

3. ウイルス 第三部

部長 竹田 誠

概要

当部は、村山庁舎に配置され、第1室（麻疹）、第2室（風疹）、第3室（ムンプス）、第4室（インフルエンザ以外の呼吸器ウイルス感染症およびサイトカイン）で構成される。業務は、ワクチン製剤の品質管理及び関連する研究、当該疾患の病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究、レファレンス業務及び国際協力である。

人事異動では、平成23年4月1日付で、安部昌子研究員（インフルエンザ以外の呼吸器ウイルス感染症およびサイトカイン室）が採用された。

当部は、麻疹、風疹、おたふくかぜ（ムンプス）の各ワクチン、 γ -グロブリン製剤に関する国家検定、検査、研究業務、インターフェロン製剤については収去検査を担当している。品質管理体制に関しては、ワクチン国家検定の SOP や標準品の整備等を進め、GMP を中心とする品質管理体制と、国際協調の観点から国際的にも通用する品質管理法を導入するための対策に取り組んでいる。感染症対策やワクチン政策に対する社会的要求が一層高まる中で、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保と National Control Laboratory としての責任を果たすために、限られた人員と予算の中で、国民や社会の要望に応えるべく努力を続けている。

研究活動では、麻疹・風疹に関しては、全国的な検査診断ネットワーク体制の構築に関する研究、正確な実験室診断技術の開発研究を進めるとともに、ワクチン効果の維持にとって重要な知見となる麻疹ウイルスの抗原性決定基盤に関する研究や細胞性免疫に関する研究を進めている。また、麻疹に伴う致死性持続性中枢感染症である亜急性硬化性全脳炎に関する研究、新たなワクチン開発に関する研究、先端技術を用いた麻疹の病態理解に関する研究を行っている。犬ジステンパーウイルス (CDV) は、麻疹ウイルスの近縁ウイルスであり、近年、サルに致死性のアウトブレイクを起こすことが問題になっている。そのため、CDV のヒトに対する危険性について

の研究を実施している。風疹に関しては、風疹の病原診断に関する基幹技術の開発、流行株の変遷に関する研究、ワクチンの安全性や有効性の分子基盤を明らかにするための研究、細胞性免疫に関する研究を行っている。さらに風疹ウイルス増殖の詳細な分子機構の解析を行い、そのことを通じて風疹ウイルスの増殖を抑える治療法の開発を目指している。ムンプス（おたふく風邪）に関しては、神経病原性に関する研究、ワクチンの弱毒機構に関する研究を実施している。また、国内、海外の流行株の解析などを実施し、国際的にも貢献するとともに、ムンプスウイルスのさらなる流行実態の解明に努力している。インターフェロン・サイトカインに関しては、宿主側の新たな制御機構を研究するとともに、ウイルス側による阻害機構を明らかにするための研究を行い、感染症を包括的に理解し、また、新しい生命現象の解明を通じて広く人類に貢献することを目指している。急性呼吸器ウイルスに関しては、RS ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ならびに重症急性呼吸器症候群 (SARS) コロナウイルスをはじめとするヒトコロナウイルスの病態解明に関する研究を行い、その知見をもとにした抗ウイルス剤開発を目指している。

国際協力では、WHO 世界麻疹風疹実験室ネットワーク (Global Measles and Rubella Laboratory Network) の Global Specialized Laboratory (GSL)、ならびに WHO 西太平洋地域の Regional Reference Laboratory (RRL) として、麻疹ならびに風疹の診断や流行調査に資するための研究を遂行し、また、麻疹、風疹のみならずムンプスウイルスなどに関して周辺諸国 (中国ならびにモンゴル) への診断技術の研修、指導、診断精度管理試験等を実施している。また、JICA の依頼に応じてアジア、アフリカ、中国等からの研修生に麻疹や風疹の診断に関する実習や講義、研修等を実施している。

業績

調査・研究

調査・研究

I. 麻疹ウイルスに関する研究

1. 麻疹検査診断ネットワークの構築に関する研究

日本を含む WHO 西太平洋地域では 2012 年までの麻疹排除を目指している。麻疹排除状況が認定されるための要件には検査診断に基づく麻疹サーベイランス体制の確立がある。民間検査センターによる IgM 抗体検査と地方衛生研究所での RT-PCR 法による検査体制が整備されつつあるが、IgM 検査で偽陽性例がある頻度おこることが明らかになった。麻疹類似の発熱発疹性疾患である伝染性紅斑や突発性発疹患者血清の一部が麻疹 IgM 陽性になる事が判明し、これらが麻疹報告数を増加させている事が考えられた。麻疹が減少した現在では RT-PCR 法の併用や臨床経過、疫学情報等を考慮した診断が重要と考えられた。また、RT-PCR 法の実施数が増加したこともあり麻疹報告数の約 40%で麻疹ウイルスの遺伝子型解析がなされた。検出された遺伝子型は D4、D9、D8、G3 であり、ほとんどが海外からの輸入株かそれらからの関連株である可能性が考えられた。また 2006-2008 年の麻疹流行の主流であった D5 株は検出されず、D5 型麻疹ウイルスの伝播はほぼ遮断されたと考えられた。今後はより精度の高い診断ができる体制を検討していく。[駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、竹田誠、麻疹、風疹レファレンスセンター、地方衛生研究所]

2. 小児臓器移植児にたいするワクチン接種の安全性と有効性に関する研究

継続的に免疫抑制剤を服用するために免疫機能が低下している生体肝移植児は、感染症に対する抵抗性が低下しているためにワクチン接種による防御免疫能を獲得することが必要と考えられているが、現在までのところ、患者へのワクチンスケジュール、免疫応答に関しての研究報告は極めて少ない。本研究では、生体肝移植児に麻疹含有ワクチン接種した場合の麻疹特異的細胞性免疫能について IFN- γ ELISPOT、Real time PCR 法を用いた解析を進めている。予備実験として行った成人男子の末梢血リンパ球を用いた試験では、ELISPOT 法、Real time PCR 法ともにマイトジェン刺激による IFN- γ 陽性反応を検出ができた。今後、さらに予備実験を重ねて実験系の最適条件を決定し、ワクチン接種児検体の解析を行う予定

である。[染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠、宮田一平、宮入烈、福田誠：生育医療センター、斎藤昭彦：新潟大学医学部小児科]

3. 麻疹ウイルスワクチン株 AIK-C をベースとした組換え HIV ワクチンの開発に関する研究

麻疹ウイルスをベースとした組換えワクチンに関する研究は、インフルエンザ、SARS、マラリア、B 型肝炎、RSV など、様々な感染症について報告されている。本研究は、本邦で使用されているワクチン株、AIK-C をベースとした HIV 候補ワクチンの開発を目的とし、ホ乳類細胞内で効率よく発現できるようにコドンを変更した HIV および SIV の gag、env 遺伝子をそれぞれ単独、または組み合わせた組換え麻疹ベクターを作成し、そのワクチンとしての効果を評価してゆく予定である。現在のところ、HIV 遺伝子を組み込んだ組換え麻疹プラスミドが構築できており、リバースジェネティクスによるウイルスの回収を行っている。[染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠]

4. SSPE 患者由来 SI 株の組換えウイルス作製とそのエンベロープタンパク質の解析

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は、麻疹ウイルスの持続感染により生じる。SSPE 患者より分離された SI 株をもとに AcGFP を発現する組換えウイルスおよびそのエンベロープタンパク質 M、F、H 発プラスミドを作製し、麻疹野外分離株に由来する IC 株との比較を行った。M タンパク質発現プラスミドの細胞内分布の解析から、SI 株では、SSPE 患者分離株に特徴的な M タンパク質の機能不全を持つことが推測された。また、組換えウイルスによる感染細胞の解析と発現プラスミドの細胞融合解析から F タンパク質の細胞質内 tail の変異にくわえ、F タンパク質 300 番目のアミノ酸変異による細胞融合能の低下と H タンパク質のアミノ酸変異によるウイルス受容体利用能の変化が生じていることが明らかになった。

