

1. ウイルス第一部

部長 西條 政幸

概要

ウイルス第一部において、本年度、以下の人事異動があった。下島昌幸が平成 24 年 11 月 1 日付けで第一室長として採用され就任した。中山絵里が平成 24 年 4 月 1 日付けで第二室研究員として採用された。第四室研究員金井享輔が平成 24 年 9 月 30 日付けで、主任研究官後藤英介が平成 25 年 3 月 31 日付けで退職した。

研究業務としては、出血熱ウイルス、ポックスウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス、狂犬病ウイルス、JC ウイルス、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス）、リケッチア、クラミジア等の病原体の基礎研究、血清及び分子疫学、感染症発症機序の解析と診断、治療、予防方法に関する研究を行った。それぞれの研究成果は科学雑誌及び国内外の学会等において発表された。

第一室においては、ウイルス性出血熱に関連する研究として、各種アレナウイルスの膜蛋白（GP）を表面に被ったシュードタイプ VSV を用いたアレナウイルスの細胞への侵入機構を解析し、また、これらシュードタイプを用いた中和抗体測定システムの開発のための基盤を整備した。特にルジョウイルスの細胞への感染機構を詳細に解析した。

ナイジェリア国の研究者と共同して、リフトバレー熱ウイルス（RVFV）に対する、組換え核蛋白や膜蛋白を用いた抗体検出システムを開発し、さらに同国における RVFV 感染症の血清疫学を明らかにした。

2011 年に中国での流行が確認された新規ウイルス（重症熱性血小板減少症候群ウイルス、severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV）の膜蛋白を被った VSV シュードタイプを作製し、中和抗体測定システムや SFTSV の細胞への侵入機構の解析のための基盤を整備した。

平成 25 年 1 月に重症熱性血小板減少症候群（SFTS）が

日本において流行していることが明らかにされた。後方視的に SFTS の流行状況について調査した。発熱等の症状を呈し、急激な経過で亡くなられた患者の血液から SFTS ウイルスが分離され、日本で初めて SFTS 患者が発生していることが明らかにされた。平成 24 年 12 月までに計 12 名の SFTS 患者が発生していたことが明らかにされた。各都道府県等で SFTS の診断が可能になるように、SFTSV の遺伝子増幅検査キットを整備して、そのマニュアルとともに各都道府県等の地方衛生研究所に配布した。

高度弱毒化天然痘ワクチン LC16m8 の安全性および有効性についてウイルス学的に解析する研究が継続された。高度弱毒化天然痘ワクチン LC16m8 の温度感受性遺伝子同定および遺伝的安定性の解析に必須で、かつ、簡便で高効率の組換えワクチニアウイルス作製システムを確立した。

第二室においては、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、チクングニアウイルス等のアルボウイルス感染症に関する研究がなされた。デングウイルス感染症に関する研究では、Fc γ R 発現細胞を用いた中和抗体測定法の改良とその評価、デングウイルス感染の病態解明のためのウイルス学的解析と霊長類（マーモセット）感染モデルの開発に関する研究が継続された。また、新たにデングウイルス感染症の診断（抗原検出）のための検体として、尿検体も有用であることを明らかにした。日本脳炎ワクチン接種によってフラビウイルス属に分類されるデングウイルスに反応する抗体が誘導される場合があること、しかし、それがデングウイルスを中和したり、逆に、感染増強を誘導したりしないことを明らかにした。デングウイルス感染が誘導する遺伝子発現プロファイルを解析し、発現が増強される遺伝子の中の補体因子 C1s に着目した。C1s の発現増強は RT-PCR により遺伝子発現レベルでも確認された。また蛋白質レベルでもデングウイルス感染にける発現の方が、日本脳炎ウイルス感染の場合のそれより高いことも明らかとなった。C1s の発現はウイルス増殖速度に依存することが示唆された。デングウイ

