

1. ウイルス第一部

部長 西條 政幸

概要

2019 年度には以下の人事異動があった。高松由基氏が 2020 年 1 月 1 日付けで主任研究官として採用された。また、主任研究官原田志津子氏が定年により退職した。

ウイルス第一部では出血熱ウイルス、新興ウイルス感染症、ポックスウイルス、アルボウイルス(日本脳炎ウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルス等)、神経ウイルス(狂犬病ウイルス、JC ウイルス等)、ヘルペスウイルス(単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス等)、リケッチア(つづが虫病、日本紅斑熱等)、クラミジア(性器クラミジア、オウム病クラミジア等)、Q 熱の基礎研究、血清及び分子疫学、感染症発症機序の解析と診断、治療、予防方法の開発に関する研究が行われた。それぞれの研究成果は学術雑誌において学術論文として発表され、また、国内外の学会等においても学術発表された。

2019 年 9 月に国立感染症研究所として高度封じ込め施設(BSL-4 施設)に感染性のあるエボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス、南米出血熱ウイルス(特定一種病原体)を国際的研究機関から分与を受けた。

第一室においては、感染性のあるエボラウイルス等特定一種病原体を用いて、これらの感染症の診断・治療・予防法に関する業務が開始された。特にこれらのウイルスに対する中和抗体測定システム開発に関する作業が開始された。また、重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)に関する基礎的ウイルス学、臨床・疫学的解析、治療法・ワクチン開発等の研究、高度弱毒化細胞培養痘瘡ワクチンに外来遺伝子を挿入するシステムを用いた高病原性ウイルスに対するワクチン開発研究、デングウイルス感染症の重症化機序を解明するための研究、Soft tick bunyavirus (Issyk-kul fever を起こす Issyk-kul virus と近縁)と Issyk-kul virus について、病原性の解析や治療・予防法を開発する研究を継続した。新規研究課題としたライブイメージングを用いた高病原性ウイルスに関する研究も開始された。

第二室においては、ジカウイルス(Zika virus, ZIKV)感染症関連研究(分離された ZIKV の性状解析、動物モデル開発、組換え ZIKV を作出するためのリバーシジェネティクス法の開発、迅速診断法の開発等)、日本脳炎ウイルスの病原性に関連する分子機序に関する研究、フラビウイルスに対する抗体検査における中和抗体測定の重要性を評価する研究がなされた。また、フレボウイルスに分類されるハートランドウイルス(Heartland virus, HRTLTV)の病原性発現機構、ワクチン開発に関する研究もなされた。ZIKV 感染症、およびデング熱等のウイルス学的な検査が実施された。

第三室においては、狂犬病ウイルスと進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalitis, PML)を引き起こす JC ウイルス、昆虫媒介性の脳炎ウイルスに関する研究が継続された。第三室においては、ラブドウイルス科の狂犬病ウイルス(rabies virus, RV)およびチャンディブラウイルスに関する研究がなされた。RV については、P 遺伝子欠損 RV ベクターやワクチン品質保証試験の代替法開発に関する研究が継続された。国際協力として、フィリピン国内で流通していた偽狂犬病ワクチンの品質に関する検査を担当した。チャンディブラウイルスについて、抗ウイルス薬および動物モデルに関する研究を行った。昆虫媒介性脳炎ウイルスに関して、アメリカ大陸や欧州で流行している蚊媒介性ブニヤウイルスによる脳炎(サンドフライ熱ウイルスやカリフォルニア脳炎グループ等)の診断システムの確立、血清疫学研究および抗ウイルス薬に関する研究を行った。PML の診断支援のため、JC ウイルスの遺伝子検査を実施した。

第四室においては、単純ヘルペスウイルス 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)、ヒトサイトメガロウイルス(human cytomegalovirus, HCMV)に関する研究がなされた。アシクロビル等の抗ウイルス薬に耐性を示す HSV-1 による感染症に関する基礎的研究を進めるとともに、国内の医療機関から難治性の HSV-1 感染症、水痘・帯状疱疹ウイルス感染症および HCMV 感染症患者における原因ウイルスの薬剤感受性検査を受け入れた。2019 年 10 月に日本で初め

てサル由来 α ヘルペスウイルスである B ウイルスによる重症感染症患者が確認された。獣医科学部と共同で B ウイルス感染症診断を担当するとともに、研究基盤を整備した。

第五室においては、リケッチア感染症(日本紅斑熱, つつが虫病, 他)対策に関する総合的研究, リケッチア症検査に開発と評価に関する各地方衛生研究所との連携を維持・強化するための活動がなされた。また, リケッチア分離株のリソース構築を行うとともに, ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査とリスク評価に関する研究も継続された。リケッチアの基礎的研究では, 組換え抗原を利用したつつが虫病血清診断法の開発, つつが虫病リケッチアの細胞内増殖に関する分子生物学的解析等が実施された。

以上の研究活動に対して, 厚生労働省, 日本医療研究開発機構 (AMED), 文部科学省, 等から研究費の助成を受けた。

2019 年度は日本脳炎ワクチン, 狂犬病ワクチン, 水痘ワクチン, 帯状疱疹ワクチンおよび水痘抗原の国家検定と黄熱ワクチンの依頼検査を担当した。ウイルス第一部が担当するウイルスやリケッチア等による感染症および患者検体に関する行政検査, 依頼検査を担当した。各病原体に関するレファレンス活動, 各種国際協力活動を行った。また, 協力研究員と大学や研究機関等から研究生, 実習生を受け入れた。特に日本国際協力機構の支援でナイジェリア (Nigeria Center for Disease Control and Prevention) とコンゴ民主共和国 (Institut National de la Recherche Biomédicale) から, それぞれ 1 名の研究者を研修生として受け入れた。

業績

調査・研究

1. ウイルス性出血熱及び新興・再興感染症に関する研究

1. エボラウイルス等, 一種病原体の所持と検査法開発

感染性のあるエボラウイルス等特定一種病原体の細胞やマウスにおける増殖性を確認するとともに, 感染価を測定する方法を確認する作業を開始した。各種一種病原体に対する中和抗体測定法整備に着手した。

2. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に関する研究

(1) SFTS ウイルス感染症に対する治療用ヒト抗体に関する研究

SFTS は症状が重篤で致死率は約 30% である。現在のところ, 有効性が確認されている特異的な治療法はない。カニクイザル感染モデルを用いたこれまでの研究で抗 SFTS ウイルス (SFTSV) 抗血清より得た精製抗体の投与が治療において有効であることを示す結果が得られている。SFTS 回復患者の末梢血単核球より膜タンパク質 (glycoprotein, GP) に対するヒト単クローン抗体を作製し, その治療効果を SFTSV 感染マウスモデルで検証した。現時点では十分な治療効果を示す抗体は得られていないが, より多様な単クローン抗体について治療効果を検証するため, 新たにマウス単クローン抗体を複数作製した。しかしいずれの単クローン抗体もマウスモデルで治療効果を示すものはなかった。抗体を作製する動物種等を考慮する必要があると考えられた。[下島昌幸, 杉元聡子, 黒須剛, 吉河智城, 西條政幸]

(2) SFTSV の遺伝子操作系と性状解析

SFTSV の基本性状や病原性発現機序を理解し, SFTS の予防や治療に役立てるため, SFTSV の遺伝子操作系を導入した (Brennan et al., J Virol. 2015)。この遺伝子操作系を応用し, SFTSV の感染が容易に検出できるようにするための infectious Virus Like Particle (iVLP) を新規に作出した。iVLP は抗体の中和活性の評価や抗ウイルス薬のスクリーニング, 受容体の同定に有用である。[下島昌幸, 杉元聡子, 谷口怜, 黒須剛, 吉河智城, 西條政幸]

(3) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台とした SFTSV に対するワクチン開発

細胞培養痘そうワクチンの製造承認株であるワクチニアウイルス株 LC16m8 (m8) は, 痘瘡ワクチンとしての免疫原性を維持しつつ安全性の高いワクチン株である。現在 m8 の長所を生かして, SFTSV 感染症への効果的なワクチンを開発している。既に SFTSV の核タンパク質 (N), 膜タンパク質 (GPC) を単独 (それぞれ m8-N と m8-GPC), または両方を同時に発現する組換え m8 (m8-N+GPC) のワクチン効果はマウス, サルを用いた動物実験により確認されている。本年

度はこれらのワクチンが誘導する主な免疫応答が液性免疫と細胞性免疫のどちらなのかを検証した。I 型インターフェロン (IFN) レセプター欠損マウスに、上記の組換え m8 と対照として EGFP を発現する m8-EGFP を接種して血清を回収し、IFN レセプター欠損マウスに予め接種してから SFTSV を感染させた。その結果、m8-GPC、m8-N+GPC 接種マウスから得られた血清を予め接種しておいたマウスでは SFTSV 感染に対して一定の感染防御効果が観察された。一方、m8-N、m8-EGFP 接種マウスから得られた血清を予め接種しておいたマウスでは感染防御効果は確認されなかった。このことより GPC を発現する組換え m8 のワクチン効果の誘導には液性免疫が寄与していることが示唆された。[吉河智城, 加藤博史, 黒須剛, 杉元聡子, 三須政康, 高松由基, 下島昌幸, 西條政幸]

(4) ファビピラビルの効果を調べる臨床研究において死亡例から分離された SFTSV のファビピラビルに対する感受性変化の解析

SFTS はフェニウウイルス科の *Dabie bandavirus* (SFTSV) により引き起こされる致命率 (30%前後) の高い人獣共通感染症である。現在のところ特異的な治療薬はないが、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤であるファビピラビルが SFTSV の複製を阻害することが報告されている。本研究ではファビピラビルの治療においてウイルスに耐性変異が起こるかを検証することを目的とした。ファビピラビルの治療効果を調べる臨床研究 (2016~2018 年) において治療を受けた患者のうち、死亡した 4 名の患者から薬剤投与前および後に分離された SFTSV を用いた。これらのファビピラビルに対する感受性が投与前後で変化しているかについて評価したところ、90% 阻止濃度に差は認められなかった。[佐藤正明, 加藤博史, 伊藤(高山)睦代, 富士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸]

(5) 天然化合物等の重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する増殖抑制効果に関する研究

カフェ酸は、SFTSV の日本由来 YG1 株および SPL010 株、中国由来 HB29 株に対して増殖抑制効果を有することが示された。また、カフェ酸類似の化合物 8 種の増殖抑制効果 (SPL010 株に対する) の

検討では、芳香族環の 2 つのヒドロキシル基の配座がカフェ酸と同じ 3,4-dihydroxyhydrocinnamic acid のみが、活性を示した。さらに、芳香族環にヒドロキシル基が 2 つある構造の catechol だけでも、活性を示した。カフェ酸が示す抗 SFTSV 活性の基本構造が示された。[小川基彦, 安藤秀二, 下島昌幸, 西條政幸; 白砂圭崇, 深澤征義 (細胞化学部)]

(6) LAMP 法を用いた SFTS ウイルス検出系の構築

一般的 PCR 検査は操作が比較的煩雑で、結果が出るまでに時間がかかる。本研究では病院の検査室等でも実施可能な血清検体の簡易前処理法と Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を用いた SFTSV 遺伝子検出系を構築した。2019 年度は地方衛生研究所と共同で SFTSV 行政検査の残余検体を用いて、LAMP 法の有用性を検討した。PCR 陽性 55 血清から抽出された RNA を用いた場合、51 検体が LAMP 陽性を呈した。簡易前処理法により血清から抽出された RNA を用いた場合に比較して、数倍程度の検出限界レベルの上昇が見られたが、 1×10^4 コピー/mL 以上のウイルス量の場合、ほとんどの検体で SFTSV 遺伝子が検出された。LAMP 法は一定温度で遺伝子増幅反応を行うことができ、30 分以内で結果が得られる。迅速かつ簡便なウイルス検出法として有用である。[富士秀悦, 山田壮一, 原田志津子, 黒須剛, 吉河智城, 下島昌幸, 西條政幸]

3. ハートランドウイルスに関する研究

(1) ハートランドウイルスの遺伝子操作系と性状解析

ハートランドウイルス (Heartland virus, HRTV) は、2009 年にアメリカで発熱、血小板減少、白血球減少、肝機能障害等を呈した患者から分離されたフェニウウイルス科バンダウイルス属に分類されるウイルスである (2019 年現在、正式分類名はハートランドバンダウイルス)。HRTV の性状解析を目的に遺伝子操作系を確立した。HRTV MO-4 株の野生株と組換え体株の増殖性、病原性をそれぞれ、Vero 細胞、AG129 マウスを用いて評価した結果、同等であった。また、同様の手法を用いて確立した SFTSV の遺伝子操作系を併用し、リアソータントウイルス、キメラウイ

ルスの出現の有無を評価した。その結果、リアソータントウイルスは産生されにくいこと、キメラウイルスの産生の必要条件はウイルス構造蛋白質が同一種の組み合わせであることが明らかとなった。非構造蛋白質 NSs, 遺伝子非翻訳領域に関しては、種間で置換されたキメラウイルスが産生し得ることが明らかとなった。[谷口怜, 下島昌幸, 前木孝洋, 柴崎謙一, 勝田奈穂子, 中山絵里, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

(2) HRTV の核蛋白質, 非構造蛋白質に対するウサギポリクローナル抗体の作製

バキュロウイルス蛋白質発現系を用いて大量発現・精製した HRTV 核蛋白質 (HRTV-N) をウサギに複数回免疫し, HRTV-N 特異的ウサギポリクローナル抗体を作製した。感染細胞を塗抹したスライドを用いた間接蛍光抗体法で, 5120 倍希釈まで HRTV-N 特異的抗体反応が検出され, ウェスタンブロット法でも N 特異的抗原抗体反応が確認された。また, NSs のアミノ酸配列を基にペプチド抗原を作製, ウサギに複数回免疫し NSs 特異的ウサギポリクローナル抗体を作製した。本 NSs 特異的ウサギポリクローナル抗体は, ウェスタンブロット法で NSs 特異的抗原抗体反応が確認された。これらの抗体は HRTV に関する研究に有用と考えられる。[谷口怜, 福土秀悦, 下島昌幸, 前木孝洋, 柴崎謙一, 勝田奈穂子, 中山絵里, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

4. 出血熱ウイルスワクチンの開発

(1) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台としたラッサ熱ウイルスに対するワクチン開発

前年度までに私たちは m8 の全ゲノムを組込んだ人工細菌染色体 (bacterial artificial chromosome; BAC), pLC16m8.8S-BAC を用いて, m8 遺伝子における意図する目的の位置に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入し, ここから感染性のある m8 を作出させる改良型システム (m8-BAC システム) を確立した。本年度はラッサ熱ワクチン開発のために, この m8-BAC システムを用いてラッサウイルスの核蛋白質 (N), 膜蛋白質 (GPC) を発現する組換え m8 (それぞれ m8-Lassa_NP, m8-Lassa_GPC,) を作出した。pLC16m8.8S-BAC 内の B16R 遺伝子と B17L 遺伝

子の間に NP 遺伝子, A46R 遺伝子と A47L 遺伝子の間に GPC 遺伝子を導入させた pLC16m8.8S-BAC から組換えウイルスの作出を試み, 感染性のある m8-Lassa_NP と m8-Lassa_GPC が得られた。また, 得られた m8-Lassa_NP と m8-Lassa_GPC を同時に感染させた細胞で NP と GPC が発現されていることを, ラッサウイルスの NP と GP に特異的な抗体を用いた蛍光抗体法により確認された。今後はこれらの組換え m8 のワクチンとしての有効性をマウスモデルを用いて調べる予定である。[吉河智城, 黒須剛, 杉元聡子, 三須政康, 高松由基, 下島昌幸, 西條政幸]

(2) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台としたハートランドウイルスに対するワクチン開発に関する研究

