

7. 感染病理部

部長 鈴木 忠樹

概要

1. 人事等

感染病理部の職員数は 17 名で、内訳は部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 8 名、任期付主任研究官 2 名、任期付研究員 3 名となった。戸山庁舎に 13 名の職員と村山庁舎に 4 名の職員が在籍している。インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター第三室 室長の浅沼秀樹と感染症疫学センターの任期付研究員の新城雄士は引き続き感染病理部に併任している。非常勤職員の平田雄一郎、大園誠也、Milagros Virhuez Mendoza、佐高明子が戸山庁舎で、非常勤職員の尾崎みどりが村山庁舎で感染病理部の研究業務等に従事した。戸山庁舎の電子顕微鏡室では非常勤職員の片岡紀代と小林宏尚が、村山庁舎の電子顕微鏡室で片岡紀代が所全体の業務に対応し、戸山庁舎では非常勤職員の小林和泉が部内の業務補助を行った。

2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究
2. 感染症の診断に関する研究
3. COVID-19 関連死亡例の病理学的解析
4. インフルエンザ感染症に関する研究
5. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究
6. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
7. 進行性多巣性白質脳症に関する研究
8. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究

9. 病理検体における真菌感染症の形態的、遺伝子学的同定
10. 新型コロナウイルス感染症の抗体検査に関する研究
11. 新型コロナウイルス感染症に関する積極的疫学調査における病原体解析研究

II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. 新型コロナウイルスを含む重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究
2. オルソポックスウイルスに関する研究
3. ビコルナウイルスに関する研究
4. 狂犬病に関する研究
5. SFTS ウイルスに関する研究
6. 抗ウイルス宿主因子に関する研究
7. ヘルペスウイルスに関する研究

III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発
2. HTLV-1 ワクチンの開発
3. ムンプスワクチンの安全性に関する研究
4. 新型コロナウイルスに対するワクチン開発
5. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究

IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究
2. CWD 調査

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. Regulus8220 形走査電子顕微鏡の運用
2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用
3. 見学者対応

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

Ⅶ. 新興・再興感染症データベース事業の運営

1. 病原体解析業務

品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

国際協力関係業務

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
2. 和文発表

II. 学会発表

1. 国際学会
2. 国内学会

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究

国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索している。2021年度人体由来検体数は300症例であった。SARS-CoV-2の検索が最も多かったが、ほかにJCウイルス4例、日本脳炎1例、アデノウイルス、SSPE(麻疹)、トレポネーマ等細菌や真菌によるウイルス以外の病原体における感染症例においても分子生物学的、免疫組織化学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。(佐藤 由子、片野 晴隆、中島 典子、飛梅 実、高橋 健太、飯田 俊、鈴木 忠樹)

2. 感染症の診断に関する研究

病理切片上での in situ 核酸検出法の検討

組織切片上で病原体を検出する方法には病原体の蛋白抗原を検出する免疫組織化学と遺伝子核酸を検出する in situ hybridization(ISH)法がある。免疫組織化学は安定した検出系となるが、あらたに特異的な抗体を作製しなければならない場合は時間を要し緊急対応は難しい。外来病原体遺伝子を次世代シーケンス法等により同定できるようになった近年、塩基配列情報に基づいて ISH 法用のオリゴヌクレオチドプローブを作成するのは容易である。これまでに我々は、独自に開発した高感度で特異性の高い in situ hybridization-AT tailing(ISH-AT)法ならびに市販の RNA ISH Kit を使用して SARS-CoV-2 などのウイルスゲノムならびにサイトカイン・ケモカイン等の mRNA の検出を行った。(中島 典子、佐藤 由子、大園 誠也、鈴木 忠樹)

3. COVID-19 関連死亡例の病理学的解析

国内の COVID-19 関連死亡例の剖検、ネクロプシー、生検、手術切除による組織検体についてウイルス検索を行った。2020年2月から2021年9月までに73例(内、ネクロプシー15例、生検・手術材料6例)の肺組織を解析した。COVID-19肺炎はARDSを併発して死亡することが多く、その肺病理像は、びまん性肺泡傷害(DAD)像を呈し、肺小葉ごとに進行度の異なるDAD病変が混在して見られた。肺微小血栓塞栓は、COVID-19の治療なしの例で特に多く見られ、血栓とCOVID-19重症化との関連が示唆された。肺炎球菌等、細菌の重複感染も重症化の原因になることが示唆された。また、サイトメガロウイルス、EBウイルス、真菌などが検出され、免疫低下状態の関与が示唆された例もあった。死亡病日が早いほど検出されるウイルス量は多く、ウイルスゲノムの検出率は発症後28日(4週間)、ウイルス抗原の検出率は発症後21日(3週間)を超えると減少した。COVID-19の病態は、ウイルスの直接障害と患者(宿主)のウイルス感染に対する免疫応答(炎症)により形成される。

ウイルスは早期の病変部位で多く検出され、ウイルス感染が炎症反応に先行していることが示唆された。ウイルス感染に続発する宿主応答により後期の病変が形成されると考えられた。肺組織において、ウイルスゲノムやウイルス抗原は気管支～肺胞上皮細胞、単球/マクロファージに検

出されたが、血管内皮細胞には検出されなかった。ウイルスゲノムは、血液や呼吸器以外以外の組織からも検出されたが微量であり、ウイルスの複製を示唆するエビデンスは得られなかった。免疫不全の COVID-19 患者で心臓、肝臓の実質細胞でウイルスが検出され、ウイルスの全ゲノム解析の結果から長期にわたる免疫不全下では各組織でウイルスが複製増殖しうることが示唆された。(中島 典子、片野 晴隆、佐藤 由子、飯田 俊、高橋 健太、飛梅 実、平田 雄一郎、大園 誠也、片岡 紀代、鈴木 忠樹)

4. インフルエンザ感染症に関する研究

インフルエンザの行政解剖例の病理学的・分子生物学的解析

インフルエンザ関連死亡例で、東京都監察医務院で、行政解剖を施行した症例について、病理組織学的及び分子生物学的解析を施行した。H3N2 亜型(以下 H3)感染例と H1N1pdm09 亜型(以下 H1)感染例の肺組織の左右の肺葉において、上葉は中枢側、下葉は末梢側の組織を採取し、ウイルス量をリアルタイム RT-PCR(H1 と H3 の両方を検出する M 蛋白遺伝子を標的としたプライマー・プローブを使用)で測定した。H1 では左右肺の下葉までウイルスゲノムが検出されたが、H3 では下葉末梢部からは検出されない例が多かった。またインフルエンザ NP 抗原の免疫組織化学で、H1 感染例では、肺胞上皮細胞に抗原が検出された例もあった。(中島 典子、佐藤 由子、大園 誠也; 林 紀乃、濱松 明彦[東京都監察医務院])

5. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

(1) ベトナム国立小児病院における鳥インフルエンザの死因である急性呼吸速迫症候群(ARDS)の病態の解析

ベトナム国立小児病院の小児 ARDS 患者 31 名(生存率 52%)において、生存群と死亡群を比較すると人工呼吸開始翌日の PaO₂/FiO₂ 比、oxygenation index、Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score 2 で有意差が見られた。ARDS 重症度のバイオマーカーについては、人工呼吸開始翌日の血清 IFN- γ 、IP10、IL-10 値が致死例で有意に高値であった。気管吸引液中の各バイオマーカー濃度は

アルブミン値で標準化すると臨床経過をより敏速にかつ特異的に反映する可能性が示唆された。ARDS の原因病原体の種類と死亡転帰との関連は認められなかったが、H1N1pdm インフルエンザウイルス(H1N1pdm)およびアデノウイルス 7 型(ADV-7)陽性 ARDS 患者の死亡率が高かった。H1N1pdm 感染と ADV-7 感染患者の気管上皮細胞の mRNA 発現パターンに違いがあることが判明し病原体特異的な ARDS の発症機構が示唆された。(中島 典子、相内 章、鈴木 忠樹; 中川 聡[成育医療センター]、高山 郁代[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、Thung TTB、Phan PH[ベトナム国立小児病院])

