

1. ウイルス第一部

部長 海老原 秀喜

概要

ウイルス第一部では、特定一種病原体を含む出血熱ウイルス、ポックスウイルス、節足動物媒介性ウイルス(アルボウイルス)、神経系ウイルス、ヘルペスウイルス、リケッチア、クラミジア、コクシエラ等の病原体を所掌とし、これらの病原体と病原体によって引き起こされる疾患に関する研究、リファレンス、検査業務及び痘そう、日本脳炎、狂犬病、水痘ワクチン等の生物製剤検定業務を遂行している。さらに本年度は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の国内及び世界的な流行を受けて、COVID-19の病原体である severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)に関するリファレンス・行政検査業務及び流行対策に迅速に対応した。

第一室においては、主にエボラウイルス等の特定一種病原体や出血熱ウイルス等によって引き起こされる病原性の高い感染症の基礎研究、新規診断法の開発、予防・治療法の開発およびそれら感染症の検査・診断業務を行なっている。また、痘そうワクチンの国家検定、高病原性ウイルス感染症の国際協力に取り組んでいる。

第二室(節足動物媒介性ウイルス室)では、アルボウイルス感染症、特に日本脳炎、ダニ媒介性脳炎、デング熱、ジカウイルス病、チクングニア熱の研究を行なっている。アルボウイルス感染症の診断法確立、アルボウイルスの分子疫学的研究、アルボウイルス感染の動物モデルの確立とアルボウイルスにより誘導される免疫応答に関する研究を行なっている。また、日本脳炎ワクチンの国家検定と品質管理に関する研究および黄熱ワクチンの行政検査と品質管理に関する研究を実施している。さらにアルボウイルス感染症におけるリファレンス業務に従事している。

第三室(神経系ウイルス室)では、ヒトに神経疾患を引き起こす病原体に関する研究を行っている。ヒト用狂犬病ワクチンの国家検定及びヒトの狂犬病の検査、狂犬病ウイルスの病原性に関する研究、狂犬病ベクターに関する研究、狂犬病ワクチンの品質管理に関する研究を行っている。また、進行性多巣性白質脳症の実験室診断および検査系の開発や病原メカニズムに関する研究を行っている。神経親和

性のラブドウイルス及びブニヤウイルスに関する基礎的研究、診断法開発、治療薬探索等の研究を行っている。

第四室(ヘルペスウイルス室)では、ヘルペスウイルスに起因する感染症の病因及び病原の検索、予防・診断・治療法の研究を行っている。単純ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の薬剤耐性に関する検査、薬剤耐性のメカニズムに関する研究、Epstein-Barr ウイルスの核蛋白質の機能に関する研究および、ヘルペス B ウイルス新規診断法の開発を行っている。また、ヘルペスウイルス検出法に関するリファレンス業務および、乾燥弱毒生水痘ワクチン、水痘抗原および、乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの国家検定と、これらの品質管理に関する研究を行っている。

第五室は、ウイルスと細菌の中間体とされていた偏性細胞内寄生細菌(リケッチア、クラミジア、コクシエラ他)を中心に、それらを原因とする疾患(国内ではつつが虫病、日本紅斑熱、性器クラミジア感染症、肺炎クラミジア、オウム病など)に関し、血清及び病原体診断法の確立、ベクターや野生動物の野外調査を含む分子及び血清疫学的研究、病態形成機序に関する研究、検査業務並びにリファレンス業務、等を実施している。

上記のウイルス第一部及び各室所掌に関わる研究活動に対して、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。

COVID-19 への対応として各研究部、センターと協力して SARS-CoV-2 ウイルス分離、ウイルスストックの作製と国内外への分与を担当した。さらに、血清疫学調査、抗ウイルス薬による治療効果、ワクチン開発研究等、日本の新型コロナウイルス対策に資する研究も実施された。

2021 年度には痘そうワクチン、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行政検査を担当した。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。各病原体に関するリファレンス活動、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。

業績

調査・研究

I. ウイルス性出血熱および新興・再興感染症に関する研究

1. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関する研究

1) SFTSV の治療用抗体に関する研究

SFTS は症状が重篤で致命率も 20%前後と高い。効果が認められ承認された治療法は存在しない。しかしカニクイザルで作製した抗 SFTS ウイルス抗血清(精製抗体)の投与が SFTS の霊長類モデルおよびマウスモデルにおいて治療として有効であることを示す結果が得られていることから、大量調製を考慮し単クローン抗体での治療が可能か研究を行なった。ヒトやマウスの単クローン抗体(抗 Gn 抗体 16 種、抗 Gc 抗体 16 種の計 32 種)を収集し比較した結果、抗 Gn 抗体で中和活性が高いものにマウスモデルで治療効果が見られることが判明した。今後より活性の高い抗体を得る際の指標になると考えられた。[下島昌幸、杉元聡子、高松由基、黒須剛、吉河智城、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

2) SFTS ウイルスの病原性解析

SFTS ウイルス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、SFTS ウイルスを培養細胞で継代しマウスモデルで低病原性株を得て、遺伝子操作系で責任変異を絞り込んだところ、ウイルス GP 遺伝子への変異で病原性低下が起こることが判明していた。更に解析を進め、C 型レクチンによる感染増強と関連する部位への変異であることを明らかにした。[下島昌幸、杉元聡子、高松由基、黒須剛、吉河智城、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

3) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)に対し抗ウイルス効果を示す化合物の探索 その1

In vitro における先行研究により、抗 SFTSV 活性に重要な基本構造が o-dihydroxybenzene であることを明らかにした。本研究では、o-dihydroxybenzene 構造をもつパーキンソン病の治療薬である 3-hydroxy-L-tyrosine (L-DOPA) およびその光学異性体である 3-hydroxy-D-tyrosine (D-DOPA) の抗 SFTSV 効果を評

価した。L-および D-DOPA 共に顕著な抗 SFTSV 活性を示すことが示された。今後、ドラッグリポジショニングにより SFTS 治療への応用の可能性を検討する。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、西條政幸(札幌市保健所); 白砂圭崇、深澤征義(細胞化学部)]

4) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)に対し抗ウイルス効果を示す化合物の探索 その2

パーキンソン病治療薬の L-DOPA は、体内で代謝を受けたことによる効果の低下を防ぐ目的で、代謝阻害剤の脱炭素酵素阻害剤(DCI)やカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)阻害剤などとともに処方される。主要な DCI および COMT 阻害剤は、抗 SFTSV 活性に重要な基本構造が o-dihydroxybenzene をもつことから、抗 SFTSV 活性を評価した。結果、DCI の一つが顕著に抗 SFTSV 活性を示した。引き続き、L-DOPA と併用した場合のシナジー効果について検討する。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、西條政幸(札幌市保健所); 白砂圭崇、深澤征義(細胞化学部)]

5) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの迅速検査系の構築

これまでの研究で、病院の検査室等でも SFTS ウイルスの検査実施可能とすることを目的とし、血清検体の簡易前処理法を開発し、これを応用した Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法による SFTS ウイルス検出系を構築した。簡易前処理法による RT-LAMP は、103.5copies/mL のウイルス RNA を含む臨床検体から検出可能であり、現行 PCR と比較し感度 84.9%であった。さらに、乾燥試薬を用いて簡便化した系を確立し、迅速検出法として検討中である。また、イムノクロマトによる SFTSV 抗原検出系の改良も行った。これらの検出系は、迅速で簡便な SFTS ウイルス検査を可能とするものであり、実用化に向けた検討を進める予定である。[福士秀悦、木下一美、原田志津子、山田壮一、黒須剛、吉河智城、下島昌幸、西條政幸(札幌市保健所)]

6) ヒト化マウスにおける重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの病原性解析

SFTS ウイルスは感染したヒト体内では血球細胞に感染し、重症例では形質芽細胞への感染が特異的に認められる。ヒト造血幹細胞を移植することで血球細胞を

ヒト化したマウスを用いて、SFTS ウイルスの生体内における感染病態の評価を行った。SFTS ウイルス感染後、ヒト化していないマウスは顕著な症状を示さなかったのに対し、20%のヒト化マウスで体重減少を認めた。また、ヒト化マウスの脾臓、肝臓、腎臓、肺組織では、ヒト化していないマウスと比較してウイルス遺伝子量が多く、ヒト化マウスの脾臓、骨髄、肺、肝臓、膵臓、副腎等の組織でウイルス抗原陽性細胞を認めた。また、重症患者で認められる形質芽細胞への感染がヒト化マウスでも認められたことから、本ヒト化マウスモデルは患者病態を一部模倣していることが明らかとなった。[中山絵里、下島昌幸、林昌宏、海老原秀喜; 手塚健太(血液・安全性研究部)、濱口功(血液・安全性研究部); 逸見拓矢(感染病理部)、飯田俊(感染病理部)、佐藤由子(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部)]

2. 出血熱ウイルス感染モデルを用いた病原機序の解析

1) 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。重症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た解析を行った。樹立した3型デングウイルス DV3P12/08 株とインターフェロン系ノックアウトマウスを用いた解析により、血漿漏出を伴う重症化には特殊な T 細胞集団が関与し、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を明らかにしていた。血漿漏出が激しい臓器は肝臓と腸管であるが、さらなる解析により網羅的な解析と詳細な実験から腸管の傷害が重要であると明らかにした。このモデル系では TNF 阻害によりマウスが生存することから、サイトカイン産生異常亢進が重症化に重要であるが、TNF 阻害は腸管を防御することが判明した。感染により腸管には免疫細胞が浸潤するが、TNF 阻害は浸潤に対してよりも NF- κ B を介した転写レベルでの IL-6 阻害効果が強いことが明らかになった。また IL-17A 阻害でも同様な効果が認められ、IL-17A が TNF と協調して IL-6 産生を増強し、その結果 STAT-3 などを通じてエフェクター細胞が活性化されていることが重症化のサイトカインレベルでの原因であることを明らかにした。[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)]

3. ウイルスの配列決定法に関する研究

1) 次世代シーケンシングを用いた RNA ウイルスの両末端配列を含めた全ゲノム配列迅速決定法の開発

RNA ウイルスの全ゲノム配列決定は感染症の診断や研究に必要なかつ重要である一方で一定の労力と時間を要する。今年度は去年度に引き続き、分離された RNA ウイルスであれば如何なるゲノム構造でも両末端配列を含めた全ゲノム配列を迅速に決定できる方法の確立を行った。サンプルは全ての RNA ウイルスゲノム構造を網羅するために、マイナス鎖分節 RNA ゲノムを保持する、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV、2 分節ゲノム)と重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV、3 分節ゲノム)、A 型インフルエンザウイルス(IFV、8 分節ゲノム)、非分節マイナス鎖 RNA ゲノムを保持するイヌジステンパーウイルス(CDV)、プラス鎖 RNA ゲノムを保持する SARS-CoV-2、そして分節二本鎖 RNA ゲノムを保持するプテロパインオルソレオウイルス(PRV、10 分節)を感染させた細胞の培養上清を用いた。次世代シーケンシング用のライブラリー調製の最適化により、今回検討した全てのウイルスについて全ゲノム配列決定に成功した。シーケンシングの正確性についても検討したところ、これらの全てのウイルスについてサンガー法により決定したゲノム配列、または GenBank に登録されているリファレンス配列と 100%一致する事が確認できた。[三須政康、吉河智城、黒須剛、杉元聡子、高松由基、下島昌幸、西條智幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