現在, HRTV 感染症に対する有効なワクチンは開発されていない。細胞培養痘そうワクチン LC16m8 株は, ワクチンとしての免疫原性を保持しつつ, 安全性が高いワクチン株である。そこで, 本研究では, HRTV が発現する表面糖タンパク質 (HRTV-GPC), 核タンパク質 (HRTV-NP), 非構造蛋白質 (HRTV-NSs) を単独, あるいは HRTV-GPC と HRTV-NP の両方を発現する組換えワクシニアウイルスを作製し, そのワクチンとしての有用性を検討することを試みた。本年度は, 昨年度構築した各蛋白質の発現プラスミドを用いて, 組換えワクシニアウイルスを作成した。[前木孝洋, 谷口怜, 吉河智城, 加藤文博, 柴崎謙一, 池田真紀子, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

5. フィロウイルスに関する研究

(1) エボラウイルスの複製機構に関する研究

エボラウイルスの転写促進因子であるウイルス蛋白質 VP30 の可逆的リン酸化による転写・複製制御機構の解明を進めた。プロテオミクスアプローチにより, 被リン酸化部位を持つ VP30 と特異的に相互作用する宿主細胞キナーゼを同定した。またキナーゼの基質となる VP30 の配列を同定し, キナーゼの認識を免れる変異ウイルスを構築し, その増殖機能が著しく損なわれることを明らかにした。以上を通して, エボラウイルスの転写・複製を制御する新しい治療薬を開発するための基盤を構築した。[高松由基, 吉河智城,

黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸]

(2) ライブイメージングを用いた高病原性ウイルスに関する研究

エボラウイルスで構築した非感染性のライブイメージングシステムを他の高病原性ウイルスに応用した。具体的にはマールブルグウイルス病を起こすマールブルグウイルスと、ラッサ熱を起こすラッサウイルスについて、それぞれライブイメージングシステムを構築し、ウイルス蛋白質複合体の細胞内移動を視覚化させることが可能になった。[高松由基, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸]

6. その他の新興ウイルス感染症に関する研究

(1) COVID-19 患者検体に対する迅速診断法の整備

新興感染症として、急速にその流行が広がった COVID-19 に対応するため編成された国立感染症研究所戸山庁舎 COVID-19 検査担当班に参加し、その検査体制の整備を急遽行った。また増加しつつあった大量の検体に対応するために、検体のハイスループット処理体制を整備し、検体受付翌日に検査結果を発出する体制を整えた。またその診断体制を活用し、各都県および各検査所からの検査依頼に対応した。[林昌宏, 田島茂, 前木孝洋, 谷口怜, 中山絵里, 勝田菜穂子, 柴崎謙一, 西條政幸; 藤本嗣人, 花岡希, 岡本貴代子(感染症疫学センター), 加藤孝宣, Aly フセイン(ウイルス第二部), 草川茂, 立川愛(エイズ研究センター), 齊藤慎二(インフルエンザウイルス研究センター), 大西真(副所長)]

(2) SARS-CoV-2 感染無症状・軽症患者におけるウイルス量低減効果の検討を目的としたファビピラビルの多施設非盲検ランダム化臨床試験

抗インフルエンザ薬として認可されているファビピラビルの作用機序は、生体内で変換された三リン酸化体 (T-705RTP) が、ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することによる。したがってインフルエンザウイルス以外の RNA ウイルスに対してもその有効性が期待される。ファビピラビルの SARS-CoV-2 感染に対する有用性を調べる目的で SARS-CoV-2 感染無症状・軽症患者に対するファビピラビルの有用性およびファビピラビルを投与された中等症・重症患

者の臨床経過を明らかとすることを目的とする特定臨床研究(藤田医科大学)に参加した。特に本研究によって得られる臨床患者検体における RT-PCR 法を用いた SARS-CoV-2 遺伝子の検出・定量を実施するため、実験計画の策定および患者検体の受入れ態勢の整備と COVID-19 ハイスループット実験室迅速診断体制の整備を行った。[林昌宏, 田島茂, 前木孝洋, 谷口怜, 中山絵里, 勝田菜穂子, 柴崎謙一, 西條政幸]

(3) Soft tick bunyavirus の性状解析に関する研究

国内で分離され soft tick bunyavirus (STBV) と名付けられたブニヤウイルスは、系統樹解析から中央アジアで流行している感染症(インククル熱)を引き起こす Issyk-kul virus (ISKV) に近縁のウイルスである。STBV による感染症の発生は知られていない。これまでの研究で、STBV が Type I IFN receptor 欠損マウスを死亡させるのに必要な日数は ISKV と比べ明らかに長く、またあるダニ由来細胞で STBV は増殖しないのに対し、ISKV は効率よく増殖するという性状の違いが認められた。感染 Type I IFN receptor 欠損マウスから経時的に採材し解析したところ、臓器指向性および死亡直前の血中サイトカイン増加は両ウイルス間に差はなく、病原性の発現機序は同じであると考えられた。[下島昌幸, 杉元聡子, 西條政幸]

(4) 出血熱ウイルス感染モデルを用いた病原機序の解析

ウイルス性出血熱は重篤な疾患を起こす。ウイルス性出血熱の病態機序の解明、効果的な治療法の開発、治療法検定系の開発を目指し、感染動物モデル系を用いて病態を解析した。3 型 Dengue virus (DV3P12/08 株) は、インターフェロン系ノックアウトマウス (IFN-KO マウス) に血漿漏出を伴う致死感染を引き起こす。顕著な血漿漏出が観察された感染 IFN-KO マウスの肝臓および腸管を用いて行ったマイクロアレイ解析や阻害実験結果に基づき詳細な実験を行い、マウスへの感染によりある特殊な T 細胞集団が増殖・活性化し、過剰なサイトカイン産生、血漿漏出へと誘導していることがわかった。[黒須剛, 下島昌幸, 吉河智城; 奥崎大介(大阪大学微生物病研究所)]

(5) 次世代シーケンシングを用いたマイナス鎖分節ウイルス RNA の両末端配列を含めた全ゲノム配列迅速決定法の開発

高病原性ウイルス感染症の患者検体から分離されたウイルスの全ゲノム配列決定は必要かつ重要である。その一方で、一定の労力と時間を要する。また高病原性ウイルス感染症の原因ウイルスにはアレナウイルスやブニヤウイルスなどのマイナス鎖分節 RNA ウイルスが多く、その末端配列決定にはしばしば技術的困難が伴う。そこで低価格かつ高性能の次世代シーケンサーである MiniON を用いてマイナス鎖分節ウイルス RNA の両末端配列を含めた全ゲノム配列の迅速決定法の確立を試みた。サンプルはアレナウイルス科に属するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) とモペシアウイルス (Mopeia virus, MOPV) を感染させた細胞の培養上清を用いた。既存のプロトコルではシーケンスを行うことが不可能であったマイナス鎖分節ウイルス RNA にポリ A 配列のリンカーをライゲーションし、ライブラリー調整時に用いる逆転写酵素や、PCR 酵素の最適化を行うことによって、全ゲノム配列のシーケンスを決定することができた。その塩基配列は、サンガー法により決定された LCMV と MOPV ゲノム配列と 100% 一致した。今後は他のマイナス鎖分節ウイルスや、分節ウイルス以外にもフィロウイルスに本法が使用可能であるかを実証する予定である。[吉河智城, 三須政康, 黒須剛, 杉元聡子, 高松由基, 下島昌幸, 西條政幸]

(6) 重症呼吸器症候群 (MERS) の抗体検出法に関する研究

中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome, MERS) の原因ウイルス MERS-coronavirus (MERS-CoV) に対する抗体検出法は、MERS 患者が回復傾向にあるかどうかを評価する指標、患者周辺の感染リスク評価のための血清疫学的調査方法として有用である。本研究では MERS-CoV に特異的なモノクローナル抗体を作製し、これをベースにした MERS-CoV 特異的抗体検出法を開発した。2019 年度は本手法をさらに発展させ、精製組換え蛋白質を抗原として用いた抗体測定キッ

トを開発した。エチオピアのある農場で飼育されているウシおよびヒトコブラクダの血清中抗 MERS-CoV 抗体を競合 ELISA により測定したところ、全てのウシは本競合 ELISA で陰性を呈したのに対し、ヒトコブラクダの多くは陽性を呈した。このことから、中東のみならずエチオピアのヒトコブラクダにおいても MERS-CoV 感染が蔓延していると考えられた。競合 ELISA による抗体価はウイルスそのものを用いた中和抗体価と相関した。このことから本研究で開発された抗体検出法は血清疫学に有用であると考えられた。[富士秀悦, 山田壮一, 原田志津子]

II. フラビウイルスに関する研究

1. デングウイルスに関する研究

(1) デング熱患者血清の、他のフラビウイルスへの交差反応の解析

デングウイルス (DENV) は、ジカウイルス (zika virus, ZIKV), 日本脳炎ウイルス (Japanese encephalitis virus, JEV), ウエストナイルウイルス (West Nile virus, WNV), ダニ媒介脳炎ウイルス (tick-borne encephalitis virus, TBEV) などと同様に、フラビウイルス科フラビウイルス属に分類される。2015 年に中南米を中心に ZIKV 病が流行した際に、抗 ZIKV 抗体と抗 DENV 抗体との交差反応により ZIKV 感染症の血清学的診断が困難となることが注目された。本研究では、日本からデング熱流行国へ渡航し、渡航先で DENV に感染しデング熱を発症した患者から採取されたペア血清を用いて、その血清が他のフラビウイルスに交差反応を示すか否かについて解析した。日本からデング熱流行国へ渡航し、ウイルス遺伝子検出検査 (RT-PCR 法) によってデング熱と診断され、急性期血清と回復期血清のペア血清を提供したデング熱患者を対象とした。デング熱患者 7 人より採取されたペア血清 (16 血清) を用いて、① DENV, ZIKV, WNV, TBEV に対する IgM capture ELISA, ② DENV, TBEV に対する IgG ELISA, ③ DENV, ZIKV, WNV, TBEV, JEV に対する中和試験を実施した。IgM capture ELISA では DENV IgM capture ELISA で陽性を示した 9 血清のうち、ZIKV, JEV, WNV, TBEV IgM capture ELISA

に対して、それぞれ 2, 4, 2, 1 血清が交差反応を示した。IgG ELISA では DENV-IgG ELISA で陽性となった 10 血清のうち 9 血清が TBEV-IgG ELISA で交差反応を示した。中和試験においては、いずれの血清からも ZIKV および TBEV に対する中和抗体価は検出されなかった。5 血清(いずれも回復期血清)が WNV に対する中和活性を示したが、いずれの血清も、WNV に対する中和抗体価は、それぞれの患者が感染した血清型の DENV に対する中和抗体価の 1/4 以下であった。9 血清(急性期血清 3 検体、回復期血清 6 検体)から JEV に対する中和抗体価が検出された。急性期血清、回復期血清の両方で JEV に対する中和抗体価が検出された血清(急性期血清 3, 回復期血清 3 の計 6 血清)は、抗 DENV 抗体による交差反応以外の要因(過去の JE ワクチン接種, あるいは JEV に対する不顕性感染の既往)によって JEV に対する中和活性を示したものと考えられた。残りの 3 血清(いずれも回復期血清)は、抗 DENV 抗体による交差反応によって JEV に対する中和能を示したものと考えられた。いずれの血清においても、JEV に対する中和抗体価は、それぞれの患者が感染した血清型の DENV に対する中和抗体価の 1/4 以下であった。本解析の結果、デング熱の血清学的診断にはペア血清を用いた中和試験が重要であることが示された。[前木孝洋, 田島茂, 柴崎謙一, 池田真紀子, 谷口怜, 高崎智彦, 林昌宏, 西條政幸; 加藤文博 (ウイルス第三部)]

(2) デング熱の国内症例への対応

2019 年 9 月にデング熱国内流行が確認された。国内でデングウイルスに感染した患者 3 人の特徴について解析した。3 名はともに東京都内の同じ学校の同じクラスに通う 10 歳代の男性 2 名, 女性 1 名であった。発症 8 日前から 3 日間京都・奈良へ修学旅行に出かけ、同じクラスと同じグループとして班行動を共にしていた。3 名のうち 2 名からデングウイルス 2 型の遺伝子が検出された。今後もデング熱が国内発生する可能性は十分に考えられるため、ヒトスジシマカの活動期に発熱, 頭痛, 筋肉痛などを主訴とする患者を診察した場合, 感染巣が不明であれば末梢血の血球算定検査を確認し, 白血球・血小板数の減

少を認めれば, 海外渡航歴や蚊の刺咬歴が明らかでない場合でもデング熱を鑑別診断に加える必要性が示唆された。[田島茂, 前木孝洋, 中山絵里, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸; 西村光司, 金澤剛二, 森岡一朗 (日本大学)]

2. 日本脳炎ウイルスに関する研究

(1) 日本脳炎ウイルス遺伝子型 V 型 Muar 株の *in vitro* での増殖性状にかかわるウイルス側部位の同定

日本脳炎ウイルス(JEV)遺伝子型 V 型株である Muar 株は, マウス神経芽細胞腫由来株化細胞(N18 細胞および Neuro-2A 細胞)における増殖性が, 他の遺伝子型の JEV に比べ顕著に低い。この低増殖性にかかわるウイルス側ゲノム領域を同定するため, 高増殖性株である遺伝子型 I 型の Mie/41/2002 株との間で様々なキメラウイルスを作製し, それらのマウス神経芽細胞腫細胞における増殖性状を調べた。Mie/41/2002 株の NS1-3 領域を Muar 株のものに置換すると, 増殖性状が大きく低下した。NS1-3 領域をさらに細分化したキメラウイルスを作製し増殖性を調べたところ, NS2A 領域のみを Muar 株のものに置換することで増殖性が明らかに低下した。これらの結果から, Muar 株の NS2A 遺伝子がこの株の低増殖性に寄与していることが示唆された。次に, 低増殖性の NS1-3 キメラウイルスを Neuro-2A 細胞で繰り返し継代することにより, 適応変異ウイルスの分離を試みた。10 継代後に増殖性を調べたところ, キメラウイルスの親株である Mie/41/2002 株に匹敵する高い増殖性を示すウイルス(適応ウイルス)が得られた。適応ウイルスの全塩基配列を調べたところ, prM 遺伝子と NS2A 遺伝子にミスセンス変異が認められた。次に適応ウイルスをクローニングし, プラークサイズの異なるクローンを数クローンずつ得た。大プラーククローンと小プラーククローンの塩基配列を比較したところ, NS2A の変異はプラークの大きさに関係なく, ほとんどのクローンで検出されたのに対し, prM の変異は主に小プラーククローンで検出された。クローンの中から, NS2A に変異のある大プラーククローン(prM に変異なし), 小プラーククローン(prM に変異あり)を選択し, Neuro-2A における増殖性を調べたが, 両者で差異

は見られず、ともに高い増殖性を示した。このことから、適応には NS2A における変異が関与していることが示唆された。NS1-3 キメラウイルスの NS2A に見られた変異後のアミノ酸残基は、Mic/41/2002 株と同じであった。そこで、Mic/41/2002 株の当該アミノ酸を、NS1-3 キメラウイルスの適応前のアミノ酸残基 (Muar 株のアミノ酸残基) に置換した組換えウイルスを作製し、Neuro-2A 細胞での増殖性を調べたところ、著しく増殖性が低下した。一方、NS2A キメラウイルスの当該アミノ酸残基を Mic/41/2002 株と同じアミノ酸残基に置換した変異体ウイルスは、同細胞において NS2A キメラウイルスよりも高い増殖性を示した。以上の結果より、NS2A 上の変異部位が、Muar 株の低増殖性状に関与していることが示された。[田島茂, 谷口怜, 前木孝洋, 中山絵里, 林昌宏, 西條政幸]

