

Strep-SPs ELISA と中和試験の比較

Cut off 値: 敏感度、特異度が最小となるP/N比を使用

野鼠	Strep-SPs ELISA		計	敏感度 96.8%	特異度 97.7%
	+	-			
中和試験	30	1	31		
	-	1	42		

ヒト	Strep-SPs ELISA		計	敏感度 92.9%	特異度 91.3%
	+	-			
中和試験	78	6	84		
	-	2	26		

野鼠、ヒト血清両方で、高い敏感度、特異度を示した

「ハンタウイルス感染症の疫学と診断法開発」 研究分担者 有川二郎

ハンタウイルスNタンパク質を用いたイムクロマト法による抗ハンタウイルス抗体迅速検出法の開発

ハンタウイルス感染症

呼吸器感染

持続感染

睡眠、咬傷

糞尿、飛沫感染

不顕性感染

腎症候性出血熱(HFRS)

重症候性出血熱(HFRS)

腎機能障害

出血

死亡率<10%

ハンタウイルス肺症候群(HPS)

肺浮腫、水腫

呼吸困難

ショック

死亡率>40%

ハンタウイルスの世界分布

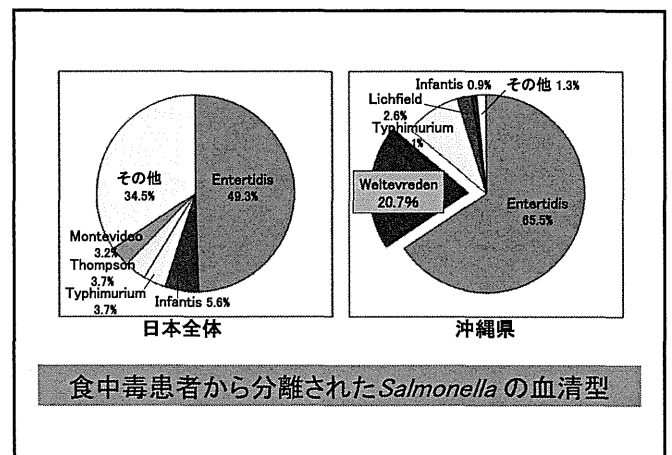
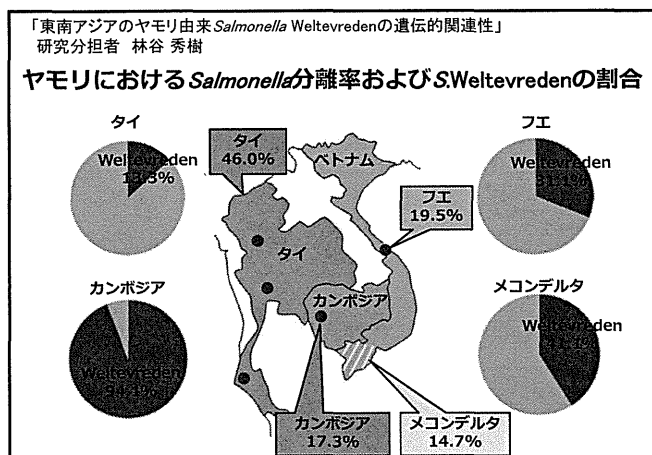
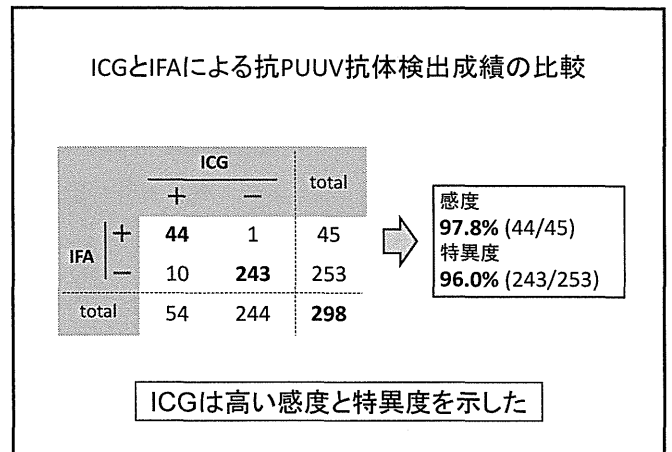
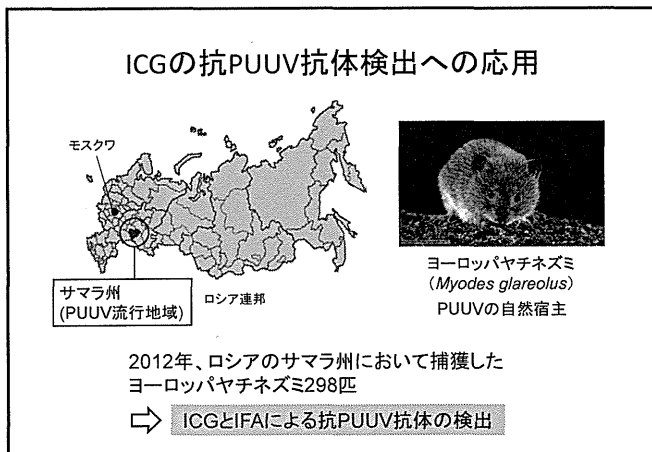
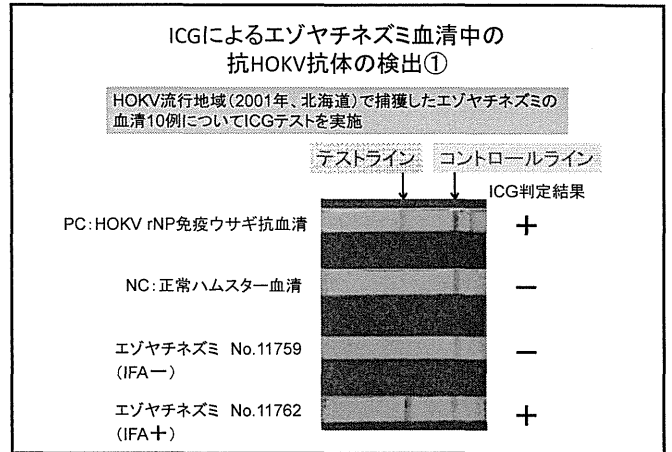
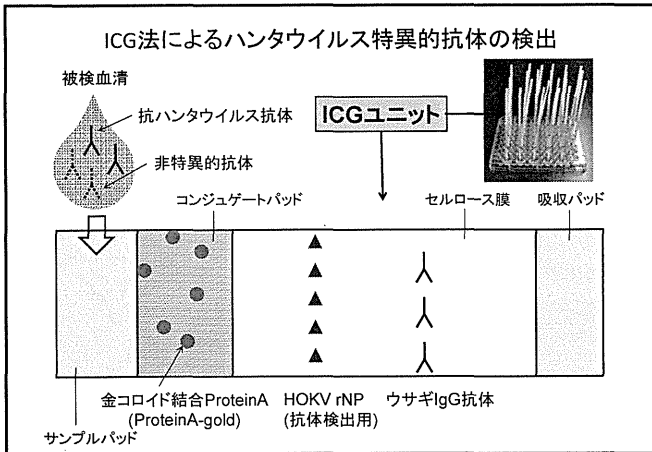
Strain	Region
HFRS	Asia, Europe, Africa
NE	Asia
HPS	North America, South America
ANDV	North America

げっ歯類におけるハンタウイルスの疫学調査

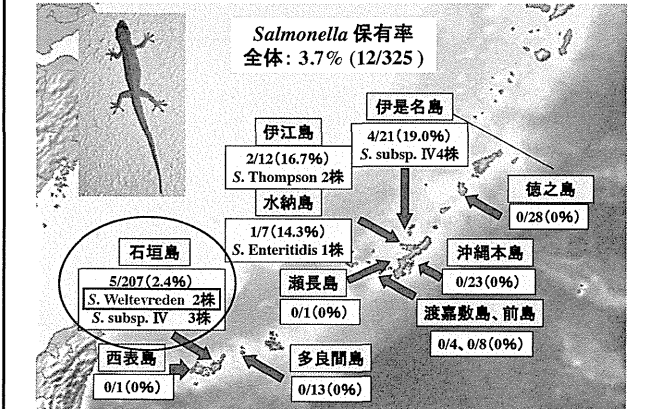
ELISA、IFAによる血清中の抗ハンタウイルス抗体の検出

診断法	所要時間	特徴
ELISA	4 時間	測定機器が必要
IFA	2 時間	
イムクロマトグラフィー (ICG)	15 分	実験室の設備が不要 野外調査でも使用可能

