

バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法の確立、及び細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性に関する研究  
(H26-新興行政-指定-002)

-新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業-

国立感染症研究所ウイルス第一部  
西條政幸

本研究班の研究目的

- 各種病原体等に対する遺伝子検出法, 抗原抗体検出法, 毒素迅速検出法等の迅速診断法の整備
- LC16m8ワクチンの有効性, 安全性, 効率的製造法と備蓄のあり方の検討
- バイオテロ対策における臨床的対応の能力向上
- 地方衛生研究所との連携強化

研究メンバー

メンバー	課題
西條政幸	研究統括, バイオテロ対策における国際連携のあり方の検討
田島茂	蚊媒介性ウイルスの鑑別検査法開発
下島昌幸	ウイルス性出血熱の検査法に関する研究
吉河智城	細胞培養痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究
森川 茂	ウイルス性特定病原体の鑑別診断法の開発
梅山隆	細胞培養痘そうワクチンの特性解析(遺伝子機能解析), 品質試験法に関する研究
黒田 誠	真菌感染症に関する研究
黒田 誠	超高速病原体ゲノム解読システムの構築と包括的な核酸迅速診断法の確立
中島典子	病原体の病理学的検出法の確立
永田典代	病原体の電子顕微鏡学的検出法の確立
小林和夫	細胞培養痘そうワクチンの安全性評価における疫学的研究
倉田久生	地方衛生研究所におけるバイオテロ対応に関する研究
齋藤久生	細菌性危険病原体の蔓延防止に関わる新規検出法や予防法の開発
藤沼智彦	バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発
松本哲哉	バイオテロ対応ホームページのアップデートと治療法の確立
金谷泰宏	細胞培養痘そうワクチンの疫学的有効性及び安全性評価に関する研究
横手公幸	細胞培養痘そうワクチンの有効性及び安全性評価, 特性解析, 品質試験法改善生産性に関する研究

炭疽菌 *Bacillus anthracis* ゲノム分子疫学解析ツール  
GcoGSA-BA の開発とweb 公開

Strain	Raw reads		After trimming		Mapped reads		Genes		Anthrax plasmids		LF, EF, PA toxins	
	Count	Depth	Count	Depth	Count	Depth	Count	Depth	Count	Depth	Count	Depth
Ames	4,000,000	4,000,000	4,000,000	5,192,033	102.0%	99.2%	181,663	126.9%	94,802	102.0%	2,428	100.2%
Anastoe	1,656,002	1,659,410	1,648,018	5,201,804	84.2%	91.8%	181,677	207.1%	84,830	143.4%	2,420	204.6%
B. cereus	4,000,004	4,000,004	3,202,609	4,401,208	80.7%	94.4%	178,756	163.9%	4,275	7.5%	2,428	100.2%
YD168	14,203,532	12,634,595	7,772,083	4,320,400	136.0%	88.9%	44,903	42.4%	4,370	2.2%	0	0.0%

Number of SNPs used: 646,749 / 657,183 (98.41%)

657,183 SNPsサイトを使用!

NIID 国立感染症研究所  
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

デングウイルス遺伝子型解析ツール Dengue Genographic Viewer (DGV)

デングウイルス 公開データベース登録数 (NCBI)  
1945 - 2014  
70年間

All  
 Serotype 1  
 Serotype 2  
 Serotype 3  
 Serotype 4  
 Genotype I  
 Genotype IIA  
 Genotype IIB  
 Genotype S/Syriatic  
 Genotype RECOMBINANT

データ期間: 1945 - 2014  
データ更新: 2015/04/19  
Download xls / csv

NIID 国立感染症研究所  
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

まとめ

- バイオテロ対策に資する病原体ゲノム分子疫学を推進するため、ユーザーフレンドリーな解析パイプラインを完成させた。(炭疽菌のみ完了済みで、ボツリヌス菌はしめ残りも早急に構築予定)
- Google Maps等のインタラクティブなシステムを構築し、研究者だけでなく一般市民へ危険度を注意喚起  
⇒ バイオテロ対策の効率化と迅速診断

## 医療機関におけるバイオテロ対策支援 バイオテロ対策ガイドラインの作成

### 【背景】

近年、テロの脅威は深刻化しており、国内の医療機関も準備が必要だが、医療機関向けのバイオテロ対策のガイドラインが存在しない。

### 【目的】

各医療機関においてマニュアル作成や準備に必要な情報を提供する。

### 【進捗状況】

各論は「炭疽」が完成。総論はBCPを含めて現在修正中。

東京医科大学微生物学教授 松本哲哉

## バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発

### 1. バイオテロ対応ホームページ (HP) のアップデート

http://bt.sfc.wide.ad.jp/ (ID: btguest, パスワード: 1234)

**主要なアップデート内容**

- バイオテロ総論の改訂
- エボラ出血熱 ⇒ 西アフリカでのアウトブレイクによって判明した新知見の追加
- デング熱 ⇒ 国内発生追加

今後も新知見の追加などアップデートを継続すると共に、HPの一般公開を検討する。

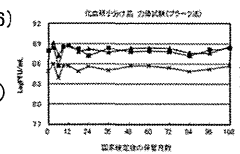
分担研究者:  
平成26年度 岩本 晏吉 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター)  
平成27年度 越前 智彦 (東京大学医科学研究所 附属病院 感染症免疫内科)

## 高度弱毒細胞培養痘そうワクチン (LC16m8)に関する研究

- LC16m8曝露後接種効果に関する研究
- LC16m8接種により痘瘡ウイルス(天然痘ウイルス)に対する中和抗体誘導能に関する研究 (米国CDCとの共同研究, WHO-ACVVRによる許可のもと)
- LC16m8長期安定性に関する研究

## LC16m8ワクチン有効成分の長期保存安定性

- 化血研製造ロット (V03, V04, V06)
    - 108箇月目測定済
    - 120箇月目 (現在, 解析中)
  - 千葉血清製造ロット (Lot.2, Lot.3)
    - H24年度に120箇月目測定済
    - 計画の120箇月目まで終了
- ※いずれも規格に適合、特に変化なし



製造ロット	120箇月目	96箇月目	72箇月目	48箇月目	24箇月目	0箇月目
化血研製造ロット (V03)	○	○	○	○	○	○
化血研製造ロット (V04)	○	○	○	○	○	○
化血研製造ロット (V06)	○	○	○	○	○	○
千葉血清製造ロット (Lot.2)	○	○	○	○	○	○
千葉血清製造ロット (Lot.3)	○	○	○	○	○	○

## 方法

MPXV Zr-599 strain (10<sup>6</sup> pfu/dose)の皮下接種

ワクチン 0-7days ↓

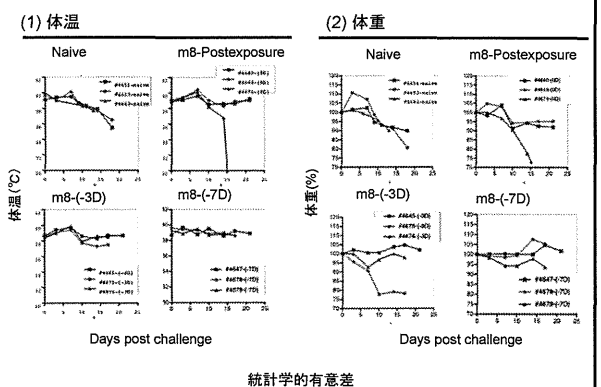
サル (Macaca fascicularis)

- Naive (3)
- LC16m8-postexposure challenge followed by vaccination, (3)
- LC16m8-(-3D) (3)
- LC16m8-(-7D)(3)

観察

- ① 臨床症状 (Clinical symptoms)
- ② ウイルス血症レベル (Viremia level)

