

201028044A

厚生労働省科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹田 誠

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹田 誠

平成 23(2011)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究-----	1
竹田 誠(国立感染症研究所 ウイルス第三部)	

II. 分担研究報告

麻疹検査技術の標準化、並びに検体輸送体制の強化に関する研究-----	25
駒瀬勝啓(国立感染症研究所 ウイルス第三部)	
北海道における麻疹の現況(2010年)-----	32
長野秀樹ら(北海道立衛生研究所)	
菊地正幸ら(札幌市衛生研究所)	
2010年東北・新潟ブロックの麻疹ウイルス検査状況-----	36
青木洋子(山形県衛生研究所)	
千葉県の麻疹検査の現状と全数検査への取り組み-----	40
小川知子ら(千葉県衛生研究所)	
横浜市における麻疹検査診断(平成22年)-----	45
七種美和子(横浜市衛生研究所)	
北陸地区における麻疹ウイルス検査状況と麻疹検体輸送培地の検討-----	50
岩井雅恵(富山県衛生研究所)	
ウイルス検査による輸入麻疹と関連症例の探知経験及び2010年愛知県における麻疹の把握状況-----	56
皆川洋子ら(愛知県衛生研究所)	
近畿ブロックレファレンス活動と2010年の麻しん検査(大阪府)-----	61
加瀬哲男ら(大阪府立公衆衛生研究所)	
中国・四国ブロック地方衛生研究所における麻疹検査実績について-----	66
渡邊宜朗(山口県環境保健センター)	
九州ブロックにおける麻疹検査実績について-----	71
石橋哲也ら(福岡県保健環境研究所)	
沖縄県における麻疹全数サーベイランス及び麻疹排除(2010)-----	77
平良勝也ら(沖縄県衛生環境研究所)	
堺市における麻しん発生状況 平成22年度-----	83

田中智之ら(堺市衛生研究所)	
麻疹の実験室診断法:血清診断、ウイルス分離、遺伝子診断-----	88
庵原俊昭ら(国立病院機構三重病院小児科)	
伊藤正寛(京都市公衆衛生研究所)	
赤地重宏ら(三重県保健環境研究所)	
発疹性疾患の鑑別実験診断法に関する研究-----	91
森 嘉生(国立感染症研究所ウイルス第三部)	
全国自治体の麻疹診断における連携強化に関する研究-----	93
小澤邦壽(群馬県衛生環境研究所)	
地方衛生研究所における麻しんの検査体制に関する調査-----	97
調 恒明ら(山口県環境保健センター)	
麻疹ウイルス H 遺伝子の時系列系統解析に関する研究-----	103
木村博一(国立感染症研究所感染症情報センター)	
齋藤美香、小澤邦壽(群馬県衛生環境研究所)	
平良勝也(沖縄県衛生環境研究所)	
水田克巳(山形県衛生研究所)	
野田雅博(国立感染症研究所ウイルス第三部)	
永田紀子(茨城県衛生研究所)	
麻疹ウイルスの抗原性に関する研究-----	106
竹田 誠、田原舞乃(国立感染症研究所ウイルス第三部)	
早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究-----	114
柳 雄介(九州大学大学院医学研究院)	
麻疹ウイルスの抗原エピトープの構造解析と効果的なワクチン維持のための研究-----	117
前仲勝実(北海道大学大学院薬学研究院)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧-----	121

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
平成 22 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
総括報告書
早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

研究代表者

竹田 誠

国立感染症研究所ウイルス第三部

研究分担者

小澤邦壽
調 恒明
駒瀬勝啓
森 嘉生
木村博一
柳 雄介
前仲勝実

群馬県衛生環境研究所
山口県環境保健センター
国立感染症研究所ウイルス第三部
国立感染症研究所ウイルス第三部
国立感染症研究所感染症情報センター
九州大学大学院医学研究院
北海道大学大学院薬学研究院

協力研究者

長野秀樹、駒込理佳、三好正浩、工藤伸一、岡野素彦
北海道立衛生研究所
菊地正幸、村椿絵美、伊藤はるみ
札幌市衛生研究所
水田克巳、青木洋子
山形県衛生研究所
齋藤美香
群馬県衛生環境研究所
永田紀子
茨城県衛生研究所
小川知子、涌井拓、照屋富夫
千葉県衛生研究所
七種美和子
横浜市衛生研究所
岩井雅子
富山県衛生研究所
皆川洋子、安井善宏、伊藤雅、小林慎一、安達啓一、續木雅子、
愛知県衛生研究所
広瀬かおる、山下照夫
大阪府立公衆衛生研究所
加瀬哲男、倉田貴子、宮川広実
渡邊宜朗、戸田昌一、濱岡修二、富田正章
山口県環境保健センター
石橋哲也、吉富秀亮、田上四郎、世良暢之
福岡県保健環境研究所
平良勝也、岡野 祥、仁平 稔、糸数清正
沖縄県衛生環境研究所
田中智之、内野清子、狩山雅代、吉田永祥
堺市衛生研究所
庵原俊昭、浅田和豊、浅田和豊、菅 秀
国立病院機構三重病院小児科
伊藤正寛
京都市公衆衛生研究所
赤地重宏、田沼正路、大熊和行
三重県保健環境研究所

染谷健二、關 文緒、田原舞乃、中津祐一郎、酒井宏治、大槻紀之、
岡本貴世子、坂田真史、野田雅博 国立感染症研究所ウイルス第三部

研究要旨

麻疹は、伝染力と病原性が非常に強い急性ウイルス感染症である。効果的なワクチンがあるにも拘らず 2005 年の時点で、世界の 5 歳未満の小児の全死亡のうち 4% が麻疹によるものであった。世界保健機関(WHO)が中心となって、ワクチン接種を徹底することにより地球規模で麻疹を排除する計画が進められている。我が国でも平成 19 年 12 月「麻しんに関する特定感染症予防指針」(以下、特定指針)が告示され、平成 24 年度までに麻しんを排除し、その後排除状態を維持する目標が出された。日本の麻疹対策は他の先進国と比較して大きく遅れていたが、「特定指針」後の取り組みにより、劇的に患者数が減少した。しかし、依然として排除を達成するために解決すべき、科学的、技術的、そして政策的な多くの問題点が残っている。