4. 組換えワクシニアウイルスに関する研究

1) 組換えワクシニアウイルスに関する研究

現行の m8-BAC システムでは、既報の BAC 組換えで使用されるファージス (Red) タンパク質と専用のプラスミドを用いた相同組換え法を用いている。この方法は非常に画期的である一方で、鋳型となるプラスミドがポジティブセレクションにしか使えないため、カウンターセレクションによって真の組換え体を選択できないという改善余地があった。そこで本研究では蛍光タンパク質遺伝子を利用してカウンターセレクションを可能とす

る、改良型 m8-BAC システムの確立を行った。この方法を用いて pLC16m8.8S-BAC にラッサウイルス遺伝子の導入を行ってみたところ、蛍光蛋白質遺伝子発現の有無によるシグナルと、抗生物質耐性遺伝子によりポジティブセレクションとカウンターセレクションの両方が効率よく行えることが確認された。今回新たに確立した改良型 m8-BAC システムに、より簡便に短時間で BAC プラスミドに遺伝子導入を行えることが明らかとなった。[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(札幌市保健所)、海老原秀喜]

5. エボラウイルス等の特定一種病原体に関する研究

1) ウイルス抗原検出法の検証

エボラウイルス病等に対し整備されていた抗原検出 ELISA はウイルスの組換え抗原を用いてのものであった。そこで、整備されていたエボラウイルス用抗原検出 ELISA により感染性エボラウイルスの抗原が検出可能か検証したところ、特にザイルエボラウイルスを感度良く検出でき、他のウイルス(マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス)への陽性反応は認められず高い特異性があることが確認できた。[下島昌幸、黒須剛、吉河智城、海老原秀喜]

2) フィロウィルスの複製機構に関する研究

フィロウィルスのウイルス転写因子であるウイルスタンパク質 VP30 は、可逆的リン酸化を介して転写・複製機構を制御することが知られている。しかし、VP30 のヌクレオカプシドにおける局在や、VP30 がどのようにヌクレオカプシドとアセンブルするのか不明であった。そこでリン酸化の状態が異なるエボラウイルス VP30 変異体を用いて生化学的解析と各種顕微鏡解析を行ったところ、VP30 はヌクレオカプシドの辺縁部にリン酸化を介して結合することがわかった。この VP30 の局在はポリメラーゼタンパク質の局在とは異なるものであり、転写と複製におけるウイルスタンパク質間相互作用の違いを反映していることが示唆された。[高松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜]

3) ライブイメージング法を用いた高病原性ウイルスの細胞内動態に関する研究

エボラウイルスで構築した非感染性のライブセルイメ

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出血熱を起こすマールブルグウイルスについて、エボラウイルスと同様にタンパク質発現系を用いたライブセルイメージングシステムを構築し、ヌクレオカプシドの輸送に必須なウイルスタンパク質を同定した。またエボラウイルスとマールブルグウイルスを比較解析し、フィロウィルスで共通するヌクレオカプシド形成機構の一端を明らかにした。他に、国際公衆衛生上の最重要課題である新型コロナウイルス(SARS-CoV2)について、ウイルスタンパク質の輸送機構を欠損変異体を用いて解析した。最終的にウイルス粒子の形成を阻害する分子機構を解明することで、抗ウイルス薬の基盤を構築したい。[高松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜]

II. フラビウイルスに関する研究

1. 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 型に対する組換え弱毒生ワクチンの作製

近年韓国で流行している遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルス(JEV)は、主要遺伝子型(I型および III 型)とは遺伝学的に遠縁にあたり、血清学的にも異なる性状を示すことなどから、III 型株で製造されている現行の日本脳炎ワクチンは V 型に対して効果が低い可能性が指摘されている。本研究では、V 型株に対して効果的な日本脳炎ワクチン(組換え JEV)の開発を試み、その性能を評価した。V 型株の E 蛋白質をコードする I-V キメラ型組換え JEV の E 蛋白質に弱毒化アミノ酸置換を導入した I-V キメラ型変異導入組換え JEV を作製し、マウスを使用して中和抗体誘導能および病態発症抑制能を調べた。変異組換え JEV は V 型 JEV に対する中和抗体を誘導することが確認され、さらに強毒 V 型 JEV 感染による致死性病態発症を抑制できることも確認された。これより本変異組換え JEV を生ワクチンとして活用できる可能性が示された。[田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

2) 日本脳炎患者剖検組織から分離された日本脳炎ウイルスの性状解析

日本脳炎(JE)は、日本脳炎ウイルス(JEV)が原因で生じる蚊媒介性の中枢神経感染症である。JEV は豚

や水鳥などの増幅動物と、蚊(主にコガタアカイエカ)との間で生活環が形成されている。

JE 患者が意識障害などの中枢神経症状を呈し、臨床医によって脳炎を疑われた段階では、JEV は血液中から脳内に移行した後であるため、急性期に採取された血清や髄液中であっても JEV 遺伝子はほとんど検出されることはない。そのため、JE 患者検体から JEV が分離されるのは極めて稀である。

原因不明脳炎の診断で亡くなり、大学病院で病理解剖が行われた患者の脳組織検体がウイルス第一部と感染病理部に送付された。解析の結果、診断は JE であることが確定し、さらに、剖検脳組織から JEV の分離を試みたところ、JEV の分離に成功した。

今後は分離した JEV の塩基配列決定および性状解析を行う予定である。[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、柴崎謙一、林昌宏、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

3) 日本脳炎ウイルス NS1 抗原検出による日本脳炎診断法の確立

日本脳炎(JE)は、日本脳炎ウイルス(JEV)が原因で生じる中枢神経感染症である。患者が脳炎を発症した場合、患者から採取された髄液あるいは血清から JEV 遺伝子が検出されることは極めて稀であるため、JE は、主に、抗 JEV 抗体を検出することによって診断される。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、抗 JEV 抗体検出検査を用いて正確に 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 の診断法の開発を目的として、JEV の NS1 抗原検出系の構築を試みる。

JEV の NS1 抗原検出系を構築するにあたり、NS1 タンパク質に対するモノクローナル抗体を樹立する必要がある。昨年度までに、昆虫細胞と組換えバキュロウイルスを用いて細胞内に NS1 タンパク質を発現させ、可溶化することに成功していた。今年度は、哺乳類細胞を用いて培養上清中に NS1 タンパク質を発現させる系を構築し、免疫するために必要な量の抗原を調製することに成功した。

今後、精製した NS1 タンパク質をマウスに免疫することでモノクローナル抗体の樹立を目指す予定である。

[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、柴崎謙一、林昌宏、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

2. ジカウイルスに関する研究

1) ジカウイルスを用いた神経膠腫に対するウイルス療法

神経膠細胞が腫瘍化することで起きる神経膠腫(グリオーマ)に対してジカウイルスを用いたがんのウイルス療法を試みた。まず、ジカウイルスがマウスグリオーマ(GL261)細胞で増殖するかどうか、感染後に腫瘍細胞を傷害するかどうかを評価するため、ジカウイルス MR766 株または PRVABC59 株を GL261 細胞に接種した後、経時的に培養上清中のウイルス力価および乳酸脱水素酵素活性を測定した。MR766 と PRVABC59 の GL261 細胞における増殖性に差は認められなかったが、MR766 感染細胞と比較して PRVABC59 感染細胞で高い細胞傷害性が認められた。次に、末梢投与したジカウイルスが脳血液関門を超えて腫瘍が形成される脳実質に到達するかどうかを評価するため、マウスにジカウイルスを末梢感染させた後、脳組織中のウイルス量を経時的に測定した。感染 2-4 日目からマウスの脳組織でウイルスが検出され、末梢から脳にウイルスが到達することが確認できた。[中山絵里、勝田奈穂子、林昌宏、海老原秀喜; 高橋健太(感染病理部)、佐藤由子(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部); 中村恭平(QIMR Berghofer Medical Research Institute)]

3. クンジンウイルスに関する研究

1) クンジンウイルス OR393 株の性状解析

クンジンウイルスはウエストナイルウイルスの 1 系統であり、オーストラリア特異的に蔓延している。北米やヨーロッパで検出されるウエストナイルウイルスと遺伝学的に近縁にもかかわらず、ヒトに対する病原性は低い。我々はクンジンウイルスを改変して組換え弱毒生ワクチンを開発することを最終目的とし、まずはそのバックボーンとなるクンジンウイルス OR393 株の性状解析を行った。本株は Vero 細胞において明らかに大き

さの異なる 2 種類のプラークを形成した。ウイルスクローニングにより、大型 (LP) および小型 (SP) プラーク型亜株を分離した。ゲノム配列を決定したところ、E 領域内に 2 か所のアミノ酸配列の差異が見つかった。両亜株のマウス病原性を調べたが、亜株間で顕著な差異は観察されず、またいずれも病原性が低かった。今後リバーシジェネティクスを確立し、性状解析等を進めてゆく予定である。[田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

4. ダニ媒介脳炎ウイルスに関する研究

1) フラビウイルスに起因する脳炎の調査

原因不明急性脳炎、脳症症例の中に、日本脳炎およびダニ媒介脳炎の症例が含まれているか否かを解析することを目的としてその検討を行った。ダニ媒介脳炎はヒトがダニ媒介脳炎ウイルスに感染することにより発症する急性脳炎である。平成 31/令和元～令和 3 年までに 45 例の脳炎患者から得られた 117 検体について日本脳炎およびダニ媒介脳炎の実験室診断検査 (IgM 捕捉 ELISA) を行ったところいずれの症例も日本脳炎およびダニ媒介脳炎に対しては否定的であった。したがって今回解析の対象とした、原因不明の急性脳炎・脳症と診断された患者には日本脳炎およびダニ媒介脳炎の患者は含まれていないと考えられた。今後も不明脳炎患者におけるフラビウイルスの調査は必要であると考えられた。[前木孝洋、林昌宏、田島茂、中山絵里、谷口怜、海老原秀喜; 多屋馨子 (感染症疫学センター)]

