M, Hashiguchi T, Ikegame S, Iwasaki M, Nakamura T, Maenaka K, and Yanagi Y. (2010 June 21-25. Brugge, Belgium) Measles virus infects epithelial cells. Negative Strand Virus Meeting 2010.
76. Nakatsu Y, Takeda M, Iwasaki M, and Yanagi Y. (2010 June 21-25. Brugge, Belgium) The C protein of

- highly attenuated measles virus vaccine strain is fully functional in supporting virus growth. Negative Strand Virus Meeting 2010.
77. *Tahara M, Someya K, Seki F, Nakatsu Y, Fujii K, Yanagi Y, Takeda M, and Komase K. (2010 June 21–25. Brugge, Belgium) Antigenic variations among currently circulating wild-type measles virus strains. Negative Strand Virus Meeting 2010.*
 78. Kubota T, Kubota M, Xu S, Takeda M, Shuai K, Kato A, and Ozato K. (2010 August 22–27. Kobe, Japan) PIASy inhibits virus induced type I interferon production. 14th International Congress of Immunology.
 79. Takeda M. (2010 July 12–13. Osaka, Japan) Molecular basis for efficient transmission of measles virus. International Symposium on Organella Network: Microbiology, Immunology, and Cell Biology.
 80. Takeda M, Tahara M, and Komase K. (2010 September 9–10. Taipei, Taiwan) Taking action towards elimination of measles in Japan. The 7th Taiwan–Japan Symposium on Immunization and Travel Medicine.
 81. Senoh M, Ghosh J, Ramamurthy T, Hamabata T, Kurakawa T, Takeda M, Colwell RR, Nair GB, Takeda Y. Isolation of a protein factor to convert VBNC *Vibrio cholerae* to culturable state from human colonic epithelial cell HT-29. TheAsia–Africa Research Forum 2010.
 82. Takeda M. (2010 November 24–25. Beijing, China) Measles control in Japan. The 4th China–Korea–Japan forum on communicable disease control and prevention in China.
 83. 竹田誠、白銀勇太、田原舞乃、中津祐一郎、橋口隆生、柳雄介、麻疹ウイルスの上皮細胞感染機構、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 84. 關文緒、染谷健二、田原舞乃、中津祐一郎、駒瀨勝啓、竹田誠、麻疹ウイルス H タンパク質アミノ酸 546 番目のグリシン変異における上皮細胞への感染性および機能変化、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 85. 伊藤由梨、福原秀雄、酒匂幸、橋口隆生、梶川瑞穂、竹田誠、柳雄介、前仲勝実、イヌジステンパーウイルス H タンパク質と受容体 SLAM との分子認識、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 86. 加藤篤、永田志保、久保田耐、竹田誠、センダイウイルスアクセサリー蛋白質 V と C の宿主細胞内増殖に及ぼす影響、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 87. 田原舞乃、駒瀨勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、藤井薫、柳雄介、竹田誠、麻疹ウイルス主要表面抗原 H タンパク質の抗原性変化、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 88. 大槻紀之、阿保均、久保田耐、森嘉生、海野幸子、岡本貴世子、竹田誠、駒瀨勝啓、風疹ウイルスによるモルモットでの抗体誘導は温度感受性と一致するわけではない、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 89. 岡本貴世子、阿保均、大槻紀之、森嘉生、竹田誠、駒瀨勝啓、風疹ウイルス遺伝子検出による実験室診断技術の改良、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 90. 中津祐一郎、鈴木忠樹、馬学旻、關文緒、駒瀨勝啓、柳雄介、竹田誠、イメージング技術を用いた麻疹ウイルス L タンパク質の細胞内動態の解析、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 91. 竹田誠、麻疹排除に向けた現状と課題～基礎研究者の立場から～、第 14 回 日本ワクチン学会、2010 年 12 月、東京
 92. 田原舞乃、駒瀨勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、藤井薫、柳雄介、竹田誠、麻疹ウイルスの抗原性変化、第 14 回 日本ワクチン学会、2010 年 12 月、東京
 93. 大槻紀之、阿保均、久保田耐、森嘉生、海野幸子、岡本貴世子、竹田誠、駒瀨勝啓、TO-336 風疹ワ

クチン株及びその関連株における温度感受性とモルモットにおける抗体誘導能の比較、第14回日本ワクチン学会、2010年12月、東京

94. 阿保均、森嘉生、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠、駒瀬勝啓、風疹ウイルス遺伝子検出RT-LAMP法の改良、第14回日本ワクチン学会、2010年12月、東京
95. 竹田誠、麻疹の伝染力の分子基盤、日本ウイルス学会北海道支部 第44回夏期シンポジウム「麻疹を中心としたウイルス感染と宿主の感染防御機構」北海道虻田郡洞爺湖町、2010年7月24、25日
96. 竹田誠、Training Course III, Virology. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 7 September 2010

・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

※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

麻疹ならびに風疹排除およびその維持を科学的にサポートするための実験室検査に関する研究

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

研究代表者 国立感染症研究所 ウイルス第三部長 竹田 誠

本研究班は、研究活動を通じて、平成24年度までの麻疹排除ならびに排除状態の維持へ向けての科学的、技術的、政策的問題を明らかにし、そのひとつひとつを解決することにより、麻疹排除の実現を促進することを目的としている。

平成25年1月24日

主任研究者

竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第三部	部長
------	------------------	----

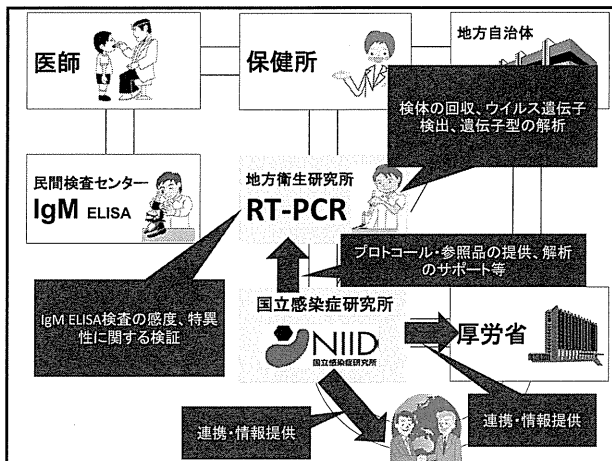
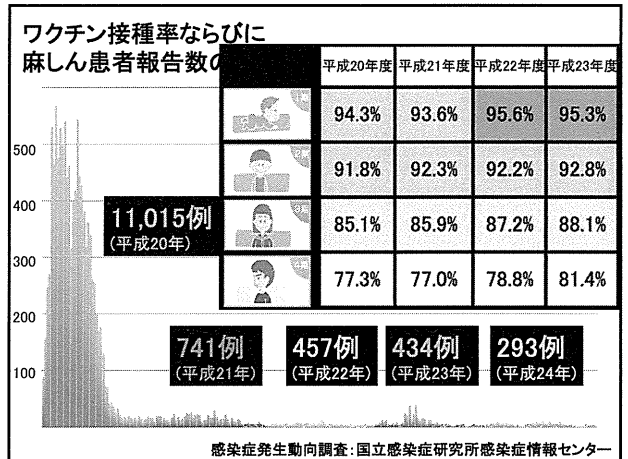
分担研究者

駒澤勝啓	国立感染症研究所 ウイルス第三部	麻疹担当室長
森 嘉生	国立感染症研究所 ウイルス第三部	風疹担当室長
木村博一	国立感染症研究所 感染症情報センター	室長
小澤邦壽	群馬県衛生環境研究所・所長	地方衛生研究所 全国協議会長
関 恒明	山口県環境保健センター・所長	地方衛生研究所 全国協議会感染症対策部会長
柳 雄介	九州大学大学院医学研究院	教授
前仲勝美	北海道大学大学院薬学研究院	教授

