

(4) 東日本大震災と感染症に関するメディア報道（新聞記事）の分析と実際の発症動向との関連分析により、メディアへの情報提供の在り方の提言をまとめられた。

(5) 開発されたツールの普及に関する基礎資料を作成した。

・研究分担者(吉川肇子)

(1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。

(2) 心理応答実験のための調査設計

・研究分担者(杉浦淳吉)

(1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。

・研究分担者(重松美加)

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

(2) Web サイトの試験運用のための資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

(3) 既存のHP（動物由来感染症を知っていますか）の検証と推奨案の作成

(4) 情報弱者等のニーズや感染症への対応等現状把握のための調査設計とプレ調査を実施した。

(5) Web サイトの試験運用のための Web サイトの設計及びそれを用いた心理実験の実施

・研究分担者(濱田篤郎)

(1) ツールの普及方法に関する情報収集

・研究分担者(竹中伸一)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

・研究分担者(金田英子)

(1) 海外におけるコミュニケーションツールに関する情報収集

(2) 紙芝居を利用した幼児向けツールの開発

・研究分担者(高木彩)

(1) 新型インフルエンザに関する新聞記事の分析

(2) Web サイトの試験運用のための資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

(3) メディア情報のモニタリングを実施し、東日本大震災と感染症に関するメディア情報の分析を実施した。

・研究分担者(山崎瑞紀)

(1) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発

(2) Web サイトの試験運用における心理学実験に関する資料収集及び情報ニーズ把握のための調査設計

(3) Web サイトの試験運用のための資料収集及び情報ニーズ把握のための調査

(4) Web サイトの試験運用のための Web サイトの設計及びそれを用いた心理実験の実施

・研究分担者(早坂信哉)

(1) 情報ニーズ調査の設計（調査票、調査方法）

(2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムの開発をした。

(3) 評価法の開発、評価の実施・分析

・研究分担者(福島慎二)

- (1) 情報ニーズ調査の設計（調査票、調査方法）、調査の実施、分析
- (2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムを開発した。
- (3) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した。
- (4) 評価法の開発、評価の実施・分析
 - ・研究分担者(城川美佳)
- (1) 幼児向けゲーミングシミュレーションを利用したツール・プログラムを開発した
- (2) すぐろく型幼児・小学生向けツール・プログラムを開発した。
- (3) 情報弱者等のニーズや感染症への対応等現状把握のための調査設計とプレ調査を実施した。
- (4) Web サイトの試験運用のための Web サイトの設計及びそれを用いた心理実験の実施

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 開発されたツールの普及のための方策の検討
- (2) 主として行政における担当者に対するツールの利用法などの研修
- (3) リスクコミュニケーションにとって効果的な Web サイトの運用
- (4) 国民の感染症に関する知識やリスク認知状況の継続的な把握
- (5) 混乱時のメディア報道のモニタリング体制の構築と分析

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 情報ニーズ調査とツールの評価として実施した全国 10 箇所の大型ショッピングセンターにおける子ども向けツールを利用したイベントにより、実践的研究の効果の一旦として、平時のリスクコミュニケーションを全国的に展開することができ、理解促進の一助となった。
- (2) 幼児対象ツールが開発され、子どもを対象とした平時のリスクコミュニケーションの促進に繋がる。
- (4) 既存 HP の分析と推奨案の作成により、動物由来感染症に関する情報提供の質が向上した。
- (5) 新型インフルエンザに関する新聞報道分析により、リスクコミュニケーションの問題点が抽出され、今後の混乱回避のためのリスクコミュニケーションの資料となった。
- (6) 東日本大震災と感染症発生動向とメディア報道の現状分析により、メディアに対する情報提供の在り方の提言に繋がった。
- (7) 双方向コミュニケーションの可能性が検討できるようになった。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

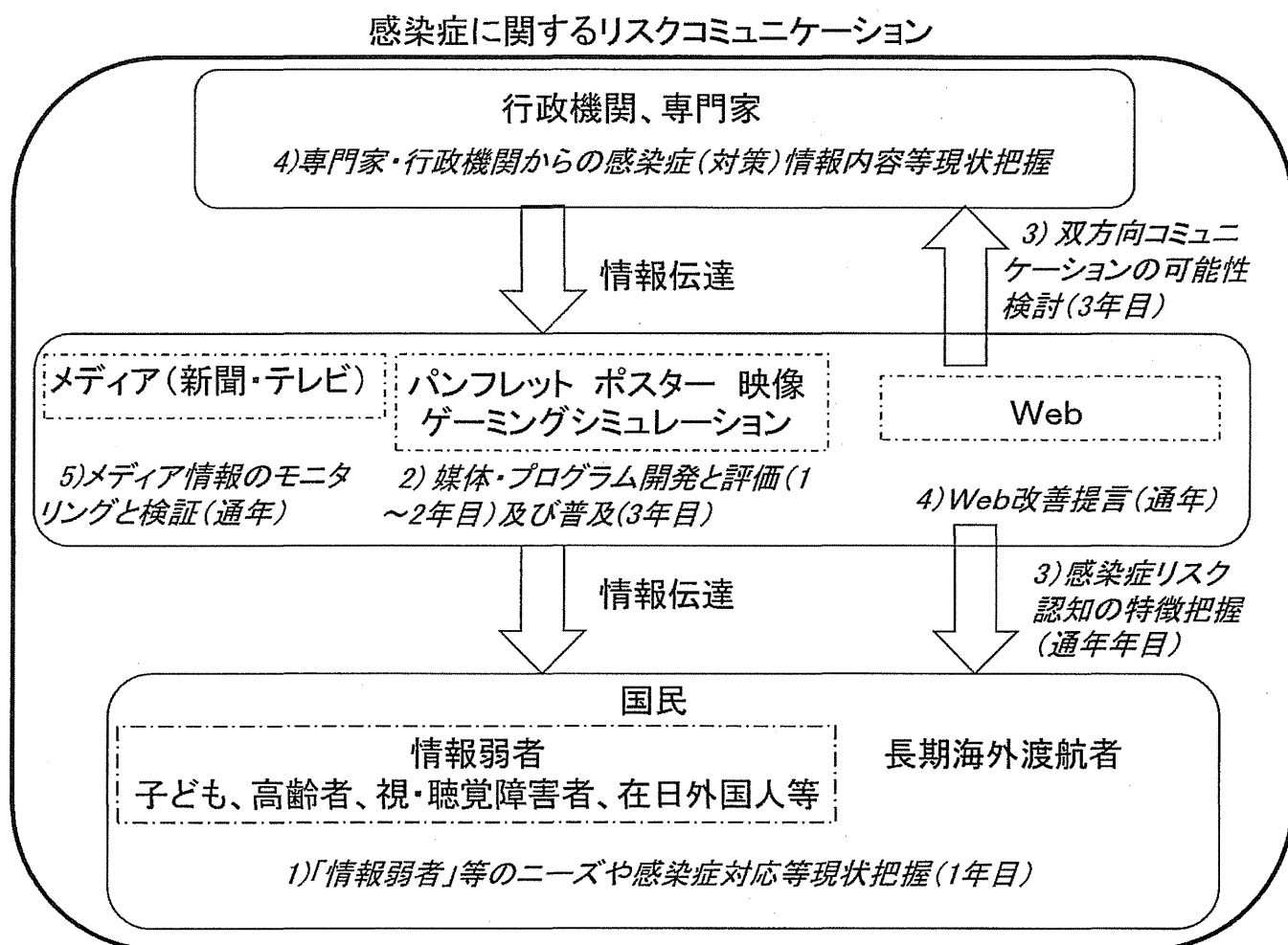
堀口逸子, 石川直子, 馮巧蓮, 城川美佳, 丸井英二 一般住民への普及啓発が必要な動物由来感染症は何か 獣医師を対象とした質的調査日本衛生学雑誌 66 巻 4 号 P741-745(2011)

堀口逸子 HIV-AIDS に関するカードゲーム『WHAT IS AIDS?』 有用性及び利用可能性について性の健康 9 (2) P28-31 2011

動物由来感染症に関する HP

Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 52 年 東京大学医学部疫学講座
昭和 60 年 東京大学医学部国際交流室
昭和 61 年 ハーバード大学公衆衛生大学院
平成 3 年 東京大学留学生センター
平成 4 年 東京大学大学院国際保健学
平成 7 年 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部
平成 12 年 順天堂大学医学部公衆衛生学教室

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

吉川肇子(慶応義塾大学商学部)、堀口逸子(順天堂大学医学部)、
重松美加(国立感染症研究所)、杉浦淳吉(愛知教育大学)、城川美佳(富山大学附属病院)

・主な研究課題

科学研究費「タイ国チェンライ県住民コホートをを用いた慢性疾患予防に関する介入対照研究」

・これまでの研究実績

Haruka Horikawa , Rie Akamatsu, Itsuko Horiguchi , Eiji Marui Parental views of food-safety education in Japanese primary school health education J June 13, 2012

西嶋康浩, 堀口逸子, 馮巧蓮, 小澤広輝, 城川美佳, 丸井英二 狂犬病予防啓発を目的としたゲーミングシミュレーション 子ども向け教育教材「わんわんカルテット」の利用可能性と効果の検討 厚生学の指標 59 (12) p34-39 2012

堀川翔, 赤松利恵, 堀口逸子, 丸井英二 食の安全教育を目的としたカードゲーム教材「食のカルテット」の利用可能性の検討 栄養学雑誌 70 (2) p129-139 2012

