

(2) 狂犬病の再流行が確認された台湾で現地調査を行い、狂犬病対策の現状と課題を把握した。

(3) 近年の韓国における狂犬病の流行状況に関する資料を入手した。

・研究分担者(杉浦勝明)

(1) 1948年～1954年の東京での狂犬病流行データを用いて、狂犬病の潜伏期間の確率分布を推定した。

(2) 前年度開発した狂犬病侵入リスク評価モデルおよび(1)のデータなどを用いて我が国への犬・猫の輸入に伴う狂犬病の侵入リスクの推定を行った。

(3) ロシア船からの不法上陸犬を通じた狂犬病の侵入リスクモデルを開発した。

(4) 稚内港および花咲港におけるロシア船および船舶代理店へのアンケート調査を通じて入手したデータなどを(3)のモデルに入力し不法上陸犬による狂犬病侵入リスクの推定を行った。

・研究分担者(蒔田浩平)

(1) 共同研究者であるグラスゴー大学 Katie Hampson 博士とともに、北海道と茨城県における狂犬病拡散空間モデルを作成した。基礎モデルを解析することにより、ほとんどのケースは小規模の発生に終わるが、時として大規模な拡大に発展する可能性があり、また大規模拡大が起きる頻度は我が国の犬集団における免疫状態(ワクチン接種率)によることが明らかとなった。

(2) グラスゴー大学と開発した基礎モデルを我が国の国土に適したものとするために、ヒトの人口密度を考慮した距離カーネル密度(確率分布により、新規狂犬が次の狂犬を生み出す距離と場所を設定する方法)の作成に成功した。

(3) 現在のわが国における狂犬病拡散リスクを、シミュレーションモデルを作出して評価したところ、北海道と茨城県における基本再生産数はそれぞれ 0.01 と 0.38 で、流行が起こる閾値の1を大きく下回っていた。ワクチン接種をこれら両県でしない場合の基本再生産数は北海道と茨城県でそれぞれ 0.03 と 0.79 であり、ワクチン接種をしない場合でも、流行が起こりにくい状況にあることが明らかになった。

#### **IV. 今後考えられる新たな課題**

(1) 成果の更なる普及

#### **V. 行政施策への貢献**

(1) 必要であれば現行の狂犬病予防法の見直しにおける科学的根拠となりうる。

#### **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)**

##### **論文発表**

(1) Tojingara, K., Sugiura, K., Yamada, A., Kakitani, I., Kwan, N.C.L., Sugiura, K., Estimating the probability distribution of the incubation period for rabies using data from the 1948–1954 epidemic in Tokyo, Preventive Veterinary Medicine (doi:10.1016/j.prevetmed.2015.11.018)

(2) Kwan, N.C.L., Ogawa, H., Yamada, Y., Sugiura, K., Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the illegal landing of dogs from Russian fishing boats in the ports of Hokkaido, Japan Preventive Veterinary Medicine (投稿中)

(3) 伊藤直人, 杉山 誠: 狂犬病の現状とその制圧に向けた課題. 生体の科学 66 (4): 305–308, 2015.(総説)

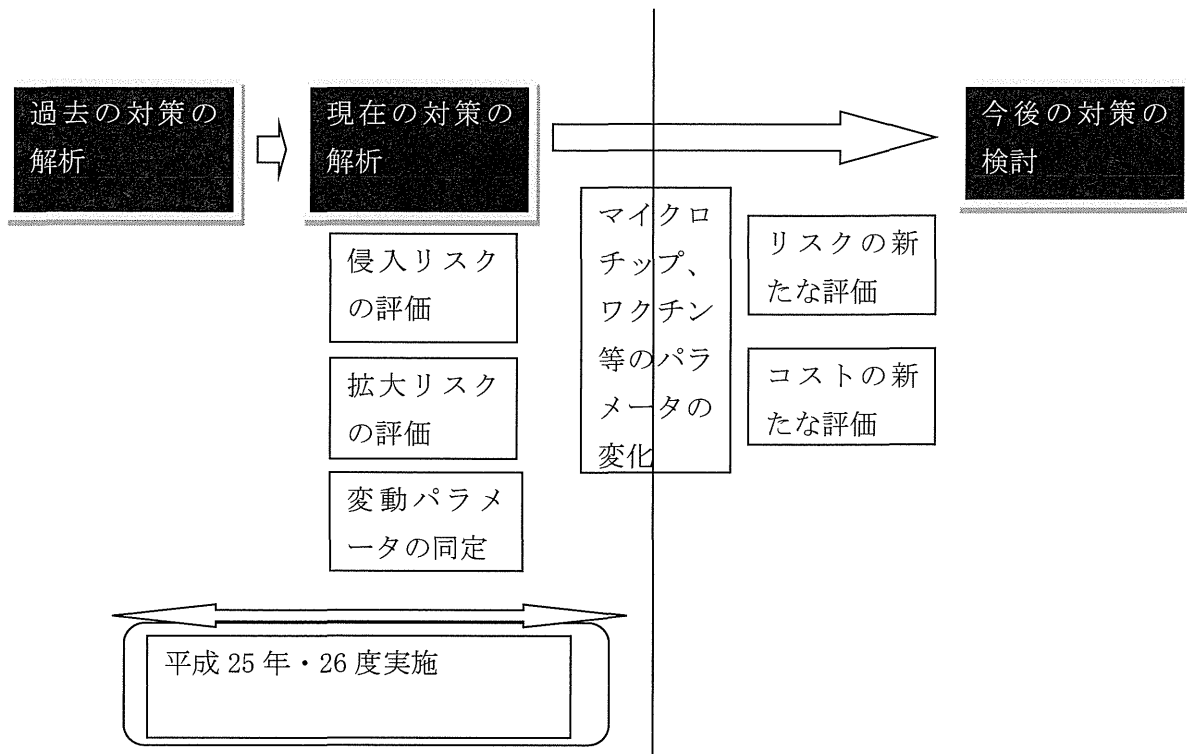
(4) 山田章雄: 清浄国における狂犬病対策はどうあるべきか 獣医疫学雑誌、18、1–3、2014

## 口頭発表

- (1) 山田章雄 清浄国における狂犬病対策はどうあるべきか 第39回 獣疫学会学術集会 平成26年4月
  - (2) 杉浦勝明 フランスにおける狂犬病対策 第11回日本獣医内科アカデミー学術大会 平成27年2月
  - (3) 黒澤愛子・門脇弾・蒔田浩平・唐仁原景昭. 大正及び昭和初期の大阪府における狂犬病発生の疫学解析. 第40回獣医学会学術集会 平成27年9月10日
  - (4) 門脇弾・Katie Hampson・蒔田浩平・山田章雄. 感染症モデリングを用いた我が国に狂犬病侵入した場合の流行拡大の解析. 2015年3月28日開催の獣疫学会学術集会
  - (5) 蒔田浩平. 我が国における狂犬病拡散リスクの評価 第15回人と動物の共通感染症研究会 平成27年10月31日
- (2) Kadowaki H, Makita K, Hampson K, Yamada A. Development of infectious disease modelling for rabies transmission dynamics using demographic and geographic information in current Japan. International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics. 2015 November 5. Merida, Mexico.
-

