

されているが、東南アジア、とくにタイでは HIV 感染者を中心に比較的高い頻度で認められる真菌症である。本感染症は基本的にヒト-ヒト感染がないことや、培養陽性率が極めて低いことから診断が困難であり、ベトナムにおいては本症の疫学情報の不足が認められる。このような背景から、ベトナムにおけるヒストプラスマ症の実態や感染源と考えられる環境の検討を行った。

NIHE における解析では、ELISA による抗ヒストプラスマ抗体検出および PCR 法において陽性サンプルが複数認められていたため、培養法でのヒストプラスマ属の分離が成功するものと期待された。真菌の分離培養については、臨床検体を冷蔵にて長期間培養すると分離成功率が著しく低下するため、採取当日に検体を寒天培地に塗布してもらうように依頼した。200 検体以上試験し、そのうち PCR 陽性のサンプルも含まれていたにも関わらず、すべてのサンプルが培養陰性となった。米国におけるヒストプラスマ症では菌の培養は陽性になりやすく、アジアの株では陽性率は比較的低いという情報を得ている（私信）。我々の真菌検査においても米国人患者からはヒストプラスマの分離培養に成功している。以上の結果より、米国株とアジア株では栄養要求性や検体中での生存率などに相違があると推測される。アジアのヒストプラスマ株を分離するためには培養に用いる培地や温度などの検討を行う必要があると考えられた。

また、M 抗原遺伝子の一塩基多型解析では、タイ分離株はベトナム分離株と明確に異なるクレードに分類されることが明らかになった。

この解析を継続的に行い、データを集積することで、東南アジアしかも国ごとに生息するヒストプラスマ属の伝搬状況、感染地の推定も可能になるものと考えられる。

タイ王国においてクリプトコックス症の原因菌の血清型を調べたところ、4.3%が血清型 B すなわち *C. gattii* であったという報告がこれまでになされている。本検討でも 2 株 (2.5%) の臨床分離株が *C. gattii* であった。*C. gattii* は元々熱帯・亜熱帯が生息地域であるため、タイ王国ではヒトへの感染も少なからず発生しているものと考えられる。一方、日本でも渡航歴のない *C. gattii* 感染患者が報告されているため、日本の環境中にも *C. gattii* は生息しているのかもしれないが、タイ王国よりも寒冷な日本では生息地は狭く、感染事例も少ないものと推測される。ただし、1999 年を皮切りに北米大陸西岸において特定の遺伝子型の *C. gattii* 集団感染も報告されていることから、*C. neoformans* 感染症も含めてクリプトコックス症の発生動向を注視する必要があると言える。

本研究は日本とベトナムとの真菌症に関する共同研究の先駆けであり、タイ王国との共同研究とも研究材料と実験手法を共有しながら、発展させていくことが重要と考えられる。

E. 結論

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ズ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、ヒストプラズマ症同様、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* だけではなく、少数の *Cryptococcus gattii* が含まれていることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

原著論文

英文

1. Saraya T, Tanabe K, Araki K, Yonetani S, Makino H, Watanabe T, Tsujimoto N, Takata S, Kurai D, Ishii H, Miyazaki Y, Takizawa H, Goto H. Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel FKS gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *Journal of Clinical Microbiology*. 52(7):2709-2712, 2014.
2. Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-*Candida albicans* activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. *J Infect Chemother*. 20(10):612-615, 2014.
3. Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Fukushima S, Makino T, Ihn H.

A case of *Fusarium paronychia* successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol*. 41(4):340-2, 2014.

総説

和文

1. 宮崎義継. 特集 感染症動向 2015 播種性クリプトコックス症. *メディカル朝日*. 1: 16-17, 2015年, 朝日新聞社.
2. 宮崎義継, 金子幸弘, 樽本憲人. V. 感染症検査・真菌. *パーフェクトガイド検査値事典*[第2版]. 477-481, 2014年, 総合医学社.
3. 梅山 隆, 宮崎義継. 侵襲性カンジダ症の診断～血清診断～遺伝子診断. . 侵襲性カンジダ症. 115-117, 2014年, 医薬ジャーナル社.
4. 金子幸弘, 浦井 誠, 宮崎義継. III 診断・治療法から見た大切な真菌症、4 治療薬の選択と投与. 目で見る真菌と真菌症. p192-202, 2014年, 医薬ジャーナル社, 大阪.
5. 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌症-よく目にする真菌症から今後注意すべき真菌症まで-*Aspergillus*: 病態と抗原価の関連. *感染症内科*. 2(6):575-580, 2014年.
6. 大野秀明, 宮崎義継. 日本にも現れたクリプトコックス・ガッティ. *日経サイエンス*. 44(5):76p76, 2014年, 日本経済新聞出版社, 東京.
7. 河野 茂, 亀井克彦, 二木芳人, 宮崎義継. 座談会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを読み解く. *呼吸*. 33(5):435-43, 2014

年.

8. 宮崎義継, 砂川富正, 大石和徳. ミニ特集: 病原体サーベイランス体制とその利用、国立感染症研究所の立場から. 小児科.

55(4):403-6, 2014年.

9. 田辺公一, 宮崎義継. 耐性病原体 up-to-date~耐性メカニズムから治療戦略まで~, I 抗微生物薬に対する耐性メカニズム、2 抗真菌薬耐性. 化学療法の領域.

30(S-1):20-5, 2014年.

国内学会

1. 金城雄樹, 上野圭吾, 浦井 誠, 金子幸弘, 大久保陽一郎, 清水公德, 大野秀明, 亀井克彦, 川本 進, 澁谷和俊, 宮崎義継. シンポジウム3 病原性真菌の感染成立機構 クリプトコックスの莢膜多糖による免疫回避機構の解析及びその制御法の開発. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

2. 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 名木 稔, 大野秀明, 宮崎義継. アスペルギルスの抗真菌薬耐性. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

3. 壇辻百合香, 大野秀明, 梅山 隆, 上野圭吾, 大久保陽一郎, 田辺公一, 名木 稔, 山越 智, 金城雄樹, 杉田 隆, 澁谷和利, 宮崎義継. マクロファージの貪食を指標とした *Cryptococcus gattii* 感染病態の評価. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

4. 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 清水公德, 金子幸弘, 浦井 誠, 川本 進, 亀井克彦, 大野秀明, 澁谷和俊, 宮崎義継. 高病

原性 *Cryptococcus gattii* の感染防衛に寄与する樹状細胞ワクチンの作用. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

5. 浦井 誠, 金子幸弘, 上野圭吾, 田辺公一, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田 隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖成分が免疫細胞に及ぼす影響. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

6. 田辺公一, 宮崎義継. カンジダ症における薬剤耐性. 第97回日本細菌学会関東支部総会. 10月30-31日, 2014年, 東京.