[關文緒、染谷健二、田原舞乃、中津祐一郎、駒瀬勝啓、竹田誠]

5. 麻疹ウイルスタンパク質の細胞内動態の解析

麻疹ウイルスは宿主細胞内に侵入した後、細胞質内でウイルスゲノム RNA および構造タンパク質の新規合成を行う。それらのウイルス粒子構成要素が細胞膜付近で集合することで、

子孫ウイルス粒子を形成すると考えられるが、その詳細な機序は明らかになっていない。麻疹ウイルスタンパク質の細胞内動態をより詳細に解析するために、リバーズジェネティクス法によりこれまでで作製した、蛍光タンパク質を融合させたLタンパク質またはMタンパク質、Hタンパク質を発現する組換え麻疹ウイルスを用いた。これらの組換えウイルスを細胞に感染させた後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察を行い、感染細胞内での各タンパク質の動的な変化を解析したところ、これらのタンパク質が特定のエンドソームと共に細胞内で移動している事が明らかとなった。[中津祐一郎、馬学旻、關文緒、鈴木忠樹*、駒瀬勝啓、竹田誠：*感染病理部]

6. 麻疹ウイルス単一血清型決定の分子基盤

本研究では、Hタンパク質の構造解析のデータをもとに、組換えウイルスを用いた詳細なウイルス学的解析ならびにタンパク質相互作用の生化学的解析を実施し、Hタンパク質上の6つのエピトープを同定するとともに、麻疹ウイルスの単一血清型の分子基盤を明らかにした。解析結果から、保存されているエピトープについての重要な知見は、(1) 受容体結合に直接関与する多くのアミノ酸自身が、ひとつの保存エピトープを構成していること、(2) また、別の保存エピトープは、Hタンパク質二量体同士が相互作用して四量体を形成する接触面、ならびに、Fタンパク質との相互作用に関係する領域の双方に位置すること、すなわち、ともに機能的構造的にアミノ酸変化を許容し難いということが明らかになった。ただし、ウイルスの増殖性の大幅な低下、ならびに受容体利用能の一部消失を伴うことにより、6つの全エピトープにアミノ酸変異を導入し、全エピトープの抗原性(モノクローナル抗体への反応性)を変化させることができた。しかし、このような(ウイルスの高度な弱毒化を伴う)自然界では起こり得ないと想定される大幅な改変によってもワクチン血清による中和の程度に変化はなかった。これらの結果から、Hタンパク質の抗原エピトープがアミノ酸変異を許容し難いことに加えて、ワクチンにより得られる抗体が、保存エピトープ3カ所を含む多くのエピトープに対して同時に、しかも強力に働いていると考えられ、今後も麻疹ウイルスの抗原性変化は生じ得ないであろうことを、科学的に立証した。[田原舞乃、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠]

7. カニクイザルから分離されたジステンパーウイルス (dV

株) のSLAM及びNectin4指向性の解析

イヌ、ヒト、サル、のSLAM発現Vero細胞及びイヌ、ヒト、サルのNectin4発現Vero細胞を用いて、dV株の各細胞でのウイルス増殖能および巨細胞形成能を解析した。SLAMのアミノ酸相同性は、ヒトとサルで97%、ヒトとイヌでは64%、サルとイヌでは67%であった。イヌ及びサルのSLAMにおいてdV株は共に効率よく増殖したが、ヒトのSLAMでは効率よく増殖しなかった。Nectin4のアミノ酸相同性は、ヒトとサルで99%、ヒトとイヌでは94%、サルとイヌでは94%であった。各動物種において顕著な差は認められなかった。dV株はサルのSLAMならびにサルNectin4を効率良く使い、サルの免疫系細胞に効率よく感染し増殖することができ、その後上皮系細胞にも効率よく感染したと考えられ、これら結果はサル感染実験の結果と一致した。興味深いことにdV株はヒトのSLAMを介した感染効率も低いことから、このままではヒトへの脅威とはならないと考えられた。[酒井宏治、關文緒、田原舞乃、中津祐一郎、大槻紀之、染谷健二、藤井薫、駒瀬勝啓、竹田誠、西條政幸*、森川茂*：*ウイルス第一部]

8. 野外分離イヌジステンパーウイルスの上皮細胞での増殖性に関する研究

我々はイヌジステンパーウイルス(CDV)が麻疹ウイルスと同様にnectin4を受容体として利用可能であるか検討するため、イヌ及びヒトnectin4発現Vero細胞(Vero/dNectin4、Vero/hNectin4細胞)を作製し、両細胞での野外分離CDV株の増殖および巨細胞の形成能を調べた。この結果通常のVero細胞ではCDVは巨細胞を形成しないが、Vero/dNectin4細胞では効率よく巨細胞を形成し、CDVにおいてもnectin4を受容体として利用できることが示された。しかし、ヒトnectin4を発現するヒト肺胞上皮細胞であるH358細胞ではCDVの増殖は強く抑制されていた。CDVをH358細胞で8継代することにより、H358細胞で効率よく増殖するよう馴化させることに成功した。H358細胞馴化CDVのH遺伝子の配列をPCRダイレクトシーケンシングで決定し親株との配列を比較したところ、H遺伝子の変異は認められず、馴化の仕組みが受容体の特異性の変化によるものでないことを確認した[大槻紀之、關文緒、酒井宏治、Watanyoo Pratakpiriya¹、伊藤由梨²、福原秀雄²、前仲勝実²、黒田誠³、山口良二¹、竹田誠¹：1:宮崎大学獣医学病理学研究室、2:北海道大学薬学研究院生体分子機能学、3:病原体ゲノム解析センター]。

II. 風疹ウイルスに関する研究

1. 風疹ウイルスワクチン株の温度感受性に関する研究

日本で承認されている風疹ワクチン株5株は、いずれも低温馴化によって樹立された温度感受性株（高温で増殖しない）である。これまでにT0-336およびKRT ワクチン株のプロテアーゼ領域内のアミノ酸置換が温度感受性に関与していることを示してきた。今回は松浦株の温度感受性獲得機構について検討した。その結果、松浦株においてはプロテアーゼの変異は単独では温度感受性に影響を与えず、T0-336 およびKRT 株とは異なった機構で温度感受性を獲得していることが判明した。また松浦ワクチン株においてはMT, Pro, RdRp および構造タンパクのアミノ酸配列を親株のそれに同時に置換すると39°Cで増殖したことより本ワクチン株の温度感受性獲得には複数のウイルスタンパクが関与していることが強く示唆された。[大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、阿保均、駒瀬勝啓、竹田誠、森嘉生]

2. 風疹ウイルス遺伝子検出RT-PCR法の改良

病原体検出マニュアル「風疹」に記載されているRT-PCR法において、プライマーA-D セットを用いた方法ではプライマーのミスマッチがあり、2011年に地方流行を引き起こした遺伝子型2B ウイルスを検出できない可能性があることを明らかにした。そこで、新たにNS領域を増幅するプライマーを設計し、遺伝子型1a, 1E および2B ウイルスの検出感度を検討した。その結果、NS領域増幅プライマーセットは、いずれの遺伝子型ウイルスに対しても、病原体検出マニュアル記載のプライマーA-D セットおよびE1P5-E1P8 より感度良く検出できることが明らかとなった。さらにプライマーNS 増幅部位に150塩基を挿入した陽性コントロールRNAを作製した。このコントロールRNAをプライマーセットNSで増幅すると予想されるサイズの増幅産物が認められ、容易に野生型ウイルス由来の増幅産物と判別可能であり、検査時の実験室コンタミネーションの危険性を低減できるものと期待できる [森嘉生、阿保均、後藤慶子、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、駒瀬勝啓]。

