

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

研究代表者

- (1) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2010/11年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究、7(2)、39-51、2011
- (2) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2011/12年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、日本保健福祉学会誌、19(1)、2013（掲載予定）

研究分担者(渡辺由美)

- (1) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2010/11年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究、7(2)、39-51、2011
- (2) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2011/12年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、日本保健福祉学会誌、19(1)、2013（掲載予定）

研究分担者(延原弘章)

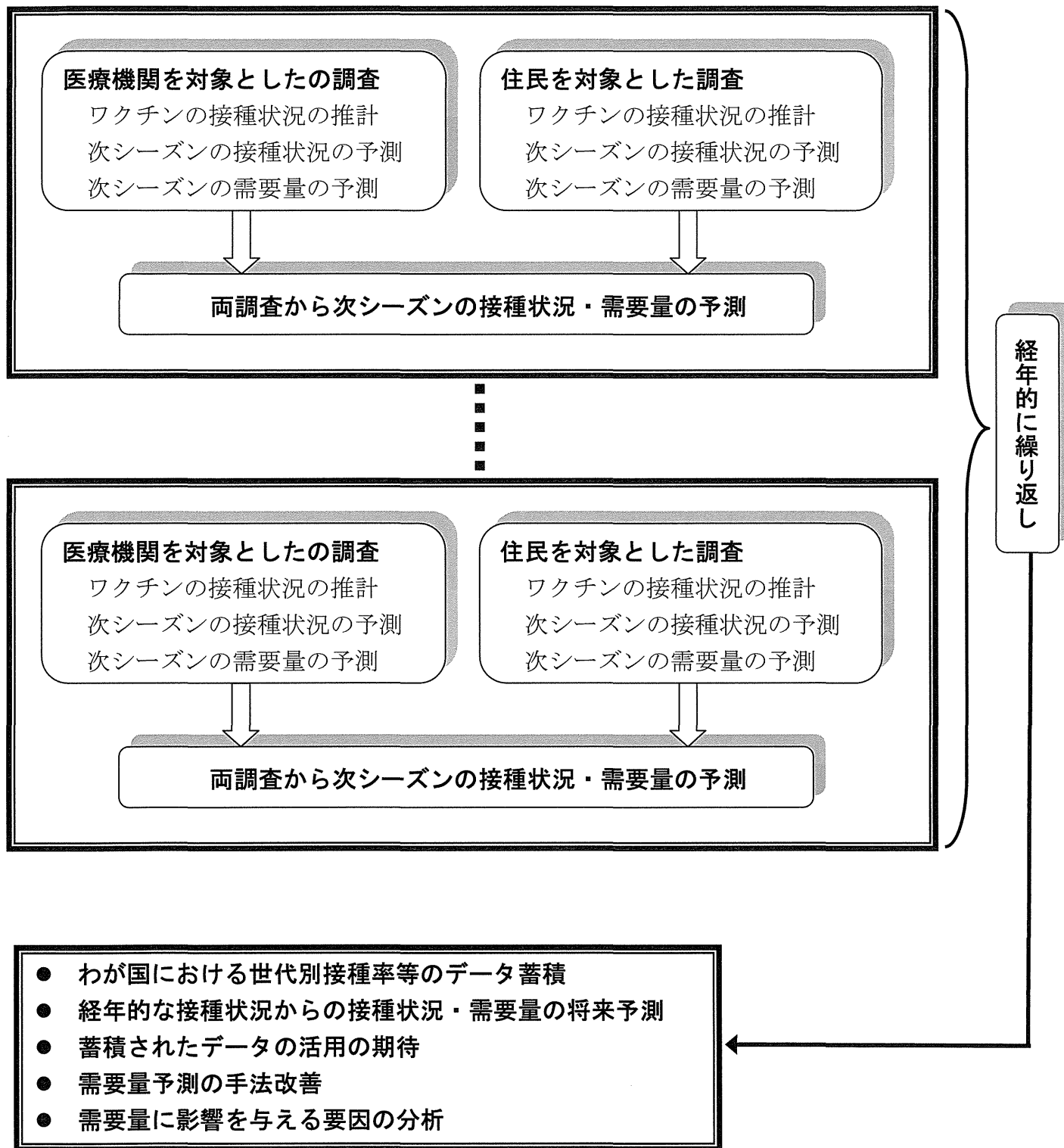
- (1) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2010/11年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究、7(2)、39-51、2011
- (2) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦、2011/12年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、日本保健福祉学会誌、19(1)、2013（掲載予定）

研究分担者(大日康史)

- (1) なし

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

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和56年4月～昭和58年7月：東京大学医学部 文部教官助手

昭和58年8月～平成11年3月：昭和大学医学部 助手、講師、助教授

平成11年4月～平成22年3月：埼玉県立大学保健医療福祉学部 教授

平成22年4月～現在：埼玉県立大学 学長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

根岸龍雄、安西 定、川口 毅、柳川 洋、渡辺由美、延原弘章

・主な研究課題

- 1) インフルエンザワクチン需要調査
- 2) 肝がん死亡地理的分布に関するGIS分析
- 3) 保健福祉情報によるGISシステムの構築
- 4) 老人保健事業に関する研究
- 5) 疾病構造に関する研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