協力研究者

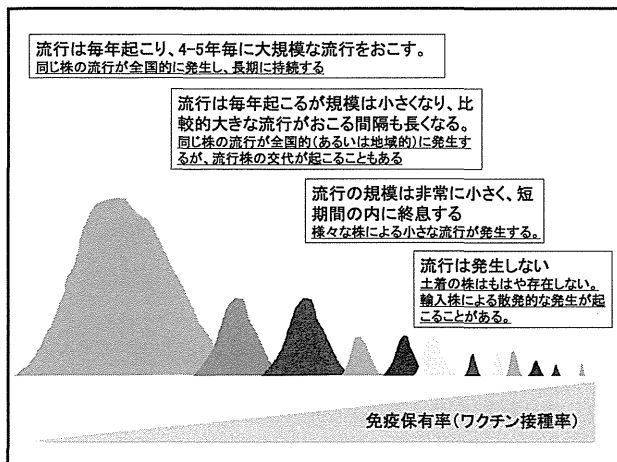
長野秀樹、岡野素彦	北海道立衛生研究所
青木洋子	山形県衛生研究所
小川知子	千葉県衛生研究所
七種美和子	横浜市衛生研究所
住友真佐美	東京都健康安全研究センター
菅川洋子	愛知県衛生研究所
岩井雅子	富山県衛生研究所
児玉洋江	石川県保健環境センター
加瀬哲男	大阪府立公衆衛生研究所
田中智之	堺市衛生研究所
世良輝之	福岡県保健環境研究所
平良勝也	沖縄県衛生環境研究所
庵原俊昭	国立三重病院

2000年	国連総会 R/RES/55/2	国連ミレニアム宣言:8つの目標MDG1-8
2001年	日本、推計20-30万人の大流行	
2003年	西太平洋地域委員会決議: R54.R3	国家的計画の策定、2回の麻疹ワクチン接種、サーベイランスや実験室診断の確立・強化
2005年	西太平洋地域事務局:2012年排除目標を公式に発表 WPR/RC56.R8	
2006年	日本、2回接種の導入	一回しか接種機会がなかったのは先進国では例外的
2007年	日本、成人例を多数含んだ全国的な大流行	263の学校で休校(大学83、高校73)
2007年	麻疹に関する特定感染症予防指針(厚生労働省告示第445号)	中高生への補足的ワクチン接種(3期、4期)、定点把握から全数報告へ
2012年	世界保健総会 A65/22	世界ワクチン活動計画(GVAP)の採択:麻疹排除、風疹(先天性風疹症候群)排除の具体目標
2013年	麻疹に関する特定感染症予防指針改正	



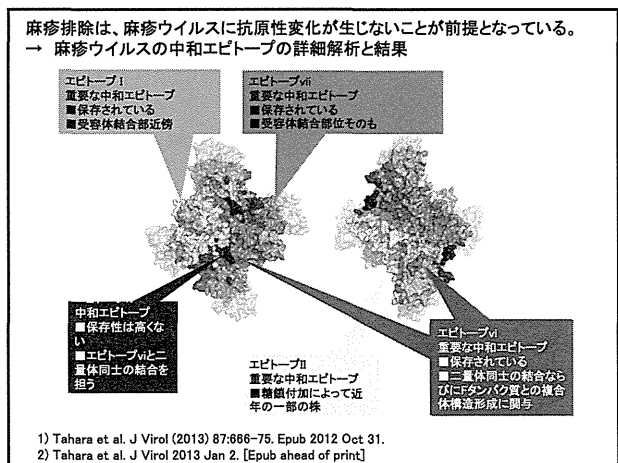
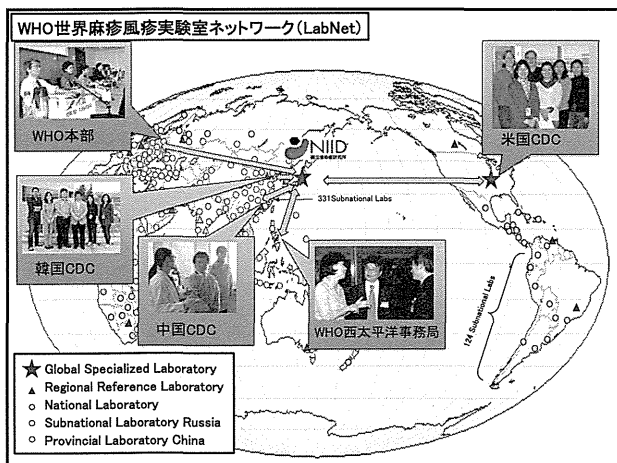
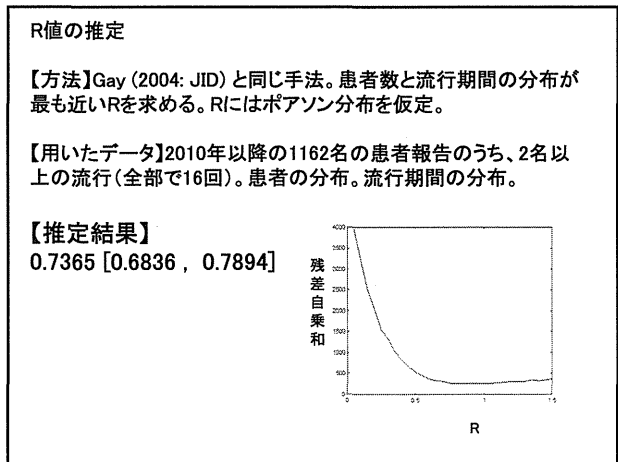
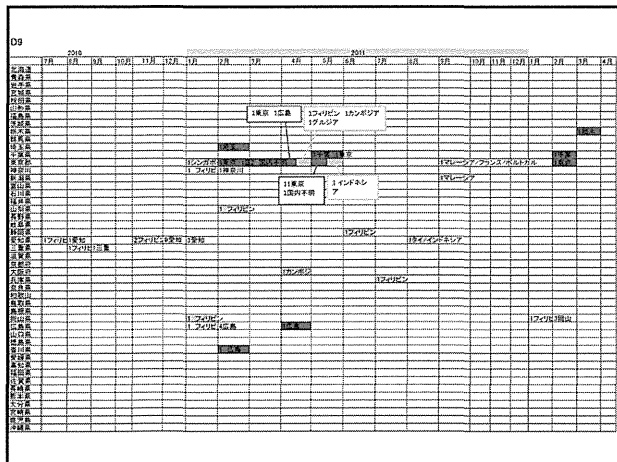
麻疹検査(2011年)ー北海道衛研

No.	年齢	性別	病日	検体	ワクチン	IgM	PCR	備考
9	30代	M	7	拭い液、血液、尿	有り	2.1	陰性	バルボウイルス
10	30代	M	3	拭い液、血液、尿	無し	0.02	陰性	バルボウイルス
11	幼児	M	7	拭い液、血液	1回	1.76	陰性	
12	40代	F	13	拭い液、血液、尿	無し	0.7	陰性	バルボウイルス
14	30代	M	1	血清	無し	2.18	陰性	
15	40代	M	0	拭い液、血液、尿	無し	0.02	陰性	風疹ウイルス
16	40代	M	0	拭い液、血液、尿	不明	0.25	陰性	風疹ウイルス
17	50代	M	0	拭い液、血液、尿	無し	0.64	陰性	風疹ウイルス
18	30代	M	0	拭い液、血液、尿	有り	0.14	陰性	風疹ウイルス
19	30代	M	0	拭い液、血液、尿	不明	0.04	陰性	風疹ウイルス
20	30代	M	3	拭い液、血液、尿	不明	2.38	陰性	風疹ウイルス
21	幼児	F	不明	拭い液、血液、尿	無し	0.01	陰性	
22	40代	M	3	拭い液、血液、尿	不明	0.2	陰性	風疹ウイルス
23	10代	F	不明	拭い液、血液、尿	不明	0.01	陰性	
24	30代	M	13	拭い液、血液、尿	不明	22.1	陽性	麻疹ウイルスD8型
27	80代	M	8	拭い液、血液、尿	不明	1.86	陰性	
28	30代	F	9	拭い液、血液、尿	不明	23.33	陽性	麻疹ウイルスD8型
37	30代	M	17	血液、尿	1回	16.46	陰性	E型肝炎ウイルス
40	50代	F	6	拭い液、血液、尿	不明	3.00	陰性	ヘルペスウイルス1型



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
D5	40	368	187	3	1		
H1	3	2	5		2 中国(2)		7 台湾(1) 中国(1)
D9				1 タイ(1)	16 フィリピン(16)	49	9 フィリピン(4)
D4					1 インド(1)	57 欧州(6) ニューゼーランド(2)	6 ベトナム(1) パキスタン(1) イギリス(1)
D8				1 オーストラリア(4) タイ(1) インドネシア(1) マレーシア(1) マレーシア・フランス・ポルトガル(1)	1 イタリ	9	43 タイ(3)
G3						2 インドネシア(2)	