(2) ベトナム国立小児病院における小児百日咳の重症化因子に関する研究

ベトナム小児の百日咳患者において、年齢が低いこと、白血球数の高値、そして、PCR 法による Ct 値が低いことが、重症度と関与していた。これらの結果から、PCR 法による Ct 値が、患者の予後予測の指標となることが明確となった。薬剤耐性百日咳菌については、百日咳患者 129 名において、14 検体からマクロライド耐性 *Bordetella pertussis* を検出した。(中島 典子、相内 章、齋藤 昭彦[新潟大学医学部小児科]、蒲池 一成、小出 健太郎[細菌第二部]、Thung TTB、Phan PH[ベトナム国立小児病院])

6. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

重症熱性血小板減少症候群剖検症例(SFTS)の病理学的解析

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は日本を含む東アジアに局限したウイルス性出血熱である。これまでの SFTS 剖検例の解析により、壊死性リンパ節炎・脾炎と血球貪食像が SFTS の病理像の特徴であり、SFTS ウイルス(SFTSV)は主にリンパ器官に見られる異型リンパ球に感染していることが明らかになっている。猫咬傷後に壊死性リンパ節炎・脾炎と血球貪食像を発症し死亡した症例の剖検検体を用いた病原体検索により SFTSV を同定し、猫咬傷による SFTS の病理像が、典型的な SFTS と同一であることを明らかにした。(鶴 政俊、村上 知之 [国立病院機構関

門医療センター]、鈴木 忠樹;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、西條 政幸[ウイルス第一部])

7. 進行性多巣性白質脳症に関する研究

進行性多巣性白質脳症の病理組織検体の解析

進行性多巣性白質脳症(PML)の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が有用である。感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検査を行い、令和 3 年 12 月末までに 91 例の PML の検索を行ってきた。令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML とされた。背景疾患として全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌が各 1 例認められた。なお、脳の組織学的検索にて PML とされた症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。(高橋 健太、鈴木 忠樹、佐藤 由子、片野 晴隆)

8. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究

先天性ジカウイルス感染症のような感染症による先天性異常は妊娠中に起こった急性感染から数ヶ月後に顕在化してくるという性質上、感染と疾病との因果関係や発病機構を明らかにすることは容易ではない。一方、胎盤組織を使った病理組織解析においては、分娩時に母親の血液などを使った病原体検査で陽性所見を得られない場合においても、組織中に残存する病原体遺伝子が検出されることは稀ではなく、正確な病原体診断に寄与することが報告されている。2016 年以降、アメリカ大陸での大流行は終息しつつあるが、2015 年からの流行を改めて振り返るとブラジル東北部における先天性ジカ症候群の報告が他の地域に比べ突出して多いことが明らかになってきている。しかしながら、この発生率の高さがジカウイルス感染のアウトブレイクの規模の大きさのみに依存しているのか、他の未知の要因があるのかは未だに明らかになっていない。そこで、我々は先天性ジカ症候群流行地において、病理組織解

析手法を用いてジカウイルスを含む先天性感染症の発生状況を調べる疫学調査を開始した。調査には、インフラの未整備な地域での疫学調査を行うため、室温で検体中の核酸と抗原の良好な維持が可能なホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いることとした。調査委に先立ち、胎盤組織に最適なホルマリン固定条件を検索し、厚さ 5mm の組織に対し 20%ホルマリン溶液で 48 時間から 1 週間の固定により良好な核酸と抗原の維持が可能であることを確認した。

これまでに妊娠中に感染症の既往があるなど先天性感染症の可能性が疑われる妊婦を対象として検索した結果、約 1 割から何らかの病原体が検出された。病原体が検出された症例については、さらに臨床情報の調査を行った。今後、海外渡航が可能になった段階で、再度、ブラジルに渡航し、それらの臨床情報を収集し、ブラジル東北部における先天性ジカウイルス感染症を含む先天性感染症の実態把握を目指す。(飛梅 実、鈴木 忠樹、佐藤 由子、中島 典子、片野 晴隆;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター])

9. 病理検体における真菌感染症の形態的、遺伝子学的同定

病理組織標本において真菌は光学顕微鏡を用いて観察可能であるが、その形態から菌種まで同定することは困難である。今回、病理組織標本からの真菌種を鑑別することが可能な網羅的真菌遺伝子検出法の開発を行った。75 検体を検討したところ、53 検体で糸状菌が、22 検体で酵母型真菌が認められ、その多くの検体で遺伝子的に菌種の同定が可能であった。これらの菌体は多くは形態的に菌種の判定をすることは不可能であることが分かった。本研究で開発された網羅的真菌遺伝子検出法は形態的に真菌が検出された病理組織標本において菌種の同定に有効である。(砂川 恵伸;中村 茂樹[真菌部、東京医大]、佐藤 由子、飯田 俊;宮崎 義継[真菌部]、鈴木 忠樹、片野 晴隆)

10. 新型コロナウイルス感染症の抗体検査に関する研究

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)においては、無症状病原体保有者の存在などから全ての感染者が診断されないため、これまでに診断された症例の累積報告数よりも実際の累積感染者数が多い可能性が指摘されている。また、2021年2月以降、我が国においても新型コロナワクチンの接種が開始され広く普及しているが、一般人口においてワクチン接種により誘導された抗体の保有状況は調査されていない。そこで、厚生労働省と国立感染症研究所では、我が国における新型コロナウイルス感染症の疾病負荷の把握と新型コロナワクチン接種で誘導された抗体の保有状況を検討することを目的として、5都府県において大規模な血清疫学調査を実施した。感染病理部では、所内各部と連携し、本調査における抗体検査結果の解析と中和試験を担当した。今後、調査結果を取りまとめ、報告書を作成する予定である。(感染症疫学センター、ウイルス第一部、治療薬・ワクチン開発研究センター、獣医科学部、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、血液安全性研究部の多数の職員等との共同作業、感染病理部の担当者:宮本 翔、菅野 隆行、飯田 俊、飛梅 実、相内 章、齊藤 慎二、徳永 研三、佐高 明子、小島 朝人、鈴木 忠樹)

11. 新型コロナウイルス感染症に関する積極的疫学調査における病原体解析研究

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、新規変異株感染例やブレイクスルー感染例といった新たな特徴をもった感染者が一気に増加することにより感染流行の波を形作っており、そのような特徴をもった症例の最初の数百例に関する情報を迅速に収集する調査が、その後の感染対策に重要となる。そこで、国立感染症研究所(感染研)では、(1)ワクチン接種後感染の実態把握、(2)ワクチンにより選択された(可能性のある)変異株の検出、(3)ワクチン接種後感染者間でのクラスターの探知を目的として、感染症法第15条第2項の規定に基づいた積極的疫学調査として、新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と検査診断された症例(ワクチン接種後感染症例)に関する調査を実施し、迅速に疫学的・ウイルス学的特徴を解析し報告し

た。また、2021年11月末以降、感染・伝播性や抗原性が従来株から大きく変化した変異株であるオミクロン株が出現し、我が国を含む全世界で主流となったが、オミクロン株感染者(オミクロン株症例)のウイルス学的特徴と血清学的特徴を迅速に把握することを目的に、感染症法第15条第2項の規定に基づき積極的疫学調査を実施し、迅速にウイルス学的・血清学的特徴を解析し報告した。これらのデータは、感染症対策の基盤的知見として活用され、日本の新型コロナ感染症対策に大きく貢献した。(新城 雄士[感染症疫学センター]、高橋 健一郎[感染症危機管理研究センター]、片野 晴隆、佐藤 由子、菅野 隆行、田中 道子、飯田 俊、平田 雄一郎、中島 典子、相内 章、飛梅 実、齊藤 慎二、徳永 研三、宮本 翔、高橋 健太、大園 誠也、Milagros Virhuez Mendoza、佐高 明子、鈴木 忠樹)

II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. 新型コロナウイルスを含む重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究

(1) ヒトアンギオテンシン I 転換酵素 2 (hACE2)トランスジェニックマウスの SARS-CoV-2 感受性について

SARS-CoV-2 の病原性や治療薬、ワクチンの評価を行うために、SARS-CoV-2 の受容体である hACE2 遺伝子をマウスに導入した 1 系統と CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて作製したノックインマウス 2 系統を作出し、これらのマウスについて SARS-CoV-2 の感受性をそれぞれ調べた。