本研究班で取り上げた主な研究課題は、(1) 臨床検体の効果的な輸送法、輸送連携システムの開発研究、(2) 診断技術の向上(感度の向上、偽陽性や偽陰性の回避等)、(3) 流行ルートの効果的な解析法の開発研究、(4) 抗原性変化の解析、及びワクチン効果を維持するための研究である。

全国の地方衛生研究所では、麻疹の実験室診断検査(RT-PCR)を行うに十分な技術レベルを達成し、平成 22 年～23 年にかけての輸入症例やワクチンの副反応例を的確に捉えるという成果に現れた。加えて、主に民間の検査センターで実施される麻疹 IgM ELISA 検査において、相当数の偽陽性例が混じり込んでいるであろうことを証明した。このことから、IgM ELISA 検査と併せて、RT-PCR 検査をより積極的に推進し、実験室診断精度を上げる必要性が明らかになった。しかしながら、現在、検体を地方衛生研究所へ輸送するための行政的なシステムは、充分には備わっていないことが顕在化し、今後、病原体を効率的かつ恒常的に収集・検出できる機構を盛り込んだ新たなシステムを構築することが、わが国の国内感染症対策、加えて感染症における国際貢献の上でも最も重要な課題であると考えられた。

麻疹排除計画は、現行のワクチンが今後も非常に長期に渡ってすべての流行株に対して有効であろうという予測が前提となっている。しかし、その科学的根拠ははっきりとは示されていない。初年度の活動によって流行株の変遷が明らかになるとともに、麻疹ウイルスの抗原性を理解する上で極めて重要となる顕著な成果を挙げることができた。来年度以降、麻疹ウイルスの抗原性がいかにして決定され、そして今後どのように変化するであろうかについて明らかにし、ワクチン施策に大きく貢献する計画である。

A. 研究目的

麻疹は、世界中で流行が見られる感染症としては、現在、最も致死率の高い感染症である。先進国としては、わが国の対策は非常に遅れていたが、平成 19 年 12 月麻疹に関する「特定指針」が告示され、平成 24 年度までに国内から麻疹を排除し、その後排除状態を維持する目標が出された。本研究は、その目標達成に必要な下記(1)～(4)の開発研究を目的とした。

(1)臨床検体の効果的な輸送法、輸送連携システムの開発研究

WHO は、我が国の麻疹排除の要件に、感染研によって精度管理された施設での麻疹の全例検査を求めている。これまでも地方衛生研究所(以下、地衛研)と国立感染症研究所(感染研)間の連携による検査体制を準備してきたが、主には検体を輸送する確立されたシステムがないため、あまり機能していない。円滑な検体輸送体制、輸送法を開発し、国際的要件にそった麻疹検査体制の整備を完成することを初年度(H22 年度)の最重要課題として行う。

(2)診断技術の向上(感度の向上、偽陽性や偽陰性の回避等)および(3)流行ルートの効果的な解析法の開発研究

感染拡大経路等を把握するために分離技術や診断技術を向上し、また全国で流行する麻疹ウイルスの塩基配列情報を収集する必要がある。ワクチン接種率の上昇に伴い修飾麻疹、海外からの輸入麻疹例の増加が懸念されることから、本研究は特に重要である。本研究の基盤を初年度(H22 年度)に構築し、H23、H24 年度に全国調査へと拡大する。

(4)抗原性変化の解析、及びワクチン効

果を維持するための研究。

ワクチンが効果を持つことは、ウイルス側の抗原性に変化が起こらないということが前提であり、将来的には、ワクチンの改良が必要になる可能性がある。主たる麻疹ウイルス抗原であるH蛋白質の立体構造解析に世界で初めて成功した実績を生かして、効果的なワクチン維持の機構を明らかにする。最終年度(H24 年度)までに将来的なワクチン改良の必要性の有無について科学的結論を出す。世界の麻疹対策の根本にかかわる重要事項である。

B. 研究方法

(1)臨床検体の効果的な輸送法、輸送連携システムの開発研究

感染研、地衛研、保健所、医療機関を結ぶ、麻疹検査ネットワークを構築する。全国10カ所の麻疹風疹レファレンスセンターは感染研とともに地区内の地衛研への技術支援等を行い、検査用試薬、キット等を配布する。また、レファレンスセンターでは地区内の血液検体の麻疹IgM抗体価を測定する。感染研は、検査技術の確立、改良、地衛研への研修を行うとともに、検査技術の標準化のための標準品を作製し、精度管理法を検討し実施する。また標準検査法としてreal-time PCR法の導入を検討していく。一方、医療現場へは検査診断の必要性を十分に伝えて、保健所とともに麻疹疑い例の大部分の検体を採取、検査する体制を作っていく。特に全国約600カ所の保健所と連携し、必要に応じて検体採取用容器、輸送容器等を配布し、検体を地衛研へ円滑に搬送する体制を作る。H23年度以降はネットワークを活用した実験室検査体制を検証し、より質の高い検査ができるように、検討、改良を加えていく。

(2)診断技術の向上

麻疹排除の達成のためには、偽陽性や偽陰性率の非常に低い検査診断技術を確立することが必要である。H23年度までの計画として、ウイルスゲノム検出法(real-time PCR法)について、偽陽性や偽陰性率をさらに減少させる方法を開発する。加えてH24年度までに血清診断法(麻疹IgM抗体価)とウイルス検出法の偽陽性や偽陰性率の比較解析を行い、感染時期による適切な診断法を明らかにする。