(2) JEV NS1 抗原検出による日本脳炎診断法の確立

日本脳炎 (JE) は JEV が原因で生じる中枢神経感染症である。患者が JE を発症しても、患者から採取された血清あるいは髄液から JEV 遺伝子が検出されることは極めて稀であるため、JE の診断は、主に抗 JEV 抗体を検出することによる血清診断に依存している。JEV などのフラビウイルスに対する抗体は、他のフラビウイルスに交差反応を示すことが報告されているため、正確に JE を診断するためには、特異性の高い中和試験を実施する必要がある。しかし、中和試験は手技が煩雑であり、判定までに日数を要する。そこで、本研究では、迅速でより特異性の高い JE の診断法開発を目的として、JEV の NS1 (JEV-NS1) 抗原検出系の構築を試みる。JEV-NS1 抗原検出系を構築するにあたり、JEV-NS1 蛋白質に対するモノクローナル抗体を樹立するために、JEV-NS1 蛋白質を発現させ、精製することを本年度の目標とした。本年度は、昨年度構築した NS1 発現プラスミドから NS1 蛋白質を、昆虫細胞と組換えバキュロウイルスとを用いて発現させた。[前木孝洋, 田島茂, 加藤文博, 柴崎謙一, 池田真紀子, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸]

(3) ベトナムにおける小児脳脊髄膜炎の病原体解析

脳炎・髄膜炎は多様な病原体によって引き起こされる。病原体の陽性率の把握は、病原体診断のためのスキームの確立につながり、早期診断と適切な

治療法の選択を可能にする。効果的な公衆衛生施策の実施につながる。ベトナムにおける小児脳脊髄膜炎の病原体の把握を目的とし、リアルタイム PCR を用いた患者の脳脊髄液中の病原体のスクリーニングを行った。単純ヘルペスウイルス (HSV) の各血清型、エンテロウイルス (EV) の全血清型、日本脳炎ウイルス (JEV) の全遺伝子型、デングウイルス (DENV) の各血清型を標的とした。脳脊髄液はベトナムの National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) - Nagasaki University Friendship Laboratory により集められた 502 検体を使用した。222 検体 (44%) で 1 つ以上のウイルスが検出された。内訳は、HSV-1 が 10 検体 (2.0%)、EV が 77 検体 (15%)、JEV が 9 検体 (1.8%) [IgM 陽性数を合わせると 63 検体 (13%)], DENV が 93 検体 (19%) (内訳: 1 型 6 検体, 2 型 30 検体, 3 型 4 検体, 4 型 71 検体, 複数の血清型に陽性の検体) であった。HSV-2 は検出されなかった。[林昌宏, 稲垣拓哉, 西條政幸; 長谷部太, 竹村太地郎 (長崎大学)]

3. ジカウイルスに関する研究

(1) ジカウイルス PRVABC59 株のリバースジェネティクス法の確立

ZIKV は分子系統学的にアフリカ型とアジア・アメリカ型の 2 つの型 (lineage) に分類される。アジア・アメリカ型はさらに 3 種類の亜型 (東南アジア亜型, 太平洋亜型, アメリカ亜型) に分類可能である。私たちは昨年度までに各亜型に属する分離株の *in vitro* における増殖性、およびウイルス接種マウスにおけるウイルス動態と精巣に及ぼす影響を調べ、アメリカ亜型 (PRVABC59 株) が最も増殖性が高く、精巣へのダメージも強いことを明らかにした。亜型間の差異の引き起こすウイルス側の要因を探るため、本年度は PRVABC59 株および東南アジア亜型 NIID123 株のリバースジェネティクス確立を目指した。はじめに完全長ウイルスゲノム cDNA を含む感染性分子クローンの構築を試みたが、大腸菌内でゲノム配列が不安定であることが判明し、構築を断念した。そこで、ゲノム cDNA を分割して安定な断片化クローンを得て、そこから PCR 法で各領域を増幅後、これら増幅産物

を混合しゲノムの両末端に相補的なプライマーを用いて PCR を行う方法 (Joint PCR 法) を試みた. 本方法により完全長ゲノム cDNA が得られた. さらにこの cDNA から, 感染性 ZIKV を産生することが可能になった. [田島茂, 稲垣拓哉, 前木孝洋, 中山絵里, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸]

(2) ジカウイルス妊娠感染モデルとしてのマーマセットの評価

先天性 ZIKV 感染症は妊娠女性が ZIKA に感染して経胎盤感染により胎児が ZIKA に感染して引き起こされる小頭症をはじめとした病態のことである. 2017 および 2018 年度, 私たちは妊娠前期および後期のマーマセットに ZIKV PRVABC59 株を皮下接種し, それにより流産がみられた個体についてはその流産物を回収し, また流産しなかった個体については急性期後期に安楽死処置後に, 各臓器を採取した. 子宮内膜, 胎児, 羊水から ZIKV ゲノムが検出された. また, 子宮内膜間質, 脱落膜に ZIKV 抗原が検出された. 2019 年度, 妊娠後期感染マーマセットの胎仔各種臓器における ZIKV ゲノム量を定量した. その結果, ZIKV 遺伝子が胎仔大脳, 小脳, 肝臓, 腸管, 臍帯から検出された. 一方で, 胎仔血清中の ZIKV 遺伝子は陰性であった. ZIKV は母体の胎盤等で増殖した後, 胎仔へ感染, 胎仔で一過性のウイルス血症を起こし, 胎仔各臓器へ感染, ウイルス血症が陰性化した後に, 大脳等の臓器でウイルスゲノムが検出されている可能性が示唆された. [谷口怜, 林昌宏, 前木孝洋, 中山絵里, 田島茂, 西條政幸; 網康至, 須崎百合子 (動物管理室); 加藤文博 (ウイルス第三部); 鈴木忠樹, 永田典代, 岩田奈織子 (感染病理部); Moi Meng Ling (長崎大学); Muhammad Azami Nor Azila (筑波大学); 高崎智彦 (神奈川県衛生研究所)]

(3) ジカウイルスの神経侵入性に関する研究

ZIKV はアフリカまたはアジア型の 2 つの遺伝子型に分類される. アフリカ型の MR766 株とアジア型の PRVABC59 株の type I IFN 受容体欠損 (IFNAR^{-/-}) マウスにおける病原性を比較解析したところ, MR766 株は IFNAR^{-/-} マウスに神経症状を伴う致死感染を起こしたのに対し, PRVABC59 株感染マウスは無症

候性であった. MR766 株の高い病原性を決定するウイルス蛋白質を同定するため, MR766 株の 3 つの構造蛋白質 (C, prM, E) を PRVABC59 株に置換させた組換えウイルスを作出し, 感染させたマウスの生存率を比較した, C および E 蛋白質を置換させたウイルスは MR766 株と同様にマウスに致死感染を起こしたのに対し, prM 蛋白質を置換させたウイルスを接種したマウスは死亡しなかった. このことから prM 蛋白質が MR766 株の IFNAR^{-/-} マウスにに対する高い病原性を決定するウイルス蛋白質の 1 つである.

次に各ウイルスを皮下または脳内接種した後, 脳組織中のウイルス力価を測定した. MR766 株を皮下接種したマウスでは脳のウイルス力価が高いのに対し, PRVABC59 株および prM 組換えウイルスを皮下接種したマウスでは脳のウイルス力価が低かった. 一方, prM 組換えウイルスを脳内接種したマウスの脳のウイルス力価は PRVABC59 株よりも高く, MR766 株と同程度であった. また, PRVABC59 株を脳内接種したマウスは 42% が生残したのに対し, MR766, prM 組換えウイルスを脳内接種したマウスはすべて死亡した. 以上のことから, prM 組換えウイルスは MR766 株同様の脳での高い増殖性が保たれているが, 脳への侵入効率が低下していることが示唆された. [中山絵里, 田島茂, 柴崎謙一, 谷口怜, 林昌宏, 前木孝洋, 西條政幸; 加藤文博 (ウイルス第三部); 小川進也 (東京大学); 高橋健太, 佐藤由子, 鈴木忠樹 (感染病理部); 河合康洋 (バイオセーフティ管理室); Andreas Suhrbier (QIMR Berghofer Medical Research Institute)]

(4) ジカウイルスの母子感染に関する研究

ZIKV の母子感染マウスモデルを使用して, 胎仔および発育後の子に与える影響を解析した. C57BL/6 オスマウスと IFNAR^{-/-} 雌マウスを交配し, 妊娠マウスに ZIKV を皮下接種し, 接種 6 日目に胎仔を観察した. 胎仔死, 子宮内胎児発育遅延等の異常胎仔は妊娠初期に ZIKV を接種した群で多く認められ, 妊娠中期に ZIKV を接種した群では胎仔の異常はほとんど認められなかった. 胎仔, 胎盤, 胎仔・胎盤の残渣物の ZIKV 力価を測定したところ, ZIKV を接種した妊娠時期に関わらず胎盤, 胎仔・胎盤の

残渣物からは感染性 ZIKV が検出された。胎仔においては、感染 6 日目では感染性 ZIKV がほとんど検出されなかったのに対し、感染 4 日目のすべての胎仔頭部から感染性 ZIKV が検出された。次に妊娠中期に ZIKV を接種した後、出生・発育した子マウスの行動学的表現型を SHIRPA 一次スクリーニングを用いて評価した。ZIKV 非接種群と比較し、ZIKV 接種群の子マウスでは低体重に加えて 10 個のカテゴリーで変化が認められた。以上のことから、ZIKV を接種する妊娠時期に関わらず母体から胎仔へ ZIKV が移行し、胎仔中枢神経組織で ZIKV が増殖すること、妊娠初期の感染では胎仔に異常が認められること、ZIKV が排除され、出生・発育した子マウスにおいても ZIKV の母子感染が影響を与えることが明らかとなった。[中山絵里, 谷口怜, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 田島茂, 前木孝洋, 林昌宏, 西條政幸; 河合康洋 (バイオセーフティ管理室); 高橋健太, 佐藤由子, 鈴木忠樹 (感染病理部)]

(5) ジカウイルス MR766 株の E 蛋白質糖鎖修飾に関する研究

ZIKV の E 蛋白質に付加する糖鎖がマウスにおける病原性に関与するかどうかを明らかにする研究を行った。MR766 株の E 蛋白質に存在する糖鎖修飾コンセンサス配列に変異・欠失を挿入させた組換えウイルスを作出し、各ウイルスを IFNAR^{-/-}マウス接種し、その生存率を比較した。糖鎖付加(+)のウイルスはマウスに致死感染を起こしたが、糖鎖付加配列の欠失変異体は IFNAR^{-/-}マウスに致死感染を起こさなかった。一方、糖鎖付加配列の一塩基変異体は糖鎖が付加しないにも関わらず、マウスに致死感染を起こした。以上のことから、糖鎖そのものではなく、糖鎖修飾部位を含む周辺領域が病原性に重要であることが示された。[中山絵里; 加藤文博 (ウイルス第三部)]

4. ダニ媒介脳炎ウイルスに関する研究

(1) ダニ媒介脳炎ウイルスの性状解析および不活化条件の検討

ダニ媒介脳炎ウイルス (TBEV) はフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される。TBEV の中でもロシ

ア春夏脳炎ウイルス (RSSEV) は極東亜型に属し、致命率の高い脳炎を引き起こす。私たちは国立感染症研究所戸山庁舎に保存されていた RSSEV (RSSEV 1960/9/9 smb Vero sup 4 days) の性状を解析した。Vero 細胞でそのウイルスを増殖させた後、1 群 5 匹の ddY マウスに対し、各群 $1 \times 10^1 \sim 1 \times 10^5$ PFU の TBEV を腹腔内接種した。その結果、 1×10^1 PFU の TBEV を接種した 1 匹を除き、全頭感染 5-8 日目に神経症状を呈し、死亡あるいは安楽死処置を要した。また、本 TBEV の E 蛋白質の塩基配列を解析した結果、Sofin-HO 株のそれと完全に一致した。Sofin-HO 株における過去の研究と今回のマウスにおける病原性は概ね一致した。次に RSSEV の不活化条件を検討した。2.0 ml チューブに入った 6.2×10^7 PFU/ml の TBEV (500 μ l) を紫外線で 10 分照射したところ、培養上清中の残存感染性ウイルスは 6.0×10^1 PFU/ml となった。そこで 6.2×10^7 PFU/ml の TBEV (500 μ l) を 12 well plate へ入れ、紫外線で 10 分照射したところ、感染性 TBEV は検出限界以下となった。本条件が RSSEV あるいは TBEV の不活化条件として至適であることが示唆された。[谷口怜, 田島茂, 前木孝洋, 柴崎謙一, 勝田奈穂子, 中山絵里, 林昌宏, 西條政幸]

5. その他のウイルスに関する研究

(1) ヨコセウイルスのリバースジェネティクス法の確立

フラビウイルスの一種であるヨコセウイルスは、1971 年に大分県の横瀬水路に生息するユビナガゴモリより分離され、その後の遺伝子解析によりフラビウイルスの中の Entebbe bat ウイルスグループに属することが明らかにされている。このグループのウイルスは黄熱ウイルスと比較的近縁であり、蚊媒介性群に含まれる。この群のウイルスは、蚊由来の培養細胞 C6/36 細胞で効率よく増殖し、また蚊個体を用いた実験感染も可能であるが、ヨコセウイルスは、C6/36 細胞や蚊個体中での増殖はこれまで確認されていない。ヨコセウイルスの性状解析を進めるため、今年度はヨコセウイルスのリバースジェネティクス法の確立を目指した。ゲノム cDNA を 3 分割してプラスミド DNA にクローニングし、そこから PCR 法で各領域を

増幅後、これら増幅産物を混合しゲノムの両末端に相補的なプライマーを用いて PCR を行う方法 (Joint PCR 法) を試みた。本方法により完全長ゲノム cDNA を得た。さらにこの cDNA から、感染性ヨコセウイルスの産生が確認された。このシステムを利用して目的とする変異体を作製し、その性状を解析することで、ヨコセウイルスの性状を詳細に解析することが可能になる。[田島茂, 谷口怜, 前木孝洋, 中山絵里, 林昌宏, 西條政幸]

ティクス法により、MERS-CoV の主要抗原である S1 蛋白質を感染細胞において発現する RV ベクターを作出した。DPP4 ノックインマウスを使用し、感染実験を行うことで、本ベクターワクチンの効果を評価した。結果として、MERS-CoV と RV に対する中和抗体の誘導は認められたものの、コントロールに比べ、肺のウイルス力価に差はなかった。[加藤博史, 伊藤(高山)睦代, 河原円香, 林昌宏, 西條政幸; 岩田奈穂子, 永田典代(感染病理部)]

III. 神経系ウイルスに関する研究

1. 狂犬病ウイルスに関する研究

(1) 不活化狂犬病ワクチン中の残存感染性ウイルスを検出する不活化試験法の ELISA 法導入による改善

不活化狂犬病ワクチンの安全性を確認するための不活化試験では、多くのマウスが使用されている。動物の代わりに培養細胞を使用する *in vitro* 代替法の開発および導入は、動物愛護の観点から重要である。私たちはこれまでに動物を使用した方法に比べ5倍以上の検出感度を有する *in vitro* 不活化試験法を開発した。そこで、この *in vitro* 試験法をより簡便かつ定量的にするため、試験手順の簡略化と検出方法の enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) への変更を行った。その結果、試験ワクチンに混在した感染性ウイルスに関する本試験法の検出限界値は 0.015 ffu /test で、既報の *in vitro* 検出系とほぼ同等であった。本試験法は、狂犬病ワクチンの不活性化を確認するために十分な感度を持つことが確認された。[河原円香, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 北浦慧, 西條政幸]

(2) 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いた中東呼吸器症候群に対するワクチン開発

MERS コロナウイルス (MERS-CoV) はヒトに致死的な呼吸器感染症 (中東呼吸器症候群, MERS) を引き起こす。中東で流行が続いている。そこで、非増殖性 P 遺伝子欠損狂犬病ウイルス (RV) ベクターを用いて、MERS-CoV に対するワクチン開発を試みた。本 RV ベクターは細胞では増殖できないため安全であり、目的蛋白質を発現させることで、その蛋白質に対して免疫を誘導することが出来る。リバーシジェネ

