

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
(英語) Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases

研究開発課題名： (日本語) ミャンマーにおける呼吸器感染症制御へのアプローチ
(英語) Approach to respiratory infectious diseases control in Myanmar

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 齋藤玲子
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Reiko Saito

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) 海外拠点の確立・整備・拡充
開発課題名： (英語) Establishment of the research center, and expand and improve the facilities within Infectious diseases research center of Niigata university in Myanmar (IDRC) project.

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学系 特任教授 渡部久実
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Medicine and Dentistry, Research Professor, Hisami Watanabe

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 齋藤玲子
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Reiko Saito

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 准教授 菖蒲川由郷
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Associate Professor, Yugo Shobugawa

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学系 特任助手 石田順子
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Medicine and Dentistry, Research Assistant, Junko Ishida

分担研究 (日本語) インフルエンザと呼吸器系ウイルスの解析
開発課題名： (英語) Analysis of influenza and respiratory viruses in Myanmar

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 齋藤玲子
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Reiko Saito

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 准教授 菖蒲川由郷
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Associate Professor,
Yugo Shobugawa

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 客員研究員 内藤 眞
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate school of Medical and Dental Sciences, Visiting researcher,
Makoto Naito

分 担 研 究 (日本語) ミャンマーにおける小児重症肺炎の研究
開 発 課 題 名 : (英語) Research of severe pneumonia in children in Myanmar

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 齋藤昭彦
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Akihiko
Saitoh

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 准教授 渡辺香奈子
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Health Sciences, Associate professor, Kanako
Watanabe

研究開発担当者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 齋藤玲子
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Reiko Saito

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 准教授 菖蒲川由郷
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Associate Professor,
Yugo Shobugawa

分 担 研 究 (日本語) 日本・ミャンマー結核・抗酸菌症の共同研究
開 発 課 題 名 : (英語) Promoting of acid-fast bacterial infection research between Japan and
Myanmar

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学総合研究科 教授 松本壮吉
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Sokichi
Matsumoto

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯学系 特任教授 渡部久実
所属 役職 氏名 : (英語) Institute of Medicine and Dentistry, Research Professor, Hisami Watanabe

成果の概要（総括研究報告）

和文

【目的】

本研究の目標は、新潟大学がミャンマーに研究拠点を設置し、インフルエンザ、小児重症肺炎、結核についての疫学、宿主側因子、遺伝子解析や薬剤耐性を調査し、日本に伝播の可能性がある感染症を制御することである。

【拠点形成】

平成 27 年度に共同研究協定書(TCA)を締結できたことを受け、保健・スポーツ省医学研究局の主管する倫理委員会への倫理審査書類の作成に取り組んだ。平成 28 年 12 月 19 日に齋藤玲子プロジェクトリーダー及び国立衛生研究所(NHL)の副所長ら 3 名が倫理審査委員会に出席した。指摘箇所での修正を経た後に正式に承認が得られた。

これまでの共同研究の成果の公表と日本の研究者との交流のために、「第一回日本・ミャンマー合同シンポジウム in 新潟」を 11 月 2 日に新潟大学医学部有壬記念館で開催した。ミャンマーから共同研究者（Prof. Dr. Htay Htay Tin（保健・スポーツ省、副局長）ら 4 名）を招待し、プロジェクトの概要や研究内容について発表を受けた。AMED からは神田忠仁 PS に出席いただき、学内外の大学や研究機関から約 100 名の参加があった。

人事面では、7月より石田順子特任助手が着任し、拠点長の補佐にあたった。日本側では事務補佐員2名体制で、ミャンマー側では、平成29年2月に現地採用した技術補佐員2名が特任教員と共に、患者検体の解析に従事した。

NHLの新潟大学拠点(IDRC)の実験室にはリアルタイムPCR装置と純水・超純水採取装置を追加導入し、日本人とミャンマー人スタッフがこれらの機器をフル稼働させて研究に取り組んでいる。また、ミャンマーからの患者検体（冷凍保存）は、現地政府機関の輸出許可を得たのち、国際航空貨物輸送会社（GREEN8 社）に依頼し、安全性を確保して日本へ空輸した。