- (1) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦：2011/12年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、日本保健福祉学会誌；19(1)：2013 (掲載予定)
- (2) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦：2010/11年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究；7(2)：39-51、2010
- (3) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦：2009/10年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究；7(1)：39-50、2010
- (4) 延原弘章、渡辺由美、三浦宜彦：2008/09年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、健康福祉研究；6(1,2)：119-130、2009
- (5) 若林チヒロ、尾島俊之、萱場一則、三浦宜彦、柳川 洋：国民栄養調査の解析による「健康日本21」目標達成の予測 ―肥満を中心に―、厚生指標；54(3)：7-12、2007
- (6) 三浦宜彦、萱場一則、國澤尚子、若林チヒロ、服部真理子、田口孝行、加藤朋子、新村洋未、川島美知子、坂田清美、柳川洋：「健康日本21」地方計画策定状況に関する全国市町村調査成績、厚生指標；52(1)：15-21、2005
- (7) Kayaba K., Tsutsumi A., Gotoh T., Ishikawa S. and Miura Y.：Five-year Stability of Job

Characteristics Scale Scores among a Japanese Working Population. Journal of Epidemiology;15(6):228-234, 2005

- (8) 延原弘章, 渡辺由美, 三浦宜彦, 中井清人: 2003/04年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの需要予測、厚生学の指標; 51(6): 23-30、2004
- (9) Hoshiyama Y., Kawaguchi T., Miura Y., Mizoue T., Tokui N., Yatsuya H., Sakata K., Kondo T., Kikuchi S., Toyoshima H., Hayakawa N., Tamakoshi A., Ohno Y., and Yoshimura T. for the JACC Study Group: A prospective study of stomach cancer death in relation to green tea consumption in Japan. British J Cancer;87:309-313, 2002
- (10) 渡辺由美, 三浦宜彦, 藤田利治, 簗輪真澄: 肝がん死亡の地理的分布と年次推移、厚生学の指標; 49(6): 3-10、2002
- (11) Ishino, M., Hoshiyama, Y., Miura, Y., Kawaguchi, T., and Soda, M.: Prediction of Cancer Incidence in Nagasaki for 2010. Showa Univ. J. Med. Sci.;8(2):235-252, 1997
- (12) 藤田利治, 簗輪真澄, 三浦宜彦: 乳児死亡と出生時要因との関連 —人口動態調査でのレコードリンク研究—、日本公衆衛生雑誌; 41(2): 114-125、1994
- (13) 三浦宜彦: 老人保健法の健康診査対象者の推計式に関する研究、昭和医学会雑誌; 47(5): 633-648、1987
- (14) Aoyama, K., Kaidou, T., Miura, Y., Nakazaki, K., Kato, M., Kitamura, K., Uchiyama, I., Naito, M., Endo, Y. & Negishi, T.: Cohort Analysis of Death from Malignant Neo-plasms in Japan. Jap. Journal of Hygiene;34(4): 565-573, 1979

・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。

なし

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究

課題番号：H22-新興-指定-021

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：庵原俊昭

所属研究機関：独立行政法人国立病院機構三重病院

所属部局：

職名：院長

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 19,759,000 円 2年目 18,300,000 円 3年目 16,470,000 円 計 54,529,000 円

I. 研究の意義

(1) Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)導入による侵襲性 Hib 感染症および侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の効果がいまだ明らかでない。

(2) 侵襲性感染症患者から分離されるインフルエンザ菌、肺炎球菌の血清型が明らかでなく、主要抗菌薬に対する耐性も明らかでない。

(3) ロタウイルス(RV)ワクチン導入による効果を評価するためのロタウイルス感染症の疫学がいまだ明らかでない。

(4) PCV および高齢者用肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV)接種後のオプソニン活性抗体(OPA)誘導および持続期間が明らかでない。

(5) ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの免疫原性および安全性に関する知見が少ない。

(6) ワクチンの皮下接種と筋注の安全性についての科学的根拠がいまだ明らかでない。

：

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 侵襲性インフルエンザ菌感染症および IPD のアクティブサーベイランスを行い、Hib ワクチン、PCV の効果を明らかにする。

(2) 侵襲性細菌感染症患者から分離されたインフルエンザ菌、肺炎球菌の血清型、薬剤感受性を検討する。

(3) ロタウイルス感染症のアクティブサーベイランスを行うとともに、採取されたロタウイルスの血清型(遺伝子型)を検討し、本邦のロタウイルス感染症の疫学を明らかにする。