7. 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 浦井 誠, 金子幸弘, 大野秀明, 亀井克彦, 澁谷和俊, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の感染防衛に寄与する樹状細胞ワクチン. 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10月29-31日, 2014年, 東京.

8. 名木 稔, 田辺公一, 石野敬子, 梅山 隆, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌の薬剤耐性の現状と課題. 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10月29-31日, 2014年, 東京.

9. 本川奈々, 福田雄一, 今村圭文, 宮崎泰可, 泉川公一, 大野秀明, 柳原克紀, 宮崎義継, 早田 宏, 田代隆良, 河野 茂. 肺アスペルギローマとの鑑別が困難であった

Pseudallescheria boydii による肺菌球症の1例. 第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催. 10月23日-25日, 2014年, 岡山.

10. 多田明子, 山本剛伸, 藤本亘, 河口 豊, 浦井 誠, 梅山 隆, 宮崎義継. 黒色菌糸症の1例. 第263回日本皮膚科学会岡山地方会. 9月21日, 2014年, 岡山.
11. 上野 圭吾, 大久保陽一郎, 清水公德, 金子幸弘, 浦井 誠, 水口裕紀, 奈良拓也, 川本 進, 大野秀明, 澁谷和俊, 宮崎義継, 金城雄樹. 高病原性クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチンの効果. 第25回日本生体防御学会学術総会. 7月9-11日, 2014年, 仙台.
12. 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬耐性. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
13. 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 荒木光二, 皿谷 健, 宮崎義継. ミカファンギン耐性 *Candida glabrata* 株の *in vitro* 性状解析. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
14. 浦井 誠, 金子幸弘, 稲垣浩司, 狩谷哲芳, 政本大二郎, 水谷 真, 名木 稔, 上野圭吾, 山越 智, 田辺公一, 梅山 隆, 大川原明子, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 腹膜透析中に発症した *Cryptococcus laurentii* による腹膜炎の一例. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
15. 金城雄樹, 金子幸弘, 梅山 隆, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継. マウスモデルでの肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンの感染防御効果の解析. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
16. 梅山 隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 名木稔, 宮崎義継. 症例から学ぶ感染症セミナー—ムール症の真菌同定検査. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
17. 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 名木稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の Polo-like キナーゼ遺伝子破壊株の菌糸成長・分生子形成・抗真菌薬感受性への影響. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
18. 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬感受性の変貌. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
19. 浦井 誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田 隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* 由来 荚膜多糖の免疫細胞に及ぼす影響. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
20. 宮崎義継. 真菌感染症について: 薬剤耐性真菌. 第3回日本微生物学連盟市民公開フォーラム<薬が効かない感染症の話-薬剤耐性感染症の現状とその対策>. 4月26日, 2014年.

***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**

Establishment of a scheme for laboratory diagnosis and typing analysis for *Clostridium difficile* infection (CDI) and application of it to epidemiological study of CDI in hospitals in Asia

担当責任者 加藤はる (国立感染症研究所 細菌第二部)

Haru Kato (Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases)

【研究要旨】 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。本タイプは香港において2番目に優勢なタイプとして報告され興味深い結果と考えられた。

日本の15医療施設より非アウトブレイク時に分離された120株、および2医療施設におけるアウトブレイク時に分離された39株について検討した。最も優勢であったのはPCR ribotype smz/ysmz (toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性) で39.2%をしめ、PCR ribotype trf (toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性) が15.8%、さらに、PCR ribotype 002 (13.3%)、PCR ribotype 014 (10.8%)が続いた。PCR ribotype smz/ysmz およびPCR ribotype trf は、調べた2病院のアウトブレイク時において同時に流行株になっていたことが明らかになり、type smz/ysmz と type trf は endemic 株であると同時に、epidemic 株であることがわかった。

平成27年2月2日から5日まで、National Institute of Hygiene and Epidemiology の Dr. Vu Thi Thu Huong が来日し、主にタイピング解析について技術移転を行った。

【Summary】 A total of 22 *Clostridium difficile* recovered from 4 healthcare facilities in Hanoi were analyzed. Of these, 12 and 10 were A-positive, toxin B-positive, binary toxin-negative, and toxin A-negative, toxin B-positive, binary toxin-negative, respectively. The most predominant type was PCR ribotype 017/*slpA* sequence type 017, and at least one isolate of this type was found in each of the 4 hospitals examined. Among toxin A-positive, toxin B-positive, binary toxin-negative isolates, 5 were typed as PCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39-01, which was reported to be the second predominant type in Hong Kong.

A total of 120 *C. difficile* isolates collected from 15 different Japanese hospitals in non-outbreak settings, and 39 isolates from outbreaks in two Japanese hospitals were analyzed. Among these isolates, PCR ribotype smz/ysmz (toxin A-positive, toxin B-positive, binary toxin-negative) was most frequently identified (39.2%), followed by PCR ribotype trf (toxin A-negative, toxin B-positive, binary toxin-negative) (15.8%), PCR ribotype 002 (13.3%) and PCR ribotype 014 (10.8%). Types smz/ysmz and trf concurrently caused outbreaks in both of the hospitals examined. The PCR ribotypes smz and trf were identified as major types not only circulating in but also causing outbreaks in Japan.

Dr. Vu Thi Thu Huong (National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi) visited National Institute of Infectious Diseases, Tokyo from 2nd to 6th February 2015, and attended at a training course for laboratory tests for *C. difficile* infection.

