

# 第67回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 29年 1月 5日）

1. EPA Prevents the Development of Abdominal Aortic Aneurysms through Gpr-120/Ffar-4  
（EPA は Gpr-120/Ffar-4 を介して 腹部大動脈瘤の進展を抑制する）

鎌田 諒

医歯薬学専攻・医学講座（心臓血管生理医学）

腹部大動脈瘤は、動脈硬化などの慢性炎症により動脈径が拡大する病態であり、大動脈の中膜に存在する弾性線維の崩壊が、瘤形成の大きな要因となっている。これまでに、動脈瘤形成と骨形成因子との関連性を調べるため、*Osteoprotegerin (Opg)*-遺伝子改変 (KO) マウスを用いて、腹部大動脈瘤モデルを解析した結果、動脈瘤が進展することを報告した。今回、*Opg*-KO マウスにおける動脈瘤の進展が、Eicosapentaenoic acid (EPA) の食餌によって抑制される事を報告する。EPA の食餌により腹部大動脈瘤周囲の平滑筋細胞において、OPG のリガンドである TNF-related apoptosis inducing ligand (Trail) やエラスチン消化酵素である Mmp-9 の発現を抑制すること、マウス血管平滑筋細胞培養系において、Trail の刺激による *Mmp-9* の発現上昇が EPA の添加によって減少し、このメカニズムとして G タンパク共役型受容体である Gpr-120/Ffar-4 を介することを見出した。これらの結果から EPA は Gpr-120/Ffar-4 を介して腹部大動脈瘤の進展を抑制することを示した。

2. CT Fluoroscopy-Guided Percutaneous Drainage: Comparison of the One step and the Seldinger Techniques  
（CT 透視ガイド下経皮的ドレナージ：ワンステップ法とセルジンガー法の比較）

梶原 賢司

医歯薬学専攻・医学講座（放射線診断学）

対象は 2012 年 9 月から 2013 年 5 月までに CT 透視下にセルジンガー法で実施した 37 患者（46 手技）[セルジンガー群]、および 2013 年 6 月から 2014 年 6 月までに CT 透視下にてワンステップ法で実施した 39

症例（48 手技）[ワンステップ群]とした。

結果は、セルジンガー群で手技的成功率が 97.8%、臨床的成功率が 95.7%、ワンステップ群で手技的成功率が 95.8%、臨床的成功率が 93.5%であり、いずれの成功率も 2 群間で統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.583$  および  $p=0.681$ )。手技時間の中央値は、セルジンガー群で 21.0 分（範囲 13–54 分）、ワンステップ群で 15.0（10–29 分）であり、ワンステップ群の方が統計学的に有意に短かった ( $p<0.01$ )。

今回我々の研究によりワンステップ法はセルジンガー法と比較すると手技時間が短く、治療成績はセルジンガー法と変わらない有効な治療法と考えられたが、一部、ワンステップ法の実施が困難と判断される症例が存在した。

3. Impact of Malondialdehyde-Modified Low-Density Lipoprotein on Tissue Characteristics in Patients With Stable Coronary Artery Disease - Integrated Backscatter-Intravascular Ultrasound Study -  
（安定冠動脈疾患患者におけるマロンジアルデヒド修飾 low-density lipoprotein のプラーク組織性状に及ぼす影響 - 後方散乱強度冠動脈内超音波を用いた研究 -）

池永 寛樹

医歯薬学専攻・医学講座（循環器内科学）

【背景】急性冠症候群は不安定プラークの破綻が主要原因であり、酸化ストレスが関与している。

【目的】経皮的冠動脈インターベンション時に、後方散乱強度冠動脈内超音波 (IB-IVUS) を用いてプラーク性状を評価し、酸化ストレスマーカーのマロンジアルデヒド修飾 low-density lipoprotein (MDA-LDL) との関係を検討した。

【方法】179 人の新規安定冠動脈疾患患者を MDA-LDL の値で 2 群に分けて比較検討した。

【結果】High MDA-LDL 群では有意に % lipid が高く、% fibrosis が低く、lipid-rich plaque の頻度が多かった。High MDA-LDL 群で有意に MACE (心臓死、心筋梗塞、心不全入院) を高頻度に生じた (6.6% vs. 15.9%,  $P=0.02$ )。