ICGはELISAおよびIFAの代替法として利用可能な迅速、簡便な診断法



南西諸島の野生ヤモリ類におけるSalmonella保有状況



その他の研究成果

「マダニ類からのウイルス由来遺伝子の検出」 研究分担者 早坂大輔
国内のマダニから新規にブニヤウイルス科のナイロウイルス属に属するTofla virusの分離 → 本ウイルスの性状解析を行った。

「バルトネラ感染症の疫学」 研究分担者 丸山総一
日本のユビナガコウモリについてバルトネラ感染症の疫学調査を実施 → 新規のBartonella属菌を分離

「ブルセラ症の診断法の開発」 研究分担者 今岡浩一
日本に輸入されたカエル類からBrucella属菌を分離 → 本菌の性状解析と抗Brucella抗体検出用の組換え抗原を作出した。

結論

- 様々な人獣共通感染症について疫学調査が行われ、国内外での流行様式が明らかになった。
- 人獣共通感染症の新規診断法が開発された。
- 人獣共通感染症の簡便な診断法を国内の検査機関に導入することが可能になった。

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:成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究

課題番号 :H25-新興-指定-001

予定期間 :H25年度からH27年度まで

研究代表者 :大石 和徳

所属研究機関・所属部局:国立感染症研究所、感染症疫学センター

職名 :センター長

交付額(含む間接経費):1年目 29,700,000円 2年目 14,850,000円 3年目 11,880,000円 合計
円

I. 研究の背景・意義

平成25年4月に、小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)、Hibワクチンが定期接種となり、さらに平成26年10月からは65歳以上の成人に対して23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)の定期接種化が開始された。このため、平成25年4月から侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)および侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)が5類感染症全数把握疾患となった。また、平成26年6月から13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が65歳以上の成人に対して適応追加された。このため、成人におけるIPD及びIHDの罹患率、病態、原因菌の血清型分布を決定することは意義がある。

II. 研究の目的

本研究の目的は、わが国の成人IPD、IHDサーベイランス体制を構築し、原因菌の血清型の動向を把握することにある。本研究により、PPSV23の定期接種化による成人IPDに対する予防効果が明らかになることが期待される。

III. 3年間の研究成果

(1) 研究代表者:大石和徳:成人IPDの臨床像

- 平成27年3月までに10道県において成人IPD登録症例数は303例を登録、回収できた菌株は291株、調査票が回収できたのは299例、菌株と調査票がそろった症例は291例であった。291例の年齢平均値は69歳、男性が184例(63%)であった(詳細は3年間の研究成果に記載)。

(2) 研究分担者(常 彬):肺炎球菌株の血清型決定

- 303例の登録成人IPD症例から291株を収集した。血清型3(17%)、19A(13%)、22F(10%)の順であった(詳細は3年間の研究成果に記載)。

(3) 研究分担者(砂川富正、大日康史)、研究協力者(牧野友彦、高橋琢理):感染症発生動向調査の解析

- 感染症発生動向のNESIDデータより、IPD及びIHDの罹患率を決定した。2013/14、2014/15シーズンにNESIDに報告された成人のIPDは1280件、1759件であり、全国の人口10万対罹患率は1.15、1.64であった。2013/14、2014/15シーズンに報告された成人IHDは135件、199件であり、その罹患率は0.12、0.19であった。

(4) 研究分担者(村上光一)

- 30症例の成人IHD患者由来株が収集された、すべてが無莢膜株(Non-typable H. influenzae: NTHi)であった。患者年齢平均は71歳、男性14、女性16。病型は、菌血症のみ10例、菌血症を伴う肺炎16例などであった。

(5) 研究分担者(木村博一) 二次性肺炎球菌性肺炎に関する検討、地研の連携強化

- 市中肺炎入院患者(76例)において、検出された病原体は肺炎球菌(11例,14.5%)が最も多かったが、RSウイルス、ライノウイルスおよびヒトメタニューモウイルスも一定の割合(8例,11%)で検出された。

(6) 研究分担者(金城雄樹) 肺炎球菌分離株のPspA cladeの分布

- 成人 IPD 症例から分離した 275 株の肺炎球菌を用いて、PspA の clade 解析を行った。clade 1 が 138 株(50.2%)、clade 2 が 23 株(8.4%)、clade 3 が 56 株(20.4%)、clade 4 が 49 株(17.8%)、clade 5 が 8 株(2.9%)であった。
- (7) 研究分担者(高橋弘毅) 北海道における調査研究
- 研究期間中に IPD 55 症例と IHD 6 (すべて NTHi) を集積した。道内の IPD で多い血清型は、3、19F、19A であり、PCV13、PPSV23 のワクチン含有率はそれぞれ 45.9%、64.9%であった。
- (8) 研究分担者(青柳哲史、大島謙吾) 宮城県における調査研究
- 2013 年 10 月より 2015 年 11 月 30 日までの期間に、宮城県においては 94 件の IPD が届け出られた。内訳は IPD87 例、IHD7 例であった。肺炎球菌は 43 株、インフルエンザ菌は 3 株(すべてが NTHi)を収集した。
- (9)研究分担者(武田博明) 山形県における調査研究
- 肺炎球菌 28 例、インフルエンザ菌 1 例の合計 29 例が収集された。血清型は 3 型 6 例、10A 型 5 例などであった。PCV13 及び PPSV23 のカバー率は 66.7%、75%であった。IHD は 1 症例で、菌は NTHi であった。
- (10)研究分担者(田邊嘉也) 新潟県における調査研究
- 平成 25 年度 29 例、平成 26 年度 50 例、平成 27 年度 16 例の成人 IPD の報告(総数 95 例)があった。うち敗血症をとともなう肺炎が最も多く 44 例(45.8%)であった。IHD については平成 26 年 2 例、平成 27 年 2 例であった。
- (11) 研究分担者(丸山貴也) 三重県における調査研究
- 研究期間中に三重県の IHD は 4 例、IPD は 49 例であった。IPD の特徴は平均年齢 70.1 歳、男性の頻度が 69.4%と高く、莢膜型は 3(22.4%)、22F(12.2%)、15A(8.2%)、19A(8.2%)、23F(8.3%)であった。
- (12) 研究分担者(笠原 敬) 奈良県における調査研究
- 研究期間中に 27 例の侵襲性肺炎球菌感染症例が発生し、全例から肺炎球菌を回収し、解析した。血清型分布は PCV13 のカバー率は 55.6%で PPSV23 のカバー率は 70.4%であった。
- (13) 研究分担者(横山彰仁) 高知県における調査研究
- 成人 IPD は 14 例(菌株回収 9 例)であった。病型は肺炎+菌血症が 56%、敗血症+菌血症が 22%、髄膜炎が 22%であった。一方、成人 IHD は 3 例、全例敗血症+菌血症で菌は全例 NTHi であった。
- (14) 研究分担者(渡邊 浩) 福岡県における調査研究
- 肺炎球菌 55 株(血液由来 52 株、髄液由来 2 株、関節液由来 1 株)およびインフルエンザ菌 4 株が収集された。血清型は 19A(8 株)、10A(7 株)、3(5 株)であり、PCV13、PPSV23 のカバー率はそれぞれ 47.3%、63.6%であった。
- (15) 研究分担者(西 順一郎)鹿児島における調査研究
- 成人 IPD は、髄膜炎 11 例、菌血症+肺炎 16 例、菌血症 4 例の計 31 例であり、当県の小児 IPD と同様の血清型置換がみられた。IHD は、髄膜炎 1 例、菌血症 4 例(うち肺炎 3 例)の 5 例で、すべて NTHi によるものだった。
- (16) 研究分担者(藤田次郎) 沖縄県における調査研究
- 琉球大学医学部附属病院、沖縄県立中部病院の 2 病院において、IPD、IHD のサーベイランスを実施した。
- (17) 研究分担者(山崎一美) 長崎県、上五島町住民コホートにおける調査研究
- 全登録肺炎症例は 335 例で、うち肺炎球菌性肺炎は 67 例(20.0%)であった。平均年齢 82.9 才で、血清型は 3 型 5 例(31.2%)、6A 型 2 例(12.5%)、11A/E 型 3 例(18.8%)などであった。肺炎球菌性肺炎の年齢階級別罹患率は 65-74 才:1.2 人/千人・年、75-84 才:3.2 人/千人・年、85 才以上:15.7 人/千人・年であった。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1)感染症法に基づく 10 道県での成人 IPD/ IHD 調査において、自治体によって症例登録体制が異なることから、IPD 全体の血清型別の罹患率を算出できなかった。県全域からの症例登録と原因菌の収集が課題である。

(2)平成 26 年 10 月から 65 歳以上の高齢者に対して PPSV23 が定期接種(B 類)として導入されたことから、PPSV23 の臨床効果についての評価が必要となる。

