

事業区分	経常研究(基盤)	研究期間	平成 21 年度～平成 23 年度	評価区分	途中評価
研究テーマ名 (副題)	無菌性髄膜炎の集団発生を惹き起こすエコーウイルスのウイルス分子性状に関する研究 (ウイルスの分子解剖; 同種のウイルスによる多彩な病態(疾病)を決定するウイルス側の本質に迫る)				
主管の機関・科(研究室)	研究代表者名	環境保健研究センター(保健科) 吾郷昌信			

<県長期構想等での位置づけ>

ながさき夢・元気づくりプラン (長崎県長期総合計画後期5か年計画)	重点目標: 安心で快適な暮らしの実現 重点プロジェクト: 安全・安心の確保向上プロジェクト 主要事業: 危機管理体制の充実・強化
長崎県科学技術振興ビジョン	(1) 豊かな生活環境の創造のための科学技術振興
長崎県福祉保健総合計画	2. 県・市町・民間が対等なパートナーシップのもとで、協力してみなで支える地域をつくります。 福祉保健教育の推進 ・感染予防啓発事業

1 研究の概要(100 文字)

2005 年に長崎県下で無菌性髄膜炎(AM)の流行を惹き起こしたエコーウイルス 9 型(E9)のウイルス分子性状を明らかにし、病原性に関する遺伝子部位を探索し、AM の集団発生の制御に繋がる研究基盤を構築する。	
研究項目	①エコーウイルス 9 型*1 (E9) 遺伝子の全塩基配列の決定及び比較解析 ②E9 感染性 cDNA クローン*2 の構築 ③病原性関連遺伝子領域の探索

2 研究の必要性

1) 社会的・経済的背景及びニーズ エンテロウイルス(EV) は、主に小児を中心に感染、流行する常在性ウイルスである。EVIによる無菌性髄膜炎(AM)は、EVのうち主にE9等を含むヒトEVグループBに属するウイルスにより惹起される。2005年には長崎県下でE9によるAMの中規模な集団発生が認められた。これらのEVIによるAMIは、重篤な症状を呈するものの一般に予後良好であるが、流行の規模によっては、地域医療の観点からも重要であり、社会的にも重要な問題を引き起こすことが多い。AMの原因ウイルスであるグループBに属する同じEVでも軽微な感冒症状で終わる場合もあり、病原性の差異に関するウイルス側の要因については殆ど究明されていない。したがって、効果的な治療法が存在しない常在性ウイルスの中に時にAMのような重篤な症状を惹き起こすウイルスの特異的検出、流行予測及び効果的制御を可能にする健康危機管理社会の構築が望まれている。
2) 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性 EVグループCに属するポリオウイルスでは神経病原性に関する分子遺伝学検討が行われているが、これらとは病原性の発現メカニズムが異なることが推定される E9 の属する EV グループ B の各ウイルスについては、病原性、特に神経病原性に関する検討は行われていない。

3 効率性(研究項目と内容・方法)

研究項目	研究内容・方法	活動指標	H				単位	
			21	22	23	24		
①	E9 遺伝子の全塩基配列の決定及び比較解析	E9 標準株	目標	1				株数
			実績	1				
		E9 AM由来株	目標	30	20			株数
			実績	30				
		E9 AM 以外の軽微な疾患由来株	目標	30	20			株数
			実績	29				
②	感染性 cDNA クローンの構築	標準株、AM 由来株、AM 以外の軽微な疾患由来株	目標		各 1		株数	
			実績					

③	病原性関連部位の探索	変異導入ウイルス、組換えウイルスの作製	目標	/	80	20	/	達成率
			実績	/			/	
		変異導入ウイルス、組換えウイルスの性状解析	目標	/	10	90	/	
			実績	/			/	

1) 参加研究機関等の役割分担

ウイルス株の供与; 島根衛環研、感染研ウイルス二部、大阪府公衛研、愛知衛研

基本的に研究は、当センター保健科において実施するが、解析機器や実験設備等、当センターで賄えない場合は、適宜支援(当該設備機器の使用)を要請; 長崎大学熱帯医学研究所、大阪大学微生物病研究所

2) 予算

研究予算 (千円)	計 (千円)	人件費 (千円)	研究費 (千円)	財源			
				国庫	県債	その他	一財
全体予算	389,84	27,840	11,144				
21年度	12,424	9,280	3,144				3,144
22年度	12,130	9,280	2,850				2,850
23年度	13,280	9,280	4,000				
24年度							
25年度							

※ 過去の年度は実績、当該年度は現計予算、次年度以降は案

※ 人件費は職員人件費の見積額

(研究開発の途中で見直した事項) 特になし

4 有効性

研究項目	成果指標	目標	実績	H 21	H 22	H 23	H 24	H 25	得られる成果の補足説明等
①	AM 患者由来 E9 と軽微な疾患由来 EV の遺伝子全長の比較解析	100 (達成率)	60	60	40	/	/	/	両者が普遍的に相違する遺伝子領域の特定
②	感染性 cDNA クロームを用いて作製した変異導入 E9 のウイルス性状に関する比較解析	100 (達成率)			10	90	/	/	病原性に関与する遺伝子領域の示唆
③	研究結果に関する情報提供	1回/年	1			1	/	/	学会報告、論文