ルスやチクングニアウイルス輸入感染事例の検査が今年度も継続された。チクングニア熱の霊長類感染モデルや診断法を開発した。

以下の日本脳炎ウイルスに関する研究がなされた。日本脳炎ワクチンの遺伝子型と異なる遺伝子型の日本脳炎ウイルス分離株に対する日本脳炎ワクチンの免疫誘導能を評価した。また、マウス感染モデルを用いて日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側要因を、ウイルス株間、炎症性サイトカイン、matrix metalloproteinases (MMP) の遺伝子定量的発現等を指標に解析した。

チクングニアウイルスの基礎的研究として、レクチン介在性細胞侵入効率、滑膜細胞への感染性等の研究がなされた。これまで報告のあった DC-DIGN, DC-SIGNR に加え、LSECtin がチクングニアウイルスの細胞侵入に関与することを明らかにした。病原性の高いウイルス株で滑膜細胞への感染性がより高いことが示唆された。

第三室においては、狂犬病ウイルスベクターを用いたワクチン開発に関する基礎研究、および、狂犬病ワクチン検定法を改良するための基礎研究が引き続き実施された。リンパ球脈絡髄膜炎ウイルスの抗原蛋白質(GPC)の遺伝子を組込んだ非増殖性組換え狂犬病ウイルスの作出に成功し、蛍光抗体法により感染培養細胞における GPC 発現されることを確認した。

進行性多巣性白質脳症 (PML) 患者の脳脊髄液 (CSF) に出現する JC ウイルスのウイルスゲノム定量によるウイルス学的検査を国内からの医療機関から依頼を受け、日本における PML の診断および治療に貢献した。また、PML 疑い患者におけるヘルペスウイルスによる中枢神経感染症の実態を明らかにするために、CSF 中の各種ヘルペスウイルスの存在およびそのレベルを定量的 PCR 法で解析した。造血幹細胞移植患者におけるウイルス感染症の臨床的研究、特にウイルス感染と予後との関係について解析した。

フラビウイルス共通プライマーを用いた迅速診断法、5' -Flap 付加 primer を用いた高感度診断評価システムを開発してその診断における有用性を評価した。

造血幹細胞移植患者から分離された単純ヘルペスウイルス 1 型の各種抗ヘルペス剤への感受性およびアシクロビル (ACV) 耐性 HSV-1 分離陽性患者と予後との関連について解析した。移植 100 日後の生存率は ACV 耐性 HSV-1

出現患者では 36% (4/11) で、ACV 耐性 HSV-1 非出現患者 (69%) に比べ有意に低かった (Fisher 検定, $P=0.04$)。

ACV による治療に抵抗性を示したヘルペス脳炎患者の CSF 中の HSV-1 のウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) 遺伝子の塩基配列を決定して、ACV 耐性株の出現の有無について解析した。ACV 耐性株は出現していないことが明らかにされた。また、vTK における 41 番目のアルギニンがヒスチジンに変異している株による ACV 耐性 HSV-1 による脳炎患者報告がなされたが、ウイルス学的にはその変異は ACV 耐性を誘導しないことを証明した。

第四室においては、主に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) およびサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の研究がなされた。

VZV 特異的細胞性免疫を誘導する抗原を、潜伏期もしくは活性化最初期に発現する蛋白の中から 13 種の蛋白を選択してそれぞれ 293T 細胞で強制発現させ、その核画分を抗原として、20 人の水痘既往歴のある健康人末梢血単核球検体を対象に ELISPOT 法により解析した。ORF8, 61, 62, 63, 66 の 5 種の蛋白質に対して 80%以上 (16/20 人以上) に細胞性免疫応答が誘導されていることが見出された。本研究により水痘ワクチンにより誘導される細胞性免疫の標的となるエピトープ解析が可能になった。

水痘ワクチンの長期保管による物理化学的組成 (総蛋白量, 抗原量, ウイルス力価, ウイルス粒子中 DNA 量, フリーの DNA も含めたウイルス DNA 量, 混入している細胞由来の DNA 量) の経年変化を解析し、これらの指標に変化はなく、その安定性が確認された。