V. 行政施策への貢献

(1) わが国の 10 道県における成人 IPD/ IHD の患者及び病原体のサーベイランスから、小児肺炎球菌ワクチン定期接種導入後の成人 IPD における血清型置換の実態を明らかにし、65 歳以上の成人に対する PCV13 の定期接種導入の重要な判断材料を提供した(13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(成人用)ファクトシート)。

(2) 上五島住民コホートから、人口ベースの肺炎球菌性肺炎の罹患率が提示できた。

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)

● 発表論文

大石和徳、菅 秀. 今日の肺炎球菌感染症. 日本内科学会雑誌 104 巻 (11) 2301-2306, 2015

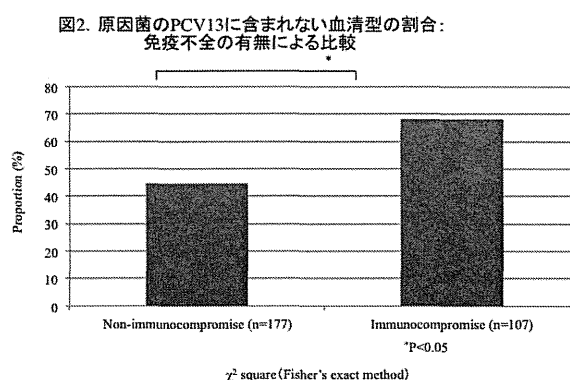
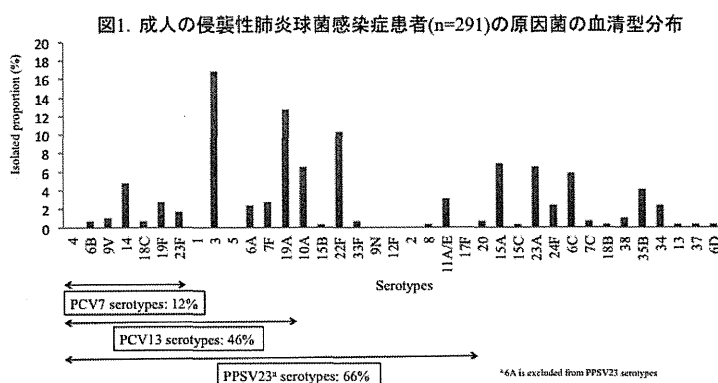
- 2015 年 7 月 28 日 第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会資料

13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(成人用)ファクトシート(平成 27 年 7 月 28 日)

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000093331.pdf>

VII. (3 年間の研究成果)の概要図等

- 成人 IPD 由来の菌株の PCV13, PPSV23 カバー率はそれぞれ 48.0% と 66% であった。PCV13 と PPSV23 に含まれない非ワクチン型が 33% を占めていた(図1)。菌血症を伴う肺炎の原因菌の PCV13 および PPSV23 含有血清型の割合はそれぞれ 57%, 75%であり、全ての成人 IPD 症例の原因菌における割合より 10%以上高かった。これらの結果から小児の PCV7/PCV13 の定期接種導入により、成人 IPD 症例の原因菌の血清型置換が進んでいることが示唆された。基礎疾患のある患者は 72%で、うち免疫不全を伴う患者は 38%であった。致死率は 20%で、死亡のリスクとして年齢、免疫不全が有意であった。免疫不全を伴う成人 IPD では PCV13 に含まれない血清型による比率(68%)が免疫不全のない IPD 患者 (45%)に比べて有意に高かった(図2)。



- 2013/14、2014/15 シーズンに NESID に報告された成人の IPD は 1280 件、1759 件であり、その全国の人口 10 万対罹患率は 1.15、1.64 であった。2013/14、2014/15 シーズンに報告された成人 IHD は 135 件、199 件であり、その罹患率は 0.12、0.19 であった。
- 上五島住民コホートにおける高齢者の肺炎球菌性肺炎の罹患率は、65-74 才:1.2 人/千人・年、75-84 才:3.2 人/千人・年、85 才以上:15.7 人/千人・年であった。

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

申請者(大石和徳)は昭和55年4月～平成17年12月まで長崎大学熱帯医学研究所・熱研内科に所属した(平成9年より助教授)。平成18年1月から～平成24年3月まで、大阪大学微生物病研究所、感染症国際研究センター(特任教授)に所属し、平成24年4月より国立感染症研究所感染症情報センター長に着任(現在に至る)。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

長崎大学熱帯医学研究所では呼吸器内科学、感染症学を専門とし、急性呼吸器感染症の病態、肺炎球菌ワクチンに関する臨床研究を実施してきた。この間、松本慶蔵教授の指導を受けた。昭和62-63年に米国Uniformed Services Universityに留学し、Pollack M教授の指導を受けた。また、この間の共同研究者は東京大学の松島綱治教授、米国アラバマ大学のBriles D教授、Nahm M教授などである。最近では、基礎研究としては、肺炎球菌表面タンパク質であるPspAのfamily 1, 2の融合タンパク質による交差反応性の肺炎球菌ワクチンの創出、またPspA遺伝子搭載半生インフルエンザワクチンの創出に関する共同研究を実施している。

・主な研究課題

- 1) 肺炎球菌感染症の感染病態とワクチン予防に関する研究,
- 2) 侵襲性インフルエンザ菌の感染病態とワクチン予防に関する研究

・これまでの研究実績

1) 発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)

1. Uraki R, Piao Z, Akeda Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ozawa M, Oishi K, Kawaoka Y. A bivalent vaccine based on a PB2-knockout influenza virus protects mice from secondary pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 212:1939-48, 2015.
2. Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. Vaccine 32:5607-5613,2014
3. Takeuchi D, Akeda Y, Nakayama T, Kerdsin A, Sano Y, Kanda T, Hamada S, Dejsirilert S, Oishi K. The contribution of suilysin to the pathogenesis of *Streptococcus suis* meningitis J Infect Dis 209:1509-19.2014
4. Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K. Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. Vaccine. 32:1181-1186,2014
5. 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. 32:1444-50, 2014

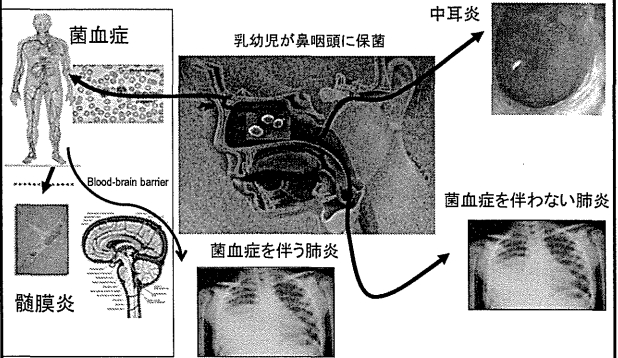
2) 知的財産権の取得数及び申請数、研究課題の実施を通じ寄与したガイドライン数

- 知的財産権の取得数及び申請数 1 (新規肺炎球菌ワクチン抗原 融合PspA の開発: 発明届け出受付番号 K20120098)
- 研究課題の実施を通じ寄与したガイドライン数 2 (米国感染症学会のPractical guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30:710-8、医療・介護関連肺炎診療ガイドライン、日本呼吸器学会、2011年8月)

成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究
H25-新興-指定-001(平成25~27年度)

- 目的: わが国の成人の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD), 侵襲性インフルエンザ菌感染症(IHD)のサーベイランス体制を構築し、原因菌の血清型の動向を把握することにある。
- 意義: 1) 高齢者に定期接種化された23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の効果を評価する基盤をつくる、2) 高齢者に接種が可能になった13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)の定期接種化の必要性を評価する。
- 調査内容
 - 1) 成人IPD/IHDの感染症発生動向調査の解析
 - 2) 10道県におけるIPD/IHDの臨床像と血清型別の分布
 - 3) 上島コホート(長崎県)における成人肺炎球菌性肺炎の罹患率と血清型分布

肺炎球菌/インフルエンザ菌による侵襲性感染症



侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive pneumococcal disease: IPD)
侵襲性インフルエンザ菌感染症 (Invasive *H. Influenzae* diseases (IHD))

90種類以上の血清型と肺炎球菌ワクチン

Serotypes	Subtypes	PPSV23	PCV7	PCV13
1		1		1
2		2		2
3		3		3
4		4		4
5		5		5
6	6A, 6B, 6C, 6D, 7F, 7A, 7B, 7C	6B	6B	6A, 6B
7		7F		7F
8		8		8
9	9A, 9L, 9M, 9V, 9E	9V	9V	9V
10	10F, 10A, 10B, 10C, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 12F, 12A, 12B	10A		
11		11A		
12		12F		
13		13		
14		14	14	14
15	15F, 15A, 15B, 15C, 16F, 16A, 17F, 17A	15B		
16		16		
17		17F		
18	18F, 18A, 18B, 18C	18C	18C	18C
19	19F, 19A, 19B, 19C	19A, 19F	19F	18A, 19F
20		20		
21		21		
22	22F, 22A	22F		
23	23F, 23A, 23B, 24F, 24A, 24B, 25F, 25A	23F	23F	23F
24		24		
25		25		
26		26		
27		27		
28	28F, 28A			
29		29		
30		30		
31		31		
32	32F, 32A			
33	33F, 33A, 33B, 33C, 33D	33F		

