

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID)
(英語) Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases
- 研究開発課題名：(日本語) フィリピン感染症研究拠点における国際共同研究の推進
(英語) International Collaborating Research on Infectious Diseases in the Philippines
- 研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 教授 押谷 仁
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Professor, Hitoshi Oshitani
実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 下痢症の原因ウイルスの抗原性と伝播メカニズム解明のための分子疫学研究と診断系の開発
開発課題名：(英語) Molecular epidemiology of enteric viruses for elucidation of antigenicity and transmission mechanism, and development of diagnostic system
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 准教授 斉藤繭子
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Associate Professor, Mayuko Saito
- 分担研究 (日本語) 小児肺炎、特に RS ウイルスの臨床・疫学研究の実施と新たな診断治療薬の評価
開発課題名：(英語) Clinical and epidemiological studies of childhood pneumonia, and development of biologicals for treatment and diagnosis
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 助教 岡本道子
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Michiko Okamoto
- 分担研究 (日本語) 蚊媒介性感染症の分子疫学的解析
開発課題名：(英語) Molecular epidemiology of mosquito-transmitted infectious diseases
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 助教 齊藤麻理子
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Mariko Saito
- 分担研究 (日本語) 薬剤耐性菌の分子疫学調査と迅速診断法開発による感染制御システムの確立

開発課題名： (英語) Molecular epidemiology of antimicrobial-resistant bacteria and development of rapid diagnostic system

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 産学官連携研究員 佐藤延子

所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Research Fellow, Nobuko Sato

分担研究 (日本語) 薬剤耐性菌の分子生物学的解析と診断法の開発

開発課題名： (英語) Molecular characteristics of drug-resistant bacteria and development of a new detection methods

研究開発分担者 (日本語) 奈良県立医科大学 教授 矢野 寿一

所属 役職 氏名： (英語) Nara Medical University, Professor, Hisakazu Yano

分担研究 (日本語) 呼吸器感染症の診断の開発及び病原体の遺伝子解析

開発課題名： (英語) Development of diagnosis of respiratory infection and genetic analyses of pathogen

研究開発分担者 (日本語) 仙台医療センター、ウイルスセンター長、西村秀一

所属 役職 氏名： (英語) Sendai Medical Center, Director of Virus Center, Hidekazu Nishimura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

フィリピン熱帯医学研究所 (RITM) と共同で診断治療薬開発などを目的とした応用研究を推進するとともに、日本及びフィリピンでの感染症対策に貢献できるような質の高いエビデンスの得られる臨床研究・疫学研究を行った。平成 28 年度は以下の共同研究を実施した。

1. 下痢症の原因ウイルスの抗原性と伝播メカニズム解明のための分子疫学研究と診断系の開発：下痢症小児コホートの開始時 (2014 年 8 月) から合計で 386 の下痢症のエピソードを認め、ノロウイルス遺伝子グループ (G)I、GII、サポウイルス、ロタウイルスのうちノロウイルス GII が最も高い頻度で検出された。ノロウイルス GII は他のウイルスと比較して 1 才未満の乳児の下痢症における陽性率が最も高く、ロタウイルスは 1 才、サポウイルスは 2-3 才に陽性率のピークを認めた。また、家族の検体におけるノロウイルス、サポウイルスの陽性率と小児コホートでのこれらのウイルス陽性率に有意な相関関係を認めた。
2. 小児肺炎、特に Respiratory Syncytial (RS) ウイルスの臨床・疫学研究の実施と新たな診断治療薬の評価：2016 年 7 月から 2017 年 3 月までに 820 検体を収集した。RS ウイルスは 2016 年 9 月 - 2017 年 2 月に合計 66 検体から検出され、サブグループ A とサブグループ B の両方が流行していた。2014 年 - 2016 年の観察期間中に 4 名の小児において RS ウイルス (サブグループ B、遺伝子型 BA9) の再感染が認められ、初回感染時と再感染時のウイルスには F 遺伝子に共通したアミノ酸置換が存在することが判明した。
3. 蚊媒介性感染症の分子疫学的解析：ターラック州でのデングウイルスのモニタリングを継続して行なった。2016 - 2017 年は DEN1 型から DEN4 型の 4 種類すべての血清型が流行していることが確認された。また、急性期に収集した尿検体からジカウイルスの検索を行なったところ、2015 年 10 月に収集された 1 件から検出が確認され、2016 年の国内流行の報告以前にすでにジカウイルスの伝播があったことが示唆された。