## 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

#### ・過去に所属した研究機関の履歴

国立予防衛生研究所

マサチューセッツ大学メディカルセンター

国立感染症研究所

#### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

伊藤康彦

杉浦昭

Francis A Ennis

#### ・主な研究課題

インフルエンザウイルス感染における細胞性免疫に関する研究

ムンプスウイルスのウイルス学的研究

カニクイザルのクラス IMHC に関する研究

B ウイルス診断法に関する研究

動物由来感染症の診断、病原性に関する研究

・これまでの研究実績

1. Masanobu Kimura, Tsutomu Tanikawa, Michio Suzuki, Nobuo Koizumi, Tsuneo Kamiyama, Koichi Imaoka and Akio Yamada Detection of *Streptobacillus* spp. in feral rats by specific polymerase chain reaction. *Microbiol. Immunol.* 52, 1-7, 2008.
2. Masanobu Kimura, Koichi Imaoka, Michio Suzuki, Tsuneo Kamiyama and Akio Yamada Evaluation of a microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 707-709, 2008.
3. Yamada A. Emergence and spread of infectious diseases. *Global Environ. Res.* 12, 3-7, 2008
4. O. Fujita, A. Uda, A. Hotta, A. Okutani, S. Inoue, K. Tanabayashi and A. Yamada Genetic diversity of *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* strains isolated in Japan. *Microbiol Immunol* 52: 270–276 (2008)
5. Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Akio Yamada. Effect of cellular cholesterol depletion on rabies virus infection. *Virus Res.* 139, 85-90, 2009
6. Nobuo Koizumi, Maki Muto, Akio Yamada, and Haruo Watanabe Prevalence of *Leptospira* spp. in the kidneys of wild boars and deer in Japan *J. Vet. Med. Sci.* 2009 Jun;71(6):797-9
7. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Naoko Sugiura, Akira Noguchi, Jun Ryan C. Orbina, Catalino Demetria, Mary Elizabeth Miranda, and Akio Yamada. Rapid detection of rabies virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Jpn. J. Infect. Dis.* 62, 187-191, 2009.
8. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Glenn A Marsh, Jennifer A McEachern, Akiko Okutani, Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Shuetsu Fukushi, Christopher C Broder, Akio Yamada, Satoshi Inoue, Lin-Fa Wang. A neutralization test for specific detection of Nipah virus antibodies using pseudotyped vesicular stomatitis virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol. Methods* Sep;160(1-2):7-13. Epub 2009 May 9
9. Sawabe K, Tanabayashi K, Hotta A, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Yamada A, Kurahashi H, Shudo C, Kobayashi M. Survival of avian H5N1 influenza A viruses in *Calliphora nigribarbis* (Diptera: Calliphoridae). *J Med Entomol.* 2009 Jul;46(4):852-5.
10. Akiko Okutani, Tsuyoshi Sekizuka, Bazartseren Boldbaatar1, Akio Yamada, Makoto Kuroda, Satoshi Inoue. Phylogenetic typing of Japanese *Bacillus anthracis* strains by multiple locus variable-number tandem repeats analysis and comprehensive single nucleotide polymorphism. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72:93-97, 2010
11. KYEONG SOON KIM, YOSHIO TSUDA, AND AKIO YAMADA Bloodmeal Identification and Detection of Avian Malaria Parasite from Mosquitoes (Diptera: Culicidae) Inhabiting Coastal Areas of Tokyo Bay, Japan. *J. Med. Entemol.*, 46, 1230-1234, 2009
12. Michio SUZUKI, Masanobu KIMURA, Koichi IMAOKA, Akio YAMADA Prevalence of

- Capnocytophaga canimorsus and Capnocytophaga cynodegmi in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Veterinary Microbiology*, 144, 172-176, 2010
13. Bazartseren Boldbaatar, Satoshi Inoue, Nasan Tuya, Purevtseren Dulam, Damdinjav Batchuluun, Naoko Sugiura, Akiko Okutani, Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akira Kotaki and Akio Yamada Molecular epidemiology of rabies virus in Mongolia, 2005-2008. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 63: 358-363, 2010
  14. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Kozue Hotta, Akio Yamada, Satoshi Inoue Inhibition of rabies virus propagation in mouse neuroblastoma cells by an intrabody against the viral phosphoprotein. *Antiviral Research* (in press, 2011)
  15. Anh K.T. Nguye, Dong V. Nguyen, Giang C. Ngo, Thu T. Nguyen, Satoshi Inoue, Akio Yamada, Xuyen D. Kim, Dung V. Nguyen, Thao X. Phan, Bao Q. Pham, Hien T. Nguyen, and Hanh T. H. Nguyen MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF RABIES VIRUS IN VIETNAM (2006 – 2009) *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 391-396, 2011
  16. Akitoyo Hotta, Kiyoshi Tanabayashi, Yoshie Yamamoto, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Toshio Mizoguchi, Akio Yamada Seroprevalence of tularemia in wild bears and hares in Japan. *Zoonoses and Public Health*, 59, 89-95, 2012
  17. Toshiyuki Masuzawa , Yoshiyuki Uchishima , Takashi Fukui, Yoshihiro Okamoto , Maki Muto, Nobuo Koizumi, and Akio Yamada Detection of *Anaplasma phagocytophilum* from wild boars and deer in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 333-336
  18. Akiko Okutani, Hurelsukh Tungalag, Bazartseren Boldbaatar, Akio Yamada, Damdindorj Tserennorov, Ishtsog Otgonchimeg, Adiya Erdenebat, Dashdavaa Otgonbaatar, and Satoshi Inoue Molecular Epidemiological Study of *Bacillus anthracis* Isolated in Mongolia by Multiple-Locus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis for 8 Loci (MLVA-8) *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 345-348
  19. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Glenn A. Marsh, Jennifer A. Barr, Akiko Okutani, Kozue Hotta, Boldbaatar Bazartseren, Shuetsu Fukushima, Christopher C. Broder, Akio Yamada, Satoshi Inoue, Lin-Fa Wang. Second generation of pseudotype-based serum neutralization assay for Nipah virus antibodies: Sensitive and high-throughput analysis utilizing secreted alkaline phosphatase *J Virol Methods*. 2012 Jan;179(1):226-32. Epub 2011 Nov 18
  20. Sugiura N, Uda A, Inoue S, Kojima D, Hamamoto N, Kaku Y, Okutani A, Noguchi A, Park CH, Yamada A. Gene expression analysis of host innate immune responses in the central nervous system following lethal CVS-11 infection in mice. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(6):463-72
  21. Yoshihiro Kaku, Akira Noguchi, Akiko Okutani, Satoshi Inoue, Kiyoshi Tanabayashi, Yoshie Yamamoto, Akitoyo Hotta, Michio Suzuki, Naoko Sugiura, Akio Yamada. Selection of single chain variable fragments (scFvs) against pandemic influenza virus; Specificity alteration of scFvs associated with the conversion from phage-bound to soluble form. *BMC Research Notes*. 2012, 5:483
  22. Kaku, Y., Noguchi, A., Marsh, A.G., Barr, A.J., Okutani, A., Hotta, K., Bazartseren, B., Broder, C.C., Yamada, A., Inoue, S., and Wang, L.-F. (2012) Antigen capture ELISA system for henipaviruses using polyclonal antibodies obtained by DNA immunization. *Arch.Virol*. 157:1605-1609.
  23. Neekun Sharma, Akitoyo Hotta, Yoshie Yamamoto, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa,