全国地衛研、保健所、自治体、医療機関等の活動による。
データ: 国立感染症研究所感染症情報センター病原微生物検出情報



1) 日本の土着株であったD5、H1遺伝子型のウイルス株は、D5は2010年以降、H1は2008年以降検出されていない。2010年、2012年にH1遺伝子型ウイルスが検出されているが、疫学調査ならびにウイルス遺伝子解析から、全て輸入例あるいは輸入関連症例であることが明らかになっている。

2) 疫学調査やウイルス遺伝子検査から多くの輸入例が確認された。それらの輸入麻しんを発端とした流行も全て規模が非常に小さい。

3) 現在、把握できる全ての麻しん症例について、検出された遺伝子型とともに解析を行った。遺伝子型の判明している症例は、全麻しん報告症例のうち～30%程度であり、今後は、(排除の証明のためには)80%以上の症例で遺伝子型を解明する努力をする必要がある。しかしながら、現在のデータからは、全ての流行がその都度、少数の症例で終息していること、また、特定の株が12ヶ月以上をわたり伝播している(非排除状態である)可能性は極めて低いことを示唆した。「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」班(H22-新興—一般-012)

4) 推定R値は信頼区間を考慮しても1未満となった。すなわち、麻しんの伝播は持続していない状況(排除状態)であることを示唆した。

5) 2012年、年間麻しん患者報告数は293名であり、100万人口当り1例未満とはなっていない。しかしながら、麻しんと診断されたかなり多くの症例が、実際には麻しんではない可能性が示された。このような誤診が多くなっている原因のひとつは、現在わが国で汎用されているIgM ELISAキットの偽陽性によるものと考えられた。すなわち、実際(真)の患者数は、293名よりも少ない可能性が高く、現在の真の麻しんの発生頻度の推定には、IgM ELISAの偽陽性の問題を考慮する必要がある。

以上の状況を全て考慮し、証明のためには証拠が不十分ではあるものの、わが国は現在、実質的な排除状態に達したと考えて妥当であると本班員の総意のもとに結論した。

「早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究」班(H22-新興—一般-012)

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：重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と
病因解析，その診断・治療に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-013

予定期間：H22 年度から H24 年度まで

研究代表者：生方 公子

所属研究機関：北里大学北里生命科学研究所

所属部局：病原微生物分子疫学研究室

職名：特任教授

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 31,378,000 円 2 年目 35,796,000 円 3 年目 33,265,000 円 計 100,439,000 円

I. 研究の意義

- (1) β 溶血性レンサ球菌と肺炎球菌による侵襲性重症感染症の実態が把握されていない。
- (2) 化膿性髄膜炎発症例における原因菌の正確な解析がなされていない。
- (3) 薬剤感受性を含めた原因菌の正確な分子疫学解析がなされていない。
- (4) 発症例の予後にかかわる宿主側因子が解析されていない。
- (5) 菌側の病原性にかかわる因子が解明されていない。
- (6) これら市中型重症感染症に対する医療関係者の啓発活動がなされていない。

II. 研究の目的, 期待される成果

- (1) 侵襲性 β 溶血性レンサ球菌・肺炎球菌感染症の実態を，菌株収集を通じて明らかにする。
- (2) 網羅的迅速診断法を構築し，原因微生物を明らかにする。
- (3) ワクチン効果を予測する肺炎球菌の莢膜型，レンサ球菌の *emm* 型，および MLST 解析を行う。世界の状況と比較する。
- (4) 重症化，劇症化に至るリスクファクターを明らかにするため，発症例の背景因子解析を行う。
- (5) 重症化，劇症化にかかわる菌側因子について，ゲノム・動物モデルを用いた解析を行う。
- (6) Web サイトを構築し啓発活動を行う。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者(菌株収集と疫学解析)

- (1) H22 年 5 月～H24 年 11 月の間に，サーベイランス参加 **341** 医療機関から **2,475** 株を収集した。侵襲性感染症は，高齢化社会と耐性菌の増加のため増加傾向にあることを明らかにした。
- (2) 肺炎球菌(**n=1073**)：ワクチンカバー率の変化，薬剤耐性遺伝子，MLST 解析を実施。「**Hib・PCV7** 等ワクチン接種緊急促進事業」後，小児における該当疾患は明らかに減少した。
- (3) **A 群レンサ球菌(GAS)(n=287)**：*emm1* 型が 40%を占め，それらは予後不良(死亡+後遺症(+))と密接に関連していた。加えて急性糸球体腎炎と関連する *emm89* 型が増加しつつあった。
- (4) **B 群レンサ球菌(GBS)(n=467)**：新生児の 1 ヶ月以降の遅発型(LOD)髄膜炎と高齢者(平均 70 歳)の敗血症が優位な疾患であった。両者の起炎菌の莢膜型は明らかに異なっていた。

(5) C,G群レンサ球菌(SDSE)(n=608):高齢者(平均80歳)の敗血症や蜂窩織炎からの分離が多く、わが国特有の *stG6792* 型が優位であった。

(6) 侵襲性感染症迅速診断の網羅的PCR検索キットを構築した。

(7) Webサイト (<http://strep.umin.jp/>)を構築し、班研究の研究成果を公開した。

(8) ヒト由来とブタ由来のSDSEのゲノム解析を行い、その比較から菌の進化を明らかにした。

・研究分担者(坂田 宏)

(1) 北海道地区における小児のGBS, GASの侵襲性感染症について経年的発生頻度を算出した。

(2) GBSでは変動はなかったが、GASの10万人あたりincidenceは1.96と著しい増加を認めた。

・研究分担者(岩田 敏, 高橋 孝)

(1) 小児と高齢者の侵襲性GBS感染症例について、入院時の患者背景と予後との関係を統計解析。新生児では児側のリスクが大きく、高齢者においては基礎疾患に加え、男性であること、WBCが5,000以下であること、腎機能低下が予後不良と関係していることを明らかにした。

・研究分担者(大石 和徳)

(1) *S. suis* 感染症では、喫食(生肉)に対する公衆衛生学的視点での教育の重要性を明らかにした。

(2) 当該感染症原因菌の血清型を識別できるPCR法を開発した。

・研究分担者(藤島 清太郎)

(1) 日本救急医学会・敗血症登録データベースを構築し、39施設1,104人が登録された。

(2) その1割が肺炎球菌、レンサ球菌によるものであった。因子解析から呼吸器、腎、肝、血液凝固系など臓器不全で予後不良であった。

(3) 肺炎球菌性肺炎とIPDのlogistic回帰分析では、IPDの存在が予後規定因子として抽出された。

・研究分担者(阿戸 学, 池辺 忠義)

(1) GASの劇症型感染症にかかわる新たな*rgg*遺伝子の変異, *spy0218*遺伝子変異が、好中球の遊走能阻害と殺傷能を高めることを明らかにした。

(2) 劇症型マウスモデルで、未成熟骨髄系細胞からのIL-6等の産生が高まることを明らかにした。

・研究分担者(秋山 徹)

(1) 糖尿病マウスの劇症型感染モデルを構築, SDSE感染時の宿主側応答をマイクロアレイで解析。

(2) 炎症性サイトカインのIL-6の産生が劇的に増加することを明らかにした。

(3) 知見を元に、抗IL-6受容体抗体を投与すると、マウス致死効果が有意に抑制されることをみいだした。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 小児PCV7定期接種化後における急速なワクチンカバー率変化の把握が必要。

(2) 成人肺炎球菌感染症を減少させるためにワクチン接種が望まれ、疫学データの蓄積が必要。

(3) 新生児GBS感染症対策には、産婦人科学会との共同研究による啓発活動が必要。

(4) 成人の侵襲性レンサ球菌感染症対策には、臨床科横断的な予防対策の組織作りが必要。

(5) ヒトの劇症型感染症におけるIL-6受容体抗体の治験の試みが必要。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 班研究の成果を冊子化して医療機関に配布したこと、「Webサイト」への研究成果の公開は、新興・再興感染症対策のための資料となることが期待される。

(2) 肺炎球菌のカバー率の変化の把握は、将来のワクチン行政に寄与する。

(3) レンサ球菌感染症の実態を明らかにしたことは、高齢者に対する予防対策の資料となる。

(4) レンサ球菌・肺炎球菌の迅速診断キットを普及させることは、侵襲性感染症を低減できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

生方 公子(研究代表者)

1. Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, **Ubukata K**: Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microbial Drug Resist.* **2012** (in press)
2. Wajima T, Morozumi M, Chiba N, Fujishima S, **Ubukata K**: Prognosis-associated clinical findings and molecular microbiologic characteristics in invasive Group A Streptococcal diseases in Japan. *Clin Microbiol Infect.* **2012** (in press)
3. Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, **Ubukata K**: Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother.* DOI 10.1007/s10156-012-0500-x, **2012**
4. Chiba N, Morozumi M, **Ubukata K**: Application of the real-time PCR method for genotypic identification of β -lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases. *Microbial Drug Resist.* 8:149-156. **2012**
5. Yamaoka S, Ogihara T, Yasui M, Hasegawa M, Hira S, Oue S, **Ubukata K**, Watanabe H, and Takahashi T: Neonatal Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Pediatr Infect Dis J.* **29**: 979-981. **2010**.
6. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K, **Ubukata K**, and the IPD surveillance Study Group: Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.* 138:61-68. **2010**.

