

事業区分	経常研究(基盤)	研究期間	平成 28 年度～平成 30 年度	評価区分	事前評価
研究テーマ名 (副題)	長崎県におけるエンテロウイルス感染症の分子疫学解析 (エンテロウイルス感染症の重症化に関与するウイルス側因子の探索)				
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 松本 文昭			

＜県総合計画等での位置づけ＞

長崎県総合計画	人が輝く長崎県 2.一人ひとりをきめ細かく支える (1)医療をみんなで支える体制づくり
長崎県科学技術振興ビジョン	第 3 章 長崎県の科学技術振興の基本的な考え方と推進方策 2-2 安全・安心な県民生活の基盤を支える施策 ・新興感染症、再興感染症への対応
環境保健研究センター運営計画	【重点目標5】「感染症の究明・拡大防止」を図る ①感染源の解明等に関する研究

1 研究の概要(100 文字)

長崎県内のエンテロウイルス(EV)が疑われる患者検体を用いて、EV 遺伝子の検出及び分子疫学解析を行い、県内流行のトレンドを明らかにするとともに、重症化に関与するウイルス側因子の探索を行う。	
研究項目	① EV 感染疑い症例検体の収集と解析 ② 県内 EV 流行動態の把握 ③ EV 感染症重症化に関与するウイルス側因子の探索

2 研究の必要性

1) 社会的・経済的背景及びニーズ	EV 感染症は、多種多様なウイルスを含むエンテロウイルス属による感染症であることから、ポリオ無菌性膜炎等の重症疾患から手足口病やヘルパンギーナ等軽症疾患まで幅広い臨床症状からなる疾病群をさす。一般的にはいわゆる夏風邪として夏期に主に小児を中心として流行する感染症であり、県内でも毎年数千例の患者報告がなされているため、原因ウイルスの把握が求められているところである。また、予防のためのワクチンや効果的な治療薬は無く、基本的に予後は良好であるものの、ウイルスの種類によっては重篤な合併症を引き起こすことが知られており、とりわけ九州北部では妊婦からの垂直感染による死亡例も報告されている。原因となる EV はその抗原性の差異に基づき多くの血清型に分類されているが、同一血清型による軽症例と重症例が存在するため、宿主側、ウイルス側双方の重症化因子の探索が重要となっている。また、EV はリコンビネーション(遺伝子組み換え)を起こすことが知られており、2013 年には本県においても劇症型心筋炎により死亡した胎児から EV のリコンビナント株を分離している。海外ではリコンビナント株によるアウトブレイクもしばしば報告されている。しかしながら、国内におけるまん延状況については、現状のサーベイランスでは、それらを把握することが極めて困難な状況にある。
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 感染症におけるウイルス側因子の探索は特定のウイルス株(EV71、CA16)を中心とする報告はあるものの、重症化への関与因子等、他の株を含めた詳細解析は不十分で、国内においては、リコンビナント株の発生状況は報告されていない。本県における感染症の流行動態を明らかにし、適切なまん延防止策をとることは、長崎県の地方衛生研究所である当センターに求められているところである。感染症発生動向調査事業に基づく病原体サーベイランスでは、手足口病やヘルパンギーナなど EV 軽症例の検体を集めることが可能であるため、重症例から分離されたウイルスとの比較解析等を効率的に行い得るのは、現状では当センターだけである。

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 28	H 29	H 30		単位
①	患者検体からの EV 遺伝子検出	検体数	目標	軽症例 100	軽症例 100	軽症例 100	/	数
				重症例 10	重症例 10	重症例 10		
			実績					

②	分子疫学解析による流行動態の把握	系統樹作成	目標 実績	1	1	1	/	/	個
③	重症例及び比較対象となる軽症例の全塩基配列の決定	解析株数	目標 実績	2	10	10	/	/	数

1) 参加研究機関等の役割分担

- ①長崎大学病院 小児科学教室：重症感染例に関する臨床情報および検体の提供
- ②国立感染症研究所：次世代シーケンサーによる解析補助

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	34,548	24,048	10,500				10,500
28年度	11,516	8,016	3,500				3,500
29年度	11,516	8,016	3,500				3,500
30年度	11,516	8,016	3,500				3,500

※ 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)

4 有効性

研究項目	成果指標	目標	実績	H	H	H	H	H	得られる成果の補足説明等
				28	29	30	31	32	
①②	流行動態の広報及び注意喚起	3回		1	1	1	/	/	重篤な合併症を起こしやすいウイルスの流行があった場合、適宜注意喚起を行う。
③	学会等発表	1回				1	/	/	重症例分離株と軽症例分離株との遺伝子比較解析結果に関する発表を行う

1) 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性

EV 感染症重症化に関わるウイルス側要因の探索を実施するうえで、以下の新規性、優位性を有する。

- ① 重症例を引き起こしたウイルス株に加え、国内でほとんど報告例がない EV リコンビナント株及び患者材料を既に保有している。
- ② 重症例3株及びリコンビナント株の全塩基配列を既に決定している。
- ③ 感染症発生動向調査事業の情報集約機関であることから、EV 感染症の軽症例検体を多く収集出来るほか、長崎大学病院の参加を得て重症例検体を収集できる。