- Akio Yamada, and Kiyoshi Tanabayashi. Detection of *Francisella tularensis*-specific antibodies in patients with tularemia using a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical and Vaccine Immunology*. 20, 9-16, 2013.
24. Akitoyo Hotta, Osamu Fujita, Akihiko Uda, Neekun Sharma, Kiyoshi Tanabayashi, Yoshie Yamamoto, Akio Yamada, Shigeru Morikawa. *In vitro* Antibiotic Susceptibility of *Francisella tularensis* isolates from Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66(6):534-6, 2013
25. Fujita O, Hotta A, Uda A, Yamamoto Y, Fujita H, Shinya F, Asano S, Morikawa S, Tanabayashi K, Yamada A. Identification of the Source of *Francisella tularensis* Infection by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *Jpn J Infect Dis.* 66(6):543-5, 2013
26. Akihiko Uda, Tsuyoshi Sekizuka, Kiyoshi Tanabayashi, Osamu Fujita, Makoto Kuroda, Akitoyo Hotta, Naoko Sugiura, Neekun Sharma, Shigeru Morikawa, Akio Yamada Role of Pathogenicity Determinant Protein C (PdpC) in Determining the Virulence of the *Francisella tularensis* Subspecies *tularensis* SCHU PLoS One, 2014, •DOI: 10.1371/journal.pone.0089075
27. Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y, Uda A, Fujita O, Mizoguchi T, Shindo J, Park CH, Kudo N, Hatai H, Oyamada T, Yamada A, Morikawa S, Tanabayashi K. Serosurveillance for *Francisella tularensis* among wild animals in Japan using a newly developed competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 14(4): 234-239, 2014
28. Yamada, A., Kahn, L., Kaplan, B., Monath, T., Woodall, J. and Conti, L (Eds.) *Confronting Emerging Zoonoses: The One Health Paradigm*. Springer, 2014.

## 新興・再興感染症及び予防接種政策 推進研究事業

- 社会情勢の変化を踏まえた我が国における  
狂犬病対策のあり方に関する研究  
(H25-新興-指定-004)
- 研究代表者 山田章雄
- 研究分担者 杉浦勝明
- 研究分担者 杉山 誠
- 研究分担者 蒔田浩平

## 背景1

- 年間59,000人の死者
- 95-99%はイヌの咬傷が原因
- 発症すれば致死率100%
- 発症前予防でほぼ100%救命
- イヌのワクチン接種で撲滅が可能
- 日本は1950年制定の狂犬病予防法により撲滅  
に成功、1957以降国内発生なし
- 登録率の低下、ワクチン接種率低下が問題視

## 背景2

- 飼養形態の変化
- 検疫制度の強化
- 感染症法による動物輸入の届け出の義務化
- 動愛法による動物飼養に関する規制強化

## 目的

- 社会情勢の変化に見合う狂犬病対策のあり  
方を考える科学的根拠を与える
  - 過去の対策の再評価
  - 海外の清浄国の状況調査
  - 現在の狂犬病侵入リスクの評価
  - 現在の狂犬病拡散リスクの評価
  - 費用対効果の評価

## 海外の清浄国における狂犬病対策

- 英国
  - 検疫(EUPMP)、サーベイランス、緊急時ガイドライン  
の準備、平時のワクチン接種義務なし、マイクロチップ  
は2016年から義務化(動物福祉の向上)
- ハワイ
  - 検疫、サーベイランス、平時のワクチン接種義務なし、  
マイクロチップによる個体識別はネコのみ義務
- フランス
  - 検疫、サーベイランス、平時のワクチン接種義務なし、  
マイクロチップあるいは刺青による個体識別は動物  
福祉の観点から義務化


## オーストラリアにおける狂犬病対策の現状

ビクトリア州主任獣医官(CVO)M. Ramsay氏と面談(2014年2月)

- 検疫に重点を置いた対策(リスク分析に基づく)
- 狂犬病ワクチンの使用が厳密に「制限」
  - CVOによって接種が認められる場合
    1. 犬・猫の輸出時に必要な場合
    2. Australian Bat Lyssavirusに犬・猫が暴露された場合
  - 他の海外悪性伝染病のワクチンと包括的に使用制限  
ワクチン誘導抗体が診断の障害に(狂犬病は非該当)
- 緊急用ワクチンは備蓄されていない
  - 対応マニュアルにはワクチンの重要性が明記も…

### 狂犬病流行国(再流行国)

- 韓国(H25年度): 資料による調査
  - 1993年以降、タヌキにおける流行が主体
  - 2002年をピークに発生は減少傾向
- 台湾(H26・27年度): 訪問調査
  - 2013年にイタチアナグマでの発生確認。2015年の発生は減少傾向
  - 飼育犬への予防接種を実施: 接種率 約20%→再流行確認後は約70~90%



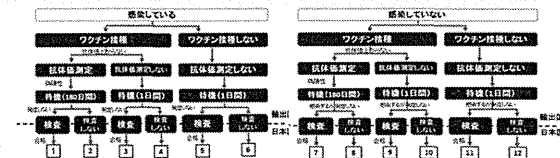
### 我が国への狂犬病侵入リスクの評価

分担研究者: 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 杉浦 謙明

#### 動物検疫所を通じた犬・猫の輸入と米軍による輸入について侵入リスクを評価

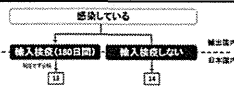
#### 動物検疫所を通じた犬・猫の輸入に伴う侵入リスク

輸入にあたり、現行の輸入規則(輸出国におけるワクチン接種2回、抗体価測定、180日間待機、日本到着時の検査)がすべて実施される場合をベースラインモデルとし、これらの措置が実施されない場合も含めて12の侵入ルートを想定して侵入リスクを計算



#### 米軍による犬・猫の輸入に伴う侵入リスク

輸入後基地において180日間の隔離検査が行われる場合をベースラインモデルとして侵入リスクを計算



### 狂犬病の侵入リスクの評価結果(ベースラインモデル)

	狂犬病の侵入間隔(99%信頼区間)		
動物検疫所を通じた犬猫の輸入	127360年	(34669, 318452)	
米軍による犬猫の輸入	291824年	(133876, 540032)	
動物検疫所経由および米軍による犬猫の輸入	77254年	(30059, 151431)	

世界の狂犬病の発生状況、犬猫の輸入頭数などが変化せず、コンプライアンスも100%確保される場合は、狂犬病の侵入は、77,000年に1回程度。

#### シナリオアナリシスの結果

世界の狂犬病の発生状況、犬猫の輸入頭数などが変化すると仮定すると

- 有病率が現在の10倍になっても侵入リスクは低い(17,000年に1回程度)
- 輸入頭数が2倍になっても 侵入リスクは低い(40,000年に1回程度)
- ワクチンの防御効果が下がっても 侵入リスクは低い(防御効果が仮に50%になっても11,000年に1回程度)
- 抗体検査とコンプライアンス確保は重要

