

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05360

研究課題名(和文) ワクチン時代のわが国のウイルス性下痢症の実態と新しいワクチンの開発研究

研究課題名(英文) The present status of viral gastroenteritis in Japan and the vaccine development

研究代表者

牛島 廣治 (USHIJIMA, Hiroshi)

日本大学・医学部・上席研究員

研究者番号：10091068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：4年間、全国の小児約1600下痢便および環境水で下痢症ウイルス17種のmultiplex RT-PCRによりウイルスの流行型、変異型を調べた。ロタウイルス(RV)ワクチンに含まれないG8、G9型の流行が見られた。ノロウイルス(NoV)はG11.4_SydneyについてG11.2、G11.6を認めた。希少なウイルスも検出した。RVワクチンは重症化を防ぐが感染は防げず2018/2019はNoVを凌いだ。有効性はRT-PCRとともにイムノクロマト法で検証した。RV感染症で抗原血症・尿症をワクチン未接種者に多く認めた。RVとNoVの同時皮下接種をマウスで試みた。2回接種で高い抗体価が持続した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

途上国でウイルス性胃腸炎は小児死亡の大きな原因である。先進国では、死亡は少ないが集団感染が多発している。近年、遺伝子や抗原・抗体検出診断がなされる。現在、直接ウイルスに有効な治療法はない。一方、ロタウイルス胃腸炎に対しワクチンがある。どのような胃腸炎ウイルスの流行があるかは公衆衛生学的に重要である。わが国のロタウイルスワクチンの有効性を検証することは2020年10月からの定期接種化の重要な情報となる。胃腸炎ウイルスを網羅的に調べることは不顕性感染、非病原性のウイルスの存在を見ることになる。ロタウイルスとノロウイルス(中空粒子)の同時皮下接種は下痢症ウイルスの次世代ワクチンの候補ともなりうる。

研究成果の概要(英文)：For 4 years, we examined the epidemic and mutative types of 17 diarrheal viruses by multiplex RT-PCR in about 1600 diarrhea in children and environmental water in Japan. Outbreaks of G8 and G9 genotypes not included in the rotavirus (RV) vaccine were observed. Norovirus (NoV) recognized G11.4_Sydney, followed by G11.2 and G11.6. Rare viruses were also detected.

The RV vaccine prevented severe infection but did not prevent infection, and RV infection surpassed NoV infection in 2018/2019. The efficacy was verified by immunochromatography together with RT-PCR. Antigenemia and uremia were commonly observed in non-vaccinated persons due to RV infection. Simultaneous subcutaneous inoculation of RV and NoV was attempted in mice. The high antibody titer persisted with the second inoculation.

研究分野：小児感染症

キーワード：胃腸炎ウイルス 分子疫学 抗原抗体反応 ワクチン評価 ワクチン開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ノロウイルス(NoV)、ロタウイルス(RV)は1970年代に電子顕微鏡で下痢便等から発見された。1990年代、遺伝子増幅法を用いて診断が可能となった。また人工的にウイルス様粒子(VLP)を作ることが可能となり、免疫学的診断法のみならずワクチンや病態についての研究が進んできた。2000年代になると加速的に下痢症ウイルスの遺伝子情報が増えた。また新しい下痢症ウイルスが見出された。一方で、近年NoV感染者の割合がロタウイルス感染者数を凌ぐようになった。RVワクチンによるのか検証する必要がある。さらにNoVの流行が予測される中、ワクチンや治療薬の開発は急務である。

(2) 申請者は長年診断法の開発(NoVのイムノクロマト(IC)法、multiplex RT-PCR法など)日本を中心とした分子疫学(RV、NoVなど)を行ってきた。RVの分子疫学は、ワクチンの定期接種化に関しても重要である。

2. 研究の目的

(1) これまで継続してきたわが国のRV、NoVを中心とした分子疫学的研究にさらに網羅的な下痢症ウイルスについて小児科外来での検体で明らかにする。特に最近流行したRV G1P[8]I2、NoVGII.17などに注目する。継続的な研究が必要である。さらにその中から稀有なウイルスの遺伝子解析が必要な場合は速やかに行う。RVワクチンの導入期であり、ワクチンの効果をRT-PCRやIC法で検証する。