2. JC ポリオーマウイルスに関する研究

(1) 脳脊髄液中 JC ウイルス検査による進行性多巣性白質脳症の診断支援および発生動向に関する臨床・疫学的解析

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) は免疫不全患者等において発生する予後不良の神経脱髄疾患であり、JC ウイルス (JCV) によって引き起こされる。その診断には、脳脊髄液中の JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。ウイルス第一部では、医療機関への診断支援および PML 実験室サーベイランスを目的として本検査を継続している。2007 年度から 2019 年度までに合計 2344 件の検査依頼を受け、PML 疑い患者 296 名の脳脊髄液検体から JCV ゲノム DNA を検出した。本年度においては 42 名の患者が脳脊髄液 JCV 陽性を呈し、PML と診断された。被検者の情報に基づいてデータベースを構築し、国内の PML の動向を解析したところ、近年では多発性骨髄腫に対してレナリドミドやポマリドミドといった免疫調節薬による治療を受けた患者において PML が散見されており、臨床への周知の必要性が示唆された。また、PML の専門家委員会と連携を取りながら症例の研究およびサーベイランスを実施した。[中道一生, 西條政幸]

(2) 自己免疫疾患を背景として進行性多巣性白質脳症を発症した患者群の後方視的研究

PML は多様な基礎疾患を背景として生じることが知られており、近年では自己免疫疾患の治療による医原性の PML が注視されている。ウイルス第一部において脳脊髄液中 JCV の PCR 検査が実施された PML 疑い症例を対象として、自己免疫疾患を有する

患者群の特徴を解析した。2007年度からの11年間においてCSF-JCV検査が実施された1492名のうち202名が自己免疫疾患を有していた。自己免疫疾患を有したCSF-JCV陽性者の割合は18.3%であり、その陽性率は他のカテゴリーの基礎疾患を有する患者群と同程度であった。また、自己免疫疾患の種類としては全身性エリテマトーデス(62.2%)、多発性硬化症(10.8%)、関節リウマチ(8.1%)が多くを占めた。日本では様々な自己免疫疾患を有する患者においてPMLが発生しており、とりわけSLEを背景としたPMLが患者数およびJCV陽性率ともに高い傾向にあることが示唆された。[中道一生, 西條政幸]

3. チャンディプラウイルスに関する研究

(1) 培養細胞のチャンディプラウイルスに対する感受性に関する研究

チャンディプラウイルス(Chamdipura Virus, CHPV)はラブドウイルス科に属し、サシチョウバエにより媒介される。東南アジアやアフリカにおいてもウイルスは見つかっていること、ベクターの分布域は広いことから、他の地域においても発生する可能性は高い。本研究では、これまで報告が限られている培養株化細胞のCHPVに対する感受性について調べた。その結果、CHPVは腎臓由来(Vero および BHK)、血球・リンパ系由来(HEL および Jurkat)、神経系由来(N2a および C6)および昆虫(蚊)由来(C6/36)と多くの細胞株で増殖可能であることが明らかになった。ただし、Jurkat細胞およびC6/36細胞での増殖性は他と比べ低かった。この結果はCHPVが幼若マウスでの感染後、様々な臓器から検出されることを反映していると考えられた。[伊藤(高山)睦代, 北浦慧, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 西條政幸]

(2) チャンディプラウイルスの動物モデルに関する研究

CHPVはインドにおいて14歳以下の小児の致死性脳炎の原因となるが、成人では不顕性感染となることが知られている。これまで、CHPVのモデル系としてBALB/c系統の幼若マウスの足蹠への接種が用いられてきたが、他のルートおよびマウス系統における検討はなされていない。そこで、多系統のマウスを用いて、様々な投与ルートについて探索した。その結果、

マウスの系統(BALB/c, C57BL/6, C3H, DBA/2)による感受性の差はほとんどないことが分かった。また、すべての投与ルート(足蹠, 背部皮下, 腹腔内, 鼻腔)でCHPVを感染させてもマウスは発症した。特に背部皮下は実際の感染様式(昆虫による経皮感染)を反映しており、症状の経過の安定性や投与確実性から、有力な投与ルートとなることが明らかになった。[伊藤(高山)睦代, 北浦慧, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 西條政幸]

4. 昆虫媒介性の脳炎ウイルスに対する診断法に関する研究

(1) ジェームスタウンキャニオンウイルスに対する診断系の確立

ジェームスタウンキャニオンウイルス(Jamestown Canyon virus, JtCV)は節足動物媒介性脳炎を引き起こし、ときに死に至る。日本での流行は確認されていないが、北米で流行し、その報告数は増加傾向にある。日本国内では検査体制が未整備であることから、血清及び遺伝検査系を開発・整備した。RT-qPCRでは、増幅領域をS分画としたプライマーを設計し、ウイルスRNAを使用して、One step RT-PCR kitを用いてSYBR GreenアッセイとTaqmanアッセイを行い、JtCVに対する特異的な増幅を確認した。スタンダードRNAは、標的部位のPCR productをクローニングによって作製し、検出限界は約 1×10^2 copies/reactionであった。ELISAでは、感染細胞ライセートを抗原とし、ヒト陽性血清とヒト陰性血清を使用し精度を検証したところ、感度特異度ともに100%であった。このELISAを使用し、246名の日本人血清を調査したところ、全て陰性であった。[加藤博史, 伊藤(高山)睦代, 福士秀悦, 佐藤正明, 河原円香, 西條政幸]

(2) オロプーシュウイルスの診断系確立

オルソプニヤウイルスの一種であるオロプーシュウイルス(oropouche virus, OROV)はヌカカにより媒介され、ヒトに急性熱性疾患や髄膜炎、脳炎の症状を示す。主に南アメリカに分布し、散発的な症例と集団発生を引き起こしている。日本では同じ血清群のアカバネウイルス(Akabane virus, AKAV)による家畜の

異常産が発生しており、家畜衛生上の問題となっている。OROV については情報および診断体制ともに不足しているため、OROV を入手しマウス免疫血清を作製し診断系を確立した。OROV 感染細胞を抗原とした蛍光抗体法、ELISA 法、また RT-PCR 法において AKAV と交差性を示さず OROV を特異的に検出できることを確認した。[河原円香, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 北浦慧, 西條政幸]

(3) ブニヤムウェラウイルスの診断系確立

オルソブニヤウイルスの一種ブニヤムウェラウイルス (bunyamwera virus, BUNV) はアフリカ大陸に広く分布し、ヒトを含む多くの哺乳類で発熱性疾患等の軽度の症状を引き起こすことが知られている。ケニヤでは BUNV と同血清群のバタイウイルス (batai virus, BATV) の共感染による遺伝子再集合により出血熱症状のアウトブレイクの一因となるウイルスが発生したことが報告されている。この BATV は近年家畜に対する血清学調査により国内に存在することが明らかとなっており、日本においても BUNV および BATV の検査システムを確立する必要がある。そこで、BUNV 血清群の検査体制の確立を目的として、BUNV を入手しマウス免疫血清を作製した。また RT-PCR 法、BUNV 感染細胞を抗原とした蛍光抗体法、ELISA 法により BUNV の検出系を構築した。[河原円香, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 北浦慧, 西條政幸]

(4) 種々の動物種に対する節足動物媒介性オルソブニヤウイルスの検出系の確立の試み

節足動物媒介性の人獣共通感染症ウイルスであるオルソブニヤウイルスは世界各地で家畜や野生動物と蚊やその他の節足動物の間で広く維持され、多くのヒト感染例も報告されている。一方、日本ではこれまで家畜の流産の原因となる AKAV など数種類のみが分離されているだけである。そこでオルソブニヤウイルスの国内の野生動物における感染状況の調査を目的とし、本年度はヒトに病原性を示すオルソブニヤウイルスである OROV と BUNV を認識するモノクローナル抗体を作製し、OROV と BUNV の核蛋白質、また BUNV の糖蛋白質を認識する抗体を産生するハイブリドーマを得た。このモノクローナル抗体

は様々な動物種に利用可能な競合 ELISA 系の開発や研究基盤整備に有用である。[河原円香, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 北浦慧, 西條政幸]

(5) ジェームスタウンキャニオンウイルスに対する治療薬の評価

3 つの薬剤 (ファビピラビル, リバビリン, 2'-Fluoro-2'-deoxycytidine [2'-FdC]) の JtCV に対する効果について、*in vitro* と *in vivo* で評価した。まず、Vero 細胞を用いて、それぞれの薬剤についてウイルスの増殖抑制効果を調べたところ、全ての薬剤が用量依存的に JtCV の増殖を抑制した。次に、JtCV をマウスの脳内に接種し、ウイルス接種前とウイルス接種時から 5 日間それぞれの薬剤を投与したところ、ファビピラビルはコントロールに比べて、生存日数を延長することが明らかとなった。他の薬剤はコントロールと変わりがなかった。[加藤博史, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 河原円香, 北浦慧, 西條政幸]

IV. ヘルペスウイルスに関する研究

1. 単純ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のアシクロビル耐性機序に関する研究

HSV-1 の ACV 耐性は、thymidine kinase (TK) または DNA polymerase (DNApol) 遺伝子に変異が導入される事により獲得される。これまで、HSV-1 の TK 遺伝子を欠損させ、HSV-1 UL50-51 領域に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の TK 遺伝子を挿入させたキメラウイルス HSV-1-VZV-TK (親株) の、VZV-TK 及び DNApol 両遺伝子のいずれにも変異が認められなかった ACV 耐性 HSV-1-VZV-TK クローンに関して、その薬剤耐性に関わることが示唆される遺伝子変異を同定した。また、変異導入組換え体を用いて、Vero 及び HEL 細胞における ACV に対する薬剤感受性を解析した。本年度は変異導入組換え体を用い、異なる細胞及び他の薬剤への耐性を比較した。異なる細胞 (ARPE19 細胞) において、変異体は Vero 及び HEL 細胞と比較して顕著な耐性を示した。一方、他の薬剤、Ara-T, penciclovir, cidofovir 及び foscarnet を用いて Vero 及び HEL 細胞において

感受性試験を行ったところ、明らかな感受性の変化は認められなかった。[山田壮一, 原田志津子, 福士秀悦, 西條政幸; 藤井ひかる(岡山理科大)]

(2) HSV-1 TK 遺伝子 N 末端側の終止コドン変異による TK 発現および薬剤耐性に及ぼす影響

HSV-1 TK 遺伝子の最初の開始コドンから 8 番目のコドンに終止コドンが存在する HSV-1 I4-2 株は, N 末端から 2 番目の開始コドンから TK が発現されるため N 末端の 45 アミノ酸が欠損する TK を発現するが, 抗ヘルペスウイルス剤アシクロビル (acyclovir, ACV) に対して感受性を示す。一方, TK 遺伝子の最初の開始コドンから 44 番目のコドンに終止コドンが存在する HSV-1 KG111 株は, I4-2 株と同様 N 末端の 45 アミノ酸が欠損するが, 39°C で ACV に対して耐性を示すと報告されている。本研究では, TK 遺伝子にこれらの終止コドン変異を導入した組み換え HSV-1 を作製し, TK 発現および薬剤耐性に影響があるかを明らかにした。HSV-1 BAC システムを用いて, TK 遺伝子の 8 番目と 44 番目のそれぞれの位置に終止コドンを導入させた組換え HSV-1 [HSV-1-TK(8AUG) および HSV-1-TK(44AUG)] を作製した。これらの組換えウイルスの薬剤感受性を解析したところ, HSV-1-TK(8AUG) は, HSV-1 WT と同様 ACV と BVdU に対して感受性を示したが, HSV-1-TK(44AUG) は両薬剤に対して耐性を示した。それぞれの組換えウイルス感染細胞からタンパク質を抽出し, ウェスタンブロットにより, TK の発現を解析した。HSV-1-TK(8AUG) 感染細胞では 37°C での TK 発現は 35°C でのそれと比較して低下していた。一方, HSV-1-TK(44AUG) 感染細胞では 35°C でのみ 39kDa の TK が弱く検出され, 37°C では TK が検出されなかった。これらの結果から TK 遺伝子の終止コドンの挿入部位の違いにより, TK の発現及び薬剤耐性に違いが生じることが明らかになった。[山田壮一, Nguyen Anh, 原田志津子, 福士秀悦, 西條政幸]

(3) 感覚神経束状組織を用いたヘルペスウイルス感染性の解析

iPS 細胞を用いて, 入手が困難であるヒトの神経細胞を利用できるようになったが, 従来の培養皿を用い

た培養法では神経細胞の持つ軸索がランダムな方向に伸長してしまうため, 生体内の末梢神経が持つような束状の形態を持つ組織を形成することができなかった。この問題を解決する方法として, 微小流路構造を運動神経細胞の培養系として用いる手法が提案された (Kawada *et al.*, *Stem Cell Rep* 2017)。この手法では, 微小流路構造がガイドとなることで, 軸索の伸長方向が制御でき, 運動神経細胞の軸索からなる束状組織の形成が可能となる。これまでに運動神経の束状組織の形成はできたが感覚神経束状組織は得られていない。本研究では, 感覚神経束状組織の培養条件を詳細に検討し, 形成させた感覚神経束状組織をヘルペスウイルス感染性の研究に応用することを目的とした。2019 年度は微小流路構造を用いた感覚神経束状組織の培養条件を確立し, 一定の長さの感覚神経束状組織の形成を確認することができた。[福士秀悦, 山田壮一, 原田志津子, 西條政幸; 今井勇也(工学院大)]

2. Epstein-Barr ウイルスに関する研究

(1) Epstein-Barr ウイルスの EBNA1P が増殖に及ぼす影響に関する研究

Epstein-Barr ウイルス (EBV) はヒトに広く蔓延しているヘルペスウイルスであるが, バーキットリンパ腫や上咽頭癌などの発がんに関与することが知られている。EBV の核タンパク質 EBNA2 と EBNA1P は感染初期に最も早く発現し, EBV の造腫瘍性機能に不可欠である。私たちは, これまで転写活性化機能を持つ EBNA2 に対し EBNA1P がその補因子機能を持つことを報告した。そして, C 末端 10 アミノ酸が欠損させた変異体 EBNA1Pd10 が, 補因子機能を欠くこと, さらに, ドミナントネガティブ活性を持つことを発見した。そこで, EBNA1P の機能をさらに解析するために, この変異体を発現する EBV 陽性リンパ芽球細胞 (LCL) を樹立した。当初, 恒常的に発現する LCL 細胞を樹立出来なかったことから, この変異体タンパクが LCL 細胞増殖にとって抑制的に働くと考えられた。そのため樹立には, Cre-loxP の系を用いて薬剤添加によって変異体タンパクを条件的に発現する実験系を構築した。そして, このドミナントネガティブ変

異体の条件的発現によって LCL 細胞の増殖が抑制される事が証明された。発現細胞は G2/M 期で停止する傾向があり、アポトーシスが誘導されていた。さらに、Myc と EBV の膜タンパク質 LMP1 の発現が共に抑制されていた。また、細胞増殖に必須の情報伝達系に関与する PD1F1 や Raf のリン酸化型の発現が抑制されている事がわかった。これらの結果から、EBNALP が LCL など EBV 感染細胞の増殖に重要かつ必須の役割を持っている事が明らかとなった。[原田志津子, 西條政幸]

3. ヒトサイトメガロウイルスに関する研究

(1) ガンシクロビル治療抵抗性を示した HCMV 腸炎患者の腸組織切片からの HCMV 分離及びその性状解析

ガンシクロビル (ganciclovir, GCV) に対して治療抵抗性を示す HCMV 腸炎患者に関して、血液及び病変部位の腸組織切片を検体とした HCMV 薬剤耐性検査の依頼を受けた。患者の血液及び腸組織切片より DNA を抽出し、HCMV UL97 及び UL54 を標的とした PCR を行ったところ、腸組織切片からのみ増幅産物が確認された。増幅された遺伝子断片を用いてシーケンス解析を行った。UL97 及び UL54 に GCV に対して耐性を誘導するアミノ酸変異 M460I 及び GCV 及び cidofovir に対して耐性を誘導するアミノ酸変異 K513E がそれぞれ検出された。また、腸組織切片をホモジナイズした後、HEL 細胞に接種し、盲継代したところ HCMV が分離された。分離された HCMV を用いて薬剤耐性能に関して更なる解析を試み、その分離された HCMV のゲノム配列を解析した。UL97 及び UL54 遺伝子配列は、抽出 DNA を用いたシーケンス結果と同一であり、UL97 及び UL54 遺伝子にそれぞれ M460I 及び K513E アミノ酸変異が認められた。HEL 細胞を用いて、プラーク減少法により GCV, foscarnet 及び cidofovir に対する薬剤感受性を調べたところ、野生株(感受性株)と比較して、GCV 及び cidofovir に対して耐性を示した。[山田壮一, 福士秀悦, 津田美穂子, 福井良子, 西條政幸]