4. 薬剤耐性菌の分子疫学調査と迅速診断法開発による感染制御システムの確立：フィリピン国内の5ヶ所の病院にて採取した病院排水から、カルバペネマーゼ産生菌（NDM型28株、KPC型4株、IMP型2株、VIM型2株、OXA型1株）と、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（Extended Spectrum β-Lactamase, ESBL）産生グラム陰性桿菌（CTX-M型産生菌4株、GES型3株）が分離された。
5. 研究基盤の整備・維持：RITM若手研究者のトレーニングとして、論文執筆の講習会開催や日本ウイルス学会・リサーチフォーラムなどへの参加を積極的に支援し、個々の資質向上を図ることができた。また、日本側の人材育成として、東北大学医学部生や仙台医療センターの研修医のフィリピン研修を受け入れ、熱帯地域の感染症や臨床を学ぶとともに、フィリピン国内の地方病院や貧困地域の現状を知り、感染症対策の重要性を認識する機会を設けることができた。Scientific Coordinating Committee Meeting・進捗状況報告会・リサーチフォーラム等を開催し、東北大研究者・RITM研究者・プロジェクトスタッフ間での情報共有や各機関との連携強化を行った。また、フィリピン国内でのアウトリーチ活動としてマニラ日本人会文化祭において東北大のブースを出展し、フィリピン国内の感染症の発生状況や東北大の調査研究活動を紹介した。

We conducted research activities with applications in developing new biologicals for treatment and diagnosis in collaboration with the Research Institute for Tropical Medicine (RITM) in the Philippines. In particular, clinical and epidemiological studies are being implemented to obtain high quality evidences that can contribute to establishing new control measures against infectious diseases both in Japan and the Philippines. The following collaborative studies have been done in this fiscal year.

1. Molecular epidemiology of enteric viruses for elucidation of antigenicity and transmission mechanism, and development of diagnostic system: A total of 386 of diarrhea episodes were recorded since the beginning of the community cohort study. The positive prevalence of norovirus genogroup(G)II was the highest among four viral pathogens (norovirus GI, norovirus GII, sapovirus, rotavirus). Norovirus GII was more frequently detected among infants (<1 y.o.), while rotavirus and sapovirus were detected more frequently in children 1 y.o. and 2-3 y.o., respectively. In addition, the positivity of norovirus and sapovirus detected in family members was significantly associated with those in child cohorts.
2. Clinical and epidemiological studies of childhood pneumonia, and development of biologicals for treatment and diagnosis: Nasopharyngeal swabs were collected from 820 of the cohort children from Jul 2016 to Mar 2017. Respiratory Syncytial Virus (RSV) was detected from 66 samples between Sep 2016 and Feb 2017, and both subgroup A and subgroup B were circulated during that period. There were four children who had repeated infection of RSV subgroup B genotype BA9, from 2014 to 2016. The unique amino acid differences on F gene were identified for all four children between samples collected from the initial infection and repeated infection.
3. Molecular epidemiology of mosquito-transmitted infectious diseases: The monitoring of circulating genotypes of dengue virus (DENV) in Tarlac province was continued. All DENV

serotypes 1-4 were detected in Tarlac. Zika virus was detected from a urine sample of one case, which was collected in October 2015. It was suggested that Zika virus has already spread to all over the Philippines even before the reported outbreak in 2016.