(2) サポウイルス(SaV)の検出頻度は少ないが、時に集団下痢症の原因ともなる。現在SaV GIに対するモノクローナル抗体(Mab)は有するがGIIMabは有しない。これらのMabを用いてICキットの作製を試みる。

(3) 現在NoVのワクチンは野外試験の段階である。我々はRVとNoVの同時接種を考えている。特にいくつかの既存のワクチンとの混合の皮下接種は、有望なワクチンとなりうる。ここではRVとNoVの同時接種をマウスに行い抗体の上昇を見る。

(4) 小児のNoV胃腸炎は急に寒くなった11、12月に流行し、2月ごろ少なくなる。また、RV胃腸炎は以前12月、1月が中心であったが現在は3月、4月を中心としている。下水処理水中のウイルスを調べることで、環境とヒトの下痢症ウイルスの流行について考察する。

(5) 脱水や脳症が見られる時に点滴による補液を行う。抗原血症をIC法で判定量し、ワクチン接種の既往との関連を見た。また抗原尿症についても検討した。

3. 研究の方法

(1) 採取されて小児の下痢便からQiagenキットを用いてウイルス遺伝子を抽出し、RT-PCR法で増幅したウイルスを電気泳動によって決定する。また流行疫学のため、遺伝子解析を加える。現行のRVやNoVのイムノクロマト迅速診断(IC)法の感度、精度についても査証する。

(2) RVワクチンの有効性を統計学的に検討する。即ちRT-PCRまたはIC検査で陽性、陰性、さらに遺伝子型を決定し、重症度との関係をTest negative case control designで判定する。

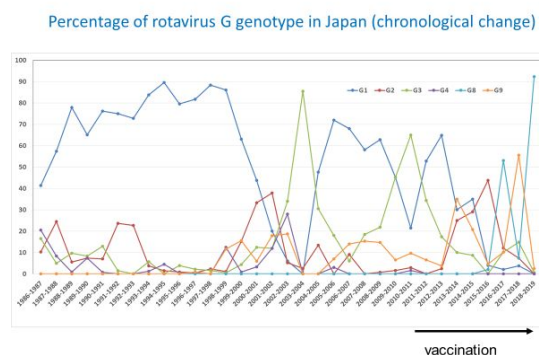
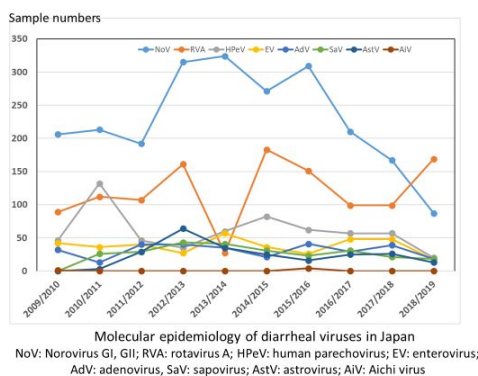
(3) SaV GI Iのカプシドをバキュロウイルス発現系で蛾細胞内に挿入し中空ウイルスを産生させる。マウスを用いてMabを作りICキットを作製する。

(4) 培養RVと人工粒子NoVを成育マウスの皮下に1期(生後6週齢と9週齢)と2期(生後82週齢)に接種した。生後6週齢の1回と3回の血清ロタウイルス抗体IgG、IgA、IgMと便中のIgA抗体を調べた。

(5) 関西の下水処理場の入水口から定期的に下水を採取した。100mlの下水をポリエチレングリコール6000で縮沈殿した後に、遺伝子をRT-PCR、さらに遺伝子解析を行った。