(3)流行ルートの効果的な把握法の開発研究

地衛研や感染研とで連携して、ウイルスの分離や塩基配列決定を積極的に推進する。その上で、H22～24年度にかけて、全国で検出・分離された麻疹ウイルスの主要遺伝子(特にN、F及びH遺伝子)の網羅解析を行い、流行に関連したウイルスの塩基及びアミノ酸変異を明らかにするとともに、その変異が流行解析における特異的なバイオマーカーとなりうるか否かに関する研究を行う。全国の分子疫学情報を分析することにより感染拡大経路を把握し、麻疹の流行抑制に役立てる。麻疹ウイルス分離用細胞(Vero/hSLAM細胞)の改良や、麻疹ウイルスの受容体との相互作用を、マイクロアレー、蛋白質化学、発現クローニング、動物実験などを駆使して明らかにすることを通じて(H22～24年度)、ウイルス分離技術の向上や病態解明に役立て、上記の調査の促進につなげる。

(4)抗原性変化の追跡調査、及びワクチン効果を維持するための研究。

麻疹ウイルス抗原(H蛋白質)特異的モノクローナル抗体のパネルを作成し、流行株の抗原性変化を中和活性を指標に解析する。抗原の結晶構造解析のデー

タと組換えウイルス技術を用いて抗原性変化を引き起こしたアミノ酸変異を同定し、流行株の今後の抗原性変化を予測する。H蛋白質と受容体あるいは中和抗体との相互作用解析、結晶化、構造解析を進め、ワクチンによる麻疹ウイルスに対する高い中和活性効果の分子基盤を明らかにする。

疫学的フォロー、戦略策定等は主に「H21-新興一般-002(研究代表者:岡部信彦)」で実施されており、そこと連携と取りつつ最終目標に向かう。

C. 研究結果

(1)全国の地方衛生研究所では、麻疹の実験室診断検査(RT-PCR)を行うに十分な技術レベルを達成していることが明らかになった。

(2)麻疹患者報告数は、2008年11,015例、2009年739例、2010年450例と大幅に減少した。患者数が減少してきた現在、輸入麻疹症例の比率が、2008年の約0.2%から2010年の約4.8%へと増加していることが明らかになった。

(3)平成22年～23年にかけての輸入症例やワクチンの副反応例をRT-PCR検査にて的確に捉えることができた。

(4)主に民間の検査センターで実施される麻疹診断のためのIgM ELISA検査において、相当数の偽陽性例が生じていることが明らかになった。しかしながら、このことは、検査キットの問題や、民間検査センターの技術や精度管理の問題ではなく、感染者の生体反応の本質的な問題であることが明らかになった。偽陽性を生じる、わが国における主な感染症は、突発性発疹や伝染性紅斑であること

が明らかになった。

(5) 地方衛生研究所で実施可能な RT-PCR 検査をより積極的に推進し、IgM ELISA の検査成績との総合的判断によって、より実験室診断精度を上げる必要性が明らかになった。

(6) 検体を地方衛生研究所へ輸送するためのシステムは、制度的にも充分には完備されていないことが顕在化し、今後、病原体を効率的かつ恒常的に収集・検出できる機構を盛り込んだ新たなシステムを構築することが、わが国の国内感染症対策、加えて感染症における国際貢献の上でも最も重要な課題であると考えられた。

(7) 流行株の H 遺伝子を用いた新しい系統解析法を開発し、各流行株の分岐時期を示しデータを得た。

(8) 麻疹ウイルスや関連ウイルスの受容体結合タンパク質ならびに受容体との複合体の立体構造解明に成功し、麻疹ウイルスの抗原性が単一であることの科学的基盤となるデータを得た。

(9) 麻疹ウイルスの単一血清型を決定すると考えられるエピトープを認識する抗体の選別に成功した。

以下に、各研究分担者の結果報告の要約を示す。

(1) 2010 年 1 月から 12 月の間に 297 症例以上の検体が地衛に輸送され、RT-PCR による検査が行われた (RT-PCR 検査陽性例は 24 症例、うち 3 株はワクチン株であった)。残りの 21 株のうち、20 株は、発症直前に海外へ渡航した者、あるいはその関連症例である

ことが疫学的に示された症例であった。解析された遺伝子型は H1 型 2 株、D4 型 1 株、D8 型 1 株、D9 型 16 株と、2007 年、2008 年の流行株、D5 株とは異なり輸入例であることを支持する結果だった。

(2) 麻疹 IgM 抗体陽性例の中にはパルボウイルス B19 やヒトヘルペスウイルス 6 型が検出された例があった。エンテロウイルス、ライノウイルス、風疹ウイルスも検出された。

(3) 検体採取にかかる期間を検討した。横浜市、千葉県は比較的早い時期に検体が採取され発症後 7 日以降に採取された検体 10%代であった。一方、大阪府、北海道、あるいは中国、四国地区では検体採取までに 7 日以上かかった症例が 40%以上あった。

(4) TaqMan プローブ法によるリアルタイム PCR 法と現在の Nested double RT-PCR 法の感度を、採取された臨床検体を用いて比較したところ、リアルタイム RT-PCR 法の感度は single round PCR 法と nested - double PCR 法との中間にあった。

(5) 愛知県のアウトブレイクに関して、ワクチン接種歴のあった一症例では、発疹出現 3 日前の検体から RT-PCR 法で検出できたが (IgM 陰性)、発疹出現 2 日の検体からは検出 (IgM 陽性) できなかった。また、ワクチン接種歴のない一症例では、発疹出現後 4 日では RT-PCR 陽性、IgM 陽性だったが、発疹出現後 8 日目では RT-PCR 陰性であった。