杉下由行, 林邦彦, 森亨, 堀口逸子, 丸井英二 東京都多摩地区における BCG 接種率と接種体制の関係についての研究 感染症学雑誌 86 (2) p127-133 2012

益山光一, 堀口逸子, 赤松利恵, 丸井英二 消費者に求める食の安全に関する知識—日本における食品リスク評価者を対象とした質的調査— 日本食品化学学雑誌 19 (1) p44-48 2012

堀口逸子 丸井英二 原発事故の健康リスクとリスク・コミュニケーション リスクコミュニケーションとは 医学のあゆみ 239 (10) 1033-1037 2011

馮巧蓮, 堀口逸子, 丸井英二 乳幼児を持つ母親の食と健康に関するリスク認知 食物アレルギーの視点をあてて 民族衛生 77 (2) p6-62 2011

福島慎二、丸井英二、濱田篤郎：途上国に長期滞在する日本人の蟻虫感染率. 感染症学会雑誌 84:19-23. 2010

堀口逸子、黒瀬琢也、日高良雄、丸井英二。感染性胃腸炎対策研修プログラムにおけるゲーミングシミュレーション利用の評価。厚生学の指標。56(11)41-43. 2009

・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。

効果的かつ包括的リスクコミュニケーションの基盤構築に関する研究

平成22-24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)

情報弱者等への配慮を含めた感染症に対する 適切な情報提供・リスクコミュニケーションに 関する研究

研究代表者 丸井英二
(順天堂大学医学部公衆衛生学教室)

研究概要

1. 感染症等に関するリスク認知調査
2. 情報提供の現状
 - 東日本震災における感染症の発生と新聞報道の現状
3. 情報媒体の開発と評価
 - 小学校教育における利用のためのプログラム開発と実施及び評価
4. 幼児向け媒体開発
5. 動物由来感染症HPの改訂
6. 情報提供媒体としてのホームページの在り方検討
 - HP利用者対象プレ調査
 - 模擬HPの作成

感染症等のリスク認知構造

1. 感染症等に関するリスク認知調査
2. 情報提供の現状
3. 情報媒体の開発と評価
4. 幼児向け媒体開発
5. 動物由来感染症HPの改訂
6. 情報提供媒体としてのホームページの在り方検討

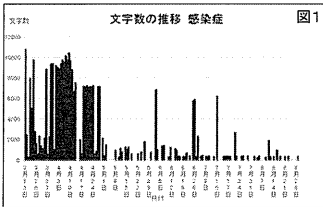
- ・ 調査時期: 平成23年9月(震災より半年後)
- ・ 対象者: gooリサーチモニター 20歳台から60歳台までの1054名
- ・ 調査地域: 全国
- ・ モニタリングとして平成25年1月下旬実施

	因子		
	1	2	3
炭疽菌	1079	-066	-159
エボラ出血熱	979	037	-182
SARS	906	-093	056
狂犬病	836	009	015
BSE狂牛病	778	090	004
HIV/AIDS	766	010	096
鳥インフルエンザ	733	-044	117
肝炎	653	-009	234
結核	517	053	335
遺伝子組み換え食品	-050	915	-088
食品添加物	-199	914	057
電磁波	-074	840	033
残留農薬	093	762	030
魚介類に含まれる水銀	256	651	-049
受動喫煙	-017	594	124
大気中の発がん性物質	335	557	019
放射能	372	546	-032
ノロウイルス	-075	021	948
新型インフルエンザ	-011	026	842
0157	264	050	407

因子抽出法: 主成分法
回転法: Kaiser の基準値を伴うプロマックス法
* 6 回の反復で回転が収束しました。

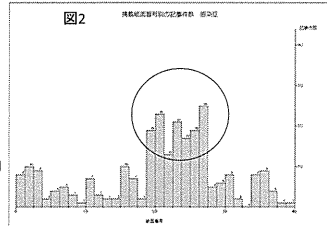
2. 東日本大震災における感染症の発生と新聞報道の現状

1. 検証
 - ・ 恐怖感や発生しているとの誤認を与えるような報道になっていなかったか
 - ・ 災害後の感染症の集団発生予防の警告がされていたか
2. 方法
 - ・ 感染症発生状況は、国立感染症研究所感染症情報センターホームページ 感染症発生動向調査(全数報告)のうち、震災に関連した届出症例を利用
 - ・ メディア報道は、日経テレコンによって、読売、朝日、毎日、産経新聞の朝刊・夕刊を検索
 - 検索キーワードは、「感染症」「肺炎」「破傷風」「食中毒」
 - 東日本大震災に関連するもののみを抽出した。
 - 検索は震災翌日の2011年3月11日から2011年8月31日までの期間



- ・ 破傷風発生当初、感染症の報道は見られなかった
 - それどころではない?
- ・ 注意喚起を促す報道が多かった
 - 社会面ではない(図2)

- 発生事例の報道
- ・ 郡山の遊覧所でノロウイルス検出、60人が発症 2011/4/11 朝日新聞
 - ・ 一関でノロ集団感染 2011/5/15 読売新聞
 - ・ 会津若松で19人食中毒 2011/5/17 毎日新聞
 - ・ 福島の遊覧所で69人食中毒 2011/6/15 産経新聞



狂犬病予防を目的としたカルテットゲームの 教育現場における教育プログラムの開発と評価

研究協力: 三重県尾鷲保健所
三重県動物愛護管理センター
三重県内小学校

楽しく動物愛護学習
尾鷲小学校で実施

尾鷲小学校(三重県尾鷲郡)で、尾鷲保健所と動物愛護管理センターの協力により、狂犬病予防を目的としたカルテットゲームの教育プログラムが実施された。児童たちは、ゲームを通じて、動物の大切さや狂犬病の予防方法について学び、楽しみながら学習することができた。

読売新聞(三重県全域)、紀勢新聞、南海日日新聞に掲載
NHK ほっとイブニング三重、ニュース20:45 (三重県全域)
NHKラジオで放送

カードゲーム授業に効果

尾鷲小学校の児童たちが、動物愛護管理センターで実施されたカードゲーム授業に積極的に参加している様子。児童たちは、ゲームを通じて、動物の大切さや狂犬病の予防方法について学び、楽しみながら学習することができた。

尾鷲保健所、動物愛護管理センター、尾鷲小学校の協力により、狂犬病予防を目的としたカルテットゲームの教育プログラムが実施された。

カードゲーム「わんわんカルテット」について、あなたの感想や考えを聞きます。(1)から(3)までは、あてはまる回答に1つ○をつけてください。(4)は、自由に書いてください。


1 ゲームのルールは、わかりやすかったですか。
 とてもわかりやすかった まあまあわかりやすかった 少しわかりにくかった とてもわかりにくかった
 95.8% 4.2%

2 ゲームで遊んで、楽しかったですか。
 とても楽しかった まあまあ楽しかった あまり楽しなかった ぜんぜん楽しなかった
 95.7% 4.3%

3 ゲームで遊んで、何か新しいことを学びましたか。
 とても学ぶことがあった 少し学ぶことがあった あまり学ぶことがなかった ぜんぜん学ぶことがなかった
 75.0% 25.0%

ゲームで遊んで、思ったことや感じたことがあれば教えてください。

- ・ゲームで遊んで、新しいことを学ぶことができました。また教えてください、ありがとうございました。
- ・知らないことも分かったから良かった。
- ・毎年1回注射をしなければいけないのが、初めてわかりました。
- ・犬のことは、わからないことがあって、今日わかった
- ・カルテットだけでアンケートの答えがわかった



小学校3年生以上を対象 カード内の情報(知識の習得度)

次の(1)から(10)までの文章で、あなたが正しいと思うものには○、間違っていると思うものには×を、右の口につけてください。

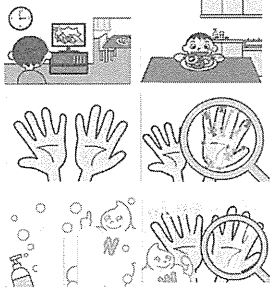
	第1回目	第2回目
1 犬は15年くらい、長生きします。	75%	100%
2 犬をかつたら、役所(やくしょ)にとどけなければなりません。	0%	100%
3 犬は、毎年1回、ちゅうしゃをします。	100%	100%
4 犬には、よんだらるるようにしつけをします。	87.5%	100%
5 犬が、病気で熱があるかどうか、鼻でわかります。	75%	100%
6 犬のおなかのなかに、虫がいることがあります。	75%	100%
7 犬をさわったあとはせっけんて手をあらいます。	100%	100%
8 犬とキスをすると、びょうきがうつることがあります。	37.5%	100%
9 ひつとやどぶつがきょうけん病になると100%死にます。	50%	100%
10 もうどうけんは、め(目)のふじゅうなひとをゆうどうします	100%	100%

2012.11 民族衛生学会発表 論文作成中

1. 感染症等に関するリスク認知調査
 2. 情報提供の現状
 3. 情報媒体の開発と評価
 4. 幼児向け媒体開発
 5. 動物由来感染症HPの改訂
 6. 情報提供媒体としてのホームページの在り方検討

幼児向け媒体開発
 (参加型:ギミック利用の紙芝居)

- ・利用場面: イベント会場(不特定多数)
- ・対象: 小学校入学前の幼児
- ・目的: 「手洗い」の重要性の認識を獲得すること及び実行すること。
- ・内容: ①外出先からの帰宅時 ②トイレの後の2パターン



プレ調査として、実施
 協力: イオンショッピングセンター

・平成24年11月


- ・参加率40%(遊び場にて子どもたちが自主的に行動)
- ・参加者 8名

結果

- ・イラストがわかりやすい(指導者)
- ・イベントで実施するには、ストーリーが短い。
- ・問いかけは多いほうがよい(参加型)
- ・水のギミックはできていた
- ・紙芝居の台の高さからは体格的に小学生からになってしまう。

