

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中山 鋼

平成27(2015)年 3月

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

平成26年度

○研究組織

研究代表者

中山 鋼 国立感染症研究所 企画調整主幹

研究分担者

竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部長

宮川 昭二 国立感染症研究所 国際協力室長

研究協力者

大西 真 国立感染症研究所 細菌第一部長

研究協力者は五十音順

所属・役職は研究参加当時のもの

目次

I. 総括研究報告

新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究・・・・・・・・・・ 1

国立感染症研究所 企画調整主幹 中山 鋼

【資料】

1 平成26年度新規採択課題（1年目研究課題）

2 平成26年度継続課題（2年目研究課題）

3 平成26年度終了課題（3年目研究課題）

4 新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

PO意見一覧

5 新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

（分担研究報告）国立感染症研究所 国際協力室長 宮川 昭二

6 新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

（分担研究報告）国立感染症研究所 ウイルス第三部長 竹田 誠

7 感染症に関する国際情報収集

（研究協力者）国立感染症研究所 細菌第一部長 大西 真

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)総括研究報告書

平成26年度 新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究

研究代表者 中山 鋼 国立感染症研究所 企画調整主幹

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業を総合的に適切かつ円滑で効果的に実施することは、厚生労働省の感染症対策の総合的推進において必須である。本研究は、感染症研究等の専門家による同事業で実施する研究課題についての研究の企画と評価を行うとともに、情報提供や調整を行う。感染症研究の企画・評価に必要な情報収集・調査を実施し、円滑かつ適切な研究評価を行うための研究情報の共有方法について研究し、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究の総合的推進に資するため本研究を実施した。

研究分担者

竹田 誠 (国立感染症研究所)
宮川 昭二(国立感染症研究所)

厚生労働省においては厚生労働科学研究費補助金:新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業を中心として行政ニーズに直結した新興・再興感染症研究を推進しており、この研究事業を適切かつ効果的に実施することは感染症対策を行う上で不可欠であり、研究課題の設定、研究者の選考、研究費の配分、研究成果の評価と研究を実施する研究者への支援を適切に行うことが求められている。

A. 研究目的

新興・再興感染症に対する迅速かつ適切な対応は、国民の健康を守る上で重要な施策の一つである。しかし、その対象となる感染症は多岐にわたっており、希少な感染症や今後の発生も想定される新たな感染症もある。このため、今後とも適宜適切な対応を行っていくためには、日頃から対応の基礎となる最新の知見を幅広く集積することが重要であり、その研究体制を確保し、対応の決定に科学的根拠を提供するための研究の推進を図っておくことが必要である。

本研究課題では、新興・再興感染症研究に関する情報の収集、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の企画・評価の支援及びこれらを通じて評価者、研究者

等への支援方法等についての検討を行い、その成果を厚生労働省(具体的には、健康局結核感染症課)へ提供することにより、我が国における新興・再興感染症対策の適切な実施に資する研究の推進に寄与することを目的としている。

B. 研究方法

1. 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の企画・評価等の支援

平成26年度に新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業により実施された研究課題に関して、厚生労働本省が行う研究の企画・評価等の支援として、以下1)～4)を行った。

- 1) 感染症研究の専門家による評価組織(以下「評価委員会」という。)との連絡、情報共有等の実施。
- 2) 研究協力者(プログラムオフィサー)等による研究班会議への出席及び研究の進捗状況の把握、ピアレビューの実施と評価委員、厚生労働省との情報共有。
- 3) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業において実施されている研究課題を対象とした研究発表会の実施。
- 4) 研究協力者(プログラムオフィサー(PO))の活動を支援するため開

発していた、Webシステム「班会議情報共有システム」を26年度より実施。

2. 新興・再興感染症研究に関する情報収集

国内外の会議への参加、文献収集等による新興・再興感染症研究の企画・評価及び研究の実施に資する関連情報の収集と関係者との情報共有を行った。

3. 評価支援システムの開発

中間・事後評価委員会委員が、成果発表会、中間・事後評価委員会前に予備評価を行うシステムを開発した。(倫理面への配慮)