#### ロシア船からの犬の不法上陸に伴う狂犬病の侵入リスクの評価結果

北海道の港に寄港するロシア船からの犬の不法上陸に伴う侵入リスクの評価についても、フィールド調査などの結果に基づき実施

	現在の状況下	15年前の状況下
狂犬病の侵入間隔	1,436,935年 (168,796~20,188,348)	26,324年 (4,036~294,912)

15年前に比べ、ロシア船の寄港隻数、犬の不法上陸が減少したことに伴い、侵入リスクは大幅に低下し、現在では140万年に1回程度

### 狂犬病侵入リスクの比較

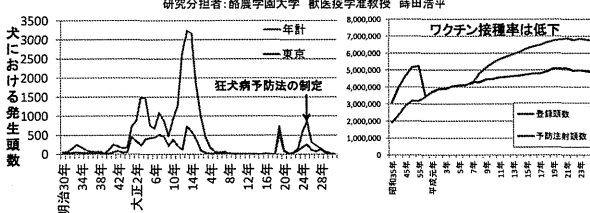
	日本	英国	ハワイ	EU
侵入リスク	77,000	211	149*	5**

\*現行の120日待機ではなく180日待機に基づく推計。実際にはこれよりもリスクは上昇している。

\*\*これは北アフリカからの不法な持ち込みによる。法令順守を100%に引き上げられればリスクを270倍低減できる。

### 我が国における狂犬病拡散リスクの推定

研究分担者: 酪農学園大学 獣医学部准教授 岡田 浩平



#### 数理モデル (グラスゴー大学Hampsonらの協力による)

- 個人ベースモデル
- 北海道と茨城県を選択
- 大正時代大阪での流行における感染力をベース
- 基本再生産数 $R_0$ を現代の飼育方法、人口密度で補正
- ワクチン接種の効果、発生時緊急対策の有効性を評価

### $R_0$ (発症犬一頭が感染させる頭数)

大正の流行: 2.8 (2.5 - 3.0)

現在の状況

- 北海道: 0.01 以下!
- 茨城県: 0.38

ワクチン接種をしない場合

- 北海道: 0.03 以下!
- 茨城県: 0.79 以下!

### 緊急対策の有効性 (発症犬頭数: 茨城県モデル)

シナリオ	現在の接種率	ワクチン接種なし
現在の状況(ベースライン)	1.6 (95%CI: 1 - 5)	15.4 (95%CI: 1 - 141)
初動の遅れ(30→90日)	1.5 (95%CI: 1 - 6)	15.8 (95%CI: 1 - 197)
咬傷を受けた犬の検出力(50→80%)	1.4 (95%CI: 1 - 5)	11.9 (95%CI: 1 - 182)
放浪犬捕獲能力(10→20頭/日)	1.5 (95%CI: 1 - 5)	8.9 (95%CI: 1 - 46)
緊急ワクチン接種(100→200頭/日)	1.5 (95%CI: 1 - 5)	9.3 (95%CI: 1 - 75)

#### まとめ

- 飼育状況が狂犬病まん延時と大きく異なるので、平時のワクチン接種を全くしない状況でも流行する可能性は低い( $R_0 < 1$ )
- 疑わしい例を獣医師が正しく対処できるような教育が重要
- ただし、初動がある程度遅れても大規模な流行が起こる可能性は低い
- 放浪犬捕獲訓練の継続は重要
- 発生時緊急ワクチン接種が出来る臨床獣医師との体制づくりをしておくべき



## わが国における狂犬病対策

- 現行の検疫の維持
  - コンプライアンスの確保が極めて重要、業者への指導、罰則強化
- Responsible ownershipの徹底
  - 放浪犬を生じさせない、リードの徹底
- サーベイランス体制の維持
  - 実験室診断能力の維持(野生動物を含む)
- 緊急時対応の徹底
- 獣医師の診断能力の向上
- 国際協力を通じた狂犬病撲滅への貢献

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：日本脳炎ならびに予防接種後を含む急性脳炎・脳症の実態・病因解明に関する研究

課題番号：H25-新興-指定-006

予定期間：H25 年度から H27 年度まで

研究代表者：多屋 馨子

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：室長

交付額(含む間接経費)：1 年目 21,300,000 円, 2 年目 15,000,000 円, 3 年目 12,600,000 円, 合計 48,900,000 円

### I. 研究の背景・意義

- (1) 急性脳炎・脳症の原因究明には、網羅的な病原体検索が不可欠であるが、医療機関において健康保険で実施可能な検査は限られており、原因不明のまま届けられる場合も多い。予防接種後副反応として報告される症例の中には、ワクチン以外の原因によって発症した疾患が紛れ込んでいる可能性がある。
- (2) 日本脳炎（以下、JE）の患者報告数は毎年少ないが、日本脳炎ウイルス（以下 JEV）は西日本を中心として毎年夏季～秋にかけて活動しており、原因不明の急性脳炎・脳症の中に JE が紛れ込んでいる可能性がある。
- (3) 原因不明急性脳炎・脳症の病原体検索には急性期の検体確保と適切な保管・搬送が不可欠であるが、それらが適切に実施されていないことが多い。
- (4) 2015 年 9 月に原因不明の急性脳脊髄炎として本研究班に検討依頼があった急性弛緩性麻痺症例は、その後全国での多発が判明したことから、国内の disease burden を明らかにし、原因究明が必要である。

### II. 研究の目的

- (1) 原因不明急性脳炎・脳症の患者検体を収集し、JE が紛れていないかを検索するために、JEV 感染を確認する診断法として、IgM 捕捉 ELISA 法を確立・評価し、JEV を含めた網羅的病原体検索を multiplex PCR および次世代シーケンサーを使って解析することで、JE の紛れ込みの有無を明らかにし、一例でも多くの原因究明に繋げる。
- (2) 急性脳炎・脳症の原因究明に必要な臨床検体の種類、採取時期、採取方法、検体の保管方法・搬送方法について検討し、最適な方法を提案する。
- (3) 急性脳炎・脳症の原因究明と、日本脳炎の disease burden を明らかにすることで疾患のインパクトが明らかになることが期待され、医療機関のみならず厚生労働行政上、ワクチンの安全性に関する視点からも重要な結果となることが期待される。
- (4) 2015 年秋に急増した急性弛緩性麻痺症例については、disease burden を明らかにするとともに、来年以降、同様の症例が発生した場合の迅速な対応に繋げる。

### III. 3 年間の研究成果

・研究代表者（多屋馨子）・研究協力者（奥野英雄、佐藤 弘、新井 智、森野紗衣子）

- (1) 5 類感染症全数把握疾患の急性脳炎・脳症のサーベイランスを強化し、届出症例の疫学情報をまとめて発表した。
- (2) 原因究明のための検体採取方法、検体保管方法、検体搬送方法についてガイドラインを作成中である。
- (3) 地方衛生研究所では、JE を含めた多数の病原体検査が実施されるようになったが、病原体不明で届けられた急性脳炎・脳症について問い合わせを行い、地方衛生研究所で病原体検索に至らなかった症例、地方衛生研究所では実施が困難であった症例（平成 25 年度（12 例）、平成 26 年度（37 例）、平成 27 年度 12 月まで（33 例）の合計 82 例）について研究班で病原体検索を実施した。