Other serotypes include serotype 35 (F,A,B,C), 36, 37, 38, 39, 40, 41 (F,A), 42, 43, 44, 45, 46, 47 (F,A), 48

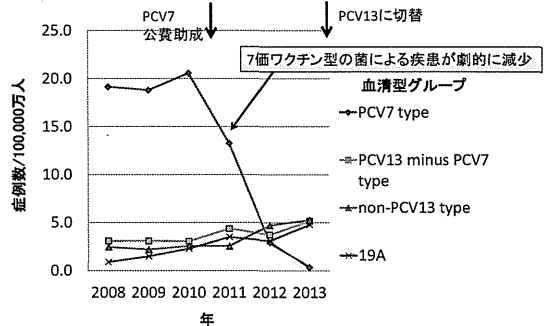
小児

- PCV7: 7価肺炎球菌結合型ワクチン (2013年4月より定期接種)
- PCV13: 13価肺炎球菌結合型ワクチン (2013年11月よりPCV7→PCV13)

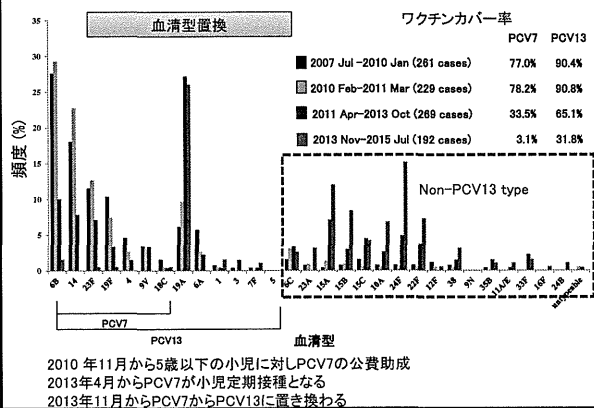
成人(65歳以上の高齢者)

- PPSV23: 23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン(2014年10月に定期接種)
- PCV13: 13価肺炎球菌結合型ワクチン

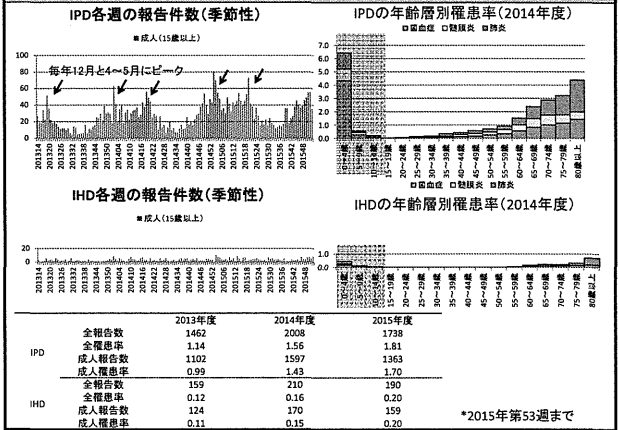
わが国における小児肺炎球菌ワクチン(PCV7)導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の減少

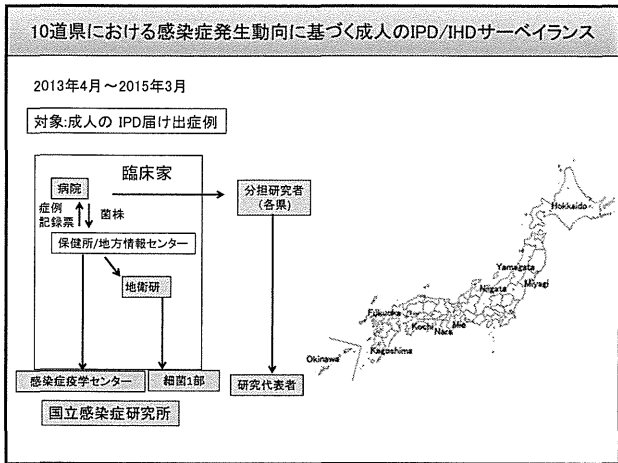


10道県における小児IPDの原因血清型の分布(2007-2015)



感染症発生動向調査による成人IPD/IHDの罹患率(10万人あたり)





10道県における291例の成人IPD患者の臨床像

2013年4月～2015年3月

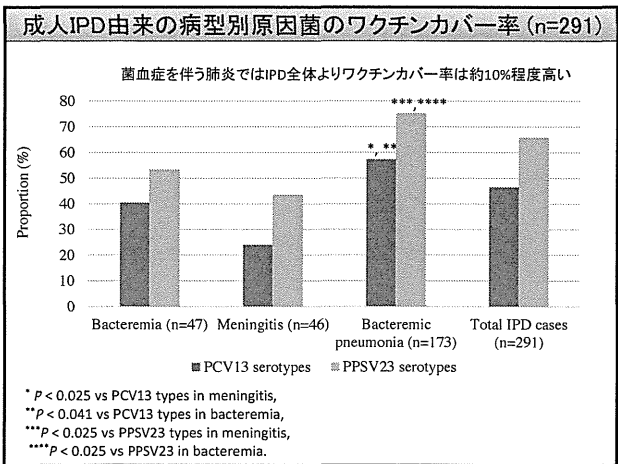
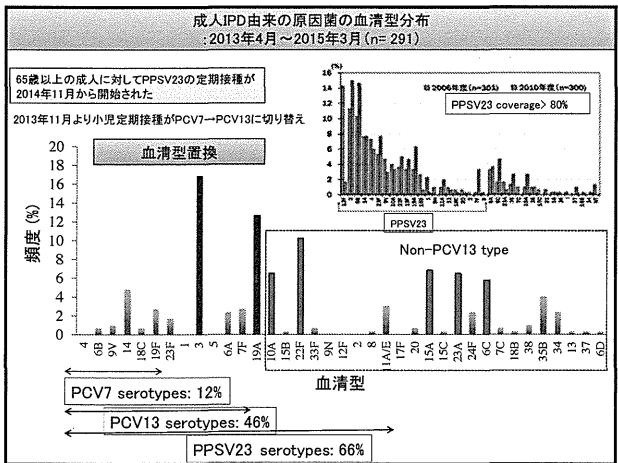
	n/N (%) or mean (SD)
Male	184/291 (63)
Age	69 (15)
≥65y	190/291 (65)
BMI ^a	21 (4.1)
Smoking history	132/298 (52)
Alcohol abuse	39/257 (15)
Preceding infection of influenza	11/192 (6)
Vaccination history of PPSV23	16/231 (7)
Immunocompromised status ^b	107/284 (38)
Hypospleniasplenia	14/275 (5)
Autoimmune disease	33/284 (12)
Chronic corticosteroid therapy	26/284 (9)
Malignancy	58/284 (20)
Solid cancer	37/284 (13)
Hematologic cancer	17/284 (6)
Anti-cancer agent	22/284 (8)
Clinical presentation	
Bacteremia without any focus	47/291 (16)
Meningitis	46/291 (16)
Bacteremic pneumonia	173/291 (59)
Others ^c	25/291 (9)
Outcome ^d	
Nonfatal	234/291 (80)
Fatal	57/291 (20)

(Data under submission)

2015年時点での65歳以上の成人におけるPPSV23の接種率は約30%と推測されるが、IPD症例での接種率は低い

10道県における成人IPD患者291例での生存例と非生存例の比較 (n=291)