今後

- ・使用場面の設定について利用度を明らかにしつつ完成させる。




5. 動物由来感染症HPの改訂

1. 感染症等に関するリスク認知調査
 2. 情報提供の現状
 3. 情報媒体の開発と評価
 4. 幼児向け媒体開発
 5. 動物由来感染症HPの改訂
 6. 情報提供媒体としてのホームページの在り方検討

リスクコミュニケーションの観点にたち、内容の精査にもとづき、

- ・わかりやすい
- ・誤認を防ぐ

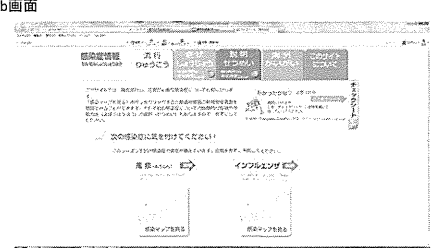
デザインの構築を実施



3) Webの目的を明確化(画面の作成)

1. 「国内・外でどんな病気が流行っているのか」を確認できる
2. 「自分が今、り患しているかどうか」疑う: 病名と症状の一覧
3. 医療機関へ持参するチェックリスト(症状、渡航歴等): ダウンロード
4. 感染症についての解説
5. 海外情報(リンク)

実験用Web画面



3) Webの目的を明確化(画面の作成)

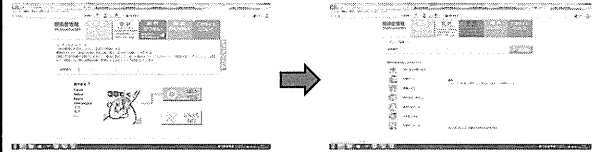
1. 「国内・外でどんな病気が流行っているのか」を確認できる
2. 「自分が今、り患しているかどうか」疑う:病名と症状の一覧
3. 医療機関へ持参するチェックリスト(症状、渡航歴等):ダウンロード
4. 感染症についての解説
5. 海外情報(リンク)



調査(1月下旬から2月)
 どちらが誤認なく理解ができるのか
 在日外国人(留学生等)、Web調査会社消費者パネル(日本人)

3) Webの目的を明確化(画面の作成)

1. 「国内・外でどんな病気が流行っているのか」を確認できる
2. 「自分が今、り患しているかどうか」疑う:病名と症状の一覧
3. 医療機関へ持参するチェックリスト(症状、渡航歴等):ダウンロード
4. 感染症についての解説
5. 海外情報(リンク)

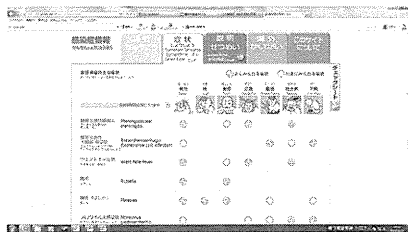


チェックをしていくと、最終的に画面上にすべての症状が一覧ででてくる
 これをプリントして医療機関に持参する

言語は6ヶ国語に対応

3) Webの目的を明確化(画面の作成)

1. 「国内・外でどんな病気が流行っているのか」を確認できる
2. 「自分が今、り患しているかどうか」疑う:病名と症状の一覧
3. 医療機関へ持参するチェックリスト(症状、渡航歴等):ダウンロード
4. 感染症についての解説
5. 海外情報(リンク)



症状を、図で表現する
 画像から感覚的には入れるように、必要な情報へ導く
 言語は中国語、韓国語、英語、スペイン語、アラビア語、ロシア語で表記(疾患名)

情報伝達としてのHP

- 報道などで見聞きした感染症流行情報により、居住地域(県単位)または渡航先の流行情報(今後の予測を含め)を手に入れることが、予防行動の惹起につながる
- 居住地域(県単位)また渡航先の流行状況を知るためのバリア(情報探索等)がある
 - 各地の衛生研究所のHPの形式に統一感がなくわかりづらい
- 「わかりやすい」「誤認しない」ある程度の流行状況の表現方法を研究結果として提示する

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

研究課題：培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-017

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：鈴木 哲朗

所属研究機関：浜松医科大学

所属部局：医学部感染症学講座

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 36,000,000円 2年目 30,600,000円 3年目 30,263,000円 計 96,863,000円

I. 研究の意義

- (1) ノロウイルス(HuNoV)は感染増殖機構、周期的流行機序が不明であり、治療薬がない。
- (2) B群ロタウイルス(RoV)、ヒトボカウイルス(HBoV)は血清診断系が確立していない。
- (3) ポリオーマウイルスは簡便な診断系がなく新規ウイルス(MCV, KIV, WUV)関連疾患が十分に明らかでない。パピローマウイルス(HPV)感染症は特異的治療法が確立していない。
- (4) E型肝炎ウイルス(HEV)は増殖機構が不明で治療薬がない。
- (5) 慢性化率の高いB型肝炎ウイルス(HBV)遺伝子型Aの感染が広がっている。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) HuNoVの培養系を作製、流行機序を明らかにし感染予防法策定、治療薬開発へ道を拓く。
- (2) B群RoV、HBoV各遺伝子型の診断技術を開発し、幼児小児の感染症診断系整備に資する。
- (3) 新興ポリオーマウイルスMCV、KIV、WUVの診断系を確立し関連疾患を明らかにする。
- (4) HPV関連子宮頸癌の治療法開発に繋がる分子基盤を確立する。
- (5) 効率の良いHEV培養系を確立し、複製増殖機構を解明し治療法開発に繋げる。
- (6) 全遺伝子型に有効なB型肝炎ワクチン開発のための基盤技術を確立する。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者

- (1) MCV粒子はT=7、直径は近縁ウイルスより小さい48 nmであること、粒子形成過程でDNAがアロステリック効果を示す可能性があることを見出した。MCVの糖脂質糖鎖依存的感染性を実証した。抗MCV抗体保有状況を調査し、肺癌患者での高保有率傾向などを示した。
- (2) ポリオーマウイルス間での糖脂質糖鎖認識の相違を明らかにした。

・研究分担者

- (1) HuNoV家族内感染例解析から、伝播時の準種選択、微小準種の優位化を観察した(本村)
- (2) 流行年由来HuNoV中空粒子を作製しELISAを確立。IgA抗体がウイルス準種の淘汰圧として働く可能性を示唆した(本村)
- (3) HuNovまた近縁のマウスNoV、ネコカリシウイルスのリバースジェネティクスによるウイルス産生系を確立。マウスNoV感染増殖細胞系を含めノロウイルス増殖諸過程を経時的に比較解析し、NoV間の近似性、差異を明らかにした(片山)
- (4) マウスNoVの細胞馴化機序を解明。特定のORF1、ORF2配列の選択を見出した(中西)
- (5) 食中毒事例等由来の新鮮HuNoV検体を用いて種々の細胞株で感染感受性を解析(田中)
- (6) 多株遺伝子解析、分子系統樹解析から、B群RoVの遺伝子型分類基準を確立。B群RoVで遺伝子再集合が起きている可能性を初めて示した(恒光)
- (7) ノトバイオートブタ感染系がB群RoVの病態モデルとして有用であることを示し、株間での病

原性の違い、病変の経時変化を明らかにした (恒光)

(8) 新興ポリオーマウイルス KIV, WUV の pseudovirion を作出し中和抗体測定法を確立した。Vero 細胞が両ウイルスの感染感受性を示すことを見出した (中西)

(9) KIV, WUV 及び HBoV 遺伝子型 1~4 のウイルス様粒子を作製し、抗体検出系を確立。我が国健康人の約 90% が HBoV 抗体陽性、多数が乳幼児期感染であることを見出した (李)

(10) 子宮頸癌特異的治療薬の開発を目指し、HPV E6/E6AP による癌化を阻害する分子を探索し、p53 のユビキチン化を阻害する E6AP 結合性環状 N-メチルペプチドを見出した (勝二)

(11) HBV S 粒子の分泌効率決定基が PreS2 翻訳開始域に点在することを証明 (勝二)

(12) 新規 HEV 感染性クローンを取得、構造領域遺伝子をレポーターに置換したレプリコンの作製に成功した。ヒト肝がん細胞株のリクローン化から、HEV 感染感受性の異なる細胞株を単離 (石井)

(13) ラット HEV の遺伝子単離、ウイルス様粒子の作製に成功した (李)

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) ウイルス様粒子を用いて樹立した抗体診断系による血清疫学的解析 (B 型 RoV, HBoV, KIV, WUV)

(2) モデルシステム等による生活環、病態発現機構解析 (HuNoV, B 群 RoV, KIV, WUV, MCV, HEV)

(3) 遺伝子・抗原抗体診断、予防治療法開発へ向けた技術向上 (HBV, HPV, B 群 RoV)

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 新興ウイルスに対する診断系の確立、感染流行機序解析による感染予防法の策定に寄与

(2) ウイルス培養系の確立、感染増殖機構解析、さらに、新規コンセプトによる創薬基盤研究から、新たな抗ウイルス薬開発に貢献

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

Suzuki R., Saito K., Kato T., Shirakura M., Akazawa D., Ishii K., Aizaki H., Kanegae Y., Matsuura Y., Saito I., Wakita T., and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology*, 432: 29-38, 2012.

Ando T., Imamura H., Suzuki R., Aizaki H., Watanabe T., Wakita T., and Suzuki T. Visualization and measurement of ATP levels in living cells replicating hepatitis C virus genome RNA. *PLoS Pathog.* 8: e1002561, 2012.

Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T, Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, Suzuki T. Role of the ERAD pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of the viral particles. *J Biol Chem* 286: 37264-37273, 2011.

Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 92: 2082-2087, 2011.

Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Masaki T, Shoji I, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology* 410: 38-47, 2011.

Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase. I-mediated transcription. *J Virol* 84: 5824-5835, 2010.

Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T. Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res* 85: 520-524, 2010.

研究分担者

Suzuki T, Soma J, Kuga K, Miyazaki A, Tsunemitsu H. Sequence and phylogenetic analyses of nonstructural protein 2 gene of species B rotaviruses detected in Japan during 2001-2009. *Virus Research*, 165: 46-51, 2012 (恒光).

Suzuki T, Soma J, Miyazaki A, Tsunemitsu H. Phylogenetic analysis of nonstructural protein 5 (NSP5) gene sequences in porcine rotavirus B strains. *Infection, Genetics and Evolution*, 12: 1661-1668, 2012 (恒光).

Soma J, Tsunemitsu H, Miyamoto T, Suzuki G, Sasaki T, Suzuki T. Whole-genome analysis of two bovine rotavirus C strains: Shintoku and Toyama. *Journal of General Virology*, 94: 128-135, 2012 (恒光).

Suzuki T, Kuga K, Miyazaki A, Tsunemitsu H. Genetic divergence and classification of non-structural protein 1 among porcine rotaviruses of species B. *J Gen Virol.* 92: 2922-2929, 2011 (恒光)

Motomura K, Yokoyama M, Ode H, Nakamura H, Mori H, Kanda T, Oka T, Katayama K, Noda M, Tanaka T, Takeda N, Sato H, and the Norovirus Surveillance Group of Japan. Divergent Evolution of Norovirus GII/4 By Genome recombination over 2006-2009 in Japan. *Journal of Virology* 84: 8085-97, 2010 (本村、片山、田中)

Ivo N, SahBandar, Takahashi K, Motomura K, Djoerban Z, Kitamura K, Sato H, Pohan H, Sato S. The Indonesian Variants of CRF33_01B: Near-Full Length Sequence Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 27: 97-102, 2011 (本村)

Yamashita Y, Ootsuka Y, Kondo M, Oseto M, Doi M, Miyamoto T, Ueda T, Kondo H, Tanaka T, Wakita T, Katayama K, Takeda N., Oka T. Molecular Characterization of Sapovirus Detected in a Gastroenteritis Outbreak at a Wedding Hall. *J.Med.Virol.* 82:720-726, 2010 (田中、片山)

田中智之. 消化器症候群 ノロウイルス ウイルス感染症の検査・診断スタンダード.129-133, 2011 (田中)

田中智之. 院内感染予防におけるノロウイルス迅速診断法の活用. 感染対策 ICT ジャーナル.427-433,2010. (田中)

田中智之. ノロウイルス食中毒. 食品微生物学辞典. 中央法規出版株式会社. P188-189, 2010 (田中)

- Murakami K, Suzuki S, Aoki N, Okajima T, Nadano D, Uchida K, Yamashita K, Oka T, Katayama K, Takeda N, Matsuda T. Binding of Norovirus virus-like particles (VLPs) to human intestinal Caco-2 cells and the suppressive effect of pasteurized bovine colostrum on this VLP binding. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*. 74: 541-547.2010 (片山)
- Sharp, T. M., Guix, S., Katayama K., Crawford, S. E., Estes, M. K. Inhibition of Cellular Protein Secretion by Norwalk Virus Nonstructural Protein p22 Requires a Mimic of an Endoplasmic Reticulum Export Signal. *PLoS ONE* 5: e13130, 2010. (片山)
- Oka, T., Takagi, H., Tohya, Y., Murakami, K., Takeda, N., Wakita, T., Katayama K. Bioluminescence technologies to detect calicivirus protease activity in cell-free system and in infected cells. *Antiviral Res.* 90, 9-16, 2011. (片山)
- Oka, T., Murakami, K., Wakita, T., Katayama K. Comparative site-directed mutagenesis in the catalytic amino acid triad in calicivirus proteases. *Microbiol Immunol.* 55; 108-14. 2011 (片山)
- Kitajima, M., Oka, T., Haramoto, E., Phanuwat, C., Takeda, N., Katayama K., Katayama, H. Genetic diversity of genogroup IV noroviruses in wastewater in Japan. *Lett Appl Microbiol.* 52; 181-4, 2011 (片山)
- Hansman, GS, Biertumpfel, C, Georgiev, I, Zhou, T, Katayama K., Kwong, PD. Crystal structures of GII.10 and GII.12 norovirus protruding domains in complex with histo-blood group antigens reveal details for a potential site of vulnerability. *J Virol* 85, 6687-701, 2011 (片山)
- Hansman, G. S., Shahzad-Ul-Hussan, S., McLellan, J. S., Chuang, G. Y., Georgiev, I., Shimoike, T., Katayama K., Bewley, C. A., Kwong, P. D. Structural basis for norovirus inhibition and fucose mimicry by citrate. *J Virol.* 86, 284-92, 2012 (片山)
- Hansman GS, Taylor D, McLellan JS, Smith TJ, Georgiev I, Tame JRH, Park SY, Yamazaki M, Gondaira F, Miki M, Katayama K., Murata K, Kwong PD. Structural Basis for Broad Detection of Genogroup II Noroviruses by a Monoclonal Antibody That Binds to a Site Occluded in the Viral Particle *J Virol.* 86, 3635-3646, 2012 (片山)
- Harada S, Oka T, Tokuoka E, Kiyota N, Nishimura K, Shimada Y, Ueno T, Ikezawa S, Wakita T, Wang Q, Saif LJ, Katayama K. A confirmation of sapovirus re-infection gastroenteritis cases with different genogroups and genetic shifts in the evolving sapovirus genotypes, 2002-2011. *Arch Virol* DOI 10.1007/s00705-012-1387-7, 2012 (片山)
- Kitamoto N, Oka T, Katayama K., Li TC, Takeda N, Kato Y, Miyoshi T, Tanaka T. Novel monoclonal antibodies broadly reactive to human recombinant sapovirus-like particles. *Microbiol Immunol.* 56: 760-770, 2012 (片山、李、田中)
- Nakanishi A., Imai T, and Tange S. SV40 mutant defective in expressing Vp4 exhibits temperature-sensitive growth defect. *Virus Research* 157: 116-120, 2011 (中西)
- Mizutani, T., Sayama, Y., Nakanishi, A., Ochiai, H., Sakai, K., Wakabayashi, K., Tanaka, N., Miura, E., Oba, M., Kurane, I., Saijo, M., Morikawa, S., and Ono, S. Novel DNA virus isolated from samples showing endothelial cell necrosis in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Virology* 412: 179-87, 2011 (中西)
- Li TC, Ami Y, Suzaki Y, Shumpei P, Yasuda Y, Arikawa J, Takeda N, Wakita T. Full-Genome Characterization of a Rat Hepatitis E Virus Strain Isolated in Vietnam. *EID*, in press (李)
- Yamamoto H, Suzuki J, Matsuda A, Ishida T, Ami Y, Suzaki Y, Adachi I, Wakita T, Takeda N, Li TC. Hepatitis E Outbreak in Monkey Facility, Japan. *EID* 18: 2032-2034, 2012 (李)
- Jariyapong P, Xing L, van Houten NE, Li TC, Weerachatanukul W, Hsieh B, Moscoso CG, Chen CC, Niikura M, Cheng RH. Chimeric hepatitis E virus-like particle as a carrier for oral-delivery. *Vaccine.* 12: 01533-2, 2012 (李)
- Li TC, Yoshimatsu K, Yasuda SP, Arikawa J, Koma T, Kataoka M, Ami Y, Yamashiro T, Hasebe F, Takeda N, Wakita T. Characterization of self-assembled virus-like particles of rat hepatitis E virus generated by recombinant baculoviruses. *J Gen Virol* 92, 2830-2837, 2011 (李)
- Li TC, Xing L, Mayazaki N, Simon MN, Moore M, Wang CY, Takeda N, Wakita T, Miyamura T, Cheng RH. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem.* 285: 33175-83, 2010 (李)
- Xing L, Wang JC, Li TC, Yasutomi Y, Lara J, Khudiyakov Y, Schofield D, Emerson SU, Purcell RH, Takeda N, Miyamura T, Cheng RH. Spatial configuration of hepatitis E virus antigenic domain. *J Virol.* 85: 1117-24, 2011 (李)
- Li TC, Song S, Yang, Q, Ishii K., Takeda N, Wakita T. A cell culture system for HEV. *Hepato Int.* 5: 202, 2011 (李、石井)
- Matsui, C., Shoji, I., Kaneda, S., Sianipar, IR., Deng, L., and Hotta, H. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via down-regulation of hepatocyte nuclear factor 1 α . *J Virol*, 86 : 12903-11, 2012 (勝二)
- Shoji, I. Roles of the two distinct proteasome pathways in hepatitis C virus infection. *World J Virol*, 1, 44-50, 2012 (勝二)
- Shoji I., Deng L, Hotta, H. Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders. *Front Microbiol*, 2, 1-5, 2012 (勝二)
- Yamagishi Y., Shoji I., Miyagawa S., Kawakami T., Katoh T., Goto Y., Suga H. Natural product-like macrocyclic N-methyl-peptide inhibitors against a ubiquitin ligase uncovered from a ribosome-expressed de novo library. *Chemistry & Biology*, 18: 1562-1570, 2011 (勝二)
- Deng L., Shoji I., Oawa W., Kaneda S., Soga T., Jiang D. P., Ide Y-H., and Hotta H., Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J. Virol*, 85, 8556-68, 2011. (勝二)
- Sasayama M., Shoji I., Ide Y-H., Deng L., and Hotta H. Detection of neutralizing antibodies and nonspecific inhibitors in human sera against J6/JFH1 strain and its adaptive mutants of hepatitis C virus. *J Med Virol*, 84, 229-34, 2012 (勝二)
- Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Ichimura T, Wakita T, Hotta, H, Miyamura T, Suzuki T, Satoh T, Shoji I. E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1. *J Cell Bioch*, 111, 676-85, 2010 (勝二、鈴木)
- Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. *Hepatology International*. 6: 292, 2012 (石井、李)
- Kubota T., Kumagai A., Ito H., Furukawa S., Ishii K., Wakita T., Takeda N., Someya Y., Narimatsu H. and Shirato H. Structural basis for the recognition of Lewin antigens by genogroup I norovirus. *J Virol*, 86: 11138-11150, 2012 (石井)
- Ishii K., Miyamura T., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, 42: 248-253, 2012 (石井)
- Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *J Clin Virol*, 53, 219-224, 2012 (石井)
- Akazawa D, Morikawa K, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Mochizuki H, Date T, Ishii K., Suzuki T., Wakita T. Production and Characterization of Hepatitis C Virus Particles from Serum-free Culture. *Vaccine*, 29: 4821-4828, 2011 (石井、鈴木)
- Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Shimada T., Nakamura N., Tada Y., Noda M. and Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Hepatology International*. 5: 204-205 (2011) (石井)
- Yang L., Kiyohara T., Kanda T., Imazeki F., Fujiwara K., Gauss-Muller V., Ishii K., Wakita T., Yokosuka O. Inhibitory effects on HAV IRES-mediated translation and replication by a combination of amantadine and interferon-alpha. *Virology J*, 7: 212, 2010 (石井)

