

2013/8053A

アジアの感染症担当研究機関との
ラボラトリーネットワークの促進と
共同研究体制の強化に関する研究
(課題番号：H23- 新興 - 指定 - 020)

平成 25 年度総括・分担研究報告書

(厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業)

研究代表者 倉根 一郎

国立感染症研究所

平成 26(2014)年 3 月

目 次

1. 平成 25 年度総合研究報告書

アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と
共同研究体制の強化に関する研究……………1

研究代表者 倉根 一郎 国立感染症研究所
研究協力者 渡邊 治雄 ”

2. 平成 25 年度研究分担者報告書

プロジェクト 1 : 中国

手足口病の疫学とエンテロウイルス 71 およびコクサッキーウイルス A16 の遺伝子解析
Epidemiology of HFMD and genetic characterization of HEV71 and CVA16 ……………29

研究分担者 清水 博之 国立感染症研究所
研究協力者 Xu Wenbo 中国 CDC
Zhang Yong ”

レジオネラおよび肺炎球菌の分子疫学……………34

研究分担者 倉 文明 国立感染症研究所
研究協力者 前川 純子 ”
常 彬 ”

Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS: 重症発熱性血小板減少症)の
実験室診断法に関する研究……………40

研究分担者 森川 茂 国立感染症研究所

Molecular analysis and control of acute respiratory virus infections ……………54

研究分担者 松山 州徳 国立感染症研究所

薬剤耐性淋菌の分子タイピング 58

研究分担者 中山 周一 国立感染症研究所

研究協力者 志牟田 健 //

大西 真 //

V. cholerae non-01/nonm-0139 及び *V. fluvialis* の血清型別に関する研究－中国 70

研究分担者 荒川 英二 国立感染症研究所

Laboratory-based collaboration network of infectious diseases in Asia 76

Dr. Xiao-Ping Dong

(National Institute for Viral Disease Control and Prevention, China CDC)

プロジェクト 2 : 台湾

赤痢アメーバに関する研究 117

研究分担者 津久井 久美子 国立感染症研究所

日本および台湾におけるデング熱輸入症例からのデングウイルス遺伝子解析 122

研究分担者 高崎 智彦 国立感染症研究所

研究協力者 小滝 徹 //

モイ メンリン //

中山 絵里

田島 茂 //

舒佩芸 台湾行政院衛生署疾病管制局

鄧華眞 //

結核菌の薬剤耐性 (台湾 CDC)

NDM-1 型薬剤耐性菌 (ベトナム NIHE) 130

研究分担者 柴山 恵吾 国立感染症研究所

研究協力者 森 茂太郎 //

金 玄 //

松井 真理 //

鈴木 仁人 //

慕 蓉蓉 台湾行政院衛生署

台湾および石垣島の渡り鳥飛来地における疾病媒介蚊調査…………… 158

研究分担者 津田 良夫 国立感染症研究所
研究協力者 金 京純 鳥取大学農学部
鄧 華眞 台湾 CDC
陳 典煌 //

アジアにおける百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* の流行調査と病原性解析…………… 164

研究分担者 蒲地 一成 国立感染症研究所
研究協力者 大塚 菜緒 //
渡邊峰雄 北里大学

Genetic relationship of vector mosquitoes and the vector-borne pathogens between Taiwan and Japan…………… 168

**Dr. Tien-Huang Chen, Dr. Pei-Feng Wang, Dr. Cheo Lin,
Dr. Chang-Lu Liang, Dr. Chien-Ling Su, Dr. Yu-Yu Chen,
Dr. Pei-Yun Shu, Dr. Hwa-Jen Teng**
(Centers for Disease Control, TAIWAN)

The study of genetic diversity and drug action mechanisms of *Entamoeba histolytica* in Taiwan…………… 192

Dr. Jeng-Geng Jiang, Dr. Hao-Yu Liu, Dr. Shih-Fen Hsu, Dr. Dar-Der Ji.
(Centers for Disease Control, TAIWAN)

Drug-resistance mechanism, pathogenesis and genomics of tuberculosis:
Molecular characteristics and associations of rifampicin resistance to other antituberculosis
drugs in *Mycobacterium tuberculosis*.…………… 204

**Dr. Wei-Lun Huang, Dr. Mei-Hua Wu, Dr. Shiao-Yu Chang,
Dr. Pei-Chun Chuang, Dr. Ting-Fang Wang, Dr. Ruwen Jou,**

(Centers for Disease Control, TAIWAN)

Molecular and serological identification and drug resistance detection of leprosy 220