5. ヨコセウイルスに関する研究

1) ヨコセウイルスの性状解析

ヨコセウイルスは分子系統学的解析からは蚊媒介性フラビウイルスに属すると推測されるものの、他の蚊媒介性フラビウイルスと異なり、蚊由来細胞 C6/36 細胞での増殖能が著しく低い。この原因を探るため、ヨコセウイルスを C6/36 細胞と Vero 細胞で交互に繰り返し継代を繰り返すことにより、両方の細胞で効率的に増殖可能なウイルスの分離を試みた。ヨコセウイルス交互継代株は C6/36 細胞での増殖性が顕著に向上していた。交互継代株の全ゲノム配列を調べたところ、5' NCR に 1 か所、C 領域に 1 か所、E 領域に 1 か所、

3' NCR 領域に 2 か所の計 5 か所に変異が認められた。今後これらの変異部位のなかから、蚊培養細胞での増殖性向上に関与する部位の同定を試みる。[田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

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) 狂犬病ワクチン力価試験法の代替法の検討

狂犬病ワクチンの有効性を確認する力価試験に関して、動物を使用しない代替法への変更を目的として、欧州医薬品品質理事会 (EDQM) 主催の抗原 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 開発のための国際共同プロジェクトに参加している。国際標準品および試験品について抗原 ELISA 試験を行い、試薬や実施方法の調整後本試験を行った。結果について CombiStats を用いて解析し、EDQM に送付した。今後導入に向けて日本で使用されているワクチンについても同様の方法で試験を行う予定である。[伊藤 (高山) 睦代、河原円香、仲山紀子、西條政幸 (札幌市保健所)、海老原秀喜]

2. JC 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 (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。その診断では、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 の実験室サーベイランスを目的として同検査を継続している。平成 19 年度から令和 3 年度までの 15 年間に於いて合計 2770 件の PML 疑い患者の検査を実施し、371 名の患者の脳脊髄液検体から JCV ゲノム DNA を検出した。また、PML の専門家委員会と連携しながら症例の登録および情報の分析を進めた。本年度においては 35 名の患者が脳脊髄液 JCV 陽性を呈し、PML と診断された。検査時の臨床情報を集積したデータベースを解析したところ、陽性者の基礎疾患としてはびまん性大細胞型 B 細胞リ

ンパ腫や濾胞性リンパ腫等の血液疾患、もしくは全身性エリテマトーデスや多発性硬化症等の自己免疫疾患が高い割合を示した。近年では、基礎疾患に対して比較的新しい製剤による治療を受けた患者において PML が散見されており、継続的なサーベイランスの重要性が示唆された。さらに、PML と診断された患者については長期間のフォローアップを継続し、主治医等との間で診断、治療、経過および予後に関する症例研究を実施した。[中道一生、海老原秀喜]

2) 非典型的な病態を呈した進行性多巣性白質脳症患者から検出された JC ウイルスの解析

JC ウイルス(JCV)は多くの健常人の末梢部位において非病原性のアーキタイプとして持続感染しており、ウイルスゲノムの配列は宿主の終生にわたって安定している。しかし、宿主の免疫能が低下した際には、ウイルスゲノムの一部に変異を有するプロトタイプ JCV が脳内で増殖することで進行性多巣性白質脳症(PML)を生じる。また、PML 患者は一般的に亜急性かつ進行性の神経学的症候を呈する。医療機関における PML の診断支援および実験室サーベイランスとして脳脊髄液中 JCV の PCR 検査を継続していたところ、同検査にて陽性反応が認められて PML と診断されたものの、PML としては非典型的な病態を示す症例が認められた。当該患者においては神経症状が穏やかであり、フォローアップ中に病態の進行が停止した。患者の脳脊髄液から検出された JCV のゲノム DNA の塩基配列を解析した結果、脳病変から脳脊髄液中に放出された JCV は PML に特徴的なプロトタイプではなく、アーキタイプに極めて近いことが分かった。これらの知見より、JCV の変異と病原性における関連性が示唆された。[中道一生]

3) データサイエンスおよび統計学的手法に基づく JC ウイルスゲノムの転写因子結合配列パターンの解析

JC ウイルス(JCV)のゲノムは環状二本鎖 DNA であり、前期遺伝子および後期遺伝子の間に転写調節領域が存在している。健常人の末梢部位に持続感染しているアーキタイプ JCV が宿主の免疫能の低下によって再活性化し、病原性のプロトタイプ JCV に変異する際には、調節領域の配列に欠失や重複といった変異が生じる。プロトタイプ JCV の転写調節領域にお

ける塩基配列は患者個人レベルで異なるほどに複雑かつ多様であり、変異機序の詳細は不明である。そこで、健常人および PML 患者から検出された多数の JCV を対象として転写調節領域の塩基配列のデータベースを構築した後、コンピューターシミュレーションによって同領域に存在する転写因子結合配列(TFBS)を網羅的に同定した。TFBS の種類や位置を付加したデータベースの情報を統計学的に解析したところ、JCV がアーキタイプからプロトタイプに変異する際には、一部の TFBS が共通して欠失もしくは重複することを見出した。加えて、それらの TFBS のカウンターパートの体内発現プロファイルを解析することで、JCV の末梢部位における持続・潜伏感染、あるいは脳での病態発現に関与しうる転写因子群を明らかにした。[中道一生]

3. 昆虫媒介性の脳炎ウイルスに関する研究

1) 国内野生動物におけるオルソブニヤウイルス・シンプ血清群の感染状況の調査

節足動物媒介性のオルソブニヤウイルスは、国内の家畜にアカバネウイルスやサシュペリウイルス等複数のシンプ血清群のウイルスが検出されている。一方この血清群のうち主に南米に分布するオロプーシュウイルス(OROV)はヒトに急性熱性疾患や髄膜炎、脳炎を引き起こすことが知られているが、現在国内で検出の報告はない。日本における OROV を含むシンプ血清群について、様々な動物種に利用可能な競合 ELISA 系を構築した。競合 ELISA において陽性となった検体の中和アッセイの結果、国内の野生動物に OROV または OROV に近縁なウイルスを含む複数のシンプ血清群ウイルス感染の可能性が示された。[河原円香、伊藤(高山)睦代、加藤博史、吉河智城、北浦慧、佐藤正明、海老原秀喜]

2) オロプーシュウイルス核蛋白質における新核局在機構の解析

オルソブニヤウイルスは細胞質内で RNP 複合体を形成することが既に知られているが、各蛋白質の細胞内での詳細な挙動については、よく分かっていない。我々は OROV の核蛋白質(N)に対するモノクローナ

ル抗体を用いた観察によって、N 蛋白質が OROV 感染の初期および後期に感染細胞の核に局在することを確認した。今後 N 蛋白質の核局在と OROV 感染サイクルの詳細な解析を行う予定である。[河原円香、伊藤(高山)睦代、吉河智城、佐藤正明、北浦 慧、海老原秀喜]

3) チャンディプラウイルスの薬剤評価マウスモデルの探索

チャンディプラウイルス(Chandipura Virus、CHPV)はラブドウイルス科に属するウイルスであり、ヒトはサンショウバエを媒介して感染する。インドでは小児における致死脳炎の原因の一つとして知られている。現時点で有効な治療法はなく、in vivo 薬剤評価系は確立されていない。本研究では免疫不全マウスで致死モデルの探索を行い、C.B-17 SCID マウスの CHPV 静脈内投与感染が致死モデルになることを明らかにした。感染時の生存曲線、臨床スコア、体重変動、腫瘍臓器のウイルス量変動・病理学的評価を行い、神経指向性も観測された。同モデルを利用してファビピラビルが in vivo で抗 CHPV 作用を示すか検証した。発症前・発症後投与の両群でコントロール群と比較して有意な生存曲線の改善を認めた。また、血液、腎・副腎、脳においてもウイルス抑制効果が推察された。本研究では、ファビピラビルが CHPV に対して有効な薬剤候補であることが示唆された。[伊藤(高山)睦代、北浦慧、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

4) 薬剤ライブラリスクリーニングによるチャンディプラウイルスに対する抗ウイルス薬の探索

FDA 承認を受けている薬剤ライブラリーを用いて薬剤スクリーニングを行い、候補薬剤を抽出した。1次スクリーニングでは細胞の生存率、2次スクリーニングではウイルス増殖抑制効果でスクリーニングした。結果的に4つの候補薬が検出された。いずれも用量依存的なウイルス抑制効果を示し、Time of addition assay で post-entry step に作用していることが判明した。また、IC90 が報告されている最大血中濃度(Cmax)の範囲内に収まっている2つの候補薬を選定した。これらの薬剤相互作用について解析したところ、シナジー効果があることが判明し、今回のスクリーニングで指摘

された薬剤の組み合わせは有望な候補であることが示唆された。今後は同薬剤を in vivo で検証する必要があると考えられる。[伊藤(高山)睦代、北浦慧、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

5) カリフォルニア脳炎ブニヤウイルス感染症に対する血清診断法の確立

カリフォルニア脳炎ブニヤウイルス感染症はカリフォルニア脳炎オルソブニヤウイルスによって引き起こされる感染症である。この疾病は蚊によって感染が伝播する。日本においては未だこの疾病の報告はないが、これらのウイルスを媒介する蚊が日本にも生息しており、将来的に国内での感染拡大の可能性が否定できないことや輸入感染症対策の一環として、ウイルス感染細胞を用いた血清診断用のスライドプレートの作製を行った。代表的なカリフォルニア脳炎ブニヤウイルスであるラクソウイルス(LACV)、ジェームスタウンキャニオンウイルス(JCV)を Multiplicity of Infection (MOI)=0.01~0.0001 になるよう浮遊させた Vero 細胞と混合し、12 ウェルマルチスライドグラスに滴下した。24 時間後、細胞を固定し抗 LACV モノクローナル抗体、抗 JCV ポリクローナル血清を用いて蛍光免疫染色を行った。MOI=0.001 で感染細胞/非感染細胞を明確に区別でき、その結果以後の血清診断プレート作成における MOI は 0.001 で行うこととした。その他、ウイルス第一部第3室で保有しているブニヤムウェラウイルス、オロプーシェウイルス、キャッシュバレーウイルスについても同様の方法で血清診断用のスライドプレートを作成した。[佐藤正明、河原円香、伊藤(高山)睦代、海老原秀喜]

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) 臨床検体より分離された単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 株の薬剤感受性能解析

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。我々は、レファレンス業務の一環としてヘルペスウイルスの薬剤耐性検査を引き受けている。その中で、鼻腔、口腔及び頬病変のぬぐい