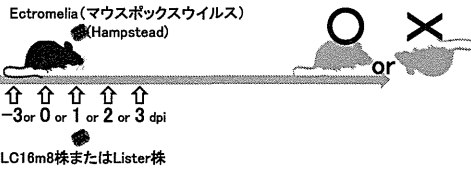
## Result 1: 臨床症状



## ポックスウイルス暴露後の痘そうワクチン投与効果の検討

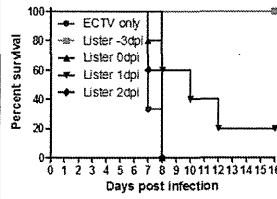
MVA株またはLister株では暴露後投与で重症化を阻止 (JID 2009年)

国産弱毒痘そうワクチン株LC16m8ではどうか？

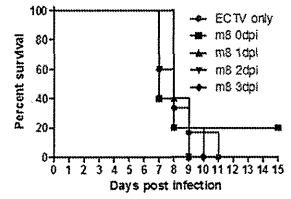


## 結果及び考察

Lister株の効果



LC16m8株の効果

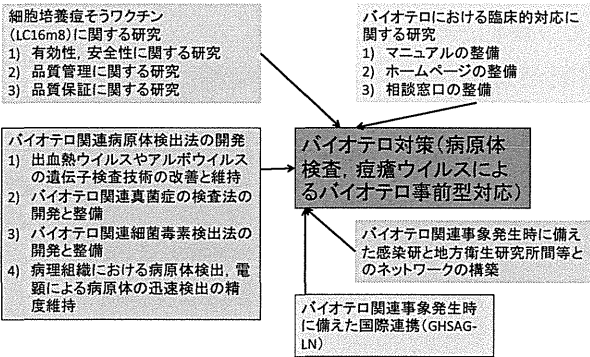


論文と異なり、暴露後投与の発症予防効果は確認できなかった

論文で報告されているLister株でも再現できなかった

実験条件は、ウイルス株(論文ではMoscow株、我々はHampstead株)などが異なる論文の再現性など、より詳細な解析が必要である

平成26-27年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』  
バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法の確立、及び細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性に関する研究



平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases)対策への適用に関する分析疫学研究

課題番号：H26-新興行政- 指定 - 003

予定期間：H26 年度から H28 年度まで

研究代表者：廣田 良夫

所属研究機関・所属部局：医療法人相生会 臨床疫学研究センター

職 名：センター長 (兼 保健医療経営大学 学長)

交付額(含む間接経費): 1 年目 46,080,000 円 2 年目 36,864,000 円 合計 82,944,000 円

### I. 研究の背景・意義

- (1) ワクチンの免疫原性や有効性の評価は、分析疫学的手法に則り実施しなければならない。
- (2) わが国の研究の多くは、分析疫学の主要課題である交絡因子やバイアスを考慮していない。
- (3) 有効性、免疫原性、安全性に関し、ハイリスク集団別のデータが不足している。

#### (4) 厚労省指導による特定研究

- ①インフルエンザワクチンの有効度合いについて、普遍性のある要約された数値がない。
- ②妊婦に対するインフルエンザワクチン定期接種化の要否判断が急務(WHO は最優先接種に推奨)。

### II. 研究の目的

- (1) インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性をハイリスク集団別に提示。
- (2) 百日咳(DPT)と高齢者肺炎(肺炎球菌ワクとインフルワク)について、有効性と発病関連因子を提示。
- (3) 上記研究遂行のため、微生物学者による支援体制を確立し、病原体特性を考慮した堅固な結果を得る。

#### (4) 厚労省指導による特定研究

- ①インフルエンザワクチンの有効性モニタリングを継続的に実施し、有効性を要約提示。
- ②妊婦におけるインフルエンザの健康影響を調査し、入院の増加度合い(接種制度化の要否)を提示。

### III. 2 年間の研究成果

#### ○研究代表者

- (1) 評価委員からのコメント『インフルエンザワクチンの有効性を早急に明らかにしてほしい』に対して：  
インフルエンザは、(a)流行株が時と場所で異なり、(b)抗体保有者の割合が時、場所、年齢で異なり、(c)ワクチン株がシーズンによって異なるため、たとえ無作為化比較対照試験を行っても、その結果は時、場所、対象に特異的な結果でしかない。そこで、米国、カナダ、EUと同様の手法で、「定点モニタリング」に着手した。
- (2) プロジェクト研究分科会を統括指導。

#### ○研究分担者

##### (1) 定点モニタリング分科会【多施設共同・症例対照研究】(福島、入江、加瀬)

- ・インフルエンザ様疾患で受診した小児(<6 歳)を対象に、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とする症例対照研究(test-negative design)を継続実施。
- ・ 2013/14 シーズンに、接種のオッズ比 OR は 0.49 (95%CI: 0.32-0.75)。1 回・2 回接種とも OR=0.49。年齢別 OR は

0-1 歳(0.29)、2-3 歳(0.50)、4-5 歳(0.68)であり、年少ほど有効性大。2014/15 シーズンには、接種の OR は 0.62 (0.39-0.98)。1 回(0.69)・2 回(0.59)。0-1 歳(0.23)、2-3 歳(0.45)、4-5 歳(0.95)、年少ほど有効性大。

#### (2) 妊婦健康影響調査分科会(大藤、出口、浦江)

・妊婦を対象に過去に遡って入院調査(self-control method)。最終解析(12,838 人)で、2010/11~13/14 シーズンにおける 10,000woman-months 当たりの呼吸器関連入院率は、『非妊娠・流行期』で 1.08、『妊娠・流行期』では 2.54 に上昇。調整率比は 4.3、ハイリスク者に限ると 5.8。妊娠で入院率は上がるが諸外国より低い。

#### (3) インフルエンザ分科会(原、森、井手、都留)

- ・2014/15 シーズンの小学児童(2,223 人)調査で、迅速診断陽性例に対するワクチン接種の OR は、A 型に対し 0.56(0.42-0.76)、B 型に対し 2.55(0.38-17.0)。2013/14 シーズンの OR は各々 0.81、0.76 であった。
- ・保育園児 629 人(2-8 歳)の調査で、医師診断インフルエンザに対するワクチン接種のハザード比 HR は、2011/12 シーズン:0.73(0.53-0.99)、2012/13 シーズン:0.40(0.22-0.71)、2013/14 シーズン:0.74(0.52-1.07)。
- ・健康成人 156 人(20-60 歳)で免疫原性を 3 シーズン(2014/15~)追跡中。初シーズンの接種後抗体保有率 sP (HI $\geq$ 1:40)は AH1:63%、AH3:38%、B:86%。免疫原性と接種歴・罹患歴の間に関連を認めず。
- ・糖尿病患者 55 人(中央値 65.5 歳)で、接種後 sP は、AH1:76%、AH3:76%、B:71%。BMI と関連。(2014/15)
- ・化学療法中の肺がん患者 25 人で、接種後 sP は、H1:84%、H3:84%、B:65%。COPD 患者 26 人の sP (H1:81%、H3:96%、B:92%)と有意差なし。

#### (4) 百日咳分科会【多施設共同・症例対照研究】(岡田、中野、吉田、大藤、砂川)

- ・Best-friend method により対照選択。DPT(4 回接種)の百日咳発症に対する OR は 0.22(0.04-1.05)。4 回接種の OR(vs 非接種)は、接種完了後、<5.8 年:0.24、5.8-9.1 年:0.14、 $\geq$ 9.2 年:0.11。経過年数と関連なし。
- ・【各個研究】小児(<15 歳)で、DPT 接種の百日咳発症に対する crude OR(vs 非接種)は、接種 2 回以下:0.15 (0.03-0.70)、3 回:0.13(0.03-0.55)、4 回:0.15(0.04-0.57)。

#### (5) 高齢者肺炎分科会【多施設共同・症例対照研究】(鈴木、大藤、福島、廣田)

- ・肺炎に対する OR は、肺炎球菌ワク 0.84(0.54-1.30)、インフルワク 0.74(0.51-1.08)。接種パターン別 OR は(vs 両ワクとも非接種)、インフルワクのみ接種:0.75(0.49-1.15)、肺炎球菌ワクのみ接種:0.86(0.45-1.66)、両ワクとも接種:0.62(0.35-1.08)。2015 年に新プロトコルを開発して二次プロジェクトを立ち上げ。