Variable	Outcome		p value ^a
	Fatal	Nonfatal	
Age	76 (13)	68 (16)	0.0002 ^b
BMI	20 (4.6)	22 (3.9)	0.09
Smoking history	21/48 (48)	111/210 (53)	0.38
Alcohol abuse	10/51 (20)	29/206 (14)	0.32
Vaccination history of PPSV23	3/27 (6)	13/194 (7)	0.73
Comorbidities	44/56 (79)	181/228 (77)	0.22
Chronic pulmonary disease	6/56 (11)	19/228 (8)	0.57
Chronic heart disease	6/56 (11)	14/229 (6)	0.22
Chronic liver disease	4/56 (7)	15/228 (7)	0.77
Chronic kidney disease	4/56 (7)	13/228 (6)	0.75
Diabetes mellitus	5/56 (9)	30/228 (13)	0.5
Immunocompromised status	31/53 (58)	76/229 (33)	0.011^c
hypospleniasplenia	2/52 (4)	12/223 (5)	1
Autoimmune disease	7/55 (13)	28/229 (12)	0.78
Chronic corticosteroid therapy	6/55 (11)	20/229 (9)	0.62
Malignancy	17/55 (31)	39/229 (17)	0.02
Solid cancer	9/55 (16)	28/229 (12)	0.41
Hematologic cancer	7/55 (13)	10/229 (4)	0.02
Anti-cancer agent	8/55 (15)	16/229 (7)	0.33
Clinical presentation			
Nonmeningitis	53/57 (93)	192/234 (82)	0.04
Meningitis	4/57 (7)	42/234 (18)	
Serotype			
PCV13 type	29/57 (51)	106/234 (45)	0.45
PPSV23 type	37/57 (65)	154/234 (66)	0.9



10道県における43例の成人IHD患者の臨床像と原因菌

2013年4月～2015年11月

Age	average (SD) n=43	73 (18)
Age group		
<64y		10/43(23)
≥65y		33/43(77)
male		19/43(44)
BMI ^a		20(5)
Smoking history		13/37(35)
Alcohol abuse		4/40(10)
Preceding infection of influenza		1/34(3)
Vaccination of influenza virus		11/28(38)
Comorbid diseases ^b		33/42(79)
Chronic pulmonary disease		7/42(17)
Chronic heart disease		5/42(12)
Vascular disease		4/42(10)
Chronic liver disease		5/42(12)
Chronic kidney disease		4/42(10)
Diabetes mellitus		2/42(5)
Psychological disease		2/42(5)
Other diseases		14/42(33)
Immunocompromised condition		13/42(31)
Malignancy		9/42(21)
Clinical presentation		
Bacteremia without any focus		15/43(35)
Meningitis		4/43(9)
Bacteremic pneumonia		23/43(53)
Others		4/43(9)
Outcome		
Nonfatal		33/39(75)
Fatal		6/39(15)

細菌学的検討

- 莢膜型の決定: 抗血清による凝集法およびPCR法(莢膜遺伝子**hexA**, **hex B**)
- 43株中42株は無莢膜型インフルエンザウイルス *Non-typable H. influenzae* (NTHi)
- 英膜型はe型の1株のみ

血液分離NTHi株 (走査型電顕像: x 50,000)

世界的にNTHiによるIHDが増加している (Langereis LD, et al. EID, 2015)

(Unpublished data)

成人肺炎球菌性肺炎の罹患率：上五島コホート

新上五島町の医療資源

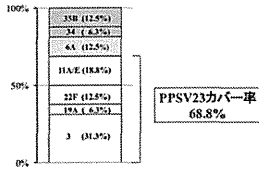
人口総数 155,302人
 医師数 135人 (1人/1,113人)
 看護師数 4,000人
 人口 21,766人 (2017年9月1日)
 65歳以上人口の割合 33.6%



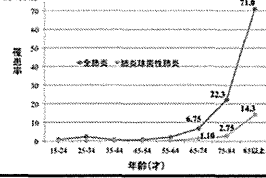
肺炎球菌性肺炎の背景

症例	53例
男性 (%)	27例 (50.9%)
平均年齢	83.2才 (45~103才)
形質肺炎 (%)	29例 (54.7%)
気管・気道感染肺炎 (%)	44例 (83.0%)
入院加療 (%)	57例 (107.5%)
呼吸器病歴 (%)	27例 (50.9%)
肺炎球菌菌血症併存性	67例 (126.4%)
血液培養陽性 (%)	1例 (1.9%)
死亡 (%)	1例 (1.9%)
原因不明 (%)	4例 (7.5%)
死亡 (%)	6例 (11.3%)
遺体死 (%)	3例 (5.7%)

肺炎球菌性肺炎16例の血清型



年齢階級別全肺炎および肺炎球菌性肺炎罹患率



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：国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究

課題番号：H25-新興-指定-002

予定期間：H25年度からH27年度まで

研究代表者：宮崎義継

所属研究機関・所属部局：国立感染症研究所・真菌部

職名：部長

交付額(含む間接経費)：1年目 34,000,000 円 2年目 17,000,000 円 3年目 13,600,000 円 合計 64,600,000 円

I. 研究の背景・意義

新型インフルエンザ等の感染症アウトブレイク、バイオテロなど国民生活に脅威となる感染症のリスクは常に存在し、時に現実となっている。医療関連感染においても、検査や感染対策に苦慮している医療機関は多い。これら危機的感染症の発生に対して、病原体を特定し、判明した病原体のサーベイランスにより感染拡大を把握する必要がある。しかし、現行では国全体として統一的な対応を可能とするような、法的に整備されたシステムが存在しない。このため、危機発生時に直ちに対応できる病原体診断を全国規模で実施できる基盤となる全国ラボネットワークを構築・維持することは危機管理上必須である。

II. 研究の目的

危機的感染症の発生に対応するため、感染研と地方衛生研究所および検疫所とが全国規模で機能的に統一された、病原体診断とサーベイランス実施が可能な病原体検査ネットワークを構築、維持することを最終的な目的とする。本研究班では、感染研と各地方自治体の検査室がウイルス、細菌、真菌、寄生虫などあらゆる病原体を想定し危機的感染症に備える研究を実施し、地方衛生研究所の感染症診断技術を向上させ、全国の感染症検査水準の強化を図る。

本研究の成果は、全国の行政機関における病原体診断能力の向上と維持につながり、わが国における精度の高い感染症発生動向調査結果として反映される。感染症の発生動向は施策に直接反映される。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者 (宮崎義継)

(1) コメント1: ラボネットワークの具体的な形を示して欲しい。

対応：現状では16の疾病・病原体を対象に各々のレファレンスネットワークを構築している。感染研の担当部と全国7～8地区の担当地衛研が直接連携し、担当地衛研が担当地域の地衛研と連携するラボネットワークモデルである。

(2) コメント2: 少なくとも感染症法に規定された疾病を網羅し、自治体の病原体の収集のルールを確立すべきである。

対応：感染症法改正により自治体内のルール作成は各地方自治体の権限と責任で行われると見込まれる。自治体と感染研のルールについては感染研と各々の地方自治体との調整を行いながら進める。

(3) 感染研と地方衛生研究所間ネットワークで共同実施すべきレファレンス活動の対象疾病を再検討し、具体的項目を挙げ、病原体診断法の開発と運用を主たるものとした草案を提案した。

(4) 早急に検査法を確立し検査法を共有すべき対象病原体の選別を行った。

(5) 検査マニュアルのアップデートの管理および公開を行った。

・研究分担者 (大西 真)

(1) レジオネラ型別用血清を委託作製し、配布した。

(2) 腸管出血性大腸菌のレファレンス株の整備・検査マニュアル改訂、A群レンサ球菌emm89型の簡易型別法を開発した。

・研究分担者 (調 恒明)

(1) 新たに薬剤耐性菌レファレンスセンターを設置した。

(2) 感染症法の一部改正に伴って、国が策定する検査管理要領におけるポリオ及び季節性インフルエンザの検査標準作業書について、地方衛生研究所職員をメンバーとするワーキンググループにより検討した。

