

201447011A

厚生労働科学研究委託費

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

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：H26-新興実用化-一般-011)

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 倉根 一郎

国立感染症研究所

平成 27(2015)年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業による委託業務として、倉根一郎が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

## 1. 平成 26 年度委託業務成果報告（総括）

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

業務主任者 倉根 一郎 国立感染症研究所  
研究協力者 渡邊 治雄 //

## 2. 平成 26 年度委託業務成果報告（業務項目）

### 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 …… 11

担当責任者 清水 博之 国立感染症研究所  
研究協力者 Xu Wenbo 中国 CDC  
Zhang Yong //

日本国内小児侵襲性肺炎球菌感染症由来血清型 19A 型の遺伝子型別に関する研究…… 16

担当責任者 常 彬 国立感染症研究所  
研究協力者 前川 純子 //

出血熱の解析：SFTS …… 23

担当責任者 森川 茂 国立感染症研究所

Molecular analysis and control of acute respiratory virus infections …… 32

担当責任者 松山 州徳 国立感染症研究所

*V. cholerae* non-01/nonm-0139 及び *V. fluvialis* の血清型別に関する研究—中国…………… 37

担当責任者 荒川 英二 国立感染症研究所

プロジェクト 2 : 台湾

東アジアに存在する赤痢アメーバ株のゲノム解析と新規病原関連遺伝子の機能解析・・・ 43

担当責任者	津久井 久美子	国立感染症研究所
研究協力者	泉山 信司	〃
	Avik Kumar Mukherjee	〃
	佐藤 映美	〃

日本および台湾におけるデング熱流行状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50

担当責任者	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)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57

担当責任者	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	〃
	鈴木 里和	〃
	筒井 敦子	〃

非結核性抗酸菌感染症の研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 62

担当責任者	阿戸 学	国立感染症研究所
研究協力者	松村 隆之	〃
	松本 壮吉	新潟大学大学院医歯学総合研究科
	前倉 亮治	国立病院機構刀根山病院

北田 清悟	〃
周 如文	台湾行政院衛生署疾病管制局
王 振源	国立台湾大学医学院附設医院

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 …………… 67

担当責任者	蒲地 一成	国立感染症研究所
研究協力者	大塚 菜緒	〃
	平松 征洋	〃
	柴山 恵吾	〃
	古瀬 祐気	東北大学医学部
	齊藤麻理子	〃
	押谷 仁	〃
	渡邊 峰雄	北里大学大学院・感染制御科学府
	Salvacion Rosario L. Galit,	フィリピン熱帯医学研究所
	Daryl Joy V. Almonia,	〃
	Lydia T. Sombrero,	〃
	Rosario Z. Capeding,	〃
	Socorro P. Lupisan	〃

デング熱媒介蚊に対するピレスロイド系殺虫剤効力の評価に関する研究…………… 71

担当責任者	富田 隆史	国立感染症研究所
研究協力者	駒形 修	〃
	小川 浩平	〃
	糸川 健太郎	〃

下痢症ウイルスの高感度検出法の確立と分子疫学に関する共同研究…………… 78

担当責任者	片山 和彦	国立感染症研究所
研究協力者	朴 英斌	〃
	戸高 玲子	〃

プロジェクト3：インド

コレラ菌のゲノム情報に基づいた検査系の開発	83	
担当責任者	森田 昌知	国立感染症研究所
汎赤痢菌群に対するユニバーサル・ワクチンの共同研究	87	
担当責任者	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	〃
	<b>Hemanta Koley</b>	インド国立コレラ腸管感染症研究所
	<b>Ritam Sinha</b>	〃
腸管系寄生虫症の解析	93	
担当責任者	野崎 智義	国立感染症研究所

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	97	
担当責任者	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		
Collaborative study on leptospirosis with Vietnam NIHE	101	
担当責任者	小泉 信夫	国立感染症研究所
研究協力者	<b>Hoang Thi Thu Ha</b>	
	<b>The National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi (NIHE)</b>	
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	106	