4. Molecular epidemiology of antimicrobial-resistant bacteria and development of rapid diagnostic system: The drainage water from five hospitals in the Philippines were collected. Carbapenemase-producing bacteria (NDM;28, KPC;4, VIM;2 and OXA;1), and extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) producing gram negative bacilli (CTX-M;4, GES; 3) were isolated.
5. Establishment of a research base: Workshops on writing scientific manuscripts were conducted and supports to prepare presentations for scientific meetings and research forum were provided to train young researchers in RITM. Trainings of undergraduate students from Tohoku University and medical residents from Sendai Medical Center were provided to teach infectious diseases and clinical treatment and to experience the importance of infectious disease control in the tropical country. Scientific Coordinating Committee Meeting, Data Presentation and Consultative Meeting, and Annual Research Forum were held to share information of the result of our projects and enhance the partnerships among relevant organizations.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 10件）

1. Furuse Y, Odagiri T, Tamaki R, Kamigaki T, Otomaru H, Opinion J, Santo A, Dolina-Lacaba D, Daya E, Okamoto M, Saito-Obata M, Inobaya M, Tan A, Tallo V, Lupisan S, Suzuki A, Oshitani H. Local persistence and global dissemination play a significant role in the circulation of influenza B viruses in Leyte Island, Philippines. *Virology*. 2016, 18: 492: 21-24.
2. Sy AK, Saito-Obata M, Medado IA, Tohma K, Dapat C, Segubre-Mercado E, Tandoc A 3rd, Lupisan S, Oshitani H. Molecular Characterization of Chikungunya Virus, Philippines, 2011-2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2016, 22(5): 887-890.
3. Liu X, Jahuirra H, Gilman RH, Alva A, Cabrera L, Okamoto M, Xu H, Windle HJ, Kelleher D, Varela M, Verastegui M, Calderon M, Sanchez G, Sarabia V, Ballard SB, Bern C, Mayta H, Crabtree JE, Cama V, Saito M, Oshitani H. Etiological role and repeated infections of sapovirus among children aged less than two years in a cohort study in a peri-urban community of Peru. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016, 54(6): 1598-604.
4. Yoshihara K, Le MN, Okamoto M, Wadagni AC, Nguyen HA, Toizumi M, Pham E, Suzuki M, Nguyen AT, Oshitani H, Ariyoshi K, Moriuchi H, Hashizume M, Dang DA, Yoshida LM. Association of RSV-A ON1 genotype with Increased Pediatric Acute Lower Respiratory Tract Infection in Vietnam. *Scientific Reports*. 2016, 16: 6: 27856.
5. Kadji FM, Okamoto M, Furuse Y, Tamaki R, Suzuki A, Lirio I, Dapat C, Malasao R, Saito M, Pedrera-Rico GA, Tallo V, Lupisan S, Saito M, Oshitani H. Differences in viral load among human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children with severe acute respiratory infections in the Philippines. *Virol Journal*. 2016, 27: 13: 113.