【インフルエンザ】

本年度は、インフルエンザの検体採取を継続して新潟大学で解析したほか、NHL での検出体制の確立や技術指導を行った。患者検体はサンピュア総合病院（ヤンゴン市）とピンマナ 200 床病院（マンダレー地方域、ピンマナ市）で 629 検体（サンピュア 470 検体、ピンマナ 159 検体）採取し、外来受診時に迅速診断キット(Flu+RSV)を用いて調べた結果、インフルエンザ陽性者は 341 人（54.2%）、RSV 陽性者は 184 名(29.3%)であった。イヌ腎臓尿細管上皮細胞(MDCK 細胞)に接種し、インフルエンザウイルス分離を試みた。その結果、A/H1N1pdm が 5 株、A/H3N2 が 57 株、B/Victoria 系統が 226 株分離された。インフルエンザ HA 遺伝子を遺伝子解析したところ A/H1N1pdm09 と B ビクトリアは日本で流行している株と総じて類似していたが、A/H3N2 については 3C.2a1 という新しいグループが日本の流行に先駆けて検出された。遺伝子の進化解析を行ったところ、総じてミャンマー株は近隣のタイやシンガポールなど東南アジアの株と同時期に見られていた。B 型インフルエンザにノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性低下株が 1 株見られた。遺伝子変異部位の特定は今後行う予定である。ミャンマー側で雇用した技師もリアルタイムとウイルス培養を開始し、インフルエンザウイルスが 100 株以上分離され良好な成績である。

【小児重症肺炎】

ヤンキン小児病院 (Yankin Children Hospital, YKCH) に於いて協議を重ね、フローチャートを更新した。8月中旬より、実際に咽頭細菌検体、鼻腔ウイルス検体、血液細菌検体採取を実施するパイロットスタディを開始した。細菌検体はミャンマー国立衛生研究所 (NHL) にて細菌の同定、薬剤耐性菌の同定検査を実施。検査結果及び患者サマリーはヤンキン小児病院へ結果報告すると共に新潟大学小児科へ報告し解析を実施した。平成28年度は55検体が採取された。患児の平均年齢は1.3歳で6割が1歳未満であった。95%が軽快退院したが、死亡者が1名 (2%) みられた。ほとんどの患者で喘鳴があり、胸X線の異常所見は6割でみられた。迅速診断キットの結果はA型3名、B型0名、RSウイルス3名であった。ウイルス学的な解析は今後行う予定である。平成28年12月には倫理委員会の承認も得られ、平成29年5月より本スタディとして開始予定である。平成29年度は小児科医1名をYKCH常駐の特任助教として配置することで診療補助、助言を行うことで連携を深めていく。平成29年度は検体の採取目標を150~300検体とし解析・研究の強化を目指す。

【結核】

結核は、NHLとは別組織であるナショナルTBプログラムの管轄下に有り、保健省の所轄局も異なり交渉が難航したため、プロジェクト運営委員会の判断で、研究開発は中断することを決定した。

【プロジェクトの総合的推進】

平成28年度は拠点運営会議を計3回開催すると共に、拠点の整備・拡充と各分野の研究体制構築・推進のため、分担研究者と研究協力者が延べ30人、延べ358日を訪緬にあてた。また、ミャンマー研究協力機関との連携強化のため、随時NHLスタッフとの打ち合わせを行うと共に、ミャンマー保健・スポーツ省大臣とミャンマーの医科大学学長らの来日時に面談の機会を持ち意見交換を行った。新潟大学医学部医学科学外講義2017「感染症の脅威に立ち向かう」で研究代表者がミャンマープロジェクトの概要について一般市民向け講演を行い、ミャンマー日本留学フェアやOJEICアカデミックセミナーに滞在中の特任教員が参加し、プロジェクトの広報活動にも務めた。

英文

Purpose of this project is to establish laboratory base at National Health Laboratory (NHL) in Myanmar to identify respiratory pathogens that cause respiratory infections in Myanmar. Initially project consisted of three components, influenza, pediatric pneumonia and tuberculosis, however, tuberculosis was discontinued and only the former two projects were carried out in the fiscal year 2016. The overall goal of this project is the risk assessment of infectious diseases that have potentials to spread to Japan.

After signing of Technical Cooperation Agreement (TCA) between Niigata University in Japan and the Ministry of Health and Sports in Myanmar in November 2015 regarding two studies "Influenza and other respiratory infections" and "Pediatric pneumonia", project members started to prepare documents for the Ethical Review Committee in Myanmar. The two studies were deliberated at Ethical Review Committee held on 19 December 2016 in Department of Medical Research in Yangon with attendance of Dr.Reiko Saito, Project

Leader and the two Vice Director from NHL. The proposals were approved with minor revisions.