本研究課題においては、患者等の診療情報や試料、実験動物を用いることはなく、疫学研究に関する指針、臨床研究に関する指針等に関して特に配慮すべき内容は含まないが、研究者の個人情報や研究課題内容に関する情報等を収集することから、その取扱いについては研究者等に不利益を与えないよう十分に配慮する。

C. 研究結果

1. 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の企画・評価等の支援

- (1) 平成26年度実施公募課題(1)
(中間・事後評価)

1 平成26年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の研究課題

1年目研究課題 20 課題 【資料 1】

2年目研究課題 25 課題 【資料 2】

3年目研究課題 24 課題 【資料 3】

1) 研究の進捗状況の把握及びピアレビュー

平成26年度に新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業において研究を行う研究課題の研究代表者に対し、研究班会議開催についての情報提供を依頼し、本研究課題研究代表者及び7名のプログラムオフィサーが分担して出席可能な研究班会議に出席した(2)。

研究班会議に出席した研究課題は、平成26年度に実施された課題研究69課題のうち34課題である。

2 研究班会議出席状況等 【資料 4】

研究班会議の状況についてはレポートを作成の上、研究評価の参考資料として評価委員、厚生労働省との情報共有を行った。レポートは、中間・事後評価を実施する時期の1ヶ月前までに情報共有するとともに、その後、評価委員会までに開催された研究班会議についても適宜情報共有を行っている。

2) 研究成果の取りまとめ

全研究課題の研究代表者に対して成果概要の作成を依頼し、その取りまとめを行った。

この成果概要は評価委員による評価資料とした。

3) 研究発表会の実施

2年目研究課題及び3年目研究課題を対象に、平成27年1月27日に研究発表会を実施した。

研究発表会は、評価委員によるヒアリング等の場とするとともに、他研究課題の成果を共有する機会として新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の全研究課題の研究代表者及び研究分担者にも参加を案内した。

(2) 平成27年度 新規申請課題

(事前評価)

平成27年度研究課題として申請のあった研究課題について、採択の妥当性、研究規模等に関する評価委員による評価を適切かつ円滑に実施することを支援するため、申請課題の事前評価に関する資料の作成とヒアリング等の実施を支援し、その内容を厚生労働省へ提供した。

なお、ヒアリングについては、評価委員の事前の書面での評価を踏まえて、平成27年2月27日に実施した。

2. 新興・再興感染症研究に関する情報収集

平成26年5月にスイス・ジュネーブ

市及びフランス・パリ市を訪問し、世界保健機構(WHO)食品安全・人獣共通感染症部及びパスツール研究所本部を訪問。平成26年7月にベトナム・ホーチミン市を訪問し、ホーチミン・パスツール研究所及びホーチミン熱帯病院を訪問。平成26年8月にはフィリピンマニラ市を訪問し、WHO西日本太平洋地域事務局及びフィリピン保健省熱帯病研究所を訪問した。

アジア地域各国の感染症研究機関での活動について情報収集を行い、感染研との連携協力体制の推進及び我が国の新興再興感染症対策に役立てた。

(分担:宮川昭二【資料5】参照)

また、インフルエンザは新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、平成25年3月末から中国で発生が報告されているH7N9型亜型取りインフルエンザの人感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう注意を払う必要がある。そこで、平成26年7月27日～8月1日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議に参加して報告するとともに、国際誌に成果を発表した。

(分担:竹田誠【資料6】参照)

さらに、新興・再興感染症の総合的推進研究において、メコン川流域諸国における特に細菌性腸管感染症の現状を把握するために、人的ネットワーク構築に基づいた国際情報収集を行っており、本年度はタイ、ベトナム、ラオスを訪問し、各国の情報を収集した。また、今年度は台湾も訪問し、在台湾外国人(海外からの出稼ぎ従業者)を原因とする腸チフスアウトブレイクの情報を収集した。同様のアウトブレイクが発生する可能性は国内に存在する。現時点でこれらの国と関連する細菌性腸管感染症に関しては、わが国において対策が必要な案件は稀であると考えられる。しかし、わが国の公衆衛生対策のための感染症対策情報収集のネットワークを構築し、食品、ヒトを原因とする輸入感染症の監視も重要であることが示唆された。(研究協力者:大西真【資料7】参照)