坂田 宏, 岩田 敏 (研究分担者)

1. **Sakata H**: Evaluation of intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of early-onset group B streptococcal infection. *J Infect Chemother.* DOI 10.1007/s10156-012-0426-3, **2012**.
2. **Sakata H**: Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Kamikawa and Soya subprefecture, Hokkaido, Japan, 2000–2010, before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Chemother.* **17**:799-802. **2011**.
3. **Sakata H**, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, Sunakawa K.: Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother.* 16:396-406. **2010**.
4. 富樫武弘, 岩田 敏, 丹後俊郎, G William : 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種成績. 初回接種および追加接種の免疫原性と安全性. *感染症学雑誌.* 85 : 42-48. **2011**.

大石 和徳(分担研究者)

1. Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, **Oishi K**: Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in Northern Thailand. *PLoS one*, **2012**.
2. Kerdsin A, Dejsirilert S, Akeda Y, Sekizaki T, Hamada S, Gottschalk M, **Oishi K**: Fifteen *Streptococcus suis* serotypes identified by multiplex PCR. *J Med Microbiol*, **61**: 1669-1672. **2012**
3. Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, **Oishi K**: Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I:C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine.* 29:1754-1761. **2011**.
4. Kataoka K, Fujihashi K, Oma K, Fukuyama Y, Hollingshead SK, Fukui M, Sekine S, Kawabata S, Ito H, Briles DB, **Oishi K**: Nasal dendritic cell targeting Flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumonia. *Infect Immun*, 79: 2819-2828. **2011**.

高橋 孝(研究分担者)

1. Matsui H, Sekiya Y, **Takahashi T**, Nakamura M, Imanishi K, Yoshida H, Imanishi K, Murayama SY, Takahashi T, Tsuchimoto K, Uchiyama T, Ubukata K.: Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus pyogenes* in mice. *J Med. Microbiol.* 60: 128-134. **2011**.
2. Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, Ubukata K, Sunakawa K, and **Takahashi T**: Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother.* 17: 334-340. **2011**.
3. Yoshida H, Matsui H, Murayama SY, Takada Y, Matsuo K, Takahashi T, Nakamura M, Ubukata K, **Takahashi T**: A CD46 transgenic mouse model for studying the histopathology of arthritis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE). *J Med Microbiol.* 60: 1860-1868. **2011**.

藤島 清太郎(研究分担者)

1. 一二三亭, 井上潤一, 藤島清太郎 : 壊死性筋膜炎, 主な原因菌と抗菌薬療法の原則(総説). 救急・集中治療, **2012**.
2. 多村知剛, 藤島清太郎 : Sepsis の細菌学的診断. 救急医学. **34**:267-273. **2010**.
3. 藤島清太郎 : *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 感染症. 化学療法の領域. 26:1622-1630. **2010**.

阿戸 学, 池辺 忠義(研究分担者)

1. **Ikebe T**, **Ato M**, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, Watanabe H: Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.* 6: e1000832. **2010**.
2. **Ikebe T**, Wada A, Oguro Y, Ogata K, Katsukawa C, Isobe J, Shima T, Suzuki R, Ohya H, Tominaga K, Okuno R, Uchitani Y, Watanabe H, The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan: Emergence of clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates obtained from patients with severe invasive infections in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 63: 304-305. **2010**.
3. **Ikebe T**, Oguro Y, Ogata K, Katsukawa C, Isobe J, Shima T, Suzuki R, Ohya H, Tominaga K, Okuno R, Uchitani Y, Tada Y, Okabe N, Watanabe H, The Working Group for β -hemolytic Streptococci in Japan: Surveillance of severe invasive group G streptococcal infections during 2002–2008 in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 63: 372-375. **2010**.

秋山 徹(研究分担者)

1. Okumura K, Yumi Shimomura Y, Murayama SY, Junji Yagi J, Ubukata K, Teruo Kirikae T, **Miyoshi-Akiyama T**: Evolutionary paths of streptococcal and staphylococcal superantigens. *BMC Genomics*, **13**:404 doi:10.1186/1471-2164-13-404, **2012**.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果) の概要図等