(4) PPSV 接種者の OPA を測定する。また、PCV 接種後に IPD を発症した人の OPA を測定する。

(5) HPV ワクチンの役割を明らかにする。

(6) マウスに各種ワクチンを皮下接種または筋注し、組織像の変化を検討する。

：

III. 3年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく

具体的に記述してください。

・研究代表者（庵原俊昭）

- (1)本邦における Hib ワクチン、PCV 導入前の侵襲性 Hib 感染症、IPD の頻度を明らかにした。
- (2)2011 年度から実施された HPV 等ワクチン接種促進事業（促進事業）により、Hib ワクチン、PCV の接種率は上昇し、侵襲性 Hib 感染症、IPD の発症率は減少し、促進事業の効果を証明した。

・研究分担者（柴山恵吾）

- (1)Hib ワクチン導入により、Hib ワクチン接種後の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者から分離されるインフルエンザ菌は、他の莢膜型(a, c, d, e, f)でなく無莢膜型であった。
- (2)PCV 接種後の IPD 患者から分離される肺炎球菌は、19A、15 血清型などの PCV7 に含まれない血清型が大部分であった。
- (3)ワクチン導入後に分離されたインフルエンザ菌、肺炎球菌の薬剤感受性に変化は認められなかった。

・研究分担者（中野貴司、谷口孝喜）

- (1)RV ワクチン導入前の RV 胃腸炎による 5 歳未満人口 1,000 人当たりの年間入院率は、3.0～3.9 と、他の先進国と同等であった。
- (2)流行する RV 血清型は年ごとに、また同じ年でも県により流行する RV 血清型のパターンは異なっており、更に同じ市の外来 RV 患者と入院 RV 患者の血清型パターンも異なっていた。
- (3)本邦では今までまれであった血清型が検出された。

・研究分担者（大石和徳）

- (1)高齢者への PPSV 接種により OPA は誘導され、2 年間は維持していた。
- (2)PCV 完全接種後の IPD 感染例の一部に OPA 誘導が不十分な例が認められた。
- (3)男性 HIV 患者における 4 価 HPV ワクチン(HPV4)接種の有効性、安全性を検討した。

・研究分担者（小西 宏）

- (1)HPV ワクチン手帳の原案を作成し、同時に HPV ワクチン Q&A サイトを設置した。
- (2)HPV ワクチンの効果を評価するための接種者登録制度の導入に向け、地方自治体向けのアンケートに着手した。

・研究分担者（中山哲夫）

- (1)アジュバントを含まないワクチンは皮下注射でも筋注でも軽度の組織障害しか認めなかった。
- (2)アジュバントを加えると炎症性肉芽腫やマクロファージ結節を認めたが、皮下注でも筋注でも同じ組織像であった。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1)Hib ワクチン、PCV の効果を評価するために、侵襲性インフルエンザ菌感染症、IPD の継続したアクティブサーベイランスと、侵襲性感染症患者から分離されたインフルエンザ菌と肺炎球菌の継続した血清型、薬剤感受性検査による監視が必要。
- (2)RV ワクチンの効果を評価するために、RV 感染症のアクティブサーベイランスと検出された RV の血清型・遺伝子型の監視が必要。
- (3)女性における HPV ワクチンの効果をみるために、長期的なフォローアップ体制の構築が必要で

あり、男性におけるHPV4ワクチン有効性の評価が必要。

(4) ワクチンの安全性を評価する動物モデルの構築が必要。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) Hib ワクチン、PCV の有効性を示すことで促進事業を評価する。

(2) RV 感染症の疾病負担を明らかにし、RV ワクチン定期接種に向けての検討資料となる。

(3) Hib ワクチン、PCV、HPV ワクチン接種後の侵襲性インフルエンザ菌感染症、IPD、HPV 感染の要因を明らかにすることで、ワクチンへの安心を国民に提供できる。

(4) ワクチン筋注の安全性を提供し、国民の安心が期待される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

(1) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について。病原微生物検出情報 33(3), 71-72, 2012

(2) 伊佐地真知子、二井立恵、庵原俊昭：乳児期早期からの円滑なワクチン接種に向けてー「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の一時的見合わせ」通知が保護者に与えた影響の調査を含めー。小児科 53:743-750, 2012

(3) 柴山恵吾：病原体検出マニュアル、細菌性髄膜炎（髄膜炎菌性髄膜炎を除く）、国立感染症研究所、2012

(4) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U, for the Rotavirus Epidemiology Study Group. Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: Active rotavirus surveillance in Mie prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis 64(4), 482-487, November 2011.

(5) 田中孝明、中野貴司。ロタウイルス。小児科。第53巻、4号。P431-436、2012年4月。金原出版。

(6) Yokoyama T, Sugimoto N, Taniguchi K, Komoto S, Yuno T, Ohta K, Hashimoto H, Seno A, Ashida A, Fujieda M, Nishio S, Ueno K, Shimizu M, Yachie A. : Molecular and immunochemical detection of rotavirus in urinary sediment cells of children with rotavirus gastroenteritis. Clin Microbiol Infect 17(8), 1190-1193, 2011

(7) Nakano I, Taniguchi K, Ueda H, Maeno Y, Yamamoto N, Wakata Y, Matsubara T, Ozaki N. Matsubara T, Ozaki N: Sudden death from systemic rotavirus infection: a case report. J Clin Microbiol 49(12): 4382-4385, 2011