#### (6) 新規ワクチン検討分科会(中野、原、入江)

- ・OPV/IPV 互換性試験の被験者 153 人につき、4 回接種完了後の抗体持続を追跡。OPV、IPV、DPT-IPV の組み合わせ・接種順序にかかわらず、Sabin 株(type I, II, III)に対する sP(NA $\geq$ 1:8)は 2 年後(103 人)も 100%。幾何平均抗体価(GMT)は漸減するが、2 年後も >1:256、低下は 1 年後まで急、以降は緩。
- ・乳幼児におけるロタウイルスワクチンの有効率は、case population study で 73%(2012/13)。
- ・小児(6m-3y)対象の症例対照研究で、ロタウイルスワクチンの有効率は、hospital-control との比較で 89%、test-negative control との比較で 93%(2013/14)。Test-negative design による症例対照研究では、RV5 の有効率は 83%(6-17m で 86%、18-35m で 72%)、RV1 では各々、84%(86%、77%)(2014/15)。

#### (7) 費用対効果分科会(星、廣田)

- ・高齢者に対する肺炎球菌ワクの助成は、現行の「5歳刻み(65、70、75・・・)で助成を行なう」よりも「65~80歳に一括で助成を行なう」あるいは「65歳以上に一括で助成を行なう」方が費用効果に優れている。

#### (8) 微生物検索・病原診断分科会(加瀬、福島)

- ・2013/14 シーズンにインフルワクを 30 人(7-19 歳)に接種、HI 価測定。ワク株 A/Calif/7/09(H1pdm)に対する GMT

は 122(pre)→403(post)、sP は 83→97%。流行株 A/Osaka/52/14(H1pdm)に対しても GMT:134→221、sP:77→93%に上昇。一方、H3 に関しては、ワク株 A/Texas/50/12 に対する GMT は 122→200、sP は 93→100%を示したが、流行株 A/Osaka/49/14 に対しては GMT:20→27、sP:30→50%と抗体応答低。

#### (9) 広報啓発分科会(小笹、入江、福島、大藤)

・米国 ACIP 勧告「インフルエンザの予防と対策(2015/16 シーズン)」を翻訳済、年度内に出版予定。

### IV. 平成 28 年度の課題

- (1) インフルワクの有効性モニタリングを継続実施。PCR 結果と迅速診断結果を用いた場合の差異を検討。
- (2) 妊婦調査の結果を厚生労働省と大阪産婦人科医会宛てに最終報告。
- (3) ハイリスク集団におけるインフルワクの有効性、免疫原性、安全性データを更に蓄積。
- (4) ロタワクの有効性について、ロタウイルスの遺伝子型別の解析や接種後経過年数毎の検討を実施。

### V. 行政施策への貢献

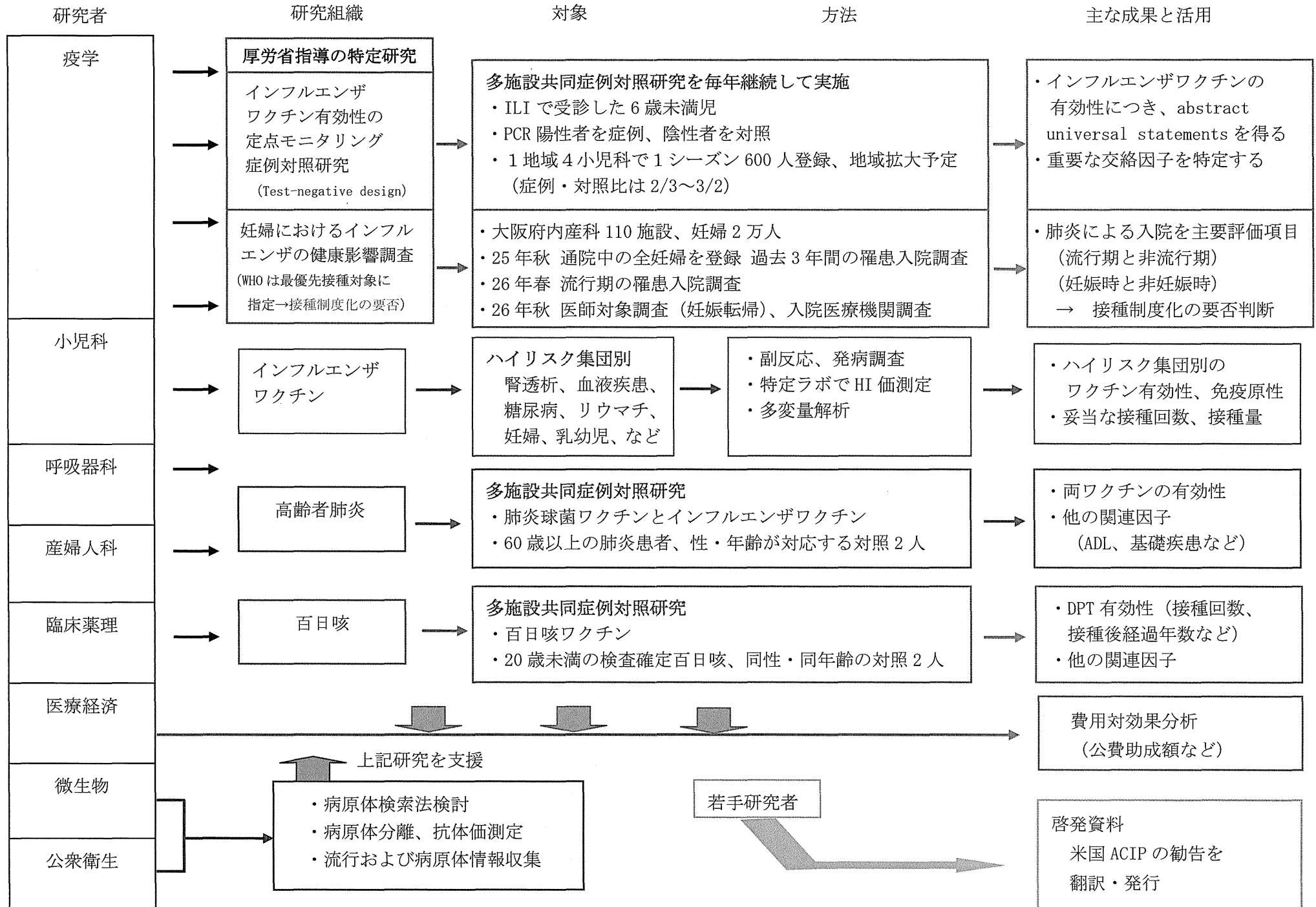
- (1) インフルエンザワクチン有効性に関する要約された普遍的見解を提示。
- (2) 妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について、要否判断の根拠を提示。
- (3) DPT の有効性、追加接種時の接種漏れの影響、更なる booster dose の必要性に関する根拠を提示。
- (4) RV1 と RV5 の有効性や関連因子を明らかにし、接種スケジュールや互換性に関する基礎資料を提示。

### VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 廣田良夫, 葛西健(監修), 小笹晃太郎, 入江伸, 福島若葉, 大藤さとこ(編集): 米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告 2014 年版「インフルエンザの予防と対策」. 日本公衆衛生協会.
- (2) Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y. Effectiveness of acellular pertussis vaccine in a routine immunization program: A multicenter, case-control study in Japan. *Vaccine*33: 1027-1032, 2015.
- (3) Hara M, Fukuoka M, Tashiro K, Ozaki I, Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Fukushima W, Hirota Y. Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infectious Diseases* 15(1):45, 2015. doi:10.1186/s12879-015-0777-3
- (4) Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashiro H, Mizokami T, Nogami H, Iwanaga T, Nakanishi Y, Suzuki K, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y and the Kyushu Task Force for CAP Risk in the Elderly. Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. *Geriatr Gerontol Int* 2015.doi: 10.1111/ggi.12456
- (5) Matsumoto H, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 50(8):876-886, 2015.
- (6) Hiroi S, Morikawa S, Nakata K, Maeda A, Kanno T, Irie S, Ohfuji S, Hirota Y, Kase T. Trivalent influenza vaccine-induced antibody response to circulating influenza a(H3N2) viruses in 2010/11 and 2011/12 seasons. *Hum Vaccin Immunother.* 11(2): 386-390, 2015.
- (7) Nakata K, Fujieda M, Miki H, Fukushima W, Ohfuji S, Maeda A, Kase T, Hirota Y. Detection of influenza vaccine effectiveness among nursery school children: Lesson from a season with cocirculating respiratory syncytial virus. *Hum Vaccin Immunother* 11(3): 545-552, 2015.
- (8) Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y, and the Pneumonia in Elderly People Study Group. Association between monovalent influenza A (H1N1) pdm09 vaccine and pneumonia among the elderly in the 2009-2010 season in Japan: A case-control study. *Hum Vaccin Immunother* 11(5):1088-1093, 2015.
- (9) Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, Saito T, Maeda K, Maeda A, Fukushima W, Fujimura H, Sakoda S, Hirota Y. Safety of a pandemic influenza vaccine and immune response in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med.* 54(10): 1199-1205, 2015.
- (10) Okada C, Fujieda M, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kaji M, Hirota Y. Reactogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: Pronounced reactions by previous successive vaccinations. *Vaccine.* 33(30):3586-3591, 2015.

Ⅶ. (2年間の研究成果)の概要図等

(新興政策2年目用)



## ●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	48(1973)年 4 月	・久留米大学 助手(医学部公衆衛生学教室)
	51(1976)年 3 月	・ネパール王国保健省へ長期出張(1978 年2月まで)
	53(1978)年 3 月	・筑波大学 講師(社会医学系)
	56(1981)年 7 月	・厚生省 公衆衛生局難病対策課、結核難病課、環境衛生局水道環境部計画課、生活衛生局企画課、各課長補佐
	62(1987)年 1 月	・九州大学 助教授(医学部公衆衛生学講座)
平成	11(1999)年 7 月	・大阪市立大学 教授(医学部公衆衛生学講座)
	26(2014)年 4 月	・医療法人相生会臨床疫学研究センター センター長(現在に至る)
	27(2015)年 9 月	・保健医療経営大学 学長(現在に至る)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

山口誠也(筑波大学名誉教授)、広畑富雄(九州大学名誉教授)、加地正郎(久留米大学名誉教授)

### ・主な研究課題

- ・呼吸器感染症、特にインフルエンザの疫学
- ・難病の疫学
- ・ウイルス肝炎及び肝がんの疫学、骨関節疾患の疫学

### ・これまでの研究実績

- \* Ohfujii S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y. Effectiveness of acellular pertussis vaccine in a routine immunization program: A multicenter, case-control study in Japan. *Vaccine*33: 1027-1032, 2015.
- \* Hara M, Fukuoka M, Tashiro K, Ozaki I, Ohfujii S, Okada K, Nakano T, Fukushima W, Hirota Y. Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infectious Diseases* 15(1):45, 2015. doi:10.1186/s12879-015-0777-3
- \* Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashiro H, Mizokami T, Nogami H, Iwanaga T, Nakanishi Y, Suzuki K, Ohfujii S, Fukushima W, Hirota Y and the Kyushu Task Force for CAP Risk in the Elderly. Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. *Geriatr Gerontol Int* 2015.doi: 10.1111/ggi.12456
- \* Matsumoto H, Ohfujii S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 50(8):876-886, 2015.
- \* Hiroi S, Morikawa S, Nakata K, Maeda A, Kanno T, Irie S, Ohfujii S, Hirota Y, Kase T. Trivalent influenza vaccine-induced antibody response to circulating influenza A(H3N2) viruses in 2010/11 and 2011/12 seasons. *Hum Vaccin Immunother.* 11(2): 386-390, 2015.
- \* Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth. *Nutrition Research* 35: 309-316, 2015.



- \* Nakata K, Fujieda M, Miki H, Fukushima W, Ohfuji S, Maeda A, Kase T, Hirota Y. *Detection of influenza vaccine effectiveness among nursery school children: Lesson from a season with cocirculating respiratory syncytial virus. Hum Vaccin Immunother 11(3): 545–552, 2015.*
- \* Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y, and the Pneumonia in Elderly People Study Group. *Association between monovalent influenza A (H1N1) pdm09 vaccine and pneumonia among the elderly in the 2009–2010 season in Japan: A case-control study. Hum Vaccin Immunother 11(5):1088–1093, 2015.*
- \* Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, Saito T, Maeda K, Maeda A, Fukushima W, Fujimura H, Sakoda S, Hirota Y. *Safety of a pandemic influenza vaccine and immune response in patients with Duchenne muscular dystrophy. Intern Med. 54(10): 1199–1205, 2015.*
- \* Okada C, Fujieda M, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kaji M, Hirota Y. *Reactogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: Pronounced reactions by previous successive vaccinations. Vaccine. 33(30):3586–3591, 2015.*
- \* Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Feeding practices in early life and later intake of fruit and vegetables among Japanese toddlers: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Public Health Nutr.* 2015 Jun 3:1–8. [Epub ahead of print]
- \* Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y, Temporal trends in characteristics of newly diagnosed nontraumatic osteonecrosis of the femoral head from 1997 to 2011: A hospital-based sentinel monitoring system in Japan. *J Epidemiol*25(6): 437–444, 2015.
- \* Saida T, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Matsunaga I, Hirota Y. Effect modification of body mass index and body fat percentage on fatty liver disease in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* 29:128–136. 2014.
- \* Okano K, Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Ohashi H, Yamaguchi K. Relationship of acetabular dysplasia in females with osteoarthritis of the hip to the distance between both anterior superior iliac spines. *Med Sci Monit*, 20: 116–122. 2014.
- \* Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. *Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adult with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis.*8(3): 223–233, 2014.
- \* 吉田英樹、廣田良夫: 感染症. 田中平三、徳留信寛、辻一郎、吉池信男(編). 社会・環境と健康. 改訂第 4 版. 南江堂. 東京. 2014.3.30.
- \* 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫. 炎症性腸疾患の疫学. *Medicina.* 51(6): 994–996. 2014.
- \* Egawa Y, Ohfuji S, Fukushima W, Yamazaki Y, Morioka T, Emoto M, Maeda K, Inaba M, Hirota Y. *Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: With special reference to age, body mass index and HbA1c. Hum Vaccin Immunother. 10(5): 1187–1194, 2014.*
- \* Hirota Y. Announcement for and Invitation to the 18th Annual Meeting of Japanese Society of Vaccinology (JSV). *Vaccine* 32: 5888, 2014.
- \* Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Matsunaga I, Ohfuji S, Kondo K, Inui M, Sayanagi Y, Hirota Y, Kawano E,