Dr. Wei-Lin Huang, Dr. Ruwen Jou,
(Centers for Disease Control, Taiwan)

Develop the methods to investigate the mechanism of Norovirus evolution 238

Dr. Fang-Tzy Wu, Dr. Hsieh-Cheng Chen,
Dr. Ching-Yi Wu, Dr. Ho-Sheng Wu
(Centers for Disease Control, Taiwan)

Development of diagnostic methods for Leptospirosis and Surveillance of canine Brucellosis in
Taiwan 252

Dr. Chia-Ling Chen, Dr. Shih-Hui Chiu, Dr. Jung-Jung Mu,
(Centers for Disease Control, Taiwan)
Dr. Koichi Imaoka, Dr. Nobuo Koizumi
(National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan)

Genetic diagnosis and molecular epidemiology of *Bordetella* 264

Dr. Shu-Man Yao, Dr. Chuen-Sheue Chiang,
(Centers for Disease Control, Department of Health, Taipei, TAIWAN)

プロジェクト3：インド

コレラ菌のゲノム進化と病原性..... 269

研究分担者 森田 昌知 国立感染症研究所
研究協力者 泉谷 秀昌 //
大西 真 //

汎赤痢菌群に対するユニバーサル・ワクチンの共同研究..... 273

研究分担者 三戸部 治郎 国立感染症研究所
研究協力者 志牟田 健 //
小泉 信夫 //
Hemanta Koley インド国立コレラ腸管感染症研究所
Ritam Sinha //

腸管系寄生虫症の解析..... 278

研究分担者 野崎 智義 国立感染症研究所

エイズの流行とウイルス変異に関する研究..... 282

研究分担者 俣野 哲朗 国立感染症研究所
研究協力者 石川 晃一 //

Laboratory-based collaboration network of infectious diseases in Asia..... 285

Dr. Sekhar Chakrabarti,

Dr. Banwarilat Sarkar

Dr. Asish K. Mukhopadhyay

Dr. Sandipan Ganguly

Dr. Hemanta Koley

(National Institute of Cholera and Enteric Diseases, Kolkata, India)

プロジェクト4：ベトナム

腸内細菌の molecular typing に関する研究—ベトナム 339

研究分担者 泉谷 秀昌 国立感染症研究所

アジアの感染症担当研究機関とのレプトスピラ症に関するラボラトリーネットワーク
の促進と共同研究体制の強化に関する研究 344

研究分担者 小泉 信夫 国立感染症研究所

北部ベトナムにおける手足口病の疫学とウイルス遺伝子解析
Epidemiology and molecular characteristics of the hand, foot, and mouth disease in the North of Vietnam
..... 351

研究分担者 清水 博之 国立感染症研究所

研究協力者 片岡 周子 //

中島 一敏 //

Dr. Nguyen Thi Hien Thanh

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology,
Hanoi (NIHE)**

ベトナム北部に流行する麻疹ウイルス、風疹ウイルスの解析 363

研究分担者 駒瀬 勝啓 国立感染症研究所

研究協力者 **Dr. Nguyen Thi Hien Thanh**

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology,
Hanoi (NIHE)**

ベトナムの北部山岳地域で散発的に発生がみられる炭疽の分子遺伝学的解析方法の確
立のための共同研究について 369

研究分担者 井上 智 国立感染症研究所

研究協力者 奥谷晶子 //

分泌型アルカリフォスファターゼ (SEAP) 発現型シェードタイプ VSV を利用した
狂犬病ウイルス中和試験法の開発…………… 372

研究分担者	井上 智	国立感染症研究所
研究協力者	野口 章	国立感染症研究所
	加来 義浩	〃
	濱本 紀子	〃

ベトナムにおけるヒストプラズマ症の基礎的、臨床的研究…………… 380

研究協力者	大野 秀明	国立感染症研究所
研究協力者	田辺 公一	〃
	梅山 隆	〃
	山越 智	〃
	宮崎 義雄	〃

Thi Thu Ha Hoang

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology,
Hanoi (NIHE)**

Nguyen Van Tien (Bach Mai Hospital, Vietnam)

Clostridium difficile 感染症の信頼性の高い細菌学的検査システムの確立と
アジアにおける *C. difficile* 感染実態調査…………… 386

研究分担者	加藤 はる	国立感染症研究所
研究協力者	妹尾 充敏	〃
	福田 靖	〃
	柴山 恵吾	〃

Vu Thi Thu Huong

Tăng Thị Nga

Lê Thị Trang

Tham Chi Dung

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology,
Hanoi (NIHE)**

The 3rd PHASE REPORT in 2013

Strengthening the research capacities of the National Institute of Hygiene and Epidemiology
on some neglected infectious diseases in Vietnam 390