(6) 北海道と三重では 11 病日の検体から RT-PCR 法でウイルスゲノムが検出さ

れた。

(7)リアルタイム PCR の場合、検体輸送用培地による麻疹ウイルスの生存率に差はみられなかったが、ウイルス分離の場合、凍結融解を 2 回以上行くと生理食塩水での生存率(約 3%)が、ブイヨン及び BVT(約 30%)より低下した。

(8) 風疹ウイルス検出用 Real-time RT-PCR 法を開発した。風疹ウイルス株に対して概ね 10PFU までの検出感度が得られた。一方、麻疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型およびパルボウイルス B19 に対しては非特異反応を示すことがなかった。従来 RT-PCR 法の検出効率 29%を大きく上回った。

(9) 風疹ウイルス検出用 RT-LAMP 法を開発した。風疹ウイルスすべてに対して 10PFU 程度までの検出感度が得られ、本研究で確立した Real-time RT-PCR 法と同程度の検出感度であることが分かった。従来検査法より、広範な遺伝子型のウイルス株を検出できた。

(10) 群馬県におけるデータからも、病原体定点からのサーベイランスの患者検体数がここ数年減少傾向となっていることが明らかになった。現在の病原体サーベイランスシステムでは、今後さらに病原体株の入手や輸送が困難になり、感染症対策に支障を来す可能性がきわめて大きいと考えられる。

(11) 地衛研について以下の現状が明らかになった。「地方感染症情報センター」を併設していない所が未だ多く存在し、感染症情報自体を収集、解析する機能をほとんど持たされていない地衛研も存在する。地方財政の悪化により、地衛研の機能がここ数年来低下している。これ

は、財政悪化から職員数の減少や予算の削減などが実施され、その上に団塊世代の大量退職により、高度な技術を持つ職員が減少していることなどが原因である。これらは検査可能実施検体数の減少や検査員の負担にも大きく関与する問題である。ウイルス検査の面では、PCR 検査に大きく比重が偏り、ウイルスの分離培養がおろそかにされる傾向が生じ、ライブラリーとして必要な分離株の確保や保管がおろそかになってきている。

(12) 72 カ所の地衛研の回答から、中核市等設置の 3 機関を除く 69 機関の地衛研で麻疹検査を実施されていたことが明らかになった。

(13) 検査未実施の 3 機関については、所在の都道府県の地衛研で検査可能な体制が整っており、未回答の地衛研を除き、回答のあった地衛研の管轄の地域では、麻疹患者発生時の検査対応が可能であることがわかった。

(14) PCR 検査については、検査を実施している 69 機関のうち 1 機関を除く 68 機関で実施されていた。ウイルス分離については 44 機関、IgM 抗体検査については、麻疹・風疹リファレンスセンターを中心として 9 カ所で実施されていた。

(15) 検査実績については、2009 年においては、検体の提出がなく未実施の機関が 35 機関あり約半数で実績がなかった。検査件数については、全体で 325 症例あり、PCR は 363 件実施され、地衛研毎の実施件数は 10 件以下が多く、5 機関で 30 件以上の実績があった。ウイルス分離は 13 機関 211 件実施されており、IgM 抗体検査は 7 機関 140 件、その他 IgG 抗体検査または PA 法による抗体検

査を実施している機関もあった。

(16) 2009年と2010年8月までの実績を比較すると2010年8月現在で、検査症例数も461例と増加し、54機関で実施されていることが確認できた。これは、報告数は減少傾向にあるものの検査件数は増加しているため、リーフレット等による啓発活動の成果及び医療機関と保健所との連携が深まっていることを示している。

(17) 疑い症例を含む全数検査体制への移行については、27機関で体制が整備されており、回答保留を含む未整備の42機関にあっても対応可能という回答を25機関から得た。

(18) SRDT モデルを用い、分子系統樹を作成し、その結果、本邦で現在までに検出されている D3、D5、D9 および H1 型は1970～80年頃に分岐・出現したことが示唆された。

(19) 組換えウイルス、各種モノクローナル抗体を用いた新しい中和試験方法を開発した。その方法を用いて、麻疹ウイルスの単一抗原性を決定すると予想されるエピトープ認識抗体の選別に成功した。

(20) 麻疹ウイルスの受容体結合タンパク質(MV-H)と受容体(SLAM)の複合体構造を明らかにした。MV-Hは、頭部構造の側面でSLAMと結合していた。MV-Hでは、受容体結合部位と抗体の結合可能部位が共通領域に限定されることが示された。このことが、麻疹ウイルスが単一血清型であることの原因であると考えられた。

(21) 麻疹ウイルスの近縁に当たる犬ジ

ステンパーウイルス(CDV)のH蛋白質の構造解析に取り組み、初期段階の構造が得られた。糖鎖が効果的なワクチン維持に重要である機構がわかってきた。

D. 考察

わが国においても麻疹対策が強化され、2008年以上、順調に患者数が減少した。2010年は、年間わずか450例の報告しかなく、しかもその内の多数のものが、偽陽性例、すなわち麻疹ではない症例であることが明らかになった。そうすると、2010年は、年間200～300例程度の麻疹症例しかなかった可能性が高い。

排除を達成した他の国の報告を見ると、排除が近づいた状態では、自国内の流行株による症例が減少し、その一方で、様々な輸入症例が増加することを示されている。わが国は、現在、まさにその状態にあることが、本研究班の活動を通じて明らかにされた。しかも、輸入された麻疹症例も大きな流行にはならず、ほとんどの場合、1例から数例程度の感染者で阻止できていることは重要である。人口の大多数が有効な免疫を保持していることを裏付けている。