担当責任者	清水 博之	国立感染症研究所
研究協力者	片岡 周子	〃
	中村 朋史	〃

**Nguyen Thi Hien Thanh**

**Tran Thi Nguyen Hoa**

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

ベトナムで流行した麻疹ウイルス解析…………… 110

担当責任者	駒瀬 勝啓	国立感染症研究所
研究協力者	<b>Phuong Loan</b>	
	<b>T.T.T. Van</b>	

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

ベトナムにおける狂犬病と炭疽に関する研究…………… 116

担当責任者	井上 智	国立感染症研究所
研究協力者	奥谷晶子	〃
	野口 章	〃
	畠山 薫	東京都健康安全研究センター
	水越文徳	栃木県保健環境センター

市中感染型真菌症の基礎的、臨床的研究にかかるアジアの感染症研究機関との共同研究ネットワークの構築…………… 127

担当責任者	宮崎 義継	国立感染症研究所
研究協力者	田辺 公一	〃
	名木 稔	〃
	梅山 隆	〃
	山越 智	〃

**Thi Thu Ha Hoang**

**Pham Thanh Hai**

**Nguyen Thuy Tram**

**The National Institute of Hygiene and Epidemiology**

**Hanoi (NIHE)**  
**Nguyen Van Tien**  
**Nguyen Quang Tuan**  
**(Bach Mai Hospital, Vietnam)**  
**Nguyen Thai Son** **(103 Hospital, Vietnam)**  
**Nguyen Van Hung** **(National Lung Hospital, Vietnam)**  
**Pojana sriburee** **(Chiang Mai University)**  
**Nanthawan Mekha** **(NIH, Bangkok)**

*Clostridium difficile* 感染症の細菌学的検査システムとタイピング・システムの確立、  
 およびアジアにおける *C. difficile* 感染症分子疫学への応用…………… 134

担当責任者	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**

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

エイズの流行とウイルス変異に関する研究…………… 138

担当責任者	俣野 哲朗	国立感染症研究所
研究協力者	石川 晃一	〃
	武田 哲	〃
	高橋 尚史	〃

ベトナム NIHE への血清肺炎球菌抗体測定技術移転とその活用に関する研究 … 141

担当責任者	大石 和徳	国立感染症研究所
-------	-------	----------

ベトナムにおいてヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1)  
 の性状解析に関する研究…………… 144

担当責任者	白倉 雅之	国立感染症研究所
-------	-------	----------



### 3. 平成 26 年度 学会等発表業績

1. 学会等における口頭・ポスター発表…………… 149
2. 学会誌・雑誌等における論文掲載…………… 174

(研究成果の刊行物・別刷)

## 平成 26 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推進と

#### 共同研究体制の強化に関する研究

業務主任者：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：アジア地区においては、鳥インフルエンザ A (H7N9)、デング熱、下痢症疾患をはじめとする多くの感染症が発生しており、ヒトや物流等を介してわが国に侵入してくる危険性がある。それら疾患のアジアにおける実態を把握し、わが国への侵入に備えるため、国立感染症研究所（感染研）ではアジア地区（中国、韓国、台湾、ベトナム、インドネシア、インド等）に存在する感染症を専門とし CDC 機能をもつ国立の研究機関（感染研と同じような機能を持つ機関）との総括的共同研究契約（MOU）を締結し、共同研究体制を構築してきている。本研究においては、アジアで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する体制を強化するため、当該研究機関と同等の立場でネットワークを継続的に維持し、感染症情報および病原体情報の交換を行う。対象とする疾病はアジアで問題となっている、①腸管系下痢症（コレラ、エンテロウイルス）、②麻疹、インフルエンザ等の呼吸器系感染症、③デング熱等のベクター媒介性疾患、④薬剤耐性菌感染症等の新興・再興感染症とし、対象ごとに研究プロジェクトを組織し、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等を行い、その結果をデータベース化し共通で使えるプラットフォームを整備した。それらの成果の共有化を図るため、国際シンポジウムの開催や、文部科学省感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(J-Grid)との連携を行った。これらの研究を通し、アジアのCDC様研究機関との連携と、病原体情報交換のパイプが強化され、それらが結果的に、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ことを期待できる。