Ministry of Health

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology,
Hanoi (NIHE)**

3. 平成 25 年度業績

研究成果の刊行に関する一覧表（業績） 437

学会発表一覧表（業績） 448

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの

促進と共同研究体制の強化に関する研究

研究代表者：倉根 一郎（国立感染症研究所 副所長）

研究協力者：渡邊 治雄（国立感染症研究所 所長）

概要：一国で発生した感染症の原因となる病原体は、SARS の事件が実証したように、ヒトあるいは物を介して瞬く間に世界中に拡散し、時には莫大なる被害をもたらす。アジアの特定な地域で発生している感染症が、旅行者、食材（食品）、動物等を介してアジア地域全域に瞬く間に拡散し、それが我が国にも侵入する機会は増大してきている。いつ発生するかまたはどのような状況で伝播するかわからない感染症に対しては、常時監視体制の確立が最も効果的防止法である。そのためには国を越えての協力体制の構築が求められている。各国の感染症の制御に責任を持っている国立研究機関と国立感染症研究所の連携を深め、感染症の患者及びその原因病原体の遺伝子型等の情報の共有化を図ることは重要である。その顕著な成果は、わが国で 2013 年の初めにわが国でも発生していることが確認された SFTS の事例が挙げられる。中国で 2011 年に論文として発表される前から、この連携を通して感染研には患者情報等が伝えられており、共同研究事業を通じて SFTS ウイルスの遺伝情報やウイルス自体の分与も受けていた。そのことが、わが国における内在的発生の発見に対して大きな貢献をもたらした。それ以外の共同研究課題に対しても 2013 年度においては、2011 年度から進めてきている中国 CDC、台湾 CDC、ベトナム NIHE、インド NICED との研究協力の取りまとめを行った。各国で開催した研究発表会において、それぞれとの間で問題となっている感染症についての共同研究成果が発表され、情報の共有化が行われた。各機関からこのような連携においてお互いの機関の現状を理解しあい、相互の対等な関係における支援関係の構築に対する意義は非常に高いとの評価が発せられた。国を超えて問題となる感染症の効果的防御のための連携体制の構築が固められてきているといえる。

分担研究者

1) 中国 CDC: Center for Disease Control	倉 文明	細菌第一部
との共同研究		
	中山 周一	細菌第一部
清水 博之	ウイルス第二部	
	駒瀬 勝啓	ウイルス第三部
森川 茂	ウイルス第一部	
	泉谷 秀昌	細菌第一部
松山 州徳	ウイルス第三部	
	2) 台湾 CDC との共同研究	

津久井久美子 寄生動物部

津田 良夫 昆虫医科学部

小林 和夫 免疫部

高崎 智彦 ウイルス第一部

柴山 恵吾 細菌第二部

甲斐 雅規 ハンセン病研究センター

片山 和彦 ウイルス第二部

今岡 浩一 獣医科学部

蒲地 一成 細菌第二部

小泉 信夫 細菌第一部

3) インド NICED: National Institute of Cholera and Enteric Disease との共同研究

森田 昌知 細菌第一部

三戸部治郎 細菌第一部

野崎 智義 寄生動物部

俣野 哲朗 エイズ研究センター

4) ベトナム NIHE: National Institute of Health and Epidemiology との共同研究

泉谷 秀昌 細菌第一部

清水 博之 ウイルス第二部

井上 智 獣医科学部

駒瀬 勝啓 ウイルス第三部

大野秀明 生物活性物質部

小泉 信夫 細菌第一部

柴山 恵吾 細菌第二部

5) 国際協力の調整

宮川昭二 国際協力室

A. 研究目的:

高病原性鳥インフルエンザ、デング熱、下痢性疾患等のアジアで発生している感染症が旅行者等を通しわが国に進入する危険性が常に存在している。それらの発生状況を常時に把握し、わが国への侵入あるいは拡散を防止する事前対応が必要である。そのため、感染研では東アジア地区（中国、韓国、台湾）やインド等に存在する感染症を専門とする国立の研究機関（国立感染症研究所と同じような機能を持つ機関を対象にする）や ASEAN 機構との共同研究契約（MOU）を締結してきている。問題となる病原体の正確な情報、および特徴を日常的に把握し監視していくために当該研究機関とのネットワークを構築し、感染症情報および病原体情報の交換を行う。本研究においてはアジアで問題となっている感染症、①腸管系下痢症、②麻疹、インフルエンザ等の呼吸器系感染症、③ベクター媒介性疾患等の新興感染症を対象に研究プロジェクトを組織し、アジア地域とのネットワークを構築し、病原体検査法の標準化および共通のマニュアルの作成、病原体の分子疫学的解析の共同研究、病原体情報の効率的交換の促進を図る。さらにアジアの各地域の研究機関に研究委託を行い、そこで分離される病原体の分布、病原体の遺伝学的特徴等