3. 研究の企画・評価等の支援方法の検討

(1) 評価支援システムの開発

これまで開発してきたシステムを積極的に活用し、評価業務の効率化を図った。また、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。研究班への助言・支援がさらに適切に行うことができ、質の高いものになると考えられる。

(2) プログラムオフィサーの活動を支援するためのシステムの開発

インターネットを利用して、プログラムオフィサーと厚生労働省担当者とともに班会議の情報を共有できる「班会議情報共有システム」を今年度より実施した。班会議情報をこのシステムを活用して発信することにより、情報共有、情報交換が一段と深まり、各班会議に迅速に対応できるようになった。

D. 考察

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の対象となる感染症は、新型インフルエンザを代表とする発生前から事前対応を求められている感染症、ウイルス性出血熱やSARSのように重篤な輸入感染症として認知されている新興感染症、麻疹や結核、インフルエンザのように社会的な問題として認知されている感染症、多剤耐性菌や成人の百日咳等しばしば報道もなされて認知が高まっている感染症、さらには一般国民にはあまり注目されていないと考えられる感染症等、非常に多岐にわたっている。また、一般的に注目されている感染症に対する研究の推進とその成果の対応への還元が重要であることは言うまでもないが、あまり注目されていないと考えられる感染症であっても、常に基盤的な研究が継続されなければ問題が発生した際の対応が困難であることは明白であり、単に注目の高低

のみで研究の意義や重要性を判断することは難しい。特に近年、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の発生や中国で確認された鳥インフルエンザH7N9の発生・流行、中東諸国におけるMERSに加えて、本年度はエボラ出血熱やデング熱など、緊急の感染症対応も行う必要がある。

限られた予算と当該研究分野における研究者のマンパワーを最大限に活用し、これらの期待に応える効率的・効果的な研究を推進するためには、新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の企画・評価において、これまで実施されている研究の内容や成果を適切に把握するとともに、研究を取り巻く行政的なニーズ、国際的な研究の状況に基づく企画・評価等を行って効率的に研究を実施することが求められる。また、これらの企画・評価等に基づく研究を適切に実施し、確実な成果が得られるよう研究者を支援することは非常に必要と考えられる。

また、非常に多岐にわたる感染症に関する基礎から応用、自然科学的分野から社会科学的分野にいたる種々の研究課題を目的に応じて適切に評価するためには、数値的な評価指標のみでは困難であり、将来的にはピアレビューも含めた複数の視点から行われることが必要である。

E. 結論

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の適切かつ円滑な実施を図るため、新興・再興感染症関連研究に関する情報の収集及び当該研究事業において実施される研究の企画・評価及び研究実施の支援を行った。研究発表会の開催やピアレビューなど、評価の充実とともに、疫学的方法論に基づく研究の実施が、研究の質向上に役立つと考えられた。

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究分担者 宮川昭二 国立感染症研究所 国際協力室

研究要旨 海外、特に近隣のアジア各国との連携協力及び同地域の感染症研究機関間との関係構築、更に感染症研究に携わる専門家間の密接な協力は、我が国への新たな感染症の侵入防止のみならず、侵入時の対応においても極めて重要である。国立感染症研究所では、新型インフルエンザをはじめ重症熱性血小板減少症候群(SFTS)などへの対応において、アジア地域の研究機関との連携協力により病原性解析や診断法開発などで大きな成果があげられてきた。アジア地域各国の感染症研究機関での活動について情報収集を行い、感染研との連携協力体制の推進及び我が国の新興再興感染症対策に役立てた。

A. 研究目的

国立感染症研究所では、中国、韓国等アジア周辺国の感染症研究機関との間で、研究協力に関する覚書を締結し、新興再興感染症などの研究協力、人材育成、情報共有など我が国の感染症対策の推進に役立つよう連携協力体制の構築を進めている。

