

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：大阪大学タイ感染症共同研究拠点の戦略的新展開
2. 研究開発代表者： 塩田達雄
3. 研究開発の成果

タイ王国保健省医科学局の協力のもとタイ国立予防衛生研究所内に設置した大阪大学日本・タイ感染症共同研究センター(RCC-ERI)ならびにタイ王国マヒドン大学の協力のもと同大学熱帯医学部内に設置したマヒドン・大阪感染症研究センター(MOCID)を活用して、一昨年勃発したデング熱の日本国内での感染流行、薬剤耐性菌の拡散、日本国内や東南アジア地域での感染性下痢症の蔓延等から日本国民の健康被害を軽減するために、上記の感染症を始めとする新興再興感染症制圧のための診断薬、治療薬、制御手法等の技術開発を目指す。上記目的を達成するため、本年度は以下の研究を行った。

1. 核酸情報を利用したデング熱のその場診断法の開発および重症化要因の探索研究：デングウイルス型判別可能な診断系のプローブとして、デングウイルス各型に共通なゲノム塩基配列ならびに各型に特異的なゲノム塩基配列をデータベースから選択して合成した。重症化要因の一つと予想される急性期のウイルス量測定のためのプロトコール作成と倫理審査を終了した。
2. デング熱およびチクングニア熱治療薬の開発：デングウイルス各血清型の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを発現させ、化合物の効果を迅速かつ定量的に測定できるアッセイ系を確立した。これを用いて化合物ライブラリを用いて一次スクリーニングを行い、候補化合物の取得に成功した。その候補薬剤を用いて、生細胞を使った抗デングウイルス効果試験を開始した。
3. 免疫学的反応を利用したデング熱の迅速診断キット開発に関する研究：迅速診断キットの開発を目指して抗デングウイルスマウス単クローン抗体の作製を行った。デングウイルスの各血清型を免疫抗原として用いてマウスへの免疫を行い、その脾細胞を用いてハイブリドーマの作出を行った。
4. カルバペネム耐性腸内細菌群の国際的分子疫学研究：タイおよびミャンマーの関係医療機関に協力要請を行い、現在までに 14 機関からカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 株収集の協力合意を得て、本年度の目標とした 100 株を越える CRE を収集し、各株の表現型や遺伝子型を明らかにした。
5. タイ・ミャンマーにおける細菌性下痢症のゲノム疫学と感染制御：腸管感染症の主要な病原体 (細菌、ウイルス、原虫) を同時検出するためのマルチプレックスリアルタイム PCR 法の構築を行い、その有用性をモデル系で確認した。そしてタイ国内の医療機関より下痢患者由来の糞便を入手、解析のために、タイ保健省及び提携病院の研究倫理審査委員会での最終的な承認を得た。
6. ノロウイルス感染症流行予測に関する研究：タイ保健省医科学局と連携して急性胃腸炎で小児科に入院した患者から検出されたノロウイルスの遺伝子型を決定し、日本や世界各地で報告されたノロウイルスの遺伝子型分布と比較した。
7. チクングニアウイルス受容体同定による新規感染阻害戦略の策定：ヒト培養細胞株間におけるチクングニアウイルス感受性の違いを検討したところ、浮遊細胞系統は総じて感受性が低く、接着細胞系統は総じて感受性が高いことがわかった。
8. チクングニアウイルス抗原検出迅速診断キット開発：昨年度開発した診断キットに使用したマウス単クローン抗体のチクングニアウイルス各遺伝子型 (ECSA, Asia, WA) に対する反応性やウイルス特異性の再検討を行った。