#### 分担研究者

1) 中国 CDC: Center for Disease Control との共同研究	荒川 英二	細菌第一部	
清水 博之	ウイルス第二部	インフルエンザウイルス 研究センター	
森川 茂	ウイルス第一部	2) 台湾 CDC との共同研究	
松山 州徳	ウイルス第三部	津久井久美子	寄生動物部
常 彬	細菌第一部	富田 隆史	昆虫医科学部

阿戸 学	免疫部
高崎 智彦	ウイルス第一部
柴山 恵吾	細菌第二部
片山 和彦	ウイルス第二部
蒲地 一成	細菌第二部
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
片山 和彦	ウイルス第二部
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
宮崎 善継	真菌部
小泉 信夫	細菌第一部
加藤 はる	細菌第二部
柴山 恵吾	細菌第二部
俣野 哲郎	エイズウイルス研究センター

白倉 雅之 インフルエンザウイルス研究センター

5) インドネシア

白倉 雅之 インフルエンザウイルス研究センター

6) 疫学解析

大石 和徳 感染症疫学センター

7) 国際協力の調整

宮川 昭二 国際協力室

A. 研究目的:

多くの感染症がアジアを起源として発生しており、わが国への侵入がいつ起こってもおかしくない状況にある。アジアで蔓延している感染症の代表的なものとして、腸管感染症（コレラ、赤痢アメーバー、ウイルス性下痢症等）、呼吸器性疾患（インフルエンザ、麻疹、EV71, 百日咳等）、ベクター媒介性疾患（デング熱、SFTS 等）およびカルバペネム等への薬剤耐性菌等が挙げられる。現実には、地元国民はもとよりわが国からの旅行者等がそれらに感染し被害を受ける機会が増えてきている。また、我が国にそれら病原体が持ち込まれる危険性も増している。それら感染症の現地での発生の制御、及び我が国への侵入の阻止に寄与するひとつの方法としては、アジアにおける感染症制御に係わる研究機関との研究・検査のネットワークを構築し、病原体の疫学、病原性等の解析の共同研究を促進し、その結果のデータの集約化(データバンクの構築)を図り、日ごろから機関間での組織としての密なる連携を取っておくことである。

問題が生じたときに、適切なる行政的対応を迅速に取ることが出来るようにすることも考慮し、各国の厚生省管轄下の研究機関とのネットワーク化、特に今まで感染研と共同研究契約（MOU）を締結してきている研究機関との連携強化に重点を置くことにする。このような地道なネットワーク化が、アジアの感染症制御およびわが国への感染症侵入阻止に貢献するものと思われる。中国 CDC, 台湾 CDC, 韓国 CDC, ベトナム NIHE, インド NICED 等との間で共同研究契約を締結しその地域で問題となっている感染症に対する共同研究を開始してきている。感染研の研究者が現地を訪問し、各国の実情に併せた共同研究プロジェクトを創案し、共同研究合意文書を取り交わした。各疾患の動向状況の把握と検査法等での問題となっている点に関しての情報交換を行ってきた。

**全体計画:**腸管係感染症、呼吸器系感染症、ベクター媒介性感染症および薬剤耐性等の新興感染症の病原体を中心に、アジアの CDC 様機能を持つ国立の感染症専門研究機関（中国 CDC, 韓国 CDC/NIH, 台湾 CDC、インド NICED, ベトナム NIHE、インドネシア）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と持続的な連携に繋がる。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）、そのデータを、国立感染症研究所に集積し、データベース化することを原則とした遂行する。