本研究の目的は、我が国の新興再興感染症対策に資するため、アジア周辺国における感染症研究機関との連携協力を推進する上で必要な情報収集を図るとともに、新興再興感染症対策に役立てるものである。

B. 研究方法

1. 情報収集等

2014年5月にスイス・ジュネーブ市及びフランス・パリ市を訪問し、世界保健機関(WHO)食品安全・人獣共通感染症部(Department of Food Safety and Zoonosis, WHO)及びパスツール研究所本部を訪問した。WHOでは、細菌感染症など食品安全及び人獣感染症分野での最近の課題等や薬剤耐性などWHO総会での議論について情報交換と意見交換を行った。また、パスツール

研究所本部では、Christian Brechot 所長ほか幹部と面会し、2008年に締結したMOUのフォローアップなどについて意見交換を行った。

2014年7月にベトナム・ホーチミン市を訪問し、ホーチミン・パスツール研究所(Pasteur Institute Ho Chi Minh City)及びホーチミン熱帯病病院(Tropical Diseases Hospital Ho Chi Minh City)を訪問した。ホーチミン・パスツール研究所では、Van Gao 副所長と面会し、共同研究等の国際ネットワークや感染研との連携・協力などについて情報交換及び意見交換を行った。

2014年8月にフィリピン・マニラ市を訪問し、WHO西太平洋地域事務局(WHO Western Pacific Regional Office(WPRO))及びフィリピン保健省熱帯病研究所(Research Institute of Tropical Medicine(RITM))を訪問した。WPROでは事業総括部田中調整官とWPROにおける新興再興感染症対策等について幅広く意見交換等を行った。RITMにおいては、Lupisan 所長等幹部に面会し、感染研との連携・協力などについて意見交換した。また東北大学RITM新興・再興感染症共同研究センターに齋藤先生を訪ね、RITMでの東北大学の共同研究活動などについて

て情報収集するとともに、同センターを活用した感染研との連携・協力について意見交換等を行った。

また、2014年6月に都内で開催された衛生微生物技術協議会研究会に参加し、地方衛生研究所とのネットワークなどでの新興再興感染症に関する情報収集等の状況を調べた。

2. 国際的な連携

2014年6月にシンガポールで開催された“ASEAN plus Three Partnership Laboratories for Communicable Diseases(APL)”の“National Laboratories Contact Persons Meeting (NLCP)”に参加した。同会議では、ASEAN Plus Three保健大臣会合などからのマニフェストを踏まえ、2015年までの活動計画について審議し取りまとめた。同会議を通じ、感染研からのASEAN各国の感染症研究機関への貢献のほか、新興・再興感染症対策などについて、各国研究機関からの参加者と情報交換及び意見交換を行った。

C. 研究結果

1. アジア各国等との連携協力

ホーチミン・パスツール研究所では、ベトナム南部における感染症の現状について、ハノイを中心とした北部とホーチミンを中心とした南部で大きく異なり、パスツール研究所は南部20省を中心に疫学調査やラボ診断を行うことに加え、基礎研究やワクチン開発など多岐にわたる活動を行っていること、加えて、パスツール研究所としてのネットワークを活用し感染症や薬剤耐性などの分野での研究調査や人材育成、地元医科大学等との連携による博士課程など学生の教育を行っていること、国際連携・協力では、フランス・パスツール研究所のほか米国、豪州などとの協力を進めているが、感染研には寄生虫や真菌などで専門家間の協力を期待したい旨が示された。

フィリピン熱帯病研究所(RITM)では、同研究所での新興再興感染症に関する研究等の状況について情報収集を行うとともに、国際協力等について意見交換を行うとともに、感染研からの専門家の協力により立ち上げられたエボラ出血熱に関する試験研及び狂犬病に関する試験検査等の実施状況を見学した。

衛生微生物技術協議会研究会では、国立感染症研究所と地方衛生研究所の既存のネットワークが、国立感染症研究所と各国研究機関との連携協力の推進に役だっていることが確認出来たほか、海外での新興再興感染症に関する情報等が地方衛生研究所での活動にも活用出来ることが認められた。