- Fukuhara H. Individualized and institutionalized residential place-based discrimination and self-rated health: a cross-sectional study of the working-age general population in Osaka city, Japan. *BMC Public Health*14:449 (13 May 2014), 14:449 doi:10.1186/1471-2458-14-449.
- \* 廣田良夫:感染症. 伊達ちぐさ、松村康弘(編著). 管理栄養士講座・公衆衛生学. 三訂. pp132-145. 建帛社. 東京. 2014.4.25.
  - \* 福島若葉、廣田良夫:インフルエンザワクチンの有効性. *Medical Science Digest* 40(10): 485-487, 2014.
  - \* Ide Y, Imamura Y, Ohfujii S, Fukushima W, Ide S, Tsutsumi C, Koga M, Maeda K, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with hematological malignancies. *Hum Vaccines Immunother* 10(8): 1-8, 2014.
  - \* Ohfujii S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, et al. (2014) Pre-Illness Isoflavone Consumption and Disease Risk of Ulcerative Colitis: A Multicenter Case-Control Study in Japan. *PLoS ONE* 9(10): e110270. doi:10.1371/journal.pone.0110270. (2014)
  - \* Mugitani A, Ito K, Irie S, Eto T, Ishibashi M, Ohfujii S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y. for the Fukuoka Pediatricians Group for Vaccine Efficacy. Immunogenicity of the trivalent inactivated influenza vaccine in young children less than 4 years of age, with a focus on age and baseline antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology* 21(9): 1253-1260, 2014.
  - \* Fukata N, Okazaki K, Omiya M, Matsushita M, Watanabe M, The Members of the Ministry of Health and Welfare of Japan's Inflammatory Bowel Diseases Study Group (the 7th author of the 70 research members). Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 49:1299-1306, 2014.
  - \* Yotani N, Ishiguro A, Sakai H, Ohfujii S, Fukushima W, Hirota Y. Factor-associated caregiver burden in medically complex patients with special health care needs. *Pediat Int* 56(5):742-747,2014.
  - \* Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y, and Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group. Modifying effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res* 66(7): 1048-1056, 2014. (32<sup>nd</sup> author of the study group in alphabetical order)
  - \* Ohfujii S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. *Liver Int* 34(5): 700-706, 2014.
  - \* 大藤さとこ、廣田良夫:【日常診療とワクチン】糖尿病患者とワクチン. *成人病と生活習慣病*. 44(12): 1436-1439. 2014.
  - \* Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary patterns in infancy and their associations with maternal socio-economic and lifestyle factors among 758 Japanese mother-child pairs: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Matern Child Nutr*. 10(2):213-225, 2014.
  - \* Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; for the Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study Group. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J* 95-B(3): 320-325, 2013.

- \* *Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. Influenza Other Respi Viruses. 7: 456-465, 2013.*
- \* Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Infant feeding practices and risk of dental caries in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatric Dentistry* 35(3):267-271, 2013.
- \* **江藤隆、松原恵、永水美里、石橋元規、都留智巳、伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江伸、廣田良夫. 糖尿病患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性. 糖尿病. 56(4): 219-226, 2013.**
- \* Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, and Fukuoka Kinki Parkinson's disease study group. *MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. Drug Metab Pharmacokinet.* 28(2):138-143. 2013.
- \* Palacpac NMQ, Ntege E, Yeka A, Balikagala B, Suzukib N, Shirai H, Yagi M, Ito K, Fukushima W, Hirota Y, Nsereko C, Okada T, Kanoi BN, Tetsutani K, Arisue N, Itagaki S, Tougan T, Ishii KJ, Ueda S, Egwang T, Horii T. Phase 1b randomized trial and follow-up study in Uganda of the blood-stage malaria vaccine candidate BK-SE36. *PLoS ONE* 8(5): e64073. doi:10.1371/journal.pone.0064073 (May 28, 2013)
- \* Kondo K, Ohfuji S, Fukushima W, Takahashi S, Miura H, Takasugi S, Iwamoto Y, Hirota Y. Association between dietary habits and knee osteoarthritis in Japanese older adults: A cross-sectional study. *Orthop Muscul Syst* 2013;2:1, 2:120. doi:10.4172/2161-0533.1000120.  
(<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0533.1000120>)
- \* **廣田良夫:インフルエンザワクチンの有効性. 臨床と微生物 40(4):353-357, 2013.**
- \* 福島若葉、大藤さとこ、廣田良夫:臨床医のための疫学と統計学の基本. 日整会誌 87: 563-571, 2013.
- \* Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Socioeconomic status and risk of dental caries in Japanese preschool children: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Public Health Dentistr* 73:217-223, 2013.
- \* **原めぐみ、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫. ワクチン疫学研究の原理と方法:新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価. 日本衛生学雑誌. 68(3): 153-160,2013.**
- \* *Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai S, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. Liver International. 2013. DOI: 10.1111/liv.12295*
- \* Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase level in patients with chronic hepatitis C virus infection: A hospital-based cohort study. *PLOS ONE*, December 2013, Volume 8, Issue 12, e83382.
- \* **大藤さとこ、廣田良夫. インフルエンザワクチンの有効性. 小児内科. 45(11): 2005-2008. 2013.**
- \* **廣田良夫. インフルエンザワクチン無効論は克服できたか:疫学の視点から. 日小医会報. 46:16-18, 2013.**

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究

**ワクチンの有効性・安全性評価と  
VPD (vaccine preventable diseases) 対策への  
適用に関する分析疫学研究**  
(HI26・新興行政・指定・003)

研究代表者： 廣田良夫  
医療法人相生会 臨床疫学研究センター  
(保健医療経営大学)

国立感染症研究所 2016/01/21

**研究班 概要**

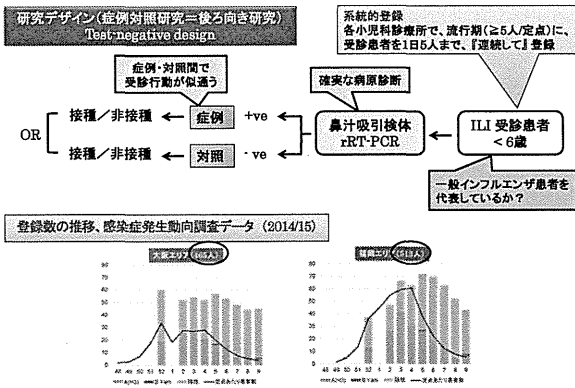
研究班構成： 172人  
研究代表者 1、研究分担者 17、研究協力者 120、共同研究者 34。  
疫学36、臨床93(小44、内44、産6)、微生物19、臨床薬理11、行政・他13

**研究内容**

- 厚労省指示による追加研究
- ① インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング
  - ② 妊婦におけるインフルエンザの健康影響
- ワクチンの有効性・免疫原性研究
- ④ インフルエンザワクチン
  - ⑤ 百日咳ワクチン
  - ⑥ 高齢者肺炎(肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン)
  - ⑦ 新規ワクチン(OPV/IPV 試験の追跡、ロタウイルスワクチン)
- 費用対効果、微生物検索・病原診断、広報啓発

リウマチ性疾患  
炎症性腸疾患  
悪性腫瘍

**インフルエンザワクチンの有効性モニタリング (1)**



**インフルエンザワクチンの有効性モニタリング (2)**

接種のオッズ比(95%信頼区間)と有効率

シーズン	全員	年齢		
		1	2-3	4-5
2013/14	0.49 0.34-0.62	0.29 0.09-0.91	0.50 0.23-1.09	0.68 0.25-1.85
	51%	71%	50%	32%
2014/15	0.62 0.39-0.98	0.23 0.05-0.96	0.45 0.16-1.23	0.95 0.32-2.80
	38%	77%	55%	5%

年齢があがるほど 既存抗体高 (非接種でもかかりにくい)

**妊婦におけるインフルエンザの健康影響**

WHO (2012)

Self-control Method  
入院時病名: インフルエンザ、肺炎、気管支炎、など

妊婦で入院リスク上昇  
日本は入院率が低い  
定期接種化の必要性?