(6) 採血時の血清、ケトン体・脱水を調べる時の尿を用い市販のICキットで抗原を判定量する。ワクチンの使用の有無、重症度との関係を調べる。

4. 研究成果



(1)19種のウイルスのプラーマーを設定し、網羅的に下痢便から調べたところ17種のウイルス

が検出でき、いずれのウイルスが陽性は 84%であった(2016 年度実績)。その後、プライマーを 14 対、11 対と少なくしたが約 70%陽性が見られた。2 種以上の混合感染も見られた(Thongprachum, 2017)。図左は 2009 年からの全国の症例数では NoVGII が近年多かったが、2018/2019 では RV の症例が多かった。NoV GII は GII.4_シドニー株類似が多く、GII.2,GII.3, GII.6,GII.17 もあったが大きな流行になることはなかった。リコンビナントの NoV が見られた(Thongprachum, 2017)。その他のウイルスは 10%以下であった。ピコルナ科のウイルスでエンテロウイルス D681 の流行時にのみ 1 例で見出した(Pham, 2017)。また、脳炎と関係があるパレコウイルス、特に 3 型が検出された(Pham, 2019)。RV の G 遺伝子型を図右に示した。遺伝子型は地域によって流行型が異なることもあったが 2015/2016 は G2P[4]I2、2016/2017 は G8P[8]I2、2017/2018 は G9P[8]I2、2018/2019 は再度 G8P[8]I2 が多く見られた。このように年ごとに最大頻度の遺伝子型が代わり、ワクチンに含まれない型の流行が見られた(Hoque, 2020)。また稀に動物との分節の組換えも見出し(Okitsu, 2018)、さらに我々の有するヒト RV の 11 分節を人工的に組み換えて人工 RV の作製に関わった(Yamagishi 2019)。一方、ワクチンに含まれない遺伝子型に対してワクチンの有効性を調べた、ロタウイルス全遺伝子型、G8 型について RT-PCR のみならず IC 法でも有効性を認めた。すなわちワクチンを接種しても感染は起こりうるが重症化を少なくできることが示された(Hoque 2019, Hoque 2018)。

(2) SaV GII の中空粒子は作製でき、現在 Mab 作製に進んでいる。すでに有する SaV GI の Mab と合わせて用いて SaV IC キットを作製予定である。この間、RV と NoV のキットの評価をした(Ushijima, 2017)。

(3) 2 群それぞれ 5 匹のマウスの皮下接種 1 回で RV、NoV の抗体上昇が血清中に見られた。約 2 か月でプラトーとなった。1 群は 2 回、3 回接種せず 2 群の場合は 2 回、3 回接種し比較した。血清 IgM,IgG 抗体は 1 回でも高く維持された。ただ便中の IgA 抗体は 2 回、3 回接種の 2 群で上昇した。血中 IgG 抗体は 1 回接種でも長く保持されることがわかった。

(4) 関西の下水処理場入水口での月 1 回の採取を 2015-2017 年の 2 年間で行った。19 種のウイルスのなかで 12 種のウイルスを見出した。その当時流行している RV G2、G8 や NoV GII.17、エンテロウイルス D68 など、その時点の流行を示していた(Thongprachum, 2018)。環境との関係で重要な成果と思われた。

(5) 研究協力病院、クリニックからの下痢、嘔吐、脱水の症例で点滴時点での採血、および採尿の時に血清および尿中のロタウイルス抗原をイムノクロマト法、酵素抗体法で調べた。血清中および尿中には糞便と同等程度の RV 抗原量を見出した。また経日的に見ると尿の方が遅い日まで陽性であった。ワクチン未接種の方がより強く、長く抗原血症・尿症を見た。またゲノムの検出も抗原量と相関した(学会発表のみ)。

(6) この当初の研究目的には NoV の細胞培養が含まれていたが、海外で NoV の培養成功の報告が出、我々が行うにはハードルが高いということと、国内の研究者による培養成功に検体ウイルスの供与という立場が出来たためにここでは行わなかった。抗ウイルス薬にもウイルスの細胞培養が必要なため行わなかった。