2. 国際的な評価

WHO 食品安全・人獣共通感染症部訪問では、感染研が行う感染症や薬剤耐性などの分野で行う研究事業について、食品安全や人獣共通感染症などでWHOが行う対策などに、専門家派遣や専門知見の提供などの形で貢献することを期待している旨の発言があった。またパスツール研究所 Brechot 所長は、2014年9月に感染研を訪問した際に、単に既知の感染症分野での協力のみならずガンなど先端的な研究分野での感染研との共同研究、連携や協力を期待し、MOU を踏まえた定期的な会合を2015年にも開催したいとの意向を示した。

ASEAN Plus Three Partnership Laboratories for Communicable Diseases (APL)では、ラオス、タイなどから参加した感染症研究機関幹部から、感染研のこれまでの貢献に感謝するとともに、同地域での更なる連携・協力について期待することが示された。

国立感染症研究所と各国研究機関との連携協力体制は進展しており、これらの活動及び成果はカウンターパートである各国研究機関のみならず、WHO、米国CDC等の感染症対策機関等から高く評価されており、引き続きアジア地域

などでの感染症対策推進への貢献が期待されていることが確認出来た。

その他

特記事項なし

D、E. 考察と結論

国立感染症研究所が、国内での感染症対策のため取り組んでいる研究等の成果を海外の研究機関等と共有し、また海外での研究機関との連携や協力を実践することは、感染症対策における国際貢献が図れるのみならず、迅速な事態把握や早期対応などにより我が国への侵入防止や国内での対策構築など早急な対応が図られることとなる。

新たな感染症の発生・流行などに際しては、サーベイランス及びラボ機能のほか情報解析と関係機関間でのコミュニケーションなどが重要であり、各国感染症研究機関との持続的な関係を構築するためには、専門家間での交流などに加え、国立感染症研究所と各国研究機関が公的な関係を構築し定期的な活動を行うことが大切である。

今回の研究では、フィリピンRITM、ホーチミン・パスツール研究所などと新たな連携・協力関係構築の機会を得ることが出来たほか、MOU を締結するパスツール研究所とも連携・協力等の関係強化などを行うことが出来た。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

「新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究」班
分担研究報告書

研究分担者 竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部

研究要旨 インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう注意を払う必要がある。われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現しているTMPRSS2というプロテアーゼが、必須の増殖促進因子であることを突き止めた。このことは、H1N1亜型やH3N2亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性H5N1亜型とは異なっていることを証明した。この知見をもとに、研究成果を今後の抗ウイルス剤の開発につなげることができると考えている。これらの結果は、非常に重要であり、国際的にも共有する価値が高い。そこで、2014年7月27日～8月1日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議(16th IUMS International Congress of Virology)に参加して報告するとともに、国際誌に成果を発表した。

A. 研究目的

インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。すでに中国では、数百人の患者発生が報告されている。H7N9亜型は、これまで人の間で流行したことがない、(ヒトにとっては)新しい亜型であり、一度、ヒトに適応した場合には、世界的な大流行につながる危険性がある。我が国においても、最近、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の一部が改正され、H7N9亜型鳥インフルエンザが、指定感染症から、二類感染症に定められた。H7亜型のインフルエ

ンザウイルスは、高病原性亜型で知られているH5亜型と同様に、高病原性を発揮するように変異する危険性も知られている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう心がける必要がある。我々は、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスや、それによる感染症の研究を実施しているが、それらについての国際的な情報収集や我々の研究成果を広く国際的に情報提供することを、本研究の今年度の目的とした。