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果) の概要図等

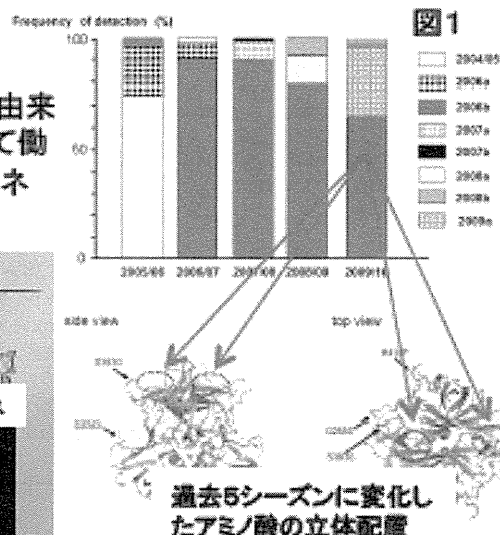
目的

効率の良い培養細胞増殖系が確立していないために研究に制約があり感染症対策が十分でないウイルスについて、ウイルス様粒子を利用した診断技術の確立、感染増殖実験モデルの開発を行い、更に、これらの新規技術を利用したウイルス生活環解析、血清疫学解析、予防・治療法開発の基盤的研究を行う。

3年間の主な研究成果

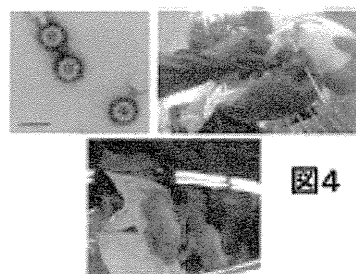
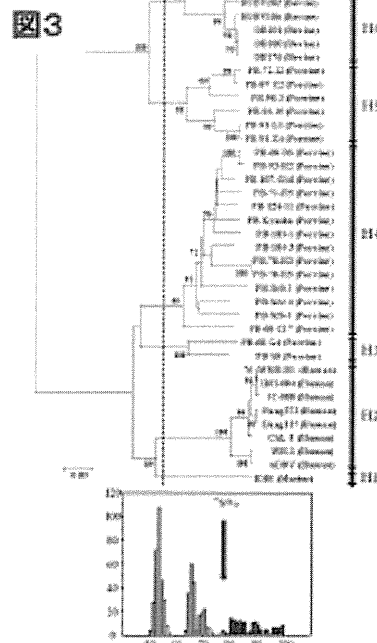
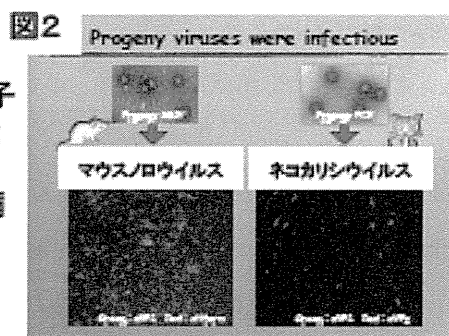
ノロウイルス

家族内感染例解析から、伝播時の準種選択様式を解明。流行年由来株粒子によるELISAを確立。IgA抗体がウイルス準種の淘汰圧として働く可能性を示唆(図1)。ヒト、マウス、ネコウイルスのリバースジェネティクス系を確立(図2)。マウスウイルスの細胞馴化機序を解明。



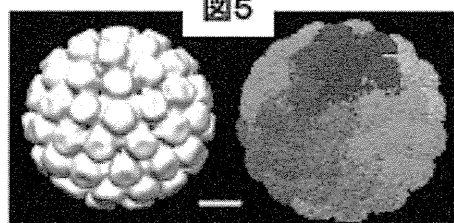
B群ロタウイルス

詳細な分子系統樹解析から遺伝子型別分類基準を整備(図3)。遺伝子再集合の可能性を示唆。ノバイオトプタを用いた感染増殖、病態モデルの確立。



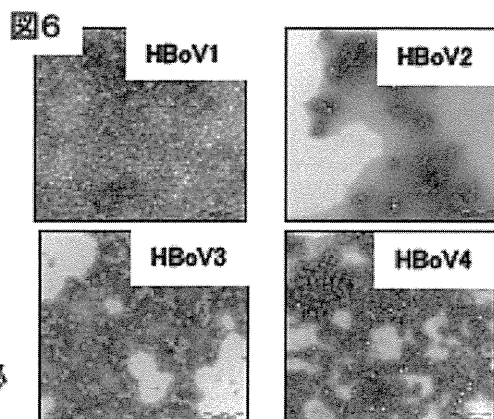
ポリオマウイルス

MCVの粒子構造を解明(図5)。MCVの糖脂質糖鎖依存的感染性を実証。抗MCV抗体保有と病態との関連を解析。KIV, WUVのpsudovirionを作製し中和抗体測定系を樹立。KIV, WUVのウイルス様粒子を作製、精製し、抗体検出系を確立、我が国健康人の抗体保有率を明らかにした。



ポカウイルス

各遺伝子型(1~4)のウイルス様粒子を作製(図6)、抗体診断系を確立。大多数の乳幼児期感染、我が国健康人の約90%が抗体陽性であることを示した。



パピローマウイルス

HPV E6/E6APによる癌化を阻害する分子を探索し、p53のユビキチン化を阻害するE6AP結合性環状N-メチルペプチドを創出。

E型肝炎ウイルス

新規HEV感染性クローンを取得、構造領域遺伝子をレポーターに置換したレプリコンの作製に成功したヒト肝がん細胞株のリクローン化から、HEV感染感受性の異なる細胞株を単離。

B型肝炎ウイルス

遺伝子型間キメラウイルス様粒子の発現解析から、HBV粒子の分泌効率決定基がPreS2翻訳開始域に点在することを証明。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

万有製薬探索研究所	研究員	昭和 58 年～平成 3 年
国立予防衛生研究所	研究員	平成 3 年～8 年
カリフォルニア工科大学	Research fellow	平成 5 年～8 年
国立感染症研究所	主任研究官	平成 7 年～12 年
同上	室長	平成 12 年～平成 22 年 3 月
浜松医科大学医学部	教授	平成 22 年 4 月～現在

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

万有製薬探索研究所	所長：岡西昌則
国立予防衛生研究所	部長：宮村達男，室長：松浦善治
カリフォルニア工科大学	Professor：Alexander Varshavsky
国立感染症研究所	部長：脇田隆宇

・主な研究課題

C型肝炎ウイルス(HCV)の研究

- HCV 蛋白プロセッシング機構に関する研究
- HCV コア蛋白の成熟化、粒子形成機構に関する研究
- HCV 増殖細胞系の開発と複製調節機構に関する研究
- HCV コア蛋白による病原性発現機構に関する研究

B型肝炎ウイルス(HBV)の研究

- HBV の RNA プロセッシングに関する研究
- ヒトポリオマウイルスの感染、粒子形成機構に関する研究
- ユビキチン化蛋白の選択的分解機構に関する研究
- 細胞分化誘導物質の探索

これまでの研究実績

Suzuki R., Saito K., Kato T., Shirakura M., Akazawa D., Ishii K., Aizaki H., Kanegae Y., Matsuura Y., Saito I., Wakita T., and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. Virology, 432: 29-38, 2012.

Ando T., Imamura H., Suzuki R., Aizaki H., Watanabe T., Wakita T., and Suzuki T. Visualization and measurement of ATP levels in living cells replicating hepatitis C virus genome RNA. PLoS Pathog. 8: e1002561, 2012.