- 研究分担者(甲斐明美)
 - (1) 全国で分離されたカンピロバクター菌株の型別動向の把握、薬剤耐性菌の出現状況の調査を行った。
 - (2) Penner 法による血清型別率が低下の原因の解析を行うと共に、遺伝子型別法の導入について検討した。
 - (3) 検査マニュアルを作成中である。
- 研究分担者(野崎智義)
 - (1) 空港検疫所を対象にマラリア検査診断の研修を行い、検疫体制の強化を図った。
 - (2) エキノコックス感染の疑診例 15 名の検査を実施し、8 名が陽性だった。
 - (3) アニサキス食中毒の原因を分子同定し責任虫種を明らかにした。
- 研究分担者(加藤はる)
 - (1) 毎年度、地方衛生研究所の担当者を対象に、「ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会」を開催した。
 - (2) 診断用ボツリヌス C、D、および、G 型抗毒素を作製した。
 - (3) *Corynebacterium striatum* および *Clostridium difficile* 感染症の院内アウトブレイク事例への対応を通して、医療機関への支援ネットワーク構築の必要性について検討した。
- 研究分担者(高崎智彦)
 - (1) 日本脳炎ウイルス遺伝子 3 型、1 型共通検出リアルタイム RT-PCR 系を 2 種類開発し、情報提供した。ウエストナイルウイルスなど日本脳炎ウイルス血清型群のウイルスも検出できることを確認した。
 - (2) ジカウイルスの遺伝子検出系を確立し、陽性コントロールを配布した。最終年度は 8 アルボウイルスセンターにプライマー、プローブセットを配備した。
- 研究分担者(安藤秀二)
 - (1) リケッチア症発生地域の拡大を含め、全国、地域の疫学、診断情報の収集分析、共有、課題対応を検討した。
 - (2) 国内のリケッチア症の多様性(つつが虫病の血清学的多様性、複数の紅斑熱群リケッチア)に対応できる、新規のリアルタイム PCR、One-tube PCR の評価、導入を行った。
- 研究分担者(清水博之/吉田弘)
 - (1) ノロウイルス・サポウイルスの糞便パネルの充実。ロタウイルス分子疫学の基盤技術開発・検査マニュアルの完成。
 - (2) エンテロウイルス検査のアンケート調査を実施し問題点を抽出し、エンテロウイルス検査の信頼性確保のためのワークショップを開催し、マニュアル類を整備した。作成したマニュアル類を感染症法改正に伴う検査業務管理要領の添付資料として標準作業書ひな形として示すべく、地方衛生研究所と共同で改訂した。
- 研究分担者(竹田 誠/駒瀬勝啓)
 - (1) 麻しん、風しんリアルタイム PCR 法を開発し、一部の地方衛生研究所にて試験法について評価した。
 - (2) 病原体検出マニュアルを改訂した。試薬の配布や実施 SOP 例を作成し、リアルタイム PCR 法の導入を促した。
 - (3) アンケートを実施し、リアルタイム PCR 法の実施状況を把握した。また併用する RT-PCR 法の精度管理を実施した。
- 研究分担者(蒲地一成)

百日咳様疾患を引き起こす病原体 4 種(百日咳菌、マイコプラズマ、百日咳類縁菌 2 種)を一度に鑑別する 4Plex リアルタイム PCR を構築し、地方衛生研究所を対象に本キットの配布を開始した。また、国内の百日咳病原体サーベイランスに応用し、本法の有用性を確認した。
- 研究分担者(御手洗聡)
 - (1) 地方衛生研究所等 55 施設を対象とした結核菌遺伝子型別検査の外部精度評価を初めて実施した。
 - (2) 結核菌遺伝子型別検査の精度に課題が見られた施設を中心に、内部精度管理用標準試料を提供し外部精度評価を再び実施する予定。
- 研究分担者(森川茂)
 - (1) 初年度は、炭疽菌の遺伝子診断法の検証を 7 箇所地方衛生研を対象として、2 年度は、狂犬病の遺伝子診断法の検証を 23 箇所地方衛生研を対象として行い、遺伝子診断が可能であることを確認した。
 - (2) 3 年度は、動物の血清疫学に資する SFTS 抗体検出法の技術移転と検証を 20 箇所地方衛生研を対象として実施している。
- 研究分担者(俣野哲朗)
 - (1) 2012-2014 年の国内 HIV 感染の各種検査体制の利用度の情報を得た。特に郵送検査件数の情報を得た。
 - (2) 2012-2014 年の国内の HIV subtypes 動向に関する情報を得た。

・研究分担者 (藤本嗣人)

アデノウイルス 57 型の日本における初の検出、アデノウイルス 48 型組換え株の世界初の検出、アデノウイルス 54 型による流行性角結膜炎の全国規模のアウトブレイクを明らかにした。

IV. 今後考えられる新たな課題

- ・危機に備えた全国的な診断ネットワーク機能の維持と効率化。
- ・経験したことのない感染症やバイオテロに備えた、地方衛生研究所の検査能力の向上。
- ・地方衛生研究所と感染研の検査精度の統一化に向けた検査の精度管理。
- ・サーベイランス機能の強化のため、分子疫学の基盤技術開発を行う。
- ・診断検査法講習会・研修会の開催により、全国の地方衛生研究所における技術継承の支援と人材育成。
- ・地方衛生研究所や保健所でこれまで視野外であった医療関連感染に関する支援ネットワークを構築する。
- ・より簡便かつ正確な検査法の継続的な開発。

V. 行政施策への貢献

- ・ポリオ及び季節性インフルエンザの検査法に関する標準作業書が厚生労働省から平成 27 年 11 月 17 日発出された「検査施設における病原体等検査の業務管理要領」(健感発 1117 第 2 号)に採用された。
- ・病原体検出マニュアルの改訂・管理により病原体検査の精度維持に貢献した。
- ・WHO より平成 27 年に日本は麻疹排除状態にあると認定を受けた。本認定には本ラボネットワークによる実験室診断に基づく麻疹サーベイランスが貢献した。
- ・新規検査法の導入により、発生動向調査や病原体検出情報の品質・精度向上に貢献する。また、早期診断、後遺症軽減がなされ、医療費の節約につながる。
- ・検査体制の維持と精度管理は、アウトブレイク等での正確な診断、検査を可能とし、発生動向の監視、検査体制の強化に有益である。また、サーベイランスの信頼性を向上させ、流行状況を察知し流行拡大を防止することにつながる。
- ・地域特性に対応した柔軟な診断体制の構築のための技術協力により、各自治体による迅速な危機対応や正確な疫学情報の収集発信可能となる。それにより、地域住民の健康維持に貢献できる。
- ・以上を総合して、わが国の新興・再興感染症対策に貢献する。

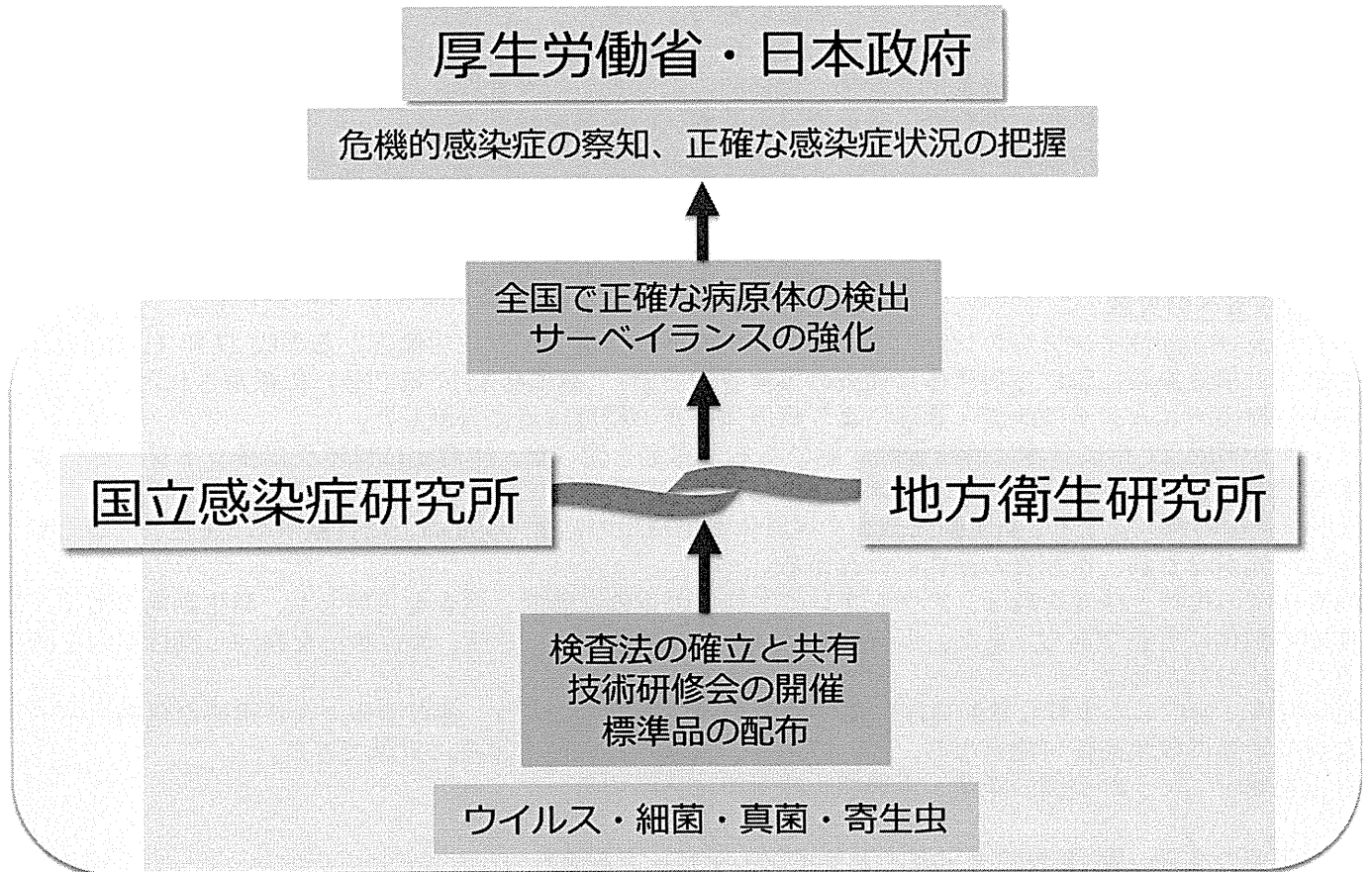
VI. 本研究の成果一覧(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

