

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト

2. 研究開発代表者： 熱帯医学研究所長 森田 公一

3. 研究開発の成果

(1) ベトナム拠点を活用したデング熱対策に資する研究：ベトナムのホーチミン市の Children Hospital No.1 の協力を得て、重症デング (SD) 患者の臨床検体 (血液、体液) を採取することが可能となり、SD 患者の網羅的なウイルス遺伝子解析、宿主因子の解析が開始された。SD 患者と軽症のデング患者検体のプロテオーム解析の結果、アンチトロンビン III, アンジオテンシノーゲンが重症化に関与するとの結果を得た。ニャチャン住民コホートのデータを用いてデング熱による入院患者発生率を求め、入院患者の臨床疫学的特徴を明らかにした。(2) ベトナムにおける下痢症感染症研究：過去のビブリオコレラのアウトブレイク時に分離された臨床株 24 検体、同時期に環境水から分離・保存された 11 検体の全ゲノム解析を行った。ロタウイルス下痢症による疾病負担の減少を定量的に評価するために、ロタウイルスワクチン普及に伴うロタウイルス下痢症数変化を評価する時系列統計モデルを作成した。(3) ニャチャン住民コホートを用いた小児呼吸器感染症研究：小児重症肺炎・インフルエンザ・薬剤耐性肺炎球菌：カンホア総合病院小児科における住民ベースの小児急性呼吸器感染症 (ARI) 入院サーベイランスに加え、新たに ICU 入院の小児 ARI 症例を対象に小児重症肺炎研究を開始した。(4) ベトナムにおける包括的な鳥インフルエンザ研究：ベトナムの生鳥市場における家禽のサンプル 150 検体から 17 株の H5N6 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを分離し、HA 遺伝子は系統的に clade2.3.4.4 に分類された。ベトナム北部、及び、南部の Long An 省において 300 羽の野鳥を捕獲し、現在ウイルス分離及び血清学的解析を進めている。(5) ベトナムにおける薬剤耐性菌研究：多剤耐性グラム陰性桿菌の全ゲノム解析による分子疫学的研究を行い、最も検出頻度が高く、アミノグリコシド系抗生物質への高度耐性に寄与する、ArmA 型 16S rRNA メチラーゼについて迅速診断キットの試作品を完成させた。(6) ベトナムにおけるエイズ研究：HIV 患者データ (熱帯病病院：1820 名 バクマイ病院：378 名) を用い、治療成績、日和見疾患、腎障害などの副作用解析を行い、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンを用い腎尿管障害を検出することで腎機能障害を早期の段階で予測できる可能性が示唆された。(7) ベトナム結核感染・発病・再発と耐性化の研究：再治療患者由来の結核菌 153 株について全ゲノムシーケンス情報を得て、新規治療患者由来の 114 株と合わせて解析した。この地域には世界の結核菌 7 系統のうち 3 系統が分布しており、特に遺伝的に比較的均一で、イソニアジドなど主要薬剤耐性遺伝子変異が高率に見いだされ薬剤耐性獲得後も高伝播性を失わず、地域にまん延する結核菌亜系統の存在が明らかになった。(8) デング熱の地域横断的研究：平成 27 年度はベトナム北部及び南部で 1,078 名のデング疑い患者から血液検体を採取し、DENV-1 が 16 株、DENV-2 が 117 株、DENV-3 が 29 株、DENV-4 が 12 株分離された。媒介蚊のグローバルな移動と変異を解明することを目的として、アフリカ諸国 (モザンビーク、マラウイ、ザンビア、ジンバブエ、ガーナ、ケニア、南アフリカ) 及び東南アジア (ベトナム、フィリピン、ミャンマー) で採集した蚊のサンプルを用いて、マイクロサテライトを利用した集団遺伝子解析を行った結果、東アフリカ海岸沿いで発生しているデング流行に関与している媒介蚊は大陸外から侵入してきた可能性が示唆された。(9) 下痢症病原体データベース構築連携研究：ベトナムの小児下痢症の原因はロタウイルス、ノロウイルス、下痢原性大腸菌 (DEC)、赤痢アメーバの順で検出頻度が高く、ウイルス胃腸炎が主要となる先進国型の特徴と、下痢原性大腸菌、赤痢アメーバが一定の割合を占める途上国型の特徴とを同時に示す独特なものであることが示唆された。(10) ベトナムにおける鳥インフルエンザウイルス遺伝子進化と多様性の研究：平成 27 年度に分離された H5 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの HA 遺伝子の解析から、これらのウイルスの HA は特に中国で分離されている H5N6 ウイルスの HA に近縁であることが明らかとなった。(11) ベトナムで実装可能な薬剤耐性菌対策を見据えた病原体の全ゲノム疫学解析：ベトナムで医療関連感染症の原因となる高度多剤耐性グラム陰性菌 (MDR-GNB) として多剤耐性アシネトバクターの分離頻度が高く、その大部分がクローナルコンプレックス (CC) 2 に属していることが判明し、いくつかの耐性遺伝子が見つかった。