本年度は、その成果を基盤として、各病原体の遺伝子型解析手法の標準化を行い、各国で分離された病原体の遺伝子型の解析を行い、各地域での病原体の特徴を明らかにする。また、各国で分離される病原体の解析と我が国で分離される病原体の比較解析、およびデータベース化を行う。そのことにより我が国に存在する病原体の由来が、自国特有のものなのか、または他国から侵入したものかを解明することが可能となる。これらのネットワークは J-Grid との連携を深めることにより、さらに強化できる。また、感染研が行ってきている WHO (WPRO, SEARO) との連携の中でアジアにおけるラボネットワークの強化にも貢献できる。

## B. 研究方法

**共通目標:**各病原体の分子疫学的解析手法やゲノム解析手法の統一化、解析マニュアルの作成と患者情報の集積・解析手法の統一を行った（H26年度）。統一された方法に基づき各国で分離される病原体のゲノム解析を行い、わが国の分離株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（H27, 28年度）。新しい解析手法の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（倉根）、協力研究者（渡邊、宮川）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。患者情報の集積・解析には感染症疫学センター（大石）が協力する。

**各論:**研究組織情報に書かれた病原体を当

初の計画に応じ行う。各分担者が対応する。

中国CDC（清水、荒川、森川、松山、白倉、常）：（1）腸管感染症として細菌、ウイルス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、

台湾CDC（高崎、富田、津久井、柴山、阿戸、片山、蒲池）：（1）ベクター媒介性ウイルス感染症：台湾ではデング熱が流行している。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、（3）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（森田、野崎、三戸部、片山）：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、ロタウイルスを扱う。

ベトナムNIHE（柴山、泉谷、小泉、清水、駒瀬、井上、加藤、宮崎、俣野、白倉）；（1）結核菌の薬剤耐性の解析、（2）コ

レラ、EV71、Clostridium等の下痢原性病原体の分子疫学、（3）風疹、麻疹、炭そ菌、狂犬病、レプトスピラ等のベトナムにおいて問題となっている感染症の解析、（4）ヒストプラズマ等の真菌症の解析、（5）高病原性鳥インフルエンザH5N1等の解析

インドネシアNIHRD（白倉）：高病原性鳥インフルエンザH5N1をはじめとするインフルエンザの解析

### C. 研究結果：

#### 1. 中国 CDC との連携：

(1) 日本国内の 15 歳未満小児 IPD より分離された 19A 型肺炎球菌は主に 3 つのクラスターに分けられた。日本固有の ST 型 (ST3111 と ST2331) およびの莢膜型変換により出現した新たな ST 型 (ST320) がみられた。PCV13 の導入効果が期待されるとともに、PCV13 の接種を受けていない年長幼児の 19A 型肺炎球菌による IPD の観測が必要である。（常）

(2) わが国をはじめアジア各国で発生する細菌性下痢症に対応するため、主として食水系由来腸管感染症を対象に O 血清型別ならびに病原因子の探索を行い、その発生と流行の傾向についての調査を主眼としている。本年度は中国 CDC (CCDC) の細菌部門とコンタクトを持ち、*V. cholerae* non-01/nonm-0139 及び *V. fluvialis* の病原因子の探索に関する共同作業を行った。（荒川）

(3) 種々の動物血清から SFTS ウイルス特異抗体を検出する方法が確立された。この方法により、多くの動物種の血清疫学調査

を行うことが可能となった。また、本法により SFTS ウイルス特異抗体と遺伝的に近縁な Bhanja ウイルス血清群に対する抗体とを容易に鑑別できることが明らかになった。(森川)

(4) 中国 CDC の呼吸器ウイルス担当者 Xu Wenbo と新興感染症の担当者の Tan Wenjie にカウンターパートとして活動していただくことのできることを得た。また呼吸器ウイルスの多くは分離が難しいことが知られているため、よりヒトの上気道に近いヒト上気道細胞の気相液相界面培養を用いたウイルス分離技術の構築をおこなった。(松山)