B. 研究方法

われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイル

スの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現している TMPRSS2 というプロテアーゼが、H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスの必須の生体内増殖促進因子であることを突き止めた (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このことは、H1N1 亜型や H3N2 亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性 H5N1 亜型とは異なっていることを証明した (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このプロテアーゼ TMPRSS2 は、同じく重症の新興呼吸器感染症ウイルスである、SARS コロナウイルスや MERS コロナウイルスの活性化因子で明らかになっている。すなわち、TMPRSS2 の阻害剤を開発することができれば、新興呼吸器感染症に対する効果的な治療薬となる可能性がある。これらの知見は、非常に重要であると考え、2014 年 7 月 27 日～8 月 1 日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議 (16th IUMS International Congress of Virology) に参加して、口頭発表にて報告し、世界中のインフルエンザウイルスや他の呼吸器感染症ウイルスの研究者からの意見を拝聴した。また、これらの知見を国際誌に発表した (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。

C. 研究結果

われわれの研究成果は、国際微生物会議でも非常に高く評価された。一方、われわれの研究成果と非常に似通った研究成果を米国とドイツのグループが得ており (Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51 ; Hatesuer et al. 2013 PLoS Pathogen 9:e1003774)、それらのグループとのデータの比較について議論になった。具体的には、いずれのグループも、TMPRSS2 が H1N1 亜型ならびに H7N9 亜型のインフルエンザウイルスの増殖促進のための必須宿主因子であるとの結論を得ていたが、ドイツのグループにおいては、われわれの結果とは異なり、H3N2 亜型インフルエン

ザウイルスは、その増殖のために TMPRSS2 を必要としないとの結果を得ていた。会議において、その違いについて明らかにすることが、今後、様々な亜型のインフルエンザウイルスの病態を理解する上で非常に重要であり、将来的には、インフルエンザウイルスの対策に資する可能性があるとの評価を受けた。

D、E. 考察と結論

その後、会議での指摘をもとに、H3N2 亜型インフルエンザウイルスの TMPRSS2 依存性に関するわれわれのグループ (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16) と、ドイツのグループ (Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51) の違いについて、研究を進めた。その結果、H3N2 亜型のインフルエンザウイルスも、H1N1 亜型や H7N9 亜型のインフルエンザウイルスと同様に、生来は TMPRSS2 を必須の増殖因子として増殖するウイルスであり、ヘマグルチンタンパク質の一部の特定の糖鎖が (おそらくは培養細胞や発育鶏卵などでの増殖の過程で) 欠失することにより、TMPRSS2 以外の宿主プロテアーゼを使えるように一部の実験室株においては変異しているであろうことが証明できた (Sakai et al. 2015 J Virol in press)。この結果を考慮すると、TMPRSS2 は、様々な亜型のインフルエンザウイルス、ならびに、他の新興呼吸器感染症ウイルスの生体内活性化酵素であり、本知見に立脚した新規の抗ウイルス剤開発が期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou

K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014) The Host Protease TMPRSS2 Plays a Major Role in In Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza Viruses. J Virol. 88:5608-16.

2. Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M. (2015) A mutant H3N2 influenza virus uses an alternative activation mechanism in TMPRSS2 knockout mice by loss of an oligosaccharide in the hemagglutinin stalk region (in press)

添付スライド資料は、国際微生物会議 (16th IUMS International Congress of Virology) での発表スライド。

国際会議発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Nakajima N, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 July 27-August 1) The host protease TMPRSS2 plays a major role for influenza virus replication in vivo. 16th IUMS International Congress of Virology.

2. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Nakajima N, Sekizuka T, Komase K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 September 23-26) The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

大西 真 国立感染症研究所細菌第一部 部長

新興・再興感染症の総合的推進研究において、メコン川流域諸国における特に細菌性腸管感染症の現状を把握するために、人的ネットワーク構築に基づいた国際情報収集を行っている。本年度はタイ、ベトナム、ラオスを訪問し、各国の情報を収集した。タイ、ベトナムにおいてはゲノム解析技術を利用した共同研究の開始について検討した。また、今年度は台湾を訪問し、在台湾外国人（海外からの出稼ぎ従業者）を原因とする腸チフスアウトブレイクの情報を収集した。同様のアウトブレイクが発生する可能性は国内に存在する。現時点でこれらの国と関連する細菌性腸管感染症に関しては、わが国において対策が必要な案件は稀であると考えられる。しかし、わが国の公衆衛生対策のための感染症対策情報収集のネットワークを構築し、食品、ヒトを原因とする輸入感染症の監視も重要であることが示唆された。