(8) Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Nakai H, Asano Y, Hashimoto S, Ihira M, Yagasaki H, Takahashi

- Y, Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T Analysis of rotavirus antigenemia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 14(1):49-56, 2012
- (9) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* (in press)
- (10) Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine* 30:3304-10, 2012
- (11): Bin Chang, Taketo Otsuka, Atsushi Iwaya, Minoru Okazaki, Satoko Matsunaga, Akihito Wada: Isolation of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 6C and 6D from the Nasopharyngeal Mucosa of Healthy Japanese Children. *Jap J Infect Dis*, 63: 381-383, 2010.
- (12): Tomohiro Oishi, Akihito Wada, Bin Chang, Shinichi Toyabe, and Makoto Uchiyama: Serotyping and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the blood and posterior nares of Japanese children prior to the introduction of 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine. *Jap J Infect Dis*, 64: 341-344, 2011.
- (13) Ishiwada N, Honda Y, Tanaka J, Hishiki H, Kohno Y. (2011) Anti-polyribosylribitol phosphate antibody in pediatric patients with *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. *J Infect Chemother* 17, 397-400.
- (14) Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, Seki K, Taguri M, Yokota S, Ishiwada N. (2012) Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int* 54:64-67
- (15) Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, Kohno Y. (2011) Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect.* 30, 1-11.
- (16) 石和田稔彦, 荻田純子, 菱木はるか, 星野直, 黒崎知道, 河野陽一 (2011) 2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況 日児誌 115, 50-55.
- (17) Ueno K, Nishi J, Imuta N, Tokuda K, Kawano Y: Presence of multiple copies of capsulation loci in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains in Japan before introduction of the Hib conjugate vaccine. *Microb Immunol* 54(3):160-163, 2010
- (18) 西 順一郎: 鹿児島県におけるHibワクチンの前方視的安全性調査(中間報告). 小児科 51(10):1307-1310, 2010
- (19) 西 順一郎: ヒブ・肺炎球菌感染症とワクチンによる予防 保育と保健 17(2):23-25, 2011
- (20) 西 順一郎: Hibワクチン導入後の状況と安全性 小児科診療 74(4):660-664, 2012
- (21) 岡田賢司: 予防接種ガイドライン 2012年度版(監修: 予防接種ガイドライン等検討委員会) 公益財団法人予防接種リサーチセンター, 2012
- (22) 岡田賢司: 予防接種と子どもの健康 2012年度版(監修: 予防接種ガイドライン等検討委員会) 公益財団法人予防接種リサーチセンター, 2012
- (23) 岡田賢司: 新規細菌ワクチン 日本小児呼吸器疾患学会誌 23(1):111-114, 2012

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。

(1) アクティブサーベイランスが必要

Hib ワクチン接種率↑ ⇒ 侵襲性 Hib 感染症↓



Hib ワクチンでカバーできない侵襲性インフルエンザ菌感染症↑?

PCV 接種率↑ ⇒ 侵襲性肺炎球菌感染症↓



PCV でカバーできない侵襲性肺炎球菌感染症↑?

RV ワクチン接種率↑ ⇒ RV 感染症↓



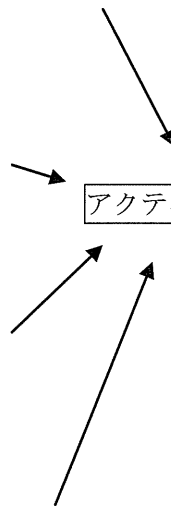
RV ワクチンでカバーできない RV 感染症↑?

HPV ワクチン接種率↑ ⇒ HPV 感染症↓



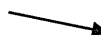
HPV ワクチンでカバーできない HPV 感染症・子宮頸がん↑?

アクティブサーベイランス



(2) 国民に安心を提供

ワクチン後の当該疾患罹患の原因究明



ワクチン筋注の安全性の証明



国民に安心を提供

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1974～1988 三重大学小児科

1988～現在 国立病院機構三重病院

1981～1983 フィラデルフィア小児病院感染症部門・ウイスター研究所

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

指導を受けた研究者：

井澤 道 (三重大学小児科名誉教授)、高橋理明 (大阪大学微生物病研究所名誉教授)、

神谷 齊 (国立病院機構三重病院名誉院長)

共同研究者：

伊藤澄信 (国立病院機構本部総合研究センター)

中山哲夫 (北里生命科学研究所)

岡部信彦 (川崎市衛生研究所)

伊藤正寛 (京都市衛生研究所)

中野貴司 (川崎医科大学小児科)

・主な研究課題

- 1) ワクチン予防可能疾患 (特に麻疹、ムンプス、水痘、インフルエンザ) の病態に関する研究
- 2) 各種ワクチン (MR ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチン、インフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチン等) の有効性・安全性の研究
- 3) ウイルス抗体測定方法に関する研究
- 4) ワクチンの副反応発症メカニズムおよび予防方法の研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

(1) **庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹**：インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について。病原微生物検出情報 33(3),71-72, 2012