(4) 2015 年 8 月以降に急性弛緩性麻痺 (AFP) の症状を認めて入院した症例について、疫学情報をまとめた。

・研究分担者(倉根一郎)

(1) 急性脳炎の原因究明と予防接種後副反応として報告される急性脳炎について、包括的な指導を行った。

・研究分担者(森島恒雄)・研究協力者(八代将登)

(1) 岡山大学小児科関連施設における急性脳症 66 例の検討を行い、3 次病院における急性脳症の傾向を評価した。

(2) ウイルスゲノムの検出と病態への関与について解析を行い、病因診断には、病原体特有の病態と臨床現場での所見を把握することが重要である。

(3) 中国四国地区における急性弛緩性麻痺を認める症例の網羅的調査を行い、発生状況の把握を行った。3 年間を通して、岡山大学関連病院を中心に中四国地区の基幹病院にて、急性脳炎脳症の病原体解析の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・感染研への搬送法の指導を行った。

・研究分担者(亀井 聡)

(1) 日本の疫学的現況を踏まえた細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014 (日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の 3 学会合同)の構築。この作成のための日本の本症疫学調査や抗菌薬の臨床治験(文献 1)を実施し、診療ガイドライン 2014(文献 5)構築した。

(2) 結核性髄膜炎の標準的治療指針の構築：日本における結核性髄膜炎の治療指針の構築(文献 6)

(3) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2016(日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の 3 学会合同)の構築(現在進行中)。日本における本症の診療指針の構築

・研究分担者(高崎智彦)

(1) 原因不明急性脳炎・脳症 82 例のうち、夏季の 53 例に関して JEV IgM 抗体検査を実施し、1 例の JE 患者を見出した。

(2) ベトナム、ラオス、カンボジアの JE 患者髄液および血清に関して、IgM 抗体検査を実施した結果、髄液中の JE IgM 抗体が診断に有用であることが確認された。

(3) 日中韓 CDC の日本脳炎に関する会議での情報交換の結果、韓国ではこの 4~5 年 JEV 遺伝子 5 型がしばしば検出されているという重要な情報を得た。

・研究分担者(片野晴隆)・研究協力者(福本 瞳、峰宗太郎、高橋健太)

(1) 原因不明急性脳炎・脳症の 81 例で real-time PCR を応用したウイルスの網羅的検出法を行ない、13 例(16%)で原因ウイルスの同定に成功したことで、本検査法の有用性が確認された。

・研究分担者(黒田 誠)

(1) 本研究班の検査スキームに則り、原因不明と診断された急性脳炎・脳症・髄膜炎患者 57 例以上の髄液・血液・咽頭・便・尿等の検体から次世代シーケンサーによる網羅的病原体検査を行った。4 歳児の便から Human Astrovirus MLB-1 を検出し、腸管症状の後に急性脳症へ進展したものと診断された。MLB-1 による脳症の報告が無く、貴重な症例であった。

#### IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 急性脳炎・脳症の報告数は全数届出疾患であることの周知とともに増加傾向にあり、地方衛生研究所での検索例も増加している。急性期の 5 点セットとペア血清を適切な方法で凍結保管することを普及させることで、原因究明に繋げることが重要である。

(2) 2015 年に多発した急性弛緩性麻痺について詳細な調査を実施する必要がある。

(3) 1990 年代初めに国内で検出された JEV は遺伝子 3 型から 1 型にシフトしたことを考えると、遺伝子 5 型にシ

フトする可能性を考慮すべきで、蚊・ブタ・ヒトにおける積極的な調査が必要である。

- (4) JEV 特異的 IgM 捕捉 ELISA 法は世界的には標準的な血清診断法になっている。本法を JE の実験室診断法として普及させる必要がある。
- (5) 細菌感染を含む脳炎に関連する病原微生物の網羅的検索法を開発し、全国から収集された不明脳炎検体の解析を行う。
- (6) コストを要する網羅的検査法から、より簡便な検査キットの開発が望まれる。暫定的であるが細菌性疑いの脳炎・脳症も散見し、病原体の検査対象を拡充すべきであると考ええる。

