

研究事業評価調書（平成20年度）

作成年月日	平成20年12月18日
主管の機関・科名	環境保健研究センター・保健科

研究区分	経常研究（基盤）
研究テーマ名	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

研究の県長期構想等での位置づけ

構 想 等 名	構 想 の 中 番 号 ・ 該 当 項 目 等
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

研究の概要

1 研究の目的

（1） 本事業で誰（何）の【対象】

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（EV）

（2） 何（どのような状態）を【現状】

EVは、夏かぜの主原因ウイルスであるエンテロウイルスに属するウイルスである。通常、罹患すると熱性疾患、上気道炎などのように軽微な症状しか示さないものの、時に重篤なAM症状を示す流行を起こすことがある。同じウイルスでもAMを発生させるものと軽微な症状しか示さないものの存在は認められているものの、病原性の程度に関与するウイルス側の要因についてEVでは殆ど究明されないままである。疫学的な調査、即ち散発例や集団発生事例からのウイルス分離、同定が行われているだけである。

（3） どのようにしたい。【意図】

通常分離される軽微な症状しか示さなかった患者からの分離ウイルスとAMの集団発生時に分離されたウイルスの遺伝子間に普遍的に存在する遺伝子上の差異を見出し、ウイルス分子性状を決定する。将来的には病原性に関与する遺伝子上の部位を特定し、AMを惹起するウイルスの的確な診断法を確立し、AMの集団発生を制御することが可能になるような研究への基盤を構築する。

2 事業実施期間 平成21年度から平成23年度まで 3年間

3 事業規模 総事業費；39,840,000
(総人件費；27,840,000、総研究費；12,000,000)

4 研究の目的を達成するために必要な研究項目

- ①EV遺伝子の全塩基配列の決定及び比較解析
- ②感染性cDNAクローンの構築及び変異導入ウイルス、組換えウイルスの作製
- ③病原性に関与する遺伝子領域の特定

5 この研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

- ・ AMを誘発する遺伝子領域が特定できれば、この領域を特異的に検出できる診断系の開発を可能にする。それに伴って、常在性ウイルスによる重篤感染症の流行予測及び効果的制御に繋がる可能性が大きい。
- ・ エンテロウイルスのうちでも可逆的な神経症状しか示さないエンテロウイルスBに属するEV以外のウイルスの神経病原性解明の糸口になる可能性もある。

6 参加研究機関等

- ① 環境保健研究センター 役割：研究全般
- ② 長崎大学熱帯医学研究所 役割：分析機器、実験施設の提供
- ③ 国立感染症研究所 役割：ウイルス、細胞、プラスミドの提供、情報提供

① 研究の必要性

1 社会的・経済的背景

エンテロウイルスは、主に小児を中心に感染、流行する常在性ウイルスである。エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎(AM)の集団発生は、ヒトエンテロウイルスBに属するウイルスによって惹き起こされることが報告されている。2005年には長崎県下でEVによるAMの中規模な集団発生が認められた。これらのエンテロウイルスによるAMは、重篤な症状を呈するものの一般に予後良好である。しかしながら、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エンテロウイルスBに属するEVに罹患した場合、散発的な感染例では通常、熱性疾患や夏期感冒(夏かぜ)等軽微な症状しか示さない場合が大部分である。しかしながら、時に重篤なAM症状を示す流行を起こす場合があり、同じウイルスでも軽微な症状を示すウイルスとAMを発生させるウイルスが存在することは明らかであるものの、病原性の程度に差異が認められるウイルス側の要因については殆ど究明されないままである。

2 県民又は産業界等のニーズ

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存在を特異的に検出できる診断系の確立、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。

3 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性

エンテロウイルス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EVの属するエンテロウイルスB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。