<引用文献> 発表論文から引用した。

尚 下記の論文をまとめるに当たり追加した。

Hoque SA, Takanashi S, Okitsu S, Ushijima H et al., Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. Vaccine、査読有 38、2020、3980-3986. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.061.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 26件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kittigul L, Rupprom K, Che-Arsae M1, Pombubpa K, Thongprachum A, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 126
2. 論文標題 Occurrence of noroviruses in recycled water and sewage sludge: emergence of recombinant norovirus strains.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Microbiol	6. 最初と最後の頁 1290-1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.14201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ariful Hoque SA, Thongprachum A, Takanashi S, Mostafa SM, Saito H, Anwar KS, Nomura A, Hoque A, Begum R, Sultana UN, Hossain T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 11
2. 論文標題 Alarming Situation of Spreading Enteric Viruses Through Sewage Water in Dhaka City: Molecular Epidemiological Evidences.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Environ Virol	6. 最初と最後の頁 65-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12560-018-09363-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Supadej K, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Chaimongkol N, Saito M, Oshitani H, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 91
2. 論文標題 Distribution of norovirus and sapovirus genotypes with emergence of NoV GII.P16/GII.2 recombinant strains in Chiang Mai, Thailand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 215-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kumthip K, Khamrin P, Kongkaew A, Vachirachewin R, Malasao R, Ushijima H, Maneekarn N.	4. 巻 67
2. 論文標題 Molecular epidemiology and characterization of porcine adenoviruses in pigs with diarrhea in Thailand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 73-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2018.10.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 63
2. 論文標題 Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2018.05.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Badru S, Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, Surajinda S, Supadej K, Sirilert S, Malasao R, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 65
2. 論文標題 Molecular detection and genetic characterization of Salivirus in environmental water in Thailand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 352-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yodmeeklin A, Khamrin P, & Kattareeya Kumthip K, & Rungnapa Malasao R, & Ukrapol N, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 163
2. 論文標題 Increasing predominance of G8P[8] species A rotaviruses in children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Thailand from 2010 to 2013.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Virol	6. 最初と最後の頁 2165-2178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1007/s00705-018-3848-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoque SA, Islam MT, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Watanabe T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 36
2. 論文標題 Letter to the Editor : Our response to the letter to the editor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vaccine36	6. 最初と最後の頁 50110-50111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2018.05.004	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okitsu S, Hikita T, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Hayakawa S, Maneeakarn N, Ushijima H	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection and molecular characterization of two rare G8P[14] and G3P[3] rotavirus strains collected from children with acute gastroenteritis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2018.04.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Dey SK, Sumiya MK, Shaha M, Haque R, Okitsu S, Ushijima H	4. 巻 -
2. 論文標題 Intra-genogroup recombination in the complete genome sequence of human Sapovirus 1 circulating in Bangladesh	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genome Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kumthip K, Khamrin P, Saikruang W, Kongkaew A, Vachirachewin R, Ushijima H	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection and genetic characterization of porcine astroviruses in piglets with and without diarrhea in Thailand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Virol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-018-3806-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kumthip K, Khamrin P, Saikruang W, Supadej K, Ushijima H, Maneeakarn N	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparative Evaluation of Norovirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis by Rapid Immunochromatographic Test, RT-PCR and Real-time RT-PCR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Trop Pediatr.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/tropej/fmx014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khandoker N, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima1, H	4. 巻 90
2. 論文標題 Molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis in Japan during 2014-2015: characterization of re-emerging G2P[4] after rotavirus vaccine introduction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 :1040-1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Trinh QD, Okitsu S, Komine-Aizawa S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 36