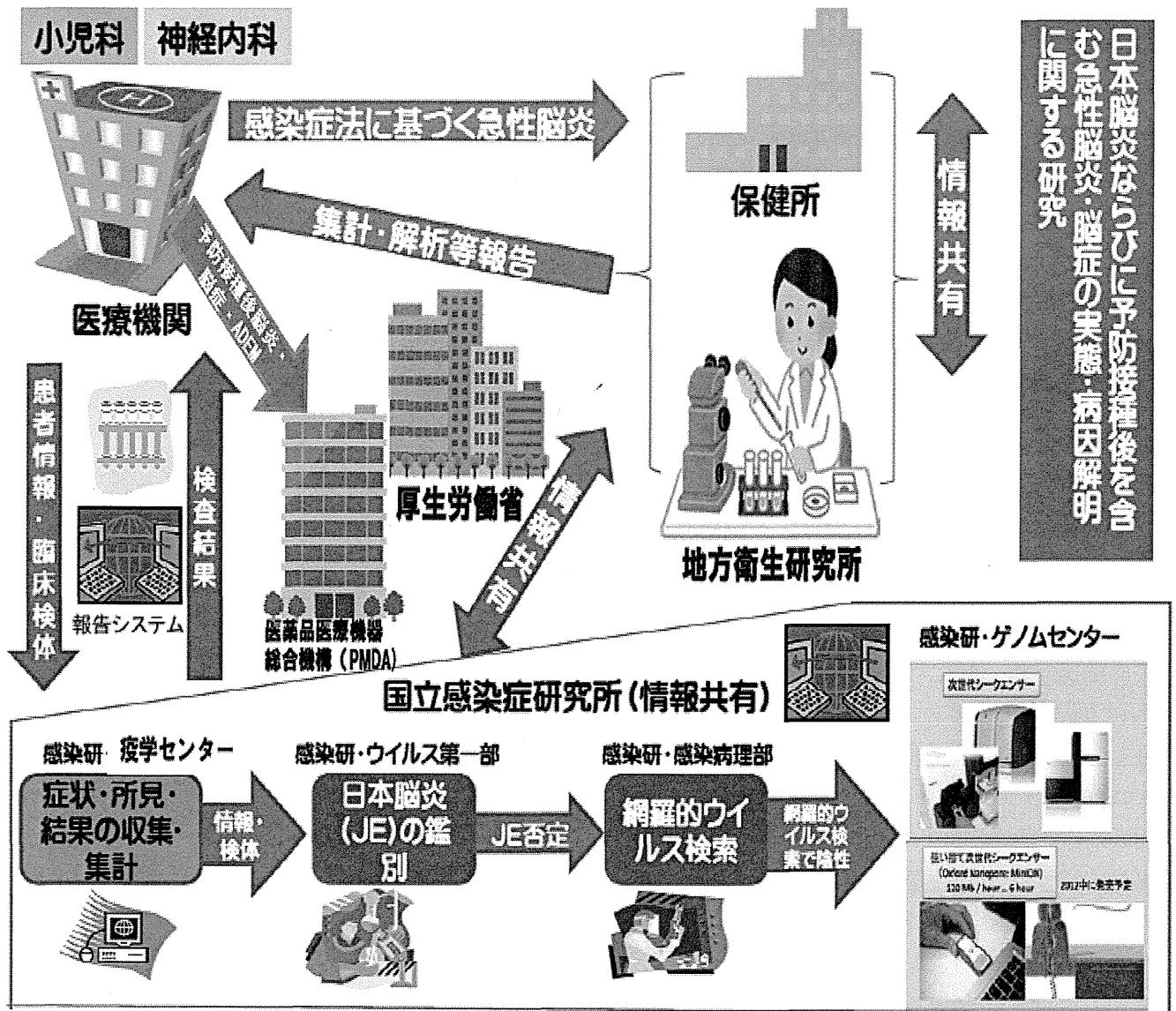
## V. 行政施策への貢献

- (1) 検体採取方法、保管方法、搬送方法に関するガイドラインを作成することで、一人でも多くの原因究明に繋げる事が可能となる。起因病原体毎の急性脳炎・脳症の特徴を明らかにすることが可能となる。
- (2) 原因不明急性脳炎・脳症の中に JE が紛れ込んでいることが明らかとなり、JE ワクチンの予防接種施策に貢献できる。
- (3) real-time PCR を応用したウイルスの網羅的検出法が不明脳炎の検索に有効であることを示され、将来的な不明脳炎の中央検査設置を考える上で、検査法の選択肢の一つとして参考になりうる。
- (4) 不明脳炎中の JE、あるいは、他の原因微生物の情報は感染症対策の各種検討会で重要な資料となり得る。
- (5) 不明脳炎・脳症に起因する病原体を広く検出同定し情報を診療現場に提供することで、適切な病原体検査法のオプションを選択でき、結果、迅速な診断に貢献すると考える。
- (6) 網羅的病原体検査にて不明脳炎・脳症患者の実像が把握できたため、今後、ウイルス以外の病原体へも検査対象を拡大するようなエビデンスの蓄積を持って診療現場に提示できると考えている。

## 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) : 2015 年のみ抜粋

- (1) 多屋馨子: 急性脳炎・脳症の原因究明～医療機関・保健所・地研・感染研の連携の重要性～. 臨床とウイルス. 43 (4) : 198-205, 2015
- (2) 奥野英雄, 多屋馨子: わが国の急性脳炎(脳症を含む)の発生動向と今後の課題. 小児科 56 (6) : 831-837, 2015
- (3) Yamamoto S, Takahashi S, Tanaka R, Okayama A, Araki A, Katano H, Tanaka-Taya K, Azuma H: Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash. *Brain Dev* 2015. 37:829-832.
- (4) Fukumoto H, Li TC, Kataoka M, Hasegawa H, Wakita T, Saeki H, Suzuki T, Katano H: Seroprevalence of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus in Japan. *J Clin Virol* 2015. 65:76-82.
- (5) Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Saeki H, Katano H: Development of a new real-time PCR system for simultaneous detection of bacteria and fungi in pathological samples. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015, 8: (in press)
- (6) Tosa M, Hara M, Morita, A, Ninomiya S, Ebashi M, Kamei S, Maseda M, Tokuhashi Y, Henmi A, Nemoto N: Idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis. *Internal Medicine* 54(15):1923-1926, 2015.
- (7) 結核性髄膜炎標準的治療作成委員会(作成委員会委員長 亀井 聡). 標準的神経治療: 結核性髄膜炎. 神経治療学 32 (4), 513-532, 2015.
- (8) Ishida Y, Kawashima H, Morishima T, et al: Brain magnetic resonance imaging in acute phase of pandemic influenza A (H1N1) 2009--associated encephalopathy in children. *Neuropediatrics*. 2015 Feb;46(1):20-5.

Ⅶ. (3 年間の研究成果)の概要図等



上記に基づいて全国から原因不明急性脳炎・脳症の患者情報と臨床検体を収集し、解析を行った。検体採取、保管、搬送のガイドラインを作成し、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所の連携の元に原因不明の急性脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺症例の検討を行い、JEの紛れ込みを発見し、原因不明と考えられていた一部の症例については、原因究明に繋げることができた。

## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座

大阪大学微生物病研究所麻疹部門

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座、大阪大学微生物病研究所麻疹部門(山西弘一教授)

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座(岡田伸太郎教授、馬場宏一講師)

大阪大学微生物病研究所防疫部門(上田重晴教授、奥野良信助教授)

国立感染症研究所感染症情報センター、川崎市健康安全研究所(岡部信彦所長)

国立感染症研究所感染症疫学センター(大石和徳センター長)

### ・主な研究課題

- 予防接種学、感染症疫学、小児感染症学、感染症サーベイランス
- インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルスに関する臨床ウイルス学研究
- $\beta$ ヘルペスウイルス(ヒトヘルペスウイルス6, 7, ヒトサイトメガロウイルス)に関する基礎、臨床ウイルス学研究
- 基礎疾患を有する小児に対する予防接種に関する臨床研究
- 移植後ならびに免疫不全患者のヘルペスウイルスの再活性化に関する臨床研究
- 医療関連感染、特にウイルス感染症の対策

### ・これまでの研究実績

#### 【寄与した指針又はガイドライン】

- Progress Report of Measles Elimination in Japan, For The Regional Verification Commission (RVC), For Measles Elimination in the Western Pacific Region (2013年、2014年、2015年(予定))
- 風しんに関する特定感染症予防指針(2014年)
- 職場における風しん対策ガイドライン(2014年)
- 医療機関における風しん対策ガイドライン(2014年)
- 麻しんに関する特定感染症予防指針(2013年、2007年)
- 医療機関での麻疹対応ガイドライン第一版~第四版(2008年、2013年)
- 改訂保育所における感染症対策ガイドライン(2012年)
- 学校における麻しん対策ガイドライン(2008年)
- 麻しん発生時対応ガイドライン第一版(2013年)
- 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言(2004年)

#### 【発表論文】

1. 多屋馨子: 急性脳炎・脳症の原因究明~医療機関・保健所・地研・感染研の連携の重要性~. 臨床とウイルス. 43 (4) : 198-205, 2015
2. 奥野英雄、多屋馨子: わが国の急性脳炎(脳症を含む)の発生動向と今後の課題. 小児科 56 (6) : 831-837, 2015
3. Yamamoto S, Takahashi S, Tanaka R, Okayama A, Araki A, Katano H, Tanaka-Taya K, Azuma H: Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash. Brain Dev 2015. 37:829-832.