6. Furuse Y, Oshitani H. Mechanisms of replacement of circulating viruses by seasonal and pandemic influenza A viruses. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016, 25; 51: 6-14.
7. Saito-Obata M, Saito M, Tan TC, Medado IA, Dapat C, Okamoto M, Tamaki R, Capistrano RC, Segubre-Mercado E, Lupisan SP, Oshitani H. Laboratory Diagnosis for Outbreak-Prone Infectious Diseases after Typhoon Yolanda (Haiyan), Philippines. *PLOS Currents*. 2016, 21; 8. pii: ecurrents.dis.9c3cb7b01ec2d04eef2406dbe03d253d.
8. Furuse Y, Matsuzaki Y, Nishimura H, Oshitani H. Analyses of Evolutionary Characteristics of the Hemagglutinin-Esterase Gene of Influenza C Virus during a Period of 68 Years Reveals Evolutionary Patterns Different from Influenza A and B Viruses. *Viruses*. 2016, 26; 8(12). pii: E321.
9. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, Alday PP, Javier JB, Olveda RM, Oshitani H, Tallo VL. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical-Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010-2012. *PLOS One*. 2016, 21; 11(12): e0167712.
10. Sadiasa A, Saito-Obata M, Dapat C; RITM-Tohoku Collaborative Research Group (Saito M, Frederick Quicho R, Perez M, Joy Almonia D, De Leon-Asi L, Tamaki R, Sombrero L, Lupisan S, Oshitani H). Bordetella pertussis infection in children with severe pneumonia, Philippines, 2012-2015. *Vaccine*. 2017, 15; 35(7): 993-996.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 仙台市における 2015 年 9 月から 10 月のエンテロウイルス D68 を含む呼吸器ウイルスの流行, 口頭, 岡本道子, 大宮卓, 佐藤光, 伊藤洋子, 西村秀一, 押谷仁, 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2016/4/16, 国内.
2. Molecular Epidemiological Study on Dengue in Tarlac, Philippines, 口頭, Mariko Saito, Dengue & Urban Climate Symposium, 2016/7/7, 国外.
3. C 型インフルエンザウイルスの進化と系統樹動態, 口頭, 古瀬祐気, 松寄葉子, 西村秀一, 押谷仁, 第 70 回日本細菌学会東北支部総会, 2016/8/18, 国内.
4. Mechanisms of replacement of circulating viruses by new variants of influenza A virus, ポスター, Yuki Furuse, Hitoshi Oshitani, Options IX for the control of influenza, ISIRV, 2016/8/26, 国外.
5. Epidemiology and genetic diversity of gastroenteritis viruses, 口頭, Mayuko Saito, Special Workshop: How to deal with the infection risk of waterborne pathogenic viruses, 2016/9/12, 国内.
6. Sustained transmission of Chikungunya virus in the Philippines caused by 2 genotypes after a nationwide outbreak, 2011-2015, ポスター, Ava Kristy Sy., Dominic Edward Tomas, Mariko Saito, Inez Andrea Medado, Amado Tandoc, Socorro Lupisan, Hitoshi Oshitani, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.
7. Global transmission dynamics of measles virus unveil where we currently stand in the quest to eliminate measles from the world 麻疹ウイルスの世界的トランスミッションダイナ