2. 論文標題 Detection and genetic characterization of enterovirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan during 2014-2016	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 43-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2018.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoque SA, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Watanabe T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 36
2. 論文標題 Role of rotavirus vaccination on an emerging G8P[8] rotavirus strain causing an outbreak in central Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 43-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2017.11.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko M, Takanashi1 S, Thongprachum A, Hanaoka N, Fujimoto T, Nagasawa K, Kimura H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0184067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1371/journal.pone.0184067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Pham NTK, Thongprachum A, Baba T, Okitsu S, Trinh QD, Komine-Aizawa, S Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 63
2. 論文標題 A 3-Month-Old Child with Acute Gastroenteritis with Enterovirus D68 Detected from Stool Specimen	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Lab	6. 最初と最後の頁 1269-1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7754/Clin.Lab.2017.170219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khamrin P, Kumthip K, Supadej K, Thongprachum A, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 162
2. 論文標題 Noroviruses and sapoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand: increased detection of recombinant norovirus GII.P16/GII.13 strains	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Virol	6. 最初と最後の頁 3371-3380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-017-3501-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chuchaona W, Khamrin P, Yodmeeklin A, Kongkaew A, Vachirachewin R, Kumthip K, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 49
2. 論文標題 Detection and molecular characterization of porcine kobuvirus in piglets in 2009-2013 in northern Thailand	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Trop Anim Health Prod	6. 最初と最後の頁 1077-1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11250-017-1298-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Supadej K, Khamrin P, Kumthip K, Kochjan P, Yodmeeklin A, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 52
2. 論文標題 Wide variety of recombinant strains of norovirus GII in pediatric patients hospitalized with acute gastroenteritis in Thailand during 2005 to 2015	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 44-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2017.04.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Okitsu S, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 51
2. 論文標題 Emergence of norovirus GII.2 and its novel recombination during the gastroenteritis outbreak in Japanese children in mid-2016	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 86-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2017.03.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Khamrin P, Thi Kim Pham N, Takanashi S, Okitsu S, Shimizu H, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 89
2. 論文標題 Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses commonly causing diarrhea in pediatric patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 818-824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pham NT, Ushijima H, Thongprachum A, Trinh QD, Khamrin P, Arakawa C, Ishii W, Okitsu S, Komine-Aizawa S, Hayakawa S	4. 巻 63
2. 論文標題 Multiplex PCR for the detection of 10 viruses causing encephalitis/encephalopathy and its application to clinical samples collected from Japanese children with suspected viral encephalitis/encephalopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Lab	6. 最初と最後の頁 91-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7754/Clin.Lab.2016.160630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ushijima H, Machida S, Nomura A, Khamrin P, Tran DN, Nomura H, Hayakawa S	4. 巻 60
2. 論文標題 Immune responses against norovirus GII.4 virus-like particles in mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Virol	6. 最初と最後の頁 339-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chuchaona W, Khamrin P, Yodmeeklin A, Kumthip K, Saikruang W, Thongprachum A, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 89
2. 論文標題 Detection and haracterization of Aichi virus 1 in pediatriac patients with diarrhea in Thailand	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 234-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yodmeeklin A, Khamrin P, Chuchaona W, Kumthip K, Kongkaew A, Vachirachewin R, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 47
2. 論文標題 Analysis of complete genome sequences of G9P[19] rotavirus strains from human and piglet with diarrhea provides evidence for whole-genome interspecies transmission of nonreassorted porcine rotavirus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 99-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2016.11.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yodmeeklin A, Khamrin P, Chuchaona W, Saikruang W, Kongkaew A, Vachirachewin R, Kumthip K, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 161