4. B ウイルスに関する研究

(1) 日本国内で初めて報告された B ウイルス病の検査及び関連施設の調査

B ウイルス (Macacine alphaherpesvirus 1) は主に東南アジアに生息するマカクザル (アカゲザル, カニクイザル, ニホンザル等) が保有する α ヘルペスウイルスである。その宿主であるアジア産マカクザルには基本的に感染しても無症状か軽い症状ですむとされている。しかし、ヒトが B ウイルスに感染すると致死的な神経症状を引き起こし、回復しても神経学的後遺症を残す。B ウイルス感染は主に咬傷や針刺し事故等によりサルを用いた研究の従事者に起こる。世界的にこれまで約 50 例しか確認されていない (報告されているのは 26 例)。英国での 1 例を除き、すべて北米からの報告である。2019 年 11 月に、B ウイルス病が疑われる患者が報告されたことから、B ウイルスの遺伝子検査を行った。当該患者 2 名の脳脊髄液から DNA を抽出し、抽出された DNA を用いて B ウイルスの gB (非特異的) 及び gG 遺伝子 (B ウイルス特異的) を標的とした PCR を行った。増幅産物が認められた場合はその塩基配列を決定した。また、定量的な検査として、gB 及び gG 遺伝子を標的とした B ウイルス特異的な real-time PCR による検出も合わせて実施した。2 例の患者の脳脊髄液から B ウイルス DNA の増幅が認められ、シーケンスにより B ウイルスの配列が確認された。Real-time PCR で B ウイルス遺伝子が定量的に増幅された。日本国内において、また、アジアで初めて B ウイルス病患者が確認された。[山田壮一, 福士秀悦, 西條政幸; 鈴木基 (感染症疫学センター); 前田健 (獣医科学部)]

V. リケッチアに関する研究

1. リケッチア症対策の総合的研究

(1) リケッチア・レファレンスセンター活動に関する研究 (2019 年度)

リケッチア症の強い地域特性を考慮し、本研究では、全国ブロックの横糸となる地方衛生研究所のリケッチア・レファレンスセンターを中心とした全国共通基盤の構築を目指している。本年度は、リケッチア・レファレンスセンターの活動として評価検討を行って

きた遺伝子検出系について、既存の検査系とともにリケッチア関連実験室診断の体系化を実施し、2000年度に公開されていた診断マニュアルに関し、日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症とつづが虫病を主として改訂した。さらに、レファレンスセンター会議等においてリケッチア症の疫学、診断法の情報のアップデートにより、全国の担当施設を中心に情報・技術の普及と情報共有をおこなった。[安藤秀二; 鈴木理恵(福島県衛生研究所); 福田現, 坂恭平(青森県環境保健センター); 平良雅克(千葉県衛生研究所); 新開敬行(東京都健康安全研究センター); 楢原一, 赤地重宏(三重県保健環境研究所); 佐賀由美子, 畠田嵩久(富山県衛生研究所); 寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター); 近平雅嗣(兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター); 木田浩司(岡山県環境保健センター); 島津幸枝(広島県立総合技術研究所保健環境センター); 戸梶彰彦(高知県衛生研究所); 眞鍋佳月, 本田俊郎(鹿児島県環境保健センター); 佐藤寛子(秋田県健康環境センター); 川森文彦, 大橋典男(静岡県立大学)]

(2) ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 2019

国内の未調査地域を中心にダニ採集とダニからの病原体分離・検出、また、全国の野生動物、マダニ等から、国内の実態が未解明の病原性リケッチア等の分離、原因不明となったダニ関連疾患の臨床検体からの病原体検出・分離を継続した。採取マダニ等は野外疫学研究の分担者と共有し、複数の地域からダニ相とダニ保有病原体の情報を集積してきた。原因不明のダニ関連疾患解明のため、新興感染症も含め対象症例の検討、検体確保を継続、分担者等と連携して学術論文、学会発表、アウトリーチ活動も積極的に展開し、国内分布種についてさらなる情報収集と公表を行った。[安藤秀二; 藤田博己, 藤田信子(馬原アカリ医学研究所); 佐藤寛子(秋田県健康環境センター)]

(3) 宮崎県におけるダニ媒介性人獣共通感染症の感染環とリスク評価

宮崎県では複数種のダニ媒介感染症の発生が知

られている。それらの防疫対策の立案に不可欠な科学的知見を得ることを目的に、前年度までのイノシシ、シカ、野ネズミに加え、伴侶動物であるイヌやネコ、マダニ等の材料を元に、リケッチアに加え、SFTSV、TBEV の検討を行い、植生マダニからの効率的なSFTSV分離に関して報告した。[安藤秀二; 佐藤優貴子, 桐野有美, 岡林環樹, 山本正悟(宮崎大学); 好井健太郎(長崎大学)]

2. リケッチア症の基礎的研究

(1) 日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* のマウスに対する感染実験

日本紅斑熱は *R. japonica* によって引き起こされる疾病である。この疾病は重篤化の末、死に至ることもある。*R. japonica* の病原性の解明には、細胞だけではなく *in vivo* での解析が重要であるが、マウス等を用いた実験はこれまで行われていない。そこで、本研究では既報の極東紅斑熱リケッチアの感染実験を参考に $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^6$ plaque forming unit (PFU) の *R. japonica* を BALB/c および C3H/HeN の2系統の近交系マウスに接種し、症状と体重変化を観察した。その結果、 1×10^5 PFU 以上を接種した場合、毛の逆立ち等の症状と有意な体重減少が観察された。今後、臓器ごとの感染価や抗原の分布等の詳細な解析を行っていく予定である。[佐藤正明, 伊藤(高山)睦代, 小川基彦, 安藤秀二]

(2) つづが虫病リケッチアの病原性に関する研究

つづが虫の重症化メカニズムを解明するため、つづが虫病リケッチア強毒株および弱毒株の感染マウスを致死および治癒の病態モデルとして用い、主な標的器官であるマクロファージ、肝臓および脾臓におけるリケッチア数およびサイトカインの変動を解析した。致死および治癒機序に、密接に関連する可能性があるリケッチア数およびサイトカインの変動が明らかにされた。[小川基彦, 安藤秀二, 西條政幸]

(3) リコンビナントつづが虫病リケッチア型特異的抗原 (TSA) を抗原とした血清診断法の開発

つづが虫病リケッチアの型特異抗原 (TSA) を発現する組換えバキュロウイルスを作成した。組換えバキュロウイルス感染 sf-9 昆虫細胞を抗原として、間接蛍

光抗体(IF)法によるつつが虫病の血清診断法を評価し報告した。[小川基彦, 安藤秀二, 西條政幸]

3. その他の研究

(1) ツツガムシの共生細菌に関する研究

日本国内, 患者発生地域で, つつが虫の媒介ダニ・ツツガムシ(未吸着幼虫)を採取し, 16SrRNA 細菌叢解析を行ったところ, 宿主のダニや昆虫に影響を与えることが知られている *Wolbachia* 属の菌, *Rickettsia* 属の菌などが検出された。遺伝子配列の解析から *Wolbachia* 属の菌が新種の可能性があること, *Rickettsia* 属の菌が病原性を持つ可能性があることなどを報告した。[小川基彦, 西條政幸; 高橋守(埼玉医大); 松谷峰之介(東京農大); 高田伸弘(福井大); 野田伸司(鹿児島大)]

VI. コクシエラに関する基礎的研究

1. コクシエラに関する基礎的研究

(1) コクシエラの病原性に関する研究

感染経路による Q 熱コクシエラ *Coxiella burnetii* の病態の違いを検討するため, バックグラントとなる陰性対象のマウス材料を確保した, 暫時, 複数の感染経路ごとに *C. burnetii* を接種し, 病態比較解析を行う予定である。[安藤秀二; 安藤匡子(鹿児島大学)]

レファレンス業務

1. 行政検査

1) 黄熱ワクチンに対する行政検査

2019年度は1ロットの黄熱ワクチンの行政検定を実施し, 合格と判定した。[前木孝洋, 中山絵里, 谷口怜, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

2) SFTSに対する行政検査

7件のSFTSに関する行政検査を実施した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

3) エボラ出血熱に対する行政検査

2件のエボラ出血熱に関する行政検査を実施した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

4) ハンタウイルス感染症に対する行政検査

2件のハンタウイルス感染症に関する行政検査を実施した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

5) 日本脳炎ウイルス, デングウイルス, ジカウイルスおよびチクングニアウイルスに対する行政検査

日本脳炎ウイルス, デングウイルス, ジカウイルスおよびチクングニアウイルスに対する行政検査を実施した。[田島茂, 前木孝洋, 谷口怜, 中山絵里, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 林昌宏, 西條政幸]

6) SARS-CoV-2に対する行政検査

COVID-19の患者から採取された臨床検体に対する行政検査を実施した。[林昌宏, 田島茂, 前木孝洋, 谷口怜, 中山絵里, 勝田菜穂子, 柴崎謙一, 西條政幸; 藤本嗣人(感染症疫学センター); 加藤孝宣(ウイルス第二部); 草川茂(エイズセンター); 大西真(副所長)]

7) Bウイルス感染症に対する行政検査

Bウイルス感染症に関する検査を2件実施した。[富士秀悦, 山田壮一, 西條政幸]

2. その他のレファレンス業務

1) SARS-CoV2の配布

SARS-CoV2の分与の要請があった国内20か所および国外3か所の研究機関に当該病原体を配布した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

2) SARS-CoV2由来RNAの配布

SARS-CoV2より精製したRNAを配布の要請があった国内31か所の研究機関に当該RNAを配布した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

3) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の分与

臨床検体より分離されたSARS-CoV-2に関する分与に関して, バイオセーフティ関連書類および資源提供同意書の作成および配送手配を担当した。2019年3月末日までの実績は以下の通りである。国内:ウイルス26件, ウイルスRNA 32件, 国外:ウイルス6件。[伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 河原円香, 加藤博史, 北浦慧, 西條政幸]

4) アルボウイルス検査コントロールRNA配布

デングウイルス(1-4型), ジカウイルス, 日本脳炎ウイルス, チクングニアウイルスの検査に用いるコントロールRNAを要望のあった地方衛生研究所および保健所に配付した。[田島茂, 谷口怜, 前木孝洋, 中山絵里, 林昌宏]

5) 急性脳炎および出血熱に関する検査業務

日本脳炎, デング熱, ジカ熱およびチクングニア熱に関する行政検査以外の実験室診断を実施した。[田島茂, 前木孝洋, 中山絵里, 谷口怜, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 林昌宏, 西條政幸]

6) ヘルペスウイルスの薬剤感受性試験の実施

行政検査以外にHSV-1, HSV-2, VZV及びHCMVの検査をそれぞれ2検体, 2検体, 2検体及び11検体について薬剤感受性試験を実施した。[福士秀悦, 山田壮一, 西條政幸]

7) リケッチア臨床分離株の収集および標準抗原の分与

リケッチア関連の臨床分離株の収集を行うとともに, レファレンスセンター等に血清診断用標準抗原, 標準株の配布・分与を行った。また, 抗原やコントロールの供給に関しては, 各ブロックのリケッチアセンターと必要とする地方衛研との調整を行い, 各地域内の連携強化を試みた。[安藤秀二]

8) リケッチアならびにクラミジアに関する検査業務

リケッチアならびにクラミジアに関する病原体診断と血清診断を, 行政検査依頼以外にも, リケッチア症(つが虫病, 日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症, 発疹チフス群リケッチア症等輸入症例も含む), オウム病, Q熱の疑い症例, また, 不明疾患ならびにマダニのヒト刺咬症例のリケッチア症との関連を多数検討した。[安藤秀二]

3. 品質管理に関する業務

1) 乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定

2019年度は1ロットの乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定を実施し合格と判定した。[下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 緒方もも子, 西條政幸]

2) 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

2019年度は54ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し, 54ロットすべてを合格と判定した。[田島茂, 前木孝洋, 中山絵里, 谷口怜, 柴崎健一, 勝田菜穂

子, 伊藤(高山)睦代, 中道一生, 林昌宏, 西條政幸]

3) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

2019年度は, 3ロットの乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定(不活化試験および力価試験)が実施され, 合格と判定された。[伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 北浦慧, 林昌宏, 山田壮一, 西條政幸]

4) 水痘ワクチンの検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定26ロットが実施され, 全ロットとも合格と判定された。[原田志津子, 山田壮一, 福士秀悦, 福井良子, 西條政幸]

5) 体外診断薬に関する業務

これまで承認前試験の対象であったクラミジア・トラコマティスの遺伝子ならびに抗原検出系に関し, 厚生労働省を含む関係機関との協議により, 2019年10月3日, 体外診断薬承認前試験の対象品目から削除された。[安藤秀二]

4. 国際協力関係業務

1) JICA関連

JICA主催の感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクトに参加し, SFTSに係る実験室診断の技術提供をおこなうため, 2019年11月25-29日(5日間), ハノイ市内ベトナム国立衛生研究所(NIHE)を訪問し, 教育訓練などを行った。かねてよりJICAからの要請により, ナイジェリアの新興・再興感染症実験室診断・疫学強化のための無償資金協力及び技術協力支援プロジェクトに対して専門家としての助言, 協力を行っている。2020年3月25日にナイジェリアCDCのAnthony Ahumibe氏が感染研に来所したことから, プロジェクトの具体化に向けた意見交換を行った。ナイジェリアCDCとコンゴ民主共和国INRBから, それぞれ1名の研究者を研修生として受け入れた。[吉河智城, 福士秀悦, 黒須剛, 前木孝洋, 下島昌幸, 伊藤(高山)睦代, 西條政幸]

2) フィリピンの偽ワクチンの品質に関する検査

世界保健機関(WHO)フィリピン事務局から依頼を受け, 2018年末から2019年始めにかけてフィリピンにおいて流通していた偽ワクチンについて, 安全性および有効性の検査として不活化試験および力価試験を