変異株を含む数種類の SARS-CoV-2 臨床分離株をこれらの 3 系統のマウスに接種した結果、どの系統のマウスも臨床症状を示さず、一部の臨床分離株で軽度の体重減少を示したのみで、どの週齢においても重症化には至らなかった。しかし、感染後の肺のウイルス価を調べると全ての臨床分離株でウイルス増殖が確認された。そして肺組織では感染 3 日で軽度の肺炎が見られ、ウイルス抗原は感染 1 日目では細気管支、感染 3 日目には肺胞上皮細胞に拡がった。作製した 3 系統で、肺病変の程度やウイルス増殖に差は見られなかった。これらの結果から、作製した 3 系統のトランスジェニックマウスは SARS-CoV-2 への感受性があり、肺のウイルス価で治療薬やワクチンの評価を行うこ

とができることが確認された。SARS-CoV-2 は定期的に変異株が出現することから、それらに即、対応できるマウスモデルは非常に有用である。(岩田 奈織子; 岡村 匡史[国立国際医療研究センター]、志和 希、坂井 祐介、鈴木 忠樹、永田 典代)

(2) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異ウイルスの病原性に関する検討

2019 年末から発生した新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の感染拡大に伴い、それぞれの流行地域では変異ウイルスが出現し、その感染性・病原性の変化、また、宿主域拡大が疑われている。そこで、これらの新規変異株の感染性・病原性を *in vivo* 評価するためにヒト ACE2 発現マウス、近交系マウスあるいはハムスター等の各種実験動物を用いて各種変異ウイルスの病原性と病態の変化を検討した。いずれの動物種においても従来株とその後の変異株、また、オミクロン株感染群ではウイルス増殖性に関して一定の変化が示唆された。また、ハムスターモデルにおいて感染 6 日目の血清中の中和抗体価を測定したところ、A 系統(WK-521 株)を攻撃ウイルスに用いた場合、オミクロン株感染群では抗体価の上昇が確認されず、抗原性の大きな変化が示唆された。(志和 希、岩田 奈織子、永田 典代、鈴木 忠樹; 渡邊 真治、白倉 雅之、長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター])

2. オルソボックスウイルスに関する研究

新興感染症に対する新規ワクチンとしてワクシニアウイルスの LC16m8 株を利用した組換えワクチンの開発が行われており、その有効性と安全性の評価が必要とされている。今年度は、SARS-CoV-2 と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、攻撃接種を行ったシリアンハムスターの肺組織について病理学的解析を行った。その結果、スパイク(S)全長の免疫によって一定の感染抑制効果が認められた。一方、S1 および S2 のみの免疫では感染防御に十分な免疫は成立しておらず、非免疫群に較べてやや強い炎症像が観察された。(永田 典代、志和 希、岩田 奈織子; 吉河 智城、西條 政幸[ウイルス第一部])

3. ピコルナウイルスに関する研究

(1) コクサッキーウイルス B2 の病原性に関する動物モデルを用いた研究

コクサッキーウイルス B2 のプロトタイプ株 Ohio-1 は新生仔マウスの大脳皮質に強い感染性を持ち、大脳皮質欠損を引き起こす。このウイルスの宿主側のレセプターである Cocksackie virus and adenovirus receptor, CAR の発現は海馬と視床で特に強く、次いで大脳皮質で発現している。ウイルスレセプター発現について感染・病変部位と矛盾があったことから、大脳皮質と視床の組織病変について比較した。その結果、大脳皮質では視床に比べて感染細胞周囲のアポトーシス誘導が強いことが判明した。(永田 典代、岩田 奈織子、清水 博之[ウイルス第二部])

(2) エンテロウイルス D68 の神経病原性に関する動物モデルを用いた研究

国内で分離されたエンテロウイルス D68 を用いて動物実験に使用可能な株の選定と基礎検討を行っている。ヒト由来培養細胞に継代し馴化に成功した株は新生仔マウスと成マウスの脊髄に親和性を示した。一方で、サルに対する親和性を確認する目的で、サル由来腎細胞 LLCMK2 細胞における増殖性を確認した。今後、*in vivo* 試験を行う予定である。(永田 典代、志和 希、岩田 奈織子; 清水 博之[ウイルス第二部])

4. 狂犬病に関する研究

狂犬病疑い患者の行政検査により輸入狂犬病症例 1 例、陰性症例 1 例を確認してきた。輸入狂犬病症例では死後の剖検にも参加し、開頭を含む全身解剖を行った。本症例はこれまでに報告された輸入狂犬病症例に比べ、発症後の経過が長い症例であり、各臓器における狂犬病ウイルス遺伝子量はこれまでの症例に比して低く、中枢神経系での炎症性細胞浸潤が高度に認められた。浸潤する炎症性細胞は B および T 細胞であり、特異的な免疫が誘導された結果と考えられた。ウイルスの排除が進むと同時に神経細胞の脱落も顕著に認めており、暴露前および迅速な曝露後ワクチン接種の重要性が改めて示された。(飛梅 実、佐藤 由子、鈴木 忠樹)

5. SFTS ウイルスに関する研究

SFTS 患者のリンパ組織及び末梢血中には B 細胞系の表現型を有する特徴的な異型リンパ球が出現する。この異型リンパ球は形質芽球に分化しつつある活性化した B 細胞であり、ヒト体内における SFTS ウイルスの感染標的細胞であることが明らかとなっている。SFTS の発病・重症化機構の解明には、この標的細胞がどのように誘導されて増殖するのかを理解する必要がある。本研究ではヒト末梢血単核球への SFTS ウイルス感染を行い、活性化 B 細胞が誘導されるかどうかを検証し、その誘導に必要な細胞種や分泌因子を探索した。その結果、末梢血 B 細胞への SFTS ウイルスを感染することで活性化 B 細胞が増殖することから、活性化 B 細胞の誘導には SFTS ウイルスの B 細胞感染が重要であると考えられた。また、B 細胞感染によって分泌されるサイトカイン・ケモカインが活性化 B 細胞の増殖を促すことが示唆された。(宮本 翔、和田 雄治、相内章、片野 晴隆、佐野 芳、鈴木 忠樹)

6. 抗ウイルス宿主因子に関する研究

抗ウイルス宿主因子 MARCH8 の様々なウイルスエンベロープ糖蛋白質に対する抗ウイルス活性を検討した。狂犬病ウイルス G、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス GP、SARS コロナウイルス及び新型コロナウイルスのスパイク、ロスリバーウイルス及びチクングニアウイルス E2 の各細胞質領域にあるリジン残基が、MARCH8 の標的となってユビキチン化され、ダウンレギュレーション後にリソソーム分解されること、さらに一部のウイルスエンベロープ糖蛋白質は MARCH8 のチロシンモチーフ依存的にダウンレギュレーションされることを明らかにした。本研究結果は MARCH8 が幅広い抗ウイルススペクトラムを有することを示すものである。(大園 誠也、張 延昭;多田 卓哉[ニューヨーク大学]、飛梅 実;亀岡 正典[神戸大学]、岸上 哲士[山梨大学]、藤田 英明[長崎国際大学]、徳永 研三)

7. ヘルペスウイルスに関する研究

我々は以前、HDAC 阻害薬の一種であるスベロイルピス-ヒドロキサム酸 (SBHA) がカポジ肉腫関連ヘルペスウイ

ルス (KSHV) の再活性化を効率良く誘導することを見出したが、その作用機序は不明であった。そこで SBHA の作用機序について検討した結果、SBHA がウイルスの溶解遺伝子のプロモーターにおけるヒストン修飾の変化を通じて KSHV を再活性化させることを解明した。また、SBHA は KSHV 感染細胞において p53 やミトコンドリア経路の活性化を介してアポトーシスを誘導することも明らかとなり、SBHA が KSHV 研究におけるツールや KSHV 関連疾患に対する新規治療薬候補として有望である可能性が示唆された。(飯田 俊、峰 宗太郎;上田 啓次[大阪大学]、鈴木 忠樹;長谷川秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、片野 晴隆)