の調査・解析、そのデータベースの構築を行う。今までに、コレラ菌、デング熱ウイルスを用いて、アジア・環太平洋諸国の CDC 様研究機関との共同研究により、ゲノムの多様性を解析する手法の標準化、その制度管理“いわゆる PulseNet Asia”や”パルボネット“の構築を行ってきた実績がある。昨年度から上記①～③に該当する疾患を対象に、特に政府も掲げている東アジア地区の研究機関（中国 CDC、韓国 CDC/NIH、台湾 CDC）と感染研の連携を強化してきている。さらにベトナム NIHE、インド NICED との連携も強化している。これらを通し、Asia の CDC 様研究機関との連携と、病原

対象国；中国 CDC、台湾 CDC、インド NICED、ベトナム NIHE

全体計画：腸管感染症、呼吸器系感染症、ベクター媒介性感染症および新興感染症の病原体を中心に、東アジアの CDC 様機能を持つ感染症の国立の専門研究機関（中国 CDC、韓国 CDC/NIH、台湾 CDC）およびインド（NICED）、ベトナム（NIHE）との共同研究を促進する。これらの研究所は、今までに感染研との間で共同研究契約（MOU）を締結してきた機関であり、実質的な共同研究体制の確立に繋がる。プロジェクト間の連携は、毎年少なくとも 1 回以上会合を持ち、進捗状況、意見交換を行う。現在は、病原体の移動・輸入が難しい状況にあるので、各国で患者、あるいは動物等から分離される病原体を解析し（委託研究）、そのデータベースを、国立感染症研究所を中心に集積することを原則とする。

体情報交換のパイプの強化及びその維持が可能となる。病原体を各国から手に入れるのは国際的に非常に難しい状況にある。原則的には各国で分離される病原体は委託して各国で解析してもらい、わが国では輸入感染症として分離される病原体を解析しこれらの比較解析、データベース化を行うことを基本とする。また、連携各国との国際シンポジウムを定期化し、情報の交換、人的交流を図る。それらが総合的に、アジア地区への我が国の国際貢献、および感染症コントロールに貢献することに繋がるであろう。

B. 研究方法

共通目標：各研究機関との共同研究プロトコルの作成を行った。各病原体の分離・検査法の確立と統一、検査マニュアルの作成、分子疫学的手法の開発と統一化、解析マニュアルの作成を H 2 3 年度から開始した。統一された方法に基づき各国で分離される病原体の疫学マーカーの解析を行い、わが国のものとの比較検討を行う。結果のデータベース化を行い、共通に利用できる体制を構築する（H 2 4、2 5 年度）。新しい解析手法の開発に成功した場合には、お互いの国間での技術移転を行う。人的な交流も促進し、健康危機の発生時には迅速に情報の交換が行える体制を構築する。主任研究者が全体の進捗を調整する。分担研究者は研究組織に記載した病原体を担当する

各論：

中国 CDC+韓国 CDC/NIH：(1) 腸管感染症として細菌（赤痢菌、コレラ菌）、ウイルス（EV

71)の病原体の分子疫学手法の開発、病原体のgenotypeの比較解析、(2)ウイルス性出血熱；最近中国でダニを媒介とするブニヤウイルスが新規に発見された。その検査法の確立および媒介蚊、ウイルスの分布域を共同で調査する。また、新しいウイルスの存在に関する調査を行う。(3)呼吸器感染症：レジオネラ、麻疹、インフルエンザ等の病原体疫学調査、分子疫学調査をおこなう。一定のGenotypingにより病原体のデータベース化、(4)淋菌の薬剤耐性、その伝播に関する分子疫学解析を行う。

台湾CDC：(1)ベクター媒介性ウイルス感染症：台湾では Dengue 熱が流行している。その媒介蚊、ウイルスのgenotypeの疫学調査、

(2)腸管病原体；赤痢アメーバ、下痢性ウイルス疾患の疫学調査、genotypingの比較、(3)結核菌の薬剤耐性：薬剤耐性パターン及び病原体のgenotypeの比較による国を超えての菌の伝播の調査、(4)らい菌の薬剤耐性調査、(5)希少感染症としてのレプトスピラ、ブルセラの調査、診断法の開発。