3. 風疹ウイルス遺伝子検出RT-LAMP法の検討

すべての遺伝子型の風疹ウイルス遺伝子の特異的に検出でき、臨床検査に使用可能なRT-LAMP法の確立を目指し、検討

をおこなった。昨年までに非構造蛋白質コード領域の3'末端側を増幅するRT-LAMP法を構築できたため、RT-nested PCRで風疹ウイルス陽性が確認されている臨床検体からの検出を試みた。しかし、8検体中1検体でしか検出ができず、RT-nested PCRより感度が悪いことが示唆された。また、新たに非構造蛋白質コード領域の5'末端側を増幅するRT-LAMP法を設計した。さらに、米国CDCへ出張し、RT-LAMP法で、すべての遺伝子型の風疹ウイルスが検出可能であることを明らかにした。すべての遺伝子型の風疹ウイルスは米国CDCより分与を受けた [岡本貴世子、阿保均、倉田貴子*、加瀬哲男*、大槻紀之、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、森嘉生：*大阪府立公衆衛生研究所]。

4. 小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究

生体肝移植児に対して推奨されるワクチンスケジュールおよび防御免疫能に関する研究データは殆どない。本研究ではこのような児に対して効果的で安全なワクチン接種を行うための基礎的データを収集することを目的とし、風疹に対する細胞性免疫機能の評価を移植前後の患者について評価できるようにELISPOT法の条件検討を行った。MRワクチン接種後のHLA-A24/A2の健常ヒト末梢血単核球(PBMC)を用いたT cell proliferation assayでは、不活化精製ウイルス濃度依存的にT cellの増殖が認められた。既報の知見も考え合わせ、ウイルス抗原の至適濃度を決定した。また、ワクチン接種前後のPBMCを用いたIFN- γ ELISPOTアッセイでは $1-2 \times 10^6$ cells/wellの条件で良好な結果が得られた。さらに検体数を増やして検討を行った上で、臨床検体PBMCを用いた検討を行う予定である。[岡本貴世子、竹田誠、斎藤昭彦*：*国立生体医療センター]

5. 風疹ウイルスのcapsid蛋白質とp150蛋白質の相互作用に関する解析

風疹ウイルスの構造蛋白質capsidと非構造蛋白質p150は感染細胞内で共局在するが、その生物学的意義は不明である。本研究ではcapsid蛋白質におけるp150との共局在に重要な責任部位の同定を試みた。N末端50アミノ酸を欠損させたcapsid変異体は、p150との共局在が失われた。さらにN末端領域のアラニン置換変異体を用いた検討では、アミノ酸9位、12位、16位および23位のメチオニン、ロイシン、ロイシン

およびロイシンが重要であることが明らかとなった。Capsid 蛋白質の構造予測から、N 末端領域は coiled-coil 構造を取り、特に共局在に重要なアミノ酸残基は coiled-coil 構造の疎水性面を形成することが示唆された。これらのことから capsid 蛋白質と p150 蛋白質の相互作用には、capsid 蛋白質の coiled-coil 構造が重要であることが示唆された。[坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠、森嘉生]

6. 風疹ウイルスのゲノム複製部位の検討

風疹ウイルスはプラス鎖 RNA をゲノムとして持ち、ゲノムから翻訳されて産生される非構造蛋白質によってゲノム複製が行われる。昨年度までに風疹ウイルスのメチルトランスフェラーゼ/プロテアーゼである p150 蛋白質およびゲノム複製中間体の二本鎖 RNA は形質膜で共局在することを明らかにし、形質膜が風疹ウイルスゲノム複製の場であることを示唆した。本年度は RNA dependent RNA polymerase である p90 蛋白質を大腸菌で発現させ、得られた精製 p90 を免疫して特異抗体を作製した。抗 P90 抗体を用いた間接蛍光抗体法では、p90 蛋白質は感染細胞の細胞質内に拡散して存在していたが、一部の p90 は、形質膜に局在する二本鎖 RNA の局在部位近傍に集合していることが明らかとなった。このことから風疹ウイルスのゲノム複製部位は形質膜上であることが強く示唆された。[森嘉生、後藤慶子、坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠]

III. ムンプスウイルスに関する研究

1. おたふくかぜ生ワクチン接種歴の有無とムンプス発症

おたふくかぜ生ワクチン接種歴があるにも関わらずムンプスに感染した疑いで 2010～2011 年の間に北海道深川市の病院に来院し、ムンプス疑い例として診断された患者の臨床検体(咽頭拭い液)より RNA を抽出し、RT-PCR によるムンプスウイルスの検出及び、野外株かワクチン株かの判別を行った。16 例の疑い症例中、ムンプス PCR 陽性例は 8 例であった。増幅した cDNA の配列を決定したところ、9 例とも遺伝子型 G の野外株であり、6 例は配列決定した範囲の配列が完全に一致し、3 例は数個の塩基が異なるものであった。そのため、ほぼ、単一のウイルスが地区内に流行しているものと判断した。ワクチン接種歴があるとのことであったが、遺伝子型から推定されるムンプスウイルスは特別なものではなく、2000 年より世界中で分離されるウイルスと同じ遺伝子型であった。患

者の年齢は 9～17 歳であることから、SVF の可能性が疑われた。[加藤篤、*岡嶋一樹：*深川市立病院小児科]

2. リバースジェネティクスによって作製したムンプスウイルスの病原性復帰と遺伝的多様性との関連性に関する研究

ムンプスウイルスの中枢神経病原性に関わる遺伝子特定することはムンプスウイルスの病原性発現機構を解明する上でも、また新規ワクチンの開発や既存のワクチンの品質管理においても重要である。我々は、リバースジェネティクス法を確立し、強毒株 Y213 から組換えウイルス rY213 を作成した。しかし、rY213 は高度に弱毒化しており原株の性状を反映していなかった。その原因は rY213 の遺伝的多様性の低下によるものと推定された。そこで r213 の遺伝的多様性を変異原(リバビリン)処理によって人為的に増加させたところ r213 の病原性が原株と同程度に回復した。リバビリンによる病原性復帰の原因を調べるために、この病原復帰ウイルスのより詳細なゲノム解析を行った。その結果、病原復帰ウイルスには全てのクローンに共通して P 遺伝子と L 遺伝子内に 1ヶ所ずつアミノ酸置換が存在することが判明した。そこで、これらの変異を 1 つずつ、あるいはその両方を rY213 に導入した組換えウイルスを作製したところ、いずれの組換えウイルスにおいても新生ラットに対する病原性が復帰した。これらの結果から、rY213 の病原性復帰にはゲノムの多様性ではなく、P 遺伝子と L 遺伝子内の変異が直接関与していることが証明された。[木所稔、齋加志津子*、加藤 篤、*千葉県衛生研究所]

3. 日本国内で流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析に関する研究

国内で流行するムンプスウイルスの経時的な分子疫学的解析は、国内での流行動態を深く理解するためにも、ワクチン対策上においても重要である。我々は 1993 年から 2011 年にかけて三重県内で分離されたムンプスウイルスについて分子疫学的解析を行い、流行株の経年変化について解析した。

1990 年代 (1993-1998 年) は B 型と J 型がほぼ拮抗する状態で流行の主流を占めていたことが明らかになった。しかし、1999 年になって突然 G 型と L 型に取って代われ、2000 年以降は G 型が流行の主流を占め、その傾向は現在まで継続していることが判明した。結局 L 型の流行は 1999 年の 1 年間で途絶えていた。1999 年以降流行している G 型は大きく 2 つの系