研究組織

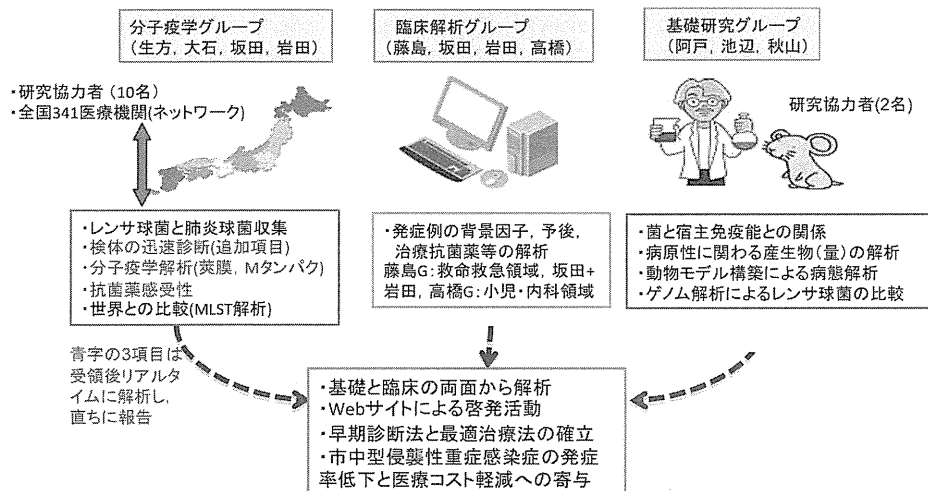


図1. 肺炎球菌性侵襲性感染症(IPD)の年齢分布と耐性化状況

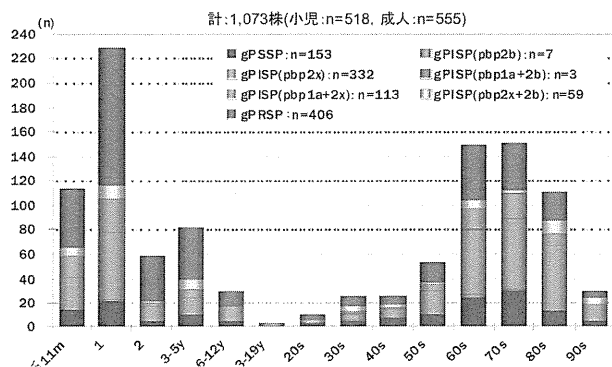


図4. β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症の年齢分布

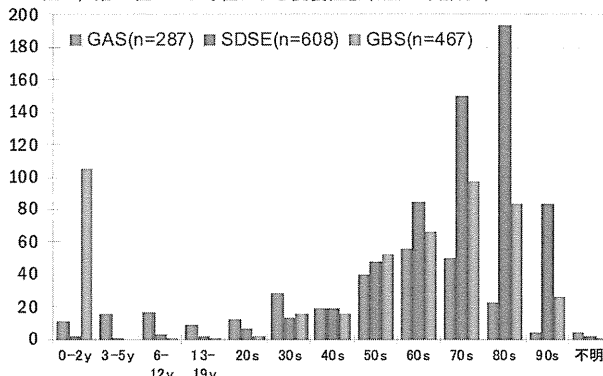


図2. PCV7導入後における小児・侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の減少

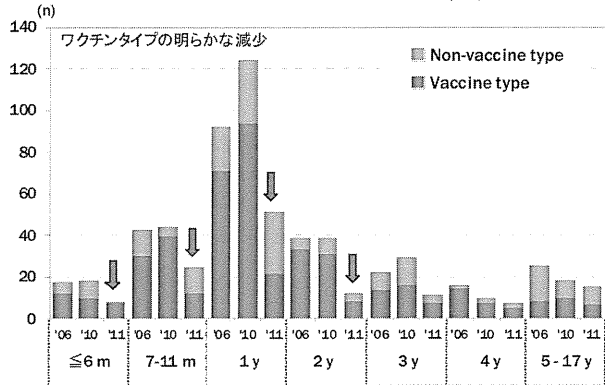


図5. 各β溶血性レンサ球菌感染症における疾患の特徴

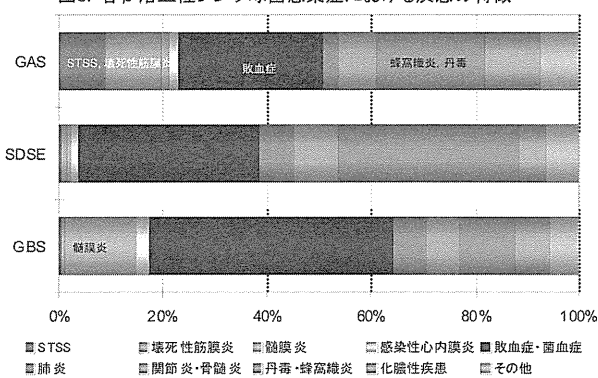


図3. 成人肺炎球菌性侵襲性感染症: ワクチンカバー率, 死亡・後遺症との関係

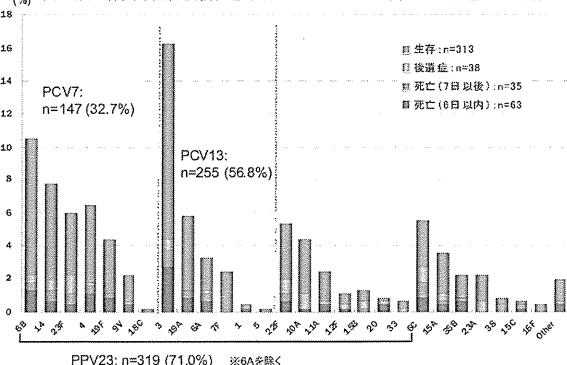
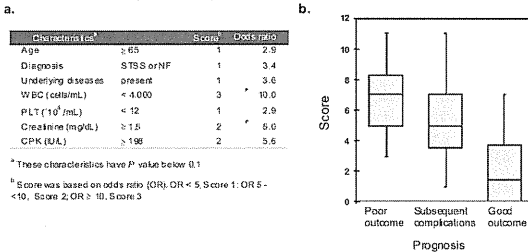


図6. 侵襲性A群溶血性レンサ球菌(GAS)感染症例における入院時患者背景因子と予後との関係(多変量解析)



多変量解析で有意差のみられた項目のオッズ比に重み付けを行ってスコアリング化し、あらためて死亡(+)群・後遺症(+)群・生存群に分けると、入院時の患者背景は明らかに予後を推定させることが出来る。

●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43年4月 東京大学医学部付属病院分院小児科細菌研究室
- ・昭和46年7月 帝京大学医学部小児科細菌研究室
- ・昭和56年4月 同 臨床病理学
- ・平成10年4月 (財)微生物化学研究所
- ・平成14年4月～ 北里大学大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・紺野 昌俊 (帝京大学医学部名誉教授)
- ・藤井 良知 (帝京大学医学部名誉教授)
- ・松橋 通生 (元東京大学応用微生物研究所教授)
- ・杉村 隆 (国立がんセンター名誉院長)
- ・岩田 敏 (慶應義塾大学医学部感染制御センター教授)

・主な研究課題

- ・MRSAの耐性遺伝子(*mecA*)の解析と当該菌による院内感染対策
- ・ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の耐性機構の解析と全国規模の分子疫学解析
- ・インフルエンザ菌(Hib), β 溶血性レンサ球菌, 肺炎マイコプラズマ菌等の耐性機構の解明と分子疫学解析
- ・Real-time PCR法による検査材料からの直接的・網羅的なウイルスと細菌の迅速診断法の確立

・これまでの研究実績

1. ガイドライン

- ・細菌性髄膜炎の診療ガイドライン(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会) 医学書院 2007年4月

2. 論文

1. Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, Chiba N, Iwata S, **Ubukata K**: Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis*, **2012**; **55**:1642-1649.
2. Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, **Ubukata K**: Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microbial Drug Resist*. 2012 (in press).
3. Wajima T, Morozumi M, Chiba N, Fujishima S, **Ubukata K**: Prognosis-associated clinical findings and molecular microbiologic characteristics in invasive Group A Streptococcal diseases in Japan. *Clin Microbiol Infect*. 2012 (in press).
4. Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, **Ubukata K**: Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. 2012; **18**: DOI 10.1007/s10156-012-0500-x.
5. **Ubukata K**, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae*

- isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. **2012;18:DOI**
10.1007/s10156-012-0448-x.
6. Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, Oishi T, Tajima T, Haruta T, Kawamura N, Ouchi K, Matsubara K, Chiba N, Takahashi T, Iwata S, **Ubukata K**: A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. **2012;18:DOI**
10.1007/s10156-012-0422-7.
 7. Chiba N, Morozumi M, **Ubukata K**: *Application of the real-Time PCR Method for Genotypic Identification of b-Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. Microbial Drug Resist.* **2012;8:149-156.**
 8. 千葉菜穂子(生方公子): わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. **2011;59:561-572.**
 9. 生方公子: 侵襲性ならびに呼吸器系感染症の原因微生物検索. -網羅的検索法へのパラダイムシフト. *小児感染免疫.* **2011;23:257-263.**
 10. Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiyama O, **Ubukata K**, Takahashi T, Iwata S: Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic(H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses. *J Infect Chemother.* **2011;17:238-245.**
 11. Hasegawa M, Okada T, Sakata H, Nakayama E, Fuchigami T, Inamo Y, Mugishima H, Tajima T, Iwata S, Morozumi M, **Ubukata K**, Watanabe H, and Takahashi T: Pandemic (H1N1)2009-associated pneumonia in children, Japan. *Emerg Infect Dis.* **2011;17:277-280.**
 12. Kishii K, Morozumi M, Chiba N, Ono A, **Ubukata K**: Direct detection by real-time PCR of *ftsI* gene mutations affecting MICs of b-lactam agents for *Haemophilus influenzae* isolates from meningitis. *J Infect Chemother.* **2011;17:671-677.**
 13. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY, 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.* **2011;12:17.**
 14. Matsui H, Sekiya Y, Takahashi T, Nakamura M, Imanishi K, Yoshida H, Imanishi K, Murayama SY, Takahashi T, Tsuchimoto K, Uchiyama T, **Ubukata K**: *Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with Streptococcus pyogenes in mice. J Med Microbiol.* **2011;60:128-134.**
 15. Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, **Ubukata K**, Sunakawa K, and Takahashi T: *Molecular epidemiologic characteristics of Streptococcus pneumoniae isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. J Infect Chemother.* **2011;17:334-340.**
 16. Yoshida H, Matsui H, Murayama SY, Takada Y, Matsuo K, Takahashi T, Nakamura M, **Ubukata K**, Takahashi T: *A CD46 transgenic mouse model for studying the histopathology of arthritis caused by subcutaneous infection with Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis (SDSE). J Med Microbiol.* **2011;60:1860-1868.**
 17. Takahashi T, **Ubukata K**, Watanabe H: *Invasive infection caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis: characteristics of strains and clinical features. J Infect Chemother* **2011;17:1-10.**
 18. Yamaoka S, Ogihara T, Yasui M, Hasegawa M, Hira S, Oue S, **Ubukata K**, Watanabe H, and Takahashi T: *Neonatal Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis. Pediatr Infect Dis J.* **2010;29:979-981.**
 19. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, Sunakawa K, **Ubukata K**, and the IPD surveillance Study Group: *Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive*

pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect. 2010; 138:61-68.