【結語】MDA-LDLはIB-IVUSで評価されるプラークの不安定性、予後を予測できる可能性が示唆された。

#### 4. Prognostic Factors for Survival in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease (左心性心疾患に伴う肺高血圧症における予後規定因子の検討)

山邊 小百合  
医菌薬学専攻・医学講座(循環器内科学)

肺高血圧症は肺動脈の病的変化(肺動脈リモデリング)から右室肥大・拡大を経て、不可逆的な右心不全に至る予後不良な疾患である。左心性心疾患(左室収縮/拡張不全、弁膜疾患など)を病因とする肺高血圧症患者において、血行動態指標による予後予測は確立されていない。本研究は2000年2月から2013年5月に広島大学病院で右心カテーテル検査を施行した連続1,098例のうち、安静時平均肺動脈圧 $\geq 25$  mmHgかつ肺動脈楔入圧 $> 15$  mmHgを満たす243例を対象に総死亡に対する解析を行った。Cox比例ハザードモデルにおいて、拡張期肺血管圧較差(DPG)高値( $\geq 7$  mmHg)はNYHA機能クラス、NT-pro BNP値、貧血、腎機能低下などの臨床因子とともに、総死亡に対する独立した予測因子であった。肺動脈リモデリングを反映する血行動態指標であるDPGは左心性心疾患に伴う肺高血圧症患者の予後予測に有用である。

#### 5. Use of the Augmentation Index from Applanation Tonometry of the Radial Artery for Assessing the Extent of Coronary Artery Calcium as Assessed by Coronary Computed Tomography (冠動脈石灰化重症度予測における橈骨動脈 Augmentation Index 測定の有用性)

渡邊 紀晶  
医菌薬学専攻・医学講座(循環器内科学)

中心動脈圧は心臓に影響を示すと報告されており Augmentation Index (AI) は非侵襲的に測定可能な arterial stiffness の有用な指標である。また冠動脈石灰化は予後と関連すると報告されている。冠動脈CTを撮影し冠動脈石灰化と radial AIを測定し脈拍75bpmで補正したAI@75とどのような関連があるか研究を行った。

冠動脈疾患が疑われ冠動脈CTを撮影した161例に

対しAIを測定した。石灰化スコアが0の非石灰化群が37例、1-399の軽度石灰化群が85例、400以上の高度石灰化群が39例であった。

石灰化スコア(Ln(CAC score+1))を目的変数とした重回帰分析では年齢( $\beta=0.34$ ,  $p=0.001$ ), 男性( $\beta=0.25$ ,  $p=0.001$ ), AI@75( $\beta=0.22$ ,  $p=0.006$ )は有意にスコアと関連していたが、上腕収縮期血圧は関連しなかった。ロジスティック解析ではAI@75(per10%)は高度石灰化の唯一の予測因子であった(OR: 1.42, 95% CI: 1.02-2.00,  $p=0.04$ )。

AI@75の測定は冠動脈疾患が疑われる患者群で冠動脈石灰化の予測に収縮期血圧測定よりも有用であることが示唆された。

#### 6. Comparison of the anterior chamber angle structure between children and adults (小児と成人の前房隅角構造の比較)

清水 有紀子  
医菌薬学専攻・医学講座(視覚病態学)

【目的】小児と成人の前房隅角構造を比較検討する事

【方法】対象は小児(3-16歳, 平均 $7.1 \pm 3.3$ 歳)と成人(50-85歳, 平均 $73.7 \pm 7.8$ 歳)各50例50眼。角膜曲率半径, 等価球面屈折度数, 眼軸長, 角膜厚, 強膜岬間距離, 垂直距離, 前房深度, 隅角開大距離(AOD500)およびLens Vault(LV)を測定し2群を比較した。閉塞隅角眼と非閉塞隅角眼の鑑別に有用とされるLVとAOD500を目的変数として重回帰分析を行った。