“The First Myanmar Japan Medical Symposium in Niigata” was held on 2nd November 2017 at Yujin Memorial Hall in Niigata University Medical School to share study plans and information between Myanmar and Japanese researchers. Four Myanmar scientists, Director (Prof.Htay Htay Tin), two Vice Directors (Dr.San Mya and Dr.Latt Latt Kyaw) from NHL and clinical collaborator (Prof. Yadanar Kyaw) were invited to Niigata. More than 100 persons attended the seminar together with the representative from AMED (Dr.Tadahito Kanda).

A project based assistant (Ms. Junko Ishida) was newly assigned from July 2016 to help conduct the project. Two technical medical officers (Dr.Su Mon Kyaw Win and Dr.Nay Chi Win) were hired by the project from January 2017 for virological and bacteriological examinations at Niigata University Laboratory at NHL.

Real time PCR and Ultra water purification systems were equipped to Niigata University Laboratory in NHL. Taken together with various equipment installed in 2015, the laboratory started to function as molecular diagnostic lab for virus identification in 2016.

For “Influenza” study, we continued sampling of influenza like illness cases from the previous year at two sites, Yangon and Pyinmana. Samples were basically analyzed in Niigata University. In total 629 were collected. Among them, 341 were influenza positive and 184 were RS virus positive by rapid diagnostic test kits at out patient clinics. In total, five of influenza A/H1N1pdm09, 57 influenza A/H3N2, and 226 B/Victoria viruses were isolated and confirmed in Niigata University. Genetic sequencing showed that A/H1N1pdm09 and B viruses were similar to those circulated in Japan during recent years, but influenza A/H3N2 belonged to a new genetic variant, Clade 3C.2a1. It appeared half year earlier than in Japan. Molecular clock analysis of influenza viruses showed Myanmar strains appeared at the same time as South East Asian strains such as Thai or Singapore. One influenza B virus showed reduced susceptibility to neuraminidase inhibitors. Further genetic analysis is being conducted in Niigata University. Apart from virus detection in Niigata, the researcher hired at NHL side also conducted influenza virus isolation and ran realtime PCR identification of typing/subtyping, and more than 100 influenza viruses were successfully isolated.

For “Pediatric Pneumonia”, we established clinical flow chart under discussion with Yankin Children Hospital to clarify eligibility of patients and type of samples taken. A Pilot study was carried out before the approval of Ethical Review Committee and overall 55 cases were registered. Average age of patients was 1.3 years old, and 95% of patients recovered discharged. However one case died. Most of cases had wheezing and more than 60 % of cases had chest X-ray changes. Rapid diagnostic test kits showed that influenza A was positive for 3 and RS virus for one. Samples were analyzed at NHL to see bacteriological origins and in

Niigata University for virological origins.

“Tuberculosis” study was discontinued due to failure of finding appropriate counterparts in Myanmar in relatively short period after the start of the project in 2015.

Steering committee of the project was held three times in Niigata University to determine the project directions and share information of project activities.

