

課題の概要

- 課題名 「小児感染症発症宿主因子探索システムの開発 」
○研究代表者名 「安波道郎 」
○代表機関名 「長崎大学 」
(実施予定期間： 平成22年度～平成24年度)

1. 共同研究の内容

感染症重症化の宿主因子を評価することで、個人がどの感染因子に対してリスクを持つかを予測でき、また現在実施されているワクチンについても応答性を予測できれば、個々のリスクに応じた個別化予防プログラムを策定して医療経済的負荷の軽減に貢献できるものとする。

申請者らはベトナム中部カンホアの住民を対象に、感染症を含む重症疾患の発症を包括的に捕捉できる2000人規模のサンプリングに偏りのない出生コホートの樹立を開始している。本研究課題では、カンホア出生コホート登録児の出生時臍帯血 DNA を用いて、感染症重症化の宿主因子として、200 遺伝子のゲノム多型の型判定を行ない、2年間の観察期間中のデング出血熱、重症急性呼吸器感染症、重症腸管感染症、髄膜炎、敗血症などの重症感染症発症について、宿主ゲノム多型が「感染症重症化遺伝マーカー」としてどのくらいの予測力があるかを検証することを目的とする。また、満2歳で検診を行なって病歴を確認するとともに、採血を実施して、この遺伝マーカーが種々の病原微生物やワクチン抗原に対する抗体価やサイトカイン産生能を予測できるかもあわせて評価する。

2. 研究実施体制

- ・研究代表者（安波）：ゲノム多型解析、細胞応答解析技術開発と測定、総合解析
- ・研究分担者（有吉・吉田）：臨床データの収集と解析、検診と検体採取、調製、管理
- ・ベトナム社会民主共和国 国立衛生疫学研究所（NIHE）（代表者 Dang Duc Anh）：
拠点医療機関における Khanh Hoa 出生コホートの感染症発症の捕捉、臨床データの収集
- ・ベトナム社会民主共和国 ホーチミン市パスツール研究所（代表者 Tran Ngoc Huu）：
デングウイルス及び神経向性腸管感染ウイルスの中和抗体価測定による感染の証明

3. ネットワーク構築の実現可能性

訪問研究員、国費留学生受入れ等の人的交流の実績があり、文部科学省新興・再興感染症研究拠点形成プログラムの支援によって緊密な共同研究体制を構築した。カンホアの拠点病院をベースとした臨床疫学的研究では、すでに論文化された成果が得られている。本研究計画の具体的な実施内容とその分担については参画者間で議論し、すでに合意に至っている。

4. 本制度により取組を支援する必要性

実用的技術開発と移転を目指す独自の研究開発として、補助金の性格に適合すると考える。

5. 継続性

長崎大学と国立衛生疫学研究所、国立ホーチミン市パスツール研究所は人材育成を含めた親密な研究交流を継続しており、終了後もその関係は維持されていくものと期待される。

6. 相手国・地域との政府レベルでの協力関係の強化・構築への発展性

二国間「科学技術交流協定」の設定課題である感染症対策への貢献が見込まれ、宿主因子評価に基づいた個別化感染症予防プログラムが実現できれば、両国政府による国際貢献の一つへと発展できる。

(2) コミュニティベースの感染症捕捉に関する研究活動

国立衛生疫学研究所

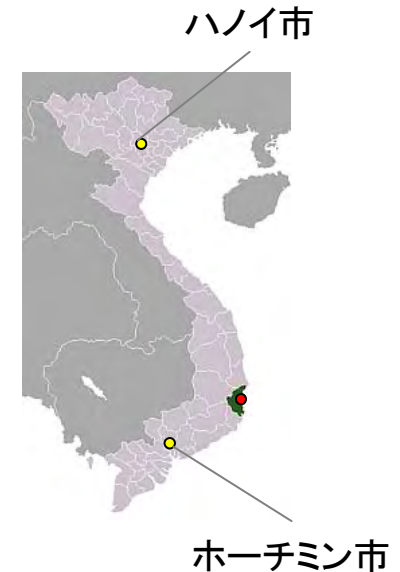
代表者 Dang Duc Anh

カンホア出生コホートを含むカンホア住民コホートの
重症急性呼吸器感染症の臨床疫学研究

(1) 小児感染症宿主因子同定に関する研究活動
長崎大学

- ・研究代表者(安波):
研究の統括、遺伝子型解析、
細胞応答解析技術開発と測定、総合解析
- ・研究分担者(有吉・吉田):
臨床データの収集と解析、
検診実施と検体採取、情報管理

ベトナムにおける長崎大学研究拠点
(ニャチャン分室)