液からそれぞれ HSV-1 が分離された症例があり、口腔及び頬病変由来分離株は、遺伝子解析により TK 遺伝子に既報に無い変異を持っていた。一方、鼻腔病変由来分離株は、既報の ACV 耐性変異を持つ ACV 耐性株であった。そこで、既報にない変異を持った口腔及び頬分離株に対しても、その薬剤感受性能の解析を試みた。鼻腔分離株(ACV 耐性株)、ACV 感受性株及び口腔及び頬分離株を用い、Vero 細胞におけるプラーク形成アッセイによる薬剤感受性試験を行った。その結果、IC₅₀ は、鼻腔分離株(ACV 耐性株):7.49、ACV 感受性株:0.3、口腔分離株:7.7 及び頬分離株:6.5 であった。鼻腔分離株は、遺伝子解析結果が示すように、確かに ACV 耐性を示した。更に、口腔及び頬分離株で認められた変異は、新規 ACV 耐性変異であることが分かった。[山田壮一、福井良子、福士秀悦、海老原秀喜]

2) 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(TK)遺伝子終止コドン変異による TK 発現およびウイルス増殖性、病原性に及ぼす影響

HSV-1 はアシクロビル(ACV)存在下で増殖する過程で、ウイルスチミジンキナーゼ(TK)遺伝子または DNA ポリメラーゼ(DNApol)遺伝子に変異が入ることにより、ACV に耐性となる。TK 遺伝子の最初の開始コドン(1st position)と二つ目の開始コドン(46th position)間の 8th position にアンバー終始コドンが存在する HSV-1 I4-2 株(N 末端の 45 アミノ酸が欠損する TK が発現)が ACV に対して感受性を示すことが報告された(Saijo ら J. Med. Virol. 1999)。一方、44th position にアンバー終始コドンが挿入された HSV-1 KG111 株は 39°C で ACV 耐性を示す(Irmiere ら Virology 1989)。これまで、我々は 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挿入させた組換え HSV-1[HSV-1-TK(8AUG)および HSV-1-TK(44AUG)]を用いて、ACV と BVdU に対する感受性を解析し、HSV-1-TK(8AUG)は感受性を示すが、HSV-1-TK(44AUG)は耐性であることを見出してきた(Phu Hoang Anh ら 2020)。さらに、これらの組換えウイルスを用いてマウスにおける増殖性、病原性を解析した。HSV-1-TK(8AUG)は wild type の HSV-1 と同等に高い病原性を示し、HSV-1-TK(44AUG)はこれらよりも病原性が

低かった。一方、マウス脳内接種後の増殖性は HSV-1-TK(8AUG)、HSV-1-TK(44AUG)および wild type HSV-1 で同等であり、脳内 TK mRNA の発現も同様であった。これらの結果から、TK 遺伝子の最初の開始コドンと二つ目の開始コドンの間の終止コドン挿入によりウイルスの増殖性、TK の mRNA 量には影響しないが、in vivo における病原性に影響を及ぼすことが明らかになり、その違いは終止コドンの位置に依存すると考えられた。[Phu Hoang Anh Nguyen(東京大学)、西條政幸(札幌市保健所)、山田壮一、原田志津子、木下一美、福士秀悦、海老原秀喜]

3) 感覚神経オルガノイドを用いたヘルペスウイルス感染性の解析

生体内の運動神経組織を形成するために、運動神経細胞の培養系として微小流路を用いる手法が提案された(Kawada et al., Stem Cell Rep 2017)。この手法では、微小流路が軸索の伸長方向を一方に制御するガイドとして機能することで、生体内の運動神経組織と似た束状の形態を持つ運動神経オルガノイドの形成が可能となる。運動神経オルガノイドは、束状組織内に細胞体が含まれておらず、軸索と細胞体を個別に RNA-seq 解析をすることができる(T. Akiyama et al., EBioMedicine 2019)。本研究は、運動神経と同じ末梢神経系の感覚神経オルガノイドの形成を目的とし、形成したオルガノイドをヘルペスウイルス感染性の解析に応用する。R3 年度は分化誘導培養条件と微小流路形状の検討を中心に行なった結果、細胞非接着表面を持つ V 底ウェル内で iPSC 細胞凝集体の分化誘導培養を行い、I 字型の微小流路(幅・高さは 150 μm)を用いて軸索伸長培養を 30 日間程度行うことで、長さが 6 mm を超える感覚神経束状組織を得ることができた。今年度はその再現性を確認後、論文化に取り組む。[今井勇也(工学院大)、西條政幸(札幌市保健所)、山田壮一、原田志津子、福士秀悦、海老原秀喜]

2. ヘルペス B ウイルスに関する研究

1) ヘルペス B ウイルス膜糖タンパク質を保持した組換え HSV-1 の構築

ヘルペス B ウイルス(Macacine alphaherpesvirus 1, B ウイルス)は、主に東南アジアに生息するマカクザル

(rhesus monkey、cynomolgus monkey、Japanese macaque など)が保有するヘルペスウイルスである。宿主であるアジア産マカクザルにおいては、基本的に不顕性感染であるが、ヒト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が残る。Bウイルス感染は、主にサルを用いた研究の従事者に起こり、咬傷や針刺し事故等により感染する。世界的に、これまで約 50 例近くが確認されている。2019 年には、日本において、また 2021 年には中国において初めて B ウイルス病患者が報告された。このように、その潜在的脅威は続いており、病原性解析や検査体制の構築は重要である。しかしながら B ウイルスに関する研究は、BSL4 施設での取り扱いが必要であるため進展していない。我々は、B ウイルスの膜糖タンパク質や他遺伝子を HSV-1 ゲノム上のホモログ遺伝子と置き換え、HSV-1 に保持させることにより、BSL2 でワクチンのチャレンジ試験や病原性を解析する系の構築を試みた。マウスに B ウイルスの膜糖タンパク質を発現する LC16m8 を接種し、チャレンジウイルスとして HSV-1 に B ウイルスの膜糖タンパク質を搭載させた組換え体を用いる B ウイルスに対するワクチンの効果を判定する系の構築を試みた。HSV-1BAC を用いた Red/ET 組換えにより、BVgH 遺伝子を保持した HSV/BVgH ウイルスを構築した。また、B ウイルスの、gB,gL,gD,gI を発現する LC16m8 を構築した。今後更に他の膜糖タンパク質を搭載した組換え HSV を作製し、系の構築を行う。[山田壮一、福士秀悦、木下一美、海老原秀喜]

2) ヘルペス B ウイルスのチミジンキナーゼに関する研究

ヘルペス B ウイルス(Macacine alphaherpesvirus 1, B ウイルス)は、主に東南アジアに生息するマカクザル(rhesus monkey、cynomolgus monkey、Japanese macaque など)が保有するヘルペスウイルスである。B ウイルスはヒトに感染すると重篤な神経症状を引き起こすことが知られている。ヒトの B ウイルス感染に対する措置として、早期のアシクロビル、ガンシクロビル等の抗ヘルペス薬剤の投与が推奨されているが、発症予防効果は明らかでない。培養細胞およびウサギを用いた感染実験では、アシクロビル、ガンシクロビルの抗ウイルス効果が示されているが、ウイルス株による感受性の違いも指摘されている。一方、B ウイルスの組換え

蛋白質として発現・精製したチミジンキナーゼ(TK)の生化学的な解析では、アシクロビル、ガンシクロビルに対する感受性は HSV-1 の TK に比べて低く、さらに抗ヘルペスウイルス効果を示す他の薬剤(5-Ethyl-2-deoxyuridine(Et-dU))に対する感受性が高いことが報告されている。本研究では、B ウイルスの TK に着目し抗ヘルペス剤の効果培養細胞で解析するため、HSV-1 の TK 遺伝子を欠損させ、代わりに B ウイルスの TK を挿入した組換え HSV-1 の作製に着手した。B ウイルスの株による違いも同時に解析するため、アカゲザル由来 B ウイルスの TK 遺伝子および、ヒト感染事例から検出された B ウイルスの TK 遺伝子を挿入した組換えウイルスを作製することができた。今後、これらを用いて各ヘルペスウイルス薬剤による阻害効果を解析予定である。[Phu Hoang Anh Nguyen(東京大学)、山田壮一、原田志津子、木下一美、福士秀悦、海老原秀喜]

3) ヘルペス B ウイルス感染症の新規診断法に関する研究

マカク属サルの咬傷などによりヘルペス B ウイルス(B ウイルス)がヒトに感染すると致死的な疾患(B ウイルス感染症)となる場合がある。日本における症例では、発症から 1 年以上経って、B ウイルス病との診断に至った経緯から考えると、B ウイルス病に罹患しているが正確に診断されていない患者がいる可能性が高い。

サル取扱い従事者の B ウイルス感染リスクを評価するためには、血清中抗体検出法が必須であるが、B ウイルスは HSV と近縁なため、特異的抗体検出法が未整備である。本研究では B ウイルス特異的抗体検出法の開発を目的として①B ウイルスの各種糖タンパク質のモノクローナル抗体の作製に着手した。また、②B ウイルスの糖タンパク質による細胞融合活性測定系を開発するため、細胞融合に関わる糖タンパク質遺伝子のクローニングと発現を行った。[木下一美、山田壮一、福士秀悦]

3. Epstein-Barr ウイルスに関する研究

1) Epstein-Barr ウイルス核タンパク質 EBNA1P が相互作用因子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り、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。EBV の核タンパク質 EBNA1 は感染最初期に EBNA2 と共に発現し、EBV の造腫瘍性機能に不可欠である。我々はこれまでに、EBNA1 が EBNA2 の転写活性化能に対して補因子機能を持つこと、C 末端 10 アミノ酸欠損変異体 EBNA1Δ10 は補因子機能を欠きドミナントネガティブ活性を持つことを報告した。さらにドミナントネガティブ変異体の発現制御を施した実験系で EBNA1 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を明らかにした。我々は EBNA1 と相互作用する細胞性因子の探索を行い、HAX-1 (hematopoietic-substrate-1 associated protein X-1)を同定した。我々はこの相互作用因子が EBNA1 との共発現で修飾を受けること、ドミナントネガティブ変異体との共発現ではその修飾が見られないことを発見した。EBNA1 の蛋白修飾機能と細胞増殖との関連をさらに追及している。[原田志津子]

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 (令和 3 年(2021 年)度)

COVID-19 パンデミック下、多くの感染症の患者が減少傾向を示したのと対極に、国内の代表的なリケッチア症、日本紅斑熱とつつが虫病は 2020 年に続き増加した。日本紅斑熱は過去最高の届出数(暫定 486 例)、つつが虫の発生状況は 2020 年に続き 500 例を超えた(暫定 534 例)。検査を実施している地方衛生研究所への聞き取りから、2019 年に更新した診断マニュアルの導入を始める施設が増えているものの、いまだ十分な体制が整っていない地域もあり、COVID-19 パンデミックなどの状況では、希少感染症とも言われるリケッチア症の十分な対応体制を全国的にそろえることは難しい。近年、国内のダニ媒介感染症は多様化している。また、日本紅斑熱を含む多様な紅斑熱群リケッチアが国内に分布していることも明らかになってきていることから、医療関係者、公衆衛生関係者、一般住民に、それぞれ必要な情報とその適切な提供方法、情報の有機的な連続性を検討していく必要がある。