本研究(12,838人、2010/11 - 2013/14)

接種率	流行期 の 入院数	Rate per 10,000 woman- months	RR M-H (95%CI)
45%			
非妊婦	17	1.08	1.0(ref.)
妊婦	9	9.54	4.30(1.96-9.41)

基礎疾患あり

流行期 の 入院数	Rate per 10,000 woman- months	RR M-H (95%CI)
3	1.26	1.0(ref.)
3	6.09	6.53(1.58-27.4)

先行研究(134,188人、1990~2002, Dodds L, et al. CMAJ 2007;176:463-8)

接種率	流行期 の 入院数	Rate per 10,000 woman- months	RR M-H (95%CI)
3%			
非妊婦	49	1.4	1.0(ref.)
妊婦 初期	22	2.4	1.7(1.0-2.8)
中期	30	3.0	2.1(1.3-3.3)
後期	76	7.4	5.1(3.6-7.0)

基礎疾患あり

流行期 の 入院数	Rate per 10,000 woman- months	RR M-H (95%CI)
23	5.7	1.0(ref.)
17	16.3	2.9(1.5-5.4)
22	19.4	3.4(1.9-6.0)
49	44.9	7.9(4.0-12.5)

**インフルエンザワクチン**

有効性

土浦市 4小学校 8シーズン、2,200-2,350人  
接種状況: 保護者質問票 罹患状況: インフル欠席届(迅速診断結果記載)

シーズン	06/07	07/08	08/09	10/11	11/12	12/13	13/14	14/15
A型	63% 25-71	68 69-79	40 8-61	33 1-56	-1 -56-30	46 20-91	19 -88-91	44 24-68
B型	7% 34-85	N/A	98 99-5	14 23-45	-7 -70-32	16 -50-82	94 19-95	N/A

非受診者を考慮していない、質問票で接種状況確認、迅速診断の限界

プラチナダブレット  
白金製剤+  
第3世代抗がん剤

**インフルエンザワクチン**

免疫原性

化学療法施行中の進行性肺がん患者(LC) 25; (比較群)慢性閉塞性肺疾患患者(COPD) 26

	A(H1N1) pdm		A/Ts (H3N2)		B/Mas (B)	
	LC	COPD	LC	COPD	LC	COPD
GMT	80	11	25	19	37	13
	81	105	123	112	173	54
MFR (S1/S0)	9.4	5	5.7	4.7	4.2	4.2
aR (S1/S0≧4) %	72	50	64	50	58	50
aF (S1≧1:40) %	84	81	84	95	65	92

百日咳 症例対照研究

20歳未満、新患症例 72人、友人対照 97人

DTaP (回)	OR (95% CI)	
	全症例	疫学診断
0	1.0	1.0
1-3	0.24 (0.02-2.93)	0.33 (0.02-4.40)
4	0.11 (0.01-0.99)	0.07 (0.01-0.82)
ステロイド投与歴あり	4.66 (1.06-20.6)	5.67 (1.16-27.9)
周囲に感染者あり	4.54 (1.55-13.2)	4.12 (1.23-13.8)

高齢者肺炎 症例対照研究

65歳以上、新患症例 232人、病院対照 433人

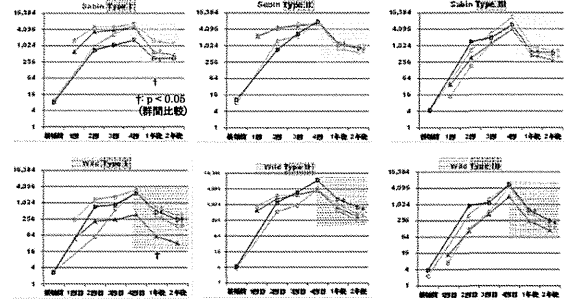
肺炎球菌ワクチン	インフルエンザワクチン	
	-	+
-	1 (Ref.)	0.73 (0.47-1.11)
+	0.82 (0.42-1.61)	0.57 (0.32-1.02)

併用接種の意義

新規ワクチン OPV/IPV/DPT-IPV 試験後の抗体持続(1)

A OPV DPT-IPV DPT-IPV DPT-IPV  
B OPV OPV OPV OPV  
C DPT-IPV DPT-IPV OPV OPV  
D OPV OPV DPT-IPV DPT-IPV

4回終了時(153)、1年後(120)、2年後(103)  
NAのGMT低下は、組み合わせに拘わらず  
Sabin株 1年後(急) > 2年後(緩)  
Wild株 1年後(急) ≠ 2年後(急)

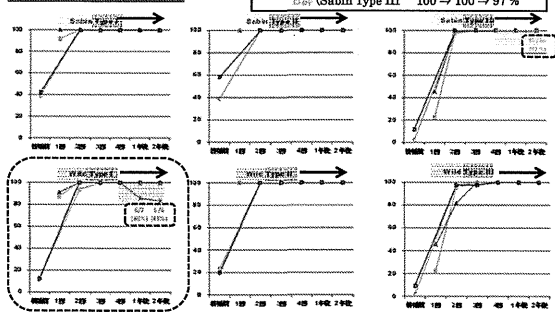


新規ワクチン OPV/IPV/DPT-IPV 試験後の抗体持続(2)

抗体保有率  
2年後も、ほぼ全員が防御レベル(≥1:8)の抗体維持

結果(Wild Type I) 100 → 86 → 88%

結果(Sabin Type III) 100 → 100 → 97%



新規ワクチン ロタウイルスワクチン

調査年	研究デザイン	有効率(%)
2012/13	Case-Population Study Case: 79 (2-21Mo), Population: 2,313	73
2013/14	Case-Hospital control Study (2-23Mo) Case: 67, Hospital control: 515	88 (9-98)
2013/14	Case-Test negative control Study (2-23Mo) Case: 67, Test negative control: 247	85 (39-98)
2014/15	Case-Test negative control Study (2-35Mo) Case: 423, Test negative control: 654	RV5: 83 RV1: 84

＜2歳

＜3歳

おわりに

- > 2014-2015: 欧文原著論文: 19編
- > 2014年: 第18回日本ワクチン学会、シンポジウム『Vaccine Epidemiology』
- > 定期接種化が間近?  
⇒ B型肝炎ワクチン(ヒムゲン/ヘパトックス)の互換性試験 進行中
- > 分析疫学の立場からワクチン研究を行う研究者の視野を拡大
- > 多分野の研究者のネットワークを確立維持  
⇒ 緊急な研究要請への対応を可能とする

## 平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題：新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業の総合的推進に関する研究

課題番号：H26-新興行政-指定-004

予定期間：H26 年度から H28 年度まで

研究代表者：山内 和志

所属研究機関・所属部局：国立感染症研究所

職名：企画調整主幹

交付額(含む間接経費):1 年目 3,000,000 円 2 年目 7,400,000 円 合計 10,400,000 円

### I. 研究の背景・意義

本研究では、新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業で実施する研究課題についての研究企画とその支援を行うことにより、当研究事業の適切かつ円滑な総合的推進を図るものである。

- (1) 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業についての適切な企画及び評価を行い、事業の効果的実施が可能となるようにする。
- (2) 同研究事業について、課題相互の重複を少なくすること等により、研究の効率的な実施が可能となるようにする。
- (3) PO(Program Officer：以下、PO と略す。)等の研究班会議への出席により、研究者へのアドバイスをを行い、研究者への支援を行う。

### II. 研究の目的

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業において実施する研究課題の評価及び企画の実施、研究成果や感染症に関する情報の活用、研究推進の支援方法、評価方法の検討・改善について研究することで、当研究事業のより円滑かつ適切な実施と総合的推進に資することを目的とする。また、その研究成果を新興・再興感染症対策等の行政・国民ニーズに即した感染症関連研究の一層の推進に役立てることで、新興・再興感染症等の脅威から国民の健康や生活を守ることにつながると期待される。

本研究では具体的に、各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行い、感染症研究等の専門家（評価委員）による適切な研究課題の評価を支援するほか、下記を実施する。

#### (1) 適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施

- ・新規公募課題応募者に対しヒアリングを開催
- ・研究成果発表会の開催
- ・評価支援システムの運用

#### (2) 研究者への支援

- ・研究班会議等への参加（評価委員の助言を各研究班が適切に取り入れ、研究の推進に役立てられるよう進捗管理・アドバイス・調整）
- ・評価委員・PO の助言等に基づく研究デザインの整理
- ・PO との情報共有を促進するための会議などの開催、活動支援システムの運用

### Ⅲ. 2年間の研究成果

#### ・研究代表者(山内 和志)

##### (1) 「研究評価支援システム」を用いた各評価委員への評価依頼

評価委員からのコメントに基づき、本年度も、これまで開発・運用してきたシステムを積極的に活用し、評価業務の効率化・適正化を推進するとともに、研究事業を円滑かつ効率的に進める上での基盤づくりを図った。また、システムについて評価入力、集計業務、データ保存等の機能追加を行う等改善を行った。更に、セキュリティ強化のため、より安定性及び安全性の高いサーバへの移行等を行った。