1. 感染症に関する国際情報収集の概要

感染症に関する各種の国際情報の収集を行った。情報収集の方法は、海外の研究所を訪問しヒヤリングを行うことで海外諸国の情報を収集した。

2. 情報収集の概要

(1) 台湾における腸管感染症および性感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成26年7月14日～7月17日

場所：

台湾 台北市、台中市

台湾 CDC

台北市においては、

1: Taiwan CDC the Kun-Yang Campus において、

1) Dr. Mu Jung-Jung (PI for enteric and emerging bacteria)

2) Dr. Chuen-Sheue Chiang (PI for respiratory bacteria)

3) Dr. Jou Ruwen (PI for TB).

4) Dr. Shu-Ying Li (PI for STI and mycology)

5) Dr. We Ho-Sheng (Director)

と食中毒サーベイランス、淋菌、肺炎球菌、レジオネラ等について現状と、今後の協力課題について討論した。

Taiwan CDC, Center for Research, Diagnostic and Vaccine Development には11名のPIが所属している。上記4名のPIおよび下記のDr. Chiou (台中市にあるブランチ)が細菌感染症の担当となる。各PIは3～6名のスタッフと5名程度のアシスタントと共同で、6～8 (Dr. Ruwen はほぼTBに専念)の疾患を担当している。それぞれの担当疾患において病院との連携が良く図られており、菌株および検体を収集する機能が高いことが特徴である。

Dr Li による薬剤耐性淋菌サーベイランスの結果概要について情報提供された。全台湾地域に淋菌分離定点が設置されており、ナショナルデータとして十分な質が確保さ

れている。耐性株については、日本に比べて分離率が低い。分子タイピングの結果からは同様の株が分離されている。日本と異なる点は、MSM コミュニティにおける感染伝播が示唆されるデータが存在する点にある。

台中市においては、

2: Taiwan CDC, Center for Research, Diagnostic and Vaccine Development the Central Region

Dr. Chien-Shun Chiou を訪問した。台湾における細菌性下痢症原因菌、とくにサルモネラおよび赤痢菌の分子疫学解析について研究の進捗について討論した。特に、在台湾外国人（ケアワーカー）が原因となる腸チフス集団事例についての詳細情報を入手した。チフス菌の分子タイピングを詳細に実施することで、腸チフス集団事例の詳細を検討することが可能であることが示されていた。国内においては、腸チフス事例の大部分が海外渡航と関連することが知られているが、2013年度は原因が明らかにされない海外渡航と関連しない事例の集積がみられた。また、2014年度は腸チフス食中毒事例が発生した。海外で分離されている菌株の分子型情報を蓄積し、それらとの比較解析を可能としておくことが重要である。

(2) タイにおける腸管感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成26年8月25日～8月28日

場所：

タイ

大阪大学のタイ拠点(RCC-ERI 研究センター) : Japan-Thailand Research Collaboration Center for Emerging and

Re-emerging Infections)

大阪大学のタイ拠点を昨年に引き続き訪問し、両者の活動状況について説明を受けた。文部科学省 感染症研究国際ネットワーク推進プログラム (J-GRID)による、大阪大学感染症国際研究拠点である日本・タイ感染症共同研究センターの浜田茂幸教授から招聘をうけ、RCC-ERIにおけるタイを中心とした東南アジアにおけるコレラの現状と、その分子疫学解析について討論を行なった。

ミャンマーと国境を接するタイ Tak 県におけるコレラ事例とその緊急時対応について説明を受けた。LAMP 法の野外調査における利点と、迅速な公衆衛生対策（水の消毒等）に対する LAMP 法の寄与は大きく、同様の設備等である近隣諸国における利用について討論した。

細菌第一部と RCC-ERI との相互の研究協力としてコレラ菌（O1,O139 以外を含めた）のゲノム解析を実施する事となった。長崎大学ベトナムプロジェクト拠点、RCC-ERI に加えて、岡山大学インド拠点、神戸大学インドネシア拠点と国立感染症研究所細菌第一部での共同研究の合意をえて、解析菌株の選定等を行った。