【結果】2群の眼軸長, 等価球面屈折度数, 垂直距離には差がなかった。角膜曲率半径, 強膜岬間距離, 中心角膜厚, 前房深度, 隅角開大距離AOD500は小児が成人より大きかった。LVは小児の方が小さかった(全て $P < 0.0045$ )。LVの予測因子は前房深度, 強膜岬間距離, AOD500, 小児群および角膜曲率半径であった。AOD500の予測因子はLV, 強膜岬間距離および角膜曲率半径であった。

【結論】同じ眼軸長でも小児は成人と異なる前眼部構造を持っており, その違いは小児が閉塞隅角緑内障を起こさない理由の一部となりうると考えられた。

#### 7. The androgen-induced protein AlbZIP facilitates proliferation of prostate cancer cells through downregulation of p21 expression

(アンドロゲンにより誘導される AIBZIP は p21 の発現を抑制して前立腺がん細胞の増殖を促進する)

崔 香

医歯薬学専攻・医学講座 (分子細胞情報学)

小胞体膜貫通転写因子 AIBZIP はアンドロゲン感受性の前立腺癌細胞株 LNCaP で強く発現し、アンドロゲンにより転写レベルで誘導される。プロモーターアッセイ及びクロマチン免疫沈降法により同様にアンドロゲンによって誘導される転写因子 SPDEF が AIBZIP のプロモーターに直接結合し、AIBZIP の転写を誘導することが分かった。AIBZIP をノックダウンした LNCaP 細胞は、コントロール siRNA を導入した細胞に比べて細胞増殖が有意に低下していた。この時の細胞周期関連遺伝子の発現を調べたところ、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21 の発現が有意に上昇していた。p21 の転写に OASIS が関わるといふ報告がある。そこで、LNCaP 細胞において AIBZIP と OASIS をダブルノックダウンしたところ、AIBZIP 単独ノックダウンの際に見られた p21 の発現上昇が抑制された。以上の結果から、AIBZIP はアンドロゲンにより誘導された SPDEF によって転写誘導され、OASIS による p21 の転写を抑制することで前立腺がん細胞の増殖促進することが明らかになった。

#### 8. The clinicopathological significance of SPC18 in colorectal cancer: SPC18 participates in tumor progression

(大腸癌における SPC18 の臨床病理学的な意義：SPC18 は腫瘍の進展に寄与する)

服部 拓也

医歯薬学専攻・医学講座 (分子病理学)

以前当研究室において行われた網羅的遺伝子発現解析により同定された遺伝子 *SEC11A* が code する蛋白質である。SPC18 の大腸癌における発現や意義について検討した。大腸癌切除症例に対し免疫染色を行い、非腫瘍部粘膜ではほとんど発現が認められず、腫瘍部では強い発現が認められることを確認した。SPC18 陽性例は有意に予後不良であり、また SPC18 発現は独立した予後不良因子であった。SPC18 をノックダウンした大腸癌細胞株では増殖能、浸潤能が有意に抑制された。EGFR 経路、ERK-MAPK 経路、PI3K-AKT 経路のリン酸化が抑制されており、SPC18 はこ

れらの経路を介して癌の進展に関与していると考えられた。SPC18 陽性例では癌の浸潤先進部における  $\beta$ -catenin 核内集積像や MMP7 の発現が有意に高頻度に認められた。大腸ポリープを用いた検討では conventional adenoma-carcinoma pathway の進行に伴って発現が上昇した。以上、SPC18 は大腸癌で高頻度に発現する分泌蛋白の成熟過程に関与する蛋白質であり、有用な診断治療標的であると考えられる。

#### 9. Detailed course of depressive symptoms and risk for developing depression in late adolescents with subthreshold depression: a cohort study

(思春期後期の閾値下うつにおける抑うつ症状の推移とうつ病発症リスクに関するコホート研究)

神人 蘭

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座 (精神神経医学)

本研究では思春期後期の大学生を対象に、12ヶ月間の抑うつ症状の推移を詳細に観察し、閾値下うつうつ病発症のリスクとなるかについて検討することを目的とした。新入大学生を健康診断で実施した自記式うつ症状重症度尺度得点により3群に分類し、抑うつ症状低群66名、抑うつ症状中群56名、抑うつ症状高群54名を2ヶ月ごとに抑うつ症状を評価し、12ヶ月後には大うつ病エピソードの発症を評価した。結果は、抑うつ症状低群と中群の多くは、抑うつ症状が低いまたは軽減していた。抑うつ症状高群の56.9%は抑うつ症状が軽減するが、43.1%は抑うつ症状が増悪していた。12ヶ月間の大うつ病エピソード発症は、抑うつ症状高群の3名にのみ発症を認め、有意であった。これらの結果から、入学時に閾値下うつを有する学生は、抑うつ症状が増悪する者と軽減する者に分かれ、閾値下うつがその後のうつ病発症のリスクとなることが示唆された。