(5) 中国本土では、2008 年以来、多数の死亡例を含む手足口病あるいはエンテロウイルス 71 (EV71) 感染症の流行が報告されている。2010 年には、中国全土で 900 例以上の手足口病死亡例が発生し、公衆衛生上の大きな問題となった。中国 CDC および感染研ウイルス第二部とのあいだの疫学および実験室診断技術に関する情報共有体制を基盤として、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、中国本土で検出される EV71 分離株のほとんどが、中国本土固有の遺伝子型 C4 に属することが明らかとなっている。(清水)

## 2. 台湾 CDC との連携

(1) 2014 年のデングウイルス国内流行株を、やはり同じく 2014 年の中国広州、台湾におけるデングウイルス流行株の遺伝子配列を比較した。(高崎)

(2) 台湾で分離されたイソニアジド耐性結核菌で、新規の KatG 変異を同定した。また

その他に耐性に関与している可能性がある変異を見出した。(柴山)

(3) 熱帯地域でデング熱主要媒介蚊となるネッタイシマカのピレスロイド作用点 (VGSC) に含まれる 5 座位に係る低感受性アミノ酸置換変異について、PCR 産物-蛍光プローブの融解温度解析に基づくジェノタイプング法を考案した。(富田)

(4) 台湾で樹立された無症候性赤痢アメーバ株 2 株のゲノム解析を開始した。これらの株は無症候性でありながら、以前無症候性株で欠損していることから発見された ORF を一つは保持し、一つは欠損していた。当該遺伝子の欠損を持つ 2 つめの株 (KU27 と 1446 株) として機能を知る重要な研究対象であることが示された。また、EHI\_176590 遺伝子の細胞接着への関与が明らかとなり、その形成、維持の機構は他種生物からの知見で予想される分子機構と異なることが明らかとなった。(津久井)

(5) フィリピンの百日咳流行株は遺伝的に近縁であり、その遺伝子型は欧米・日本・オーストラリアと異なることを確認した。また、*B. holmesii* が産生する BipA は自己凝集抑制因子として機能することが判明した(蒲池)

(6) 活動性非結核性抗酸菌感染症の血清診断に関し、台湾行政院衛生署疾病管制局分枝桿菌実験室と国立台湾大学病院で日台共同研究の推進に合意した。日台共同で具体的に CD4 陽性細胞数が異なる 75 症例の HIV 陽性肺 MAC 患者症例のサンプルを用いた研究計画を作成し、ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会 (国立感染症研究所およ

び国立台湾大学医学院附設医院、台湾 CDC) への申請を行い、受理され次第研究を開始する予定である(阿戸)。

### 3. ベトナム NIHE との連携

(1) ハノイ市を中心とする北部ベトナムにおいて、急性呼吸器感染症が疑われる症例から得られた臨床検体中に、ヒストプラスマ属の遺伝子が検出された症例を経験した。また、抗ヒストプラスマ抗体保有状況の検討から、この地域におけるヒストプラスマ症は決してまれな真菌症ではないことが推測された。また、ヒストプラスマ症同様、健常者にも報告の多いクリプトコックス症の原因菌は *Cryptococcus neoformans* だけでなく、少数の *Cryptococcus gattii* が含まれていることが明らかになった。(宮崎)

(2) 2011年～2013年にベトナムで報告された麻疹症例数は1,000例を下回っていたが、2013年夏より増加の兆候が現れ、2014年には5585件となった。特にハノイの小児病院ではNICU内で麻疹感染が広がり、多くの乳幼児が死亡した事から社会問題となった。流行した麻疹ウイルスは、ハノイ市を含む北部では2系統の遺伝子型 H1 株であったが、ホーチミン市等南部では遺伝子型 D8 型ウイルスが主流であり、複数のウイルス株を起源とした麻疹流行であった。また、B3型株も中部で検出されている。D8型、B3型ウイルスの報告が過去においてベトナムではないこと、世界各地で D8 型、B3 型の流行があった事、さらに同じ配列のウイルスが世界の多くの地域で検出されている事等から、海外からベトナムに侵入した株である可能性が考えられた。(駒瀬)。