(2) 伊佐地真知子、二井立恵、**庵原俊昭**：乳児期早期からの円滑なワクチン接種に向けてー「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の一時的見合わせ」通知が保護者に与えた影響の調

査を含めー. 小児科 53:743-750, 2012

- (3) Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, Kumagai T, Ishii KJ, Ihara T: Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine producton. Vaccine 30:3885-3890, 2012
- (4) 浅田和豊、一見良司、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、菅 秀、庵原俊昭：フィリピンからの輸入麻疹患者の発生と臨牀ウイルス学的考察. 日本小児科学会雑誌 116:7-83, 2012
- (5) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. 病原微生物検出情報 33(3), 71-72, 2012
- (6) Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T: Amino acid substitutions in matrix, fusion and hemagglutinin proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells. Intervirology 54:217-228, 2011
- (7) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博：改良されたムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の臨床評価. 小児感染免疫 23:123-129, 2011
- (8) 浅田和豊、中野貴司、松野紋子、田中孝明、伊東宏明、一見良司、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：エコーウイルス 30 型髄膜炎における髄液および血清中サイトカイン/ケモカイン解析. 日本小児科学会雑誌 114:479-484, 2010
- (9) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日本小児科学会雑誌 114:485-491, 2010
- (10) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策. 日本小児科医会会報 39:120-123, 2010
- (11) 庵原俊昭：パンデミックインフルエンザワクチン：プロトタイプワクチンと 2009 インフルエンザA/H1N1 ワクチン. 臨床と微生物 37:233-239, 2010
- (12) Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Kodera U, Ihara T: Detection of measles virus RNA by SYBR green real-time RT-PCR assay. Pediatr Intern 52:611-615, 2010
- (13) 庵原俊昭：沈降型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009 ワクチンの今後. ウイルス 60:69-78, 2010
- (14) Akiyoshi K, Suga T, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito M, Ihara T: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. Jpan J Infect Dis 63:225-228, 2010
- (15) 二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、平田 浩、二井 栄、庵原俊昭、前田一洋、奥野良信、高橋裕明：ワクチン歴による妊婦のインフルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への移行抗体に関する検討. 小児科臨床 63:2329-2336, 2010
- (16) 坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊：インフルエンザ菌b型感染症の過去10年間における入院例の検討. 日本小児科学会雑誌 2009; 113:58-63
- (17) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama

- T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007–2008. *J Med Virol* 81:1094–1101 (2009)
- (18) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27:3234–3236, 2009
- (19) Kato S, Ohgimoto S, Sharma LB, Kurazono S, Ayata M, Komase K, Takeda M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H: Reduced ability of hemagglutinin of the CAM-70 measles virus vaccine strain to use receptors CD46 and SLAM. *Vaccine* 27:3849–3855, 2009
- (20) Sharma LB, Ohgimoto S, Kato S, Kurazone S, Ayata M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H: Contribution of matrix, fusion, hemagglutinin, and large protein genes of the CAM-70 measles virus vaccine strain to efficient growth in chicken embryonic fibroblasts. *J Virol* 83: 11645–54, 2009
- (23) Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 80: 517–523, 2008
- (24) 庵原俊昭、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間。日本小児科医会会報 36:163–166, 2008
- (25) Ito M, Watanabe M, Nakagawa N, Ihara T, Okuno Y: Rapid detection and typing of influenza A and B by loop-mediated isothermal amplification: Comparison with immunochromatography and virus isolation. *J Virol Methods* 135: 272–275, 2006
- (26) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, Motegi Y, Ihara T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 43: 1625–1631, 2005
- (27) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol* 73:97–104, 2004
- (28) Nakano T, Ihara T, Kamiya H: Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese Hospital. *Scand J Infect Dis* 34: 426–429, 2002
- (29) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17: 1369–1375, 1999
- (30) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17, 2051–2058, 1999
- (31) Kitamura K, Ohta T, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, Tanaka K: Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet* 344•Sept. 17, 830, 1994
- (32) Ihara T, Yasuda N, Kitamura K, Ochiai H, Kamiya H, Sakurai M: Prolonged viremic phase in children with measles. *J Infect Dis*, 166, 941, 1992
- (33) Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M: A viremic phase in a leukemic

child after live varicella vaccination. Pediatrics 89,147-149,1992

(34) Ihara T, Kamiya H, Starr SE, Arbeter AM, Lange B: Natural killing of varicella-zoster virus (VZV)-infected fibroblasts in normal children, children with VZV infections, and children with Hodgkin's disease. Acta Paediatr Jpn 31,523-528, 1989

(35) Ihara T, Ito M, Starr SE: Human lymphocyte, monocyte, and polymorphonuclear leukocyte mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected targets. Clin Exp Immunol 63,179-187, 1986

(36) Ito M, Ihara T, Gross C, Starr SE: Human leukocytes kill varicella-zoster virus-infected fibroblasts in the presence of murine monoclonal antibodies to virus specific glycoproteins. J Virol 54,98-103,1985