#### 10. The development of screening methods to identify drugs to limit ER stress using wild-type and mutant serotonin transporter

(野生型および変異体セロトニントランスポーターを用いたERストレスを軽減する薬剤を同定するためのスクリーニング法の開発)

荊尾 一章

医歯薬学専攻・医学講座 (神経薬理学)

セロトニントランスポーター (SERT) は、放出されたセロトニンを神経終末に再取り込みし、セロトニン神経伝達を終了させるタンパク質である。先行研究で、① SERT C 末端欠損変異体 (SERT $\Delta$ CT) は膜輸送が阻害され小胞体に停留し凝集体を形成し ER ストレスを惹起すること、②薬物処置により ER ストレス状況下を作ると①と同様に SERT 膜輸送が阻害されることが明らかになっている。本研究では、SERT の膜輸送を促進させる薬物は、ER ストレス軽減効果を持つと考え、SERT を用いて ER ストレス軽減薬物を高処理検索できる方法の開発を試みた。その結果、蛍光基質を用いた野生型 SERT の取り込み活性と SERT $\Delta$ CT の凝集体形成を指標にした解析方法を開発した。さらに、解析にハイコンテント顕微鏡を用いて高処理化を図ることにより、ER ストレス関連疾患の治療に有用な ER ストレス軽減薬物の検索が可能であることを示した。

#### 11. Alanine scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants (網羅的アラニンスキャンニングを用いた STAT1 変異の機能喪失または機能獲得の評価)

香川 礼子

展開医科学専攻・病態情報医科学講座 (小児科学)

STAT1 は、インターフェロン (IFN)  $-\alpha/\beta$ ,  $-\gamma$  などのシグナル伝達に必須の転写因子であり、その機能獲得型 (GOF) 変異により慢性粘膜炎皮膚カンジダ症を、機能喪失型変異 (LOF) によりメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症を発症する。GOF/LOF 変異は同一ドメインに存在し、かつ両疾患の患者において臨床像の重複がみられるため、新規 STAT1 変異には質的評価が必要である。本研究では、GOF 変異の好発部位である CCD/DBD を対象に網羅的アラニンスキャンニングを行い、新規 STAT1 変異の病的意義の評価に有用である参照データベースを作成した。このデータベースは MSMD 患者の新規 LOF 変異を正確に判断した。さらに *in silico* による構造解析により、活性型である STAT1 二量体の antiparallel dimer を安定化させる変異は GOF に、不安定化させる変異は LOF になることを示した。

#### 12. The role of tetraspanin CD9 in osteoarthritis using three different mouse models

(3 個のマウス実験モデルで解析したテトラスパニ

ン CD9 の変形性関節症における役割)

住吉 範彦

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科)

【目的】変形性関節症 (OA) は進行性の関節軟骨変性を特徴とし、罹患率の高い疾患である。しかし、OA の発症・進行の原因に関する病態については明らかになっていない。

テトラスパニン CD9 は生体内に広く分布する膜蛋白ファミリーであり、細胞の結合や融合、遊走、シグナル伝達などに重要な役割を持つとされている。本研究では、CD9 $^{-/-}$  マウスを用い、OA における CD9 の役割を解析した。

【方法】Aging model, surgical model, antigen-induced arthritis (AIA) model の 3 種類の関節症モデルを Wild type および CD9 $^{-/-}$  マウスに作製し組織学的評価を行った。また、関節軟骨の IL-1 刺激に対する反応を Proteoglycan release assay および real-time PCR で解析した。

【結果】CD9 $^{-/-}$  マウスの Aging model, AIA model で関節症性変化および炎症性変化が抑制されていた。Proteoglycan release assay では WT と CD9 $^{-/-}$  マウス間に差は認められず、軟骨細胞内の *Aggrecan*, *Col2a1* の発現が CD9 $^{-/-}$  マウスで上昇していた。

【結論】CD9 $^{-/-}$  マウスで OA 様変化が抑制されており、アグリカンや II 型コラーゲンの発現上昇が関連している可能性がある。

#### 13. Gasdermin C is upregulated by inactivation of transforming growth factor $\beta$ receptor type II in the presence of mutated *Apc*, promoting colorectal cancer proliferation.