(3)ベトナム NIHE とは、世界的に増加が問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*; CRE) に関する共同研究を行っている。ベトナムの医療機関から腸内細菌科細菌 4,096 株を収集し、薬剤耐性を調べたところ 69 株 (1.7%) がカルバペネム耐性だった。69 株のうち 47 株 (68%) で NDM 型カルバペネマーゼ遺伝子が検出され、うち 5 株は OXA-48 型カルバペネマーゼ遺伝子も保有していた。その他、6 株 (9%) で OXA-48 型カルバペネマーゼ遺伝子、1 株 (1%) で KPC 型カルバペネマーゼ遺伝子が検出され、14 株 (20%) は検出を試みたカルバペネマーゼ遺伝子は検出されなかった(柴山)

(4)市販キットと自家製キットを用いて健常者のレプトスピラ IgG 測定を計画しており、そのための技術供与をベトナム NIHE に行った。また病原性レプトスピラのトランスポゾン挿入ランダム変異法を確立し、溶血因子およびその制御因子の同定を試みている。(小泉)

(5)これまでに、コレラ菌を主な対象として流行菌型の解析、環境調査手法の検討などを行ってきた。今後の検査体制を鑑み、より簡便に検査が実施できるよう LAMP 法の導入を検討している。本年度コレラ毒素遺伝子についての LAMP 法を検討し、実際に当該研究室で実施できることを確認した。(泉谷)

(6)エンテロウイルス陽性症例の約半数から EV71 が検出され、その他のエンテロウイルスの中ではコクサッキーウイルス A6 型

(CVA6)およびクサッキーウイルス A16 型 (CVA16)が比較的多く検出された。2011～2012年のEV71株の分子疫学的解析を行ったところ、EV71サブジェノグループはB5、C4、C5であり、主な流行株はC4であった。2012年にはB5の検出率が上昇した。重症EV71感染症の流行が断続的に発生しているベトナムでは、手足口病関連エンテロウイルスの病原体サーベイランスは引き続き重要である(清水)。

(7) ベトナム、ハノイ市内の4医療施設における下痢患者から分離された*Clostridium difficile*22株について解析した。Toxin A陽性 toxin B陽性 binary toxin陰性株が12株、toxin A陰性 toxin B陽性 binary toxin陰性株が10株認められた。最も頻繁に認められたタイプはPCR ribotype 017/*slpA* sequence type 017であり、調べた4施設で少なくとも1株は分離された。Toxin A陽性 toxin B陽性 binary toxin陰性株では、5株がPCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39-01にタイプされた。(加藤)

(8) ベトナム・ホーチミン Pasteur Institute (PI) との共同研究によって、ベトナム国においてヒトから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)株が分与され、遺伝子解析、抗原性解析を実施した。また、ベトナムPIを訪問し、現地スタッフとウイルス株の分与に関して分与株の選定、分与時期について協議した。また、ウイルスサーベイランスにおける基本技術である中和試験法に関して技術供与を行った。(白倉)

(9)ベトナムハノイ NIHE の共同研究者より供給された100人以上のHIV感染者検体を用いた解析を推進した。ウイルスゲノム情報より、大部分がHIVサブタイプAEに感染していることを確認した。HLAクラスI遺伝子型同定を進め、まず、HLA-A\*11:01の頻度が高いことを見出した(俣野)。

(10)狂犬病:新規の遺伝子診断系(realtime PCR)についてベトナムで検証を行うことができた。炭疽:ベトナムで発生している炭疽の分離株について全ゲノム解析によって分子疫学的な特徴を調べることが可能になった(井上)。