CMV に関する研究では、先天性 CMV 感染スクリーニングに基づくパイロット調査と感染児のフォローアップ、NK 細胞の標的細胞認識に関わる遺伝子多型と先天性 CMV 感染症の相関、モルモット CMV (GPCMV) の BAC システムの構築、培養胎盤組織片での GPCMV 感染病態解析、マイクロアレイ解析により変動の見られた遺伝子の解析、妊娠モルモット感染動物モデルを用いた CMV ワクチン開発の基礎検討等の課題について研究がなされた。

第五室においては、リケッチア感染症およびクラミジア感染症に関する研究がなされた。リケッチア症の診断が各都道府県で効果的に実施されるようにするために、各都道府県等の衛生研究所とのネットワーク構築を強化した。また、紅斑熱患者等から分離されたリケッチアの

中で新規リケッチアについて、その分子生物学的特徴を解析した。基礎研究として、リケッチアの細胞への感染と感染細胞内における脂肪滴形成の関連に関する研究がなされ、リケッチア感染細胞では脂肪滴の主要構成脂質の triglyceride (TG) 量が有意に増加するものの、diglyceride (DG) から TG の合成に関与する DGAT1, DGAT2 の発現および DGAT の酵素活性にはリケッチア感染および非感染 L929 細胞で差がないことが明らかにされた。このことは TG の合成系が活性化されていないことを示唆する。さらにつが虫病リケッチアのマクロファージ内での増殖の違いと病原性が密接な関係があることを示唆する論文が発表されたことから、この機序を解明するための研究が開始された。この様にリケッチア感染症対策のための総合的研究から基礎研究まで、幅広い研究がなされた。

性器クラミジアの分子疫学的解析方法を開発するために、当研究室に保存されている *C. trachomatis* の標準株 17 株 (serotype A~L3), および、多くの臨床分離株について、表面抗原タンパク質をコードする遺伝子 (OmpA) 配列と 3 箇所の繰り返し配列が存在する領域の配列を標準株および分離株について解析し、その分子疫学研究への応用における有用性を評価した。

以上の研究活動に対して、厚生労働省、HS 財団、文部科学省、環境省等から研究費の助成を受けた。今年度は、細胞培養痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチンの国家検定と黄熱ワクチンと水痘抗原の依頼検査を担当した。さらに、各ウイルスやリケッチア等による感染症、および、患者検体に関する行政検査、依頼検査を担当した。各病原体に関するレファレンス活動、国際協力活動を行った。日本予防医学協会の助成により、1 名の流動研究員を受け入れた。また、各室において協力研究員、研究生、実習生を大学や研究機関等から受け入れ、人材育成と研究の推進に従事した。

業績

調査・研究

I. ウイルス性出血熱及び新興・再興ウイルス感染症に関する研究

1. 出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こす新興ウイルスのリスク評価に関する研究

2008 年ザンビアおよび南アフリカで新種のアレナウイルス (ルジョウイルス) による出血熱が発生した。さらに中国で致死率約 10% の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) が報告され、2011 年にその原因ウイルスとして新種の新種ブニヤウイルス (SFTS ウイルス) が同定された。日本においても、2013 年 1 月に初めて SFTS 患者発生が確認された。本研究では最近発見された新興ウイルスのうち、出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こすルジョウイルスおよび SFTS ウイルスのヒトへの感染性、感染経路、臨床像、自然宿主の解明の有無などについて情報収集した。これらのウイルスの性質や感染症の病態等を研究することにより、新興ウイルスのリスクの管理上の評価や管理システムに重要な知見を提供するものと考えられる。[富士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 緒方もも子; 谷口怜 (東京大学); 下島昌幸, 西條政幸]