[安藤秀二;鈴木理恵(福島県衛生研究所);菩提寺誉子(青森県環境保健センター);平良雅克、太田茉莉(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);楠原一、小林章人(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);押部智宏(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);成田翼(宮崎県衛生環境研究所);眞鍋佳月、山本真実(鹿児島県環境保健センター)]

2) ダニ媒介性細菌感染症の総合的な対策に向けた研究

マダニ媒介感染症の総合的な対策の構築を目的に、国内の研究者と共同し、令和 3 年度からウイルス性疾患も含めリケッチアをはじめ、ボレリア、アナプラズマ等の各種病原体と疾患について、①診断法・治療法の開発に資する疾患サーベイランス、情報共有プラットフォームの構築、②早期治療を可能とする検査・診断・鑑別法の確立、③病原体ゲノム情報の収集、病原体バンクの基盤構築、④病原体の性状および病態形成機序等の解明を行った。[安藤秀二;川端寛樹(細菌第一部);今内覚(北海道大学);山藤栄一郎(福井県立医科大学、北福島医療センター);高野愛(山口大学);林哲也(九州大学);有吉紅也、好井健太郎(長崎大学)]

2. リケッチア症の基礎的研究

1) ツツガムシ病リケッチアの病原性に関する研究

つつが虫の病態発現機序を解明するため、マウスに対する病原性の異なるつつが虫リケッチア強毒株および弱毒株の培養細胞における増殖を比較した。強毒株および弱毒株は病原性に関わらず、用いた培養細胞における増殖がほとんど変わらないことが示された。引き続き、病原性発現機序に関する解析が続いている。[小川基彦、安藤秀二、海老原秀喜]

2) つつが虫の媒介ダニ・ツツガムシの共生細菌に関する研究

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* 属の菌が、日本国内の複数の地域のツツガムシに共生していることを発見した。他の節足動物では、共生細菌の種類と宿主となる節足動物の遺伝子型が密接に関連することが報告されている。我々は、ツツガムシの DNA 型別法を確立した。形態学的に同種と分類されたものの中に、遺伝学的には異なる亜種が存在することが示された。つつが虫病リケッチア、*Wolbachia* 属の菌とツツガムシとの関連について、さらに詳細に解析を進める。[小川基彦; 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. 新型コロナウイルスに関する研究

1) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台とした新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発

我々は m8 の全ゲノムを組み込んだ人工細菌染色体 (bacterial artificial chromosome; BAC)、pLC16m8.8S-BAC を用いて、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入し、ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム (m8-BAC システム) を確立している。本年度は去年度を引き続きこの m8-BAC システムを用いて、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 (S) 内にある特定の領域 2 カ所または 6 カ所をプロリンに置換して免疫原性を高めたもの (S-S2P または S-HexaPro) を保持する組換え m8 を作製し、それらのワクチン効果を SARS-CoV-2 に高感受性であるハムスターを用いて検討した。ハムスターに m8-S、m8-S-2P、または m8-S-HexaPro を免疫した後に SARS-CoV-2 を経鼻接種し、その 4 日後に肺を回収してウイルス量を測定した。対照である野生型 m8 免疫群と比較して、m8-S、m8-S-2P、m8-S-HexaPro 免疫群は有意かつ大幅なウイルス量の減少が確認された。特に m8-S 免疫ハムスター群と比較して m8-S-2P や m8-S-HexaPro 免疫群は群内の肺中ウイルス量のばらつきが少ない傾向が見られたことから、S タンパク質内特定領域のプロリン置換には免疫原性の増強効果がある事が示唆された。[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(札幌市保健所)、海老原秀喜]

2) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対するカテキン類の抗ウイルス効果

SARS-CoV-2 に対するカテキン類の抗ウイルス効果を評価した。緑茶由来および紅茶由来のカテキンに抗ウイルス作用があることが示された。今後、処理方法や時間についてさらに検討を進める。[小川基彦、海老原秀喜; 深澤征義(細胞化学部)]

3) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染とカルパインに関する研究

細胞内プロテアーゼであるカルパインは、基質タンパク質を限定切断しその機能や構造を調節・変換させることを介して、さまざまな生命現象に関与する。広範な病態に細胞内カルパインの機能調節不全が関連することが報告されている。SARS-CoV-2 感染とカルパインに注目した解析を行ったところ、カルパイン阻害剤が SARS-CoV-2 増殖を抑制することが明らかとなった。さらに、詳細な解析を続けている。[小川基彦; 深澤征義(細胞化学部); 大内史子、小野弥子(東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野・カルパインプロジェクト)]

4) SARS-CoV-2 の変異株分離に関する研究

これまでの研究で VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いた効率の良い SARS-CoV-2 ウイルス分離手法を確立した。この手法を応用することにより日本国内 COVID-19 流行の第 1~第 4 波の流行主流株(武漢株、欧州株、歌舞伎町流行株、西日本株等)や種々の variant of concern (VOC) 株(アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン等)のウイルス分離を行った。R3 年度は 2024 検体分離を試み、483 株の分離に成功した。これらのゲノム配列を解析し、分離株ウイルスデータベースを作成した。これらのウイルス株リソースは国内外の研究開発に有効利用されている。また、デルタ株は検体を細胞に接種後 1-2 日で分離可能であるのに対し、オミクロン株は分離まで 3-4 日を要することが明らかになった。VeroE6/TMPRSS2 細胞におけるオミクロン株の増殖は他の変異株に比べて遅い傾向があり、分離およびワーキングウイルス液調製に注意を要する。[福士秀悦、木下一美、山田壮一、原田志津子、福井良子、海老原秀喜](獣医科学部、感染症危機管理センター、感染病理部と共同)

5) SARS-CoV-2 のシュードタイプ作製と血清診断法に関する研究

SARS-CoV-2 の抗体測定には SARS-CoV-2 そのものを使った中和試験がゴールドスタンダードであるが、ウイルスそのものを入手できない、または、検体から分離できない場合は SARS-CoV-2 のスパイク(S)遺伝子をクローニングし、これをもとに作製した VSV シュードタイプを用いた擬似感染系を応用することにより中和抗体測定が可能となる。本研究では唾液、鼻咽頭拭い液等から直接 S 遺伝子をクローニングし、迅速に VSV シュードタイプを作製する系を確立した。本方法を用いてワクチン接種者、ブレイクスルー感染者の中和抗体測定を行った。さらに、本方法はウイルス感染を阻止する抗ウイルス剤のスクリーニング法としての活用が期待される。[木下一美、山田壮一、福士秀悦、原田志津子、海老原秀喜](獣医科学部、感染症危機管理センター、治療薬・ワクチン開発センター、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、感染病理部と共同)

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

2021年度は2ロットの黄熱ワクチンの行政検査を実施し、合格と判定した。[前木孝洋、中山絵里、谷口怜、田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

2) 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、ダニ媒介脳炎ウイルス、デング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、海老原秀喜]

3) SARS-CoV-2に対する行政検査

検疫所から送られてきた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、勝田奈穂子、柴崎謙一、海老原秀喜;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)]

4) SFTSに対する行政検査

3件のSFTSに関する行政検査を実施した。[下島昌幸、高松由基、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

5) リケッチア感染症の行政検査

37症例のリケッチア症に関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

6) クラミジア感染症の行政検査

5症例のオウム病疑いと1件の鳥材料に関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

7) Q熱の行政検査

7症例のQ熱疑いに関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

2. 一類感染症の実験室診断法の整備

1) ウイルス性出血熱のウイルス抗原検出法の検証

エボラウイルス病等に対し整備されていた抗原検出ELISAはウイルスの組換え抗原を用いてのものであった。そこで、整備されていたエボラウイルス用抗原検出ELISAにより感染性エボラウイルスの抗原が検出可能か検証したところ、特にザイールエボラウイルスを感度良く検出でき、他のウイルス(マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス)への陽性反応は認められず高い特異性があることが確認できた。[吉河智城、黒須剛、高松由基、西條政幸(札幌市保健所)、下島昌幸]

3. 病原体および病原体由来RNAの配布

1) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の分与

国立感染症研究所において臨床検体より分離されたSARS-CoV-2およびその変異株に関して、安全実験管理部、獣医科学部および総務部と連携して国内外への分与を行った。本年度の実績は以下の通りである。国内研究機関等への分与:39件。ウイルスゲノムRNA:2件。国外研究機関等への分与:5件。[伊藤(高山)睦代、福士秀悦、佐藤正明、河原円香、海老原秀喜;河合康洋、伊木繁雄、村松美香、花木賢一(安全実験管理部)]

4. 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

2021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、高松由基、吉河智城、黒須剛、緒方もも子、海老原秀喜]

2) 乾燥細胞培養痘そうワクチンの参照品制定

次期参照品を制定するためKMバイオリジクスと協議し、候補品の力価等のデータ取得を行なった。[下島昌幸、吉河智城、黒須剛、緒方もも子、海老原秀喜]

3) 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

2021年度は27ロット(取り消し1ロットを除く)の日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、27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、柴崎謙一、勝田奈穂子、伊藤睦代、中道一生、林昌宏、村松正道、海老原秀喜]

4) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

1件の国家検定を実施し、合格と判定した。[伊藤(高山)睦代、佐藤正明、河原円香、北浦慧、村松正道、海老原秀喜]

5) 水痘ワクチンの検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定14ロットを実施し、全ロットとも合格と判定した。[原田志津子、山田壮一、福士秀悦、福井良子、木下一美、海老原秀喜]

6) 乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの検定

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン3ロットを検定し、合格と判定した。[原田志津子、山田壮一、福士秀悦、福井良子、木下一美、海老原秀喜]

5. その他のレファレンス業務

1) 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]

2) アルボウイルス遺伝子検査用新規陽性コントロールの作製

地方衛生研究所等におけるデングウイルス遺伝子検査(リアルタイムRT-PCR法)の改良型新規陽性コントロールを作製した。リアルタイムRT-PCR標的部位を含むデングウイルス1型~4型ゲノムcDNA(300ヌクレオチド)をクローニングプラスミドに挿入後、さらにそのcDNA中に陽性コントロール特異的配列(26ヌクレオチド)を組みこんだプラスミドクローンを作製した。得られたプラスミドを鋳型にしてウイルスゲノム-特異的配列

領域RNAをin vitroで合成した。リアルタイムRT-PCR法により合成RNAが陽性コントロールとして使用可能であることを確認した。今後、チクングニアウイルスおよびジカウイルスについても同様のクローンを作製する予定である。[田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、柴崎謙一、勝田奈穂子、海老原秀喜、林昌宏]

3) 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、ダニ媒介脳炎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、海老原秀喜、林昌宏]