(Gasdermin C は、大腸癌において *Apc* 変異の存在下で TGF $\beta$  II 型受容体の不活化により発現亢進し、癌細胞の増殖を亢進する。)

三口 真司

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座

(消化器・移植外科)

*CDX2* のプロモーター領域を利用して *Apc* と *Tgfb $\beta$ 2* が大腸上皮特異的にノックアウトされ、近位大腸に多数の腺癌が発生するマウスモデルを作製した。その腫瘍から回収した癌組織の RNA を用い、*CDX2P-G19Cre;Apc $^{fllox/fllox}$*  mouse の腫瘍と *CDX2P-*

*G19Cre;Apc<sup>fllox/fllox</sup>;Tgfb2<sup>fllox/fllox</sup>* mouse の腫瘍の遺伝子発現プロファイルを網羅的にマイクロアレイで比較したところ、*Tgfb2* ノックアウトに伴い 9.25 倍に発現亢進していた遺伝子 *GSDMC* を同定した。さらに大腸癌細胞株を用いて *GSDMC* をノックダウンすると細胞増殖能、腫瘍形成能は有意に低下し、逆に *GSDMC* を強制発現すると細胞増殖能は有意に上昇した。*GSDMC* は *TGFBR2* 変異に伴い発現亢進し、大腸癌において細胞増殖を亢進している癌関連遺伝子であることが示唆された。

#### 14. Role of Src family kinases in regulation of intestinal epithelial homeostasis (腸上皮組織の恒常性制御における Src ファミリーキナーゼの役割)

今田 慎也

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・移植外科学)

腸上皮細胞の細胞寿命は 3~5 日と短く、厳密に制御されることで腸組織の恒常性が維持されている。今回、私はタンパク質チロシンキナーゼである Src ファミリーキナーゼ (SFKs) の腸上皮の恒常性およびターンオーバーに対する役割について解析するために、SFKs の活性を負に制御する C-terminal Src キナーゼ (Csk) の腸上皮細胞特異的遺伝子破壊マウス (Csk CKO マウス) を作製し解析を行った。Csk CKO マウスは腸陰窩における細胞増殖の亢進、腸上皮細胞のターンオーバーの促進、上皮の過形成変化を認める一方で、腸管幹細胞の減少や Wnt シグナルの抑制を認めた。また、腸上皮構成細胞についてはパネート細胞の減少とゴブレット細胞の増加を認めた。さらに、分子機構の解析から SFKs の下流では Rac や YAP が活性化しており、これらの分子を介して SFKs は腸上皮の恒常性に寄与することが示唆された。

#### 15. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma (食道癌 ESD 後の異時性多発病変の発症に ADH1B と ALDH2 上の 2 つの SNP が関連する。)

影本 賢一

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科)

【背景/目的】2009 年に食道癌の発症に関連する 2 つの SNP (rs1229984, rs671) がゲノムワイド関連解析 (GWAS) で同定された。これら 2 つの SNP が食道癌 ESD 後の異時性多発病変の発症にも関連あるか検討を行った。

【対象】食道癌 ESD 後に追加外科切除を行わず 12 ヶ月以上経過観察した 117 症例。

【方法】まず我々の症例でも GWAS と同様の結果が得られるか検証した。次に 117 症例を経時的な観察し、これら 2 つの SNP と環境因子の有無について異時性多発との関連を解析した。

【結果】rs1229984 (GG) と rs671 (GA) は食道癌の発症に強い関連を認めた。次に経時的な観察を行った結果、rs1229984 (GG), rs671 (GA)、喫煙歴、飲酒歴が食道癌の異時性発症に強い関連を認め、多変量解析の結果、2 つの SNP と喫煙歴に有意な関連を認めた。さらに 1 つもしくは全くリスク因子を持っていない群と比べて、すべてのリスクを持っている群では約 12 倍、異時性癌の発症が高かった。