2. 重症熱性血小板減少症候群の実験室診断法に関する研究

SFTS の原因ウイルスは新種の新種ブニヤウイルス (SFTSV) はマダニ (フタトゲチマダニ等) によって媒介される。フタトゲチマダニは中国だけではなく、日本を含めアジア、太平洋地域に広く生息している。日本においても、2013 年 1 月に SFTS 患者の存在が初めて確認された。SFTSV 遺伝子増幅法 (RT-PCR 法)、抗体検出法を開発し、SFTS 行政検査のための基盤を整備した。本 RT-PCR 法および抗体検出法により SFTSV 感染を特異的かつ高感度に検出できることが明らかにされた。国内における SFTS 流行の全体像を把握するための調査研究に有用である。[富士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 緒方もも子; 谷口怜 (東京大学); 下島昌幸, 西條政幸, 森川茂 (獣医科学部)]

3. 新興アレナウイルスに対応可能なウイルス抗原検出法の開発に関する研究

2008 年に致死率が 80% (患者 5 名中 4 名が死亡) のウイルス性出血熱がザンビアと南アフリカで発生し、その患者から旧世界アレナウイルスに分類される新種ウイルス (ルジョウイルス) が分離同定された。ヒトに高い病原性を示すアレナウイルスは BSL4 病原体に分類される。輸入動物や患者を介して国内にウイルスが侵入する可能性がある。さらに、2011 年ザンビアの

げっ歯類から新種アレナウイルス, Luna (ルナ) ウィルス, が分離された. アレナウイルス科の未知のウィルスが, いまだ数多く存在する可能性がある. 本研究では, このような新種アレナウイルスなども検出可能な方法を開発するために, アレナウイルス間で広く保存されている N 蛋白質領域のペプチド抗体を作製した. アレナウイルスの NP ペプチドに対する抗体 (抗 peptide 311-324 抗体) は LCMV 以外のアレナウイルス NP に反応し, 新種の旧世界アレナウイルスであるルナウイルスにも強く反応した. 本領域を抗体作製の標的とすることは, 新種アレナウイルスを広く検出できる技術の確立につながると期待される. [福士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 緒方もも子, 西條政幸; 谷口怜 (東京大学); 森川茂 (獣医科学部); 下島昌幸]

4. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスエンベロップ蛋白質を外套するシュードタイプウイルスの作製

SFTS はブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス (SFTS ウィルス, SFTSV) によるダニ媒介性感染症として新たに命名された. 2011 年にこのウイルスによる中国における SFTS について報告されて以来, 中国国内の調査から 7 つの省で患者発生が確認された. 日本においても, 原因宿主であるマダニ類 (フタトゲチマダニ等) が広く存在することから, サーベイランスおよび輸入感染症対策の一環として実験室診断法の開発が急務である. そこで, SFTSV に関する研究を簡便に且つ安全に操作出来る手法として, SFTSV エンベロップ蛋白質 (GP) を外套したシュードタイプ VSV を作製した. このウイルスは様々な哺乳動物細胞に感染すること明らかにされた. 今後, このシュードタイプは感染患者血清中の中和抗体測定といった実験室診断法に応用できるだけでなく, SFTSV の細胞侵入機構の解析にも有用なツールになる. [谷英樹, 福士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 緒方もも子, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部); 谷口怜 (東京大学); 下島昌幸]