(37) Ihara T, Starr SE, Ito M, Douglas SE, Arbeter AM: Human polymorphonuclear leukocyte-mediated cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected fibroblasts. J Virol 51,110-116,1984

(38) Torigoe S, Hirai S, Oitani K, Ito M, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Ueda S, Yamanishi K: Application of live attenuated measles and mumps vaccine in children with acute leukemia. Biken J 24,147-151, 1981

(39) Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Takahashi M: Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. Pediatrics 60, 805-809, 1977

(40) Kamiya H, Ihara T, Hattori M, Iwasa T, Sakurai M, Izawa T, Yamada A, Takahashi M: Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical applications of the test. J Infect Dis 136, 784-788, 1977

(41) Hattori A, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Izawa T, Takahashi M: Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies. Lancet 2:210,1976.

・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 (分担)

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：沈降インフルエンザワクチンH5N1 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果）の研究

課題番号：H23-新興-指定-025

予定期間：H23年度からH24年度まで

研究代表者：庵原俊昭

所属研究機関：国立病院機構三重病院

所属部局：

職名：院長

年次別研究費（交付決定額）：

1年目 99,500,000円 2年目 29,500,000円 計 129,000,000円

I. 研究の意義

(1)異なる株を3週間隔で2回接種することで幅広い交叉免疫が誘導できるか確認する（異種株連続接種試験）。

(2)異なる株を6ヶ月間隔で2回接種することで幅広い交叉免疫が誘導できるかを確認する（初回接種単回投与試験）。

(3)化学及血清療法研究所（化血研）が製造した沈降インフルエンザワクチンH5N1の安全性を確認する（安全性確認試験）。

：

II. 研究の目的、期待される成果

(1)初回接種を同じ株で接種すると、接種した株に対する抗体価は上昇するが、クレードが異なる株に対する抗体価は上昇しない。クレードの異なる株で初回接種を行うと、幅広い交叉免疫が誘導できるかを確認する。

(2)沈降インフルエンザワクチンH5N1開発時、現行接種量の1/3量（5 μ g/接種）で2回接種しても免疫記憶が誘導され、初回接種2年後に追加接種すると、免疫賦活（ブースタ）効果が認められている。初回を15 μ g1回で接種し、6ヶ月後に異なる株で追加接種したとき、幅広い交叉免疫が誘導されるかを確認する。

(3)阪大微研会、北里研究所が製造した沈降インフルエンザワクチンH5N1の成人1000人規模での安全性は確認されている。化血研が製造した沈降インフルエンザワクチンH5N1の成人1000人規模の安全性について検討する。

：

III. 2年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

▪ 研究代表者と研究分担者（伊藤澄信）

研究代表者と研究分担者が協力し、国立病院機構9病院の協力を得て研究を遂行した

(1)初回1回目をベトナム株(クレード1)で製造したワクチンを接種し、3週後の初回2回目をインドネシア株(クレード2.1)で製造したワクチンを100人に接種すると、各株に対する幾何平均抗体価(GMT)の増加率は、ベトナム株6.1倍、インドネシア株2.0倍、青海株(クレード2.2)2.0倍、アンフィ株(クレード2.3)1.6倍と、1期初回に接種したベトナム株に対する抗体価は上昇したが、クレードの異なる3株に対する抗体価の上昇は低く、幅広い交叉免疫は認められなかった。

(2)初回1回接種をインドネシア株またはベトナム株で接種し、6ヶ月後に追加接種をインドネシア株またはベトナム株で接種する4群において、追加接種3週後に上記4株に対する抗体価を測定した。初回をインドネシア株で1回接種し、追加接種をベトナム株またはインドネシア株で接種すると、いずれの組み合わせでも幅広い交叉免疫が認められたが、初回をベトナム株で1回接種し、追加接種をベトナム株またはインドネシア株で接種すると、ベトナム株に対する抗体しか上昇せず、交叉免疫性は認められなかった。

(3)異種株連続接種試験100人、初回接種単回投与試験200人、安全性確認試験1,020人の合計1,320人を対象に安全性を確認したが、ワクチンが関係する特別な有害事象は認められなかった。

:

IV. 今後考えられる新たな課題

(1)異種2株を接種する場合、3週間隔よりも6ヶ月間隔で接種すると免疫賦活(ブースタ)効果が認められた。適切な初回接種から追加接種までの期間を検討する必要がある。

(2)初回接種から2回目接種までの間を6ヶ月あけると、初回の接種回数が1回でも免疫記憶が誘導されていた。初回の1回接種量または追加接種量をHA量15 μ gよりも少ない量でも効果的な免疫が誘導できるか検討する必要がある。

(3)6ヶ月間隔で異なる株を接種したとき、インドネシア株を初回に接種すると幅広い交叉免疫が認められたが、ベトナム株では交叉免疫が誘導できなかった。クレードの異なる株でも初回1回接種と6ヶ月後の追加接種で幅広い交叉免疫が誘導できるかを確認し、1回接種する場合の初回接種にふさわしい株を検索する必要がある。