担当協力者

妹尾充敏	国立感染症研究所
Mitsutoshi Senoh	細菌第二部
福田靖	Department of Bacteriology
Tadashi Fukuda	II, National Institute of
柴山恵吾	

Keigo Shibayama	Infectious Diseases
Vu Thi Thu Huong	Department of Bacteriology
Tăng Thị Nga	National Institute of Hygiene
Lê Thị Trang	and Epidemiology
	(NIHE), Hanoi, Viet Nam

A. 研究目的

Clostridium difficile は抗菌薬関連下痢症・腸炎の主要な原因菌である。加えて、本菌は医療関連感染の原因として重要であり、院内アウトブレイク発生がしばしば認められ、米国 CDC からは“urgent threat”として警告されている。

2000 年以降、欧米での *C. difficile* 感染症(CDI)症例数の急激な増加に伴い、高病原性株 BI/NAP1/027 の分離率が急増したことが注目されている。Whole genome sequence による解析から、フルオロキノロン耐性遺伝子獲得とともに、本 BI/NAP1/027 株が世界中に広がっていったことが明らかにされ、2 lineage の存在が報告されているが、興味深いことにどちらの lineage も北米がその起源と考えられている。

一方、日本では、BI/NAP1/027 による感染症例は散発事例しか認められていないが、BI/NAP1/027 株ではない特定のタイプの菌株が複数の医療施設で流行株・優勢株として認められている。この結果からアジアでは、北米やヨーロッパとは異なる菌株が流行している可能性が示唆された。日本以外では、韓国や香港、中国などから分子疫学について報告がなされているが、ベトナムにおいては、そもそも *C. difficile* 感染症の検査がなされていないので、まったく情報がない。

本研究では、まずベトナムの Department of Bacteriology National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)において *C. difficile* 細菌学的検査および分離菌株のタイピングを行うシステムを整え、さらに、ハノイ市の協力医療施設入院症例から分離された *C. difficile* 菌株の解析を開始する。一方で、日本の医療施設で分離された最近の菌株について検討し、あわせて、アジアにおける CDI 感染実態を調査する足がかりとする。

開発してきた Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)を用いた、新しい細菌学的検査法に関して論文報告した。

B. 研究方法

1. NIHE 研究室における *C. difficile* 細菌学的検査システムおよびタイピング・システムの構築とハノイにおける CDI 分子疫学
 - (a) ハノイ市内の National Geriatric Hospital (NGH)、Tropical Infectious Hospital (TIH)、Bach Mai Hospital (BMH)、Đông Đa Hospital (DDH)の4医療施設で CDI 疑い患者からの検体において NIHE において分離された *C. difficile* 37 菌株が NIID に送付され、同定確認と毒素遺伝子検出を行った。
 - (b) さらに、上記 37 菌株のうち、toxin B 陽性株について、PCR ribotyping と *slpA* sequence typing によるタイピング解析を行った。
 - (c) 平成 27 年 2 月 2 日から 2 月 6 日まで、NIHE の共同研究者が来日し、主にタイピング法に関して、技術移転を行った。

2. 日本の医療施設における CDI 分子疫学
 - (a) 平成 23 年度と平成 24 年度の 2 年間に於いて、日本の医療施設 15 施設において、CDI 症例 5-10 例を無作為に選び、分離株を収集した。
 - (b) 15 医療施設のうち 2 医療施設で、それぞれ平成 21 年および平成 22 年にアウトブレイク発生が認められ、得られた計 39 株について検討した。
3. 新しい細菌学的検査法の開発
RT-PCR による検査法の開発・評価について論文にまとめ、投稿した。

倫理面への配慮

「*Clostridium difficile* 医療関連感染に関する研究」は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認された（受付 114）。ベトナムでは NIHE の倫理審査委員会で承認された。

C. 結果

1. NIHE 研究室における *C. difficile* 細菌学的検査システムおよびタイピング・システムの構築とハノイにおける CDI 分子疫学
 - (a) NIHE より送付された 37 菌株は、すべて *C. difficile* であることを確認した。PCR による毒素遺伝子検出を行ったところ、binary toxin 遺伝子陽性株は認められなかった。Toxin A 陽性 toxin B 陽性が 13 株、toxin A 陰性 toxin B 陽性株が 11 株、toxin A 陰性 toxin B 陰性株が 13 株であった。
 - (b) 上記 37 株中 toxin B 陽性 24 株のうち、toxin A 陰性 toxin B 陽性株で 1 株、toxin A 陰性 toxin B 陽性株で 1 株は、同じ検体から分離され同じタイプであったため、表には、22 株におけるタイピング結果をまとめた。本 22 株は 7 タイプに分けられた。もっとも優勢であったのは、toxin A 陰性 toxin B 陽性株の PCR ribotype 017/*slpA* sequence type fr-01 で、22 株中 9 株(40.9%)であった。本タイプ菌株は 4 施設すべてに認められた。Toxin A 陽性 toxin B 陽性株では、PCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39-01 が 5 株(22.7%)認められ、NGH、TIH、BMH の 3 医療施設からの検体において分離された。
 - (c) 共同研究者である Dr. Vu Thi Thu Huong が、平成 27 年 2 月 2 日から 6 日まで 5 日間にわたって、国立感染症研究所村山庁舎で実験を行うとともに、今後の共同研究について打ち合わせを行った。
2. 日本の医療施設における CDI 分子疫学
 - (a) 15 医療施設において、アウトブレイクではない状況で分離された計 120 株について

て検討を行った。Toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 PCR ribotype smz/ysmz が最優勢であり、15 病院すべてで分離が認められた。Toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性株はすべて PCR ribotype trf にタイプされ、2 番目に優勢であった。PCR ribotype 002 および type 014 が続いて頻繁に分離され、以上 4 タイプが 120 株中 95 株 (79.2%) をしめた。北米や英国で問題となっている PCR ribotype 027 株は 1 株認められたのみであった。また、ハノイ分離株で複数株認められた type og39 は 120 株中 2 株、cc835 は 1 株認められた。

- (b) 2 医療施設におけるアウトブレイクでは、どちらの医療施設においても PCR ribotype smz/ysmz および PCR ribotype trf が、同時に流行していた。

4. 新しい細菌学的検査法の開発

Microbiol Immunol に論文が掲載された。

D. 考察

ハノイ分離株では、toxin A 陰性 toxin B 陽性株が 22 株中 10 株と優勢で、そのなかでも、PCR ribotype 017 株が 9 株を占めたことは注目すべきであった。PCR ribotype 017 株は、ポーランド、アイルランド、韓国、アルゼンチン等で、アウトブレイク流行株として報告され、ハノイ医療施設におけるアウトブレイクの可能性が示唆された。ハノイ分離株のうち toxin A 陽性 toxin B 陽性株で PCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39 が最優勢(22.7%)であった。PCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39 株は、日本の非アウトブレイク株では、120 株中 2 株であったものの、今までの我々の検討で 1990 年代より散発的に認められている。香港からは、PCR ribotype 002 に続いて *slpA* sequence type og39 株が、2 番目に優勢であったと報告されている。PCR ribotype og39/*slpA* sequence type og39 株が、アジアで重要なタイプである可能性が考えられた。現在のところ、ハノイ分離株は検討菌株数が少ないため、さらに菌株数を増やして解析する必要があると考えられた。