メコン川流域諸国の経済活動の活発化とともに、国内企業の本地域への進出が拡大してきている。今後も更に本地域における感染症の情報収集を行なっていくことが重要である。

(3) ベトナムにおける腸管感染症の動向に関する情報収集

訪問日：

平成26年10月5日～10月8日

場所：

ベトナム社会主義共和国

ハノイ市

・ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE, ハ

ノイ)

- ・ 長崎大学ベトナムプロジェクト拠点
- ・ JICA 事務所
- ・

昨年度と同様、NIHE, JICA, 長崎大学ベトナム拠点を訪問した。ベトナムにおける細菌性腸管感染症の状況把握を連携して行う上で、下痢症サーベイランスのミーティングに参加した。

1) NIHE

Dr. Nguyen Binh Minh を訪問した。ベトナムにおけるコレラについての情報提供を受けた。2007年以降感染者が増加していたが、近年ではコレラ発生がみられず、本年もコレラ発生はないとのことであった。これは、近隣諸国での現状とも合致し、ベトナムにおけるコレラは、ラオス、カンボジア、タイ等の近隣諸国のコレラ発生数の増減と連動することを示唆する。また、2007年以降のコレラ菌分離株の分子疫学解析について研究の進捗について討論した。

細菌学的解析結果をNIHEおよび国立感染症研究所間で共有しており、今後も連携をはかることが合意された。下痢症サーベイランスミーティングでは、ホーチミンパスツール研究所も参加しており、ラオスの2つの主要都市における実際の下痢症発生動向の情報を得た。ベトナムの2都市はウイルス下痢症が主であり、細菌性下痢症のなかでは大腸菌性と考えられる症例が主である。しかしながら、腸管出血性台帳菌感染症の報告はない。

2) JICA 事務所

Chief Advisor である巽先生から現在のJICAの活動方針について説明を受けた。ハノイ市のNIHEを拠点としつつ、全国4カ

所の(ハノイ NIHE, ホーチミン・パスツール研究所を含む)研究所においてバイオセーフティ技術の向上を目指している。

JICAプログラムを通じたNIHEとの連携として、2014年にもコレラ菌の取り扱い技術講習会を執り行い、ラボラトリーネットワーク構築を目指した活動報告を受けた。

3) 長崎大学ベトナムプロジェクト拠点

昨年に引き続き山城教授と面会し、現在進めている下痢症サーベイランスの動向について討論を行なった。赤痢菌、EPEC等よりもEAggEC, EPEC症例が予想より多いことが示され、今後詳細な検討を行うことになった。長崎大学ベトナムプロジェクト拠点と国立感染症研究所 細菌第一部との直接的な相互理解に基づいた活動が円滑になされるよう若手研究者への材料の提供を通じて支援することとなった。平成26年度において、長崎大学ベトナム拠点と感染研との間でコレラ菌ゲノム解析の共同研究を開始することが決定したが、詳細なプロトコールの確認、解析菌株の選定等を行った。2007-2010年度にメコン川周辺諸国で蔓延した事例を中心に解析し、今後起こりうるコレラアウトブレイク時の対応について検討を行った。

メコン川流域諸国の経済発展に伴う日本人の海外進出は、増加するとともに地域的にも拡大している。メコン川流域諸国における腸管感染症をはじめとする細菌感染症の情報をいち早く取得することは、在留邦人における感染症対策、食品を介したわが国への病原体の流入等において重要な基盤情報となる。これらの地域への統合的なネットワークを構築するために、各国の公衆

衛生行政関係者と密接なコンタクトを持つ海外研究拠点（JGRID）との連携強化が必要である。一面では共同研究を進めることであるが、それが同時に情報入手の一つのルートとなり得る。特に、微生物学的な視

点にたったリスクアセスメントを、共同で行っていくことが可能となる。人的ネットワークの構築と維持をはかり情報の入手先の多様性を保つことが必要である。

研究成果の刊行に関する一覧表

なし