統に分かれ、年によって流行する系統が一方から他方へと入れ替わることが判明した。全く同じ配列を持ったウイルスが首都圏でも分離されていることから、2 系統の G 型の流行は全国的な傾向と考えられる。こうした G 型の流行は全世界的な傾向でもあるが、日本国内で流行している G 型ウイルスと欧米各国でアウトブレイクを引き起こしているウイルスとは系統学的に異なっており、国内流行株の由来は不明である。

[木所稔、庵原俊昭*、*国立病院機構三重病院]

4. ムンプスウイルス病原性の分子基盤：ワクチン株とその親株の比較

生ワクチンの品質管理のために、弱毒化の分子的要因を探ることは重要である。おたふくかぜワクチン(ミヤハラ)株と国立感染症研究所に保管してあった継代馴化途上の株(原株)の性状を比較したところ、原株はVero細胞で大きなプラックを形成し、増殖力が高い特徴があった。ゲノムの塩基配列から3カ所(ヌクレオカプシド(N)、膜融合(F)、ラージ(L)蛋白質遺伝子)にアミノ酸置換が同定された。クローン化したF遺伝子による融合像で原株が大きいとは言えず、Fのアミノ酸変異だけでは二つのウイルスの違いを説明できなかった。[加藤篤、永田志保、木所稔、*竹内薫、**永田典代、竹田誠：*筑波大学、**感染症管理部]

VI. インターフェロン、サイトカインに関する研究

1. I型インターフェロン産生制御に関わる翻訳後修飾機構

ムンプスウイルスを含む、マイナス鎖RNAをゲノムにもつウイルスの感染は、Toll様受容体ファミリーあるいは、RIG-I/MDA5などのRNAヘリカーゼモチーフを持つ分子によって、宿主細胞に認識され、I型インターフェロンを含む種々のサイトカイン産生を誘導する。このようなサイトカイン産生を制御する宿主転写因子及び情報伝達因子のタンパク質翻訳後修飾系について検討を行った。この結果、ユビキチン様修飾因子SUMOによる修飾がI型インターフェロン産生制御に関与することが明らかとなった。[久保田耐、加藤篤、竹田誠、久保田眞由美*、張賢聡**、尾里啓子**：*細菌第2部、**米国NIH]

V. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

1. 急性呼吸器ウイルス(パラインフルエンザ、センダイウイルス)の病原性発現機構の解析

膜貫通型セリンプロテアーゼTMPRSS2は、複数の呼吸器ウイルスを活性化することが報告されている。小児呼吸器感染症の重要な原因の一つであるヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV)の解析、加えてマウスパラインフルエンザウイルス(センダイウイルス:SeV)感染におけるTMPRSS2の影響を検討した。HPIV1⁴型及びSeVは、trypsin非存在下で、Vero細胞ではplaqueを形成せず、ウイルスの増殖も確認できなかった。これに対し、TMPRSS2発現Vero(Vero/TMPRSS2)細胞では明瞭なplaqueを形成し、上清中のウイルス感染価は経時的に上昇した。感染Vero/TMPRSS2細胞からはF蛋白の開裂産物であるF1が検出された。以上の結果から、HPIV1⁴型及びSeVもTMPRSS2によって活性化されることが明らかとなった。TMPRSS2の基質となるウイルス膜蛋白質の開裂部位におけるアミノ酸配列を比較したところ、P1⁴P3位の配列(QSR↓)が高度に保存されていることがわかった。そこで、遺伝子操作系を用いて、この部位に変異を導入したSeV変異株を作出した。また、TMPRSS2ノックアウトマウスを作製した。今後は、これらSeV変異株とTMPRSS2ノックアウトマウスを用いた解析により、呼吸器ウイルスの病原性発現におけるTMPRSS2の重要性を明らかにしていく予定である。[安部昌子、酒井宏治、白戸憲也、松山州徳、川瀬みゆき、田原舞乃、*加納和彦、*木村博一、*野田雅博、**水田克巳、***網康至、竹田誠：*感染症情報センター、**山形県衛生研究所、***動物管理室]

2. 風邪の病原体、ヒトコロナウイルス229Eの細胞内侵入機構について

本研究では、肺胞上皮細胞に特異的に発現している膜貫通型セリンプロテアーゼTMPRSS2が、ヒトコロナウイルス229E(HCoV229E)の細胞侵入に影響を与えるか否かについて検討を行った。TMPRSS2を恒常的に発現するHeLa細胞(HeLa/TMPRSS2)にHCoV229Eを感染させたところ、トリプシン処理をすることなく細胞融合を形成し、HeLa細胞に比べて高い力価を示した。さらに、エンドソームインヒビターのBafilomycinやシステインプロテアーゼインヒビター存在下においても、ウイルスはこの細胞に侵入できる事を明らかにした。従って、HCoV229EはTMPRSS2によって、ウイルスの多段階複製が増強される事、TMPRSS2を利用して細胞表面から細胞侵入を行える事が明らかとなった。[白戸憲也、川瀬みゆき、松山州徳]

3. 風邪の病原体、ヒトコロナウイルス NL63 の感染阻止について

肺に特異的に存在する膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) の発現細胞に、コロナウイルスは極めて効率よく感染する。VSV シュードタイプウイルスの表面にそれぞれのコロナウイルス (SARS、NL63) の S 蛋白をもたせたものを作成し、細胞侵入実験に用いた。SARS と NL63 のシュードタイプウイルスの TMPRSS2 発現細胞への感染価は非発現細胞と比較して、3倍から5倍高くなっていた。この結果は TMPRSS2 がウイルスを活性化し細胞侵入を促進させることを示唆している。また市販のプロテアーゼ阻害剤で処理した細胞へのウイルスの感染を調べ、TMPRSS2 の活性阻害剤の検索をおこなった。その結果、セリンプロテアーゼ阻害剤 (Camostat) は肺胞上皮由来の Calu-3 細胞により効率良くウイルスの細胞侵入を阻害できることを明らかにした。[松山州徳、川瀬みゆき、白戸憲也]

4. 日本国内に生息する日本ユビナゴウモリからのコウモリコロナウイルスの検出

SARS は発生当初、野生動物マーケットに存在していたハクビシンなどが感染源として疑われた。しかし近年の研究成果により、SARS-CoV はキクガシラコウモリが持つコウモリコロナウイルスを起源とすることが示唆された。現在、全世界でコウモリ由来コロナウイルスの検出が行われているが、日本国内での検出報告はなかった。そこで和歌山県田辺市において疫学調査を行い、ニホンユビナゴウモリ (*Miniopterus fuliginosus*) 由来の糞便サンプルを採取し、15 プールに分けて RT-PCR 法によってコウモリコロナウイルスの検出を行った。RNA-dependent-RNA-polymerase 領域のプライマーを用いた結果では 73% (11/15)、スパイク蛋白質領域のプライマーを用いた結果では 40% (6/15) のプールで陽性であった。得られた PCR 産物の塩基配列を解読し、系統解析を行ったところ、SARS とは異なるアルファ (グループ 1) コロナウイルスに属することが明らかとなり、香港や福建省由来のウイルスと近縁であることが明らかとなった。今後はウイルス分離を試み、ヒト細胞への感受性等を検討する予定である。[白戸憲也]

サーベイランス業務

1. 平成 23 年度感染症流行予測調査における風疹感受性調査のため、標準血清 (HI 抗体陽性血清並びに陰性血清) を用意

し、感染症情報センターを通じて配布した。また、平成 21 年度に得られた成績をまとめ報告した。[大槻紀之、感染症情報センター、森 嘉生]