4) 感染症流行予測調査事業(日本脳炎)に係る業務

感染症流行予測調査事業(日本脳炎)に用いる標準血清および一次抗体を要望のあった地方衛生研究所に配付した。[林昌宏、田島茂;新井智、森野紗衣子、多屋馨子(感染症疫学センター)]

5) HSV-1、HSV-2、VZV及びHCMVの薬剤耐性検査

薬剤耐性検査としてHSV-1 1検体、HSV-2 1検体、VZV 2検体及びHCMV 5検体の検査を行った。また、帯状疱疹患者から検出されたVZVについて、野生株とワクチン株の判別検査を3検体行った。[福士秀悦、山田壮一、津田美穂子、福井良子、海老原秀喜]

6) 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]

7) リケッチアバイオリソースのリスク分散

保管トラブルに対処するリスク分散を考慮し、マイコプラズマフリーの特定病原体の増殖、教育機関とのバックアップ保存を進めた。[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実験室診断(病原体と血清抗体)と相談対応を、行政検査以外の依頼により、リケッチア症(つつが虫病、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]

6. 国際協力関係業務

1) GHSAG-LN会議

今年度はGHSAG-LN会議が複数回WEB開催された。今年度の議題は主にCOVID-19対策に関するものであった。[海老原秀喜;前田健(獣医科学部)]

2) WHO西太平洋地域日本脳炎研究室ネットワークにおけるレファレンスパネルの評価

WHO西太平洋地域(WPRO)では日本脳炎研究室ネットワークが維持されており、第2室は世界特別研究室(GSL)に指定されている。日本脳炎研究室ネットワークにおける検査品質の維持向上のためにもう一つのGSLである米国CDCより、フィリピンWPRO本部を介して配布された日本脳炎IgM捕捉ELISA法およびデングウイルスIgM捕捉ELISA法に対する各血清およびCSFパネルの評価を実施した。[林昌宏、勝田奈穂子、田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、海老原秀喜]

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、仲山紀子、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

4) ラッサウイルスに対する抗体の国際標準品制定への貢献

WHOが取り組みとして行われた抗ラッサウイルス国際標準抗体の制定プログラムに参加し、組換え蛋白質および感染性ウイルスを用いて抗体パネルの力価測定を行ない、国際標準品の制定に貢献した。[下島昌幸、高松由基、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. J Neurovirol 27(6):917-922, 2021

3) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. Mod Rheumatol Case Rep 5(2):272-277, 2021

4) Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. Intern Med 60(24):3991-3993, 2021

5) Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. Cytopathology 32(6):831-835, 2021

6) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. Neuropathology 41(6):484-488, 2021

7) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 28(8): taab151, 2021

8) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kawahara M, Kitaura S, Yoshikawa T, Fukushi S, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Favipiravir treatment prolongs the survival in a lethal mouse model

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. Viruses 13(11):2314, 2021

2) Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai

- intracerebrally inoculated with Jamestown Canyon virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 15(7):e0009553, 2021
- 9) Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M. Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Biologicals.* 70:59-63, 2021
- 10) Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene. *Jpn J Infect Dis.* 75(4):368-373, 2021
- 11) Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Longitudinal trends of neutralizing antibody prevalence against human cytomegalovirus (HCMV) over the past 30 years in Japanese women. *Jpn J Infect Dis.* Apr 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.726. 2022
- 12) Ohka S, Yamada S, Nishizawa D, Fukui Y, Arita H, Hanaoka K, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, Ikeda AK. Heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 4 is genetically associated with herpes zoster and enhances varicella-zoster virus-mediated fusogenic activity. *Mol Pain* 17:17448069211052171. 2021
- 13) Okumura N, Ishikane M, Fukushi S, Yamada S, Ochi W, Iwamoto N, Yamamoto K, Ujiie M, Ohmagari N. Varicella pneumonia in an immunocompetent, unvaccinated man: A case report. *IJID Reg* 6;2:60-62, 2021
- 14) Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein. *Virology.* 556:124-132. 2021
- 15) Lombe BP, Miyamoto H, Saito T, Yoshida R, Manzoor R, Kajihara M, Shimojima M, Fukushi S, Morikawa S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M, Tang Q, Masumu J, Hawman D, Feldmann H, Takada A. Purification of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and its utility for serological diagnosis. *Sci Rep.* 11(1):2324. 2022
- 16) Tani H, Kimura M, Tan L, Yoshida Y, Ozawa T, Kishi H, Fukushi S, Saijo M, Sano K, Suzuki T, Kawasuji H, Ueno A, Miyajima Y, Fukui Y, Sakamaki I, Yamamoto Y, Morinaga Y. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a vesicular stomatitis virus possessing SARS-CoV-2 spike protein. *Viro J.* 18(1):16. 2021
- 17) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med (N Y).* 3(4):249-261.e4. 2022
- 18) Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. *Immunity.* 54(10):2385-2398.e10. 2021
- 19) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki

- T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 54(8):1841-1852.e4. 2021
- 20) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Horimoto Iwatsuki-K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA, O'Connor SL, O'Connor DH, [Fukushi S](#), [Fujimoto T](#), [Kuroda Y](#), [Gordon A](#), [Maeda K](#), [Ohmagari N](#), [Sugaya N](#), [Yotsuyanagi H](#), [Mitsuya H](#), [Suzuki T](#), [Kawaoka Y](#). Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 118(27):e2106535118. 2021
- 21) Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, [Fukushi S](#), [Ohashi H](#), [Saso W](#), [Tanaka T](#), [Aoki S](#), [Kuramochi K](#), [Iwami S](#), [Takahashi Y](#), [Suzuki T](#), [Muramatsu M](#), [Takeda M](#), [Wakita T](#), [Watashi K](#). Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. *Front Microbiol*. 12:651403. 2021
- 22) Shirato K, Tomita Y, Katoh H, [Yamada S](#), [Fukushi S](#), [Matsuyama S](#), [Takeda M](#). Performance Evaluation of Real-Time RT-PCR Assays for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 74(5):465-472. 2021
- 23) Sano S, [Fukushi S](#), [Yamada S](#), [Harada S](#), [Kinoshita H](#), [Sugimoto S](#), [Yoshikawa T](#), [Kurosu T](#), [Takamatsu Y](#), [Shimojima M](#), [Toda S](#), [Hamada Y](#), [Fujisawa N](#), [Sugimoto T](#), [Saijo M](#). Development of an RT-LAMP Assay for the Rapid Detection of SFTS Virus. *Viruses*. 13(4):693. 2021
- 24) [Taniguchi S](#), [Inagaki T](#), [Tajima S](#), [Suzuki T](#), [Yoshikawa T](#), [Fukushi S](#), [Park ES](#), [Fujii H](#), [Morikawa S](#), [Tani H](#), [Nakayama E](#), [Maeki T](#), [Shimojima M](#), [Lim CK](#), [Saijo M](#). 2022. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. *J Virol* 96:e0004922.
- 25) [Sugimoto S](#), [Suda Y](#), [Nagata N](#), [Fukushi S](#), [Yoshikawa T](#), [Kurosu T](#), [Mizutani T](#), [Saijo M](#), [Shimojima M](#). 2022. Characterization of Keterah orthonairovirus and evaluation of therapeutic candidates against Keterah orthonairovirus infectious disease. *Ticks Tick Borne Dis* 13:101834.
- 26) Oshima H, Okumura H, Maeda K, Ishijima K, [Yoshikawa T](#), [Kurosu T](#), [Fukushi S](#), [Shimojima M](#), [Saijo M](#). 2022. A Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected from a Sick Dog with SFTS Virus Infection. *Jpn J Infect Dis* 75(4):423-426, 2022.
- 27) [Fujikawa T](#), [Yoshikawa T](#), [Kurosu T](#), [Shimojima M](#), [Saijo M](#), [Yokota K](#). Co-infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and Rickettsia japonica after tick bite, Japan. *Emerg Infect Dis*, 27(4):1247-1249, 2021.
- 28) Kanda K, Kinoshita N, Kutsuna S, Nakamura K, Okuhama A, Shimomura A, [Inagaki T](#), [Yoshikawa T](#), [Kurosu T](#), [Shimojima M](#), [Saijo M](#), [Ohmagari N](#). Residual and late onset symptoms appeared in a patient with severe fever with thrombocytopenia in a convalescence stage. *Viruses*, 13(4):657, 2021.
- 29) Yamada H, [Taniguchi S](#), [Shimojima M](#), [Tan L](#), [Kimura M](#), [Morinaga Y](#), [Fukuhara T](#), [Matsuura Y](#), [Komeno T](#), [Furuta Y](#), [Saijo M](#), [Tani H](#). M segment-based minigenome system of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus as a tool for antiviral drug screening. *Viruses*, 13(6):1061, 2021.
- 30) [Inagaki T](#), [Taniguchi S](#), [Kawai Y](#), [Maeki T](#), [Nakayama E](#), [Tajima S](#), [Takeyama H](#), [Lim CK](#), [Saijo M](#). Leu-to-Phe substitution at prM146 decreases the growth ability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. *Sci Rep*. 11(1):19635, 2021.
- 31) [Tajima S](#), [Taniguchi S](#), [Nakayama E](#), [Maeki T](#), [Inagaki](#)