(3) デングウイルス、エンテロウイルス感染症に関する研究活動

ホーチミン市パスツール研究所

代表者 Tran Ngoc Huu

カンホア出生コホートでのデングウイルス及び
神経向性腸管感染ウイルスの中和抗体価
測定による不顕性感染を含む感染状況の把握



出生コホート登録

拠点医療施設での発症捕捉

2歳検診と採血

(1) 出生時採取DNA試料を用いた感染症発症リスク評価のための遺伝子型決定

(1)①質量分析計を用いる高スループットSNPタイピングの設計

(1)②SNPタイピングの実施

(2) 感染症発症追跡調査と臨床疫学的データの解析

(2)①カンホア総合病院での入院記録参照による重症感染症発症の捕捉

(2)②臨床疫学的データの管理・解析

(4) 末梢血全血培養法による感染抵抗性評価のための生物学的指標測定系開発と測定

(4)①小スケール末梢血全血培養の条件設定

(4)②全血培養上清を用いての生物学的指標測定系の開発と測定

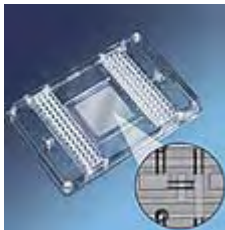
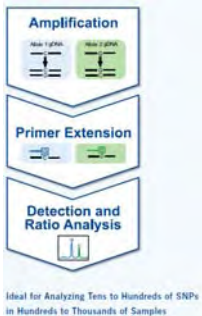
(3) 感染症抵抗性およびワクチン効果評価のための2歳児検診実施と検体採取・調製・保存

(3)①検診時検体保存の基盤整備

(3)②2歳児検診実施と検体採取

(3)③2歳児検診時採血後の検体調製

(4)③全血培養後の全細胞RNAを用いての生物学的指標測定系開発と測定



ミッションステートメント

- 課題名 「小児感染症発症宿主因子探索システムの開発 」
○研究代表者名 「安波道郎 」
○代表機関名 「長崎大学 」
(実施予定期間： 平成22年度～平成24年度)

1. 共同研究の概要

これまでの感染症の重症化やワクチン応答性を規定する宿主側遺伝要因解析研究の成果を活用して、いくつかの主要な遺伝子の型判定から乳幼児期に曝露される種々の感染因子に対しての感受性のリスクや現行のワクチンプログラムでの不応性を予測する方法を考案することで、個人のリスクに応じた個別化予防プログラムの策定が実現でき、ひいてはグローバルな医療経済的負荷の軽減に貢献できると考えられる。

本研究では、ベトナム中部カンホア省に確立した臨床疫学研究拠点において、同地域に出生した2000人を対象に重症感染症の発症を観測するとともに、出生時臍帯血DNAを用いて、概ね200遺伝子のゲノム多型の型判定を行ない、2年間の観察期間中の重症感染症発症について、それぞれの宿主ゲノム多型の有する「感染症重症化遺伝マーカー」としての予測力を検証する。また、新たに全血培養法による細胞応答能測定法を考案し、検診時採血検体に適用して、「感染症重症化遺伝マーカー」が種々の病原体やワクチン抗原に対する抗体応答やサイトカイン産生能にどの程度の効果を及ぼしているかを評価することで、より有効な予防プログラムの開発への手がかりをつかむ。具体的には、以下の4項目を実施し、結果を総合的に評価する。

- (1)出生時採取DNA試料を用いた感染症発症リスク評価のための遺伝子型決定
- (2)感染症発症追跡調査と臨床疫学的データの解析
- (3)感染症抵抗性およびワクチン効果評価のための2歳児検診実施と検体採取・調製・保存
- (4)末梢血全血培養法による感染抵抗性評価のための生物学的指標測定系開発と測定

2. 実施期間終了時における具体的な目標

- ・「感染症重症化遺伝マーカー」の有力な候補である約200遺伝子に存在する計750SNPについて、 Dengue 出血熱、重症急性呼吸器感染症、重症腸管感染症、髄膜炎、敗血症などの重症感染症それぞれの疾患毎に発症予測の診断的価値を評価できる2000人の遺伝子型データを集積する。
- ・ Dengue ウイルス、エンテロウイルスなど感染後に無症状あるいは極めて軽症に経過する症例の頻度を明らかにし、それに上記感染症重症化遺伝マーカーがどのようにかかわっているかを解明する。
- ・ 現行のワクチン接種プログラムにおける上記感染症重症化遺伝マーカーの寄与度を評価する。サイトカイン応答のプロファイルから、投与方法や用量の変更などで改善の方向性を見いだす。
- ・ 宿主因子評価に基づいた個別化予防医療プログラム実現に技術的な見通しを立てることで、日本-ベトナム二国間「科学技術交流協定」の設定課題である感染症対策への貢献が見込まれ、相手国の保健行政にある程度のインパクトを与えるものと期待する。また、本研究の対象地域からベトナムの国家規模へと広げるにあたっては政府レベルでの大規模な協力関係が求められる。

3. 実施期間終了後の取組

長崎大学と国立衛生疫学研究所、国立ホーチミン市パスツール研究所は人材育成を含めた親密な研究交流を継続しており研究者個人間でも良好な関係を築いている。また長崎大学はその中期目標としても協力体制の維持を謳っていることから、研究期間終了後も本研究の内容をさらに発展させ、実用化に向けた共同研究を継続できる。