4. Ohkusa Y, Sugawara T, Arai S, Satoh H, Okuno H, **Tanaka-Taya K**, Oishi K. Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome. *PLoS Curr.* 30;6, 2014 e92519. doi: 10.1371/journal.pone.0092519. eCollection 2014.
5. Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H, Kanou K, Saitoh T, Sunagawa T, Ito H, Kanayama A, Tabuchi A, Nakashima K, Yahata Y, Yamagishi T, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Arai S, Satoh H, **Tanaka-Taya K**, Komase K, Takeda M, Oishi K. : Ongoing increase in measles cases following importations, Japan, March 2014: times of challenge and opportunity. *Western Pac Surveill Response J.* 2014 May 16;5(2):31-3.
6. Nabae K, Satoh H, Nishiura H, **Tanaka-Taya K**, Okabe N, Oishi K, Matsumoto K, Hasegawa T. : Estimating the risk of parvovirus B19 infection in blood donors and pregnant women in Japan. *PLoS One.* 2014;9(3):e92519.
7. Yokomichi H, Kurihara S, Yokoyama T, Inoue E, **Tanaka-Taya K**, Kono S, Yamagata Z. The pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine does not increase the mortality rate of idiopathic interstitial pneumonia: a matched case-control study. *PLoS One.* 2014 Feb 25;9(2):e88927.
8. **Tanaka-Taya K**, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K, Strebel P, Schluter W, Kamiya H, Reef SE, Chu SY, Martin R: Nationwide Rubella Epidemic – Japan, 2013. *MMWR.* 2013; 62(23):457-462.
9. Kishida N, Imai M, Xu H, **Taya K**, Fujisaki S, Takashita E, Tashiro M, Odagiri T. Seroprevalence of a Novel Influenza A (H3N2) Variant Virus in the Japanese Population. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66(6):549-51.
10. Arai S, Tabara K, Yamamoto N, Fujita H, Itagaki A, Kon M, Satoh H, Araki K, **Tanaka-Taya K**, Takada N, Yoshikawa Y, Ishihara C, Okabe N, Oishi K. Molecular Phylogenetic Analysis of *Orientia tsutsugamushi* Based on the groES and groEL Genes. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 Nov;13(11):825-9.
11. Arai S, Nguyen ST, Boldgiv B, Fukui D, Araki K, Dang CN, Ohdachi SD, Nguyen NX, Pham TD, Boldbaatar B, Satoh H, Yoshikawa Y, Morikawa S, **Tanaka-Taya K**, Yanagihara R, Oishi K. Novel bat-borne hantavirus, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jul;19(7):1159-61.
12. Ito Y, Kimura H, Torii Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, **Tanaka-Taya K**, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H; Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. *Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. Pediatr Int.* 2013 Oct;55(5):566-71.
13. Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, **Tanaka-Taya K**, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H; Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):699-701.
14. Morioka I, Nonoyama S, **Tanaka-Taya K**, Ihara T, Sugaya N, Ueta I, Kumagai T, Okada K, Hosoya

- M, Okabe N, Morishima T; Committee for the Control and Prevention of Influenza of the Japan Pediatric Society. Survey of Japanese infants younger than 3 months who were treated with oseltamivir for influenza: safety of oseltamivir treatment. *Scand J Infect Dis.* 2012 Aug;44(8):605-9.
15. Kobayashi D, Kogawa K, Imai K, Tanaka T, Hiroi S, Satoh H, **Tanaka-Taya K**, Nonoyama S. Quantitation of human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA in a cord blood transplant recipient with chromosomal integration of HHV-6. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):650-3
  16. Toyokawa T, Sunagawa T, Yahata Y, Ohyama T, Kodama T, Satoh H, Ueno-Yamamoto K, Arai S, Araki K, Odaira F, Tsuchihashi Y, Takahashi H, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among health care workers in two general hospitals after first outbreak in Kobe, Japan. *J Infect.* 2011 ;63(4):281-7.
  17. Phengxay M, Hayakawa Y, Phan TG, Ueno-Yamamoto K, **Tanaka-Taya K**, Vongphrachanh P, Komase K, Ushijima H. Seroprevalence of rubella and measles antibodies in Lao PDR. *Clin Lab.* 2011;57(3-4):237-44.
  18. Baba K, Okuno Y, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. *Vaccine.* 2011;29(16):3089-92.
  19. **Tanaka-Taya K**. : Progress towards the 2012 measles elimination goal in Japan. *Uirusu.* 2010 Jun;60(1):59-68. in Japanese.
  20. Ueno-Yamamoto K, **Tanaka-Taya K**, Satoh H, Araki K, Kaku M, Okabe N. THE changing seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):667-9.
  21. Suzuki Y, **Taya K**, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi JM, Ohkusa Y, Okabe N. Risk factors for severe hand foot and mouth disease. *Pediatr Int.* 2010 Apr;52(2):203-7.
  22. Ohkusa Y, Yamaguchi R, Sugiura H, Sugawara T, Yoshida M, Shimada C, Hori N, Sugishita Y, Yasui Y, Sunagawa T, Matsui T, Taniguchi K, Tada Y, **Taya K**, Imamura T, Okabe N. [2008 G8 Hokkaido Toyako Summit Meeting Syndrome Surveillance]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2009 May;83(3):236-44. Japanese.
  23. Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, **Tanaka-Taya K**. Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Feb;28(2):166-7.
  24. Sugawara T, Ohsuka Y, **Taya K**, Yasui Y, Wada N, Sakano M, Koshida R, Fujii F, Shibata S, Hashimoto G, Utsumi H, Sumitomo M, Ishihara M, Kondo H, Sato H, Ueno K, Araki K, Okabe N. Diarrhea as a minor adverse effect due to oral polio vaccine. *Jpn J Infect Dis.* 2009 Jan;62(1):51-3.
  25. Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I; Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Sep;61(5):333-8. Review. Erratum in: *Jpn J Infect Dis.* 2008 Nov;61(6):508.



26. Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Kobayashi JM, Doy M, Okabe N. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int*. 2008 Aug;50(4):464-8.
27. Matsui T, Nakashima K, Ohkusa Y, Sugawara T, **Taya K**, Kawaguch T, Suga M, Okabe N. [Questionnaire survey of measles outbreak prevention activities by Kumamoto Prefecture Hospital staff]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2008 Jan;82(1):58-9. Japanese.
28. Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(11-12):1067-70.
29. **Tanaka-Taya K**. [Exanthem subitum, roseola infantum]. *Nippon Rinsho*. 2007 Mar 28;65 Suppl 3:349-54. Review. Japanese.
30. **Tanaka-Taya K**. [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:136-40. Review. Japanese.
31. Ueno K, **Tanaka-Taya K**. [Usefulness of infectious disease information on the internet]. *Nippon Rinsho*. 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:40-4. Review. Japanese.
32. Sugawara T, Ohkusa Y, **Taya K**, Oikawa K, Haneda N, Kikuchi K, Kato F, Yamaguchi S, Yoshikawa T, Nakano T, Ihara T, Tutumi H, Asano Y, Kamiya H, Okabe N. [Cost-effectiveness analysis of routine mumps immunization in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007 Sep;81(5):555-61. Japanese.
33. **Tanaka-Taya K**. [Herpes virus infection in immunosuppressed patients]. *Nippon Rinsho*. 2006 Mar;64 Suppl 3:99-106. Review. Japanese.
34. Takeuchi K, **Tanaka-Taya K**, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006 Mar;56(3):112-6.
35. Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein. *Vaccine*. 2006 Apr 12;24(16):3054-6.
36. Arai S, Suzuki S, **Tanaka-Taya K**, Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Compile and evaluation of national surveillance on human echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2005 Mar;79(3):181-90. Japanese.
37. **Tanaka-Taya K**. [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho*. 2005 Apr;63 Suppl 4:528-33. Review. Japanese.
38. **Tanaka-Taya K**, Sashihara J, Kurahashi H, Amo K, Miyagawa H, Kondo K, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):465-73.
39. Suzuki S, Sunagawa T, Ohyama T, **Tanaka-Taya K**, Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of public