- 行い、結果を報告した。[伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 北浦慧, 西條政幸]
- 3) 狂犬病ワクチンの品質検査に関する国際連携研究への参加
欧州医薬品品質理事会(EDQM)による狂犬病ワクチン力価試験の代替法開発プロジェクト(BSP148)に参加している。[伊藤(高山)睦代, 河原円香, 西條政幸]
- 4) 日米医学協力計画ウイルス性疾患専門部会第22回汎太平洋新興感染症国際会議への出席
タイ・バンコクで開催された日米医学協力計画ウイルス性疾患専門部会第22回汎太平洋新興感染症国際会議に出席してアジア太平洋諸国における昆虫媒介性ウイルスの流行状況、診断法に係る最新の情報収集を行った。日米医学協力計画ウイルス性疾患専門部会第20回汎太平洋新興感染症国際会議ではアジア太平洋および日米に共通する感染症対策が広範囲に議論され、これらの情報交換・収集は今後の調査・研究に大きく資するものである。日米に共通する感染症対策が広範囲に議論された。[前木孝洋, 谷口怜, 西條政幸]
- 5) 第13回日中韓感染症フォーラムおよび第2回感染症共同研究シンポジウム～熱帯病対策～への出席
中国上海市で開催された第13回日中韓感染症フォーラムおよび第2回感染症共同研究シンポジウム～熱帯病対策～に参加した。本会議では蚊媒介性ウイルス, AMR, インフルエンザ対策等の日中韓に共通する感染症対策が広範囲に議論された。[林昌宏]
- 6) 第28回西太平洋地域予防接種ワクチンおよび予防可能疾病に関する技術諮問会議(TAG)への出席
フィリピン(マニラ)の世界保健機構西太平洋地域本部(WPRO)で開催された第28回西太平洋地域予防接種ワクチンおよび予防可能疾病に関する技術諮問会議に出席してWHO西太平洋地域の日本脳炎ワクチンに係る最新の情報収集を行った。本会議では特に(1)西太平洋地域の日本脳炎流行国における日本脳炎ワクチンの導入状況とその問題点および(2)WHO西太平洋地域における日本脳炎予防のタイムライン策定について議論された。また本会議ではさらに(3)「西太平洋地域における日本脳炎の予防促進を達成するための技術指針」の改訂について議論された。[林昌宏]
- 7) 第16回日台感染症シンポジウムへの参加
東京で開催された第16回日台感染症シンポジウムに参加した。本シンポジウムにおいては日台双方から活発な研究発表がなされたが、フラビウイルスに係る研究については特に日本脳炎およびデング熱患者血清を用いた抗デングウイルス抗体の他のフラビウイルスへの交差反応に係る研究および日本脳炎ウイルス遺伝子型V型の病原性に係る研究について発表を行った。[田島茂, 前木孝洋, 吉河智城, 林昌宏, 富士秀悦, 西條政幸]
- 8) 東南アジア・ジカウイルス対策協力推進管理者会議への出席
タイ(バンコク)で開催された「東南アジア・ジカウイルス対策協力推進管理者会議」に所長代理として出席し、東南アジア地域を中心としたジカウイルスに係る情報収集を行った。本会議は2019年3月25日～3月28日にタイ国パタヤで開催された「第3回東南アジア・ジカウイルス対策研修会議」の成果であるジカウイルス感染症対策ガイドラインの発行を受けて開催された会議である。本会議では東南アジア域内のジカウイルス対策のこれまでの成果と今後の協力体制について協議された。本ガイドラインは疫学, ウイルス学, 昆虫学, 公衆衛生学等テーマごとにまとめられた総合的なジカウイルス感染症対策のガイドラインである。本会議ではこれまでに開催された会議とジカウイルス感染症対策ネットワークの成果であるジカウイルス感染症対策ガイドラインの発行の意義を確認するとともに、本ガイドラインの普及と改訂を引き続き進めていくことが議論された。さらにこれまでに確立されたネットワークをジカウイルス感染症のみならずその他の新興・再興感染症対策にも活用して行く必要性が議論された。本会議はWHO, FAO, 米国CDC, USAID, ASEAN+FETNの共催であった。(資料:ジカウイルス感染症対策ガイドライン:<<http://online.pubhtml5.com/nqwl/bflq/#p=1>>)[林昌宏]
- 9) Global Health Security Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN) 会議への貢献
GHSAG-LN会議(2019年5月, ベルリン; 2019年11

月, ローマ)にも参加した. カナダ, 米国, メキシコ, イギリス, フランス, ドイツ, イタリア, 日本間の感染症, バイオセーフティ, バイオセキュリティ等の連携強化のための打ち合わせに参画し, これらの国々により連携した対策の基盤整備に貢献した. [西條政幸]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Akagi K, Miyazaki T, Oshima K, Umemura A, Shimada S, Morita K, Senju H, Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Sekino M, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Uda A, Morikawa S, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M, Mukae H. Detection of viral RNA in diverse body fluids in an SFTS patient with encephalopathy, gastrointestinal bleeding and pneumonia: a case report and literature review. *BMC Infect Dis* 20:281, 2020.
- 2) Andoh M, Gokuden M, Honda T, Fujita H, Yamamoto S, Kadosaka T, Takano A, Yano Y, Takada N, Kawabata H, Ando S. Chapter 15 Surveillance of Tsutsugamushi disease and acari-borne diseases in the Tokara Islands. *The Tokara Islands* (ed. Otsuka Y, Terada R, Nishimura S), pp136-141, 2020
- 3) Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y. Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. *Vaccine* 37(44):6588-6593, 2019.
- 4) Fujii H, Harada S, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Fukushi S, Saijo M. Differences in the likelihood of acyclovir resistance-associated mutations in the thymidine kinase genes of herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus. *Antimicrob Agents Chemother* 63: e00017-19, 2019
- 5) Fukushi S. Seroprevalence and risk factors of severe fever with thrombocytopenia syndrome. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp109-120, 2019, Singapore
- 6) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267(3):731-738, 2020
- 7) Harada S, Saijo M. Conditional expression of a dominant-negative form of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen EBNA1P inhibits EBV-positive lymphoblastoid cell growth. *Arch Virol* 165(2):313-320, 2020
- 8) Harada T, Fukushi S, Kurosu T, Yoshikawa T, Shimojima M, Tanabayashi K, Saijo M. Inactivation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus for improved laboratory safety. *J Biosafety Biosecurity* 2:31-35, 2020
- 9) Hishiki T, Kato F, Nio Y, Watanabe S, Wen Tan NW, Yamane D, Miyazaki Y, Lin CC, Suzuki R, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Hijikata M, Vasudevan SG, Takasaki T. Stearoyl-CoA desaturase-1 is required for flavivirus RNA replication. *Antiviral Res* 165:42-46, 2019
- 10) Hobson-Peters J, Harrison JJ, Watterson D, Hazlewood JE, Vet LJ, Newton ND, Warrilow D, Colmant AMG, Taylor C, Huang B, Piyasena TBH, Chow WK, Setoh YX, Tang B, Nakayama E, Yan K, Amarilla AA, Wheatley S, Moore PR, Finger M, Kurucz N, Modhiran N, Young PR, Khromykh AA, Bielefeldt-Ohmann H, Suhrbier A, Hall RA. A recombinant platform for flavivirus vaccines and diagnostics using chimeras of a new insect-specific virus. *Sci Transl Med* 11(522):eaax7888, 2019
- 11) Kato H, Saijo M. Epidemiology of SFTS in China. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp71-94, 2019, Singapore
- 12) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with

- immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19(1):263, 2019
- 13) Kyaw AK, Ngwe Tun MM, Nabeshima T, Buerano CC, Ando T, Inoue S, Hayasaka D, Lim CK, Saijo M, Thu HM, Thant KZ, Morita K. Japanese encephalitis- and dengue-associated acute encephalitis syndrome cases in Myanmar. *Am J Trop Med Hyg* 100(3):643-646, 2019
- 14) Kato H, Takayama-Ito M, Iizuka-Shiota I, Fukushi S, Posadas-Herrera G, Horiya M, Satoh M, Yoshikawa T, Yamada S, Harada S, Fujii H, Shibamura M, Inagaki T, Morimoto K, Saijo M, Lim CK. Development of a recombinant replication-deficient rabies virus-based bivalent-vaccine against MERS-CoV and rabies virus and its humoral immunogenicity in mice. *PLoS One* 14:e0223684, 2019
- 15) Kanai Y, Kawagishi T, Sakai Y, Nouda R, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Cell-cell fusion induced by reovirus FAST proteins enhances replication and pathogenicity of non-enveloped dsRNA viruses. *PLoS Pathog* 25;15(4):e1007675, 2019
- 16) Kato F, Nio Y, Yagasaki K, Suzuki R, Hijikata M, Miura T, Miyazaki I, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Takasaki T, Hishiki T. Identification of inhibitors of dengue viral replication using replicon cells expressing secretory luciferase. *Antiviral Res* 172:104643, 2019
- 17) Kawai Y, Nakayama E, Takahashi K, Taniguchi S, Shibasaki K, Kato F, Maeki T, Suzuki T, Tajima S, Saijo M, Lim CK. Increased growth ability and pathogenicity of American- and Pacific-subtype Zika virus (ZIKV) strains compared with a Southeast Asian-subtype ZIKV strain. *PLoS Negl Trop Dis* 13(6):e0007387, 2019
- 18) Kasama K, Fujita H, Yamamoto S, Ooka T, Gotoh Y, Ogura Y, Ando S, Hayashi T. Genomic features of *Rickettsia heilongjiangensis* revealed by intraspecies comparison and detailed comparison with *Rickettsia japonica*. *Front Microbiol* 6:10:2787, 2019
- 19) Kozuki E, Arima Y, Matsui T, Sanada Y, Ando S, Sunagawa T, Oishi K. Human psittacosis in Japan: notification trends and differences in infection source and age distribution by gender, 2007 to 2016. *Ann Epidemiol* 44:60-63, 2020
- 20) Maeki T, Tajima S, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, Lim CK, Saijo M. Analysis of cross-reactivity between flaviviruses with sera of patients with Japanese encephalitis showed the importance of neutralization tests for the diagnosis of Japanese encephalitis. *J Infect Chemother* 25(10):786-790, 2019
- 21) Matsui T, Kinoshita N, Maeki T, Kutsuna S, Nakamura K, Nakamoto T, Ishikane M, Tajima S, Kato F, Taniguchi S, Lim CK, Saijo M, Ohmagari N. Dengue Virus Type 2 Infection in a Traveler Returning From Saudi Arabia to Japan. *Jpn J Infect Dis* 72(5):340-342, 2019
- 22) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19(1):252, 2019
- 23) Nishigori R, Warabi Y, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Nakata Y, Komori T, Isozaki E. Inflammatory cerebellar PML with a CD4/CD8 ratio of 2.9 showed a favorable prognosis in a patient with rheumatoid arthritis: A case report. *Intern Med* 58(22):3323-3329, 2019
- 24) Nosaki Y, Ohyama K, Watanabe M, Yokoi T, Nakamichi K, Saijo M, Miura Y, Iwai K. Simultaneous development of progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcal meningitis during methotrexate and infliximab treatment. *Intern Med* 58(18):2703-2709, 2019
- 25) Ogawa M, Takahashi M, Matsutani M, Takada N, Noda S, Saijo M. Obligate intracellular bacteria diversity in unfed *Leptotrombidium scutellare* larvae highlights novel bacterial endosymbionts of mites.

- Microbiol Immunol 64(1):1-9, 2020
- 26) Ogawa M, Ando S, Saijo M. Evaluation of recombinant type-specific antigens of *Orientia tsutsugamushi* which were expressed by baculovirus-insect cell system as antigens for indirect immunofluorescent assay in the serological diagnosis of scrub typhus. *Jpn J Infect Dis* (in press)
- 27) Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Kataoka M, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Hanaki K, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda K, Morikawa S. Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci Rep* 9(1):11990, 2019
- 28) Prow NA, Hirata TDC, Tang B, Larcher T, Mukhopadhyay P, Alves TL, Le TT, Gardner J, Poo YS, Nakayama E, Lutzky VP, Nakaya HI, Suhrbier A. Exacerbation of Chikungunya virus rheumatic immunopathology by a high fiber diet and butyrate. *Front Immunol* 10:2736, 2019
- 29) Saijo M. Pathology of severe fever with thrombocytopenia syndrome. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp 137-150, 2019, Singapore
- 30) Saijo M. Circulation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in nature: transmission of SFTSV between mammals and ticks. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp 151-173, 2019, Singapore
- 31) Saijo M. Animal experimental models for the study on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp 215-230, 2019, Singapore
- 32) Saijo M. Introduction. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp1-14, 2019, Singapore
- 33) Shiota T, Li TC, Nishimura Y, Yoshizaki S, Sugiyama R, Shimojima M, Saijo M, Shimizu H, Suzuki R, Wakita T, Muramatsu M, Ishii K. Integrin $\alpha 3$ is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection. *Virology* 536:119-124, 2019
- 34) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, Shimojima M, Kataoka M, Takahashi K, Wada Y, Morikawa S, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections. *J Clin Invest* 130(2):799-812, 2020
- 35) Sakata M, Katoh H, Otsuki N, Okamoto K, Nakatsu Y, Lim CK, Saijo M, Takeda M, Mori Y. Heat shock protein 90 ensures the integrity of rubella virus p150 protein and supports viral replication. *J Virol* 93(22): e01142-19, 2019
- 36) Setoh YX, Amarilla AA, Peng NYG, Griffiths RE, Carrera J, Freney ME, Nakayama E, Ogawa S, Watterson D, Modhiran N, Nanyonga FE, Torres FJ, Slonchak A, Periasamy P, Prow NA, Tang B, Harrison J, Hobson-Peters J, Cuddihy T, Cooper-White J, Hall RA, Young PR, Mackenzie JM, Wolvetang E, Bloom JD, Suhrbier A, Khromykh AA. Determinants of Zika virus host tropism uncovered by deep mutational scanning. *Nat Microbiol* 4(5):876-887, 2019
- 37) Schroder WA, Hirata TD, Le TT, Gardner J, Boyle GM, Ellis J, Nakayama E, Pathirana D, Nakaya HI, Suhrbier A. SerpinB2 inhibits migration and promotes a resolution phase signature in large peritoneal macrophages. *Sci Rep* 9(1):12421, 2019
- 38) Satoh M, Kato H, Takayama-Ito M, Ogawa M, Ando S, Saijo M. In Vitro evaluation of minimum inhibitory concentration of several antibacterial agents against *Rickettsia Japonica* using a plaque reduction assay system. *J Infect Chemother* 25(11):917-919, 2019
- 39) Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Tani H, Kataoka M, Suzuki T, Hasegawa H, Niikura K, Arai K, Nagata N. Gold nanoparticle-adsorbed S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related

- coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiol Immunol* 64(1):33-51, 2020
- 40) Su H, Ito K, Kawarasaki Y, Morita H, Nose H, Iketa K, Nakadouzo F, Gokuden M, Kamiyama S, Tokaji A, Rikitake Y, Kawaguchi T, Umekita K, Oishi S, Abe F, Kanda T, Kawabata H, Ando S, Ohashi N. Insight of diagnostic performance using B-cell epitope antigens derived from triple P44-related proteins of *Anaplasma phagocytophilum*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 95(2):125-130, 2019
- 41) Sajiki Y, Konnai S, Ochi A, Okagawa T, Githaka N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Ando S, Kawabata H, Logullo C, da Silva Vaz I Jr, Maekawa N, Murata S, Ohashi K. Immunosuppressive effects of sialostatin L1 and L2 isolated from the taiga tick *Ixodes persulcatus* Schulze. *Ticks Tick Borne Dis* 11(2):101332, 2020
- 42) Shimada T, Saijo M, Oishi K. Epidemiology of SFTS in Japan. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp103-108, 2019, Singapore
- 43) Shimajima M. Characteristics of two diseases, SFTS and CCHF, and their causative agents. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp231-246, 2019, Singapore
- 44) Tachida Y, Kumagai K, Sakai S, Ando S, Yamaji T, Hanada K. Chlamydia trachomatis-infected human cells convert ceramide to sphingomyelin without sphingomyelin synthase 1 and 2. *FEBS Letter*, 594: 519-529, 2020
- 45) Tani H, Kawachi K, Kimura M, Taniguchi S, Shimajima M, Fukushi S, Igarashi M, Morikawa S, Saijo M. Identification of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. *Virology* 535:102–110, 2019
- 46) Tani H, Saijo M. Antiviral drugs for the therapeutics of SFTS. In *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Ed. Masayuki Saijo, pp185-196, 2019, Singapore
- 47) Teramichi T, Fukushi S, Hachiya Y, Melaku SK, Oguma K, Sentsui H. Evaluation of serological assays available in a biosafety level 2 laboratory and their application for survey of Middle East respiratory syndrome coronavirus among livestock in Ethiopia. *J Vet Med Sci*. 81(12):1887-1891, 2019
- 48) Takayama-Ito M, Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Front Microbiol* 11:150, 2020
- 49) Tajima S, Shibasaki K, Taniguchi S, Nakayama E, Maeki T, Lim CK, Saijo M. E and prM Proteins of genotype V Japanese encephalitis virus are required for its increased virulence in mice. *Heliyon* 5(11):e02882, 2019
- 50) Taniguchi S. Detection of Jingmen tick virus in human patient specimens: Emergence of a new tick-borne human disease? *EBioMedicine*, 43:18-19, 2019
- 51) Takamatsu Y, Becker S, Noda T. A live-cell imaging system for visualizing the transport of Marburg virus nucleocapsid-like structures. *Virology* 16(1):159, 2019
- 52) Takamatsu Y, Kajikawa J, Muramoto Y, Nakano M, Noda T. Microtubule-dependent transport of arenavirus matrix protein demonstrated using live-cell imaging microscopy. *Microscopy (Oxf)*, 68(6):450-456, 2019
- 53) Takamatsu Y, Kolesnikova L, Schauflinger M, Noda T, Becker S. The integrity of the YxxL motif of Ebola virus VP24 is important for the transport of nucleocapsid-like structures and for the regulation of viral RNA synthesis. *J Virol* 94(9):e02170-19, 2020
- 54) Takamatsu Y, Krähling V, Kolesnikova L, Halwe S, Lier C, Baumeister S, Noda T, Biedenkopf N, Becker S. Serine-arginine protein kinase 1 regulates ebola virus transcription. *mBio* 11(1):e02565-19, 2020
- 55) Yamagishi T, Kakimoto K, Doi I, Kawakami C, Shimada T, Matsui T, Oishi K, Saijo M. Transmission routes of the virus causing viral hemorrhagic fever: Extreme precautions are prudent but high-quality

evidence must be gathered. Infect Control Hosp Epidemiol 40(5):608-609, 2019

- 56) Yoshikawa T. Molecular epidemiology of SFTS. In Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Ed. Masayuki Saijo, pp71-94, 2019, Singapore