2) 成果の普及

■ 研究成果の社会・経済への還元シナリオ

- ① 長崎県感染症情報センターや関係機関を通して県内流行状況を周知。重症例を惹起しやすい株が分離・検出された場合、同株の流行を認めた場合は、注意喚起を併せて行う。
- ② 研究者及び医師等の専門家に対しては、学会発表等を通して研究成果の周知を図る。
- ③ 長崎県内で実施されている医師間の勉強会に参加して小児科や産科医師への周知を図る。

■ 研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

解析結果を行政や医療の現場に還元することで、疫学情報に基づくまん延防止対策や適切な医療の提供へとつながり、県民の生活の質の向上に寄与することが出来る。

(研究開発の途中で見直した事項)

種類	自己評価	研究評価委員会
事前	<p>( 27 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階: A )</p> <p>・必要性 S</p> <p>EV は、いわゆる夏風邪の原因ウイルスとして知られている。EV 感染症は、県内でも毎年数千例の患者報告がなされている。しかし、臨床現場のニーズがあるにも関わらず、原因となった EV の流行動態は、その詳細は、ほとんど把握出来ていない。また、九州北部では EV 感染症による重症例及び EV リコンビナント株による死亡例も発生している。</p> <p>このような事例の発生を防止するため、県内における EV の流行動態把握及び重症例分離株と軽症例分離株の比較解析研究並びにこれらに基づく注意喚起等の患者発生予防対策が必要である。</p> <p>・効率性 A</p> <p>県内で発生した重篤な症例が搬入される長崎大学病院小児科学教室と連携することで、効率的に重症例検体を収集できる。また解析においては、全塩基配列解析等これまで当センターで実施してきた技術を用いて解析が可能であり、当センターで実施できない部分であっても、国立感染症研究所の協力を得て効率よく研究を行うことが出来る。</p> <p>また、重症例の臨床検体及び国内では報告事例のないリコンビナント株を保有しているため、県内まん延株との比較解析により病原性に関与するウイルス側要因を効率的に探索出来る。</p> <p>・有効性 A</p> <p>EV 感染症は、原因ウイルスの種類によっては、重篤な合併症を併発することが知られており、県内の EV 流行動態を把握することで、科学的根拠に基づく注意喚起が可能となる。</p> <p>さらに、同一型のウイルスに感染しても軽症で推移する場合と致命的な経過をたどる場合があることから、重症例と軽症例とを比較解析し、病原性に関与する変異部位等を特定できれば、EV に対するより詳細なリスク評価が可能となり、本研究で得られるデータは、その基礎となり得る。</p> <p>・総合評価 A</p> <p>全塩基配列の決定及び軽症例と重症例との比較解析により病原性に関与する遺伝子領域を特定出来れば、毎年のように流行する EV に対する正確なリスク評価が可能となる。</p> <p>また、医療最前線のニーズに応え、病原体の解析情</p>	<p>(27 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階: A )</p> <p>・必要性 S</p> <p>県内でも死亡例があり、新生児にとって致命的となりうる EV 感染症に関する本研究は、重症化に関与するウイルス側の要因を究明するもので、必要性は高い。</p> <p>・効率性 A</p> <p>他の研究機関との連携により、検体入手やデータ解析の協力体制が整えられており、効率的な研究が期待できる。</p> <p>他の研究機関ともデータや知見の交換交流を行い、有意性の向上とスピードアップを図って欲しい。</p> <p>・有効性 A</p> <p>県民の健康を衛るうえで有効な研究であり、成果が大いに期待される。研究成果は産科医、小児科医をはじめ県民へ迅速に提供することを検討して欲しい。</p> <p>・総合評価 A</p> <p>研究成果が県民の生活に大きく影響を与えるものであり、県の研究として、大いに期待される研究である。</p> <p>医療機関との連携も取れており、病原性ウイルス等の遺伝情報の整備により、医療現場での活用、予防</p>

	<p>報を臨床医に還元することで、疫学情報に基づく医療の提供へとつながり、県民生活の質の向上に寄与することができる。</p>	<p>対策にもつながることから、迅速な情報発信方法を含め研究を推進されたい。</p>
	<p>対応</p>	<p>対応 他の研究機関とのデータ交換等も視野に入れて効率的に解析を進めていく。 また、結果の迅速な情報発信方法についても、関係機関と連携・協調しながら検討していく。</p>
途中	<p>( 年度) 評価結果 (総合評価段階: ) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価</p>	<p>( 年度) 評価結果 (総合評価段階: ) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価</p>
	<p>対応</p>	<p>対応</p>
事後	<p>( 年度) 評価結果 (総合評価段階: ) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価</p>	<p>( 年度) 評価結果 (総合評価段階: ) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価</p>
	<p>対応</p>	<p>対応</p>