II. 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. Zaraket H, Saito R. Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016, 8, 311-28.
2. Hibino A, Kondo H, Masaki H, Tanabe Y, Sato I, Takemae N, Saito T, Zaraket H, Saito R. Community- and hospital-acquired infections with oseltamivir- and peramivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan. *Virus genes*. 2016. 2016 Oct 6. doi: 10.1007/s11262-016-1396-9.
3. Shobugawa Y, Takeuchi T, Hibino A, Hassan MR, Yagami R, Kondo H, Odagiri T, Saito R. Occurrence of human respiratory syncytial virus in summer in Japan. *Epidemiology and infection*, 2017, 145, 272-84.
4. Nirei J, Aizawa Y, Okazaki M, Kobayashi A, Onozuka J, Numata O, Oishi T, Saitoh A Human Parechovirus Type 3 Infection: A Cause of Apnea in Premature Infants. *Pediatrics International*, 2016, 58, 400-02.
5. Nakano T, Watanabe M, Saitoh A, Suga S, Oishi K, Nishimura N. Symposium report of the 17th annual meeting of the Japanese Society for Vaccinology, 2013 Bacterial vaccines: Effectiveness and issues. *Vaccine*, 2016, 34, 1956-7.
6. Ito K, Kasahara M, Saitoh A, Honda H, Miyairi I. High Rate of Vaccine Failure after Administration of Acellular Pertussis Vaccine Pre- and Post-Liver Transplantation in Children at a Children’s Hospital in Japan. *Transplant Infectious Disease*, 2016, 18, 150-4.
7. Aizawa Y, Suzuki Y, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A. Clinical Utility of Serum Samples for Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants: The 2014 Epidemic in Japan. *Journal of Infection*, 2016, 72, 223-32.
8. Saitoh A, Aizawa Y. Intradermal Vaccination for Infants and Children. *Human Vaccine & Immunotherapeutics*, 2016, 12, 2447-55.
9. Saitoh A. Re: Severe Human Parechovirus Infections in Infants and the Role of Older Siblings (Letter). *American Journal of Epidemiology*, 2016, 184, 603-604.
10. Aizawa Y, Koyama A, Ishihara T, Onodera O, Saitoh A. Performance of a real-time PCR-based approach and droplet digital PCR in detecting human parechovirus type 3 RNA. *Journal of Clinical Virology*, 2016, 84, 27-31.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Study on Influenza and Other Respiratory Viruses in Myanmar, Oral, Reiko Saito, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
2. Introduction of the project activity, Oral, Hisami Watanabe, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
3. Investigation of Pathogens Causing Severe Acute Respiratory Infection in Children in Myanmar, Oral, Akihiko Saitoh, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
4. Role of National Health Laboratory (NHL) in current Myanmar medical laboratory services, Oral, Htay Htay Tin, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
5. Responsibility of Virology Section, National Health Laboratory (NHL), Myanmar, Oral, Latt Latt Kyaw, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
6. Influenza in Myanmar –Friendship that counts, Oral, Yadanar Kyaw, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
7. Pilot Study on Bacteriology Profile of Pneumonia in Children Attending Yankin Children Hospital, Yangon, Oral, San Mya, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
8. Influenza - from surveillance to selection of viruses for vaccine composition-, Oral, Shinji Watanabe, 1st Japan-Myanmar Joint Symposium in Niigata, 2016/11/2, 国内.
9. 教育講演 9 RS ウイルスの分子疫学－ワクチン, 治療薬の情報も含めて, 口頭, 齋藤玲子, 第 26 回日本外来小児科学会年次集会, 2016/8/28, 国内.
10. 2015-16 年シーズンの本邦における RS ウイルスの分子疫学研究, 口頭, 田邊郁望, 日比野亮信, 佐野康子, 田中敏博, 谷口清州, 中村晴奈, 菫蒲川由郷, 齋藤玲子, 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2016/10/27, 国内.
11. 2015-2016 シーズン小児の A/H1N1pdm09 感染症例におけるウイルス動態解析と二峰性発熱との関連性, 口頭, 稲葉亮介, 八神錬, 田邊郁望, 日比野亮信, 川島崇, 菫蒲川由郷, 齋藤玲子, 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2016/10/28, 国内.
12. 2013-2014 年、2015-2016 年シーズンにオセルタミビル耐性株 (H275Y 変異) に罹患したインフルエンザ A/H1N1pdm09 患者の臨床像, 口頭, 齋藤玲子, 日比野亮信, 小田切崇, 菫蒲川由郷, 真崎宏則, 佐藤勇, 川島崇, 麻生憲史, 土橋佳子, 田邊嘉也, 木村眞司, 小野靖彦, 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2016/10/28, 国内.
13. 2015-16 年シーズンの本邦における RS ウイルス罹患児の臨床症状とウイルス量の推移, 口頭, 田邊郁望, 日比野亮信, 佐野康子, 田中敏博, 中村晴奈, 谷口清州, 長田伸夫, 富本和彦, 加地はるみ, 西藤成雄, 島田康, 浜端宏英, 永井崇雄, 菫蒲川由郷, 齋藤玲子, 第 48 回日本小児感染症学会 総会・学術集会, 2016/11/20, 国内.
14. Clinical pictures of patients infected with influenza A/H1N1pdm09 virus possessing neuraminidase H275Y mutation, Oral, Reiko Saito, US/Japan Cooperative Medical Science Program, 19th Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting, 2017/2/9, 国外.
15. 新潟大学ミャンマー感染症拠点 (IDRC) の設立について, 口頭, 齋藤玲子, 新興・再感染症制

御プロジェクト 感染症制御プロジェクト 新興 再事業・ 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. 国境を越えて広がる感染症—新潟大学ミャンマー感染症研究拠点での活動—, 齋藤玲子, 新潟大学医学部医学科第5回学外講義 2017, 2017/3/4, 国内.
2. 子どもたちを感染症から守るために, 齋藤昭彦, 新潟大学医学部医学科第5回学外講義2017, 2017/3/4, 国内.
3. International Health Cooperation in South East Asia Countries, Oral, Hisami Watanabe, OJIC Academic Seminar, 2017/2/11-12, 国外.

(4) 特許出願

なし