2. 論文標題 Great genetic diversity of rotaviruses detected in piglets with diarrhea in Thailand	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Arch Virol	6. 最初と最後の頁 2843-2849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-016-2976-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saikruang W, Khamrin P, Malasao R, Kumthip K, Ushijima H Maneekarn N	4. 巻 224
2. 論文標題 Complete genome analysis of a rare G12P[6] rotavirus isolated in Thailand in 2012 reveals a prototype strain of DS-1-like constellation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Virus Res	6. 最初と最後の頁 38-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2016.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, Supadeu K, Ukarapol N, Thongprachum A, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N	4. 巻 44
2. 論文標題 Molecular characterization of norovirus GII.17 detected in Healthy adult, intussusception patient, and acute gastroenteritis children in Thailand	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Infect, Genet, Evol	6. 最初と最後の頁 330-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2016.07.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Onda-Shimizu Y, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 22
2. 論文標題 The virucidal effects against murine norovirus and feline calicivirus F4 as surrogates for human norovirus by the different additive concentrations of ethanol-based sanitizers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 191-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2015.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Thongprachum A, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H	4. 巻 88
2. 論文標題 Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: Prevalence, seasonality, and outbreak	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 551-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24387.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計41件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Yuta Kanai, Takahiro Kawagishi, Misa Onishi, Pannacha Pimfhun, Ryotaro Nouda, Jeffery Nurdin, Keiichiro Nomura, Hiroshi Ushijima and Takeshi Kobayashi.
2. 発表標題 Antigenicity of simian and human reassortant rotaviruses generated by reverse genetics
3. 学会等名 13th International dsRNA virus symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thongprachum A, Nomura A, Takanashi S, Fujimoto T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H.
2. 発表標題 Further study of detection of enteric viruses in raw sewage in Japan
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okitsu S, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque AS, Takeuchi H, Khan AM, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Ushijima H.
2. 発表標題 Molecular detection of diarrheal viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumthip K, Khamrin P, Surajinda S, Ushijima H, Maneekarn N.
2. 発表標題 Infection of classic, MLB and VA astroviruses in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanai Y, Kawagishi T, Onishi M, Pimfhun P, Nouda R, Nurdin J, Nomura K, Ushijima H, Kobayashi T.
2. 発表標題 Platform for rotavirus vaccine development using plasmid-based reverse genetics.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hoque A, 小林正明、高梨さやか、西村光司、沖津祥子、牛島廣治
2. 発表標題 静岡におけるG8P[8]ロタウイルス株流行時のロタウイルスワクチンの効果
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村光司、小林正明、西村修一、杉田久美子、馬場常嘉、菊田英明、山本あつ子、疋田敏之、中山栄一、高梨さやか、沖津祥子、牛島廣治、高橋昌里
2. 発表標題 A群ロタウイルスの地域別における検出状況と遺伝子解析
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高梨さやか、Thongprachum A、金子明依、横田幸恵、河本聡志、谷口幸喜、沖津祥子、早川智、水口雅、牛島廣治
2. 発表標題 2015-2017年の急性胃腸炎患児におけるロタウイルスワクチン株の検出と解析
3. 学会等名 第14回日本小児消化管感染症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村光司、Thongprachum A、沖津祥子、早川智、高橋昌里、牛島廣治
2. 発表標題 2009～2017年のサポウイルスの地域別の検出状況と遺伝子解析
3. 学会等名 第14回日本小児消化管感染症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thongprachum A, Hoque A, Khamrin P, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 Norovirus GII.2 and its novel recombination in children with gastroenteritis in 2016 and 2017
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okitsu S, Thongprachum A, Khamrin P, Hikita T, Takanashi S, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 Molecular epidemiology of rotavirus detected in a pediatric outpatient clinic in Gunma Prefecture, 2015-2016
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thongprachum A, 沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 Epidemiology of gastroenteritis viruses circulating in Japanese pediatric patients
3. 学会等名 第91回日本感染症学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高梨さやか、Aksara Thongprachum、金子明依、横田幸恵、沖津祥子、早川智、水口雅、牛島廣治
2. 発表標題 急性胃腸炎患児におけるロタウイルスワクチン株の検出と解析
3. 学会等名 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ariful Hoque、小林正明、西村修一、杉田久美子、馬場常嘉、菊田英明、山本あつ子、疋田敏之、中山栄一、Aksara Thongprachum、Pattara Khamrin、西村光司、恩田優子、高梨さやか、沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 2016/2017年のロタウイルス、ノロウイルス胃腸炎の分子疫学研究
3. 学会等名 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 牛島廣治、Aksara Thongprachum、高梨さやか、Pattara Khamrin、清水優子、沖津祥子、早川智
2. 発表標題 下水から下痢症関連ウイルスの検出 - 特にロタウイルス、ノロウイルスについて
3. 学会等名 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 1宮下英特、Pattara Khamrin、根岸沖津祥子、佐藤恭弘、飯塚雄俊、早川智、田島剛、牛島廣治
2. 発表標題 東京都東北部のロタウイルス感染症による入院増加とGP遺伝子型の解析
3. 学会等名 第49回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子明依、高梨さやか、沖津祥子、牛島廣治
2. 発表標題 Rotarix接種児の便から検出されたワクチン株VP7遺伝子の変異
3. 学会等名 第58回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田幸恵、高梨さやか、Thongprachuma A、金子明依、大澤麻記、沖津祥子、早川智、水口雅、牛島廣治
2. 発表標題 小児急性胃腸炎の発症に対するロタウイルスワクチン導入による影響