III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発

経鼻インフルエンザワクチンで誘導された広域中和抗体の多量体化による活性増強

経鼻インフルエンザワクチン接種によりヒト体内で誘導される抗体をモノクローナル抗体レベルで解析するために経鼻インフルエンザワクチン接種者の末梢血から形質芽細胞を単離した。単離した形質芽細胞の抗体遺伝子を解析したところ、インフルエンザウイルスに対する広域中和抗体でよく見られる遺伝子座由来の抗体が含まれていることを見出した。そこで、既報の広域中和抗体と同じ遺伝子座由来の抗体遺伝子をクローニングし、IgG もしくは IgA の骨格を有するリコンビナント抗体を作製した。その結果、インフルエンザウイルスに対する中和活性を有し、インフルエンザ広域中和抗体の標的部位であるインフルエンザウイルスの抗原性タンパク質であるヘマグルチニン(HA)のステム領域に結合する抗体クローン、F11 を得た。F11 クローンおよび既報の抗 HA ステム抗体の IgA 状態における抗ウイルス活性と IgA 抗体定常領域上の糖鎖構造を詳細に解析したところ、IgA 多量体化による抗 HA ステム抗体の活性変化は、抗体の可変領域と HA ステム上のエピトープとの間の結合だけでなく、IgA 抗体定常領域上に存在する糖鎖も関係していることが明らかになった。(佐野 芳、鈴木 忠樹、齊藤 慎二;小谷 治、横山 勝、佐藤 裕徳[病原体ゲノム解析研究センター];上野 智規、多賀 祐喜[株式会社

ニッピ]、van Riet E、相内 章、大原 有樹、田畑 耕史郎、藤井 信;高橋 宜聖[治療薬・ワクチン研究センター]、後藤 希代子[株式会社ニッピ]、長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]

2. HTLV-1 ワクチンの開発

組換え Env タンパク質を抗原とした母子免疫を利用した HTLV-1 ワクチンの開発

HTLV-1 感染症のコントロールのために、HTLV-1 感染予防ワクチンの開発が求められている。実用的なワクチン抗原製造系として実績のある昆虫細胞タンパク質合成系を用い、既に組換え Env タンパク質(rEnv)の作製に成功している。母から仔への移行抗体による HTLV-1 感染防御効果を検討している。rEnv のワクチンを施した母マウスを交配し、出産後、その仔マウスに HTLV-1 感染 MT-2 細胞を腹腔内に投与した。その後、MT-2 細胞投与後約 1 ヶ月後に脾臓ならびに腸間膜リンパ節を回収し、Real-time PCR を用いてプロウイルス量の測定を行った。その結果、ワクチン接種群からの仔マウスでは感染個体数が有意に少なかった。本結果の再現をみる実験を実施した。腸管膜リンパ節におけるプロウイルス量を測定したところ、同様の結果が得られた。以上のことから、rEnv ワクチン接種個体から生まれた仔マウスは、移行抗体により HTLV-1 感染を防御できる可能性を見出した。(齋藤 訓平、相内 章、逸見 拓矢、鈴木 忠樹;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター])

3. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

マーモセットモデル系を用いたムンプスワクチンの安全性評価に必要な病理学的評価法を確立した。今年度は、野生株・弱毒株に対する神経病理像の相違について明らかにした。髄膜炎・脳室周囲炎所見部位にはリンパ球浸潤の他、Iba-1 陽性ミクログリアを中心とした炎症反応が認められるが、弱毒株接種個体においては GFAP 陽性アストログリアにより囲まれる脳室周囲の構造が維持されており、強毒株接種個体においては脳室周囲炎が広範囲に認められ、アストログリアによる支持構造は破綻し、Iba-1 陽性ミクログリアの浸潤が優位であった。これらの所見はムンプス

ウイルス感染症における髄膜炎について宿主応答と病態から理解する上で、有用な情報と考えられる。(永田 典代、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、高橋 健太;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、木所 稔[品質保証・管理部])

4. 新型コロナウイルスに対するワクチン開発

(1) 新型コロナワクチン開発に必要な非ヒト霊長類および中・小動物モデルの評価系の構築

COVID-19 に対する新規治療薬およびワクチン開発に必要な非ヒト霊長類および中・小動物モデルの評価系を構築した。まず、カンクイザル、ネコ、フェレット、ハムスター、マウス(ウイルスレセプターヒト ACE2 発現マウスを含む)に対して国内で分離された SARS-CoV-2 を接種し、感染動態・ウイルス排泄・病態および病理像を明らかにした。カンクイザルを用いた SARS-CoV-2 感染モデルでは感染前の末梢血 T 細胞数が感染後の免疫応答に影響し、その重症度に相関することを示した。また、ワクチン評価に必要なウイルスストックの整備と評価系に必要なプロトコールを決定した。(永田 典代、岩田 奈織子、志和 希、相内 章、佐野 芳、鈴木 忠樹;岡村 匡史[国立国際医療研究センター]、清水 博之[ウイルス第二部];網 康至、須崎 百合子[安全実験管理部]、長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター])

(2) SARS-CoV-2 のワクチン開発に関する小動物モデルを用いた研究

SARS-CoV-2 感染動物モデルを確立し、ワクチンの有効性とワクチンによる疾患増悪を検討するための評価系を構築した。具体的には、SARS-CoV-2 マウス継代株を用いたマウスモデルと SARS-CoV-2 従来株を用いたサルモデルにおいて感染、発症予防、疾患増強リスクの検討を行った。いずれのモデルにおいてもアジュバント添加と十分な抗原量による免疫は、感染、発症予防、疾患増強リスクの抑制の点で有効であることが示された。(永田 典代、岩田 奈織子、志和 希、相内 章、逸見 拓矢;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、鈴木 忠樹)

(3) 組換え SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を抗原としたワクチンで誘導される免疫応答の評価

新型コロナウイルス感染症に対するワクチンで誘導される免疫応答を評価するため、組換え SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を抗原とし、ODN2006 を粘膜アジュバントとした経鼻ワクチンによる感染防御効果をマウスにおいて検討した。ODN2006 をアジュバントとした経鼻接種は、血清中の S 特異的 IgG 抗体だけでなく、上気道と肺に S 特異的 IgA 抗体を誘導し、SARS-CoV-2 マウス馴化株の感染において顕著な体重減少を示すことなくすべての個体が生存した。感染 3 日目の鼻腔洗浄液ならびに肺洗浄液に含まれるサブゲノミック RNA は、ODN2006 を経鼻接種した群で有意な減少が認められた。ODN2006 を添加した経鼻ワクチン接種群は、血清 S 特異的 IgG1/IgG2a 比が Alum を添加した皮下接種群に比べて低く、Th1 有意な免疫応答を示し、かつ肺での好酸球数が少ないことが明らかとなった。(逸見 拓矢、相内 章、佐野 芳、橋口 隆生[京都大学]、飛梅 実、菅野 隆行、宮本 翔、鈴木 忠樹)

5. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究

現在日本で使用されている新型コロナワクチンは、標準的な用法が 2 回接種となっているが、1 回目の接種後においても一定の効果が報告されていることから、健康成人を対象として 2 回の接種が必要なファイザー社製ワクチンの 1 回接種後の免疫原性及び抗体持続を評価する前向き介入のない観察研究を実施している。本研究では、研究対象者から 1 回目の接種前と接種後、経時的に血清を採取し、血清中和抗体価の推移を評価した。さらに、観察期間中に対象者が 2 回目のワクチンを接種した場合は、2 回目接種の接種情報を取得し、2 回目接種後の血清中和抗体価の推移を評価した。その結果、ファイザー社製新型コロナワクチンの接種の接種間隔を 6 ヶ月程度まで延長したとしても、2 回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても 2 回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。(新城 雄士[感染症疫学センター]、宮本 翔、菅野 隆行、飛梅 実、相内 章、齊藤 慎二、徳永 研三、佐高 明子、小島 朝人、鈴木 忠樹)

IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究

定型 BSE 罹患牛の発生頻度は世界的に収束傾向にある。しかしながら、その生化学的特徴が定型 BSE と異なる非定型 BSE が報告されている。本邦においても 2 頭の L-type に分類される非定型 BSE 罹患牛が摘発されている。定型および L-type 非定型 BSE をカニクイサルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、L-type BSE 由来プリオン接種サルでは、プリオン病を発症し、その病理像はヒトの sCJD と同様の組織像を示しており、ヒトプリオン病の診断では病理学的、生化学的なプリオンの検出に加えプリオン遺伝子の遺伝子多型の検索の重要性が示唆された。一方、経口投与サルではプリオンの伝播は確認できず、L-type BSE 由来プリオンのヒトへの経口感染の可能性は低いことが示された。また、非定型 BSE に分類される H-type についてサルへの接種実験、安楽殺後の病理学的検討を行った結果、脳内接種、経口投与ともにプリオンの伝播は確認できなかった。(飛梅 実、佐藤 由子)