- T, Saijo M, Lim CK. Immunogenicity and Protective Ability of Genotype I-Based Recombinant Japanese Encephalitis Virus (JEV) with Attenuation Mutations in E Protein against Genotype V JEV. *Vaccines* (Basel). 9(10):1077, 2021.
- 32) Azami NAM, Moi ML, Ami Y, Suzaki Y, Taniguchi S, Tajima S, Saijo M, Takasaki T, Kurane I, Lim CK. Genotype-Dependent Immunogenicity of Dengue Virus Type 2 Asian I and Asian/American Genotypes in Common Marmoset (*Callithrix jacchus*): Discrepancy in Neutralizing and Infection-Enhancing Antibody Levels between Genotypes. *Microorganisms*. 9(11), 2196, 2021.
- 33) Nakayama E, Kawai Y, Taniguchi S, Hazlewood JE, Shibasaki KI, Takahashi K, Sato Y, Tang B, Yan K, Katsuta N, Tajima S, Lim CK, Suzuki T, Suhrbier A, Saijo M. Embryonic Stage of Congenital Zika Virus Infection Determines Fetal and Postnatal Outcomes in Mice. *Viruses*. 13(9):1807, 2021.
- 34) Suzuki Y, Tanaka A, Maeda Y, Emi A, Fujioka Y, Sakaguchi S, Vasudevan SG, Kobayashi T, Lim CK, Takasaki T, Wu H, Nakano T. Construction, and characterization of an infectious clone generated from Chikungunya virus SL11131 strain. *Virology*. 552:52-62, 2021.
- 35) Changula K, Simulundu E, Lombe BP, Nakayama E, Miyamoto H, Takahashi Y, Sawa H, Simukonda C, Hang'ombe BM, Takada A. Serological Evidence of Filovirus Infection in Nonhuman Primates in Zambia. *Viruses*. 13(7):1283, 2021.
- 36) Fros JJ, Visser I, Tang B, Yan K, Nakayama E, Visser TM, Koenraadt CJM, van Oers MM, Pijlman GP, Suhrbier A, Simmonds P. The dinucleotide composition of the Zika virus genome is shaped by conflicting evolutionary pressures in mammalian hosts and mosquito vectors. *PLoS Biol*. 19(4):e3001201, 2021.
- 37) Kirino Y, Yamamoto S, Nomachi T, Ngan MT, Sato Y, Sudaryatma PE, Norimine J, Fujii Y, Ando S, Okabayashi T. Serological and molecular survey of tick borne pathogens, severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, spotted fever group rickettsiae, and *Orientia tsutsugamushi*, in wild boars (*Sus scrofa*) in Miyazaki prefecture, Japan. *Veterinary Medicine and Science*, 8: 877-885, 2022
- 38) Gaowa, Wulantuya, Sato K, Liu D, Cui Y, Yin X, Zhang L, Li H, Wang T, Liu R, Wu L, Lu S, Gao T, Zhang Z, Cao M, Wang G, Li C, Yan D, Ohashi N, Ando S, Kawabata H. Surveillance of *Borrelia miyamotoi*-carrying ticks and genomic analysis of isolates in Inner Mongolia, China. *Parasit Vectors*. 14: 368, 2021.
- 39) Ogawa M, Takahashi M, Matsutani M, Takada N, Noda S. Wolbachia-like bacteria represent major endosymbionts of *Leptotrombidium* (Acari: Trombiculidae) mites in various areas of Japan. *Inter Bacteriol Micol*. (2021) volume 8(5)
- 40) Pope ZC, Weisend CM, Shah A, Ebihara H, Rizza SA. Inactivation of replication-competent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on common surfaces by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 26:1-3. 2022
- 41) Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Amarasinghe GK, Avšič-Županc T, Ayllón MA, Bahl J, Balkema-Buschmann A, Ballinger MJ, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Bennett AJ, Bente DA, Bergeron É, Bird BH, Blair CD, Blasdel KR, Blystad DR, Bojko J, Borth WB, Bradfute S, Breyta R, Briese T, Brown PA, Brown JK, Buchholz UJ, Buchmeier MJ, Bukreyev A, Burt F, Büttner C, Calisher CH, Cao M, Casas I, Chandran K, Charrel RN, Cheng Q, Chiaki Y, Chiapello M, Choi IR, Ciuffo M, Clegg JCS, Crozier I, Dal Bó E, de la Torre JC, de Lamballerie X, de Swart RL, Debat H, Dheilly NM, Di Cicco E, Di Paola N, Di Serio F, Dietzgen RG, Digiaro M, Dolnik O, Drebot MA, Drexler JF, Dundon WG, Duprex WP, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Elbeaino T, Ergünay K, Ferguson HW, Fooks AR, Forgia M, Formenty PBH, Fránová J, Freitas-Astúa J, Fu J, Furl S, Gago-Zachert S, Gão GF, García ML, García-Sastre A, Garrison AR, Gaskin T, Gonzalez JJ, Griffiths A, Goldberg TL, Groschup MH, Günther S, Hall RA,

- Hammond J, Han T, Hepojoki J, Hewson R, Hong J, Hong N, Hongo S, Horie M, Hu JS, Hu T, Hughes HR, Hüttner F, Hyndman TH, Ilyas M, Jalkanen R, Jiāng D, Jonson GB, Junglen S, Kadono F, Kaukinen KH, Kawate M, Klempa B, Klingström J, Kobinger G, Koloniuk I, Kondō H, Koonin EV, Krupovic M, Kubota K, Kurath G, Laenen L, Lambert AJ, Langevin SL, Lee B, Lefkowitz EJ, Leroy EM, Li S, Li L, Li J, Liu H, Lukashevich IS, Maes P, de Souza WM, Marklewitz M, Marshall SH, Marzano SL, Massart S, McCauley JW, Melzer M, Mielke-Ehret N, Miller KM, Ming TJ, Mirazimi A, Mordecai GJ, Mühlbach HP, Mühlberger E, Naidu R, Natsuaki T, Navarro JA, Netesov SV, Neumann G, Nowotny N, Nunes MRT, Olmedo-Velarde A, Palacios G, Pallás V, Pályi B, Papa A, Paraskevopoulou S, Park AC, Parrish CR, Patterson DA, Pauvolid-Corrêa A, Pawęska JT, Payne S, Peracchio C, Pérez DR, Postler TS, Qi L, Radoshitzky SR, Resende RO, Reyes CA, Rima BK, Luna GR, Romanowski V, Rota P, Rubbenstroth D, Rubino L, Runstadler JA, Sabanadzovic S, Sall AA, Salvato MS, Sang R, Sasaya T, Schulze AD, Schwemmler M, Shi M, Shí X, Shí Z, Shimomoto Y, Shirako Y, Siddell SG, Simmonds P, Sironi M, Smaghe G, Smither S, Song JW, Spann K, Spengler JR, Stenglein MD, Stone DM, Sugano J, Suttle CA, Tabata A, Takada A, Takeuchi S, Tchouassi DP, Teffer A, Tesh RB, Thornburg NJ, Tomitaka Y, Tomonaga K, Tordo N, Torto B, Towner JS, Tsuda S, Tu C, Turina M, Tzanetakakis IE, Uchida J, Usugi T, Vaira AM, Vallino M, van den Hoogen B, Varsani A, Vasilakis N, Verbeek M, von Bargen S, Wada J, Wahl V, Walker PJ, Wang LF, Wang G, Wang Y, Wang Y, Waqas M, Wèi T, Wen S, Whitfield AE, Williams JV, Wolf YI, Wu J, Xu L, Yanagisawa H, Yang C, Yang Z, Zerbini FM, Zhai L, Zhang YZ, Zhang S, Zhang J, Zhang Z, Zhou X. Correction to: 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch Virol.* 166(12):3567-3579, 2021
- 42) Muthusinghe DS, Shimizu K, Lokupathirage SMW, Wei Z, Sarathkumara YD, Fonseka GRA, Senarathne P, Koizumi N, Kawakami T, Koizumi A, Wickramasinghe C, Ebihara H, Matsuno K, Tsuda Y, Arikawa J, Gamage CD, Yoshimatsu K. Identification of Novel Rodent-Borne Orthohantaviruses in an Endemic Area of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu) in Sri Lanka. *Viruses.* 2;13(10):1984, 2021
- 43) Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Amarasinghe GK, Avšič-Županc T, Ayllón MA, Bahl J, Balkema-Buschmann A, Ballinger MJ, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Bennett AJ, Bente DA, Bergeron É, Bird BH, Blair CD, Blasdel KR, Blystad DR, Bojko J, Borth WB, Bradfute S, Breyta R, Briese T, Brown PA, Brown JK, Buchholz UJ, Buchmeier MJ, Bukreyev A, Burt F, Büttner C, Calisher CH, Cao M, Casas I, Chandran K, Charrel RN, Cheng Q, Chiaki Y, Chiapello M, Choi IR, Ciuffo M, Clegg JCS, Crozier I, Dal Bó E, de la Torre JC, de Lamballerie X, de Swart RL, Debat H, Dheilly NM, Di Cicco E, Di Paola N, Di Serio F, Dietzgen RG, Digiaro M, Dolnik O, Drebot MA, Drexler JF, Dundon WG, Duprex WP, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Elbeaino T, Ergünay K, Ferguson HW, Fooks AR, Forgia M, Formenty PBH, Fránová J, Freitas-Astúa J, Fu J, Fülrl S, Gago-Zachert S, Gão GF, García ML, García-Sastre A, Garrison AR, Gaskin T, Gonzalez JJ, Griffiths A, Goldberg TL, Groschup MH, Günther S, Hall RA, Hammond J, Han T, Hepojoki J, Hewson R, Hong J, Hong N, Hongo S, Horie M, Hu JS, Hu T, Hughes HR, Hüttner F, Hyndman TH, Ilyas M, Jalkanen R, Jiāng D, Jonson GB, Junglen S, Kadono F, Kaukinen KH, Kawate M, Klempa B, Klingström J, Kobinger G, Koloniuk I, Kondō H, Koonin EV, Krupovic M, Kubota K, Kurath G, Laenen L, Lambert AJ, Langevin SL, Lee B, Lefkowitz EJ, Leroy EM, Li S, Li L, Li J, Liu H, Lukashevich IS, Maes P, de Souza WM, Marklewitz M, Marshall SH, Marzano SL, Massart S, McCauley JW, Melzer M, Mielke-Ehret N, Miller KM, Ming TJ, Mirazimi A, Mordecai GJ, Mühlbach HP, Mühlberger E, Naidu R, Natsuaki T, Navarro JA, Netesov SV,