Saeed M, Suzuki R, Watanabe N, Masaki T, Tomonaga M, Muhammad A, Kato T, Matsuura Y, Watanabe H, Wakita T, Suzuki T. Role of the ERAD pathway in degradation of hepatitis C virus envelope proteins and production of the viral particles. J Biol Chem 286: 37264-37273, 2011.

Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. J Gen Virol. 92: 2082-2087, 2011.

Saeed M, Shiina M, Date T, Akazawa D, Watanabe N, Murayama A, Suzuki T, Watanabe H, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Choi Y, Krawczynski K, Liang TJ, Wakita T, Kato T. In Vivo adaptation of hepatitis C virus for efficient virus production and evasion of apoptosis. Hepatology 54: 425-433, 2011.

Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. Virology 410: 38-47, 2011.

Akazawa D, Morikawa K, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Mochizuki H, Date T, Ishii K, Suzuki T, Wakita T. Production and characterization of HCV particles from serum-free culture. Vaccine 29: 4821-4828, 2011.

Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S. Malnutrition Impairs Interferon Signaling Through mTOR and FoxO Pathways in Patients With Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 141: 128-140, 2011.

Suzuki T. Assembly of hepatitis C virus particles. *Microbiol Immunol.* 55: 12-18, 2011.

Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 407: 135-140, 2011.

Wen X, Abe T, Kukihara H, Taguwa S, Mori Y, Tani H, Kato N, Suzuki T, Tatsumi M, Moriishi K, Matsuura Y. Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules. *PLoS One.* 6: e15967, 2011.

Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. *J Hepatol.* 54: 432-438, 2011.

Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase. I-mediated transcription. *J Virol* 84; 5824-5835, 2010.

Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, Suzuki T, Kataoka C, Matsuura Y. Involvement of PA28gamma in the propagation of hepatitis C virus. *Hepatology.* 252; 411-420, 2010.

Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Toyoda T. RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells. *PLOS Pathog.* 6; e1000885, 2010.

Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Yamashita R, Ichimura T, Wakita T, Hotta H, Miyamura T, Suzuki T, Satoh T, Shoji I. E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1. *J Cell Biochem.* 111: 676-685, 2010.

Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T. Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. *Biochem Biophys Res Commun.* 395: 565-571, 2010.

Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T: Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin. *Antiviral Res* 85: 520-524, 2010.

Nitahara-Kasahara Y, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Sato S, Suzuki T, Murakami K, Wakita T, Hanada K, Miyamura T, Nishijima M: Cellular vimentin content regulates the protein level of Hepatitis C virus core protein and the Hepatitis C virus production in cultured cells. *Virology* 383: 319-327, 2009.

Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MMC, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. *J Virol* 83: 5137-5147, 2009.

Suzuki R, Moriishi K, Fukuda K, Shirakura M, Ishii K, Wakita T, Miyamura T, Matsuura Y, Suzuki T: Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by two distinct mechanisms: ubiquitin-dependent and ubiquitin-independent but PA28gamma-dependent. *J Virol* 83: 2389-2392, 2009.

Kukihara H, Moriishi K, Taguwa S, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Fukuhara T, Taketomi A, Maehara Y, Matsuura Y: Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation. *J Virol* 83: 7959-7969, 2009.

Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K: Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 50: 378-386, 2009.

Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, Hotta H, Miyamura T, Shoji I: Identification of Annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation. *J Cell Biochem* 16: 1123-1135, 2009.

Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. *Am J Pathol.* 175: 1515-1524, 2009.

Murakami Y, Noguchi K, Yamagoe S, Suzuki T, Wakita T, Fukasawa H: Identification of bisindolylmaleimides and indolocarbazoles as inhibitors of HCV replication by tube-capture-RT-PCR. *Antiviral Res* 83: 112-117, 2009.

Taguwa S, Kambara H, Omori H, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Yoshimori T, Moriishi K, Matsuura Y: Co-chaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway. *J Virol* 83: 10427-10436, 2009.

- Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T: Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol* 47: 4141-4143, 2009.
- Aizaki H, Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Inoue Y, Tani H, Saito K, Nishijima M, Hanada K, Matsuura Y, Lai MMC, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: A critical role of virion-associated cholesterol and sphingolipid in hepatitis C virus infection. *J Virol* 82: 5715-5724, 2008.
- Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, Date T, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus production. *J Virol* 82: 7964-7976, 2008.
- Okamoto K, Mori Y, Komoda Y, Okamoto T, Okochi M, Takeda M, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y: Intramembrane processing by signal peptide peptidase regulates the membrane localization of hepatitis C virus core protein and viral propagation. *J Virol* 82: 8349-8361, 2008.
- Omata K, Suzuki R, Masaki T, Miyamura T, Satoh T, Suzuki T: Identification and characterization of the human inhibitor of caspase-activated DNase gene promoter. *Apoptosis* 13: 929-937, 2008.
- Murakami K, Kimura T, Osaki M, Ishii K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Shoji I: Virological characterization of HCV JFH-1 strain in lymphocytic cell lines. *J Gen Virol* 89: 1587-1592, 2008.
- Okamoto T, Omori H, Kaname Y, Abe T, Nishimura Y, Suzuki T, Miyamura T, Yoshimori T, Moriishi K, Matsuura Y: A single amino acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupting FKBP8 interaction impairs viral replication. *J Virol* 82: 3480-3489, 2008.
- Taguwa S, Okamoto T, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y: Human butyrate-induced transcript 1 interacts with hepatitis C virus NS5A and regulates viral replication. *J Virol* 82: 2631-2641, 2008.
- Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T: Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J Virol Methods* 148: 174-181, 2008.
- Ishii K, Murakami K, Hmwe SS, Bin Z, Li J, Shirakura M, Morikawa K, Suzuki R, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: Trans-encapsidation of hepatitis C virus subgenomic replicon RNA with viral structure proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 371: 446-450, 2008.
- Shimoike T, Koyama C, Murakami K, Suzuki R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Down-regulation of the internal ribosome entry site (IRES)-mediated translation of the hepatitis C virus: critical role of binding of the stem-loop III_d domain of IRES and the viral core protein. *Virology* 345: 434-445, 2006.
- Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Miyamura T, Suzuki T, Koike K, Matsuura Y: Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 1661-1666, 2007.
- Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y: Involvement of the PA28 γ -dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 81: 1727-1735, 2007.
- Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I: E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 81:1174-1185, 2007.
- Murayama A, Date T, Morikawa K, Akazawa D, Miyamoto M, Kaga M, Ishii K, Suzuki T, Kato T, Mizokami M, Wakita T: The NS3 helicase and NS5B-to-3'X regions are important for efficient hepatitis C virus strain JFH-1 replication in Huh7 cells. *J Virol* 81: 8030-8040, 2007.
- Suzuki T, Ishii K, Aizaki H, Wakita T: Hepatitis C viral life cycle. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59: 1200-1212, 2007.
- Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T: Molecular biology of hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 42: 411-23, 2007.
- Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Suzuki T, Taguchi F, Tashiro M, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y: Induction of protective immunity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection using highly attenuated recombinant vaccinia virus DIs. *Virology* 351: 368-380, 2006.
- Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology* 351: 381-392, 2006.

- Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T, Okazaki I, Watanabe T, Suzuki T: All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBPbeta-LIP. *Biochem J* 397:345-53, 2006.
- Baek K-H, Park H-Y, Kang C-M, Kim S-J, Jeong S-J, Hong E-K, Park J-W, Sung Y-C, Suzuki T, Kim C-M, Lee C-W: Overexpression of hepatitis C virus NS5A protein induces chromosome instability via mitotic cell cycle dysregulation. *J Mol Biol* 359: 22-34, 2006.
- Suzuki T, Suzuki R. Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein. *In: Molecular Biology of the Flavivirus*. Horizon bioscience. U.K. pp. 295-312, 2006.
- Okamoto T, Nishimura Y, Ichimura T, Suzuki K, Miyamura T, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y; Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *EMBO J* 25: 5015-25, 2006.
- Nakai K, Okamoto T, Kimura-Someya T, Ishii K, Lim CK, Tani H, Matsuo E, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Miyamura T, Nunberg JH, Moriishi K, Matsuura Y: Oligomerization of hepatitis C virus core protein is crucial for interaction with cytoplasmic domain of E1 envelope protein. *J Virol* 80: 11265-11273, 2006.
- Suzuki R, Sakamoto S, Tsutsumi T, Rikimaru A, Tanaka K, Shimoike T, Moriishi K, Iwasaki T, Mizumoto K, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 79: 1271-1281, 2005.
- Hamamoto I, Nishimura Y, Okamoto T, Aizaki H, Liu M, Mori Y, Abe T, Suzuki T, Lai MM, Miyamura T, Moriishi K, Matsuura Y: Human VAP-B is involved in hepatitis C virus replication through interaction with NS5A and NS5B. *J Virol* 79: 13473-13482, 2005.
- Suzuki T, Omata K, Satoh T, Miyasaka T, Arai C, Maeda M, Matsuno T, Miyamura T: Quantitative detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients. *J Clin Microbiol* 43: 4413-4417, 2005.
- Masumi A, Aizaki H, Suzuki T, DuHadaway JB, Prendergast GC, Komuro K, Fukazawa H: Reduction of hepatitis C virus NS5A phosphorylation through its interaction with amphiphysin II. *Biochem Biophys Res Commun* 336: 572-8, 2005.
- Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K: Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 43: 757-63, 2005.
- Suzuki T, Suzuki R, Li J, Hijikata M, Matsuda M, Li T-C, Matsuura Y, Mishihiro S, Miyamura T: Identification of basal promoter and enhancer elements in an untranslated region of the TT virus genome. *J Virol* 78: 10820-10824, 2004
- Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T: Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology* 38: 820-828, 2003.
- Sacco R, Tsutsumi T, Suzuki R, Otsuka M, Aizaki H, Sakamoto S, Matsuda M, Seki N, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Anti-apoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through up-regulation of inhibitor of caspase-activated DNase. *Virology* 317: 24-35, 2003.
- Brunetti CR, Amano H, Ueda Y, Miyamura T, Suzuki T, Li X, Barrett JW, McFadden G: The complete genomic sequence and comparative analysis of the human tumorigenic poxvirus Yaba monkey tumor virus. *J Virol* 77: 13335-13347, 2003.
- Iwahori T, Matsuura T, Maehashi H, Sugo K, Saito M, Hosokawa M, Chiba K, Masaki T, Aizaki H, Ohkawa K, Suzuki T: CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 37: 665-673, 2003.
- Aizaki H, Nagamori S, Matsuda M, Kawakami H, Hashimoto O, Ishiko H, Kawada M, Matsuura T, Hasumura S, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T: Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. *Virology* 314: 16-25, 2003.
- Otsuka M, Aizaki H, Kato N, Suzuki T, Miyamura T, Omata M, Seki N: Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 443-447, 2003.
- Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T: Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology* 38: 820-828, 2003.
- Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata S, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y: Proteasome activator PA28gamma-dependent nuclear retention and degradation of hepatitis

C virus core protein. *J Virol* 77: 10237-10249, 2003.