3. 学会等名 第120回日本小児科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thongprachum A、沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 児科領域のノロウイルス感染症の近年の傾向と診断法に対する考察
3. 学会等名 第91回日本感染症学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Lucero Neyra Agarie, Yuko Nanba, Hiroshi Nomura, Hideki Kohno, Hiroshi Ushijima
2. 発表標題 An immunochromatographic test for rapid and simultaneous detection of norovirus and rotavirus in fecal specimens
3. 学会等名 6th Pacific Congress on Marine Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thongprachum A、沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 小児科領域のノロウイルス感染症の近年の傾向と診断法に対する考察
3. 学会等名 第91回日本感染症学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thongprachum A、西村修一、小林正明、杉田久美子、中山栄一、菊田英明、馬場常嘉、山本あつ子、疋田敏之、高梨さやか、沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 2016年冬のノロウイルス感染症の分子疫学（第1報）
3. 学会等名 第13回日本小児消化管感染症研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 牛島廣治、Thongprashum A、高梨さやか、沖津祥子、早川智
2. 発表標題 最近のノロウイルス流行株に対するイムノクロマト方について
3. 学会等名 第13回日本小児消化管感染症研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子明依、高梨さやか、井上茉南、崎山弘、沖津祥子、牛島廣治、水口雅
2. 発表標題 Rotarix接種児の便から検出されたワクチン株VP7遺伝子の変異
3. 学会等名 第13回日本小児消化管感染症研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thongprachum A, Pham TKN, Takanashi S, Kikuta H, Yamamoto A, Kobayashi M, Sugita K, Nishimura S, Baba T, Nakayama E, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 First report of salivirus (family of Picornaviridae) in gastroenteritis children in Japan
3. 学会等名 第48回日本小児感染症学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 金子明依、高梨さやか、Thongprachum A、菊田英明、山本あつ子、小林正明、杉田久美子、西村修一、馬場常嘉、井上茉南、花岡希、藤本嗣人、沖津祥子、早川智、水口 雅、牛島廣治
2. 発表標題 ロタウイルスワクチン株に起因する急性胃腸炎の実態調査
3. 学会等名 第48回日本小児感染症学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Khandoker N, Thonprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H.
2. 発表標題 Group A Rotavirus in Children with Acute Gastroenteritis in Japan: A Molecular Epidemiological Study.
3. 学会等名 第48回日本小児感染症学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 沖津祥子、疋田敏之、Thongprachum A、高梨さやか、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 2014年から2015年の一小児科外来における急性胃腸炎原因ウイルスの検索
3. 学会等名 第48回日本小児感染症学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 A variety of virus commonly causing diarrhea detected in untreated sewage
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Okitsu S, Thongprachum A, Hikita T, Takanashi S, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 Molecular characterization of rotavirus detected in a pediatric clinic in Gunma Prefecture, 2014-2015
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Lucero NA, Nakamura Y, Nomura A, Thongprachum A, Okitsu S, Ushijima H
2. 発表標題 米を用いたノロウイルスワクチンの開発 (第1報)
3. 学会等名 第64回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Maneekarn N, Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, Supadej K, Okitsu S, Ushijima H
2. 発表標題 Genotype diversities of norovirus and sapovirus associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2012-2014
3. 学会等名 The 6th International Calicivirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Okitsu S, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Hikita T, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H
2. 発表標題 Molecular Epidemiology of Sapovirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis from one Clinic, Japan
3. 学会等名 The 6th International Calicivirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Khamrin P, Kumthip K, Yodmeeklin A, Supadej K, Ukarapol N, Thongprachum A, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N
2. 発表標題 Emergence of norovirus GII.17 in a Healthy Adult Intussusception patient, and Acute Gastroenteritis Children in Thailand
3. 学会等名 The 6th International Calicivirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Thongprachum A, Yazawa S, Okitsu S, Takanashi S, Hayakawa S, Ushijima H
2. 発表標題 Molecular Changes of Norovirus GII.4 variants Associated with the Binding Patterns to Human Blood Group Substances
3. 学会等名 The 6th International Calicivirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ushijima H, Saito H, Shimizu Y, Sato H, Thongprachum A, Khamrin P, Okitsu S, Takanashi S, Maneekarn N, Hayakawa S
2. 発表標題 Immune response against different genotypes of noroviruses in two adults with the recurrent Infection
3. 学会等名 The 6th International Calicivirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ushijima H, Thongprachum A, Khamrin P, Okitsu S, Takanashi S, Maneekarn N, Hayakawa S
2. 発表標題 The gastroenteritis viruses circulating in Japanese pediatric patients.
3. 学会等名 The 11th Japan-China International Conference of Virology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Thongprachum A, 沖津祥子、高梨さやか、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 わが国小児のノロウイルスGII.17胃腸炎の流行について
3. 学会等名 第57回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Khandoker N, Thongprachum A, 高梨さやか、沖津祥子、早川智、牛島廣治
2. 発表標題 Molecular epidemiology of group A rotavirus in children with acute gastroenteritis
3. 学会等名 第57回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 牛島廣治、Thongprachum A、Pham Thi Kim Ngan、沖津祥子、早川智、清水博之
2. 発表標題 ピコルナウイルスと胃腸炎、脳炎・脳症について - 最近経験した臨床例の分子疫学を中心に -
3. 学会等名 第57回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 金子明依、高梨さやか、Thongprachum A、井上茉南、沖津祥子、早川智、水口雅、牛島廣治
2. 発表標題 ロタウイルスワクチン様株に起因する急性胃腸炎の実態調査
3. 学会等名 第119回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Okitsu S, Khamrin P, Maneekarn N, Ushijima H.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 CRC Press	5. 総ページ数 1191
3. 書名 Handbook of Foodborne Diseases	