わが国で麻疹患者が激減したことは、2006年からの2回接種の導入、2008年以降の中学生、高校生(相当年齢者)への補足的ワクチン接種活動によるところが大きいと考えられる。しかしながら、それに加えて2007年に発生した大きな麻疹の流行によって、すなわち自然感染によって相当数の方が、免疫を得たことによることを、よく認識しておく必要がある。現在のワクチン接種率は、決して十分な訳ではなく、現状もしくは現状以上のワクチン接種活動を続けていく必要がある。本研究班は、ワクチン接種活動を推進することが主目的ではないが、わが国で発生している麻疹の流行実態を解明す

ることによって、わが国の麻疹対策を支持していきたい。

全国の地衛研、そして麻疹風疹レファレンスセンター(地衛研の10カ所)、感染研の熱心な活動により、麻疹の検査診断の技術は全国的に非常に高いレベルを達成している。本年度の活動がそのことを証明している。感染症法による麻疹の届出基準に満たす症例に限定すれば、症例数的にも十分に地衛研で対応可能な検査数であろうことが、本研究班の調査活動からも明らかになった。すなわち、現在の問題点は、主に、医療機関、保健所を通じた地衛研への検体輸送にあることが明確になった。しかしながら、医療機関、自治体は財政的にも逼迫しており、また、バイオセキュリティの強化により患者検体の取り扱いや輸送は、以前にも増して手間がかかるようになってきている。しかるに、検体輸送を担当者の熱意に頼ることは、益々困難になりつつある。麻疹患者全数の臨床検体を、しかも適切な時期に集めるという課題を如何にして達成するかは、翌年度以降に課せられた最も重要かつ困難な課題である。

現在の麻疹実験室診断法の IgM ELISA、RT-PCR 法には、それぞれ長所と短所がある。それぞれに、偽陰性や偽陽性の危険性があり、また、検体の採取時期、検体の種類、検体の保管状況によって、それぞれの検査法の診断率が変わってくる。来年度以降、より現場の要望にあった精度の高い検査法や検査結果判断のためのアルゴリズムを作製していきたい。

本年度の成果としては、目的通りの、且つ期待通りの成果が上がったと考えている。

E. 結論

わが国の麻疹患者数は、年間 1000 例

を大幅に下回った。地衛研においても、これらを検査する十分な技術が備わっていることが明らかになった。今後の最重要課題は、如何にして確実に麻疹の臨床検体を地衛研へ輸送するかである。一方、排除達成へ向けて、より正確な診断が求められるようになり、IgM ELISA や PT-PCR 検査のさらなる検討の必要性が明らかになった。翌年度以降の、重要な研究課題である。

麻疹ワクチンの効果の維持は、排除計画の根本に関わることである。本年度には、その効果の維持について考える上で極めて重要な科学的成果を得た。翌年度以降、その成果を、さらに磨き上げ、国内に留まらず世界の麻疹排除計画に重大な貢献をしたいと考えている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. 長野秀樹, 駒込理佳, 井上真紀, 工藤伸一, 岡野素彦: 2009 年度の北海道における麻疹 PA 抗体保有状況. 道衛研所報 60: 79-80, 2010
2. 菊地正幸, 村椿絵美, 扇谷陽子, 伊藤はるみ, 高橋広夫, 三觜雄, 長野秀樹, 駒込理佳, 三好正浩, 岡野素彦: 中国からのH1型麻疹ウイルス輸入症例ー札幌市. 病原微生物検出情報31 (7): 203, 2010
3. 安井善宏, 伊藤雅, 小林慎一, 山下照夫, 藤浦明, 皆川洋子, 柴田陽子, 水野周久, 土屋啓三, 櫛原和貴子, 長野友, 片岡泉, 犬塚君雄; 愛知県内で検出されたD9型麻疹ウイルス-輸入例を発端とした感染事例、病原微生物検出情報31(9): 271-272, 2010.

4. 安井善宏、藤原範子、水谷絵美、安達啓一、伊藤雅、小林慎一、山下照夫、藤浦明、皆川洋子、土屋啓三、柴田陽子、水野周久、土屋啓三、櫛原和貴子、長野友、片岡泉、犬塚君雄; フィリピンからのD9型輸入麻疹および関連症例の発生-愛知県、病原微生物検出情報 31(9): pr3723, 2011年1月24日掲載.
5. 庵原俊昭: 麻疹. 小児科 51:544-545, 2010
6. Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Kohdera U, Ihara T.; Detection of measles virus RNA by SYBR green real time RT-PCR assay. *Pediatr Intern* 52:611-615, 2010
7. Akiyoshi K, Suga S, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito Masahiro, Ihara T.; Reevaluation of laboratory methods for diagnosis of measles. *Jpn J Infect Dis* 63:225-228, 2010
8. 庵原俊昭: 麻疹. 小児内科 42:s301-s304, 2010
9. 赤地重宏 田沼正路 大熊和行 堀内功一 田中孝明 一見良司 菅秀庵原俊昭 駒瀬勝啓: 三重県内における麻疹患者の発生-帰国者を発端とした D9 病原微生物検出情報 31(9):327-328, 2010
10. 岩田眞美 紺野美貴 椎葉桂子 市川英毅 修理 淳 七種美和子 宇宿秀三 池淵 守 高野つる代 蔵田英志 多屋馨子 駒瀬勝啓、麻しんか伝染性紅斑か診断に迷った症例、病原微生物検出情報31(9):265-266: 2010.
11. Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T. *Intervirology*. Amino Acid Substitutions in Matrix, Fusion and Hemagglutinin Proteins of Wild Measles Virus for Adaptation to Vero Cells (2011) Jan 13. [Epub ahead of print]
12. Sawada A, Komase K, Nakayama T. Vaccine. AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats (2011) Feb 4;29(7):1481-90. Epub 2010 Dec 24
13. 駒瀬勝啓 日本の麻疹・風疹の現状と問題点 総合臨床 永井書店 59:435-440 (2010)
14. 染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹の検査診断法と全数検査診断に向けた取り組み 小児科 51: 1311-1318 (2010)
15. 染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹風疹実験室ネットワーク 臨床検査医学書院 54(11): 1322-1327 (2010)
16. Hashiguchi T, Ose T, Kubota M, Maita N, Kamishikiryo J, Maenaka K, Yanagi Y. Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct. Mol. Biol* 18:135-141, 2011
17. Shirogane Y, Takeda M, Tahara M, Ikegame S, Nakamura T, Yanagi Y. Epithelial- mesenchymal transition abolishes the susceptibility of polarized epithelial cell lines to measles virus. *J Biol Chem* 285:20882- 20890, 2010
18. Koga R, Ohno S, Ikegame S, Yanagi Y. Measles Virus-Induced Immunosuppression in SLAM Knock-In Mice. *J Virol*. 84:5360-5367, 2010
19. Sakamoto S, Pongkitwitoon B, Nakamura S, Sasaki-Tabata K, Tanizaki Y, Maenaka K, Tanaka H, Morimoto S. Construction, Expression, and Characterization of a Single-Chain Variable Fragment Antibody Against 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in the Hemolymph of Silkworm Larvae. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011 Jan 29. In press