(11)ベトナムにおけるPneumococcal conjugate vaccine (PCV7)の導入前に、National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)の呼吸器細菌室への肺炎球菌抗体測定法の技術移転を進めた。本研究の目的は、PCV導入前のベトナムの小児の肺炎球菌抗体保有状況を明らかにし、今後のPCV導入後の抗体保有状況と比較検討することである。今年度はNIHEの細菌部門で収集、保存されている500検体の小児の血清検体を用いて、ベトナムで分離頻度の高い血清型(血清型19F, 23F, 14)について、測定を開始した(大石)

#### 4. インド NICE との連携

(1)汎赤痢菌群に効果があるワクチンの候補として、赤痢菌の病原性発現に関わるRNA結合蛋白遺伝子*hfq*の欠損変異株の効果を判定した。過去に行われた角結膜炎・腸管感染モデルと同様に*hfq*欠損株は乳飲みマウスモデルで、母乳免疫を誘導し血清型が異なる3種類の赤痢菌に対して有意なワク



チン効果を示した。また、モルモットの腸管ループモデルでも病原性が減弱していることが示された。ワクチン効果の論理的背景を明らかにするため、赤痢菌外膜蛋白に対する抗体を検出する系を作製した。（三戸部）

(2) ゲノムシーケンスにより現在のコレラ流行株の基盤情報を整備する。次世代シーケンサー用サンプル調製のため、ゲノム調整法の最適化を行った。（森田）

(3) 赤痢アメーバ症の分子疫学研究に関しては、これまでタンパク質をコードしない高度に多型を示す領域tRNA近傍短反復配列（t-RNA-linked short tandem repeat、以下tRNA-STR）の5種の座位を標的として、インドから臨床検体から得られた赤痢アメーバの遺伝的多様性に関して、解析を行ってきた。この結果、インドにおける赤痢アメーバの臨床株の遺伝的多様性は、野崎らが日本のMSM(男性同性愛者)で示した赤痢アメーバ株において示したと同様に、極めて高いことが確認された。（野崎）。

#### D. 考察：

アジアで発生している感染症が、旅行者、食材（食品）、動物等を介して我が国にも侵入する機会は増大してきている。2104年に我が国においてデング熱の国内感染事例が70年ぶりに発生している。その原因として、輸入感染患者から国内に存在する蚊を媒介として国内への流行が広がったと考えられている。今後もこのような事例が発生することが予想されており、その対策に向けての準備が進められている。そのようなことに対応するためにも、アジア及び世

界で発生している感染症の情報および病原体の性質に関する情報を収集し、それに基づいたリスク解析をしていくことが求められている。そのような時期においては、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。

各国（中国 CDC、ベトナム NIHE、台湾 CDC、インド NICED、インドネシア）との共同研究を開始したが、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) アジア各国においてデング熱の流行があり、そのウイルスの遺伝型も多様性に富んでいる。2) 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。3) 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。4) 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。その臨床上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。5) カルバペネム等の臨床上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。

今後の課題としては、アジア地区で発生している感染症（EV71、デング熱、コレラ、ARI 等）の流行状況や病原体の遺伝情報等の詳細なるデータの収集とそのバンクの構築が必要である。その結果を我が国の発生状況と比較解析し、我が国に侵入している、又はしてくる可能性が高い疾患の迅速検出とその封じ込め対策を行う体制の構築を行うことが重要である。また、中国およびベトナムで伝播している EV71 株の遺伝子型・抗原性解析を行うことにより、アジア諸国で開発が進められている EV71 不活化ワクチンの有効性の研究を支援することも必要であろう。アジアで問題となっている A(H5N1)イン

フルエンザウイルス株サーベイランスを実施することによりワクチン候補株の選定、さらに分与された A(H5N1)ウイルスを用いたワクチン製造候補株の開発に貢献することが出来るであろう。

#### E. 結論：

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。

#### 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 および 2014 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

菌（CRE）がかなりの頻度で分離される。東南アジアで治療されるE. 結論：

患者は院内感染として感染する可能性もあるので、海外帰国患者が抗菌薬耐性の場合

にはカルバペネムの可能性を鑑別に入れる必要がある。

G. 研究発表

別途記載

# プロジェクト1：中国