20. 生方 公子: 侵襲性 β 溶血性レンサ球菌感染症—患者背景と分離菌の分子疫学的特徴—. 感染症(総説), 2010;40:121-133.
21. Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, and Ubukata K: Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. *Clin Microbiol Infect. 2010;16:1097-1103.*
22. Kishii K, Chiba N, Morozumi M, Hamano-Hasegawa K, Kurokawa I, Masaki J, and Ubukata K: Diverse mutations in the *ftsI* gene in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with acute otitis media. *J Infect Chemother. 2010;16:87-93.*
23. Morozumi M, Takahashi T, and Ubukata K: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother. 2010;16:78-86.*
24. 川口 亮, 松尾 啓左, 生方 公子: 血液培養から分離されたフルオロキノロン高度耐性のムコイド型 *Streptococcus pyogenes* の耐性遺伝子解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2010;20:138-142.
25. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, and Inamo Y : Spontaneous pneumomediastinum complicated by pneumonia in children infected with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect. 2010;16:195-199.*
26. Hasegawa M, Inamo Y, Fuchigami T, Hashimoto K, Morozumi M, Takahashi T, Watanabe H, and Ubukata K: Bronchial Casts due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1). *Emerging Infect Dis. 2010;16:344-346.*
27. Yoshino M, Murayama SY, Sunaoshi K, Wajima T, Takahashi M, Masaki J, Kurokawa I, and Ubukata K: Nonhemolytic *Streptococcus pyogenes* isolates that lack large regions of the *sag* operon mediating streptolysin S production. *J Clin Microbiol. 2010;48:635-638.*
28. Takahashi T, Asami R, Tanabe K, Hirono Y, Chiba N, and Ubukata K: Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. *J Infect Chemother. 2010;16:68-71.*
29. Matsui H, Sekiya Y, Nakamura M, Murayama SY, Yoshida H, Takahashi T, Imanishi K, Tsuchimoto K, Uchiyama T, Sunakawa K, Ubukata K: CD46 Transgenic Mouse Model of Necrotizing Fasciitis Caused by *Streptococcus pyogenes* Infection. *Infect Immun. 2009;11:4806-4814.*
30. Murayama SY, Seki C, Sakata H, Sunaoshi K, Nakayama E, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K and the Invasive Streptococcal Disease Working Group: Capsular type and antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from patients, ranging from Newborns to the Elderly, with invasive infections. *Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:2650-2653.*
31. Sunaoshi K, Murayama SY, Adachi K, Yagoshi M, Okuzumi K, Chiba N, Morozumi M, Ubukata K: Molecular *emm* genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and noninvasive infections. *J Med Microbiol. 2009;59:82-88.*
32. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K, and Ubukata K: Rapid detection of causative eight pathogens for diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother. 2009;15:92-98.*
33. Wajima T, Murayama SY, Sunaoshi K, and Ubukata K: Distribution of *emm* type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive diseases. *J Med Microbiol. 2008;57:1383-1388.*

・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
該当なし

Jan.24.2013

平成24年度 厚生労働省科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業最終報告

重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究

(H22-新興一般-013)

北里大学北里生命科学研究所
 研究代表 生方 公子

研究分担者一覧

分担	研究分担者	所属
疫学・基礎	生方 公子	北里大学北里生命科学研究所 (特任教授)
	池辺 忠義	国立感染症研究所細菌学第一部 (主任研究官)
	阿戸 学	国立感染症研究所免疫部第二室 (室長)
	秋山 徹	国立国際医療センター 感染症制御研究部 (室長)
疫学・臨床	大石 和徳	国立感染症研究所 感染症情報センター (情報センター長) 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター 高病原性感染症研究部門 (特任教授)
	高橋 孝	北里大学北里生命科学研究所 (教授)
	藤島 清太郎	慶應義塾大学医学部救急部 (診療科副部長)
	坂田 宏	旭川厚生病院小児科 (主任部長)
	岩田 敏	慶応義塾大学医学部感染制御センター (教授)

研究協力者: 341医療機関に所属する細菌検査技師

研究班の目的

- 【背景】
- i) 急速な少子・高齢化社会
 - ii) 医療制度の変化
 - iii) 経口抗菌薬の処方の変化
 - iv) 人々の激しい多極化移動

市中型感染症における
 侵襲性肺炎球菌、β溶血性
 レンサ球菌感染症が増加

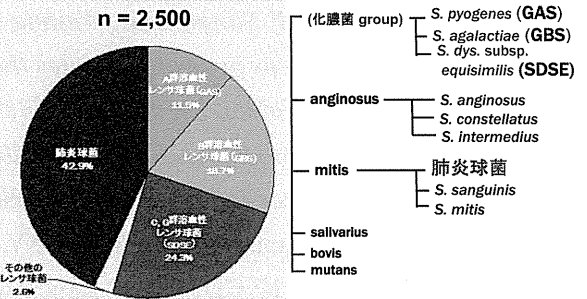
【目的】本研究班は当該感染症に着目し、基礎と臨床系研究者とが横断的に連携し、次の項目を3ヵ年計画で研究し、医療行政に寄与する。

【研究項目】

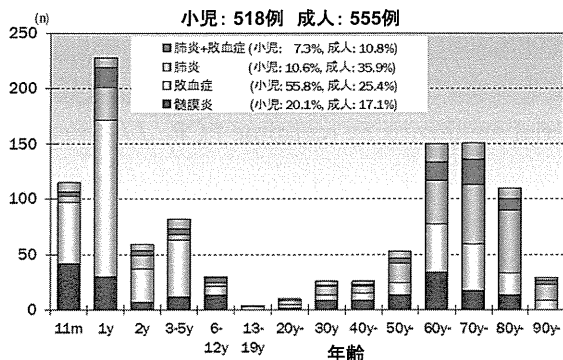
- 1) 全国規模の収集菌株: 分子疫学解析と宿主主要因解析
- 2) 診断と発症予防: 迅速検査法の確立
- 3) 適切な治療法: 基礎疾患、予後、治療薬との関係
- 4) 病態解析と重症化機構の解明: 動物モデルの作成
- 5) 病原性: ゲノム解析
- 6) 啓発活動: Website, 冊子作成, 共催シンポジウム