【まとめ】食道癌発症に関連する 2 つの遺伝因子は、食道癌 ESD 治療後の異時性多発にも関与している。

#### 16. Protease Inhibitor Resistance Remains Even After Mutant Strains Become Undetectable by Deep Sequencing (プロテアーゼ阻害薬治療により出現した薬剤耐性型 HCV は、ディープシーケンスで検出感度以下であっても残存する)

菅 宏美

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科学)

【背景】直接作用型抗ウイルス薬 DAA の登場により C 型慢性肝炎の治療成績は向上したが、耐性ウイルスが問題となっている。今回われわれは第二世代 NS 3 プロテアーゼ阻害薬治療後に同系薬剤を再投与した際の感受性の変化について検討した。

【方法】ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法にて breakthrough を来した患者の治療後 60 週の血清あるいは DAA 治療歴のない患者血清をヒト肝細胞キメラマウスに接種し、シメプレビル投与の治療効果および NS3-D168 の耐性についてディープシーケンス法で検討した。

【成績】DAA 治療後および DAA 未治療例マウスの治療前 NS3-D168 変異は 1.0% 未満で、シメプレビルを投与したところ、DAA 未治療例マウスの

NS3-D168 変異は軽度であったのに対し、DAA 治療後マウスの NS3-D168 変異は高度に増加し、すべてのマウスで血中 HCV の再上昇が認められた。

17. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors  
(大腸腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の長期予後一側方発育型腫瘍顆粒型の客観的診断指標に関する検討を含めて)

鳴田 賢次郎

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科)

①大腸腫瘍性病変に対する ESD の長期予後に関する検討

当院で ESD を施行し 5 年以上経過が追えた 222 症例 224 病変を対象に、臨床病理学的特徴と長期予後を検討した。大腸 ESD 後の 5 年生存率は高く局所再発率は低かったが、異時性多発病変に注意したサーベイランスが必要である。

②結節と顆粒の大きさを客観的指標とした LST-G 細分類の有用性に関する検討

内視鏡的切除された LST-G 636 例を対象とした。LST-G を結節の最大径を指標に 3 つに細分類し、LST-G 細分類別の臨床病理学的特徴と診断一致率を検討した。LST-G 細分類は、各臨床病理学的特徴と関連し内視鏡経験に関わらず術者間の一致率が高く、治療方針決定に有用と考えられた。

[まとめ] 大腸腫瘍に対する ESD は長期予後も良好で局所再発も少ない治療法である。結節・顆粒の大きさ

を指標とした LST-G を細分類は、内視鏡経験にかかわらず客観性に優れ、治療方針決定に有用である。

18. High Vaccination Coverage among Children during Influenza A (H1N1) pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity  
(インフルエンザ A (H1N1) pdm09 流行期における小児のワクチン接種の集団免疫に対する効果の検討)

松岡 俊彦

医歯薬学専攻・医学講座 (疫学・疾病制御学)

2010 年 7 - 10 月に広島県全域の県民を対象に行われた大規模調査をもとに、インフルエンザ A (H1N1) pdm09 罹患とワクチン接種、感染規模等の理論疫学的解析を行った。ワクチン接種群に対する非接種群のインフルエンザ pdm09 罹患オッズ比は 2.2、ワクチン有効率が 45.0%であった。4 - 6 歳 ( $r = -0.81$ ) および 10 - 12 歳 ( $r = -0.83$ ) のワクチン接種率とその医療圏の累積罹患率に有意な負の相関がみられた ( $p < 0.05$ )。インフルエンザ pdm09 罹患とリスク因子についての検討から、ワクチン接種が有意な罹患抑制要因であることが明らかになった (AOR 0.62,  $p < 0.001$ )。感染規模の推定では、7 - 15 歳の感受性者は他の年齢層の感受性者よりも感染する確率が高い結果となった。以上のことから、小児集団に対するワクチン接種が個人の罹患予防だけでなく集団免疫に対しても効果が大きいと考えられた。