

小児感染症発症宿主因子探索システムの開発

実施機関：長崎大学（研究代表者：安波 道郎）

実施期間：平成 22～24 年度

プロジェクトの概要

本プロジェクトでは、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

(1) 評価結果

総合評価	目標達成度	成果	計画・手法の妥当性	実施期間終了後における取組の継続性・発展性
A	a	a	a	a

総合評価：A（所期の計画と同等の取組が行われている）

(2) 評価コメント

本プロジェクトでは、ベトナム政府機関及び関連病院との信頼関係をもとに対象小児の臨床情報とゲノム情報の関連解析より、急性呼吸器感染症の重症化リスク要因候補に至る等、小児感染症予防に資する成果につながりつつあり、重要な研究プロジェクトとして、所期の計画に沿った取組が行われたと評価できる。本プロジェクト成果をもとに、さらなる展開によって、小児検診体制に基づく予防プログラム策定に向けた研究に発展することを期待する。

・**目標達成度**：2000 人規模の新生児観察集団のコホート研究を設定し、ベトナムとの緊密な連携体制のもとに感染症発症追跡調査、候補遺伝子を対象とする SNP 情報解析、そしてそれらの関連解析、さらに末梢血全血培養法での LPS レスポンスに関する分類に基づくハイリスク群の絞り込み、などの過程を経て、急性呼吸器感染症の重症化リスク因子と考えられる遺伝子群に至った。また、その研究過程において、ベトナム側研究者・研究機関と定期的に頻度高く研究会議（全体会）を開催し、計画及び成果について討議しつつ、共同活動・共同研究を推進し、相互の信頼が醸成されて、緊密な連携ネットワーク構築に至っており、小児感染症発症宿主因

子探索システム開発に向けた所期の取組み目標を達成しているものと評価できる。

・**研究成果**:本プロジェクトでは、リスク因子探索に向けた効率的な研究展開への工夫として、重症化例のより多い集団（高リスク群）を絞り込むべく対象小児の再分類を試み、その培養血液にてLPS応答が見られない小児の群に重症化例が多いことを見出した。また、関連が考えられるTLR群及び関係遺伝子を対象候補遺伝子としてSNP解析を実施し、リスク因子候補としてTo11様受容体遺伝子群SNPと入院を要する重症急性呼吸器感染症との関係を見出しており、今後の展開に向けて基盤となる優れた成果として評価できる。原著論文の発表などにて情報発信も行われており、連携ネットワークの構築状況も良好である。

・**計画・手法の妥当性**:ベトナムでの研究会議を重ねて、研究計画や成果討議を深めつつ、ベトナム政府機関の関心と信頼を獲得して研究を展開し、緊密な連携ネットワークを確立するとともに、今後の展開のきっかけとなる優れた成果獲得に至っており、用いられた計画、手法は適切であったものと評価できる。プロジェクトマネジメントも適切に行われており、採択時のコメントを活かし、計画の見直した点も評価できる。

・**実施期間終了後における取組の継続性・発展性**:連携しているベトナム政府機関の熱意も高く、本プロジェクトの成果をもとに獲得した科研費支援によって出生コホートの追跡を継続しつつ、より大規模な展開に向けた支援獲得を目指しており、継続性・発展性の確保が期待できる。今後、リスク評価の統計解析精度をさらに向上させるとともに、個別化医療に向けて、他の環境要因（栄養、病原体環境等）の影響にも配慮しつつ展開されることや、小児医療に貢献する展開を期待する。