SDSE

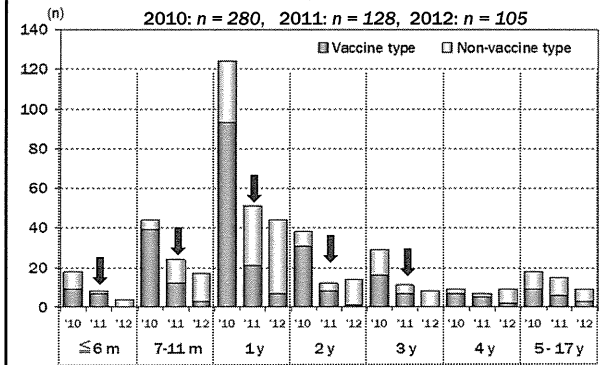
2.5年間にわたる侵襲性感染症由来・収集株

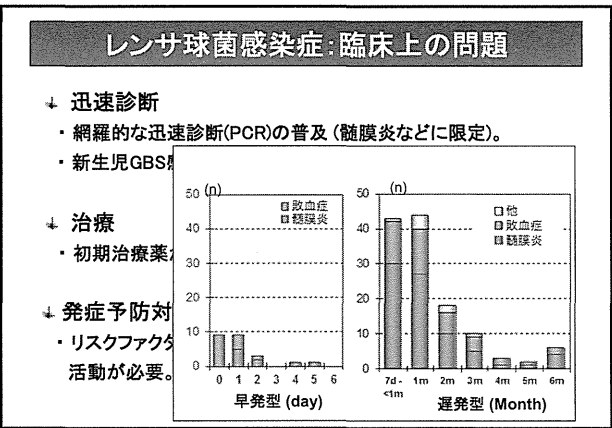
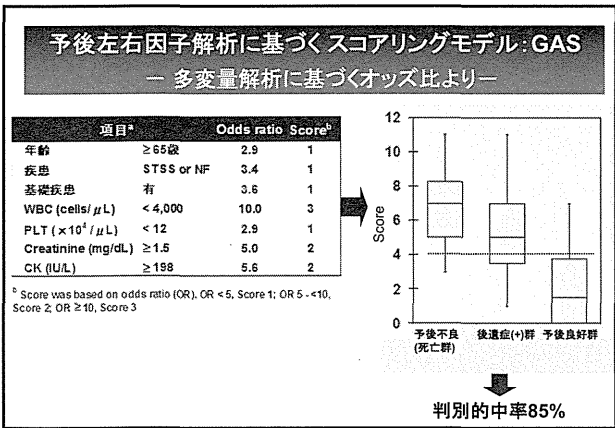
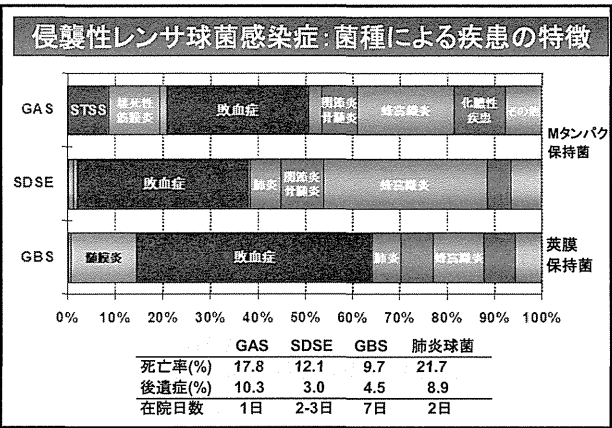
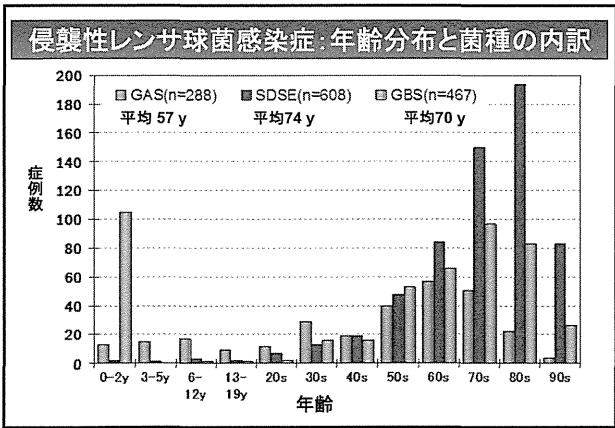
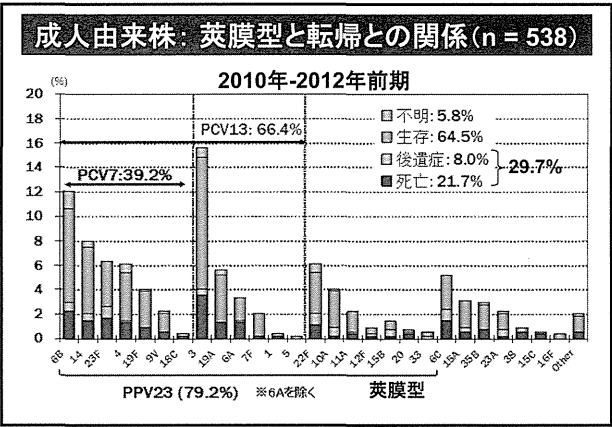
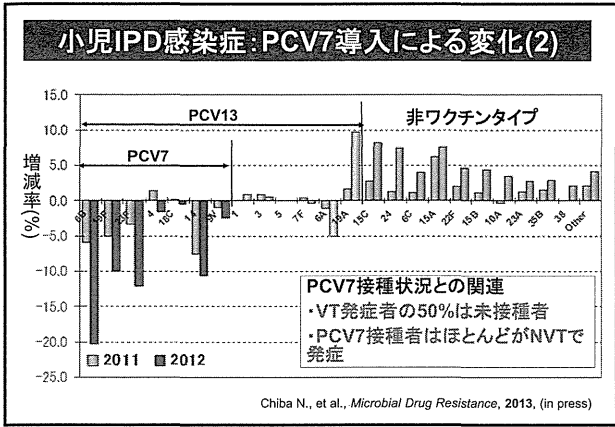


肺炎球菌: 年齢分布と疾患 (n = 1,073)



小児IPD感染症: PCV7導入による変化(1)





レンサ球菌:基礎研究の成果

↓ GASによる劇症型感染機構の解明

研究分担者(国立感染症研:阿戸, 池辺 忠義)

- ・患者 & マウスモデルでIL-6, IFN- γ の上昇。
- ・各種制御系遺伝子変異と好中球に対する遊走能阻害, 好中球殺傷能との関連性を明らかにした。

Matsumura T., et al. *Nature Communications*, 2012, 3:678 doi:10.1038/ncomms1677

↓ 糖尿病・保持例のSDSEによる重症化解析

研究分担者(国立国際医療センター 秋山 徹)

- ・II型糖尿病マウスモデル: SDSE感染時の宿主側遺伝子の網羅的発現解析により, IL-6, IL-12, IL-1 β etcの明らかな上昇。
- ・抗ヒトIL-6抗体(トシリズマブ)投与で生存率上昇 → ヒトへの応用の可能性。

レンサ球菌:ゲノム研究と啓発活動の成果

↓ SDSEのゲノム解析

1) Akiyama T, group: *BMC Genomics*, 2012, 13: 404
doi:10.1186/1471-2164-13-404

2) Murayama S., et al.,: ヒトとブタ由来株の病原性因子の比較

↓ 啓発活動

1) Webサイト構築: <http://strep.umin.jp>: アクセス数: 39,000件

2) 速報等冊子作成: 3回

3) シンポジウム: 日本臨床微生物学会と共同開催 (2012.01.21(横浜))

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：高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究課題番号：H22-新興一般-014予定期間：H22年度からH24年度まで研究代表者：河内 正治所属研究機関：国立国際医療研究センター所属部局：手術部職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 45,500,000 円 2年目 41,405,000 円 3年目 37,636,000 円 計 124,541,000 円**I. 研究の意義**

- 1) 高病原性鳥インフルエンザ感染に伴う劇症 ARDS と鑑別を要する疾患の病態と臨床経過の把握。
- 2) 高病原性鳥インフルエンザの人感染症に対する診断/治療ガイドラインはない。
- 3) 鳥インフルエンザ感染症の重症マーカーの検討。
- 4) H5N1 感染によるびまん性肺胞傷害 (DAD)における予後予測因子の検討、治療法への還元。
- 5) インフルエンザ PR8 感染マウスにおける肺組織のケモカイン発現の解析を行い、治療法を探索。
- 6) インフルエンザウイルス感染の主座である肺細胞においてウイルス複製に必要な宿主因子を明らかにし、宿主側を標的とした、容易に薬剤耐性の生じない治療薬の開発に資する。
- 7) 有効な治療法が少なく重症化しやすいインフルエンザ誘発劇症型 ARDS の新規治療法を開発。
- 8) H5N1-ARDS の病態を簡便に評価しうる酸化ストレスバイオマーカーの確立。
- 9) ヒト剖検組織の解析により、臨床・動物実験・in vitro 感染実験と異なる新たな知見を得る。
- 10) 高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) のヒトへの感染を迅速に診断する事は、患者の治療方針の決定のみならず不顕性感染の可能性も含め地域の感染症対策にも役立つ。

II. 研究の目的、期待される成果

- 1) 病原性の高いインフルエンザパンデミックの際に有効なマニュアル/診断治療の作成。
- 2) ライノウイルス陽性検体の遺伝子解析で、他の劇症 ARDS 原因ウイルスの解析法も確立する。
- 3) 高病原性鳥インフルエンザを含む劇症 ARDS 予測のための重症マーカーを絞り込む。
- 4) びまん性肺胞傷害 (DAD)における血中レドックスバランス・炎症メディエーターの推移を検討することにより、H5N1 感染時の予後予測因子として応用できる。
- 5) インフルエンザにおいて特異的なケモカインを探索し、その解析を行う。
- 6) インフルエンザウイルス抵抗性細胞を解析し感染抵抗性を付与しているメカニズムを解明。
- 7) インフルエンザ誘発劇症型 ARDS の発症予測・診断・治療法開発の基礎研究。
- 8) 動物モデルの作製と発症病態におけるキー分子の抽出と診断・治療への応用の可能性を探索。
- 9) ベトナム・ハノイ国立小児病院より ARDS 症例の血漿を入手し、新たな酸化ストレス応答のバイオマーカーとして硫化水素およびその関連低分子チオール化合物の同時定量法を開発する。
- 10) H5N1 とりインフルエンザヒト感染例などウイルス感染剖検例を病理学的に解析、病態を解明。
- 11) 死亡原因の解明。ウイルスの感染部位、ウイルスレセプターの体内分布の解明。
- 12) Direct RT-LAMP 法をベースとした核酸精製操作が不要な H5 亜型診断が可能な核酸検査法開発。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者(河内正治)