インドNICED：(1)インドで問題となっている下痢性疾患の迅速診断法の開発、新規の遺伝型の発生メカニズムの解析；病原体としてコレラ、赤痢、原虫症ジアルジアを扱う。(2)インドではHIV感染症が重要な課題。HIVウイルスのgenotypeの比較解析。ウイルスゲノムの変異とHLAとの関連性の進化的解析。

ベトナムNIHE：(1)ベトナムで流行しているEV71、HFMDの解析、(2)国境を越えて移動する狂犬病ウイルスの解析、(3)真菌の中重症のヒストプラズマ症の疫学、(4)麻疹、風

疹の分子疫学、(5)コレラの流行解析と分子疫学、(6)炭疽菌の分子遺伝学的解析、(7)増加する耐性菌NDM-1の解析

C. 研究結果：

1. 全体としての活動：研究代表者、研究協力者（倉根、宮川、渡邊）

毎年各国の機関との共同研究成果発表会を相互の国で行った。H25年度については下記のような日程で行った：①台湾 CDC（9月11-12日 感染研で）、②NICED（9月26-27日、感染研で）、③NIHE（10月28-29日、ベトナム NIHE で）、④ 中国 CDC（11月26日、中国 CDC で）。研究発表プログラムを添付に記した。

2. 中国 CDC との連携：

- (1) *L. pneumophila* の遺伝子型別法として普及している SBT 法(sequence-based typing)により、生息域でその遺伝子型に特徴があることがわかった。入浴施設や冷却塔の分離株には日中で共通性が認められた（倉）。
- (2) 日本国内の侵襲性感染症と呼吸器感染症由来肺炎球菌の血清型別と遺伝子型解析を行い、小児や成人用肺炎球菌ワクチンの有効性を評価できるデータの蓄積ができた（常）。
- (3) 中国から分与された SFTSV 株を用いてウイルス感染細胞から抗原を調整して ELISA 法などを開発した。予備調査で、高率に国内の野生のシカなどから抗体が検出された。一方、マダニからの遺伝子検出法を開発した結果、マダニ中の RNA から 10 コピー/反応の感度で SFTSV 遺伝子が検出できた（森川）。

- (4) 中国の下痢症患者から分離される *V. cholerae* non-01/non-0139, *V. fluvialis* の O 血清型分布の初めての実態調査を行った (荒川)。
- (5) 中国 CDC において、中国で伝播している EV71 分離株の分子疫学的解析を行ったところ、中国で検出されたほとんどすべての EV71 分離株は、Genogroup C4 に属することが明らかとなった。Genogroup C4 は、台湾、日本等でも検出されているが、中国本土のように単一の遺伝子型の EV71 が長期間伝播することはなく、異なる複数の遺伝子型の EV71 が認められている。(清水)。
- (6) 中国研究者は、インフルエンザ以外の急性呼吸器ウイルスのサーベイランスを行い、一定の成果を報告した。この共同研究での日中双方の訪問を通じて、新興再興呼吸器感染症に対応するための日中間のホットラインを研究者間で構築できたことの意義は大きい(松山)。

3. 台湾 CDC との連携

- (1) 台湾で分離された INH 耐性結核菌の遺伝子解析を行い、*katG* 遺伝子上に耐性に関与している新規の遺伝子変異を見出した。またこれまでに耐性株で見出されていた *ndh* 遺伝子の変異について耐性との関連の解析を進めた(柴山)。
- (2) *Bordetella holmesii* を特異的に検出する遺伝子検査法を開発した。*B. holmesii* の病原性解析を実施し、ワクチン抗原候補となる高分子タンパク質 BipA を同定した(蒲池)。
- (3) 日本、台湾で分離された *Leptospira interrogans* の分子タイピングの結果、

MLVA 法は、他の分子タイピング法よりも簡便で血清群識別能も高いことが明らかとなった(小泉)。

- (4) 台湾 CDC におけるブルセラ症検査体制構築のために、感染研で開発した抗体検出法と遺伝子検出法を移転し、診断技術の共有を行った。本法を用いて、台湾で発生した輸入患者を同定した。日台のイヌにおける *B. canis* 感染状況の比較を目的として、台湾でも現在調査が進行中である(今岡)。
- (5) 台湾のハンセン病患者血清 100 サンプルの血清診断を行い、MMP-II 抗原の有効性確認と技術共有した。
台湾のハンセン病患者由来 DNA サンプルを 13 検体調査し、薬剤耐性遺伝子変異を検出した(甲斐)。