20. Sakamoto S, Pongkitwitoon B, Nakamura S, Maenaka K, Tanaka H, Morimoto S. Efficient silkworm expression of single-chain variable fragment antibody against ginsenoside Re using Bombyx mori nucleopolyhedrovirus bacmid DNA system and its application in enzyme-linked immunosorbent assay for quality control of total ginsenosides. *J Biochem.* 2010 Sep;148(3):335-40.
21. Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Akahoshi T, Maenaka K, Goulder P, Oka S, Takiguchi M. Long-term control of HIV-1 in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J Virol.* 2010 Jul;84(14):7151-60.
22. Ayata, M., Takeuchi, K., Takeda, M., Ohgimoto, S., Kato, S., Sharma, LB., Tanaka, M., Kuwamura, M., Ishida, H., Ogura, H. (2010) The f gene of the osaka-2 strain of measles virus derived from a case of subacute sclerosing panencephalitis is a major determinant of neurovirulence. *J Virol.* [Epub ahead of print]
23. Bankamp, B., Takeda, M., Zhang, Y., Xu, W., Rota, PA. Genetic characterization of measles vaccine strains. *J Infect Dis.* (in press)
24. Otsuki, N., Abo, H., Kubota, T., Mori, Y., Umino, Y., Okamoto, K., Takeda, M., Komase, K. Elucidation of the full genetic information of Japanese rubella vaccines and the genetic changes associated with in vitro and in vivo vaccine phenotypes. *Vaccine* (in press)
25. 竹田誠、駒瀬勝啓 (2010) 世界麻疹排除計画と世界麻疹風疹実験室ネットワーク、病原微生物検出情報、31、35-36。
26. 田原舞乃、染谷健二、竹田誠 (2010) ウイルスのリバーシジェネティクス、化学療法の領域、26。
27. 竹田誠、駒瀬勝啓、森嘉生 (2011) 世界麻疹排除計画の現状と世界麻疹風疹実験室ネットワークの役割、病原微生物検出情報、32、33-34。

2.学会発表

1. 滝澤剛則、岩井雅恵：北陸地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告。地方衛生研究所全国協議会東海北陸支部微生物部会。福井市、2011年3月
2. 水谷絵美、安井善宏、伊藤雅、小林慎一、山下照夫、藤浦明、皆川洋子：愛知県における麻疹ウイルス検出状況。平成22年度愛知県公衆衛生研究会、愛知県大府市、2011年1月22日
3. 皆川洋子：平成22年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告、平成22年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部微生物部会、福井市、2011年3月4日
4. 伊藤正寛、近野真由美、秋吉京子、伊藤正恵、庵原俊昭：麻しん検査診断例における咽頭拭い液中のウイルス量の検討。第51回日本臨床ウイルス学会（高松、6月）
5. 扇本真治、Bhatta Luna、加藤誠一、綾田稔、駒瀬勝啓、竹内薫、庵原俊昭、小倉壽：麻疹ウイルスAIK-C、FF-8、CAM-70の効率的なウイルスRNA合成とAIK-C P蛋白による感染性ウイルスの抑制。第58回日本ウイルス学会（徳島、11月）
6. 關文緒、染谷健二、田原舞乃、中津祐一郎、駒瀬勝啓、竹田誠：麻疹ウイルスHタンパク質アミノ酸546番目のグリシン変異における上皮細胞への感染性および機能変化、第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010年11月7日～9日
7. 田原舞乃、駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、藤井薫、