品質管理に関する業務

1. 風しんワクチン中間段階 2 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 3 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 5 ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 1 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 70 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 15 ロットの検定を行った [染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、駒瀬勝啓、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生、久保田耐、木所稔、加藤篤、白戸憲也、荻野利夫、竹田誠]
2. 人免疫グロブリン製剤 190 ロットの検定 (麻疹抗体測定試験) を行った。 [荻野利夫、松山州徳、關文緒、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠]
3. PHA 用標準抗麻しん血清 (非修飾用) を 1 ヲ所、PHA 用標準抗麻しん血清 (修飾用) を 1 ヲ所に配布した。 [關文緒、駒瀬勝啓]
4. インターフェロン製剤 13 ロット (α -2b_3 ロット、peg α -2b_3 ロット、 α Lys_3 ロット、rec β -1b_1 ロット、天然型 β _3 ロット) の収去検査を行った。 [安部昌子、松山州徳]

レファレンス業務

1. 5 件の麻疹の行政検査を実施した。 [染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、駒瀬勝啓]
2. 10 ヲ所の地方衛生研究所に Vero/hSLAM 細胞を配布した。 [關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]
3. 10 ヲ所の麻疹、風疹レファレンスセンターに麻疹 IgM ELISA kit を配布し、習熟度試験を実施した。 [染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、駒瀬勝啓]
4. 風疹の行政検査 2 件および依頼検査 3 件を実施した。 [大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生]
5. 2 件のムンプスの依頼検査を実施した。 [加藤篤、木所稔]

国際協力業務

1. Consultation on measles elimination and hepatitis B control (2012 年 4 月: フィリピン、マニラ市) に参加し、西太平洋地域各国の麻疹、風疹、B 型肝炎の発生状況、対策の進捗、今後の行動計画について協議した。 [竹田誠]

2. 20th Meeting of the technical advisory group (TAG) on immunization and vaccine preventable diseases (VPD) in the western pacific region (WPR) (2011年8月: フィリピン、マニラ市) に参加し、西太平洋地域各国の麻疹、風疹、ポリオ、B型肝炎等のワクチン予防可能疾患の発生状況、対策の進捗、今後の行動計画について協議した。[竹田誠]
3. 3rd Meeting on Vaccine preventable diseases laboratory networks in the Western Pacific Region (2011年9月: フィリピン、マニラ市) に参加し、日本の麻疹、風疹の排除状況の進捗について報告し、検査診断法について協議した。[駒瀬勝啓、竹田誠]
4. 9th Global measles and Rubella Laboratory network meeting (2011年9月: スイス、ジュネーブ市) に参加し、日本の麻疹ウイルス、風疹ウイルスの分子疫学についての発表を行うとともに、開発途上国における診断法、検体輸送法、精度管理等に関して議論した。[駒瀬勝啓、森嘉生、竹田誠]
5. Mumps nomenclature meeting (2011年9月: スイス、ジュネーブ市) に参加し、世界各国のムンプスウイルスの流行状況に関して議論し、加えて命名法について検討した [駒瀬勝啓、竹田誠]
6. The 5th Korea-Japan-China forum for communicable disease control and prevention (2011年11月: 韓国、五松市) に参加し、災害時感染症対策、野生型ポリオ対策について会議を行った。また、韓国 NIH の Kisson Kim 博士と会談し、今後の共同研究について討議した [竹田誠]
7. JICA プロジェクト「安全な医薬品を届けるプロジェクト」による National Quality control laboratory of drug and food (インドネシア共和国ジャカルタ) での研修に参加し、ワクチン検定試験に関する講義並びに実習指導を行った [大槻紀之、加藤篤]。
8. アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化を目的に、中国 CDC インフルエンザセンター、麻疹 National Laboratory を訪れ、Yuelong Shu センター長、Xu Wenbo 博士と会議を行い、お互いの研究状況について意見交換を行った。(平成 24 年 3 月: 中国、北京市) [松山州徳、竹田誠]
9. WHO の短期派遣員 (STC) として、モンゴル国健康省国立感染症センター (NCCD) ウイルス研究部門の機能強化のためにムンプスウイルス実験室診断の技術指導を行った。モンゴル国、ウランバートル、国立感染症センター (NCCD)、2011 年 7

月 24 日～8 月 6 日 [木所 稔]

研修業務

1. 「平成 23 年度短期研修 新興再興感染症技術研修」コースにおいて、「海外の麻疹排除に向けた動き」について講義を行った。[竹田誠] 2011 年 10 月
2. 「平成 23 年度感染症危機管理研修会」において、麻疹ウイルス総論の講義を行った。[竹田誠] 2011 年 3 月
3. 「平成 23 年度臨床・衛生検査技師研修会 (長野)」において、「麻疹についての最前線」についての講義を行った。[竹田誠] 2011 年 10 月
4. 「平成 23 年度医師卒後研修」において、「麻疹、風疹等について」の講義を行った。[竹田誠] 2011 年 10 月
5. JICA 「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジア、アフリカ、中東等の研修生 8 名に麻疹抗体測定法、PCR 法の実習を行った。[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、駒瀬勝啓] 2012 年 1 月-2 月
6. JICA 中国 ワクチン予防可能感染症サーベイランスおよびコントロールプロジェクトにおいて中国人研修生 1 名を 3 ヶ月間研修した。[田原舞乃、中津祐一郎、染谷健二、關文緒、酒井宏治、藤井薫、駒瀬勝啓] 2011 年 7 月-9 月
7. JICA 中国 ワクチン予防可能感染症サーベイランスおよびコントロールプロジェクト、カウンターパート研修会において日本の麻疹対策、並びに麻疹、風疹ワクチンの講義を行った [駒瀬勝啓]
8. 平成 23 年度希少感染症診断技術研修会において麻疹診断法の講義を行った。[駒瀬勝啓]
9. JICA 集団研修「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジアおよびアフリカ諸国の研修生 8 名に風疹検出 RT-PCR 法および RT-LAMP 法の実習を行った。[大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生]
10. 平成 23 年度希少感染症診断技術研修会において風疹診断法の講義を行った。[森嘉生]
11. JICA インドネシア研修 「安全な医薬品を届けるプロジェクト」の一環として、麻疹・風疹・おたふくかぜ混合ワクチンの品質管理技法実習を行った。国立医薬品食品検査所 (National Quality Control Laboratory of Drug and Food: NQCL-DF)、ジャカルタ、インドネシア 10 月 24～28 日、2011

[大槻紀之、加藤 篤]