1) 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性

研究項目①: AM由来のE9全遺伝子を網羅的に解析した例は無い。

研究項目②: E9の病原性に関する分子遺伝学的研究は無い。

研究項目③: E9の属するヒトエンテロウイルスBのAM等の神経病原性に関する報告は皆無である。

2) 成果の普及

■ 研究成果の社会・経済への還元シナリオ

E9のAMIに関与する遺伝子領域が特定できれば、これを特異的に検出する診断系や抗ウイルス剤開発の可能性にも繋がる。常在性ウイルスに存在する重篤型ウイルスによる重篤感染症の流行予測および制御による健康危機管理社会の構築への貢献。また、可逆的な神経症状しか示さないEVグループBに属するウイルスの神経病原性解明の糸口になる可能性もある。

■ 研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

・経済効果 : AM 発症者の大半は小児であることから、入院欠席等に伴う家族の直接的な経済的負担だけでなく、付き添い、看病等のために家族が就業の制約を受けることから社会的経済損失も招く。本研究に端を発し、的確な感染症制御に発展すれば負の経済効果の解消への波及効果が期待できる。

(研究開発の途中で見直した事項)

特になし

種類	自己評価	研究評価委員会
事前	<p>(20年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A ・2005年、全国的にもまれな事例として、幼児、学童期を中心にエンテロウイルスによる無菌性髄膜炎の集団発生が本県内であったが、この疾患は、時に重篤な症状に至る事もあり効果的根治療法がない現在、今後も同様の事態の発生も懸念される。 ・このため、最新の分子遺伝学的技術により、無菌性髄膜炎を惹起するウイルスを特異的に検出する診断系の開発や同属ウイルスの神経病原性発現メカニズムの解明研究を行い当該疾患への予防的措置確立のため、技術開発を行うことは公衆衛生面での県民生活の質の向上の観点で必要である。 ・効率性 A ・研究手法も最先端の技術を駆使し、必要な場合は、大学、国等の有力関係研究機関との連携体制も確立している。 <p>また、必要な研究項目ごとに活動目標を定量的に定め、その到達度を評価・検証していく</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性 S ・研究素材としてのEV9は当センターのみ保有しており、かつ最先端技術により、ゲノム解析を行い、無菌性髄膜炎の誘発する遺伝子領域を特定し、この部分を特異的に検出できる診断系の開発につながることも十分に期待できる。 ・更に、ヒエンテロウイルスBの神経病原性の研究開発の端緒にもなりうるなど新規性がある。この研究成果は当該疾患の感染の拡大防止等につながる。 ・必要な研究項目ごとに、成果目標を定量的に定め、その到達度を評価・検証し確実な成果創出に努める。 ・総合評価 S ・無菌性髄膜炎を引き起こすウイルスへの根本的、効果的治療法がない中で、過去本県での集団発生の事例にも鑑み、感染症の予防につなげる技術開発という観点からこの研究は意義がある。 ・現在、他地方衛研では取り組み事例のない最新の分子遺伝学的解析技術を駆使して、当該ウイルスの病原性、増殖性に関する遺伝子領域を特定し、特異的に検出する診断技術の開発、神経病原性発現メカニズム解明に取り組む。 	<p>(20年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A 無菌性髄膜炎を惹き起こすウイルスが長崎県特有のものとは言えないが、これまでに他の機関で研究がなされておらず、同ウイルスを保有するセンターが、県の行政施策に沿った感染症診断系の確立と、健康危機管理体制の確立という観点で、実施する必要性は高い。 ・効率性 A 集団発生した患者のウイルス検体と軽微患者由来のウイルス検体を比較して病原に関与する基本的解明を行うという研究の道筋が明白である。 長崎大学熱帯医学研究所などの研究機関との連携により研究を効率的に進めてもらいたい。 ・有効性 A 感染性クローンを用いた分子遺伝学的解析手法等の先進的技術を利用しており成果が期待できる。他のウイルスの病原性の解明にも繋がるものと期待される。 ・総合評価 A 今後、気候変動に伴う感染性疾患の増加等が予想されることからきわめて重要な研究である。県下で無菌性髄膜炎が流行したことを活かし、研究成果を上げるとともに、長崎県環境保健研究センターの研究レベルの向上に繋げてもらいたい。
	対応	<p>対応</p> <p>(効率性)長崎大学熱帯医学研究所、大阪大学微生物病研究所、国立感染症研究所、島根県保健環境科学研究所、大阪府立公衆衛生研究所、愛知衛研等との研究協力体制は構築済みである。</p>