病原体検出検査マニュアルやガイドライン等のみを示す(発表論文等については研究報告書参照)。

- ・研究代表者 (宮崎義継)
 1. コクシジオイデス症病原体検出マニュアル
- ・研究分担者 (甲斐明美)
 1. カンピロバクター検査マニュアル (作成中)
- ・研究分担者 (野崎智義)
 1. 病原体検出マニュアル「エキノコックス症及び消化管寄生蠕虫症検査の基本」改訂 (2014 年 11 月)
 2. 八木田健司, 泉山信司, 大西貴弘, 山崎 浩, 杉山 広: 寄生虫, 食品衛生検査指針 (微生物編, 2015), 日本食品衛生協会, 773-843.
- ・研究分担者 (高崎智彦)
 1. 検査マニュアル「日本脳炎」改訂 (2013 年 8 月)
 2. 検査マニュアル「デング熱」改訂 (2014 年 9 月)
- ・研究分担者 (大西 真)
 1. 腸管出血性大腸菌(EHEC)検査・診断マニュアル改訂 (公開に向けて著者間で調整中)
 2. レジオネラ症 検査マニュアル
 3. A群溶血レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 検査マニュアル (劇症型溶血性レンサ球菌感染症起因株を含む)
- ・研究分担者 (清水博之/吉田弘)
 1. ロタウイルス検査マニュアル 2014 年版
 2. 検査施設における病原体等検査の業務管理要領 (健感発 1117 第 2 号平成 27 年 11 月 17 日) の標準作業書 ひな形 (別添 1-1, 1-2, 1-3, 別添 2-1, 2-2, 別添 3, 別添 4, 別添 5-1, 5-2, 5-3, 別添 6)
- ・研究分担者 (竹田誠/駒瀬勝彦)
 1. 病原体検出マニュアル麻疹 (第 3.3 版) 平成 27 年 8 月
- ・研究分担者 (藤本嗣人)
 1. 藤本嗣人: アデノウイルス. 食品衛生検査指針・微生物編: 712~718, 2015 (日本食品衛生協会)

VII. (3年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

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

・過去に所属した研究機関の履歴

- (1) 長崎大学医学部附属病院 (1988 年 6 月～1989 年 5 月)
- (2) 長崎大学大学院医学研究科 (1990 年 4 月～1994 年 3 月)
- (3) 米国立衛生研究所 (感染症アレルギー研究所; NIAID) (1995 年 1 月～1998 年 5 月)
- (4) 長崎大学医学部 (1998 年 7 月～2007 年 3 月)
- (5) 国立感染症研究所 生物活性物質部 (2007 年 4 月～2013 年 3 月)
- (6) 国立感染症研究所 真菌部 (所属名称変更; 2013 年 4 月～現在に至る)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- (1) 河野 茂 教授 (長崎大学 医歯薬学総合研究科)
- (2) Dr. John E Bennett (Director of Infectious Diseases Training Program, Chief in Clinical Mycology Section /米国 National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

・主な研究課題

呼吸器感染症と深在性真菌症の病態解明ならびに診断と治療方法に関する研究
薬剤耐性機構と制御に関する研究
感染症の診断系開発に関する研究

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

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

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

ガイドライン等

1. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 (宮崎義継 内科領域責任者) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 株式会社協和企画, 東京.
2. コクシジオイデス症病原体検出マニュアル 2013 年 9 月
3. 河野 茂, 宮崎義継ほか. 一般医療従事者のための抗真菌薬使用ガイドライン(日本化学療法学会). 2009.
4. 真菌症フォーラムガイドライン作成委員会(宮崎義継 内科領域編集). 深在性真菌症の診断治療ガイドライン 改訂第 2 版. 2007. 株式会社協和企画, 東京.

英文原著

1. Inukai T, Nagi M, Morita A, Tanabe K, Aoyama T, Miyazaki Y, Bard M, Nakayama H. The mannoprotein TIR3 (CAGL0C03872g) is required for sterol uptake in *Candida glabrata*. *Biochim Biophys Acta*. 1851(2):141-51. 2015.
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. 2015.
3. Kimura M, Maenishi O, Enoki E, Chikugo T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Aspergillus fungal ball in central cavity of a pulmonary cryptococcal nodal lesion. *Pathol Int.* doi: 10.1111/pin.12266. 2015.
 4. Asano M, Mizutani M, Nagahara Y, Inagaki K, Kariya T, Masamoto D, Urai M, Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y, Mizuno M, Ito Y. Successful Treatment of *Cryptococcus laurentii* Peritonitis in a Patient on Peritoneal Dialysis. *Internal Medicine.* 54(8):941-4. 2015.
 5. Ueno K, Kinjo Y, Okubo Y, Aki K, Urai M, Kaneko Y, Shimizu K, Wang D, Okawara A, Nara T, Ohkouchi K, Mizuguchi Y, Kawamoto S, Kamei K, Ohno H, Niki Y, Shibuya K, Miyazaki Y. Dendritic cell-based immunization ameliorates pulmonary infection with highly virulent *Cryptococcus gattii*. *Infection and Immunity.* 83(4):1577-1586. 2015.
 6. Yoshida H, Seki M, Umeyama T, Urai M, Kinjo Y, Nishi I, Toyokawa M, Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y, Tomono K. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: Successful treatment of a liver transplant patient. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 21(6): 479-481. 2015.
 7. Kohno S, Takeya H, Izumikawa K, Miyazaki T, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mitsutake K, Miyazaki T, Maesaki S, Yasuoka A, Tashiro T, Mine M, Uetani M, Ashizawa K. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. *J Infect Chemother.* 21:23-30.2015.
 8. Hisao Yoshida, Masafumi Seki, Takashi Umeyama, Makoto Urai, Yuuki Kinjo, Isao Nishi, Masahiro Toyokawa, Yukihiro Kaneko, Hideaki Ohno, Yoshitsugu Miyazaki, Kazunori Tomono. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: Successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother.* 21(6):479-481. 2015.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Tarumoto N, Kinjo Y, Kitano N, Sasai D, Ueno K, Okawara A, Izawa Y, Shinozaki M, Watarai H, Taniguchi M, Takeyama H, Maesaki S, Shibuya K, Miyazaki Y. Exacerbation of Invasive *Candida albicans* Infection by Commensal Bacteria or a Glycolipid Through IFN- γ Produced in Part by iNKT Cells. *J Infect Dis.* , 2014.
 13. Seki M, Ohno H, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Miyazaki Y, Tomono K. Allergic bronchopulmonary mycosis due to co-infection with *Aspergillus fumigatus* and *Schizophyllum commune*. *IDCases.* 1:5-8, 2014.
 14. Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. *Mycopathologia.* 176(5):395-402, 2013.
 15. Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother.* 19(6):1141-5, 2013.

16. Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother*. 19(5):999-1003, 2013.
17. Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One*. 8(10):e78611, 2013.
18. Hosogaya N, Miyazaki T, Nagi M, Tanabe K, Minematsu A, Nagayoshi Y, Yamauchi S, Nakamura S, Imamura Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kugiyama K, Kohno S. The heme-binding protein Dap1 links iron homeostasis to azole resistance via the P450 protein Erg11 in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*. 13(4):411-21, 2013.
19. Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y. Real-time microscopic observation of *Candida* biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 57(5):2226-30, 2013.
20. Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis*. 2013, 66(1):51-5.
21. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungraj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. 51:252-260, 2013.
22. Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis*. 66:216-221, 2013.
23. Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H, Shibuya K. How Histopathology Can Contribute to an Understanding of Defense Mechanisms against Cryptococci. *Mediators Inflamm*. 2013:465319, 2013.
24. Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking β -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol*. 2012 Oct 29. [Epub ahead of print]
25. Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y. A Limited Role of iNKT Cells in Controlling Systemic *Candida albicans* Infections. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):522-6.
26. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungraj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol*. Epub ahead of print.
27. Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*. 30:3304-3310, 2012.
28. Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan

- following cord blood transplantation. *Med Mycol.* 50:412-416, 2012.
29. Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T. Activation of COL1A2 promoter in human fibroblasts by *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 65:481-487, 2012.
 30. Gytotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol.* 50:631-636, 2012.
 31. Miyazaki T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Saijo T, Yamauchi S, Morinaga Y, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Functional characterization of the regulators of calcineurin in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 11:621-630, 2011.
 32. Tanabe K, Lamping E, Nagi M, Okawada A, Holmes AR, Miyazaki Y, Cannon RD, Monk BC, Niimi M. Chimeras of *Candida albicans* Cdr1p and Cdr2p reveal features of pleiotropic drug resistance transporter structure and function. *Mol Microbiol.* 82:416-433, 2011.
 33. Kohno S, Izumikawa K, Kakeya H, Miyazaki Y, Ogawa K, Amitani R, Niki Y, Kurashima A. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. *Med Mycol.* 49:688-693, 2011.
 34. Kaneko Y, Obata Y, Nishino T, Kakeya H, Miyazaki Y, Hayasaka T, Setou M, Furusu A, Kohno S. Imaging mass spectrometry analysis reveals an altered lipid distribution pattern in the tubular areas of hyper-IgA murine kidneys. *Exp Mol Pathol.* 91:614-621, 2011.
 35. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Girardi E, Li X, Li Y, Imamura M, Kaneko Y, Okawara A, Miyazaki Y, Gomez-Velasco A, Rogers P, Dahesh S, Uchiyama S, Khurana A, Kawahara K, Yashilkaya H, Andrew PA, Wong CH, Kawakami K, Nizet V, Besra GS, Tsuji M, Zajonc DM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells recognize glycolipids from pathogenic Gram-positive bacteria. *Nat Immunol.* 12:966-974, 2011.
 36. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S. The glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 11:449-456, 2011.
 37. Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Kakeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. Rhizomucor variabilis infection in human cutaneous mucormycosis. *Clin Exp Dermatol.* 36:312-314, 2011.
 38. Nagi M, Nakayama H, Tanabe K, Bard M, Aoyama T, Okano M, Higashi S, Ueno K, Chibana H, Niimi M, Yamagoe S, Umeyama T, Kajiwara S, Ohno H, Miyazaki Y. Transcription factors CgUPC2A and CgUPC2B regulate ergosterol biosynthetic genes in *Candida glabrata*. *Genes Cells.* 16:80-89, 2011.
 39. Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Kakeya H, Niki Y, Miyazaki Y. Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG). Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect.* 61:410-418, 2010.
 40. Kaneko Y, Ohno H, Kohno S, Miyazaki Y. Micafungin alters the expression of genes related to cell wall integrity in *Candida albicans* biofilms. *Jpn J Infect Dis.* 63:355-357, 2010.
 41. Kaneko Y, Ohno H, Fukazawa H, Murakami Y, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y. Anti-*Candida*-biofilm activity of

- micafungin is attenuated by voriconazole but restored by pharmacological inhibition of Hsp90-related stress responses. *Med Mycol.* 48:606-612, 2010.
42. Miyazaki T, Inamine T, Yamauchi S, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Role of the Slr2 mitogen-activated protein kinase pathway in cell wall integrity and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 10:343-352, 2010.
 43. Miyazaki T, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Roles of calcineurin and Crz1 in antifungal susceptibility and virulence of *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:1639-1643, 2010.
 44. Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Intern Med.* 49:491-495, 2010.
 45. Hoshino Y, Fujii S, Shinonaga H, Arai K, Saito F, Fukai T, Satoh H, Miyazaki Y, Ishikawa J. Monooxygenation of rifampicin catalyzed by the rox gene product of *Nocardia farcinica*: structure elucidation, gene identification and role in drug resistance. *J Antibiot (Tokyo).* 63:23-28, 2010.
 46. Kaneko Y, Ohno H, Imamura Y, Kohno S, Miyazaki Y. The effects of an hsp90 inhibitor on the paradoxical effect. *Jpn J Infect Dis.* 62:392-393, 2009.
 47. Okumura A, Suzuki T, Dohmae N, Okabe T, Hashimoto Y, Nakazato K, Ohno H, Miyazaki Y, Yamagoe S. Identification and assignment of three disulfide bonds in mammalian leukocyte cell-derived chemotaxin 2 by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Biosci Trends.* 3:139-143, 2009.
 48. Nagi M, Tanabe K, Takano Y, Kikuchi K, Miyazaki Y, Niimi M. Serum or bile affects the in vitro azole susceptibilities of *Candida* spp. *Jpn J Infect Dis.* 62:306-308, 2009.
 49. Nakamura S, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Pulmonary cryptococcosis in late pregnancy and review of published literature. *Mycopathologia.* 167:125-131, 2009.
 50. Seki M, Kosai K, Hara A, Imamura Y, Nakamura S, Kurihara S, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Tashiro T, Kohno S. Expression and DNA microarray analysis of a platelet activating factor-related molecule in severe pneumonia in mice due to influenza virus and bacterial co-infection. *Jpn J Infect Dis.* 62:6-10, 2009.
 51. Ohno H, Matsuo N, Suyama N, Nagayoshi Y, Kohara N, Kazumi Y, Miyazaki Y, Kohno S. The first surgical treatment case of pulmonary *Mycobacterium malmoense* infection in Japan. *Intern Med.* 47:2187-2190, 2008.
 52. Nakamura S, Higashiyama Y, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mizuta Y, Kohno S. The roles of the quorum-sensing system in the release of extracellular DNA, lipopolysaccharide, and membrane vesicles from *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Infect Dis.* 61:375-378, 2008.
 53. Izumikawa K, Zhao Y, Motoshima K, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Nakamura S, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hayashi T, Kohno S. A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment. *Med Mycol.* 46:595-599, 2008.
 54. Saijo T, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Fukushima K, Kohno S. A case of *Legionella pneumophila* pneumonia followed by invasive aspergillosis. *Jpn J Infect Dis.* 61:379-381, 2008.

55. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Kakeya H, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Suyama N, Kohno S. Severe pulmonary tuberculosis complicating Ileocecal intussusception due to intestinal tuberculosis: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 7:16, 2008.
56. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Kohno S. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 61:170-174, 2008.
57. Ishimoto H, Yanagihara K, Araki N, Mukae H, Sakamoto N, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Yasuda K, Kohno S. Single-cell observation of phagocytosis by human blood dendritic cells. *Jpn J Infect Dis.* 61:294-297, 2008.
58. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in a murine model of systemic cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:1871-1872, 2008.
59. Kakeya H, Miyazaki Y, Senda H, Kobayashi T, Seki M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of SPK-843, a novel polyene antifungal, in comparison with amphotericin B, liposomal amphotericin B, and micafungin against murine pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:1868-1870, 2008.
60. Kohno Y, Ohno H, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Yanagihara K, Hirakata Y, Fukushima K, Kohno S. In Vitro and In Vivo Activities of Novel Fluoroquinolones Alone and in Combination with Clarithromycin against Clinically Isolated Mycobacterium avium Complex Strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:4071-4076, 2007.
61. Higuchi N, Tahara N, Yanagihara K, Fukushima K, Suyama N, Inoue Y, Miyazaki Y, Kobayashi T, Yoshiura K, Niikawa N, Wen CY, Isomoto H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Kohno S, Tsukamoto K. NAT2 6A, a haplotype of the N-acetyltransferase 2 gene, is an important biomarker for risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 13:6003-6008, 2007.
62. Seki M, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Tashiro T, Kohno S. Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med.* 46:953-958, 2007.
63. Inoue Y, Miyazaki Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kakeya H, Sawai T, Hirakata Y, Kohno S. Pulmonary cryptococcosis presenting as endobronchial lesions in a patient under corticosteroid treatment. *Intern Med.* 46:519-523, 2007.
64. Nakamura S, Yanagihara K, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Soejima Y, Mizuta Y, Kohno S. Leukocytoclastic vasculitis after pneumococcal pneumonia in an elderly adult. *Intern Med.* 46:487-490, 2007.
65. Izumikawa K, Morinaga Y, Kondo A, Hara K, Izumikawa K, Miyazaki Y, Kohno S, Igari N, Akaboshi M, Kawakami J, Eguchi K. Adult Still's disease associated with cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother.* 13:114-117, 2007.
66. Nakamura S, Yanagihara K, Seki M, Izumikawa K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mizuta Y, Kohno S. Clinical characteristics of pneumonia caused by beta-lactamase negative ampicillin resistant Haemophilus influenzae (BLNAR). *Scand J Infect Dis.* 39:521-524, 2007.
67. Imamura Y, Yanagihara K, Fukuda Y, Kaneko Y, Seki M, Izumikawa K, Miyazaki Y, Hirakata Y, Sawa T, Wiener-Kronish JP, Kohno S. Effect of anti-PcrV antibody in a murine chronic airway Pseudomonas aeruginosa infection model. *Eur Respir J.* 29:965-968, 2007.
68. Yanagihara K, Kuroki M, Higuchi N, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Mizuta