- 1) 高病原性鳥インフルエンザ例の剖検標本を含む、92 例の FARDS 症例の臨床記録/採取標本を集積、ウイルス感染が原因の FARDS では死亡率が高く、きわめて難治性であることを示した。
- 2) 劇症 ARDS の治療法として大量ガンマグロブリン療法が有用である可能性が示唆された。
- 3) ガイドラインとして「鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染しておこすもの - インフルエンザ重症化因子としての劇症型 ARDS: 診断・治療の手引 -」を作成した。

・研究分担者
(布井博幸)

- 1) ライノウイルス型分類法確立、鳥インフルエンザ劇症型ではKL-6は重症化しないことの発見。
(本間栄)
- 1) 特発性肺線維症急性増悪に直接血液灌流法 (PMX-DHP) 施行し血中レドックスバランスが改善、死亡例では好中球エラスターゼの持続高値。治療により IL-6, HMGB-1, TIMP-1, MCP-1 は低下。
(山本健二)
- 1) インフルエンザ PR8 感染実験において、高病原性鳥インフルエンザの感染の極めて初期の段階に特異的マーカーである2つのケモカインがその病原体と関連していることを明らかにした。
(大島正道)
- 1) インフルエンザウイルス感染抵抗性細胞株を樹立、標的遺伝子を発現させるシステムを構築。
2) この細胞の抵抗性はウイルスの細胞への吸着後核移行までの間に起ることを確認した。
(川上和義)
- 1) LPS 誘発劇症型 ARDS モデルマウスを用いて I 型インターフェロンなどの治療効果を確認
2) インフルエンザウイルス誘発肺線維化モデルマウスの作製に成功し、その免疫機序を解析。
(赤池孝章)
- 1) ARDS 群、特に IFV 感染例において、対照群に比べて有意に高い 3-NT の生成を認めた。また、発症後の生成動態から、肺の修復や生体防御反応との関連が示された。
2) 質量分析による硫化水素およびその関連低分子チオール化合物の高感度な同時定量法を確立。
(中島典子)
- 1) 季節性インフルエンザ、パンデミックインフルエンザ、H5N1 鶏インフルエンザウイルスヒト感染例のそれぞれの病理学的特徴(ウイルス感染部位など)を明らかにできた。
2) H5N1 感染により、炎症性サイトカインが発現しウイルス量と関連があることがわかった。
3) 上気道と肺胞領域ではウイルスクローンが異なり、レセプター分布の違いと関連している。
(影山努)
- 1) RT-LAMP 法による高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の検出系の評価を行い、Clade 1, 2.1, 2.2, 2.3 に分類された抗原性の異なる株も高感度かつ特異的に検出できる事を確認した。
2) ベトナムでの臨床検体を用いて評価を行い高感度に H5 亜型が同定できる事を確認した。

IV. 今後考えられる新たな課題

- 1) 高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) に対する、より有効な薬剤投与方法、呼吸管理法の開発。
- 2) ライノウイルス A 型でも劇症 ARDS を起こす場合、CMV などの複合感染が関与するのか？
- 3) 劇症型 ARDS を生じる、高病原性インフルエンザ (H5N1) を含む原因ウイルスの網羅的検討。
- 4) 鳥インフルエンザに関するより簡便な迅速遺伝子診断法の開発
- 5) ケモカインブロッカーである CCR5 の阻害剤を用いて、病気の治療法の開発。
- 6) 誘導発現のシステムを用いて絞り込んだ遺伝子群からウイルス感染に必須な因子を特定する
- 7) 宿主側ウイルス複製必須遺伝子を抑制した場合の細胞に対する影響を再評価する
- 8) 劇症型 ARDS にともなう肺線維化と呼吸機能への影響に関する臨床的検討
- 9) 国内、および国外の流行地における IFV 症例の血漿 3-NT 解析を継続するとともに、新しい酸化ストレスマーカーである硫化水素およびその関連低分子チオール化合物の解析を行う。
- 10) H5N1 鳥インフルエンザウイルスが呼吸器以外の臓器に感染する/ウイルス血症を確認し解析。
- 11) 新たに構築した型・亜型診断系について2004年以降高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) のヒトへの感染が続いているベトナムで使用し、知見の収集を行う。

V. 行政施策への貢献の可能性

- 1) 鳥インフルエンザ (H5N1) など高病原性インフルエンザ由来のパンデミック招来時に、有効な診断/治療法を有するため、情報を発信して厚生行政施策に貢献できる。
- 2) ウイルス増殖には必須であるが宿主側には一時的に抑制しても影響の軽微な宿主側蛋白を標的とした薬剤を開発することで薬剤耐性が生じにくい薬剤の開発が可能となる

- 3) 既に臨床使用中のHMGB1標的剤(リコモジュリン)の劇症型ARDSへの治療応用の提言
- 4) 酸化ストレスマーカーの定量的解析は、IFV感染に伴う劇症型ARDSの診断および治療を実施する上で有用であり、その確立は、診断・治療ガイドライン策定の一助となることが期待される
- 5) 病理学的検索でインフルエンザの死因を解明し、新興・再興感染症対策のための知見となる。
- 6) 海外での高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)等の流行状況やその性状を正確に把握する事ができるため、国内および海外での感染症対策に寄与できる。
- 7) 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)が新型インフルエンザとなって国内で流行した場合、本検出系はそのまま診断に用いる事ができるため、診断面での活用が期待できる。
- 8) 高感度かつ簡便である診断法の作成は、患者の診断のみならず不顕性感染も含めた流行状況の調査も可能で、感染症対策に大いに寄与できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(河内正治)

- 1) 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**. 51:68-72, 2011.
- 2) 河内正治 パネルディスカッション「各国の医療事情」.ベトナムの医療事情-厚生労働省科学研究費研究班を通じてのベトナム医療との関わり-. **日臨麻会誌** 31(4): 620-628, 2011.
- 3) Phung TTB, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. Key role of RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8(A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. **Microbiol Immunol**. Dec;55(12):874-884, 2011.
- 4) Yasuda H, Yoshizawa N, Matsumoto M, Kawachi S. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza in Japan in 2009: Simulated Measures and Post-Analysis. **EASIAM Conference** 6:110-116, 2010
- 5) Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K. The contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. **Microbiol Immunol**. Mar. 56(3): 171-82, 2012.

研究分担者(布井博幸、本間栄、山本健二、川上和義、赤池孝章、中島典子、影山努、岡本竜哉)

- 1) Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S, the Japan NAC clinical study group: Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. **Respirology** 17 : 467-477, 2012.
- 2) Masaya Fukushi, Makoto Yamashita, Tohru Miyoshi-Akiyama, Shuku Kubo, Kenji Yamamoto and Koichiro Kudo: Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus, **PLoS ONE** 7(8): e42419.2012.
- 3) Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, 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.
- 4) Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. **Nature Chem Biol** 8: 714-724 ,2012.
- 5) Noriko Nakajima, Ngo Van Tin, Yuko Sato, Hoang Ngoc Thach, Harutaka Katano, Pho Hong Diep, Toshio Kumasaka, Nguyen Trung Thuy, Hideki Hasegawa, Luong Thi San, Shoji Kawachi, Nguyen Thanh Liem, Kazuo Suzuki, Tetsutaro Sata Pathological study of archival lung tissues from 5 fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. **Modern Pathology**; doi: 10.1038/modpathol.2012.193.
- 6) 今吉理恵子, 岡本竜哉, 永尾潤一, 長環, 松永勝政, 赤池孝章, 上西秀則. 植物精油 citral のインフルエンザウイルス感染能抑制効果について. **医学と生物学** 155: 489-494, 2011.