- (6) 台湾 CDC との共同研究で日台両国のフィリピン、インドネシアからのデング熱輸入症例、チクングニア熱輸入症例に関する情報をリアルタイムに交換し、ホームページに公開した。渡航地が同じであれば、近似のウイルスに感染していることが明らかになった。(高崎)。
- (7) 赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) 国内分離株の比較ゲノムより見出した、非病原性株で欠損している遺伝子 (AIG1-17) が非病原性台湾株においても有意に欠損していることを明らかにした。(津久井)
- (8) 核酸迅速検出システム、超高感度 Norovirus 抗原検出システム BLEIA の導入、技術共有に成功した。また、キメラウイルスをも解析可能な新規 genotyping システムの技術移転も行った。

た。(片山)。

4. ベトナム NIHE との連携

- (1) ベトナムでは患者から NDM 型カルバペネマーゼ産生菌が頻繁に分離されていることが分かった。この遺伝子は、ベトナム独自に進化を遂げたタイプであることが分かった。ベトナム側に耐性遺伝子のスクリーニング法を技術移転した(柴山)。
- (2) ベトナム北部の手足口病症例から、2011-2012 年は EV71 が高頻度で検出され、2011 年に検出された EV71 分離株の多くは Genogroup C4 であり、2013 年には Genogroup B5 の割合が増加した。(片山)
- (3) ベトナム国内の地域ラボと連携した狂犬病及び炭疽の診断ネットワークモデルを構築した。ベトナムで分離される炭疽菌特異的な SNP 配列を特定して遺伝子型別を可能にした。(井上)
- (4) 高感度の Nested PCR 法を開発し、ベトナム NIHE へ技術譲渡した。この技術で NIHE では過去に採取された血清から麻疹ウイルス遺伝子を検出する事に成功し、流行株の変遷の解析が可能となった。(駒瀬)
- (5) コレラ菌の遺伝子型別を整備する上で、国際的な標準法であるパルスネットに準じた PFGE の解析環境の整備を行った。また、NIID 側で MLVA 等による解析を進めた。(泉谷)
- (6) ハノイ市での疫学的検討の結果、呼吸器感染症が疑われた症例における抗ヒストプラスマ抗体保有率は約 18%であった。(大野)。

5. インド NICED との連携

- (1) 赤痢菌の弱毒ワクチンの開発を行い、血清型の異なる赤痢菌 (A 群) に対しても防御効果があることが分かった(三戸部)。
- (2) コレラ流行地であるインドよりコレラ菌ゲノム DNA を受領し、分子疫学解析を行った。コレラ流行株間では遺伝的多様性があるものの、遺伝子型に地域性も見られた。(森田)
- (3) HLA タイピング法の確立を進め、HIV-1 感染インド人の HLA 遺伝子型を同定した。(俣野)

D. 考察：

アジアの特定な地域で発生している感染症が、旅行者、食材(食品)、動物等を介してアジア地域全域に拡散し、それが我が国にも侵入する機会は増大してきている。そのような時期に、各国の感染症の制御に責任を持っている国の研究機関との連携を深め、情報の共有化を図るためのネットワーク化に向けた試みを行うことは時期を得ている。特に、各地域、各国において発生している病原体の表現型(生物型、薬剤耐性等)および遺伝型(塩基配列の差による型別)の解析結果の情報の収集を図る基盤的研究成果は、アジア地域における新規病原体の発生の迅速検知、その制御に向けたアジア地域での協力体制の確保を図ることに多大なる貢献をすることが期待できる。

3年目のまとめとして、各国(中国 CDC、ベトナム NIHE、台湾 CDC、インド NICED)との共同研究報告会を開催した。2011、2012年度においてお互いに討議を重ねてきた内

容に沿っての、共同研究が促進されてきているとあってよいであろう。お互いに会って話し合える機会が年に1～2度であり、多くが e-mail ベースの話し合いによらなければならないため、時にして意思の疎通を欠く研究課題も見られたが、多くは検査法の統一化、検査結果の情報交換において成果が見られた。