2. CWD 調査

プリオン病の自然発生が知られている動物種として、ヒトや羊などに加えシカが知られている。シカにおけるプリオン病は慢性消耗性疾患(Chronic wasting disease: CWD)として知られており、水平ならびに垂直感染を誘導することが示唆されている。本邦での報告は無いが、北米ならびに韓国での摘発例が知られている。本邦の CWD 清浄確認のため、関東地方に生息するシカの一種であるキョンを対象とし疫学調査を行った。捕獲、殺処分を行った 86 頭のキョン中枢神経にプリオンは検出されなかった。検査範囲を拡大するため、関東周辺に生息するキョンの捕獲、検査体制を確立した。(飛梅 実、佐藤 由子)

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. Regulus8220 形走査電子顕微鏡の運用

本年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 310 検体で、その内訳は感染研内部 255 検体(戸山

庁舎:130 検体、村山庁舎:63 検体、ハンセン研:62 検体)、共同研究 55 検体であった。(小林 宏尚)

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

本年度中の依頼数は 32 件で、樹脂包埋検体数 65 検体、ネガティブ染色数 140 検体であった。(片岡 紀代)

3. 見学者対応

本年度の電顕室見学者は大臣視察 1 回、11 名であった。(片岡 紀代、小林 宏尚)

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の透過型電子顕微鏡利用は 25 件(ネガティブ染色数 107、樹脂包埋検体数 48)であった。検索依頼者は、ウイルス第一部、ウイルス第二部、感染病理部、安全実験管理部であった。

また、本年度も Robert Koch 研究所主催の電子顕微鏡学的ウイルス診断の外部評価(External Quality Assurance Scheme in EM Virus Diagnosis EQA-EMV)に参加した。(片岡 紀代、志和 希、岩田 奈織子、永田 典代、鈴木 忠樹)

VII. 新興・再興感染症データベース事業の運営

1. 病原体解析・分離株製造業務

国立研究開発法人国立国際医療研究センターと共同で、新興・再興感染症に関する各種研究・開発の基盤となるナショナル・リポジトリ (REpository of Data and Biospecimen of Infectious Disease。以下、「REBIND」)を構築・運営している。REBIND では新型コロナウイルス感染症に代表される新興・再興感染症、感染症一般、疾病一般について、病態解明の研究ならびに予防法・診断法・治療法の開発等を進めることを目的とし、全国から生体試料・医療情報を収集ならびにゲノム解析の実施をするとともに、収集保管した生体試料・医療情報・ゲノム解析結果を感染症研究・医学研究を実施する研究機関ならびに民間企業に対して提供を実施している。本年度は所内各部と連携して新型コロナウイルス感染症患者の臨

床検体を受け入れ、病原体解析業務と分離株製造業務を実施した。(ウイルス第一部、病原体ゲノム解析研究センター、獣医科学部、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、安全実験管理部の多数の職員等との共同作業、感染病理部の担当者:片野 晴隆、菅野 隆行、飯田 俊、平田 雄一郎、相内 章、齊藤 慎二、宮本 翔、高橋 健太、大園 誠也、Milagros Virhuez Mendoza、鈴木 忠樹)

品質管理に関する業務

1. 検定検査

なし

2. 行政検査

(1) 伝達性海綿状脳症(TSE)スクリーニング検査に関する精度管理試験の実施

ウシ TSE の病理学的確認検査のための抗体をはじめとする試薬等の性能評価ならびに手技の精度管理を行った。TSE 陽性牛由来の検体は限りがあるため、ヒト CJD 症例、BSE 由来プリオンの伝播試験を行ったサル脳組織切片を用い、プリオンの検出試験を行った。結果、これまでと同様の感度でプリオンが検出できることを確認した。(飛梅 実、佐藤 由子;長谷川 秀樹[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター];萩原 健一、中村 優子、花田 賢太郎[細胞化学部])

(2) 疑似症症例の解析、及び、新型コロナウイルスの PCR 検査の実施

原因不明感染症例の検体について、原因微生物の同定を目的に行政検査を行った。地方衛生研究所等で検索したにもかかわらず、有意な病原体が検出されなかった症例の血液、髄液、病理組織などについて、リアルタイム PCR を応用したウイルス、細菌、真菌等の網羅的検索を行った。また、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の PCR 検査も行ない、行政から依頼のあった検体の一部について PCR 検査を行った。2021 年は原因不明感染症例と合わせて 77 例の行政検査を行った。(片野 晴隆、中島 典子、菅野 隆行、鈴木 忠樹)

国際協力関係業務

1. 永田 典代、鈴木 忠樹

WHO R&D Blueprint novel coronavirus COVID-19 Animar1 Models WHO Working Group に召喚され、参加した。当該グループの目的は COVID-19 に対するワクチン、治療法及び薬剤の開発の加速化を図ることである。令和二年 2 月に発足し、毎週木曜日に開催される Web meeting に参加した。

<https://www.who.int/publications/m/item/who-working-group-animal-models>

2. 中島 典子、相内 章、鈴木 忠樹

ベトナム国立小児病院において百日咳の診断および病理学的解析に関する連携研究・技術指導を行った。

エジプトのスエズ大学において、エジプト人のインフルエンザウイルスに対する既存液性免疫を調査することを試みた。インフルエンザ患者の年齢や鳥類との接触歴によって、H1N1pdm インフルエンザ罹患時に引き起こされる、各亜型に対する抗体値(液性免疫応答)を、インフルエンザウイルス HA 抗原パネル ELISA システムを用いて解析することを試みた。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltakhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. PLoS Pathog. 2021. 17(11):e1010126.
- 2) 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. 2021. 41(6):484-

488.

- 3) 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. 2021. 13(9):1807.
- 4) Kotani O, Suzuki Y, Saito S, Ainai A, Ueno A, Hemmi T, Sano K, Tabata K, Yokoyama M, Suzuki T, Hasegawa H, Sato H. Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. Viruses. 2021. 13(9):1733.
- 5) 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. 2021. 28(8):taab151.
- 6) 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, Fukushima 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. 2021. 54(10):2385-2398.e10.
- 7) Iida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. JMA J. 2021. 4(3):179-186.
- 8) Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y,

- Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H. SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case. *Int J Infect Dis*. 2021. 111:43-46.
- 9) Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K, Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Kawai Y, Inagaki T, Taniguchi S, Le TT, Tang B, Prow NA, Uda A, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. Neuroinvasiveness of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR^{-/-} mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. *PLoS Pathog*. 2021. 17(7):e1009788.
- 10) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog*. 2021. 17(7):e1009668.
- 11) Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. *PLoS One*. 2021. 16(7):e0254640.
- 12) 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*. 2021. 54(8):1841-1852.e4.
- 13) Iwao K, Kawaguchi T, Kimura M, Iwao C, Rikitake M, Aizawa A, Kariya Y, Matsuda M, Miyauchi S, Takajo I, Kiwaki T, Fukushima T, Kataoka H, Suzuki T, Okayama A, Umekita K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Accompanied by Invasive Pulmonary Aspergillosis: An Autopsy Case. *Viruses*. 2021. 13(6):1086.
- 14) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto 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*. 2021. 118(27):e2106535118.
- 15) Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, Misumi K, Igari T, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Katsuno T, Kusaba Y, Tsujimoto Y, Sakamoto K, Hashimoto M, Terada J, Takasaki J, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. A Kidney Transplant Patient Who Died of COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intern Med*. 2021. 60(14):2297-2300.
- 16) Sunagawa K, Nakamura S, Sato Y, Iida S, Miyazaki Y, Suzuki T, Katano H. Morphological and genetic identification of fungal genus/species in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens obtained from

- patients with histologically proven fungal infection. *Mycoses*. 2021. 64(8):851-859.
- 17) Yamaoka Y, Miyakawa K, Jeremiah SS, Funabashi R, Okudela K, Kikuchi S, Katada J, Wada A, Takei T, Nishi M, Shimizu K, Ozawa H, Usuku S, Kawakami C, Tanaka N, Morita T, Hayashi H, Mitsui H, Suzuki K, Aizawa D, Yoshimura Y, Miyazaki T, Yamazaki E, Suzuki T, Kimura H, Shimizu H, Okabe N, Hasegawa H, Ryo A. Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests. *Cell Rep Med*. 2021. 2(6):100311.
- 18) 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*. 2021. 12:651403.
- 19) Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients. *J Immunol*. 2021. 206(10):2393-2401.
- 20) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience*. 2021. 24(4):102367.
- 21) Ohashi H, Wang F, Stappenbeck F, Tsuchimoto K, Kobayashi C, Saso W, Kataoka M, Yamasaki M, Kuramochi K, Muramatsu M, Suzuki T, Sureau C, Takeda M, Wakita T, Parhami F, Watashi K. Identification of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Oxysterol Derivatives In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(6):3163.
- 22) Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*. 2021. 98(1):37-42.
- 23) 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*. 2021. 5(2):272-277.
- 24) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K. Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res*. 2021. 8(1):e000830.
- 25) Tsuru M, Suzuki T, Murakami T, Matsui K, Maeda Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Shimada T, Hasegawa H, Maeda K, Morikawa S, Saijo M. Pathological Characteristics of a Patient with Severe

- Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected with SFTS Virus through a Sick Cat's Bite. *Viruses*. 2021. 13(2):204.
- 26) 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*. 2021. 556:124-132.
- 27) Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, Miyoshi K, Kishigami S, Ueno T, Iwatani Y, Suzuki T, Tokunaga K (Corresponding author). SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nat Commun*. 2021. 12(1):848.
- 28) Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi Y. Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan. *Int Immunol*. 2021. 33(4):241-247.
- 29) Yoshiyama T, Saito Y, Masuda K, Nakanishi Y, Kido Y, Uchimura K, Mitarai S, Suzuki T, Nakagama Y, Kubota H, Satomi M, Uchikoba S, Ohnishi M, Wakita T, Kato S, Kato K. Prevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies, Japan, June 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021. 27(2):628-631.
- 30) Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, Sato M, Ishizuka K, Fukaya T, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hosaka S. SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *ASAIO J*. 2021. 67(5):511-516.
- 31) Tsukamoto T, Nakajima N, Sakurai A, Nakajima M, Sakurai E, Sato Y, Takahashi K, Kanno T, Kataoka M, Katano H, Iwata M, Doi Y, Suzuki T. Lung Pathology of Mutually Exclusive Co-infection with SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2021. 27(3):919-923.
- 32) 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. *Virology*. 2021. 18(1):16.
- 33) Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, Ainai A, van Riet E, Tabata K, Saito K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Maruno T, Usami K, Uchiyama S, Ogawa-Goto K, Hasegawa H. An influenza HA stalk reactive polymeric IgA antibody exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody. *PLoS One*. 2021. 16(1):e0245244.
- 34) Takahashi T, Sano K, Suzuki T, Matsumura T, Sakai K, Tominaga T, Sato Y, Katano H, Hasegawa H. Virus-infected peripheral blood plasmablasts in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Hematol*. 2021. 113(3):436-440.
- 35) Suzuki T, Hayakawa K, Ainai A, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Nagata N, Suzuki T, Wakimoto Y, Akiyama Y, Miyazato Y, Nakamura K, Ide S, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Moriyama Y, Sugiki Y, Saito S, Morioka S, Ishikane M, Kinoshita N, Kutsuna S, Ohmagari N. Effectiveness of personal protective equipment in preventing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection among healthcare workers. *J Infect Chemother*. 2021. 27(1):120-122.
- 36) Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2021. 80(6):e101.
- 37) Katagiri D, Ishikane M, Ogawa T, Kinoshita N,

- Katano H, Suzuki T, Fukaya T, Hinoshita F, Ohmagari N. Continuous Renal Replacement Therapy for a Patient with Severe COVID-19. *Blood Purif.* 2021. 50(1):129-131.
- 38) Yoshikawa Y, Imamura M, Morio K, Yamaoka K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Hayes CN, Aikata H, Wakita T, Katano H, Chayama K. 2021. A case of acute liver failure with echovirus infection diagnosed by a multi-virus real-time PCR system. *IDCases.* 2021. 23:e01059.
- 39) Kanno-Okada H, Takahashi K, Katano H, Shimizu A, Takakuwa E, Miyamoto S, Abiko S, Yamamoto K, Shimoda T, Mitsuhashi T, Hasegawa H, Matsuno Y. A case of Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like carcinoma of the colon. *Pathol Int.* 2021. 71(6):420-426.
- 40) Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, Matsuoka Y, Yano M, Arimura T, Katano H, Kato S, Kitamura T, Nakamura Y. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *J Infect Chemother.* 2021. 27(12):1760-1764.
- 41) Sugimoto S, Suda Y, Nagata N, Fukushima S, Yoshikawa T, Kurosu T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M. Characterization of Keterah orthonairovirus and evaluation of therapeutic candidates against Keterah orthonairovirus infectious disease. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021. 13(1):101834.
- 42) Park CH, Kuboniwa S, Murakami R, Shiwa N, Inoue S, Kimitsuki K, Gomez MRR, Espino MJM, Cobic AGB, Esposito SMC, Manalo DL. Immunohistochemical detection of virus antigen in the nasal planum of rabid dogs. *J Vet Med Sci.* 2021. 83(10):1563-1569.
- 43) El-Kafrawy SA, Abbas AT, Sohrab SS, Tabll AA, Hassan AM, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Azhar EI. Immunotherapeutic Efficacy of IgY Antibodies Targeting the Full-Length Spike Protein in an Animal Model of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. 14(6):511.
- 44) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021. 118 (13):e2026337118.
- 45) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS Pathog.* 2021. 17(2):e1008859.
- 46) Truong PT, Saito S, Takayama I, Furuya H, Nguyen BG, Do TV, Phan PT, Do CD, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Ngo CQ, Le NT, Bui VM, Le DT, Vu VTT, Pham TTP, Arashiro T, Kageyama T, Nakajima N. Respiratory microbes detected in hospitalized adults with acute respiratory infections: associations between influenza A(H1N1)pdm09 virus and intensive care unit admission or fatal outcome in Vietnam (2015–2017). *BMC Infect Dis.* 2021. 21(1):320.
- 47) Tuan TA, Xoay TD, Nakajima N, Nakagawa S, Phuc PH, Hung DV, Dung NT, Dong NT, Dung TB, Thuy PTB, Hai LT, Dien TM. Pertussis Infants Needing Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Single-Center Retrospective Series in Vietnam. *Pediatr Crit Care*

- Med. 2021. 22(9):e471-e479.
- 48) Hirata N, Ngo DT, Phan PH, [Ainai A](#), Phung TTB, Ta TA, Takasaki J, Kawachi S, Nunoi H, [Nakajima N](#), Dien TM. Recombinant Human Thrombomodulin for Pneumonia-Induced Severe ARDS Complicated by DIC in Children: A preliminary study. *J Anesth.* 2021. 35(5):638-645.
- 49) Suzuki A, Sawada K, Erdenebat T, Yamasaki T, [Tobiume M](#), Suga K, Horiuchi. Monitoring of chronic wasting disease using real-time quaking-induced conversion assay in Japan. *J Vet Med Sci.* 2021. 83(11):1735-1739.
- 50) Takahashi RH, Yokotsuka M, [Tobiume M](#), [Sato Y](#), Hasegawa H, Nagao T, Gouras GK. Accumulation of cellular prion protein within β -amyloid oligomer plaques in aged human brains. *Brain Pathol.* 2021. 31(5):e12941.
- 51) Nishio J, Negishi H, Yasui-Kato M, Miki S, Miyanaga K, Aoki K, Mizusawa T, Ueno M, [Ainai A](#), Muratani M, Hangai S, Yanai H, Hasegawa H, Ishii Y, Tanji Y, Taniguchi T. Identification and characterization of a novel Enterococcus bacteriophage with potential to ameliorate murine colitis. *Sci Rep.* 2021. 11(1):20231.
- 52) Ariyoshi T, Tezuka J, Yasudo H, Sakata Y, Nakamura T, Matsushige T, Hasegawa H, [Nakajima N](#), [Ainai A](#), Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Ohga S, Hasegawa S. Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection. *Immun Inflamm Dis.* 2021. 9(2):457-465.
- 53) [Tan TS](#), Toyoda M, [Tokunaga K](#), [Ueno T](#). Aromatic side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. *J. Virol.* 2021. 95:e0063421.
- 54) Judicate GP, Barabona G, Kamori D, Mahiti M, [Tan TS](#), [Ozono S](#), Mgunya AS, Kuwata T, Matsushita S, Sunguya B, Lyamuya E, [Tokunaga K](#), [Ueno T](#). Phenotypic and genotypic co-receptor tropism testing in HIV-1 epidemic region of Tanzania where multiple non-B subtypes co-circulate. *Front. Microbiol.* 2021. 12:703041.
- 55) Ferreira I, Kemp S, Datir R, Saito A, Meng B, Rakshit P, Takaori-Kondo A, Kosugi Y, Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Abdullahi A, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG), Agarwal A, [Ozono S](#), [Tokunaga K](#), The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sato K, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617 mutations L452 and E484Q are not synergistic for antibody evasion. *J. Infect. Dis.* 2021. 224:989-994.
- 56) Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira I, Datir R, Collier DA, Albecka A, Singh S, Pandey R, Brown J, Zhou J, Goonawardane N, Mishra S, Whittaker C, Mellan T, Marwal R, Datta M, Sengupta S, Ponnusamy K, Radhakrishnan VS, Abdullahi A, Charles O, Chattopadhyay P, Devi P, Caputo D, Peacock T, Wattal DC, Goel N, Satwik A, Vaishya R, Agarwal M, Indian S-C-GC, [Genotype to Phenotype Japan C](#), Collaboration C-NBC-, Mavousian A, Lee JH, Bassi J, Silacci-Fegni C, Saliba C, Pinto D, Irie T, Yoshida I, Hamilton WL, Sato K, Bhatt S, Flaxman S, James LC, Corti D, Piccoli L, Barclay WS, Rakshit P, Agrawal A, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature.* 2021. 599:114-119.
- 57) [Sakai Y](#), Kuwabara Y, Ishijima K, Kagimoto S, Mura S, Tatemoto K, Kuwata R, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Baba K, Okuda M, Shimoda H, Sakurai M, Morimoto M, Maeda K. Histopathological Characterization of Cases of Spontaneous Fatal Feline Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Japan. *Emerg Infect*