2. 和文発表

- 1) 前木孝洋, 西條政幸. ジカウイルス感染症. 周産期医学 49(6):882-891, 2019
- 2) 伊藤(高山)睦代. 狂犬病. Neuroinfection 24(2):113-117, 2019
- 3) 中道一生. PML について. Neuroinfection 24(2):133- 138, 2019
- 4) 林昌宏. 日本脳炎とウエストナイルウイルス感染症. Neuroinfection 24(2):115-122, 2019
- 5) 林昌宏. チクングニア熱って何?(特集 知っておきたい蚊とマダニが媒介する身近な感染症). チャイルドヘルス 22(4):269-271, 2019
- 6) 林昌宏. 人と動物の共通感染症の最新情報(XVII) 日本脳炎ウイルス及びウエストナイルウイルスの近年の動向. 日獣会誌 72(12):727-733, 2019
- 7) 林昌宏. わが国におけるデング熱ウイルス感染症の最近の動向. 臨床免疫・アレルギー科 73(2): 209-214, 2020
- 8) 竹腰顕, 吉倉延亮, 小澤憲司, 生駒良和, 北川順一, 竹島明, 大槻美佳, 中道一生, 西條政幸, 大江直行, 望月清文, 柿田明美, 下畑享良. 経過中に Bálint 症候群を発症し, 塩酸メフロキソとミルタザピンの併用療法により改善した進行性多巣性白質脳症の 1 例. BRAIN and NERVE 71(3): 281-286, 2019
- 9) 小林祐介, 島田智恵, 山岸拓也, 松井珠乃, 下島昌幸, 西條政幸, 大石和徳. 日本における SFTS 患者の疫学:2017 年現在. IASR 40:113-114, 2019
- 10) 神田宏平, 木下典子, 奥濱絢乃, 中村啓二, 下村暁, 稲垣剛志, 忽那賢志, 大曲貴夫, 下島昌幸, 西條政幸. 東京都で初めて重症熱性血小板減少症候群と診断された症例. IASR 40:114-115, 2019
- 11) 西條政幸. 鶴政俊, 大島寛彰, 奥村博信, 前田健. ペットから SFTS ウイルスに感染し, SFTS を発症した事例報告. IASR 40:117-118, 2019

- 12) 安川正貴, 西條政幸. SFTS に対するファビピラビル治療効果を調べるための医師主導型臨床研究. IASR 40:121, 2019

- 13) 西條政幸. 一人の免疫不全患者から学ぶウイルス感染症学:薬剤耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症. Neuroinfection 25:1-6, 2020

- 14) 西條政幸. 免疫不全患者における薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症と対策. Precision Medicine 2:872-878, 2019

- 15) 西條政幸. 注目すべき進行感染症はありますでしょうか. インフルエンザとその他の呼吸器感染症. 20:151, 2019

- 16) 西條政幸. 最近の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の動向. バムサジャーナル 32:11-14, 2020

- 17) 西條政幸. 災害医療 2020 – 大規模イベント, テロ対応を含めて. サーベイランスの強化(感染症対策)日本医師会雑誌 149(増刊号):244-255, 2020

- 18) 西條政幸. SFTS, クリミア・コンゴ出血熱. 最新医学 74:483-489, 2019

- 19) 西條政幸, 安田二郎, 平山謙二. BSL-4 施設の重要性と世界への貢献. 最新医学 74:453-463, 2019

- 20) 西條政幸. もしも, 国内でエボラウイルス病患者が発生したら? 臨床とウイルス 47:391-395, 2019

- 21) 安藤秀二. つつが虫病・日本紅斑熱, 日本獣医師会雑誌, 73: 6-12. 2020

- 22) 新倉(座本)綾, 佐藤雅彦, 川端寛樹, 大久保(佐藤)梢, 安藤秀二, 石原智明, 花木賢一. 利尻島におけるマダニ相と保有病原体の調査, 利尻研究 Rishiri Studies 39: 41-46, 2020

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Saijo M. Japan-China-Korea cooperation in Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTS) research. GloPID-R General Assembly. Tokyo, Japan, May 2019
- 2) Kurosu T, Okuzaki D, Shimajima M, Yoshikawa T, Phanthanawiboon S, Kamimura D, Murakami M, Saijo M. Inflammation amplifier plays a critical role in severe dengue hemorrhagic fever. Keystone

- Symposia Positive-strand RNA Viruses. Killarney, Ireland, June 2019
- 3) Lim CK. Activities of WHO Global Specialized JE laboratory in Japan, 2018-2019. The 10th Informal Consultation on WHO Global Specialized and Regional Reference Japanese Encephalitis Laboratories in Western Pacific Region, Xiamen, China, November 2019
 - 4) Lim CK. Animal model of zika virus Infection. The Second Symposium on Collaborative Research of Infectious Diseases – Tropical Disease Control and Prevention, Shanghai, China, November 2019
 - 5) Lim CK. Current Epidemics of Vector-borne Diseases in Japan. The workshop of serological assay platform for arboviruses. Taipei, Taiwan, December 2019
 - 6) Lim CK. Study of Alternative methods for potency test on cell derived JE Vaccine. 1st Meeting under the MoU on "Cooperation for the Quality Control of Vaccines and Biological Products" between the Institute of Biological Products of the Department of Medical Sciences Ministry of Public Health of Thailand and the National Institute of Infectious Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokyo, Japan, June 2019
 - 7) Taniguchi S, Lim CK, Maeki T, Tajima S, Nakayama E, Kato F, Azami NAM, Ami Y, Suzuki T, Moi ML, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Takasaki T, Kurane I, Saijo M. Evaluation of vertical infection of pregnant marmosets with Zika virus. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Bangkok, Thailand, February 2020
 - 8) Tajima S. Growth and pathogenicity of three Asian-lineage Zika virus isolates which belong to the different subtypes. The 16th Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, Tokyo, Japan, September 2019
 - 9) Tajima S. E and prM proteins of genotype V Japanese encephalitis virus are required for its increased virulence in mice. The 10th Informal Consultation on WHO Global Specialized and Regional Reference Japanese Encephalitis Laboratories in Western Pacific Region, Xiamen, China, November 2019
 - 10) Maeki T. Cross-reactivity of sera collected from patients with JE or dengue to JEV, DENV, WNV, ZIKV, and TBEV. The 16th Taiwan- Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, Tokyo, Japan, September 2019
 - 11) Maeki T. Cross-reactivity of sera collected from patients with JE or dengue. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program Viral Diseases Panel Meeting, Bangkok, Thailand, February 2020
 - 12) Takayama-Ito M. Quality assurance of rabies vaccine for human in Japan. NIID & IBP first meeting, Tokyo, Japan, June 2019
 - 13) Takayama-Ito M. Improvement of rabies vaccine potency testing by introduction of human endpoints and development of in vitro assay for testing rabies vaccine inactivation. 4th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines, Seoul, Korea, September 2019
 - 14) Miyata H, Okawa S, Ichikawa D, Fukaya D, Kawakami H, Nakamichi K, Sageshima M. Neuropathologic Findings in an Autopsy Case of Rhombencephalic-form progressive multifocal leukoencephalopathy with an extremely low copy number of pathogenic JCV DNA in cerebrospinal fluid. American Association of Neuropathologists (AANP) 95th Annual Meeting, Atlanta, Georgia, USA, June 2019
 - 15) Saijo M. Development of antiviral therapy with favipiravir for patients with and vaccine against severe fever with thrombocytopenia syndrome. 2019 GIF, October 2019
 - 16) Kasama K, Fujita H, Ooka T, Gotoh Y, Ogura Y, Ando S, Hayashi T. Low genomic diversity of

Rickettsia heilongjiangensis revealed by genomic comparison of Japanese and Chinese isolates. The 2nd Asia Pacific Rickettsia Conference, Chiang Rai, Bamkok, Thailand, November 2019

2. 国内学会

- 1) Saijo M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome 日本感染症学会総会・学術大会, 名古屋, 2019年4月
- 2) 笠間健太郎, 後藤恭宏, 小椋義俊, 山本正悟, 藤田博己, 高野愛, 安藤秀二, 林哲也. ダイレクトシークエンス法による *Rickettsia* sp. Lon とマダニ宿主の多様性と共進化の解明. 第 92 回日本細菌学会, 札幌, 平成 31 年 4 月 23-25 日
- 3) 西條政幸. 動物由来感染症としての SFTS:疫学と診断・治療・予防法開発. 北海道医師会・北海道獣医師会連携シンポジウム. 札幌, 2019年4月
- 4) 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの最新の知見. 第 71 回日本衛生動物学会大会 市民公開講座「マダニが運ぶ感染症から身を守れ!」. 山口, 2019年4月
- 5) 佐々木年則, 小滝徹, 田島茂, モイ・メンリン, 斎藤一三, 林昌宏, 小林大介, 伊澤晴彦, 高崎智彦, 澤邊京子. 本邦産ヒトスジシマカのデングウイルス感受性. 第 71 回日本衛生動物学会大会, 山口, 2019年4月
- 6) 伊澤晴彦, 江尻寛子, 林昌宏, 藤田龍介, 室田勝功, 小林大介, 鎌田龍星, 下田宙, 前田健, 菅美樹, 木村俊也, 四宮博人, 沢辺京子. 愛媛県で捕集されたマダニから分離された新規トゴトウイルスの性状解析. 第 71 回日本衛生動物学会大会, 山口, 2019年4月
- 7) 西條政幸. 日本で流行するウイルス性出血熱としての SFTS の発見と対策への挑戦. 第 30 回日本医学会, 名古屋, 2019年4月
- 8) 西條政幸. 輸入感染症の今. 日本小児科学会, 金沢, 2019年5月
- 9) 柴村美帆, 西條政幸. 過去 30 年の日本人女性における CMV (サイトメガロウイルス) 中和抗体保有率の変遷. 第 60 回日本臨床ウイルス学会, 名古屋, 2019年5月
- 10) 西條政幸, 吉河智城. 海外で発生している希少感染症の診断と治療・予防法の開発. 第 67 回日本化学療法学会, 東京, 2019年5月
- 11) 前木孝洋, 高崎智彦, 林昌宏, 西條政幸. デング熱患者血清を用いた, 抗デングウイルス抗体の他のフラビウイルスへの交差反応の解析. 第 60 回日本臨床ウイルス学会, 名古屋, 2019年5月
- 12) 佐藤優貴子, Sudaryatma PE, 桐野有美, 山本正悟, 安藤秀二, 岡林環樹. 宮崎県で採集されたマダニからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分離. 第 27 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー (SADI), 天草, 2019年5月
- 13) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019年5月
- 14) Saijo M, Nakamichi K. JC virus detection methods in the cerebrospinal fluid for PML-diagnosis; past, present, and future. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019年5月
- 15) 林昌宏, 前木孝洋, 田島茂, 谷口愔, 池田真紀子, 高崎智彦, 倉根一郎, 西條政幸. Activities of WHO Global Specialized JE laboratory in Japan, 2018-2019. 第 54 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 高知, 2019年5月
- 16) 田島茂. 日本脳炎ウイルス遺伝子型 V 型株のマウスにおける高病原性に関わる部位の同定. 第 54 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 高知, 2019年5月
- 17) 松井清彦, 山屋美幸, 小川佳穂, 矢島晴貴, 渡邊彩花, 林昌宏, 田島茂, 大畑雅典, 竹上勉. 2016 年から 2018 年における高知県で飼育されたブタの日本脳炎ウイルス抗体保有状況について. 第 54 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 高知, 2019年5月
- 18) 安藤秀二. リケッチア症, NCGM 第 5 回動物由来感染症研修会, 東京, 2019年6月
- 19) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林未久, 比嘉智子, 中道一生,

- 西條政幸, 吉田真理, 道勇学. 成人 T 細胞白血病を背景に入院時頭部 MRI で急性炎症性脱髄性疾患が疑われたが, 脳生検にて進行性多巣性白質脳症と診断された 1 例. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 2019 年 7 月
- 20) 山田壮一, 福土秀悦, 津田美穂子, 福井良子, 柴村美帆, 原田志津子, 西條政幸. 国立感染症研究所ウイルス第一部が引き受けているヘルペスウイルス薬剤感受性試験の受付状況, 方法, その知見. 第 29 回抗ウイルス療法学会, 東京, 2019 年 7 月
- 21) 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 吉河智城, 稲垣拓哉, 柴村美帆, 福土秀悦, 西條政幸. チミジンリン酸化酵素 (TK) 遺伝子を欠損させ, VZV の TK 遺伝子を挿入させたキメラウイルス HSV-1-VZV-TK の特殊なアシクロビル耐性化機序の解析. 第 29 回抗ウイルス療法学会, 東京, 2019 年 7 月
- 22) 西條政幸. SFTS に対する特異的治療法・予防法開発に関する研究. 第 40 回衛生微生物協議会, 熊本, 2019 年 7 月
- 23) 西條政幸. 国内外の新興再興ウイルス感染症流行状況を踏まえて, 輸入感染症に備える. 日本抗ウイルス療法学会, 東京, 2019 年 7 月
- 24) 林昌宏. 招待講演: 近年のジカウイルス感染症の流行域の拡大. 第 18 回 みちのくウイルス塾, 仙台, 2019 年 7 月
- 25) 西條政幸. SFTS に対する特異的治療法・予防法開発に関する研究. 千葉県医師会・千葉県獣医師会連携シンポジウム. 千葉市, 2019 年 8 月
- 26) 西條政幸. ウイルス性出血熱としての重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に関する最近の話題. 日生研講演会, 東京 (青梅), 2019 年 8 月
- 27) 西條政幸. SFTS 抗ウイルス剤治療の現状と課題. 第 6 回日経アジア・アフリカ感染症会議 2019. 横浜, 2019 年 8 月
- 28) 林昌宏. 招待講演: 近年のデング熱およびジカウイルス感染症の流行域の拡大. 第 23 回渡航医学実用セミナー「蚊媒介ウイルス感染症」「海外の医療情報」, 東京, 2019 年 9 月
- 29) 藤井ひかる, 谷英樹, 江川和孝, 谷口脛, 吉河智城, 林昌宏, 伊藤睦代, 前木孝洋, 黒須剛, 福土秀悦, 下島昌幸, 宇田晶彦, 森川茂, 西條政幸. *in vitro* および *in vivo* におけるハートランドウイルス感染に対するリバビリンおよびファビピラビルの効果の検証. 第 162 回日本獣医学会学術集会, つくば, 2019 年 9 月
- 30) Park E, 下島昌幸, 吉河智城, 永田典代, 岩田奈織子, 鈴木忠樹, 渡辺俊平, 黒須剛, 網康至, 和田雄治, 野口章, 西條政幸, 前田健, 森川茂. ネコの SFTSV ワクチンの開発. 第 162 回日本獣医学会学術集会, つくば, 2019 年 9 月
- 31) 黒須剛, 奥崎大介, Suprance Phanthanawiboon, 吉河智城, 下島昌幸, 西條政幸. マウスモデルを用いたデング出血熱重症化機序の解明. 第 162 回日本獣医学会学術集会, つくば, 2019 年 9 月
- 32) 渡辺俊平, 吉河智城, 黒須剛, 福土秀悦, 加来義浩, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. ニパウイルス G 蛋白質を発現する痘そうワクチンウイルス LC16m8 の作製. 第 162 回日本獣医学会学術集会, つくば, 2019 年 9 月
- 33) 新倉 (座本) 綾, 佐藤雅彦, 川端寛樹, 安藤秀二, 石原智明, 花木賢一. 利尻島における遺伝的なマダニ相と保有病原体保有調査, 日本獣医学会, つくば, 2019 年 9 月
- 34) 加藤博史, 佐藤正明, 伊藤 (高山) 睦代, 木下一美, 下島昌幸, 福土秀悦, 吉河智城, 黒須剛, 中嶋希, 米納孝, 古田要介, 安川正貴, 西條政幸. SFTS ウイルス臨床分離株に対するファビピラビルの *in vitro* 増殖抑制効果. 第 2 回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019 年 9 月
- 35) 小川基彦, 西條政幸, 深澤征義. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに抗ウイルス作用を示す天然化合物の探索. 第 2 回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019 年 9 月
- 36) 神田宏平, 木下典子, 奥濱絢子, 中村啓二, 下村暁, 稲垣剛志, 忽那賢志, 下島昌幸, 西條政幸, 大曲貴夫. 東京都で初めて重症熱性血小板症候群と診断された症例. 第 2 回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019 年 9 月
- 37) 吉河智城, 岩田奈織子, 網康至, 黒須剛, 原田俊彦, 鈴木忠樹, 杉元聡子, 福土秀悦, 森川茂, 永田典代,