当共同研究を通していくつかのアジアで共通に問題となっている課題が浮かび上がってきた。1) SFTS においては、わが国で発生しているウイルスと中国のものは遺伝的にかなり離れており、近年に中国から我が国に侵入してきたものではなく、かなり以前から我が国に存在し、土着化したものであると考えられた。情報では、韓国にも存在することがわかってきており、広範囲に存在するものである可能性が高い。2) ベトナムで分離される狂犬病ウイルスは、遺伝子型解析で、中国で分離されるウイルスとも近縁のものがあり、ベトナム近隣諸国の間で国境を越えて移動している可能性が高い。犬等を食している文化があるので、そのような経路での移動も考えられる。国を超えてのサーベイランスの施行と情報の共有化が重要であろう。3) EV71 による髄膜炎を含む重症事例が、中国、ベトナム等で発生しており、その genotype は C4 である。わが国では HFMD が主で CV16, CV6 によるものである。EV71 も見られるが、重症例の頻度はわずかである。その臨床およびウイルス流行の違いが何に起因しているかの原因の究明はお互いの国にとって興味あるところである。4) カルバペネム等の臨床重要な抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科細菌(大腸菌、クレブシエラなど)の中に、

かなりの頻度でカルバペネム耐性を示す菌(CRE)が、ベトナム、インドで分離されることが明らかになった。事実インドからの我が国への帰国者から CRE が分離されてきているので、薬剤耐性菌も国を超えて拡散していく対象として重要である。今後更なる注意が必要である。

感染症の伝播には国境はない。いつどのような病原体の勃発、その拡散が起こるか予期できない。その発生を迅速に検知するためにも、近隣諸国との連携、および病原体の検出技術の標準化および情報の共有化が重要である。幸いにも我が国は科学的にも技術的にもアジア諸国のなかでは先んじている。我が国がリーダーシップをとり、アジア諸国の感染症対応の責任を担う国立の研究機関とのネットワークを構築し、人的、技術的な交流を深めておくことが、強いては我が国への新規病原体の侵入防止、および拡大の迅速把握に結びつき、我が国の感染症対策に役立つこととなる。構築されつつあるネットワークのさらなる発展および維持に当該研究の果たす役割は大きいと考える。

E. 結論：

一国で発生した感染症の原因となる病原体は、SARS の事件が実証したように、ヒトあるいは物を介して瞬く間に世界中に拡散し、時には莫大なる被害をもたらす。それを未然に阻止する対策が求められている。いつ発生するかまたはどのような状況で伝播するかわからない感染症に対しては、常時監視体制の確立が最も効果的防止法である。そのためには国を越えての協力体制の

構築が求められている。アジア諸国を中心として感染症対策に関与する研究機関と国立感染症研究所とのネットワークを構築し、各国における研究促進を図ってきており、その成果が見えてきた。このような連携は、一時的なものでなく、継続してこそ意味があるものである。新興感染症の発生を事前にいつ発生するかを予測することは不可能に近い。何がいつ発生しても対処できるように日ごろから用意をしておくことこそ最高の防御である。アジアとの連携はその一環である。

F. 健康危機情報

中国において 2009 年にブニヤウイルス科フレボウイルス属の新種のウイルス (SFTS ウイルス: SFTSV) による重症発熱性血小板減少症 (SFTS) が発生した。2013 年に我が国においても患者が見られることが判明した。今後のサーベイとその情報提供が重要である。ベトナム、インド等において NDM-1 等のカルバペネム耐性の腸内細菌 (CRE) がかなりの頻度で分離される。東南アジアで治療する患者は院内感染として感染する可能性もあるので、情報の提供が必要である

G. 研究発表

- (1) Wachino J, Matsui M, Hoang TH, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K. Evaluation of a Double-Disk Synergy test with a Common Metallo-beta-Lactamase Inhibitor, Mercaptoacetate, for Detecting NDM-1-Producing Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii. Jpn J Infect Dis. 2014 in press.
- (2) Katsukawa C, Kushibiki C, Nishito A, Nishida R, Kuwabara N, Kawahara R, Otsuka N, Miyaji Y, Toyoizumi-Ajisaka H, Kamachi K. Bronchitis caused by *Bordetella holmesii* in a child with asthma misdiagnosed as mycoplasmal infection. J Infect Chemter, 2013; 19:534-7.
- (3) Otsuka N, Yoshino S, Kawano K, Toyoizumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Simple and specific detection of *Bordetella holmesii* by using a loop-mediated isothermal amplification assay. Microbiol Immunol, 2012; 56:486-9.
- (4) 麻生さくら, 渡部信栄, 中村望, 細貝みゆき, 今岡浩一, 野本優二, 手塚貴文, 塚田弘樹. 血液培養から分離された *Brucella melitensis* の一症例. 医学検査, 61(5): 902 -907, 2012
- (5) Nakato, G., Hase, K., Suzuki, M., Kimura, M., Ato, M., Hanazato, M., Tobiume, M., Horiuchi, M., Atarashi, R., Nishida, N., Watarai, M., Imaoka, K. and Ohno, H. Cutting Edge: *Brucella abortus* exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. J. Immunol., 189:1540-1544, 2012
- (6) 今岡浩一, 鈴木道雄, 慕蓉蓉. 台湾におけるブルセラ症—33年ぶりの患者報告と届出疾患へ—. in: 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, 33(7): 193-194, 2012
- (7) 今岡浩一, 木村昌伸, 勝川千尋. ブル