途 中	<p>(22 年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A <p>2005 年、全国的にもまれな事例として、幼児、学童を中心にエンテロウイルスによる無菌性髄膜炎 (AM) の集団発生が本県内であったが、効果的な診断・治療法がない現在、今後も同様の事態の発生も懸念される。このため、AM の原因となる同属ウイルスの神経病原性発現メカニズムの解明に向け、原因となったエコーウイルス 9 型 (E9) の分子性状を明らかにすることによりウイルス病原性に関する分子遺伝学的研究法の基盤を構築することは、公衆衛生上、今後のウイルス感染症制御における質の向上の観点およびウイルス性疾患の特異的な診断・治療法開発に発展させるためにも必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・効率性 A <p>懸念された比較対照の AM 以外の軽微な疾患から分離された E9 のウイルス株も予定していた地衛研の協力により無事入手でき、効率的に研究が進行している。また、新型インフルエンザの流行による遅れを実験法の改良などにより効率化を図り、ほぼ計画通りの進捗をみせている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性 A <p>比較解析により、AM 患者由来分離株に特異的な変異 (領域) の可能性を示唆するデータが集積しつつある。また、cDNA 構築に関する準備も順調に推移しており、ほぼ計画どおりの進捗状況である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総合評価 A <p>研究開始当初、新型インフルエンザのアウトブレイクがあり、計画実施に大幅な支障をきたしたが、多検体同時処理ができる実験法の改良等を行って遅れの回復に努め、計画に近い進捗状況にまで回復させた。AM 由来株に特異性に関与する可能性を示唆するデータも出つつあり、今後の推移が期待される。</p>	<p>(22 年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A <p>今後も県内で発生する危険性があり、ウイルス性病原のメカニズム解明は健康危機管理体制の確立に向けて必要な研究である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・効率性 A <p>協力機関との連携体制が十分図られている。また、実験方法の改良等により新型インフルエンザ対策等の緊急業務との両立が図られており、効率性が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性 A <p>本研究の成果は、他の類縁ウイルスの病原性解明や診断系構築にもつながることが期待される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総合評価 A <p>計画どおりの進捗がみられている。最終的に E9 ウイルスの病原性に関して重要な知見が得られ、その成果については県民が利用できるかたちでまとめたきたい。</p>
	対応	<p>対応</p> <p>E9 の病原性の差異を反映させるウイルス側の要因を見出すべく今後も研究計画に沿って着実に進めていきたい。研究成果は、関係学会及び論文発表を通じて広く専門家に公表し、県民に対しては感染症情報センター等を通じて AM 発症率の高い E9 の流行の兆しをいち早く伝えて感染予防を促すとともに講演会、施設紹介等の中でこのウイルスの性状についてわかりやすく解説していく予定である。</p>
事 後	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 	<p>(年度) 評価結果 (総合評価段階:)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性

	・有効性 ・総合評価 対応	・有効性 ・総合評価 対応
--	---------------------	---------------------

■総合評価の段階

平成20年度以降

(事前評価)

- S=積極的に推進すべきである
- A=概ね妥当である
- B=計画の再検討が必要である
- C=不相当であり採択すべきでない

(途中評価)

- S=計画以上の成果をあげており、継続すべきである
- A=計画どおり進捗しており、継続することは妥当である
- B=研究費の減額も含め、研究計画等の大幅な見直しが必要である
- C=研究を中止すべきである

(事後評価)

- S=計画以上の成果をあげた
- A=概ね計画を達成した
- B=一部に成果があった
- C=成果が認められなかった

平成19年度

(事前評価)

- S=着実に実施すべき研究
- A=問題点を解決し、効果的、効率的な実施が求められる研究
- B=研究内容、計画、推進体制等の見直し求められる研究
- C=不相当であり採択すべきでない

(途中評価)

- S=計画を上回る実績を上げており、今後も着実な推進が適当である
- A=計画達成に向け積極的な推進が必要である
- B=研究計画等の大幅な見直しが必要である
- C=研究費の減額又は停止が適当である

(事後評価)

- S=計画以上の研究の進展があった
- A=計画どおり研究が進展した
- B=計画どおりではなかったが一応の進展があった
- C=十分な進展があったとは言い難い

平成18年度

(事前評価)

- 1:不相当であり採択すべきでない。
- 2:大幅な見直しが必要である。
- 3:一部見直しが必要である。
- 4:概ね適当であり採択してよい。
- 5:適当であり是非採択すべきである。

(途中評価)

- 1:全体的な進捗の遅れ、または今後の成果の可能性も無く、中止すべき。
- 2:一部を除き、進捗遅れや問題点が多く、大幅な見直しが必要である。
- 3:一部の進捗遅れ、または問題点があり、一部見直しが必要である。
- 4:概ね計画どおりであり、このまま推進。
- 5:計画以上の進捗状況であり、このまま推進。

(事後評価)

- 1:計画時の成果が達成できておらず、今後の発展性も見込めない。
- 2:計画時の成果が一部を除き達成できておらず、発展的な課題の検討にあたっては熟慮が必要である。
- 3:計画時の成果が一部達成できておらず、発展的な課題の検討については注意が必要である。
- 4:概ね計画時の成果が得られており、必要であれば発展的課題の検討も可。
- 5:計画時以上の成果が得られており、必要により発展的な課題の推進も可。