発表業績一覧

I 誌上発表

欧文発表

1. Takeda M, Tahara M, Nagata N, Seki F. (2011) Wild-type measles virus intrinsically dual-tropic. *Front Microbiol.* 2: 279
2. Seki F, Yamada K, Nakatsu Y, Okamura K, Yanagi Y, Nakayama T, Komase K, Takeda M. The SI Strain of Measles Virus Derived From an SSPE Patient Possesses Typical Genome Alterations and Unique Amino Acid Changes that Modulate Receptor Specificity and Reduce Membrane Fusion Activity. *J Virol.* 2011 85(22):11871-82.
3. Mori Y, Matsuura Y. Structure of hepatitis E viral particle. *Virus Res* 161(1):59-64. 2011.
4. Otsuki N, Abo H, Kubota T, Mori Y, Umino Y, Okamoto K, Takeda M, Komase K. Elucidation of the full genetic information of Japanese rubella vaccines and the genetic changes associated with in vitro and in vivo vaccine virus phenotypes. *Vaccine.* 29; 1863-1873 (2011).
5. Kidokoro M, Tuul R., Komase K., Nymadawa P. Characterization of mumps viruses circulating in Mongolia: identification of a novel cluster of genotype H. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 1917-1925.
6. Kubota T, Matsuoka M, Xu S, Otsuki N, Takeda M, Kato A, and Ozato K. PIASy inhibits virus-induced and interferon-stimulated transcription through distinct mechanisms. *J Biol Chem.* 286: 8165-75 (2011)
7. Shirato K, Matsuyama S, Ujike M, and Taguchi F (2011). Role of proteases in the release of porcine epidemic diarrhea virus from infected cells. *J Virol.* 85:7872-7880
8. Shirato K, Maejima M, Matsuyama S, Ujike M, Miyazaki A, Takeyama N, Ikeda H, and Taguchi.F. (2011). Mutation in the cytoplasmic retrieval signal of porcine epidemic diarrhea virus spike (S) protein is responsible for enhanced fusion activity. *Virus Res.* 161(2):188-193.
9. Shirato K, Maeda K, Tsuda S, Suzuki K, Watanabe S, Shimoda H, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Kyuwa S, Endoh D, Matsuyama S, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa Y, Akashi H, Mizutani T. (2012). Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan. *Virus Genes.* 44(1):40-44
10. Shirato K, Ujike M, Kawase M, and Matsuyama S. (2012). Increased replication of respiratory syncytial virus in the presence of cytokeratin 8 and 18. *J Med Virol.* 84(2):365-370
11. Bankamp B, Takeda M, Zhang Y, Xu W, Rota PA. (2011) Genetic characterization of measles vaccine strains. *J Infect Dis.* 204. S533-48.
12. Tanaka T, Yokoi H, Kobayashi K, Iwanade H, Noguchi Y, Mitsui Y, Okamoto A, Saitoh M, Noda M, Takeda M, Okabe N, Kimura H. (2011) First detection of measles_virus_genotype G3 in a Japanese woman: an imported case. *Jpn J Infect Dis.* 64. 262-3.
13. Nakamura M, Taira K, Tsukagoshi H, Itokazu K, Nidaira M, Okano S, Kudaka J, Noda M, Takeda M, Kimura H. Detection of various respiratory viruses in patients with influenza-like illness before and after emergence of the 2009 Pandemic H1N1 influenza virus in Okinawa. *Jpn J Infect Dis.* 64(1):87-89, 2011.
14. Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibanez S, Shulga S, Muller CP, Hübschen JM, Siqueira M, Beirnes J, Ahmed H, Triki H, Al-Busaidy S, Dosseh A, Byabamazima C, Smit S, Akoua-Koffi C, Bwogi J, Bukenya H, Wairagkar N, Ramamurty N, Incomserb P, Pattamadilok S, Jee Y, Lim W, Xu W, Komase K, Takeda M, Tran T, Castillo-Solorzano C, Chenoweth P, Brown D, Mulders MN, Bellini WJ, Featherstone D. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. *J Infect Dis.* 2011 Jul; 204. Suppl 1: S514-23.
15. Mitsuki YY, Terahara K, Shibusawa K, Yamamoto T, Tsuchiya T, Mizukoshi F, Ishige M, Okada S, Kobayashi K, Morikawa Y, Nakayama T, Takeda M, Yanagi Y, Tsunetsugu-Yokota Y. (2012) HIV-1 Infection Ex Vivo Accelerates Measles Virus Infection by Upregulating Signaling Lymphocytic Activation Molecule (SLAM) in

- CD4+ T Cells. *J Virol.* 86. 7227-34.
16. Tran DN, Vu MP, Ha MT, Giang TPL, Komase K, Mizuguchi M, Ushijima H. Viral molecular characterization of the first congenital Rubella syndrome case in Vietnam. *Clin Lab.* 2011;57(5-6): 397-401.
 17. Abernathy ES, Hübschen JM, Muller CP, Jin L, Brown D, Komase K, Mori Y, Xu W, Zhu Z, Siqueira MM, Shulga S, Tikhonova N, Pattamadilok S, Incomserb P, Smit SB, Akoua-Koffi C, Bwogi J, Lim WW, Woo GK, Triki H, Jee Y, Mulders MN, de Filippis AM, Ahmed H, Ramamurty N, Featherstone D, Icenogle JP. Status of global virologic surveillance for rubella viruses. *J Infect Dis.* 2011 Jul;204 Suppl 1:S524-32.
 18. Featherstone DA, Rota PA, Icenogle J, Mulders MN, Jee Y, Ahmed H, de Filippis AM, Ramamurty N, Gavrilin E, Byabamazima C, Dosseh A, Xu W, Komase K, Tashiro M, Brown D, Bellini WJ, Strebel P. Expansion of the global measles and rubella laboratory network 2005-09. *J Infect Dis.* 2011 Jul;204 Suppl 1:S491-8.
 19. Phengxay M, Hayakawa Y, Phan TG., Tanaka-Taya K, Ueno-Yamamoto K., Vongphrachanh P, Komase K, Ushijima H. Seroprevalence of rubella and measles virus antibody in Lao PDR. *Clin Lab.* 2011; 57(3-4):237-244.
 20. Ito C, Ohgimoto S, Kato S, Sharma LB, Ayata M, Komase K, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H. Remarkable similarity in genome nucleotide sequences between the Schwarz FF-8 and AIK-C measles virus vaccine strains and apparent nucleotide differences in the phosphoprotein gene. *Microbiol Immunol.* 2011 Jul;55(7):518-24.
 21. Xin JY, Ihara T, Komase K, Nakayama T. Amino Acid Substitutions in Matrix, Fusion and Hemagglutinin Proteins of Wild Measles Virus for Adaptation to Vero Cells. *Intervirology.* 54; 217-228 (2011)
 22. Sawada A, Komase K, Nakayama T. AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats. *Vaccine.* 29; 1481-1490 (2011)
 23. Katoh H, Mori Y, Kambara H, Abe T, Fukuhara T, Morita E, Moriishi K, Kamitani W, Matsuura Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through an interaction with viral proteins and RNA. *J Virol.* 85(21):10976-10988. 2011.
 24. Oikawa N., Okumura A., Oyama S., Baba H. Shimizu T., Kato A. A 15-month old boy with reduced consciousness and convulsion. 53:276-279 (2012)
 25. Hikichi M., Kidokoro M., T. Haraguchi, H. Iba, H. Shida, H. Tahara, T. Nakamura, MicroRNA regulation of glycoprotein B5R in oncolytic vaccinia virus reduces viral pathogenicity without impairing its antitumor efficacy. *Molecular Therapy* 2011, 19, 1107-1115.
 26. Kashiwazaki H, Nomura R, Matsuyama S, Taguchi F, Watanabe R. Spongiform degeneration induced by neuropathogenic murine coronavirus infection. *Pathol Int.* 2011 Apr;61(4):184-91
 27. Nomura R, Kashiwazaki H, Kakizaki M, Matsuyama S, Taguchi F, Watanabe R. Receptor-independent infection by mutant viruses newly isolated from the neuropathogenic mouse hepatitis virus srr7 detected through a combination of spinoculation and ultraviolet radiation. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(6):499-505.
2. 和文発表
 1. 竹田誠, 駒瀬勝啓, 森嘉生 世界麻疹排除計画の現状と世界麻疹風疹実験室ネットワークの役割 病原微生物検出情報 32, 33-34 (2011)
 2. 竹田誠, 駒瀬勝啓, 社会情勢の中で変わりゆく麻疹という感染症、*BIO Clinica*, 26, 1198-1202 (2011)
 3. 駒瀬勝啓, 竹田誠 麻しん排除を目指した麻しん検査診断体制の問題点、病原微生物検出情報 32(2); 41-42 (2011)
 4. 駒瀬勝啓, 竹田誠 ヨーロッパの麻疹の状況と今後の日本の課題、病原微生物検出情報 33(2); 29-30 (2012)
 5. 駒瀬勝啓 麻疹排除の進捗と麻疹輸入例の増加 -麻疹排除に向けた今後の課題- 小児科 金原出版 53 (1):105-112 (2012)