5. 水疱性口内炎ウイルスを用いたアレナウイルス感染中和抗体開発に関する基盤研究

アレナウイルス科のウィルスは, 重篤で致死率の高い疾患を引き起こすものが多いため, ワクチン及び有効な治療法の開発が必要である. しかしながら, 出血

熱ウィルスの多くは生物学的封じ込めレベル 4 (BSL4) 病原体に指定されているために, 本国はもとより世界的にも研究への取り組みが難しい状況にあり, 有効な治療薬の開発は進んでいない. 本研究では, 細胞侵入阻害薬の開発に向けての基礎研究として, ラッサ熱の原因ウイルスであるラッサウイルス, および各種南米アレナウイルスの感染を中和する血清を得る目的で, 免疫抗原として水疱性口内炎ウイルス (VSV) を基盤としたアレナウイルス GP シュードタイプ VSV を抗原としてエンベロップ蛋白質 (GP) に対するモノクローナル抗体の作製を試みた. ラッサウイルスの GP を外套したシュードタイプ VSV を大量調整し, マウスへ免疫し, その血清に対してラッサウイルス GP シュードタイプ VSV の感染阻害活性を調べた. その結果, コントロールとして VSVG を外套したシュードタイプ VSV を免疫したマウスの血清において, VSVG のシュードタイプウイルスにおける感染性は中和されたのに対し, ラッサウイルス GP シュードタイプウイルスの場合, 中和活性は認められなかった. ウィルス粒子中の GP の取り込み量を比較すると VSVG に比べラッサウイルス GP は極端に少なく免疫する抗原量が問題であることが示唆された. ラッサウイルスのみならず, 南米アレナウイルス各種, 新規アレナウイルス種においても, こうした感染中和抗体の存在については報告されておらず, 作製できればアレナウイルス感染症の基礎研究を行う際に有用なツールになるだけでなく, 治療薬の開発においても有用である. [谷英樹, 福間藍子, 福士秀悦, 吉河智城, 緒方もも子; 谷口怜 (東京大学); 森川茂 (獣医科学部); 西條政幸, 下島昌幸]

6. ルジョウイルスの感染機構の解析

2008 年にザンビア共和国で発生したウイルス性出血熱患者および患者搬送先の病院 (南アフリカ共和国) で発生した院内感染患者から分離・同定された新規アレナウイルスであるルジョウイルスは, 西アフリカ地域のラッサウイルスや南米のフニンウイルスなどと分子系統学的に異なり, 受容体を含めその感染機構についてもほとんど明らかにされていない. そこで, 水疱性口内炎ウイルス (VSV) にルジョウイルスのエンベロップ蛋白質 (GP) を被らせたシュードタイプウイルス (LUJpv) を作製し, 他のアレナウイルスの GP を被

らせたシュードタイプウイルス (AREpv) と比較して、これまで報告されているアレナウイルス受容体との関与、および細胞侵入機構の解析を行った。その結果、南米アレナウイルスの主要受容体として知られるトランスフェリン受容体および旧世界アレナウイルスの主要受容体として知られる α -ジストログリカンのどちらも LUJpv の細胞への感染には関与していなかった。また、リピドーシスを誘発するような阻害剤で細胞処理することで、LUJpv の感染性が失われ、他のアレナウイルスのエンベロープ蛋白質と異なり、細胞表面膜上で膜融合が起こさないことからエンドソーム内に存在する何らかのエンドゾーマル受容体を利用して膜融合から脱核へと進んで行くことが示唆された。[谷英樹, 下島昌幸, 福士秀悦, 西條政幸, 森川茂 (獣医科学部); 谷口怜 (東京大学)]

7. カニクイザルから分離されたイヌジステンパーウイルスのリバースジェネティクスシステムの確立

従来イヌ等、食肉類のみが罹患すると考えられていたイヌジステンパーウイルス (CDV) 感染症が 2008 年にサルコロニーで集団発生した。この感染症の病原性解析にはウイルス遺伝子を直接操作する系の確立が必要である。その集団発生の際にサルから分離された CDV の遺伝子を元に感染性ウイルスを *in vitro* で作製するためのリバースジェネティクスシステムを確立する。本年度はウイルスゲノム RNA を産生するための完全長ゲノム発現プラスミドを作製した。RT-PCR によって増幅した遺伝子断片をそれぞれプラスミドベクターにクローニングし、それぞれの PCR 産物がオーバーラップする領域に存在するユニークな制限酵素サイトを利用してそれらを接続し、ウイルス完全長ゲノムを作製した。今後はこのウイルス完全長ゲノム発現プラスミドとウイルスタンパク質 N, P, L 発現プラスミドを、T7 polymerase を恒常的に発現する細胞にトランスフェクトし感染性を持つウイルス粒子を得る。[吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 倉根一郎, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部); 酒井宏治, 關文緒, 竹田誠 (ウイルス第三部); 谷口怜 (東京大学); 下島昌幸]

8. 全国地方衛生研究所への重症熱性血小板減少症候群の検査キットの配布

これまで中国でのみ発生報告があった重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は国内でも発生していることが明らかとなった。国内における SFTS の全体像を把握するため、SFTSV 感染を特異的かつ高感度に検出できる RT-PCR 法 (前述) を全国地方衛生研究所に配布した。[福士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部)]