② 効率性

1 研究目標

必要な研究項目と期間、年度ごとの活動目標値（定量的目標値）とその意義

研究項目	活動指標	21年度		22年度		23年度		目標値の意義
		目標値	実績値	目標値	実績値	目標値	実績値	
①EV遺伝子の全塩基配列の決定及び比較解析	EV標準株 EV AM由来株 EV AM以外の軽微な疾患由来株	1株 30株 30株		20株 20株				病原性の異なるウイルス遺伝子上に両者で普遍的な差異の存在する領域を同定する
②感染性cDNAクローンの構築	EV標準株 EV AM由来株 EV AM以外の軽微な疾患由来株		1株	1株 1株				変異導入ウイルス、組換えウイルスの作製に必要な株数
③病原性関連部位の特定	変異導入ウイルス、組換えウイルスの作製			80%		20%		①の結果に基づき解析に必要なウイルスを作製する
	変異導入ウイルス、組換えウイルスの性状解析			10%		90%		作製したウイルスすべてについて行う

- 2 活動指標を設定した理由
 (他の活動指標と比較して、効率よく研究成果を得られると見込んだ理由)
- ①を設定した理由
 両者の違いを推定するためには最も効率的である。
- ②を設定した理由
 変異ウイルス、組換えウイルスを作製するためには必須である。
- ③を設定した理由
 塩基配列から推定された領域を実証するためには最も効果的である。
- 3 研究実施体制について
 基本的には、当センター保健科において実施する。解析機器や実験設備等、当センターで賄えない場合は、適宜支援を要請する。

4 予算

研究予算 (千円)	計	人件費	研究費	財 源			
				国庫	県債	その他	一財
				全体予算	39,840	27,840	12,000
H2 1 年度	13,280	9,280	4,000				
H2 2 年度	13,280	9,280	4,000				
H2 3 年度	13,280	9,280	4,000				

※ : 過去の年度は実績、当該年度は現計予算、次年度以降は案

③ 有効性

1 成果目標
 研究項目ごとの期間、年度ごとの成果目標値（定量的目標値）とその意義

研究項目	成果指標	21年度		22年度		23年度		目標値の 意義
		目標値	実績値	目標値	実績値	目標値	実績値	
①AM患者由来EVと軽微な疾患由来EVの遺伝子全長の比較解析	両者が普遍的に相違する遺伝子領域の特定	60%		40%				期間内に比較解析を完了する
②感染性cDNAクローンを用いて作製した変異導入EVのウイルス性状に関する比較解析	病原性に関与する遺伝子領域の推定			10%		90%		期間内に比較解析を完了する
③研究結果に関する情報提供	学会発表等					1回/年		最低限の回数

2 各研究項目における解決すべき課題及び想定される解決方法

研究項目①：比較に用いる上気道炎等の軽微な疾患に罹患した患者由来E-9分離株の不足

→他府県の衛研にサンプルの提供を依頼する

期限内に予定サンプル数を消化できない

→サンプルの前処理を高効率で処理可能な方法に改良する

研究項目②：ウイルス増殖性を比較する際に当センター内の機器、設備ではできない比較評価系がある

→他の研究機関に出向いて分析、評価を行う（要事前交渉）

研究項目③：特になし

3 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EV全遺伝子を網羅的に解析した例は無い。

研究項目②：EVの病原性に関する分子遺伝学的研究は無い。

研究項目③：EV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。

4 成果の社会・経済への還元シナリオ

※ 他の研究への応用の可能性、成果の移転方法、実用化の見直しを含む

AMを誘発する遺伝子領域が特定できれば、これを特異的に検出できる診断系の開発に繋がる。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。

エンテロウイルスのうちでも可逆的な神経症状しか示さないエンテロウイルス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。

【研究開発の途中で見直した内容】

研究評価の概要		
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。 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 ・有効性 S ・研究素材としてのEVI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、この部分の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、ヒトインフルエンザ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。 	<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關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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	対応 <ul style="list-style-type: none"> ・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、島根県健康科学研究所、大阪府立公衆衛生研究所、愛知衛研等との研究協力体制を構築しています。 <ul style="list-style-type: none"> ・総合評価 期待に沿うべく努力していきます。
途中	(年度) 評価結果 (総合評価段階：) <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 	(年度) 評価結果 (総合評価段階：) <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価
	対応	対応
事後	(年度) 評価結果 (総合評価段階：) <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性 	(年度) 評価結果 (総合評価段階：) <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 ・効率性

・有効性	・有効性
・総合評価	・総合評価
対応	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年度以降

(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が求められる研究
- 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：不適當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：概ね適當であり採択してよい。
- 5：適當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。