- Dis. 2021. 27(4):1068-1076.
- 58) Morinaga Y, Igase M, Yanase T, Sakai Y, Sakai H, Fujiwara-Igarashi A, Tsujimoto H, Okuda M, Mizuno T. Expression of DEP Domain-Containing 1B in Canine Lymphoma and Other Types of Canine Tumours. *J Comp Pathol*. 2021. 185:55-65.
- 59) Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, Zhang H, Chen DV, Haga S, Oomori H, Kodama T, Maeda Y, Ono Y, Takahashi Y, Standley DM, Yamamoto M, Moriishi K, Moriya K, Kanto T, Takehara T, Koike K, Matsuura Y, Okamoto T. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021. 118(22):e2026184118.
- 60) Nanamiya R, Takei J, Asano T, Sano M, Tanaka T, Hosono H, Harada H, Sakai Y, Mizuno T, Suzuki H, Kaneko MK, Kato Y. Ferret Podoplanin Is Detected by PMab-241 in Immunohistochemistry. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2021. 40(3):134-140.
- 61) Higuchi Y, Suzuki T, Arimori T, Ikemura N, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Sakai Y, Itoh Y, Sugihara F, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A. Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2021. 12(1):3802.
- 62) Inanaga S, Igase M, Sakai Y, Tanabe M, Shimonohara N, Itamoto K, Nakaichi M, Mizuno T. Mismatch repair deficiency in canine neoplasms. *Vet Pathol*. 2021. 58(6):1058-1063.
- 63) Sakurai M, Isshiki S, Sasaki N, Sakai Y, Yamada Y, Morimoto M. Leucoencephalopathy with Pigmented Glia in a Horse with Recurrent Convulsive Seizures. *J Comp Pathol*. 2021. 189:120-124.
- 64) Iida S, Mine S, Ueda K, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. Suberoyl bis-hydroxamic acid reactivates Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through histone acetylation and induces apoptosis in lymphoma cells. *J Virol*. 2021. 95(5): e01785-20.
2. 和文発表
- 1) 鈴木 忠樹, 飛梅 実. 先天性ジカウイルス感染症の病態病理と病原体診断. *日本新生児成育医学会雑誌*. 2021. 33(3):499-503.
- 2) 鈴木 忠樹. COVID-19 対策における病理学の役割. *病理と臨床*. 2021. 39(12):1199-1203.
- 3) 廣瀬 遼, 山川 賢太郎, 木村 勇斗, 村上 結樹子, 宮本 和慶, 佐高 明子, 飛梅 実, 金子 敦, 小島 哲, 八木 慎太郎, 鈴木 忠樹, 青柳 克己. イムノクロマト法を用いた SARS-CoV-2 およびインフルエンザウイルス抗原同時検出試薬「エスプライン SARS-CoV-2 & Flu A+B」の基礎的検討. *医学と薬学*. 2021. 78(11):1417-1425.
- 4) 平田 雄一郎, 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. *臨床とウイルス*. 2021. 49(4):167-175.
- 5) 鈴木 忠樹. 新型コロナワクチン 最新の情報. *アニムス*. 2021. 26(4):22-28,30-31
- 6) 宮本 翔, 鈴木 忠樹. デング・ジカ・SFTS・出血熱へのアプローチ SFTS 患者検体を用いた病理学的探索によるウイルス性出血熱の新規発病機構の発見. *生体の科学*. 2021. 72(4):311-315.
- 7) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. 世界と日本における新型コロナワクチンの開発と接種状況、今後の課題. *ウイルス*. 2021. 71(1):41-44.
- 8) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 の日本における分子疫学と感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される変異株の特徴について. *インフルエンザ*. 2021. 22(2):107-112.
- 9) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. *臨床とウイルス*. 2021. 49(2):S16-S
- 10) 高橋 健太, 鈴木 忠樹. 神経感染症の病理. *医学のあゆみ*. 2021. 277(1):4-9.
- 11) 中島 典子, 長谷川 秀樹. インフルエンザの病理病態. *臨床とウイルス*. 2021. 49(4): 199-204.
- 12) 中島 典子, 鈴木 忠樹. COVID-19 の肺病理 びまん

性肺胞傷害と血栓症. 日本血栓止血学会誌. 2021. 32(6):708-714.

- 13) 中島 典子. COVID-19, SARS, インフルエンザの肺病理. 病理と臨床. 2021. 39(12):1216-1223.
- 14) 平田 雄一郎, 飯田 俊, 新城 雄士, 齊藤 久子, 永澤 明佳, 阿部 浩幸, 池村 雅子, 鈴木 忠樹, 牛久 哲男, 秋富 慎司. COVID-19 患者遺体の病理解剖実態調査 (2020 年 4 月から 2021 年 1 月). 診断病理. 2021. 38(4):374-382.
- 15) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. 新型コロナウイルスの感染と病態. Pharma Medica. 2021. 39(1):21-25.
- 16) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像. 日本医師会雑誌. 2021. 150(2):258-259.
- 17) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. 病理医が知っておくべき感染症に関わる法律と知識. 病理と臨床. 2021. 39(9):869-875.

II.学会発表

1. 国際学会

- 1) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Ainai A, Shiwa N, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Harada T, Kawai Y, Ami Y, Iida S, Katano H, Hashiguchi T, Fujisaki S, Sekizuka T, Shimizu H, Suzuki T, Hasegawa H. Persistent intestinal infection with SARS-CoV-2 in a cynomolgus monkey after experimental infection. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)
- 2) Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Establishment of a SARS-CoV-2 BALB/c lethal mouse model using mouse passaged virus generated from a European lineage of SARS-CoV-2. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)
- 3) Shiwa N, Iwata-Yoshikawa N, Kataoka M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Pathological

study of the replication site of SARS-CoV-2 in the lungs using an animal model. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)

2. 国内学会

- 1) 鈴木 忠樹. ダニ媒介性感染症の病理学的特徴の比較:日本紅斑熱性と重症熱性血小板減少症候群. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)
- 2) 鈴木 忠樹. COVID-19 等の感染症の剖検業務における感染予防策. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)
- 3) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. Analyses of JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy brains. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)
- 4) Tsukamoto T, Nakajima N, Sakurai A, Sakurai E, Sato Y, Takahashi K, Katano H, Iwata M, Doi Y, Suzuki T. Intrapulmonary pathology of COVID-19 co-infected with Streptococcus pneumoniae. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)
- 5) Sunagawa K, Kishimoto S, Nakamura S, Sato Y, Iida S, Suzuki T, Katano H. Morphological and genetic identification for fungal species in formalin-fixed paraffin embedded specimens. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)
- 6) 永田 典代. COVID-19 動物モデルの開発:SARS-CoV から SARS-CoV-2 へ. 第 30 回感染研シンポジウム. 2021.5. (WEB)
- 7) 永田 典代. 重症肺炎の原因となるコロナウイルス感染症の動物モデル:SARS-CoV から SARS-CoV-2. 第 68 回日本実験動物学会総会. 2021.5. (WEB)
- 8) 中島 典子. COVID-19 の病理学的解析. 第 43 回日本血栓止血学会. 2021.5. (WEB)
- 9) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal

- leukoencephalopathy tissues. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021.5. (WEB)
- 10) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. 第 62 回日本臨床ウイルス学会. 2021.6. (WEB)
- 11) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と病態形成機構. 第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2021.7. (奈良/WEB)
- 12) 鈴木 忠樹. 新興ウイルス感染症の病理学研究. 第 41 回阿蘇シンポジウム. 2021.8. (WEB)
- 13) Suzuki T. Revealing pathogenesis mechanisms of Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection through the SFTSV-B cell axis. The 19th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2021.9. (WEB)
- 14) 黒田 雄大, 立本 完吾, 石嶋 慧多, Milagros Virhuez Mendoza, 井上 雄介, 原田 倫子, 山本 つかさ, 朴 ウンシル, 相内 章, 鈴木 忠樹, 高橋 宜聖, 宇根 有美, 下田 宙, 前田 健. 猫におけるコロナウイルス感染:I 型猫コロナウイルスと新型コロナウイルスの交差反応. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021.9. (江別)
- 15) 朴 ウンシル, 黒田 雄大, 宇田 晶彦, 立本 完吾, 石嶋 慧多, 網 康至, 白倉 雅之, 鈴木 康司, 原田 俊彦, 浅沼 秀樹, 志和 希, 岩田 奈織子, 永田 典代, 長谷川 秀樹. SARS-CoV-2 感染に対するネコの感受性の検証. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021.9. (江別)
- 16) 鈴木 忠樹. 病理学的視点による COVID-19 病態の理解. 第 49 回日本臨床免疫学会総会. 2021.10. (WEB)
- 17) 永田 典代. エンテロウイルスによる多様な神経感染症:動物モデルから得られた知見. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2021.10. (WEB)
- 18) 鈴木 忠樹, 高橋 健太, 片野 晴隆. JC ウイルスがコードするマイクロ RNA の機能と病理診断法への応用. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2021.10. (WEB)
- 19) Ueda R, Ohzono S, Fujii Y, Takahashi H, Takeda H, Sawasaki T, Motokawa T, Tokunaga K, Fujita H. Molecular mechanisms of tyrosinase recognition, ubiquitination and degradation by membrane-bound ubiquitin ligase. RNF152 第 30 回日本色素細胞学会. 2021.10. (仙台/WEB)
- 20) Tan TS, Toyoda M, Tokunaga K, Ueno T. Aromatic side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. 2021.10. (熊本)
- 21) 中島 典子. COVID-19 の肺病理像. 第 67 回日本病理学会秋期特別総会コンパニオンミーティング. 2021.11. (岡山/WEB)
- 22) 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 感染の病態病理. 第 94 回日本生化学学会大会. 2021.11. (WEB)
- 23) 鈴木 忠樹. 病理学的視点による COVID-19 対策への貢献. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)
- 24) 石井 洋, 野村 拓志, 山本 浩之, 西澤 雅子, Hau TTT, 原田 恵嘉, 関 紗由里, 中村(星) 碧, 岡崎 みどり, 大源 幸恵, 立川(川名) 愛, 永田 典代, 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 鈴木 忠樹, 草野 好司, 島崎 竜太郎, 須崎 百合子, 網 康至, 俣野 哲朗. ワクチン誘導 T 細胞反応による抗 S 抗体非依存的 SARS-CoV-2 感染防御効果. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)
- 25) 野村 拓志, 山本 浩之, 西澤 雅子, Hau TTT, 原田 恵嘉, 石井 洋, 関 紗由里, 中村 碧, 岡崎 みどり, 大源 幸恵, 立川(川名) 愛, 永田 典代, 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 片野 晴隆, 飯田 俊, 鈴木 忠樹, 須崎 百合子, 網 康至, 俣野 哲朗. SARS-CoV-2 経鼻感染カニクイザルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)
- 26) Tokunaga K. The application of the HiBiT-based lentiviral system to SARS-CoV-2 studies. (日仏合同シンポジウム) 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)
- 27) Tan TS, Toyoda M, Tokunaga K, Ueno T. Aromatic

- side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)
- 28) 鈴木 忠樹. 新興ウイルス感染症の病理学研究と感染症対策. 第 22 回日本毒性病理学会総会および学術集会・教育セミナー. 2021.11. (WEB)
- 29) Shingai M, Iida S, Kawai N, Kawahara M, Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Omori R, Yamagishi J, Suzuki T, Sano K, Ainai A, Ohnishi K, Ito K, Kida H. Comprehensive repertoire analysis as an alternative method for the evaluation of Immunological potency of influenza vaccine. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 30) Ueno A, Sano K, Miyamoto S, Saito S, Ainai A, Moriyama S, Fukushi S, Tonouchi K, Hemmi T, Takahashi Y, Takeyama H, Suzuki T. 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. 2021.11. (神戸/WEB)
- 31) 逸見 拓矢, 相内 章, 橋口 隆生, 飛梅 実, 宮本 翔, 菅野 隆行, 上野 朗, 佐野 芳, 田村 浩二, 鈴木 亮介, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 S 組換えタンパクを抗原としたワクチンの経鼻接種によって誘導される免疫応答とワクチン効果の解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 32) 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 関塚 剛, 佐野 芳, 相内 章, 逸見 拓矢, 片岡 紀代, 黒田 誠, 長谷川 秀樹, 鈴木 忠樹, 永田 典代. SARS-CoV-2 マウス継代ウイルスによる致死モデルの確立. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 33) 志和 希, 岩田(吉河) 奈織子, 片岡 紀代, 長谷川 秀樹, 鈴木 忠樹, 永田 典代. 動物モデルを用いた SARS-CoV-2 の感染および複製部位に関する病理学的研究. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 34) 朴 ウンシル, 黒田 雄大, 宇田 晶彦, 加来 義浩, 奥谷 晶子, 立本 完吾, 石嶋 慧多, 網 康至, 白倉 雅之, 鈴木 康司, 原田 俊彦, 相内 章, 志和 希, 岩田(吉河) 奈織子, 永田 典代, 鈴木 忠樹, 長谷川 秀樹, 前田 健. SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 35) Zhang Y, Ozono S, Tada T, Tobiume M, Kameoka M, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. MARCH8 targets cytoplasmic lysine residues of various viral envelope glycoproteins. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)
- 36) 上田 亮太, 大園 誠也, 藤井 佑樹, 高橋 宏隆, 竹田 浩之, 澤崎 達也, 本川 智紀, 徳永 研三, 藤田 英明. 膜結合型ユビキチンリガーゼ RNF152 によるメラニン産生調節機構に関する研究. 令和 3 年度日本薬学会九州支部特別講演会. 2021.11. (長崎)
- 37) 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. 分泌型モノクローナル抗 SARS-CoV-2 IgA 抗体の機能解析. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021.12. (軽井沢)
- 38) 逸見 拓矢, 相内 章, 橋口 隆生, 飛梅 実, 宮本 翔, 菅野 隆行, 上野 朗, 佐野 芳, 田村 浩二, 鈴木 亮介, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 スパイクタンパクを抗原とする経鼻組換えタンパクワクチンによる免疫応答とワクチン効果の評価. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021.12. (軽井沢)
- 39) 鈴木 忠樹. Innate and adaptive immunities against viral infection including COVID-19. 第 50 回日本免疫学会学術集会. 2021.12. (奈良/WEB)
- 40) Zhang Y, Ozono S, Tada T, Tobiume M, Kameoka M, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. MARCH8 downregulates various viral envelope glycoproteins by targeting their cytoplasmic lysine residues. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021.12. (横浜)
- 41) 鈴木 忠樹. COVID-19 重症化予測因子の開発と臨床応用. 日本オミックス医学会シンポジウム・第 3 回医療・創薬データサイエンスコンソーシアム(MD-

DSC)研究会. 2022.1. (WEB)

- 42) 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 に対する多量体型 IgA 抗体の機能解析と経鼻ワクチン開発. 日本薬学会第142 年会. 2022.3. (WEB)