(4)初回接種が1回接種と2回接種における追加接種時の免疫応答の違いについての検討が必要。

(5)初回接種が2回接種時では、6ヶ月後よりも2年後の方が幅広い交叉免疫が認められた。初回接種2回接種時の適切な追加接種時期の検討が必要。

:

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)今回の成果は新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づくガイドライン作成上、ワクチン対策に関する基本情報となる。

(2)今回の成果は、1回でも沈降インフルエンザワクチンH5N1を接種しておれば、1回の接種による発症予防効果は低いですが、免疫記憶が誘導されており、6ヶ月後以降に2回目を接種すると幅広い交叉免疫が誘導されることが期待された。この結果から準備されるワクチンが少ないとき、初回を1回でも対応できることが提示できた。

(3) 今回の成果から、初回が1回しか接種できなかった不完全接種者に対する対応方法が提示でき、国民に安心を提供できた。

(4) 化血研の沈降インフルエンザワクチン H5N1 の成人における安全性が確認でき、国民に安心を提供できた。

:

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、

知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

庵原俊昭

(1) 庵原俊昭: ワクチン接種事業の総括と今後は? 鈴木 宏、渡辺 彰編: インフルエンザの最新知識Q&A 2012~パンデミックH1N1 2009 の終焉を迎えて~. 医薬ジャーナル社、東京、p35-39、2012

(2) 庵原俊昭: インフルエンザワクチン—その特徴と効果—. 医学のあゆみ 241:95-100, 2012

(3) 渡辺正博、伊藤正寛、庵原俊昭: マルチプレックスPCRを用いた呼吸器感染症ウイルスの検討. 日本小児科医会会報 43:175-17, 2012

(4) 二井立恵、伊佐地真知子、二井 栄、庵原俊昭: 妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性. 小児科 53:497-503, 2012

(5) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンは本当に有効か? 安本和正、滝澤 始 編. 呼吸器感染症における不思議. アトムス、東京、p274-27、2011

(6) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域 27:2684-2693, 2011

(7) 伊藤澄信: 沈降インフルエンザH5N1 型(高病原性鳥インフルエンザ)ワクチン. JIM: Journal of Integrated Medicine22 (9) P676-677, 2012

(8) 濱川菜穂子、藤内智、綱島優、三木祐、樫山幸彦、堀部敬三、池田清延、菅秀、清川哲志、岸原康浩、萩田麻代、吉岡恭子、伊藤澄信、庵原俊昭: 沈降インフルエンザワクチンH5N1 を用いたパンデミック対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交差免疫性の獲得、1 Source: JIM: Journal of Integrated Medicine(0917-138X)22巻9号 Page676-677(2012.09)

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

(今回の結果)

初回	追加		抗体反応			
	3週後	6ヶ月後	ベ株	イ株	チ株	ア株
ベ	イ		++	-	-	-
ベ		ベ	++	-	-	-
ベ		イ	+++	-	+	-
イ		イ	++	+++	+++	++
イ		ベ	++	++	++	++

ベ：ベトナム株、イ：インドネシア株、チ：青海株、ア：アンフィ株

(参考：今までの結果)

初回	3週後	6ヶ月後	2年後	抗体反応			
				ベ株	イ株	チ株	ア株
ベ	ベ		イ*	+++	+++	nt	+++
ベ	ベ		ア*	+++	+++	nt	+++
イ	イ		チ*	++	+++	+++	+++
ア	ア		チ*	++	+++	+++	+++
チ	チ	チ		-	+	+	+

*2年後の追加接種、nt：not tested

ベ：ベトナム株、イ：インドネシア株、チ：青海株、ア：アンフィ株

*初回がインドネシア株による1回接種だと、6か月後に効果的な追加免疫効果・幅広い交叉免疫効果が認められる。しかし、初回を2回接種だと、6か月後よりも2年後の追加接種の方が免疫効果は優れている。

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1974～1988 三重大学小児科

1988～現在 国立病院機構三重病院

1981～1983 フィラデルフィア小児病院感染症部門・ウイスター研究所

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

指導を受けた研究者：

井澤 道 (三重大学元学長・名誉教授)、高橋理明 (大阪大学微生物病研究所名誉教授)、

神谷 齊 (国立病院機構三重病院名誉院長)

共同研究者：

伊藤澄信 (国立病院機構本部総合研究センター)

中山哲夫 (北里生命科学研究所)

岡部信彦 (川崎市衛生研究所)

伊藤正寛 (京都市衛生研究所)

中野貴司 (川崎医科大学小児科)

・主な研究課題

- 1) ワクチン予防可能疾患 (特に麻疹、ムンプス、水痘、インフルエンザ) の病態に関する研究
- 2) 各種ワクチン (MR ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチン、インフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチン等) の有効性・安全性の研究
- 3) ウイルス抗体測定方法に関する研究
- 4) ワクチンの副反応発症メカニズムおよび予防方法の研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

(1) **庵原俊昭**：ワクチン接種事業の総括と今後は？鈴木 宏、渡辺 彰編：インフルエンザの最新知識Q&A 2012～パンデミックH1N1 2009 の終焉を迎えて～. 医薬ジャーナル社、東京、p35-39、2012