6. 駒瀬勝啓 麻疹、風疹、ムンプス、臨床と微生物 近代出版 38 (6) 655-660 (2011)
7. 駒瀬勝啓 麻疹検査診断法とその問題点、小児科 金原出版 52 (9):1273-1280 (2011)
8. 田原舞乃、竹田誠、(2011) 野生型麻疹ウイルスの二つのレセプター、ウイルス、61、249-256
9. 森嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹ウイルスの遺伝子解析、病原微生物検出情報、32、260-262 (2011)
10. 森嘉生、大槻紀之、坂田真史、岡本貴世子。「トガウイルスのウイルス学」ウイルス、211-220, 2011
11. 加藤 篤 ウイルス感染症の検査・診断 スタンダード羊土社 ムンプスウイルス 田代真人、牛島廣治 編集 pp71-75 羊土社 2011年7月15日発行
12. 加藤 篤 第十六改正日本薬局方解説書 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン 廣川書店 G:48-50 2011年6月26日発行
13. 加藤 篤 シンプル微生物学 改訂第5版 コロナウイルス 東 匡伸、小熊恵二 編集 pp320-323 南江堂 2011年4月10日発行
14. Matsuyama S. [Protease-dependent cell entry mechanism of coronaviruses]. Uirusu. 2011 Jun;61(1):109-16. Review.
15. 藤本嗣人、竹田誠、中村雅子、榎本美貴、岡部信彦、(2011) RS ウイルスの検査診断、RS ウイルス感染症対策 up to data、小児科、52、1463-1469。
16. 倉田貴子、井澤恭子、西村公志、加瀬哲男、高橋和郎、大平文人、松井陽子、梯和代、熊井優子、久保英幸、改田厚、後藤薫、長谷篤、内野清子、三好龍也、田中智之、森嘉生、大槻紀之、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、大阪府内における2011年の風疹患者発生状況、病原微生物検出情報、32、255-257 (2011)
17. 多屋馨子、佐藤弘、新井智、北本理恵、岡部信彦、森嘉生、竹田誠、2010年度感染症流行予測調査事業風疹感受性調査担当 2010年度風疹血清疫学調査ならびに予防接種率調査-2010年度感染症流行予測調査中間報告(2010年8月現在速報) 病原微生物検出情報、32(9):14-17, (2011)

II. 学会発表

国際学会

1. Seki F, Nakatsu Y, Someya K, Tahara M, Komase K, Takeda M. The SI Strain of Measles Virus Derived from an SSPE Patient Exhibits Altered Receptor Specificity and Reduced Membrane Fusion Activity. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
2. Seki F, Yamada K, Nakatsu Y, Okamura K, Yanagi Y, Komase K, and Takeda M. (2011 July 15. Mayo Clinic, Rochester, MN) Analyses of recombinant SSPE-derived SI strain generated from cloned cDNAs using an efficient reverse genetics system. 2011 Measles Virus Mini-Symposium.
3. Sakai K, Nagata N, Ami Y, Komase K, Takeda M, Saijo M, and Morikawa S. Virulence of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. MEASLES VIRUS MINI-SYMPOSIUM, Rochester, MN, USA, July 15, 2011.
4. Sakai K, Nagata N, Ami Y, Komase K, Takeda M, Saijo M, and Morikawa S. Virological and pathological analyses of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. American Society for Virology 30th Annual Meeting, Minnesota, MN, USA, July 16-20, 2011.
5. Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komase K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, and Morikawa S. Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in Japan. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
6. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda M. Intracellular trafficking of the measles virus L protein occurs independently of the viral M protein and is related to microtubule network and recycling endosome. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
7. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Komase K, Takeda

- M. The ribonucleoprotein complex of measles virus is transported via microtubule network and recycling endosome system without the support of the matrix protein. Atlanta, GA, USA, December 2, University of Georgia, 5th Atlanta Area Paramyxer
8. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA and Takeda M. Antigenic Determinants of Measles Virus Hemagglutinin associated with single serotype. Measles virus mini-symposium, Rochester, MN, USA, July 15, 2011.
 9. Tahara M, Komase K, Yanagi Y, Maenaka K, Rota, PA, Takeda M. Conserved and variable antigenic sites on the measles virus hemagglutinin protein. American society for virology 30th annual meeting, Minnesota, MN, USA, July 16-20, 2011.
 10. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA and Takeda M. Identification of conserved neutralizing epitopes of the measles virus hemagglutinin protein located in proximity and distal to the receptor-binding site. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
 11. Tahara M, Ma XM, He JL, Ito Y, Fukuhara H, Brindley MA, Sakai K, Yanagi Y, Komase K, Plemper RK, Rota PA, Maenaka K, Takeda M. Measles virus escapes from neutralization at the cost of SLAM-binding activity. Atlanta, GA, USA, December 2, University of Georgia, 5th Atlanta Area Paramyxer
 12. Mori Y, Okamoto K, Sakata M, Otsuki N, Abo H, Takeda M. The plasma membrane is the genome replication site for rubella virus. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 11-16 Sep. 2011.
 13. Otsuki N, Abo H, Kubota T, Mori Y, Okamoto K, Komase K, Takeda M. Reduced thermal stability of the P150 protease domain by N1159S mutation makes the T0-336 rubella vaccine strain temperature-sensitive. The American Society for Virology 30th Annual Meeting, Minneapolis, Mnesota, USA. 16-20 July 2011
 14. Otsuki N, Sakata M, Okamoto K, Fujii K, Abo H, Kanou K, Komase K, Takeda M, Mori Y. Molecular Mechanisms of the temperature-sensitive phenotype of live attenuated Japanese rubella vaccines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 11-16 Sep. 2011.
 15. Sakata M, Okamoto K, Otsuki N, Abo H, Takeda M, Mori Y. The short N-terminal region of the rubella virus capsid protein is critical to co-localize with the nonstructural p150 protein. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 11-16 Sep. 2011.
 16. Kato A, Nagata S, Maedera T, Takeda M. Molecular basis on mumps virus pathogenicity: Comparison of live attenuated vaccine and its parent (Miyahara strain) XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan 11-16 September 2011
 17. Kubota T, Otsuki N, Takeda M, Kato A, Chag TH, Matsuoka M. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) C-terminal region of IKK ϵ is required for host antiviral response. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
 18. Shirato K, Matsuyama S, Ujike M, and Taguchi F. Role of proteases in porcine epidemic diarrhea virus infection in cultured cells. (2011). The XIIth Nidovirus International Symposium, Acme, Michigan, June 4-9.
 19. Abe M, Okadera K, Ito N, Masatani T, Nakagawa K, Yamaoka S, Sugita S, Sugiyama M. Full-genome analyses suggest that group A rotaviruses undergo frequent reassortment of several gene segments in asymptomatic cattle. XV International Congress of Virology, Sappro, Japan, 11-16 September 2011
 20. Mitsuki Y, Shibusawa K, Terahara K, Kobayashi K, Morikawa Y, Nakayama T, Takeda M, Yanagi Y, Yokota YT. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (slam) expression. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