- ミクス, 口頭, 古瀬祐気, 押谷仁, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.
8. フィリピンの小児肺炎症例におけるエンテロウイルス D68, 口頭, 齊藤麻理子, 第 57 回日本熱帯医学会大会, 2016/11/6, 国内.
 9. 2015 年の仙台市におけるエンテロウイルス D68 型の流行と血清中和抗体の測定, 口頭, 岡本道子, 鈴木陽, 目時嵩也, 大宮卓, 貴田岡節子, 久間木悟, 西村秀一, 押谷仁, 第 48 回日本小児感染症学会, 2016/11/19, 国内.
 10. Dengue in Tarlac Province, 2014-2016, 口頭, Mariko Saito, Annual Research Forum of RITM-Tohoku-JICA Joint Research Project for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, 2016/12/9, 国外.
 11. Family cohort study of diarrhea in children in Tarlac City, 口頭, Mayuko Saito, Annual Research Forum of RITM-Tohoku-JICA Joint Research Project for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, 2016/12/9, 国外.
 12. Seasonality of influenza and respiratory syncytial viruses and the effect of climate factors in sub-tropical-tropical Asia using Influenza-like Illness surveillance data, 2010-2012, 口頭, Taro Kamigaki, Annual Research Forum of RITM-Tohoku-JICA Joint Research Project for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, 2016/12/9, 国外.
 13. Viral Etiology of Acute Respiratory Infections, NOW and in the FUTURE, 口頭, Yuki Furuse, Annual Research Forum of RITM-Tohoku-JICA Joint Research Project for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, 2016/12/9, 国外.
 14. The new norovirus GII typing assay amplifying polymerase-and capsid-regions, ポスター, Hang Xu, Xiaofang Liu, Kentaro Tohma, Yoshifumi Masago, Daisuke Nakayama, Yasuko Kayama, Kazuhisa Kawamura, Takafumi Manaka, Robert H.Gilman, Holger Mayta, Amado O. Tandoc, Edelwisa S. Mercado, Mayuko Saito, Tatsuo Omura, Hitoshi Oshitani, NIH-Japan JSPS Symposium, Highlights from the frontiers of biomedical science from NIH and Japan "Workshop 1: Infectious Diseases ", 2017/2/17, 国外.
 15. Dengue virus type 1 genotype II detected in a Dengue surveillance study in Tarlac, Philippines, ポスター, Hannah Karen Mina Labayo, Mariko Saito-Obata, Clyde Dapat, Michiko Okamoto, Cecile Lopes-Zuasula, Edewisa Mercado, Inez Medado, Ava Kristy Sy, Socorro Lupisan, Tosario Capeding, Hitoshi Oshitani, NIH-Japan JSPS Symposium, Highlights from the frontiers of biomedical science from NIH and Japan "Workshop 1: Infectious Diseases ", 2017/2/17, 国外.
 16. Host kinases in human Influenza virus replication, ポスター, Clyde Dapat, Hitoshi Oshitani, NIH-Japan JSPS Symposium, Highlights from the frontiers of biomedical science from NIH and Japan "Workshop 1: Infectious Diseases ", 2017/2/17, 国外.
 17. Genetic Diversity of Norovirus and Sapovirus in Multiple Infection Among Birth Cohort Children, 口頭, Mayuko Saito, NIH-Japan JSPS Symposium, Highlights from the frontiers of biomedical science from NIH and Japan "Workshop 1: Infectious Diseases ", 2017/2/17, 国外.
 18. 途上国のノロウイルス・サポウイルス感染と多様性, 口頭, 斉藤繭子, 新興・再興感染症制御プロジェクト新興再興事業・J-GRID 合同シンポジウム, 2017/3/16, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ウイルス感染症の脅威とその対応, 押谷仁, 米沢興譲館高校・興譲館大学講座, 2016/7/8, 国内.
2. ウイルス感染症の基礎とグローバルな課題, 押谷仁, 東北大学・オープンキャンパス, 2016/7/28, 国内.
3. International Collaborative Researches on Infectious Disease, 押谷仁, さくらサイエンスプログラム, 2016/8/23, 国内.
4. ウイルス学領域における教育及び研究について, 古瀬祐気, 群馬大学ウイルスに関するセミナー, 2016/9/14, 国内.
5. 感染症とグローバルヘルスの課題, 押谷仁, 「グローバル・ヘルス・ガバナンスと日本外交」研究会, 2016/9/28, 国内.
6. グローバルな感染症の脅威と日本の課題: 日本の感染症危機管理体制は十分なのか?, 押谷仁, 第 3096 回大阪倶楽部定例午餐会, 2016/10/12, 国内.
7. 新型インフルエンザ等の新興感染症と感染制御の課題, 押谷仁, 第 18 回国公立大学付属病院感染対策協議会, 2016/10/13, 国内.
8. グローバルな感染症問題ーその現状と課題, 押谷仁, 九州大学講演会, 2016/10/15, 国内.
9. 感染症における危機発生時にどう備えるべきか, 押谷仁, 山形県感染症危機管理研修会, 2016/12/1, 国内.
10. An Overview of Infectious disease risk in Asia, 押谷仁, Symposium: Infectious Diseases in Asia, 2017/1/12, 国内.
11. 感染症に対する危機管理の課題, 押谷仁, 第 30 回公衆衛生情報研究協力会議総会・研究会, 2017/1/26, 国内.

(4) 特許出願

なし