(2) **庵原俊昭**：インフルエンザワクチン—その特徴と効果—。医学のあゆみ 241:95-100, 2012

(3) Nakayama T, Kashiwagi Y, Kawashima H, Kumagai T, Ishii KJ, **Ihara T**: Alum-*adjuvanted* H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine producton. Vaccine 30:3885-3890, 2012

- (4) 浅田和豊、一見良司、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、菅 秀、庵原俊昭：フィリピンからの輸入麻疹患者の発生と臨牀ウイルス学的考察. 日本小児科学会雑誌 116:7-83, 2012
- (5) 庵原俊昭、菅 秀、浅田和豊、富樫武弘、細矢光晃、陶山和秀、齋藤昭彦、大石智洋、小田 慈、脇口 宏、佐藤哲也、岡田賢司、西 順一郎、安慶田英樹：インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンおよび7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. 病原微生物検出情報 33(3), 71-72, 2012
- (6) Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T: Amino acid substitutions in matrix, fusion and hemagglutinin proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells. Intervirology 54:217-228, 2011
- (7) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博：改良されたムンプス酵素免疫法(EIA)-IgM抗体検査法の臨床評価. 小児感染免疫 23:123-129, 2011
- (8) 浅田和豊、中野貴司、松野紋子、田中孝明、伊東宏明、一見良司、菅 秀、藤澤隆夫、庵原俊昭：エコーウイルス 30 型髄膜炎における髄液および血清中サイトカイン/ケモカイン解析. 日本小児科学会雑誌 114:479-484, 2010
- (9) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日本小児科学会雑誌 114:485-491, 2010
- (10) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策. 日本小児科医会会報 39:120-123, 2010
- (11) 庵原俊昭：パンデミックインフルエンザワクチン：プロトタイプワクチンと 2009 インフルエンザA/H1N1 ワクチン. 臨床と微生物 37:233-239, 2010
- (12) Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Koderu U, Ihara T: Detection of measles virus RNA by SYBR green real-time RT-PCR assay. Pediatr Intern 52:611-615, 2010
- (13) 庵原俊昭：沈降型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009 ワクチンの今後. ウイルス 60:69-78, 2010
- (14) Akiyoshi K, Suga T, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito M, Ihara T: Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. Jpn J Infect Dis 63:225-228, 2010
- (15) 二井立恵、伊佐地真知子、菅谷亜弓、平田 浩、二井 栄、庵原俊昭、前田一洋、奥野良信、高橋裕明：ワクチン歴による妊婦のインフルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への移行抗体に関する検討. 小児科臨床 63:2329-2336, 2010
- (16) 坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊：インフルエンザ菌b型感染症の過去10年間における入院例の検討. 日本小児科学会雑誌 2009; 113:58-63
- (17) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 81:1094-1101 (2009)
- (18) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009
- (19) Kato S, Ohgimoto S, Sharma LB, Kurazono S, Ayata M, Komase K, Takeda M, Takeuchi K,

- Ihara T, Ogura H: Reduced ability of hemagglutinin of the CAM-70 measles virus vaccine strain to use receptors CD46 and SLAM. *Vaccine* 27:3849-3855, 2009
- (20) Sharma LB, Ohgimoto S, Kato S, Kurazone S, Ayata M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H: Contribution of matrix, fusion, hemagglutinin, and large protein genes of the CAM-70 measles virus vaccine strain to efficient growth in chicken embryonic fibroblasts. *J Virol* 83: 11645-54, 2009
- (23) Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 80: 517-523, 2008
- (24) 庵原俊昭、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間。日本小児科医会会報 36:163-166, 2008
- (25) Ito M, Watanabe M, Nakagawa N, Ihara T, Okuno Y: Rapid detection and typing of influenza A and B by loop-mediated isothermal amplification: Comparison with immunochromatography and virus isolation. *J Virol Methods* 135: 272-275, 2006
- (26) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, Motegi Y, Ihara T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 43: 1625-1631, 2005
- (27) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol* 73:97-104, 2004
- (28) Nakano T, Ihara T, Kamiya H: Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese Hospital. *Scand J Infect Dis* 34: 426-429, 2002
- (29) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17: 1369-1375, 1999
- (30) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17, 2051-2058, 1999
- (31) Kitamura K, Ohta T, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, Tanaka K: Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet* 344・Sept. 17, 830, 1994
- (32) Ihara T, Yasuda N, Kitamura K, Ochiai H, Kamiya H, Sakurai M: Prolonged viremic phase in children with measles. *J Infect Dis*, 166, 941, 1992
- (33) Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M: A viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 89, 147-149, 1992
- (34) Ihara T, Kamiya H, Starr SE, Arbeter AM, Lange B: Natural killing of varicella-zoster virus (VZV)-infected fibroblasts in normal children, children with VZV infections, and children with Hodgkin's disease. *Acta Paediatr Jpn* 31, 523-528, 1989