##### (2) 「班会議情報共有システム」の施行

平成26年度より実施した、POと厚生労働担当者とともに班会議の情報を共有するための、インターネットを利用した「班会議情報共有システム」を積極的に活用し、当事務局で得た班会議開催情報をこのシステムから、PO、厚生労働担当者に発信することにより三者間の情報共有、情報交換が効率化され、各班会議により迅速に対応できるようになった。セキュリティ強化のため、より安定性及び安全性の高いサーバへの移行等を行った。

##### (3) ヒアリング、研究成果発表会の開催

事前評価委員会開催前に、来年度新規応募課題に対して「ヒアリング」(プレゼンテーション+質疑応答)を実施し、事前評価委員が公募課題の内容をより深く理解することを支援する(平成28年2月25日)。

同様に、中間・事後評価委員会開催前に、「研究成果発表会」を開催し、中間・事後評価委員、POが研究内容をより深く理解することを支援する(平成28年1月21日)。

##### (4) 「研究成果概要」のとりまとめ

中間・事後評価委員会開催前に、各研究班に対し「研究成果概要」の提出を依頼し、中間・事後評価委員へ送付し、中間・事後評価委員が研究内容を事前に理解を深められるよう支援し、一次評価の効率的な実施に貢献した。また、中間・事後評価委員会終了後、「研究成果概要」をとりまとめ関係各所へ公表する予定としている(平成27年度内)。

##### (5) 班会議への専門家の参加(研究班へのアドバイス、評価委員への報告)

オブザーバーとしてPOが班会議に出席し、各班の研究内容に関して情報収集を行うと共に、研究班へのアドバイスも行い、班会議出席後にPOが作成した報告書を取りまとめた上で、評価委員へ参考資料として提供することで、評価委員による適切な評価を支援し、研究事業の質の担保や、研究の円滑な実施に貢献した。また、PO会議を開催し、各研究班の進捗状況の把握や支援に関する情報共有について、「班会議情報共有システム」の検証ならびに、今後の研究推進の支援方法の改善や研究成果の活用について検討を行った。POは日本医療研究開発機構(AMED)のPOを兼務していることから、感染症に関する研究開発との連携についても意見交換を行った。

(6) 感染症政策研究の企画や効果的かつ総合的な推進のため、ASEAN+3 FETN(Field Epidemiology Training Network)会議(ベトナム)や、GHSAG-LN(Global Health Security Action Group-Laboratory Network)会議

(英国)等の国内外の会議へ参加し、国際的な新興・再興感染症関連施策や関連する研究に関する情報収集を行った。

(7)「知の市場」などを利用し、関連する研究班の活動に係るアウトリーチ活動を行うことで、新興・再興感染症に対する研究等に関して国民および社会の理解増進を図った。

#### ・研究分担者(片山 和彦)

我が国はセービン株由来不活化ポリオワクチンを導入した世界初の国であり、高品質な国内参照品を有する。野生株由来ソークワクチンは国際標準品によってD抗原量単位が定められているが、セービンワクチンのD抗原量単位は統一されていない。本研究では、WHOおよびNIBSC主導のもとセービンワクチンの免疫原性試験、D抗原量試験等の実施を含む国際協力研究を実施し、セービンワクチンの国際標準品制定を目指す。NIBSCより11月下旬に発送されたセービンIPV標準品候補を受領した。今年度中に、D抗原定量試験を行い、得られた試験結果をNIBSCに報告する予定。

ラット免疫原性試験に使用していた日本SLCのWistarラット(Slc:Wistar)は、F344ラットの近縁であり、真のWistarラットとは異なる。標準品制定の共同作業の際、ラットを用いた免疫原性試験との相関関係を調べる必要があるが、真のWisterで統一されている海外のデータと我が国のデータを比較検討する際、ラットの遺伝的形質の違いが、結果に著しい差異を生む可能性がある。そこで、本研究では、数種の系統のラットを用いて、免疫原性試験の比較検討を行った。使用するラットにより免疫応答の程度が異なることから、各グループ間での成績を比較する際は注意が必要であることが明らかになった。

#### **IV. 平成28年度の課題**

##### (1) 研究評価業務の改善

研究の企画・評価をより適切に実施し、研究者や、評価委員等の、研究事業事務の負担を軽減するため、研究評価業務の一層の改善が望まれる。

##### (2) 評価支援システム・班会議情報共有システムの改善

平成27年度は評価入力、集計業務、データ保存等の機能追加を行い、システムの強化及び改善を行った。今後もさらに、円滑な運用ができるよう改善を加えていく必要があると考えられることから、今年度の班会議・評価委員会の終了後、POならびに評価委員に対してアンケートを実施し、意見を取り入れた有効的な改善を行う。

##### (3) 一層の研究支援

研究者への支援について、感染症を巡る国内外の状況を踏まえ、着実な政策面への貢献を着実に支援していくことが望ましい。

#### **V. 行政施策への貢献**

(1) 政策推進研究事業の企画と評価について円滑な実施への貢献。

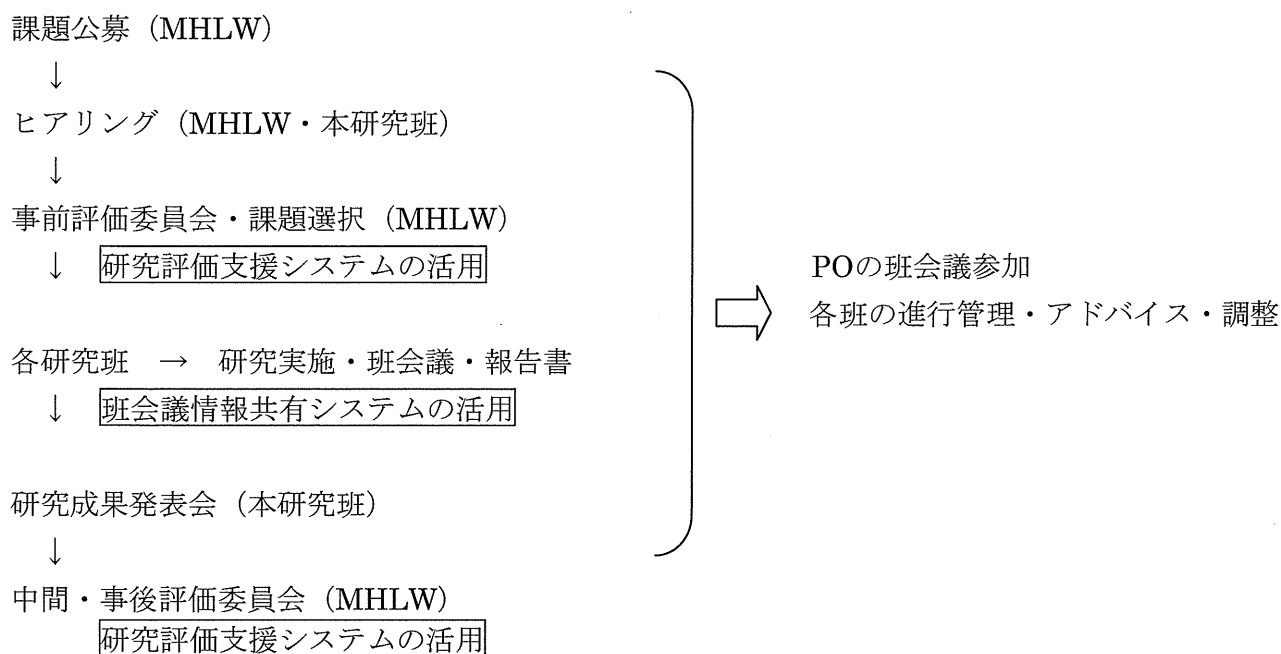
(2) 研究成果を厚生労働省へ適宜情報提供し、行政施策へ反映。

#### **VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

特になし。



## VII. (2年間の研究成果)の概要図等



### ●研究代表者の研究歴等

#### ・過去に所属した研究機関の履歴

- 平成 11 年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 (内科学)  
平成 16 年 ハーバード大学公衆衛生学校 MPH  
平成 17 年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 (医療管理学)

#### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

#### ・主な研究課題

公衆衛生学、内科学、医療管理学

#### ・これまでの研究実績

(原著論文)

1. Kinoshita H, Terazawa K, Aoki Y, Hitosugi M, Yamanouchi H, Oikawa E, Yamauchi K, Yoshida K. More descriptive sub-coding for the source or place of carbon monoxide poisoning would be required for the revision of ICD-11. Leg Med (Tokyo). 2009 Nov;11(6):312.
2. Yamauchi K, Funada T, Shimizu H, Kawahara K. What factors are affecting physician payment by acute care hospitals in rural Japan? J Med Dent Sci. 2007 Mar;54(1):57-63.
3. SHINBO I, FUSHIMI K, KASAHARA M, YAMAUCHI K, SASAKI S, AND MARUMO F. Functional analysis of aquaporin-2 mutants associated with nephrogenic diabetes insipidus by yeast expression. Am J Physiol. 1999 Nov;277(5 Pt 2):F734-41.

4. KAWASAKI M, FUKUMA T, YAMAUCHI K, SAKAMOTO H, MARUMO F, AND SASAKI S. Identification of an acid-activated Cl(-) channel from human skeletal muscles. *Am J Physiol.* 1999 Nov;277(5 Pt 1):C948-54.
5. YAMAUCHI K, FUSHIMI K, YAMASHITA Y, SHINBO I, SASAKI S, and MARUMO F. Effects of missense mutations on rat aquaporin-2 in LLC-PK1 porcine kidney cells. *Kidney Int.* 1999 Jul;56(1):164-71.
6. Ishibashi K, Yamauchi K, Kageyama Y, Saito-Ohara F, Ikeuchi T, Marumo F, Sasaki S. Molecular characterization of human Aquaporin-7 gene and its chromosomal mapping. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Jul 30;1399(1):62-6.
7. ナトリウム代謝異常 下垂体腫瘍摘出後 20 年後に SIADH を発症した 1 症例 *臨床体液* 1996 May; 23(1): 31-35
8. 小腸粘膜下腫瘍によるイレウスで急性腎不全に至った一症例 *臨床体液* 1995 Sept; 22(1): 27-29
9. 山内和志, 辻野元祥, 今井泰平, 七里真義, 太田一樹, 岩科将虎, 平田結喜緒, 丸茂文昭「左副腎褐色細胞腫を摘出後も発作性高血圧が持続し、後に多発性内分泌腺腫症 2 A 型と判明した一例」 *血圧* 1995; 2(1): 95-98

(総説)

1. 国際動向 (特集 国際生活機能分類(ICF)の現況と問題点) 東京: 医学書院, 総合リハビリテーション, 37(3) 2009.3, 193-195
2. 遺伝子診断 遺伝子クローニングとその応用 東京: 東京医学社, 腎と透析 43 巻, 1997.11, 810-812

## 平成 27 年度 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究『成果概要』

研究課題: 国内における豚インフルエンザ流行動態の解明

課題番号 : H26-新興-若手-001

予定期間 : H26 年度から H28 年度まで

研究代表者 : 小澤 真

所属研究機関・所属部局: 鹿児島大学・共同獣医学部

職名 : 准教授

交付額(含む間接経費):1 年目 3,120,000 円 2 年目 2,496,000 円 合計 5,616,000 円

### I. 研究の背景・意義

- (1) 豚由来のインフルエンザウイルスは、パンデミックを引き起こす可能性があるため、その流行動態を注意深く監視する必要がある。
- (2) 特殊な産業構造などの理由により、国内養豚の血清や鼻腔スワブ検体にアクセスするのは難しく、国内における豚インフルエンザの流行動態はほとんど把握されていない。

### II. 研究の目的

- (1) 国内における豚インフルエンザの流行動態を解明することを目的とする。

### 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(1)には厚生労働省より通知された「研究課題の評価結果について」の「評価委員会からのコメント」に関して対応した内容について記載してください。

・研究代表者

#### (1) 抗体調査

- ① 【中和試験の改良】 レポーター遺伝子と共に、近年国内で分離された 4 種類の豚インフルエンザウイルス株(H1 亜型ならびに H3 亜型)の HA 遺伝子を発現する組換えインフルエンザウイルスをそれぞれ作出した。この組換えウイルスを用いて、従来法よりも感度の高い改良型中和試験を確立した。
- ② 【血清検体の収集ならびに中和抗体価の測定】 全国 15 道県の 99 農場から集めた約 1,000 頭分の母豚血清を用いて、改良型中和試験により抗インフルエンザウイルス中和抗体価を測定した。H1 亜型ウイルスに関しては、2009 年のパンデミックウイルスに近縁なウイルスが全国の養豚の間で広く流行していることが示唆された。また H3 亜型ウイルスに関しては、中部地方と南九州地方で、それぞれ特有なウイルス株が流行している可能性が示唆された。特に中部地方においては、これまで国内での分離報告がない北米タイプの H3 亜型ウイルスが流行している恐れがある。当該ウイルスは、2011 年から 2012 年にかけてアメリカで散発的なヒト感染事例が報告された A/H3N2v ウイルスと近縁なため、日本においても新たな公衆衛生上のリスクとなることが懸念される。

## (2) ウイルス分離

- ① 【分離法の最適化】 ブタ由来の細胞株 4 種類と発育鶏卵の豚インフルエンザウイルスに対する感受性を比較し、発育鶏卵が最も感受性が高いことがわかった。さらに7株の豚由来培養細胞株を新たに入手し、各細胞の豚インフルエンザウイルスに対する感受性の検討を進めている。また、インフルエンザウイルス研究で汎用されるイヌ腎臓由来 MDCK 細胞にインフルエンザウイルスの NS1タンパク質(細胞内における自然免疫応答に対して抑制的に働く)を強制発現させ、豚インフルエンザウイルスの分離効率に与える影響を検証している。
- ② 【豚インフルエンザウイルスの分離】 発育鶏卵を用いて、九州の養豚から得られた気管組織乳剤より、1株の A 型インフルエンザウイルスを分離した。また、血清学的試験により北米タイプ H3 亜型ウイルスの流行が示唆された中部地方を中心に、養豚鼻腔スワブからのウイルス分離を進めている。

## (3) ウイルス性状解析

- ① 【遺伝子配列の解析】 上記分離株の HA 遺伝子ならびに NA 遺伝子を解析し、H1N1 亜型で、2009 パンデミックウイルスの子孫であることを明らかにした。

## IV. 平成 28 年度の課題

- (1) これまで処理した検体数の少ない地方を中心に、母豚血清の中和抗体価の測定を進める。
- (2) 新たな豚由来細胞株ならびに NS1 タンパク質発現 MDCK 細胞株の、豚インフルエンザウイルスに対する感受性を検討する。また、中部地方の養豚を中心に鼻腔スワブの採材を進め、北米タイプ H3 亜型ウイルスの分離を試みる。
- (3) 内部遺伝子の解析も含めて、分離した豚インフルエンザウイルス株の性状解析を進め、ヒトへの感染リスクの評価する。

## V. 行政施策への貢献

- (1) 豚インフルエンザウイルス流行株の人への感染リスクや既存のワクチン株との抗原交差性、抗ウイルス薬への感受性など、新型インフルエンザ対策を進める上で、有用な知見を提供できる。

## VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Ozawa M, Matsuu A, Yonezawa K, Igarashi M, Okuya K, Kawabata T, Ito K, Tsukiyama-Kohara K, Taneno A, Deguchi E. Efficient isolation of Swine influenza viruses by age-targeted specimen collection. J Clin Microbiol 53, 1331-1338 (2015)