21. Ayata M, Ohgimoto S, Kuwamura M, Tanaka M, Takauchi K, Takeda M, Ogura H. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Determinants of neurovirulence of the Osaka-1 strain of measles virus derived from a case of subacute sclerosing panencephalitis. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
 22. Ose T, Sako M, Kajikawa M, Hashiguchi T, Ito Y, Fukuhara H, Takeda M, Yanagi Y, Maenaka K. (2011 September 11-16. Sapporo, Japan) Protein preparation and preliminary X-ray crystallographic study of hemagglutinin from canine distemper virus. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.
 23. Minagawa H, Yamashita T, Yasui Y, Hata M, Kobayashi S, Adachi H, Mizutani E, Ito M, Fujiwara N, Fujiura A, Komase K. Collection/preservation condition of samples for measles virus detection to improve laboratory diagnosis for case-based measles surveillance. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
 24. Ohkura T, Kikuchi Y, Kono N, Itamura S, Komase K, Momose F, Morikawa Y. Epitope mapping of neutralizing antibody in avian Influenza A H5N1 virus hemagglutinin and construction of its single chain variable fragment. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
 25. Sawada A, Komase K, Nakayama T. AIK-C Measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
 26. Mizutani T, Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Mami Oba M, Ogata M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M, An isolated virus homologous to porcine sapelovirus from wild boar. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. Sept 11-16, 2011.
 27. Katoh H, Mori Y, Kambara H, Kamitani W, Matsuura Y. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2 participates in the replication of Japanese encephalitis virus through the interaction with viral proteins and RNA. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 11-16 Sep. 2011.
 28. Kambara H, Tani H, Mori Y, Abe T, Katoh H, Fukuhara T, Taguwa S, Moriishi K, Matsuura Y. Involvement of cyclophilin B in the replication of Japanese encephalitis virus. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 11-16 Sep. 2011.
2. 国内学会
 1. 竹田誠、駒瀬勝啓、田原舞乃、麻疹対策-病原体検索の重要性-国立感染症研究所の立場から、ウイルス学的分析、衛生微生物技術協議会 第32回研究会、2011年6月29-30日、東京
 2. 駒瀬勝啓、山本久美、牛島廣治 ラオス、ビエンチャン市における妊娠可能年齢女子の風疹抗体保有状況、第15回日本ワクチン学会学術集会 東京、2011年12月
 3. 關文緒、中津祐一郎、染谷健二、田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠 SSPE患者由来SI株の組換えウイルス作製とそのエンベロープタンパク質の解析：第16回日本神経感染症学会学術集会、東京、2011年11月
 4. 酒井宏治、永田典代、水谷哲也、網康至、吉河(岩田)奈織子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、竹田誠、森川茂：カニクイザルから分離した新しいサルアデノウイルスの性状解析、第152回日本獣医学学会学術集会、大阪、2011年9月
 5. 酒井宏治、關文緒、田原舞乃、大槻紀之、山口良二、伊藤由梨、福原秀雄、前仲勝実、駒瀬勝啓、西條政幸、森川茂、竹田誠、カニクイザルで致死感染症を起こしたイヌジステンパー (CDV) のレセプター指向性の解析：CDVはヒトへの脅威となり得るのか？First Negative Strand Virus-Japan Symposium、長崎、2012年1月
 6. 田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠 麻疹ウイルスの単一血清型の分子機構ならびにワクチン効果減弱の可能性について、第15回日本ワクチン学会、東京 2011年12月

7. 田原舞乃、駒瀨勝啓、柳雄介、前仲勝実、Paul A. Rota、竹田誠、麻疹ウイルスの単一血清型を説明する H タンパク質上のエピトープについて、First Negative Strand Virus-Japan Symposium、長崎、2012 年 1 月
8. 大槻紀之、坂田真史、阿保均、駒瀨勝啓、竹田誠、森嘉生、風疹松浦ワクチン株の温度感受性には複数のウイルスタンパクが関与している、第 15 回日本ワクチン学会、東京、2011 年 12 月
9. 大槻紀之、關文緒、酒井宏治、Watanyoo Pratakpiriya、伊藤由梨、福原秀雄、前仲勝実、黒田誠、山口良二、竹田誠、野外分離イヌジステンパーウイルスはイヌおよびヒト nectin4 を受容体として利用できるが、麻疹ウイルスと異なりヒト上皮細胞では増殖できない、First Negative Strand Virus-Japan Symposium、長崎、2012 年 1 月
10. 坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、後藤慶子、竹田誠、森嘉生、風疹ウイルスの非構造タンパク質(p150)と共局在する構造タンパク質(capsid)の責任領域の同定 第 18 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会、東京、2011 年 11 月
11. 加藤 篤、永田志保、前寺知弥、竹田 誠、おたふく、かぜ生ワクチン(ミヤハラ株)とその親株の比較第15回日本ワクチン学会学術集会 東京 2011 年 12 月、東京
12. 木所 稔、齋加志津子、加藤 篤、リバースジェネティクスによって作製したムンプスウイルスの病原性復帰と遺伝的多様性との関連性に関する研究、第 15 回日本ワクチン学会、東京、2011 年 12 月
13. 安部昌子、加藤篤、酒井宏治、網康至、加納和彦、水田克巳、河岡義裕、白戸憲也、福原秀雄、前仲勝実、松山州徳、竹田誠 パラインフルエンザウイルス及びインフルエンザウイルス感染における膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPRSS2 の生体内での役割解明。第 1 回 First Negative Strand Virus-Japan Symposium。長崎 2012 年 1 月
14. 橋口隆生、酒匂幸、尾瀬農之、上敷領淳、伊藤由梨、福原秀雄、梶川瑞徳、竹田誠、柳雄介、前仲勝実、モルビリウイルスの細胞侵入機構、First Negative Strand Virus-Japan Symposium。長崎 2012 年 1 月
15. 伊藤由梨、福原秀雄、酒匂幸、尾瀬農之、橋口隆生、梶川瑞徳、竹田誠、柳雄介、前仲勝実、犬ジステンパーウイルスワクチンの有効性の分子基盤、First Negative Strand Virus-Japan Symposium。長崎 2012 年 1 月
16. 加瀬哲男、倉田貴子、高橋和郎、田中智之、駒瀨勝啓、竹田誠、平成 22 年度に地研近畿ブロック内で行われたウイルス学および血清学的麻疹検査の結果について、第 15 回日本ワクチン学会学術集会 東京、2011 年 12 月
17. 倉田貴子、井澤恭子、西村公志、加瀬哲男、高橋和郎、大平文人、松井陽子、梯和代、久保英幸、改田厚、後藤薫、長谷篤、内野清子、三好龍也、田中智之、駒瀨勝啓、森嘉生、竹田誠、大阪府内における 2011 年の風しん発生状況、第 15 回日本ワクチン学会学術集会 東京、2011 年 12 月
18. 倉田貴子、加瀬哲男、高橋和郎、田中智之、駒瀨勝啓、森嘉生、竹田誠、2011 年大阪府内における風しん発生状況、第 15 回日本ワクチン学会、東京、2011 年 12 月
19. Pratakpiriya W, Seki F, Sakai K, Otsuki N, Takeda M, Katamoto H, Hirai T, Techangamsuwan S, Huyen LT, Yamaguchi R. Nectin-4 is the newly demonstrated cellular receptor for canine distemper virus. 第 153 回日本獣医病理学会、2012 年 3 月 27-29 日、大宮
20. Tran Nguyen、駒瀨勝啓、早川智、牛島廣治、Phylogenetic analysis of rubella viruses found in Vietnam in 2009-2010 第 52 回日本臨床ウイルス学会、津、2011 年 6 月
21. 小川知子、堀田千恵美、小倉惇、福嶋得忍、平野憲朗、小山早苗、駒瀨勝啓、中山哲夫、和山行正、MR ワクチン接種後、約 4 ヶ月を経て麻疹ワクチン株が検出された症例について、第 15 回日本ワクチン学会学術集会 東京、2011 年 12 月
22. 岡本宗裕、小野文子、藤本浩二、高野淳一郎、濱野正敬、森川茂、永田典代、水谷哲也、酒井宏治、堀井俊宏、中屋隆明、中村昇太、宮沢孝幸、松井淳：ニホンザル血小板減少症の原因ウイルスの同定、第 152 回日本獣医学会学術集会、大阪、2011 年 9 月

III. その他

1. 竹田誠(監修)(2011)知ってほしい麻しん、風しん Q&A、財団法人日本予防医学協会

2. 竹田誠 (原案監修) (学術協力: 中津祐一郎、森嘉生、松山州徳) (2012) DVD 目で見る微生物学 vol. 6 ウイルス感染症、医学教育シリーズ、医学映像教育センター