日本の医療施設からの分離株では、PCR ribotype smz/ysmz が最優勢で、非アウトブレイク株の 39.2% を占めた。さらに、アウトブレイク時でも、2 医療施設でそれぞれ 42.9%、50.0% が PCR ribotype smz/ysmz であることから、本タイプは日本では endemic でもあり epidemic でもあることが明らかとなった。PCR ribotype smz は、1990 年代より日本の医療施設では CDI 症例より認められている。本タイプが、今回検討したベトナム分離株には認められなかった点は注目すべきであった。また、toxin A 陰性 toxin B 陽性株では、ベトナムをはじめ、ポーランド、アイルランド、韓国、アルゼンチン等で問題

となっている 017 株ではないタイプ、PCR ribotype trf が優勢株/流行株となっていることが興味深い点であった。

E. 結論

ハノイ市内の医療施設では、海外でアウトブレイク菌株として報告されている PCR ribotype 017 株 (toxin A 陰性 toxin B 陽性) が優勢であった。Toxin A 陽性 toxin B 陽性菌株では、欧米で流行株・優勢株として報告されていないタイプが優勢である可能性が示された。

日本においては、PCR ribotype smz/ysmz (toxin A 陽性 toxin B 陽性) と PCR ribotype trf (toxin A 陰性 toxin B 陽性) の 2 タイプが、優勢株・流行株であった。

F. 健康危機情報

北米を起源とする PCR ribotype 027 株が世界中に広がり、CDI の疫学に大きな影響を及ぼしたように、ベトナムや日本をはじめとしたアジアを起源とする「アジアに特有の高病原性株」の存在を調べる必要があると考えられた。特に抗菌薬適正使用や適切な感染対策がなされていないベトナムでの CDI 分子疫学解析は重要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Senoh M, Kato H, Murase T, Hagiya H, Tagashira Y, Fukuda T, Iwaki M, Yamamoto A, Shibayama K. 2014. Reverse transcription polymerase chain reaction-based method for selectively detecting vegetative cells of toxigenic *Clostridium difficile*. Microbiol Immunol 58: 615-620.
- ② Nishimura S, Kou T, Kato H, Watanabe M, Uno S, Senoh M, Fukuda T, Hata A, Yazumi S. 2014. Fulminant pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in a healthy young woman in Japan. J Infect Chemother 20: 729-731.

1. 学会発表

- ① 加藤はる 教育講演 4 *Clostridium difficile* 感染症について. 第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014 年 6 月 福岡
- ② Kato H. 国際シンポジウム All about *Clostridium difficile* infection in the world 「What is going on about *Clostridium difficile* infection in Japan?」 第 45 回日本嫌気性菌感染症学会 2015 年 2 月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

TABLE 1. Typing results of 22 *C. difficile* isolates recovered from 4 hospitals in Hanoi

Toxin production	PCR ribotype	<i>slpA</i> ST	No. of isolates from hospital:				Total No. of isolates (%)
			NHG	TIH	BMH	DDH	
A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	cr	cr-01			1		1 (4.5)
	001	gr-01			1		1 (4.5)
	okz	gr-02	1				1 (4.5)
	cc835	kr-03.1			3	1	4 (18.2)
	og39	og39-01	1	1	3		5 (22.7)
A ⁻ B ⁺ CDT ⁻	017	fr-01	1	3	4	1	9 (40.9)
	trf	fr-01		1			1 (4.5)
Total			3	5	12	2	22

A⁺B⁺CDT⁻, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性; A⁻B⁺CDT⁻, toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性; *slpA* ST, *slpA* sequence type; NHG, National Geriatric Hospital; TIH, Tropical Infectious Hospital; BMH, Bach Mai Hospital; DDH, Đống Đa Hospital.

TABLE 2. Distribution of prevalent PCR ribotypes recovered from 15 hospitals in non-outbreak settings and 2 hospitals in outbreak settings

PCR ribotype	No. of isolates (%) recovered from 15 hospitals in non-outbreak settings	No. of isolates (%) in an outbreak setting at :	
		hospital A	hospital B
smz /ysmz	47 (39.2)	9 (42.9)	9 (50.0)
trf	19 (15.8)	6 (28.6)	9 (50.0)
002	16 (13.3)	0	0
014	13 (10.8)	5 (23.8)	0
og39	2 (1.7)	0	0
cc835	1 (8.3)	0	0
001	1 (8.3)	0	0
Other types	23 (19.2)	1 (4.8)	0
Total	120	21	18

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)
委託業務成果報告(業務項目)

エイズの流行とウイルス変異に関する研究

担当責任者	俣野 哲朗	国立感染症研究所エイズ研究センター長
研究協力者	石川 晃一	国立感染症研究所エイズ研究センター主任研究官
研究協力者	武田 哲	国立感染症研究所エイズ研究センター研究員
研究協力者	高橋 尚史	国立感染症研究所エイズ研究センター研究員

研究要旨 HIV 感染症の制圧はグローバルな視点で取り組むべき重要課題である。多様性に富む HIV の流行抑制に向けて、世界各地の流行株を把握することは重要である。細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的役割を担っており、その標的抗原エピトープを提示する HLA クラス I の遺伝子型は、HIV 多様化および感染病態に大きな影響をおよぼすことが知られている。本研究では、アジアの HIV 感染流行地域の一つであるベトナムの国立衛生疫学研究所 (NIHE) との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者の HLA 遺伝子型と HIV ゲノム情報を収集することとした。平成 26 年度は、共同研究体制を構築し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B 遺伝子型を同定した。

A. 研究目的

世界三大感染症の一つである HIV 感染症は、慢性持続感染の結果エイズ発症にいたる致死感染症である。その制圧は、グローバルな視点で取り組むべき重要課題であり、世界各地の流行株を把握することは、多様性に富む HIV の感染拡大の抑制に向けた取り組みにおいて重要な基盤情報となる。

HIV ゲノム塩基配列の解析研究においては、主に env 領域の解析に基づき各種サブタイプが同定され、1990 年代後半の抗 HIV 薬治療導入以降は、主に pol 領域の解析に基づく薬剤耐性変異の同定も進められてきた。