II. ボックスウイルスに関する研究

1. 簡便、高効率の組換えワクチニアウイルス作製システムの確立

細胞培養痘そうワクチンの製造承認株である LC16m8 株は、Lister 株から低温馴化により LC16 株, LC16m0 株を経由して樹立された安全性の非常に高いワクチン株である。近年この長所を生かして、組換えワクチニアウイルスを用いたワクチン開発のためのベクターとしての応用も期待されている。本研究はワクチニアウイルスに容易に外来の遺伝子を導入する組換えウイルス作製システムの確立を目的とした。本システムでは、ワクチニアウイルスと外来遺伝子を保持する組換えベクタープラスミドを同時に感染/トランスフェクションした後、薬剤耐性タンパク質遺伝子と蛍光タンパク質遺伝子の発現によって組換え中間体ワクチニアウイルスを選択し、その後薬剤非存在下で薬剤耐性遺伝子と蛍光タンパク質遺伝子を相同組換えにより脱落させる。これにより LC16m0, 8 株の任意の領域に効率よく外来遺伝子を導入し、且つ不必要となった遺伝子が残らない組換えシステムである。今後は本システムを利用して、有効なワクチンの存在しないアレナウイルスなどに対するワクチン開発に応用する。[吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 福間藍子; 谷口怜 (東京大学); 森川茂 (獣医科学部); 倉根一郎, 西條政幸, 下島昌幸]

III. フラビウイルスに関する研究

1. デングウイルスに関する研究

- 1) 新規抗体依存性感染増強 [antibody-dependent enhancement (ADE)] 活性および中和活性アッセイ法の改良と評価

Fc γ R 発現細胞はデングウイルスの重要な標的細

- 胞である。私たちは、Fc γ R の一種であるヒト Fc γ RIIA を恒常的に BHK 細胞発現する、Fc γ RIIA 発現 BHK 細胞を樹立し、デング患者血清を用いて ADE 活性および中和活性を測定する上での有用性を評価した。さらに、本細胞を用いて ADE 現象における抗体-ウイルス比率を検討した。ADE 現象は、攻撃ウイルス量より抗体の希釈倍率（抗体量）の影響を受けることが明らかとなった。私たちは本研究で得られた結果に基づいて、本細胞を用いて抗体および患者検体における ADE 活性の検出アッセイ法手順を作成した。[モイメンリン, 高崎智彦, 齋藤悠香, 倉根一郎]
- 2) 日本脳炎ワクチン接種者におけるデングウイルス感染増強活性の解析
- フラビウイルス属の日本脳炎ウイルス (JEV), 黄熱ウイルスやウエストナイルウイルス感染に誘導された抗体はデングウイルス (DENV) と交叉性を示す。交叉性抗体の役割を明らかにすることにより DENV 感染の重症化メカニズムを解明できる可能性がある。さらに、DENV 流行地では DENV とともに JEV が流行している。本研究では、JE ワクチン接種により誘導された抗体の DENV に対する中和および感染増強活性を解析した。2009 年~2011 年にワクチン接種者 87 人から採取されたワクチン接種前 87 検体およびワクチン接種後 87 検体を用いて抗 DENV IgG 抗体を測定した。ワクチン接種前 87 検体中、3 検体 (3/87, 3%) は DENV IgG 抗体陽性を呈した。一方、ワクチン接種後 87 検体中、7 検体 (7/87, 8%) が DENV IgG 陽性を呈した。いずれの DENV IgG 陽性検体においても DENV IgM は陰性であった。このことから、IgG 陽転は DENV 感染により誘導されたことによる陽転ではないと考えられた。さらに IgG 陽性検体を用いて DENV-2 に対する中和抗体活性を BHK 細胞および Fc γ R 発現 BHK 細胞を用いて検討したところ、DENV-2 に中和活性を示したものはなかった。本研究では、JE ワクチン接種により誘導された抗体は、DENV 抗原と交叉反応を示したが、交叉反応による中和活性は誘導されないことが示唆された。[モイメンリン, 高崎智彦, 林昌宏, 齋藤悠香, 倉根一郎; 竹下望 (国立国際医療研究センター)]