Aizaki H, Otsuka M, Matsuda M, Li YW, Harada T, Kawakami H, Seki N, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Expression profiling of liver cell lines expressing entire or parts of hepatitis C virus open reading frame. *Hepatology* 36: 1431-1438, 2002.

Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimuta S, Koike K, Miyamura T: Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice with transgene for hepatitis C virus core protein. *Virology* 304: 415-424, 2002.

Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Suzuki R, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T: Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor - α modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 35: 937-946, 2002.

Suzuki R, Tamura K, Li J, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Ubiquitin-mediated degradation of hepatitis C virus core protein is regulated by processing at its carboxyl terminus. *Virology* 280: 301-309, 2001.

Takikawa S, Ishii K, Aizaki H, Suzuki T, Asakura H, Matsuura Y, Miyamura T: Cell fusion activity of HCV envelope proteins. *J Virol* 74: 5066-5074, 2000.

Tanaka Y, Shimoike T, Ishii K, Suzuki R, Suzuki T, Ushijima H, Matsuura Y, Miyamura T: Selective binding of HCV core protein to synthetic oligonucleotides. *Virology* 270: 229-236, 2000.

Shoji I, Suzuki T, Sato M, Aizaki H, Chiba T, Matsuura Y, Miyamura T: Internal processing of hepatitis C virus NS3 protein. *Virology* 254: 315-323, 1999.

Suzuki T, Varshavsky A: Degradation signals in the lysine-asparagine sequence space. *EMBO J* 18: 6017-6026, 1999.

Aizaki H, Aoki Y, Harada T, Ishii K, Suzuki T, Nagamori S, Toda G, Matsuura Y, Miyamura T: Full-length complementary DNA of hepatitis C virus genome from an infectious blood sample. *Hepatology* 27: 621-627, 1998.

Aizaki H, Saito A, Kusakawa I, Ashiwaru Y, Nagamori S, Toda G, Suzuki T, Ishii K, Matsuura Y, Miyamura T: Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J Hepatol* 25: 608-613, 1996.

Harada T, Kim DW, Sagawa K, Suzuki T, Takahashi K, Saito I, Matsuura Y, Miyamura T: Characterization of an established human hepatoma cell line constitutively expressing non-structural protein of hepatitis C virus by transfection of viral cDNA. *J Gen Virol* 76: 1215-1221, 1995.

Suzuki R, Matsuura Y, Suzuki T, Ando A, Chiba J, Harada S, Saito I, Miyamura T: Nuclear localization of the truncated hepatitis C virus core protein with its hydrophobic C terminus deleted. *J Gen Virol* 76: 53-61, 1995.

Suzuki T, Sato M, Chieda S, Shoji I, Harada T, Yamakawa Y, Watabe S, Matsuura Y, Miyamura T: In vivo and in vitro trans-cleavage activity of hepatitis C virus serine proteinase expressed by recombinant baculoviruses. *J Gen Virol* 76: 3021-3029, 1995.

Shoji I, Suzuki T, Chieda S, Sato M, Harada T, Chiba T, Matsuura Y, Miyamura T: Proteolytic activity of NS3 serine proteinase of hepatitis C virus efficiently in *Escherichia Coli*. *Hepatology* 22: 1648-1655, 1995.

Koike K, Moriya K, Ishihashi K, Matsuura Y, Suzuki T, Saito I, Iino S, Kurokawa K, Miyamura T: Expression of hepatitis C envelope proteins in transgenic mice. *J Gen Virol* 76: 3031-3038, 1995.

Matsuura Y, Suzuki T, Suzuki R, Sato M, Aizaki H, Saito I, Miyamura T: Processing of E1 and E2 glycoproteins of hepatitis C virus expressed in mammalian and insect cells. *Virology* 205: 141-150, 1994.

Harada S, Watanabe Y, Takeuchi K, Suzuki T, Katayama T, Takebe Y, Saito I, Miyamura T: Expression of processed core protein of hepatitis C virus in mammalian cells. *J Virol* 65: 3015-3021, 1991.

Suzuki T, Kajino K, Masui N, Saito I, Miyamura T: Alternative splicing of hepatitis B virus RNAs in HepG2 cells transfected with the viral DNA. *Virology* 179: 881-885, 1990.

Suzuki T, Masui N, Kajino K, Saito I, Miyamura T: Detection and mapping of spliced RNA from a human hepatoma cell line transfected with the hepatitis B virus genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 8422-8426, 1989.

Suzuki T, Oka H, Okura A, Asahi K: In vitro and in vivo effects of differanisole A on some tumor cells. *J Antibiotics* 39: 869-871, 1986.

感染性 C 型肝炎ウイルス粒子高産生系 PCT/2006/JP319572

新規 RNA 結合ペプチド PCT/JP2006/320991

C 型肝炎ウイルス粒子及びその増殖法 PCT/JP2006/304223

新規組換え型ヒト C 型肝炎ウイルス粒子とその産生方法 PCT/JP 2006/319573

培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究

抗原抗体診断系の開発と血清疫学解析、分子疫学解析

- 組換えバキュロウイルス構築、ウイルス様粒子調製
- ELISA系による血清疫学解析 (新規ポリオーマウイルス、ポカウイルス、B群ロタウイルス)
- 遺伝子型別分類基準作製 (B群ロタウイルス)

実験モデルの開発とウイルス生活環の解析

- 近縁ウイルスモデルの作製、複製制御機構の解析 (ノロウイルス)
- 感染増殖モデルの作製、病態解析 (B群ロタウイルス)
- シュードビリオンを利用した感染機構解析、粒子構造解析 (新規ポリオーマウイルス)
- 高複製系の開発 (E型肝炎ウイルス)

予防・治療法開発のための基盤研究

- 感染伝搬の実態、流行機序の解明 (ノロウイルス)
- シュード粒子感染系による中和抗体解析 (新規ポリオーマウイルス)
- 全遺伝子型に有効なワクチンの開発 (B型肝炎ウイルス)
- 子宮頸癌に対する創薬研究 (パピローマウイルス)

ノロウイルス感染増殖系の確立に向けて

- リバースジェネティクスによる近縁マウス、ネコウイルスの作出 -

DNA transfectionで作製したマウスノロウイルス、ネコカリシウイルスは感染性を有する

ノロウイルス感染増殖系の確立に向けて

- リバースジェネティクスによるヒトノロウイルスの作出 -

pKS-F → EF-1α → ORF1 ORF2 ORF3

各タンパク質は発現、プロセスされる (N-term, NTPase, 3A, VPg, Pro, RdRp, VP1, VP2)

産生されたノロウイルス

しかしながら、感染性は未確認

生細胞Caco-2 (3日培養後) 及びCaco-2 (21日培養後) のVLP結合試験

高Urgo 7x VLP (GI.6)、高Urgo 20-1 (サイトシエンクシス)

ノロウイルス様粒子はCaco-2細胞の分化に伴い接着性が亢進する

ノロウイルス感染伝播の実態解析: (推定) 家族内感染

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析

(Direct sequencingで検出されない) ウイルス微小準種の感染成立への役割が示された

糞便中IgA抗体の比較 (o.d.)