一方、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 反応は HIV 複製抑制に中心的役割を担っており、その標的抗原エピトープを提示する HLA (ヒト白血球抗原) クラス I の遺伝子型は、HIV 感染病態に大きな影響をおよぼすことが知られている。また、各々の HLA 遺伝子型に相関する変異 (HLA 関連変異) の多くは CTL 逃避変異を反映するものであるが、各 HLA アレル頻度は人種間で大きく異なるため、世界各地域で多様な HIV ゲノムと多様な宿主 HLA 遺伝子型の相互

作用のもと、多様な HLA 関連変異の伝播が生じていると考えられる。

そこで本研究では、アジアの HIV 感染流行地域の一つであるベトナムの国立衛生疫学研究所 (NIHE) との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者における HLA 遺伝子型と HIV ゲノム情報を収集することとした。平成 26 年度は、共同研究体制を構築し、HIV 感染者 176 名の HLA 遺伝子型を同定した。

B. 研究方法

ベトナム NIHE の Nguyen Thi Lan Anh 博士の研究室と共同研究体制を構築し、以下のような役割分担とした (NIHE: Lan Anh 博士グループ、NIID: エイズ研究センター)。

- (1) ハノイ地域 HIV 感染者の末梢血採取および情報収集 (NIHE 研究協力者 [Dong Da 病院] 担当)。
- (2) 末梢血よりの血漿およびリンパ球分離・凍結 (NIHE 担当)。
- (3) 末梢血 CD4 陽性 T 細胞数の測定、血漿中ウイルス量の定量および血漿由来ウイルスゲノム塩基配列の解析 (NIHE 主担当、NIID 一部担当)。

(4) リンパ球由来プロウイルスゲノム塩基配列の解析 (NIID 担当)。

(5) リンパ球由来 DNA を用いた HLA 遺伝子型の同定 (NIID 担当)。

(6) 情報共有および分析 (NIHE・NIID 両者担当)。

平成 26 年度は、HIV 感染者 176 名の末梢血リンパ球由来の DNA を用い、HLA-A および HLA-B の genotyping を行った。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を使用する研究については、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。NIHE 共同研究者も NIHE の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

主に LABType SSO を用いたハノイ地域の HLA-A・HLA-B genotyping 法を確立し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B の遺伝子型を同定した (図 1)。LABType SSO だけでは決定できなかった HLA-A*1101/02、A*0201/07/18、B*1301/02 については、クローニング後の塩基配列解析を行い決定した。

HLA-A については、A*1101 の頻度が最も高く (約 24%)、その他では A*3301、A*2402/20、A*0203、A*0207、A*2901 の頻度が比較的高かった (7~13%)。一方、HLA-B については、特に B*4601、B*1502 の頻度が高く (約 12%)、その他では B*0705、B*5801、B*3802、B*1301、B*1525 の頻度が比較的高かった (5~8%)。

D. 考察

本研究では、ベトナム NIHE の Lan Anh 博士との共同研究を推進し、ハノイ地域の HIV 感染者の

HIV ゲノムおよび HLA 遺伝子型の情報を収集する体制を構築した。まず、HLA-A・HLA-B genotyping 法を確立し、HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B の遺伝子型を決定して各アレルの頻度を算出した。今後、末梢血 CD4 陽性 T 細胞数、血漿中ウイルス量、HIV ゲノム塩基配列等の情報を加えることにより、HLA 遺伝子型情報と感染病態あるいはウイルス多様性との関連の検討が可能となる。さらに検体数を増すことによって、より精度の高い統計学的解析も可能となる。本研究により得られる成果は、日本を含むアジア地域の HIV 感染症制圧に貢献するものと期待される。

E. 結論

ベトナム NIHE の Lan Anh 博士と共同研究体制を構築し、ハノイ地域 HIV 感染者 176 名の HLA-A および HLA-B 遺伝子型を同定した。HLA-A*1101、B*4601、B*1502 の頻度が特に高いことを確認した。

F. 研究発表

1 論文発表

(1) Nomura T, Yamamoto H, Takahashi N, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Identification of SIV Nef CD8⁺ T cell epitopes restricted by a MHC class I haplotype associated with lower viral loads in a macaque AIDS model. *Biochem Biophys Res Commun* 450: 942-947, 2014.