- Neumann G, Nowotny N, Nunes MRT, Olmedo-Velarde A, Palacios G, Pallás V, Pályi B, Papa A, Paraskevopoulou S, Park AC, Parrish CR, Patterson DA, Pauvolid-Corrêa A, Pawęska JT, Payne S, Peracchio C, Pérez DR, Postler TS, Qi L, Radoshitzky SR, Resende RO, Reyes CA, Rima BK, Luna GR, Romanowski V, Rota P, Rubbenstroth D, Rubino L, Runstadler JA, Sabanadzovic S, Sall AA, Salvato MS, Sang R, Sasaya T, Schulze AD, Schwemmler M, Shi M, Shi X, Shi Z, Shimomoto Y, Shirako Y, Siddell SG, Simmonds P, Sironi M, Smagghe G, Smither S, Song JW, Spann K, Spengler JR, Stenglein MD, Stone DM, Sugano J, Suttle CA, Tabata A, Takada A, Takeuchi S, Tchouassi DP, Teffer A, Tesh RB, Thornburg NJ, Tomitaka Y, Tomonaga K, Tordo N, Torto B, Towner JS, Tsuda S, Tu C, Turina M, Tzanetakis IE, Uchida J, Usugi T, Vaira AM, Vallino M, van den Hoogen B, Varsani A, Vasilakis N, Verbeek M, von Bargen S, Wada J, Wahl V, Walker PJ, Wang LF, Wang G, Wang Y, Wang Y, Waqas M, Wei T, Wen S, Whitfield AE, Williams JV, Wolf YI, Wu J, Xu L, Yanagisawa H, Yang C, Yang Z, Zerbini FM, Zhai L, Zhang YZ, Zhang S, Zhang J, Zhang Z, Zhou X. 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch Virol.* 166(12):3513-3566, 2021
- 44) Vanderboom PM, Mun DG, Madugundu AK, Mangalaparthy KK, Saraswat M, Garapati K, Chakraborty R, Ebihara H, Sun J, Pandey A. Proteomic Signature of Host Response to SARS-CoV-2 Infection in the Nasopharynx. *Mol Cell Proteomics.* 2021;20:100134, 2021
- 45) Coban MA, Morrison J, Maharjan S, Hernandez Medina DH, Li W, Zhang YS, Freeman WD, Radisky ES, Le Roch KG, Weisend CM, Ebihara H, Caulfield TR. Attacking COVID-19 Progression Using Multi-Drug Therapy for Synergetic Target Engagement. *Biomolecules.* 11(6):787, 2021
- 46) Zhu B, Wu Y, Huang S, Zhang R, Son YM, Li C, Cheon IS, Gao X, Wang M, Chen Y, Zhou X, Nguyen Q, Phan AT, Behl S, Taketo MM, Mack M, Shapiro VS, Zeng H, Ebihara H, Mullon JJ, Edell ES, Reisenauer JS, Demirel N, Kern RM, Chakraborty R, Cui W, Kaplan MH, Zhou X, Goldrath AW, Sun J. Uncoupling of macrophage inflammation from self-renewal modulates host recovery from respiratory viral infection. *Immunity.* 54(6):1200-1218.e9, 2021
- 47) Yamaoka S, Ebihara H. Pathogenicity and Virulence of Ebolaviruses with Species- and Variant-specificity. *Virulence.* 12(1):885-901, 2021
2. 和文発表
- 1) 林昌宏. PCR 検査でウイルス遺伝子が検出されても感染していないことはありますか？看護技術 67(9): 72-73, 2021.
 - 2) 林昌宏. デング熱とデングウイルス感染動物モデル. オペリスク 26(2): 33-40, 2021.
 - 3) 林昌宏. ジカウイルスおよびデングウイルスとこれら動物モデルの開発. 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学, 技術情報協会, PP. 242-255, 2021.
 - 4) 野崎康伸, 岩井克成, 斗野敦士, 福井通仁, 伊藤賀代子, 高橋一嘉, 森 章典, 山本 優, 山本恵子, 西條政幸, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 飛梅実, 前田健, 野口章, 加来義浩, 奥谷晶子, 原田倫子, 井上智, 鈴木 基, 松井珠乃, 島田智恵. 日本国内で 2020 年に発生した狂犬病患者の報告. *IASR*, 42, 81-82, 2021
 - 5) 伊藤(高山)睦代, 西條政幸. ゲノム解析からみる SARS-CoV-2 変異株の疫学. *臨床化学 Vol.50 No.3*, 246-254, 2021
 - 6) 伊藤 睦代. 狂犬病の最新の状況と 2020 年の輸入症例の発生について. *NEUROINFECTION* 26(2) 40-40 2021
 - 7) 安藤秀二, 篠塚(杉森)千恵子. ダニ媒介性感染症の発生動向の変化. *臨床と微生物*, 49: 175-182, 2022
 - 8) 安藤秀二. リケッチア, 戸田新細菌学 改訂 35 版, 柳雄介, 山崎晶, 林哲也編(印刷中)
 - 9) 安藤秀二. クラミジア, 戸田新細菌学 改訂 35 版, 柳雄介, 山崎晶, 林哲也編(印刷中)

II. 学会発表

1. 国際学会

該当なし。

2. 国内学会

- 1) 森村歩, 白野倫徳, 小西啓司, 笠松悠, 後藤哲志, 阿部仁一郎, 安藤秀二. 輸入Queensland tick typhus (クイーンズランドマダニチフス)の一例, 第94回日本感染症学会, 東京都(ハイブリッド開催), 2021年5月
- 2) 原田倫子, 野崎康伸, 野口章, 加来義浩, 井上雄介, 奥谷晶子, 井上智, 伊藤(高山)睦代, 西條政幸, 飛梅実, 鈴木忠樹, 前田健. 日本国内で発生した狂犬病患者からのウイルス分離及び系統解析. 第164回日本獣医学会学術集会, 北海道, 2021年9月
- 3) 安藤秀二. リケッチア症の概況～2021年9月11日現在(追加発言), ダニと疾患のインターフェイス神戸大会, 兵庫県, ハイブリッド開催, 2021年9月
- 4) 佐野栞, 福士秀悦, 山田壮一, 木下一美, 原田志津子, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸. 簡易前処理法を用いたRT-LAMPによるSFTSウイルス迅速検出系の構築第3回SFTS研究会学術集会 WEB開催, 2021年9月
- 5) 小川基彦, 下島昌幸, 西條政幸, 深澤征義. 緑茶由来フラボノイド類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. 第3回SFTS研究会, 東京, 2021年9月
- 6) 伊藤(高山)睦代. 狂犬病の最新の状況と2020年の輸入症例の発生について. 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会, ICD講習会, 愛知県, 2021年10月
- 7) 北原愛弓, 藤田久美子, 青山尚史, 金成元, 青木淳, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 中道一生, 三浦義治. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するリツキサン治療, 臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し, 進行した一例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 2021年10月
- 8) 伊藤(高山)睦代, 野崎康伸, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 野口章, 加来義浩, 奥谷晶子, 原田倫子, 井上智, 飛梅実, 佐藤由子, 前田健, 鈴木忠樹, 海老原秀喜, 西條政幸. 2020年の狂犬病輸入症例の発生について. 人と動物の共通感染症研究会, 2021年10月
- 9) 藤田久美子, 澤木俊興, 青山尚史, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 船田信顕, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し, 脳生検にてdefinite PMLと診断し, ミルタザピン単剤療法が有用であった1例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 2021年10月
- 10) 加納裕也, 山田健太郎, 吉田眞理, 中道一生, 西條政幸, 松川則之. 塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法に効果を示さず進行した高齢発症の進行性多巣性白質脳症の1例. 第39回日本神経治療学会学術集会, 三重県, 2021年10月
- 11) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清のELISAと中和試験によるJCポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫県, 2021年11月
- 12) 山田壮一, 宇根有美, 坂井祐介, 森山亜紀子, 石嶋慧多, 木下一美, 原田志津子, 角崎英志, 永田良一, 森川茂, 前田健, 福士秀悦, 西條政幸. Cynomolgus monkey に感染している B ウイルスの遺伝子型解析. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月
- 13) 大岡静衣, 西澤大輔, 山田壮一, 長谷川準子, 福井良子, 井関雅子, 有田英子, 花岡一雄, 加藤実, 小川節郎, 平沼彩子, 笠井慎也, 中山京子, 江畑裕子, 林田眞和, 福士秀悦, 西條政幸, 池田和隆. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に関連する遺伝子Aの発現は, 水痘帯状疱疹ウイルス糖蛋白質存在下, 細胞融合を促進する. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月
- 14) 河原円香, 加藤博史, 吉河智城, 北浦慧, 佐藤正明, 立本完吾, 前田健, 荻和宏明, 西條政幸, 伊藤(高山)睦代. 節足動物媒介性オルソブニヤウイルスであるオロプーシュウイルス特異的な競合ELISA系の確立と国内野生動物における感染状況の調査, 第68回日本ウイルス学会, WEB開催, 2021年11月
- 15) Satoshi Kitaura, Madoka Kawahara, Masaaki Satoh, Hirofumi Kato, Noriko Nakayama, Mutsuyo Takayama-Ito, Masayuki Saijo, Kyoji Moriya. High-throughput

- screening of drug compound library identifies antiviral compounds against Chandipura virus in vitro. 第68回日本ウイルス学会, 兵庫県, 2021年11月
- 16) 渡辺俊平, 福士秀悦, 村木微香, 原田俊彦, 下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 加来義浩, 森川茂, 西條政幸. 高病原性ウイルスを含む血清検体を効果的に不活化する簡便法の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 17) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コナチン筋注®) 接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 18) 塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若菜, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆字, 渡士幸一. Mefloquine has a potent antiviral activity against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 19) 福士秀悦, 山田壮一, 木下一美, 原田志津子, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸. 簡易前処理法を用いた RT-LAMP による SFTS ウイルス迅速検出系の構築. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 20) 上野朗, 佐野芳, 宮本翔, 齊藤慎二, 相内章, 森山彩野, 福士秀悦, 登内奎介, 逸見拓矢, 高橋宜聖, 竹山春子, 鈴木忠樹. Functional analysis of polymeric monoclonal anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月
- 21) Phu Hoang Anh Nguyen, Souichi Yamada, Shizuko Harada, Hitomi Kinoshita, Shuetsu Fukushi, Masashi Mizuguchi, Masayuki Saijo. Acyclovir-sensitivity and virulence of herpes simplex virus 1 which expresses truncated thymidine kinase translated from 2 nd AUG codon. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 22) 吉河智城, 三須政康, 黒須剛, 高松由基, 杉元聡子, 下島昌幸, 西條政幸. SFTS ウイルス遺伝子を保持する高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8 を免疫したマウスで誘導される液性免疫のワクチン効果への寄与. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 23) 黒須剛, 奥崎大介, 下島昌幸, 吉河智城, 高松由基, 西條政幸. 致死性 Dengue 出血熱マウスモデルを用いた高サイトカイン産生誘導による重症化機序の解明. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 24) 下島昌幸, 米満研三, 網康至, 杉元聡子, 高松由基, 吉河智城, 黒須剛, 西條政幸. SFTS ウイルスの新規病原因子の同定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 25) 三須政康, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 王寺幸輝, 下島昌幸, 吉川正英, 西條政幸. 迅速・簡便かつ正確な RNA ウイルスの全ゲノム配列決定法の確立. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 26) 高松由基, Olga Dolnik, 野田岳志, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸, Stephan Becker. Revealing the molecular mechanisms of filovirus nucleocapsid assembly. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 27) 杉元聡子, 黒須剛, 吉河智城, 高松由基, 大場真己, 大松勉, 水谷哲也, 西條政幸, 下島昌幸. ケテラオルソナイロウイルス感染症に対するファビピラビルの有効性. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
- 28) 伊藤(高山)睦代. 非増殖性狂犬病ウイルスベクターをベースとした多価ワクチンの開発, 第25回日本ワクチン学会学術集, シンポジウム, 長野県, 2021年12月
- 29) 安藤秀二. リケッチア症の概況, 令和3年度希少感染症診断技術研修会, 2022年2月, 東京都, Web開催
- 30) 小川基彦, 村江真奈, 玄葉隆太郎, 入江拓也, 下島昌幸, 野口耕司, 西條政幸, 深澤征義. パーキンソン病治療薬L-DOPAおよび光学異性体D-DOPAの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する抗ウイルス活性. 日本薬学会第142年会, 愛知県, 2022年3月