- knowledge about influenza based on influenza hotline consultations]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004 Feb;78(2):99-107. Japanese.
40. Arai S, Suzuki S, **Tanaka-Taya K**, Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of national surveillance for echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2003 Nov;77(11):957-64. Japanese.
  41. Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F, Wada N, **Tanaka-Taya K**, Arai S, Okabe N, Ichikawa H, Sato T. An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
  42. Amo K, **Tanaka-Taya K**, Inagi R, Miyagawa H, Miyoshi H, Okusu I, Sashihara J, Hara J, Nakayama M, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):120-3. Epub 2002 Dec 12.
  43. Sashihara J, **Tanaka-Taya K**, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, Taniguchi T, Fukui T, Kasuga N, Aono T, Sako M, Hara J, Yamanishi K, Okada S. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):2005-11.
  44. Takahashi H, **Tanaka-Taya K**, Arai S, Hasegawa A, Okaba N. [A risk analysis by a measles exportation model concerning the FIFA World Cup 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2002 Apr;76(4):269-74. Japanese.
  45. Sugimoto T, **Tanaka-Taya K**, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: Not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int*. 2002 Jun;44(3):281-5.
  46. Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Fujisaki H, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amou K, Miyagawa H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(7):595-8.
  47. Kondo K, Shimada K, Sashihara J, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol*. 2002 Apr;76(8):4145-51.
  48. Ono J, Imai K, **Tanaka-Taya K**, Kurahashi H, Okada S. Decreased frequency of seizures in infantile spasms associated with lissencephaly by human herpes virus 7 infection. *Pediatr Int*. 2002 Apr;44(2):168-70.
  49. Thawaranantha D, Chimabutra K, Balachandra K, Warachit P, Pantuwatana S, **Tanaka-Taya K**, Inagi R, Kurata T, Yamanishi K. Genetic variations of human herpesvirus 7 by analysis of glycoproteins B and H, and R2-repeat regions. *J Med Virol*. 2002 Mar;66(3):370-7.
  50. Tanaka H, Nishimura T, Hakui M, Sugimoto H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Human herpesvirus 6-associated hemophagocytic syndrome in a healthy adult. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jan;8(1):87-8.
  51. Tajiri H, Kozaiwa K, **Tanaka-Taya K**, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants.

- Scand J Infect Dis. 2001;33(10):790-3.
52. Ohta H, Matsuda Y, Tokimasa S, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amo K, Miyagawa H, **Tanaka-Taya K**, Yamamoto S, Tano Y, Aono T, Yamanishi K, Okada S, Hara J. Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jun;27(11):1141-5.
53. Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Hara J, Fujisaki H, Matsuda Y, Ohta H, Osugi Y, Okada S, Yamanishi K. Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 May;27(10):1065-70.
54. Takahashi H, Arai S, **Tanaka-Taya K**, Okabe N. Autism and infection/immunization episodes in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2001 Apr;54(2):78-9.
55. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A, **Tanaka-Taya K**, Miyagawa H, Amou K, Mushiake S, Yamanishi K, Ishikawa S. Sequential measurement of human herpesvirus 6 DNA with polymerase chain reaction method in pediatric living-related liver transplantation. *Clin Transplant.* 2001 Jun;15(3):208-13.
56. Ozaki Y, Tajiri H, **Tanaka-Taya K**, Mushiake S, Kimoto A, Yamanishi K, Okada S. Frequent detection of the human herpesvirus 6-specific genomes in the livers of children with various liver diseases. *J Clin Microbiol.* 2001 Jun;39(6):2173-7.
57. Kosuge H, **Tanaka-Taya K**, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):795-8.
58. **Tanaka-Taya K**, Kondo T, Nakagawa N, Inagi R, Miyoshi H, Sunagawa T, Okada S, Yamanishi K. Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J Med Virol.* 2000 Mar;60(3):284-9.
59. Matsuda Y, Hara J, Miyoshi H, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Oct;24(8):919-23.
60. Inui K, Miyagawa H, Sashihara J, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Nishigaki T, Teraoka S, Mano T, Ono J, Okada S. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy following highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV infection. *Brain Dev.* 1999 Sep;21(6):416-9.
61. Ota A, **Tanaka-Taya K**, Ueda S. Cross-reactivity of anti-HIV-1-p17-derivative peptide (P30-52) antibody to Env V3 peptide. *Hybridoma.* 1999 Apr;18(2):149-57.
62. Fujisaki H, **Tanaka-Taya K**, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol.* 1998 Nov;56(3):275-9.
63. Aono T, Kondo K, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Kondo M, Osugi Y, Hara J, Okada S, Yamanishi

- K. Monitoring of human cytomegalovirus infections in pediatric bone marrow transplant recipients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178(5):1244-9.
64. Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Nagae Y, Aono T, Fujisaki H, Matsuda Y, Osugi Y, Hara J, Mori Y, Sunagawa T, Tano Y, Okada S, Yamanishi K. Cytomegalovirus retinitis after transplantation of positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Apr;17(4):345-8.
65. Matsuda Y, Hara J, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, Nakanishi K, Tokimasa S, Miyoshi H, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K, Okada S. Allogeneic peripheral stem cell transplantation using positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Feb;21(4):355-60. **Tanaka-Taya K**, Okada S. [Human herpesvirus-6 and -7 infection and bone marrow transplantation (BMT)]. *Nippon Rinsho.* 1998 Jan;56(1):208-12. Review. Japanese.
66. Tajiri H, **Tanaka-Taya K**, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr.* 1997 Sep;131(3):473-5.
67. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, **Tanaka-Taya K**, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr.* 1996 Aug;129(2):301-5.
68. **Tanaka-Taya K**, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1996 Jan;48(1):88-94.
69. Yanagihara K, **Tanaka-Taya K**, Itagaki Y, Toribe Y, Arita K, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis with sequelae. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Mar;14(3):240-2.
70. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, **Tanaka K**, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1995 Jul;33(7):1968-70.
71. Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, **Taya K**, Yamanishi K. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child.* 1995 Jun;72(6):518-9.
72. Kitamura K, Ohta H, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, **Tanaka K**. Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet.* 1994 Sep 17;344(8925):830.
73. **Tanaka K**, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr.* 1994 Jul;125(1):1-5.
74. Kawa-Ha K, **Tanaka K**, Inoue M, Sakata N, Okada S, Kurata T, Mukai T, Yamanishi K. Isolation of human herpesvirus 7 from a child with symptoms mimicking chronic Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol.* 1993 Jul;84(3):545-8.
75. Maeda A, Sata T, Enzan H, **Tanaka K**, Wakiguchi H, Kurashige T, Yamanishi K, Kurata T. The