抗体価と感染優勢度は相関する

IgA抗体がウイルス準種の淘汰圧となりうる可能性を示唆

ノロウイルス感染伝播の実態解析: 同一個体内での推移

2010 2011 2012

成人、女性【1回】

03月 12月 02月 03月 03月

GI.4 2006b : 7.0% GI.3 : GI.12 : GI.3 (6.8%)

GI.2 : GI.15 : GI.2 (32.3%)

GI.4 2006b : 67.6%

GI.3 : GI.12 : GI.3 (2配列)

GI.2 - GI.15 : GI.2 (89.99%)

GI.4 (2006b) : 100%

GI.4 (2006b) : 100%

100%同じ型

24393配列 36814配列 451配列 22564配列 85647配列

年に複数回、同じ遺伝子型のノロウイルスに感染しうる

獲得免疫が有効に作用しない場合があることを示す

B群ロタウイルスの遺伝子型別分類法の確立

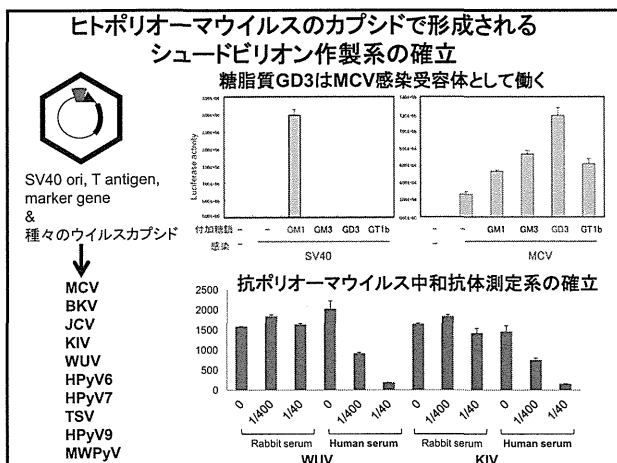
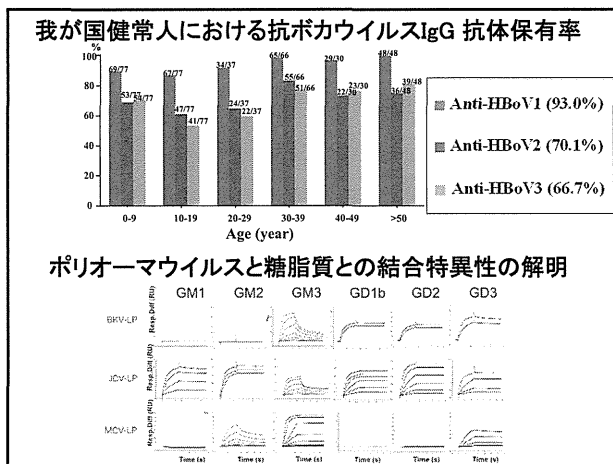
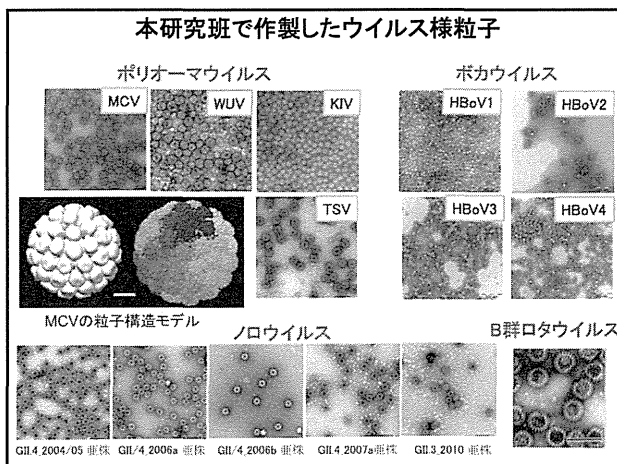
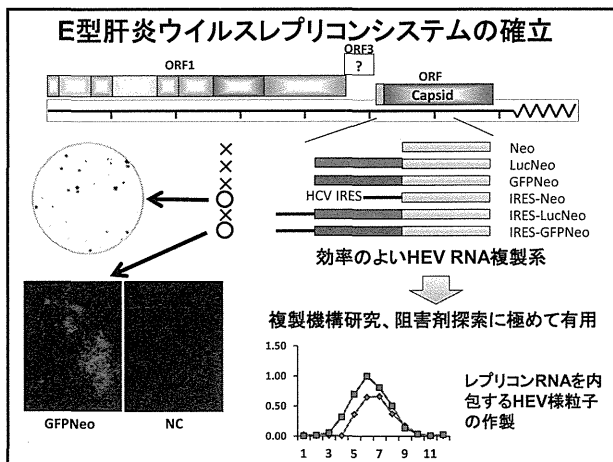
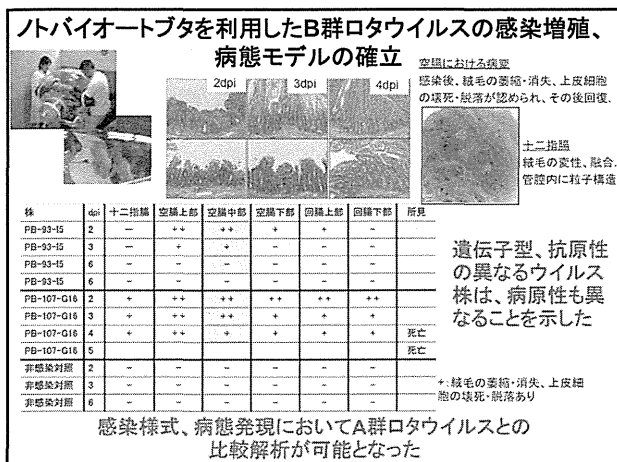
VP6の分子系統樹解析

B群ロタウイルスのVP6は大きく2つの遺伝子型に分類される

分類された遺伝子型は、抗原学的にも明確に区別されることを明らかにした

抗原学的解析

抗原	抗血清	抗PB-Kyushu	抗PB-104	抗PB-93-15	抗PB-72-12	抗Nemuro
PB-Kyushu	640	640	<10	<10	<10	
PB-93-15	10	<10	1280	640	320	
Nemuro	10	10	320	80	320	



今後の計画

開発した新規技術、作製した実験ツールを駆使したウイルス生活環、病態発現機構の解析
診断、予防、治療法の開発研究
血清疫学解析

「培養細胞感染系の確立されていないウイルス」の感染系確立へ

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：小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究

課題番号：H22-新興一般-018

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：齋藤昭彦

所属研究機関：新潟大学

所属部局：小児科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 11,700,000 円 2年目 9,100,000 円 3年目 8,271,000 円 計 29,071,000 円

I. 研究の意義

- (1) 小児肝移植患者のワクチン接種の実態が把握されていない
- (2) 小児肝移植前後の患者に対する細胞性免疫の評価法が確立されていない
- (3) 小児肝移植前後の患者に対する液性免疫の評価が行われていない
- (4) 小児肝移植前後の患者に対する細胞性免疫の評価が行われていない
- (5) 小児肝移植後の患者に対する生ワクチン接種の安全性が確立されていない
- (6) 小児肝移植患者に対するワクチン接種のガイドラインが存在しない

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 小児肝移植患者のワクチン接種の実態の把握
- (2) 小児肝移植前後の患者に対して、ELISPOT法などを用いた細胞性免疫の評価法の確立とその臨床応用
- (3) 小児肝移植前後の患者に対する液性免疫の評価法の確立
- (4) 小児肝移植後の患者に対する生ワクチン接種の安全性の確立
- (5) 小児肝移植患者に対するワクチン接種のガイドラインの作成

III. 3年間の研究成果

・研究代表者(齋藤昭彦)

- (1) 国立成育医療研究センターにおける小児肝移植患者におけるワクチン接種の実態をまとめ、その現状と課題を明らかにした
- (2) 国立成育医療研究センターにワクチンセンターを開設し、小児肝移植患者の当研究への参加を促し、ワクチン接種を積極的に行った
- (3) 研究に参加した小児肝移植患者の検体採取、検体分離を行った
- (4) 研究の成果をまとめ、国内、国際学会で発表した

・研究分担者(竹田 誠)

- (1) 麻疹風疹含有ワクチンを接種した肝移植児(移植前後)の末梢血リンパ球の麻疹ならびに風疹

特異的細胞性免疫応答を ELISPOT 法を用いて検出した。同様に水痘帯状疱疹ウイルス（もしくは水痘ワクチン）に対する細胞性免疫能を ELISPOT 法により測定した

(2) 水痘帯状疱疹ウイルス感染細胞の核画分を用いることで、ELISPOT 反応の特異性を向上できることを明らかにした

(3) 水痘ウイルスの前初期蛋白 (IE62) が主要な細胞性免疫の標的であり、単独で高度発現させた細胞を用いても一定の感度があること、その一方で、IE62 だけでは、完全に感染細胞並みの反応が得られないことが明確になった

(4) 麻疹特異的細胞性免疫応答をより高感度で検出するため、Real-time PCR 法を用いた試験法の評価を行った

・研究分担者 (笠原 群生)

(1) 肝移植術後、免疫抑制剤投与中の患児に対し、効果があり、かつ安全なワクチン投与方法の開発を試みた

(2) 肝移植後患者の免疫抑制剤投与方法を、EB ウイルス感染状況により調節し、至適免疫抑制剤投与方法を開発した

(3) 小児固形臓器移植後 10% で発症すると報告されている移植後リンパ腫の発生を抑制した

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 新しく開発された細胞性免疫検査の臨床応用

(2) 更なる患者の研究への参加の要請と検体採取の実施

(3) よりよい細胞性免疫、液性免疫評価法の開発

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 小児肝移植患者に対する効果があり、かつ安全性の高いワクチン接種を行うためのガイドラインの作成が可能となる

(2) 小児肝移植患者に対する免疫能評価が確立されることによって、他の領域への応用が可能となる

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 (齋藤昭彦)

(1) 齋藤昭彦、勝田友博、菅原美絵、庄司健介、船木孝則、加藤達夫 基礎疾患をもつ小児に対する同時接種によるワクチン接種 日本小児科学会雑誌 2012;116:823-826.

(2) Saitoh A, Okabe N. Current Issues with the Immunization Program in Japan: Can we Fill the "Vaccine Gap"? Vaccine 2012 30:4752-6.

(3) Funaki T, Shoji K, Miyata I, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshii H, Miyairi I, Saitoh A. Efficacy of Live Attenuated Vaccines in Children Prior to Living Donor Liver Transplantation. The 50th annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, San Diego, CA, 2012