- 柳 雄介、竹田 誠麻疹ウイルス主要表面抗原 H タンパク質の抗原性変化、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日
8. 中津 祐一郎、鈴木 忠樹、馬 学旻、關 文緒、駒瀬 勝啓、柳 雄介、竹田 誠、イメージング技術を用いた麻疹ウイルス L タンパク質の細胞内動態の解析、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日
9. 澤田 成史、駒瀬 勝啓、中山 哲夫、RS ウイルス外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの免疫能の検討、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島県郷土文化会館、2010 年 11 月 7 日～9 日
10. 澤田 成史、駒瀬 勝啓、中山 哲夫、RS ウイルスの外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの免疫原性の検討、第 14 回日本ワクチン学会学術集会、九段会館、2010 年 12 月 11 日～12 日
11. 田原 舞乃、駒瀬 勝啓、染谷 健二、関 文緒、中津 祐一郎、藤井 薫、柳 雄介、竹田 誠、麻疹ウイルスの抗原性変化、第 14 回日本ワクチン学会学術集会、九段会館、2010 年 12 月 11 日～12 日
12. 岡本貴世子、阿保均、大槻紀之、森嘉生、竹田誠、駒瀬勝啓。風疹ウイルス遺伝子検出による実験室診断技術の改良。第 58 回日本ウイルス学会学術集会
13. 阿保均、森嘉生、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠、駒瀬勝啓。風疹ウイルス遺伝子検出 RT-LAMP 法の改良。第 14 回日本ワクチン学会学術集会
14. 橋口隆生、白銀勇太、前仲勝実、柳雄介。麻疹ウイルスと受容体 SLAM の相互作用と膜融合。第 58 回日本ウイルス学会学術集会 シンポジウム 2010 年 11 月 9 日 徳島
15. 竹田誠、白銀勇太、田原舞乃、中津祐一郎、橋口隆生、柳雄介、麻疹ウイルスの上皮細胞感染機構、第 58 回日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
16. 伊藤由梨、福原秀雄、酒匂幸、橋口隆生、梶川瑞穂、竹田誠、柳雄介、前仲勝実、イヌジステンパーウイルス H タンパク質と受容体 SLAM との分子認識、第 58 回日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
17. 大槻紀之、阿保均、久保田耐、森嘉生、海野幸子、岡本貴世子、竹田誠、駒瀬勝啓、風疹ウイルスによるモルモットでの抗体誘導は温度感受性と一致するわけではない、第 58 回日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
18. 竹田誠、麻疹排除に向けた現状と課題～基礎研究者の立場から～、第 14 回日本ワクチン学会、2010 年 12 月、東京
19. 大槻紀之、阿保均、久保田耐、森嘉生、海野幸子、岡本貴世子、竹田誠、駒瀬勝啓、TO-336 風疹ワクチン株及びその関連株における温度感受性とモルモットにおける抗体誘導能の比較、第 14 回日本ワクチン学会、2010 年 12 月、東京
20. 麻疹の伝染力の分子基盤、日本ウイルス学会北海道支部 第 44 回夏期シンポジウム「麻疹を中心としたウイルス感染と宿主の感染防御機構」北海道虻田郡洞爺湖町、2010 年 7 月 24、25 日
21. Takeda, M., Shirogane, Y., Tahara, M., Hashiguchi, T., Ikegame, S., Iwasaki, M., Nakamura, T., Maenaka, K., and Yanagi, Y. (2010 June 21-25. Brugge, Belgium) Measles virus infects epithelial cells. Negative Strand Virus Meeting 2010.
22. Nakatsu, Y., Takeda, M., Iwasaki, M., and Yanagi, Y. (2010 June 21-25. Brugge,

Belgium) The C protein of highly attenuated measles virus vaccine strain is fully functional in supporting virus growth. Negative Strand Virus Meeting 2010.

23. Tahara, M., Someya, K., Seki, F., Nakatsu, Y., Fujii, K., Yanagi, Y., Takeda, M., and Komase, K. (2010 June 21–25. Brugge, Belgium) Antigenic variations among currently circulating wild-type measles virus strains. Negative Strand Virus Meeting 2010.

24. Takeda, M. (2010 July 12–13. Osaka, Japan) Molecular basis for efficient transmission of measles virus. International Symposium on Organella Network: Microbiology, Immunology, and Cell Biology.

25. Takeda, M., Tahara, M., and Komase, K. (2010 September 9–10. Taipei, Taiwan) Taking action towards elimination of measles in Japan. The 7th Taiwan–Japan Symposium on Immunization and Travel Medicine.

26. Takeda, M. (2010 November 24–25. Beijing, China) Measles control in Japan. The 4th China–Korea–Japan forum on communicable disease control and prevention in China.

3. ウェブページからの情報提供

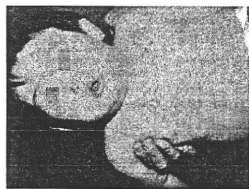
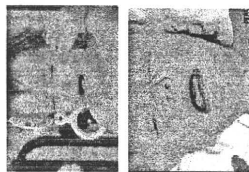
麻疹患者調査事業における麻疹患者報告状況

http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/2f/msl/msl_5.html (政令市を含む愛知県内医療機関から届出の翌開庁日中に掲載・更新)

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

2010年6月11日 第一回班会議スライド 竹田 誠



何故、麻疹排除なのか。

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究

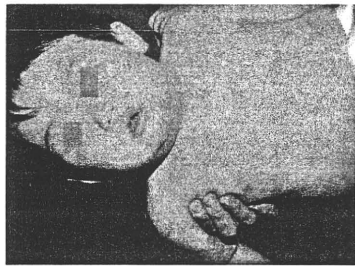
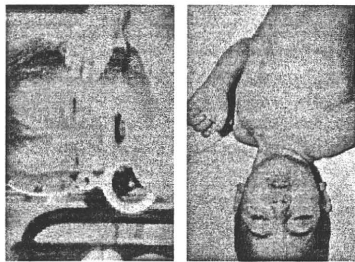


写真 3.3.1.2.1の資料上掲図を転用

麻疹の流行と致死率

年	国	症例数	致死率
1979	ギニア-ビサウ	459名	23.79%
1981	ガンビア	77名	40.16%
1986	インド	761名	10.53%
1987	ケニヤ	252名	25.17%
1987-8	日本(秋田)	3894名	0.27% (9名)
1989	ガーナ	961名	16.76%
1991	インド	48名	29.94%
1991	ニジェール	528名	16.89%
1998	日本(沖縄)	2034名	0.39% (8名)
2003	ニジェール	945名	9.74%
2004	ナイジェリア	1142名	7.00%

参考文献
 Wolfson L et al, Int J Epidemiol (2009) 38:152-205
 日本小児科学会雑誌(1990)94巻7号 1616-1621
 中村正治ら(2000年)沖縄県衛生環境研究所報 第34号

