

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：日本・ベトナム・フィリピンでの疫学調査によるインフルエンザ・結核による呼吸器感染症の3か国比較
2. 研究開発代表者：鈴木 和男（帝京大学アジア国際感染症制御研究所）
3. 相手国研究代表者：Phung Thi Bich Thuy (National Hospital of Pediatrics, Vietnam)  
Jamie Montoya (University of the Philippines College of medicine, Philippines)
4. 研究開発の成果

## 1) インフルエンザ研究チーム

- ・遺伝子変異による劇症化の機構解析（日本）

インフルエンザウイルスの遺伝子変異についてモデルシミュレーションを用いて、インフルエンザによる劇症型肺炎の誘発がインフルエンザウイルスのNS1遺伝子がどのように作用するかを解析した。その結果、RNA結合ドメインの42番目のアミノ酸における変異がサイトカインストームと同時に、H5N1に病原性を与えることがわかった（Kato et al. 2016）。NS1遺伝子変異のPLサイトはサイトカインストームと関連しており、インフルエンザウイルスが肺上皮細胞に感染すると、NS1によりタイトジャンクション細胞機能は低下し、炎症細胞や原形質がそのジャンクションを通して侵入する。このことによりH5N1ウイルス感染の危険性は増すことになる。本研究にはプロジェクトメンバーとして、文部科学省の協力のもと、博士課程のMs. Nguyen T. とTran HD医師にも参加してもらっている。

- ・インフルエンザの臨床（ベトナム、フィリピン）

ベトナム、フィリピンの両国でウイルス変異体分析を目的としてスワブ検体を収集した。ベトナムにはインフルエンザウイルス50検体と劇症型肺炎患者からの呼吸ウイルス194検体がある。さらに、小児患者からの200検体、H1N1pdm2009患者50名からの検体、インフルエンザB型患者3名からの検体、そしてH3N1患者1名からの検体も収集している。194のスワブ検体に蛍光システムを用いて、呼吸器ウイルス73.7%、RSV36.5%、ライノウイルス31.5%、パラインフルエンザ14%、アデノウイルス7%が陽性であった。

一方、フィリピンではこの2月にフィリピンFDAによりこのプロトコールが認可された。その後、劇症型肺炎の患者から検体を採取できるようになった。さらに、劇症型肺炎患者に対しLeucomycin-Josamycinを臨床的に導入するためのプロトコールの準備を進めている。

## 2) 結核研究チーム

7つの系統を持つ結核菌は、現在、世界において局所的に広がりつつある。その中でも我々は東南アジアのインド-オセアニア系統のEAI株に特に注目している。その理由はベトナムとフィリピンを含む東南アジアの国々から帰国する若い学生や社会人が、日本で結核を発症する事例がしばしば報告されているからである。我々は、次世代シーケンサーを用いて、特異的なEAI株の遺伝子構造が、従来の結核菌分類法の落とし穴と遺伝子型決定のエラーを引き起こす原因になる可能性があることを示した。

ベトナムではダナン市を研究フィールドとして、176名の塗抹陽性結核患者を登録した。このうち、男性患者が80%、年齢構成は40歳代が最も多く、臨床分離株の多くはEAI4\_VNM株もしくはEAI5株が占めている。ベトナム南部の主要都市であるダナン市におけるEAI株の患者数は、北京型優位である北部にある首都よりかなり多い。

フィリピンでは郊外のSan Juan Batsngas地区を研究フィールドとしている。そこでは、1505名の結核疑い患者のうち、213名が喀痰塗抹陽性で192名が培養にて結核菌として同定された。最近の報告でEAI2\_Manilla株はフィリピンの結核菌の90%を占めることわかっている。つまり、東南アジア地域の結核を効果的にコントロールするためにもこれらの結核菌の特徴を突き止めていく必要がある。