2 学会発表

該当無し。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

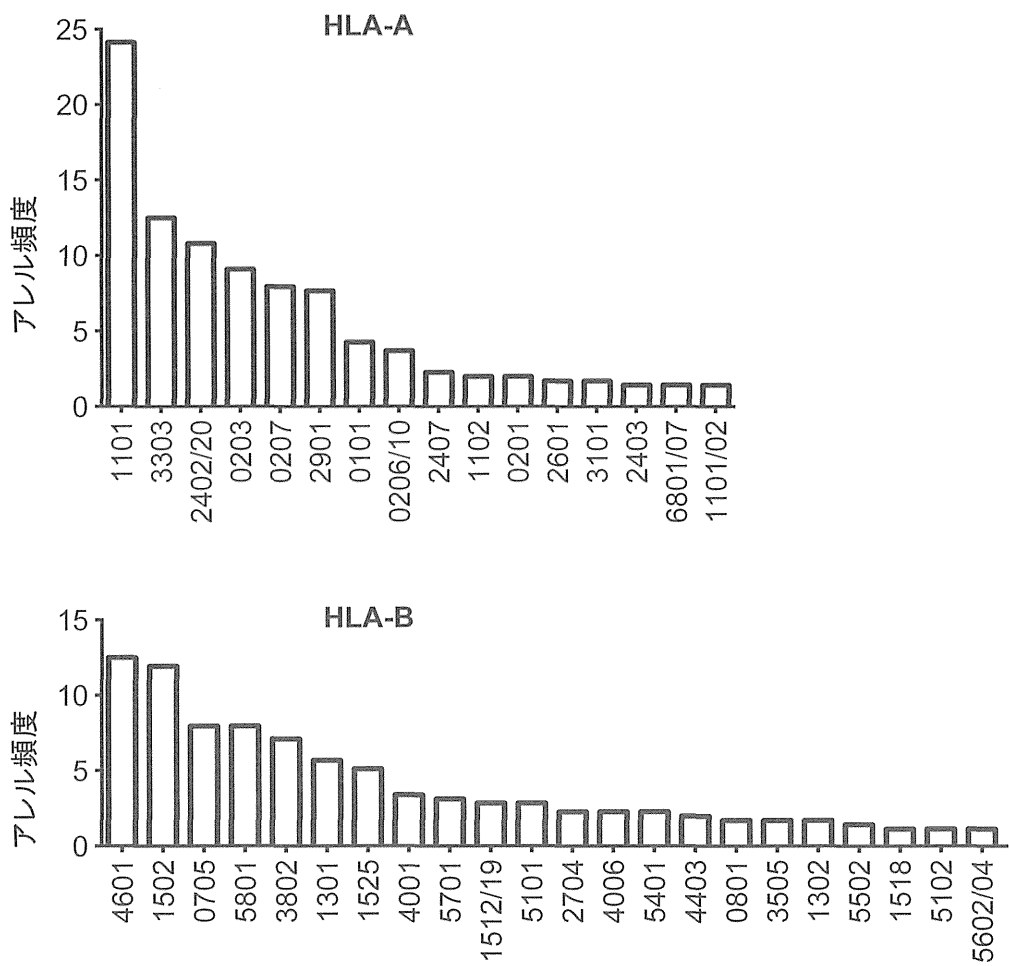


図1. ハノイHIV感染者のHLAアレル頻度
1%以上のアレルのみを示す (n = 176)。

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

担当責任者 大石和徳

研究要旨: 本研究ではベトナムにおける 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、NIHE におけるその利用を支援する。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。

A. 研究目的

WHOは世界における肺炎球菌感染症による死亡が160万人に及び、うち少なくとも約70万人が5歳未満の小児における死亡としており、このため小児の肺炎球菌性肺炎のインパクトは、とりわけ小児死亡の90%上がおこっている途上国において大きい。一方、日本を含む先進国では肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV) が導入され、小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) が顕著に減少している。

肺炎球菌感染症においては、血清型特異的抗体と補体はその感染防御の根幹を担う。PCV7の接種により血中に誘導された特異抗体は小児の鼻咽頭における肺炎球菌の保菌を減少させることで、結果的に感染予防を導くと考えられている。ベトナム社会主義共和国において未だPCVは導入されていないものの、今後小児へのPCV7の定期接種化が期待されている。そこで、本研究ではベトナムにおけるPCV7の導入前に、National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) の細菌部門の肺炎球菌抗体測定法の技術移転を進め、NIHEにおけるその利用を支援する。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。

B. 研究方法

Department of Bacteriology, NIHE のDr. Huong PLTと肺炎球菌抗体測定のための技術移転と共同研究について合意した。肺炎球菌抗体測定法については、血清型特異的IgG測定のためのELISA法、血清型特異的なオプソニン活性の測定が含まれるが、今年度は第三世代ELISA法 (図) の技術移転を進めた。

(倫理面への配慮)
特に該当事項は無い

C. 研究結果

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。次年度以降に、小児血清中の特異抗体測定とその評価を実施する。

D. 考察

次年度以降、NIHEにおいてベトナムにおける小児におけるPCVの導入前の肺炎球菌に対する液性免疫の評価が可能になるとと思われる。

E. 結論

ベトナムNIHEへの血清肺炎球菌抗体測定技術移転は意義があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Bin Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group. Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 32:1444-1450,2014

2. Oishi K, Tamura K, Akeda Y. Global control of pneumococcal infections by pneumococcal vaccines. *Trop Med Health*. 42 (2) Suppl 83-86,2014

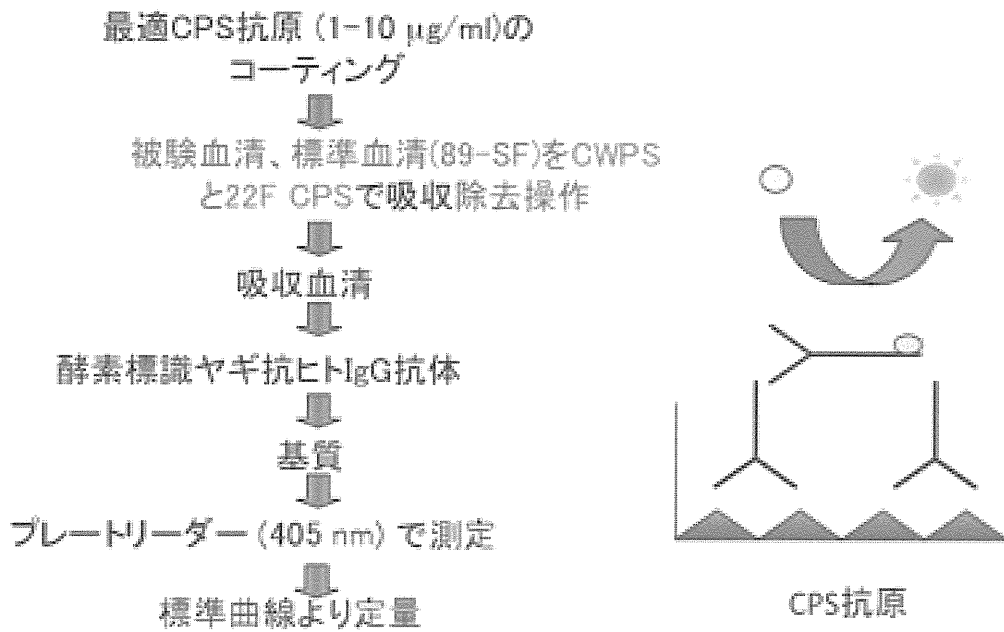
2. 学会発表

Hamaguchi S, Akeda Y, Tomono K, Oishi K. Pneumococcal antibody levels in Japan before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *International Symposium*

on Pneumococcal and Pneumococcal Disea
ses. p.80. Hyderabad, India. March 9-13,
2014

- G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
特記事項なし
 2. 実用新案登録
特記事項なし
 3. その他
特記事項なし

図. 第3世代 ELISA による血清型特異的 IgG 抗体測定



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

担当責任者 白倉 雅之

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター 主任研究官

研究要旨

現在、主に東南アジアや中近東では高い致死率を伴う H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。このような背景から、アジア諸国の感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークを推進し、迅速かつ的確にウイルスの詳細な性状解析を実施することは、極めて重要な意義を持つと考えられる。そこで、本研究では、共同研究機関であるベトナム・ホーチミン・パスツール研究所から分与されたヒト分離鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスの遺伝子解析、抗原性解析を実施した。その結果、分離ウイルス株は、クレード 2.3.2.1c に属し、抗原性解析の結果から、既存のワクチン製造候補株との反応性が低いことが分かった。今後、さらにラボラトリーネットワークを強化し、継続的にウイルスの分子疫学的研究を実施することが大切であると考えられる。