- セラ症-ブルセラ症検査マニュアル-2012. in: 病原体検査マニュアル (国立感染症研究所、地方衛生研究所全国協議会編), [http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/brucellosis_2012.pdf], 2012
- (8) 今岡浩一. ブルセラ症の現状. in: 化学療法の領域, 医薬ジャーナル社, 28(12): 138-148, 2012
- (9) 水谷浩志, 久保田菜美, 宗村佳子, 松村藍, 山本智美, 木村昌伸, 今岡浩一. 東京都における犬の抗 *Brucella canis* 抗体保有状況. 日本獣医師会雑誌, 67(3), 2014 (in Press)
- (10) Morita M., Yamamoto S., Hiyoshi H., Kodama T., Okura M., Arakawa E., Alam M., Ohnishi M., Izumiya H., Watanabe H. Horizontal gene transfer of a genetic island encoding a type III secretion system distributed in *Vibrio cholerae*. Microbiology and Immunology. 2013. 57(5): 334-339.
- (11) Toru Takahashi, Ken Maeda, Tadaki Suzuki, Aki Ishido, Toru Shigeoka, Takayuki Tominaga, Toshiaki Kamei, Masahiro Honda, Daisuke Ninomiya, Takenori Sakai, Noriyo Nagata, Harutaka Katano, Hitomi Fukumoto, Yuko Sato, Hideki Hasegawa, Takuya Yamagishi, Kazunori Oishi, Ichiro Kurane, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. Journal of Infectious Diseases, in press
- (12) Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Owa K, Horikoshi A, Tanaka A, Suehiro Y, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T. A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit. Jpn J Infect Dis. 2013, 66(6):564-6.
- (13) Lee H, Cifuentes JO, Ashley RE, Conway JF, Makhov AM, Tano Y, Shimizu H, Nishimura Y, Hafenstein S. A strain-specific epitope of enterovirus 71 identified by cryo-electron microscopy of the complex with Fab from neutralizing antibody. J Virol. 2013, 87(21):11363-70.
- (14) Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 binding to PSGL-1 on leukocytes: VP1-145 acts as a molecular switch to control receptor interaction. PLoS Pathog. 2013, 9(7):e1003511
- (15) Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Enomoto M, Okabe N, Kanou K, Konagaya M, Oishi K, Fujimoto T. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in

- Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2013, 66(3):260-1.
- (16) Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. *J Virol* 2012, 87: 701-705.
- (17) Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H: Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012, 18: 337-339.
- (18) Nakajima N, Kitamori Y, Ohnaka S, Mitoma Y, Mizuta K, Wakita T, Shimizu H, Arita M. Development of a transcription-reverse transcription concerted reaction method for specific detection of human enterovirus 71 from clinical specimen. *J Clin Microbiol* 2012, 50: 1764-1768.
- (19) Wong KT, Ng KY, Ong KC, Ng WF, Shankar SK, Mahadevan A, Radotra B, Su JI, Lau G, Ling AE, Chan KP, Macorelles P, Desai AS, Ravi V, Nagata N, Shimizu H, Takasaki T. Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA in the central nervous system. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2012, 38: 443-453.
- (20) Konno M, Yoshioka M, Sugie M, Maguchi T, Nakamura T, Kizawa M, Umegaki Y, Yasutake H, Ishikawa Y, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi T, Shimizu H, Fujimoto T: Fourteen years' surveillance of coxsackievirus group A in Kyoto 1996-2009 using mouse, RD-18S, and Vero Cells. *Jpn J Infect Dis* 2011, 64:167-168.
- (21) Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* 2011, 92: 287-291
- (22) Shimizu H et al. A Guide to Clinical management and Public Health Response for Hand Foot Mouth Disease (HFMD), WHO report, 2011 (分担執筆)
- (23) Kaku Y., Noguchi A., Hotta K., Yamada A., Inoue S. (2011) Inhibition of rabies virus propagation in mouse neuroblastoma cells by an intrabody against the viral phosphoprotein. *Antiviral Res.* 91:64-71.
- (24) Nguyen T.K.A., Nguyen vinh D., Ngo C.G., Nguyen T.T., Inoue S.,