- 下島昌幸, 西條政幸. サルを用いた重症熱性血小板減少症候群ウイルス遺伝子発現組換えワクシニアウイルスのワクチン効果の検討. 第2回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019年9月
- 38) 江尻寛子, 伊澤晴彦, 林昌宏, 藤田龍介, 鎌田龍星, 小林大介, 佐々木年則, 林利彦, 西條政幸, 前田健, 水谷哲也, 沢辺京子, 加来浩器. 国内で捕集されたキチマダニ由来の新規ブニヤウイルス. 第2回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019年9月
- 39) 佐藤優貴子, Putu Eka Sudaryatma, 桐野有美, 山本正悟, 安藤秀二, 岡林環樹. 宮崎県で採集されたマダニからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分離. 第2回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019年9月
- 40) 伊藤(高山)睦代, 加藤博史, 佐藤正明, 木下一美, 下島昌幸, 福土秀悦, 吉河智城, 黒須剛, 中嶋希, 米納孝, 古田要介, 西條政幸. ファビピラビル(T-705)に対して耐性を示す重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス獲得の試み. 第2回 SFTS 研究会・学術集会, 東京, 2019年9月
- 41) 安藤秀二. 最近の動物由来感染症について-ダニ媒介感染症(リケッチア感染症: 日本紅斑熱・つつが虫病を中心に). 2019年度動物由来感染症対策技術研修会, 東京, 2019年10月
- 42) 佐藤寛子, 藤田博己, 安藤秀二. 秋田県のツキノワグマと刺咬マダニのリケッチア検索. 第65回 日本寄生虫学会・日本衛生動物学会 北日本支部合同大会, 盛岡, 2019年10月
- 43) 木下典子, 忽那賢志, 安藤秀二, 川端寛樹, 大曲貴夫. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA)の小児例. 第51回日本小児感染症学会, 旭川, 2019年10月
- 44) Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Ami Y, Kurosu T, Harada T, Suzuki Ta, Fukushi S, Sugimoto S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. Vaccine efficacy of a recombinant LC16m8 expressing SFTS virus genes in a non-human primate model of SFTS. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 45) Shimojima M, Sugimoto S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M. A novel functional screening method to identify severe fever with thrombocytopenia syndrome virus entry factors from cDNA library. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 46) Kurosu T, Okuzaki D, Phanthanawiboon S, Yoshikawa T, Shimojima M, Saijo M. IL-17A produced from gamma/delta T cells plays a critical role in vascular leakage of severe dengue hemorrhagic fever in mice. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 47) Phanthanawiboon S, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Watanabe S, Nagata S, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Okuzaki D, Saijo M, Kurosu T. Flavivirus infection induces suppression of megakaryo-erythro cells in bone marrow. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 48) Watanabe S, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Kaku Y, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Establishment of a recombinant attenuated vaccinia virus, LC16m8, expressing nipah virus surface glycoproteins. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 49) Yamada H, Kimura M, Tan L, Taniguchi S, Shimojima M, Fukuhara T, Matsuura Y, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M, Tani H. Minigenome-based reporter system suitable for high-throughput screening of small compounds able to inhibit replication and/or transcription of SFTSV. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 50) Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M. Development of an RT-LAMP assay for the rapid detection of SFTS virus. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 51) Satoh M, Kato H, Ito-Takayama M, Fukushi S, Shimojima M, Yasukawa M, Saijo M. Favipiravir-susceptibility of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus isolated

- from fatal SFTS patients treated with favipiravir. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 52) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kinoshita H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Evaluation of in vitro antiviral effect of favipiravir on the replication of the different genotypes of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 53) Takayama Ito M, Sato M, Kato H, Kinoshita H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Attempt to make severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) resistant to favipiravir. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 54) Fujii H, Tani H, Taniguchi S, Yoshikawa T, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Lim C-K, Takayama Ito M, Maeki T, Kurosu T, Shimojima M, Uda A, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Morikawa S, Saijo M. Establishment of a lethal model of Heartland virus infection in mice and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 by using the model. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 55) Tan L, Yamada H, Kimura M, Taniguchi S, Shimojima M, Fukushi S, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Generation of single-round infectious particles of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 56) Sugimoto S, Suda Y, Kurosu T, Yoshikawa T, Oba M, Omatsu T, Horimoto T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M. Characterization of Soft tick bunyavirus isolated from ticks in Japan. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 57) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, Takahashi K, Kataoka M, Wada Y, Morikawa S, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. B cells with immunophenotypic resemblance to plasmablasts are main viral targets in human lethal SFTSV infection. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 58) Park E, Shimojima M, Yoshikawa T, Nagata N, Iwata N, Suzuki T, Aina A, Watanabe S, Kurosu T, Ami Y, Noguchi A, Wada Y, Imaoka K, Saijo M, Hasegawa H, Maeda K, Morikawa S. Development of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) vaccine for cats. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 59) Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K, Shibasaki K, Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Taniguchi S, Kawai Y, Le TT, Tang B, Prow NA, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. The virulence of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR^{-/-} mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 60) Lim CK, Taniguchi S, Azami NAM, Ami Y, Suzuki T, Moi ML, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Maeki T, Tajima S, Takasaki T, Kurane I, Saijo M. Establishment of a lethal model of Heartland virus infection in mice and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 by using the model. 第 67 回日本ウイルス学会, 東京, 2019 年 10 月
- 61) Taniguchi S, Nakayama E, Kawai Y, Kato F, Maeki T, Tajima S, Saijo M, Lim CK. Development of animal model for Zika virus vertical infection using embryonic day 9.5 pregnant Ifnar^{-/-} mice. 第 67 回日本ウイルス学会, 東京, 2019 年 10 月
- 62) Maeki T, Tajima S, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, Lim CK, Saijo M. Analysis of cross-reactivity of flaviviruses with sera of Japanese travelers who were diagnosed with dengue. 第 67 回日本ウイルス学会, 東京, 2019 年 10 月
- 63) Tajima S, Shibasaki K, Taniguchi S, Maeki T, Nakayama E, Lim CK, Saijo M. Histidine residue at position 123 in genotype V Japanese encephalitis virus (GV JEV) E protein is associated with the high

- pathogenicity of the GV JEV in mice. 第 67 回日本ウイルス学会, 東京, 2019 年 10 月
- 64) 松井清彦, 林昌宏, 田島茂, 大畑雅典. 2016 年から 2018 年における高知県における日本脳炎ウイルスの活動状況について. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 65) 中道一生, 西條政幸. 自己免疫疾患を背景として生じる進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京都, 2019 年 10 月
- 66) 奴久妻聡一, 奴久妻智代子, 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 田崎隆史, 日高興士, 竹上勉. 培養細胞内の PML 型 JC ポリオーマウイルスの複製. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京都, 2019 年 10 月
- 67) Yamada S, Harada S, Fujii H, Yoshikawa T, Inagaki T, Shibamura M, Fukushi S, Saijo M. A mutation in HSV-1 UL29 gene confers HSV-1 acyclovir-resistance. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 68) Noguchi K, Majima R, Iwase Y, Yamada S, Koshizuka T, Inoue N. Identification and functional analyses of a cell death inhibitor encoded by guinea pig cytomegalovirus gp38.1 in cell culture and in animals. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月
- 69) 伊藤(高山)睦代. 狂犬病. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019 年 10 月
- 70) 林昌宏. ミートザエキスパート: 日本脳炎とウエストナイルウイルス感染症. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 71) 加藤博史, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 河原円香, 北浦慧, 西條政幸. 脳炎を引き起こす節足動物媒介性ブニヤウイルスの診断系開発. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019 年 10 月
- 72) 水本悠希, 大石真莉子, 清水文崇, 田中信一郎, 中道一生, 神田隆. 慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ/ベンダムスチン治療終了から半年後に進行性多巣性白質脳症(PML)を発症した 82 歳男性例. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 73) 江頭柊平, 角元利行, 作石かおり, 久保田暁, 岩田淳, 中道一生, 西條政幸, 戸田達史. 抗ドナー抗体陽性の生体肝移植後に発症した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 74) 春日一希, 星野優美, 池田淳司, 大橋信彦, 中道一生, 関島良樹. メフロキン, ミルタザピン, リスペリドン併用療法で良好な経過をとった非 AIDS-PML の 3 例. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 75) 三浦義治, 中道一生, 小佐見光樹, 阿江竜介, 濱口毅, 中村好一, 西條政幸, 山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 76) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 高野誠一郎, 神谷健一, 浜口毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症(PML)の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 77) 中道一生. Meet the experts of NIID 6: PML について. 第 24 回日本神経感染症学会学術大会, 東京都, 2019 年 10 月
- 78) 加藤博史, 西條政幸, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 塩田(飯塚)愛恵, 福士秀悦, ボサダス・エセラ・ギジエルモ, 森本金次郎, 佐藤正明. P 遺伝子欠損非増殖性組換え狂犬病ウイルスベクターを用いた狂犬病と中東呼吸器症候群に対する 2 価ワクチンの開発. 第 68 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 仙台, 2019 年 10 月
- 79) 西條政幸. 一人の免疫不全患者から学ぶウイルス感染症学. 第 24 回日本神経感染症学会. 2019 年 10 月, 東京
- 80) 安藤秀二. リケッチア感染症の現状と課題. 地方衛生研究所東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議, 名古屋, 2019 年 11 月 7 日
- 81) 河合康洋, 滝本一広, 原田俊彦, 篠原克明, 福士秀悦. 感染実験後の動物屍体の高圧蒸気滅菌器を用いた滅菌条件の検証について. 第 19 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 東京, 2019 年 11 月

- 82) 下島昌幸. 日本と海外の BSL-4 施設の最新事情 ワークショップ「日本における BSL4 施設の現状」. 第 19 回日本バイオセーフティ学会学術集会, 東京, 2019 年 11 月
- 83) 西條政幸. 日本における SFTS の流行と対策における新たな課題, 治療・予防法の開発. 岡山理科大学 国際シンポジウム, 今治, 2019 年 11 月
- 84) 下田学, 矢崎夏美, 廣瀬友城, 中野滋文, 諸井文子, 高杉知明, 堀場昌英, 芳賀孝之, 太田康男, 末廣大知, 高尾昌樹, 中道一生, 西條政幸, 頭部 MRI で小脳, 脳幹部に病変が局在し肺胞低換気を生じた進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例. 第 33 回日本エイズ学会学術集会, 熊本, 2019 年 11 月
- 85) 西條政幸. 西日本から全国に拡散する? 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の診断と治療. 日本神経治療学会, 横浜, 2019 年 11 月
- 86) 黒須剛, 奥崎大介, Phanthanawiboon S, 吉河智城, 下島昌幸, 村上正晃, 上村大, 永田典代, 岩田奈織子, 西條政幸. Dengue 熱重症化マウスモデルでは, $\gamma\delta$ T 細胞から産生された IL-17A が IL-6 産生を増強し, 血漿漏出を伴う致死感染を引き起こしている. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019 年 12 月
- 87) Kurosu T, Okuzaki D, Shimojima M, Yoshikawa T, Phanthanawiboon S, Kamimura D, Murakami M, Saijo M. IL-17A produced from gamma/delta T cells plays a critical role in vascular leakage of severe dengue hemorrhagic fever in mice. 第 48 回日本免疫学会学術集会, 静岡, 2019 年 12 月
- 88) 西條政幸. 東京 2020 オリパラ等マシギザリング開催に備えた輸入感染症対策. SRL 感染症シンポジウム, 東京, 2019 年 12 月
- 89) 西條政幸. 2013 年 1 月に日本で SFTS 患者が確認されてから 7 年 ～これまで明らかにされたこと, これからの課題～. 山口大学理共同獣医学部 SFTS 市民公開シンポジウム, 山口, 2019 年 12 月
- 90) 祝部和也, 高松由基, 杉田往彦, 野田岳志. エボラウイルス NP-RNA 複合体の形成に重要なアミノ酸残基の同定. 9th NSVJ, 沖縄, 2020 年 1 月
- 91) 西條政幸. SFTS についての最近の話題. 第 26 回リケッチア研究会・第 12 回日本リケッチア症臨床研究会合同研究会, 大津, 2020 年 1 月
- 92) 安藤秀二. 増え続けるダニ媒介感染症ワークショップ 2 診断体制. 第 26 回リケッチア研究会・第 12 回日本リケッチア症臨床研究会合同研究会, 大津, 2020 年 1 月
- 93) 安藤秀二. リケッチア感染症 (日本紅斑熱を主に), 2019 年度希少感染症診断技術研修会, 東京, 2020 年 1 月
- 94) 武長徹, 梶川純一, 平林愛, 高松由基, 村本裕紀子, 野田岳志. 機能既知化合物ライブラリーを用いたラッサウイルス侵入阻害薬の探索. 9th NSVJ, 沖縄, 2020 年 1 月
- 95) 梶川純一, 平林愛, 胡上帆, 高松由基, 中野雅博, 村本裕紀子, 野田岳志. アレナウイルス持続感染に関与する細胞内膜系構造の微細構造解析. 9th NSVJ, 沖縄, 2020 年 1 月
- 96) 藤田陽子, 高松由基, 杉田往彦, 野田岳志. クライオ電子顕微鏡法によるマールブルグウイルス NP-RNA 複合体の構造解析. 9th NSVJ, 沖縄, 2020 年 1 月
- 97) 西條政幸. One Health に関する連携シンポジウム～重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の現状 (医療編). 2019 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 日本医師会連携シンポジウム「One Health」, 東京, 2020 年 2 月
- 98) 安藤秀二. One Health に関する連携シンポジウム～紅斑熱に関する最近の話題. 2019 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 日本医師会連携シンポジウム「One Health」, 東京, 2020 年 2 月
- 99) 笠間健太郎, 藤田博己, 山本正悟, 大岡唯祐, 後藤恭宏, 小椋義俊, 安藤秀二, 林哲也. 比較ゲノム解析による極東紅斑熱リケッチア日本分離株のゲノム特性の解明, 第 93 回日本細菌学会, 名古屋, 2020 年 2 月