A. 研究目的

現在、主に東南アジアや中近東では高い致死率を伴う H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。世界保健機関（WHO）の報告によれば、2015 年 1 月 26 日現在、16 カ国で、718 例の感染者数が確認され、そのうち 413 名が死亡している。さらに、2013 年 3 月に発生した鳥インフルエンザ A(H7N9) ウイルスは、中国さらに他の周辺諸国に拡大している。WHO の報告では、2015 年 1 月 26 日現在、486 例の感染者数が確認され、そのうち 185 名が死亡している。また、現在のところ、ヒトへの感染例は報告されていないが、鳥インフルエンザ A(H5N8) ウイルスが猛威を振るい、我が国をはじめ、中国、台湾、韓国などのアジア諸国、またヨーロッパ諸国、北米にまで拡大している。

これらのウイルスがヒトからヒトへ容易に伝播可能なウイルスに変異し、新型インフルエンザの出

現が危惧されている。このような背景から、アジア諸国、特に東南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を推進し、迅速かつ的確にウイルスの詳細な性状解析を実施することは、インフルエンザウイルスのグローバルサーベイランスを実施する上でも、極めて重要な意義を持つと考えられる。

本研究により、アジアの感染症担当ネットワークの強化が図られ、インフルエンザウイルスの流行状況に関する情報を迅速に得られ、ウイルス分子疫学的研究を行うことにより、流行ウイルスのリスク評価を実施することが可能となる。また、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、さらに分与された鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを元にしたワクチン製造候補株の開発に貢献することが出来る。また、解析データに基づいた抗インフルエンザ薬開発の基盤研究に寄与することが期待でき、共同研究国における公衆衛

生の向上に寄与すると同時に、わが国における新型インフルエンザ対策に貢献することが期待出来ると考えられる。

本研究では、共同研究先機関であるベトナム・ホーチミン・パスツール研究所から分与されたヒト分離 A/H5N1 亜型ウイルスの遺伝子解析、抗原性解析を実施した。また、ラボラトリーネットワークの促進・強化と共同研究の推進を図るために、パスツール研究所を訪問し、ウイルス株の分与に関する協議、サーベイランス技術指導と今後の共同研究に関する打ち合わせを行った。

B. 研究方法

1) 検体材料：2014 年にベトナム南部において、鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルス感染疑い患者から採取された咽頭ぬぐい液を 2 検体 (症例 1) ビンフオック省、52 歳男性、症例 2) ドンタップ省、60 歳女性、いずれも死亡、病気の家禽との接触歴あり)、分与され分離を試みた。臨床検体を 10 日齢発育鶏卵の漿尿膜腔に接種し、培養後、漿尿液を回収した。回収した漿尿液はニワトリ赤血球を用いて赤血球凝集 (HA) 価を測定した。

2) 遺伝子解析・系統樹解析：回収した漿尿液から QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) を用いて RNA を抽出した。抽出した RNA から、A 型インフルエンザウイルス共通プライマー (Uni12 primer: 5' -AGCAAAAGCAGG-3') を用いて逆転写反応 (SuperScript III: Invitrogen) により cDNA を合成した。得られた cDNA を各遺伝子に対する特異的プライマーを用いて PCR 法により増幅を行った。PCR 産物を精製後、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit、ABI3730xl を用いたダイレクトシーケンシングにより各遺伝子の塩基配列を決定した。HA 遺伝子については、分子進化・系統学的解析ソフトウェアである MEGA ver. 5 を用いて近隣結合法 (NJ 法) により系統樹解析を行った。

3) 抗原性解析：米国 CDC から供与、あるいは国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターで作製されたフェレット抗血清を用いて、常法

に従い赤血球凝集抑制 (HI) 試験を行った。赤血球は 0.5% ニワトリ赤血球を使用した。

C. 研究結果

分与された 2 検体のうち、1 検体 (症例 1) でウイルスを分離することが出来た (株名: A/Vietnam/14011801/2014 (H5N1))。この分離株の HA 遺伝子解析、系統樹解析を行った結果、分離ウイルス株は、クレード 2.3.2.1c に属することが明らかとなった (図 1)。また、HA 遺伝子のレセプター特異性に関連する変異、すなわちヒト型レセプターをも認識する変異は、認められなかった。さらに、ヒト上気道の温度である低温下においてもウイルスが効率よく増殖出来る PB2 蛋白の変異 (627 番目のアミノ酸のグルタミン酸からリシンへの変異) についても認められなかった。

さらに HI 試験による抗原性解析の結果、近傍クレードに属する既存ワクチン製造候補株 (IDCDC-RG30 株) に対するフェレット抗血清に対する反応性は、ホモ価と比較して 8 倍以上低下していた (図 2)。また、これまでに分離された同クレードのウイルス株に対するフェレット抗血清に対してもホモ価と比較して 8 倍以上低下した。これらの結果から、今回分離されたウイルス株は、これまでに分離されたウイルス株と比較して、抗原性の異なるウイルスであることが示された。

これらの解析データについては、共同研究先機関であるホーチミン・パスツール研究所へフィードバックした。さらに、WHO ワクチン選定会議においてデータ活用された。

また、ホーチミン・パスツール研究所を訪問し、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必要な基本技術に関して技術指導を行った。

D. 考察

今回、解析したウイルス株は、HA 遺伝子解析の結果、クレード 2.3.2.1c に属することが分かった。

同クレードのウイルスは、中国、インドネシア、ベトナムにおいて野鳥間で流行している。また、ベトナム南部及びラオスにおいて、家禽の間に広がっている。また、インドネシアにおいても、現在までにヒトへの感染例は報告されていないが、このクレードに属するウイルスは 2012 年から家禽で報告されている。

抗原性解析の結果から、類似クレードに属する既存のワクチン製造候補株との反応性が低かった。現在、同クレードのワクチン製造候補株が、英国NIBSCにおいて開発中であるので、今後、そのワクチン製造候補株に対する抗血清との反応性を検討する必要がある。

E. 結論

本研究により、今回、ベトナム・ホーチミン・パスツール研究所との共同研究によって、ベトナムにおいて発生したヒト分離高病原性鳥インフルエンザウイルス A (H5N1) の性状解析を実施することが可能となり、ベトナムにおける鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスの発生状況、ウイルス学的特徴を捉える事が出来た。このことは、共同研究先、さらに我が国の新型インフルエンザ対策に大きく貢献出来ると考えられる。今後、更なるラボラトリーネットワークの推進・強化を図り、継続的に共同研究機関と、より多くのウイルス株の分子疫学的研究を実施することが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1) ヒトから分離された鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスの HA 遺伝子系統樹解析