1. 著者名 沖津祥子、牛島廣治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 春恒社	5. 総ページ数 382
3. 書名 ウイルス検査法	

1. 著者名 牛島廣治 (分担執筆) 日本感染症学会編	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 1279 (940-945)
3. 書名 感染症専門医テキスト 第1部 解説編 (改訂第2版)	

1. 著者名 Ushijima H, Thongprachum A, Okitsu S, Khamrin P.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Academic Press, London	5. 総ページ数 241 (155-162)
3. 書名 Chapter 11. Immunochromatographic tests for rapid diagnosis of noroviruses. The Norovirus: Features, detection, and prevention of foodborne disease.	

1. 著者名 Khamrin P, Maneekarn N, Okitsu S, Ushijima H	4. 発行年 2016年
2. 出版社 CRC press, London	5. 総ページ数 280 (219-235)
3. 書名 Emerging foodborne pathogenic kobuvirus, picobirnavirus, and torovirus. Foodborne Viral Pathogens	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本大学医学部 医局・教室紹介 病態病理学分野 研究業績 http://www.nihon-u.med-microbe.jp/publications.html Researchmap https://researchmap.jp/read0046282 日本大学医学部 医局・教室紹介 病態病理学系微生物学分野 研究業績 http://www.nihon-u.med-microbe.jp/publications.html 日本大学医学部 医局・教室紹介 病態病理学系微生物学分野 研究業績 http://www.nihon-u.med-microbe.jp/publications.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	菊田 英明 (KIKUTA Hideaki)		
研究協力者	山本 あつ子 (YAMAMOTO Atsuko)		
研究協力者	西村 修一 (NISHIMURA Shuichi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小林 正明 (KOBAYASHI Masaaki)		
研究協力者	杉田 久美子 (SUGITA Kumiko)		
研究協力者	馬場 常嘉 (BABA Tsuneyoshi)		
研究協力者	TRINH DUY Quang (TRINH Duy Quang)		
研究協力者	PHAM NT Kim (PHAM NT Kim)		
研究協力者	KHAMRIN PATTARA (KHAMRIN Pattara)		
研究協力者	THONGPRACHUM Aksara (THONGPRACHUM Aksara)		
研究協力者	早川 智 (HAYAKAWA Satoshi) (30238084)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	水口 雅 (MIZUGUCHI Masashi) (20209753)		
研究協力者	MANEEKARN NIWAT (MANEEKARN Niwat)		
研究協力者	高梨 さやか (TAKANASHI Sayaka) (20645709)	東京大学・大学院医学系研究科・助教 (12601)	
研究協力者	沖津 祥子 (OKITSU Shoko) (10082215)	日本大学・医学部・客員研究員 (32665)	