新型インフルエンザ (H1N1pdm)による致死率

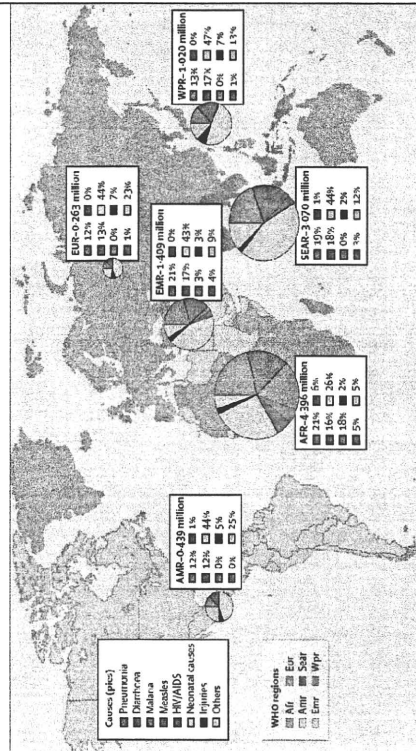
	集計日	致死率
日本	3/23	0.00015% (198名)
カナダ	2/13	0.00132% (429名)
メキシコ	3/13	0.00105% (1111名)
豪州	3/12	0.00093% (191名)
英国	3/14	0.00076% (457名)
フランス	3/16	0.00050% (309名)
ニュージーランド	3/21	0.00048% (20名)

出典: 各国政府、WHO
 厚生労働省が作成した資料より改変

世界における麻疹による推定死亡者数

WHO地域	2000年	2007年
アメリカ地域	395000名	45000名
アメリカ地域	<1名	
東地中海地域	96000名	10000名
ヨーロッパ地域	<1名	
南東アジア地域	235000名	136000名
西太平洋地域	25000名	7000名
合計	750000名	198000名

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Dec 5;57(48):1303-6.
Wkly Epidemiol Rec. 2008 Dec 5;83(49):441-8.



5歳未満の小児の主要な死亡原因
(2000 - 2003年)

Lancet 2005; 365: 1147-52

SSPE青空の会 公式ホームページ

SSPE-AOZORA'S OFFICIAL HOMEPAGE

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の子どもを持つ親の会

年	H17	H18	H19	H20	H21
新入会員数	2	4	6	1	3
会員の死亡数	0	1	3	4	3

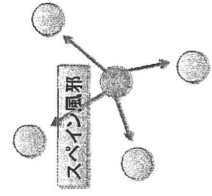
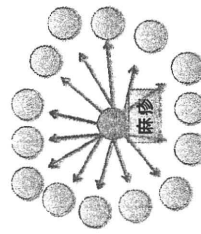
麻疹にかかった後、数年から十数年経ってから発病。

麻疹に罹った場合、SSPEになる率は、我が国では100万人に16人くらいです。



伝染性(感染力)

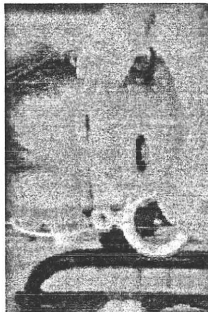
	R0
麻疹	12 - 18
スペイン風邪	2 - 4



R0: 基本再生産数
一人の感染者から発生する2次感染者の平均人数

Anderson RM & May RM (1982) Science 215:1053-60
Mills CE et al. (2004) Nature 432: 904-906

高い病原性



強い伝染力

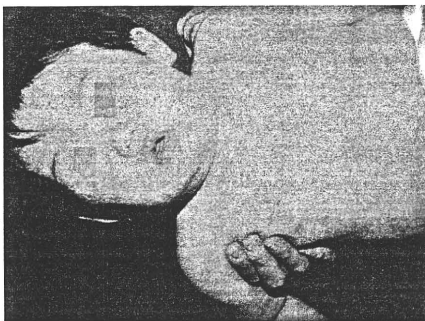


写真: 3歳児小児科病棟上感患者

Highly pathogenic and strong transmissibility. Includes images of children with skin lesions and a caption: 写真: 3歳児小児科病棟上感患者



だけど血清型は単一

私は怖くない

極めて効果的なワクチンがある

Cartoon illustration of a classroom with text 'マナーを守って!' and '理内マナーにご協力をお願いします。'. Below are text boxes: 'だけど血清型は単一', '私は怖くない', and '極めて効果的なワクチンがある'.



足並みを揃えて取り組みは

地域的排除
世界的根絶
が可能

だけど血清型は単一

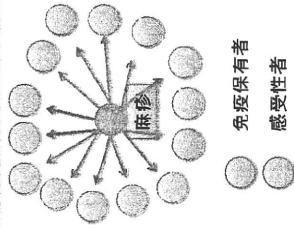
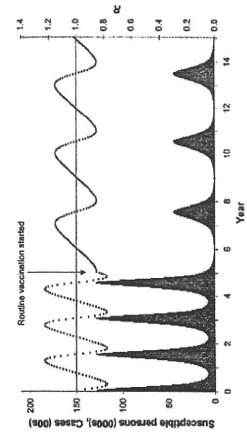
極めて効果的なワクチンがある

Group photo of people. Text boxes: '足並みを揃えて取り組みは', '地域的排除 世界的根絶 が可能', 'だけど血清型は単一', and '極めて効果的なワクチンがある'.

強い伝染力

R値を1未満にするには

R値: Effective reproduction number
集団における免疫状態を加味した場合
のひとりの患者から発生する2次感染
者数を示す。



(交流を持つ) 全ての集団において92~95%の者が
有効な免疫を維持する必要がある。

Strong transmissibility. R value less than 1. R value: Effective reproduction number. Includes a graph of susceptible persons and cases over time, and a diagram of measles transmission. Text: '(交流を持つ) 全ての集団において92~95%の者が有効な免疫を維持する必要がある。'