Phylogenetic relationships of H5 HA genes clade 2.3.2.1

Vaccine candidate
 Virus analyzed at NIID in blue
 HI reference viruses in red

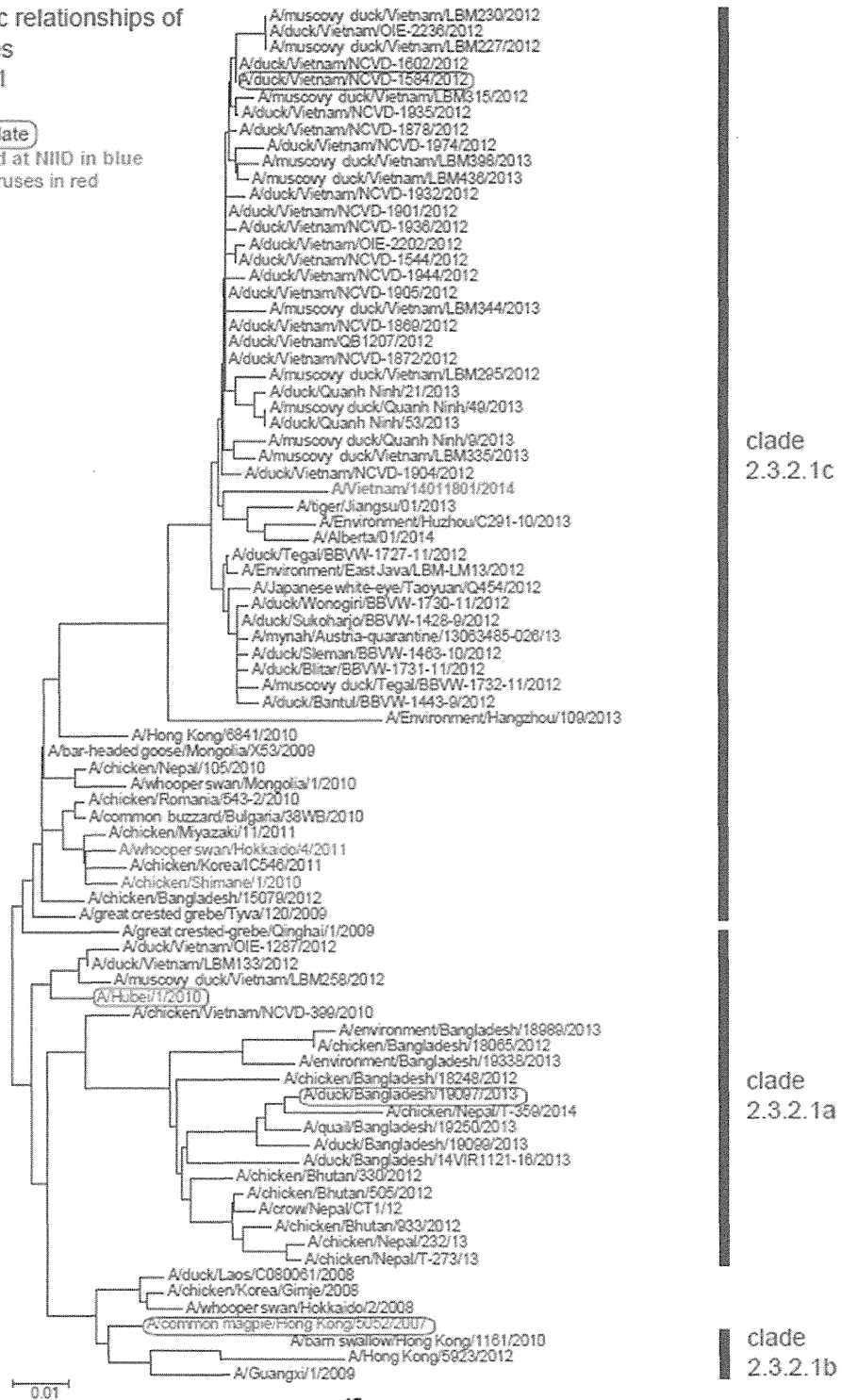


図 2) ヒトから分離された鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスの HI 試験による抗原性解析

		Ferret sera								Passage history
		1	2.1.3.2	2.2.1	2.3.2.1	2.3.2.1c	2.3.2.1c	2.3.2.1a	2.3.4	
		NIBRG-14	NIIDRG-9	IDCDC- RG11	SJRG- 166615	Ws/Hokkaido/ 4/11	Ck/Shimane/ 1/10	IDCDC- RG30	IBCDC- RG5	
REFERENCE ANTIGENS										
NIBRG-14 [A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)]	1	160	<10	10	10	<10	10	20	10	V1E2/E1E1
A/Indonesia/NIHRD11771/2011 (H5N1) (NIIDRG-9)	2.1.3.2	10	640	20	<10	10	20	20	20	LLC1E3
A/Egypt/321-NAMRU3/2007(H5N1)-PR8-IDCDC-RG11	2.2.1	10	<10	640	40	<10	80	40	10	V1E2/E2E1
SJRG-166615 [A/common magpie/HK/5052/2007 (H5N1)]	2.3.2.1	<10	<10	20	320	40	160	40	<10	V+CEK1/Ex/E1
A/whooper swan/Hokkaido/4/2011 (H5N1)	2.3.2.1c	<10	<10	10	80	160	160	80	<10	E1/E2
A/chicken/Shimane/1/2010 (H5N1)	2.3.2.1c	<10	<10	20	80	40	320	80	<10	E2/E2
A/Hubei/1/2010 (H5N1)-PR8-IDCDC-RG30	2.3.2.1a	20	<10	80	160	80	640	320	<10	V1E2/E2E1
A/Anhui/1/2005 (H5N1)-PR8-IBCDC-RG5	2.3.4	10	10	160	<10	<10	40	40	160	V1E2/E2E1
TEST ANTIGENS										
A/Vietnam/14011801/2014 (H5N1)	2.3.2.1c	<10	<10	20	40	20	40	10	<10	E1

平成26年度業績

学会等発表実績

1. 学会等における口頭・ポスター発表
2. 学会誌・雑誌等における論文掲載
(研究成果の刊行物・別刷)