- 3) 尿検体中のデングウイルス抗原検出による診断: NS1 抗原 ELISA 診断キット診断の有用性評価

デングウイルス (DENV) 感染時に患者血清中には非構造タンパクの一つである NS1 抗原が出現し、それを検出することで診断することが可能である。しかし、重症患者または小児では採血が困難な場合があることから、私たちは 2008 年~2012 年に DENV 感染患者 96 人から採取された血清 158 検体および尿 115 検体を用いて、NS1 抗原 ELISA キットによる NS1 抗原検出法の感度と特異度を評価した。158 血清検体中 124 検体 (78%) が NS1 抗原陽性であった。一方、尿検体では 115 検体中 40 検体 (35%) が NS1 抗原陽性であった。17 病日まで NS1 抗原が検出された尿検体があった。RT-PCR 法による場合よりやや長く抗原が検出された。以上の結果によりデング熱患者の尿中にも NS1 抗原が存在し、診断用検体として尿も有用であることが証明された。[モイメンリン, 齋藤悠香, 小滝徹, 倉根一郎, 高崎智彦]

- 4) デング熱に対する治療・ワクチン評価のためのモデル動物の確立

本研究では、デング熱に対する治療・ワクチン評価のためのモデル動物開発を目的とした。新世界ザル (マーモセット) 15 個体を用いて、そのデング熱感染モデルとしての有用性を検討した。DENV-1 感染マーモセット 6 個体および DENV-3 感染マーモセット 2 個体において、ウイルス血症、IgG/IgM 抗体上昇および攻撃 DENV 血清型に対する中和抗体が認められた。DENV-1 初感染マーモセット 2 個体においては、高ウイルス血症が認められたが、Fc γ R 発現細胞を用いた解析によりウイルス-抗体複合体は認められなかった。DENV に感染したマーモセットにおけるウイルス血症、IgG/IgM 抗体上昇はヒト DENV 感染時のそれと類似することから、本モデルは治療法やワクチン開発における評価において有用である。[モイメンリン, 高崎智彦, 林昌宏, 中山絵里, 倉根一郎; 網康至, 須崎百合子 (動物管理室); 白井顕治, 北浦一孝, 鈴木隆二 (国立病院機構相模原病院)]

- 5) 新規デングウイルス中和試験に関する使用手順および研修用テキストの作製

Fc γ R 発現 BHK 細胞を用いた抗体依存性感染増強 (antibody-dependent enhancement, ADE) 活性および中和活性測定法を改良した。さらに、新規中和試験の使用手順・研修テキストを作成し、Fc γ R 発現 BHK 細胞および使用手順を国内外の研究機関 (Mahidol University, Osaka University, University of Berkeley, California) に提供・技術移転した。[モイメンリン, 高崎智彦, 倉根一郎]

6) コモンマーモセットにおける免疫関連遺伝子定量リアルタイム PCR 解析系の開発

蚊媒介性ウイルス感染症のうち、デングウイルスは、代表的な実験動物であるげっ歯類 (マウス) への感染が成立しないことから、他の感染動物モデル開発が必要である。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*, マーモセット) は、非ヒト霊長類の代表的な実験動物のひとつであり、これまでにデングウイルス感染が成立することが報告されている。しかしながら免疫学的解析系が確立しておらず、抗体やゲノム情報も限定される。定量リアルタイム PCR (qPCR) 解析系を用いて mRNA を標的にした種々の免疫関連遺伝子発現量を定量的に評価する方法を開発した。また、信頼できる qPCR 法を開発するため、多種類の組織におけるハウスキーピング遺伝子発現の安定性について *geNorm* ソフトを用いて評価した。さらに末梢血リンパ球における CD 抗原, サイトカイン発現量についてもマーモセットとヒトで比較した。

[高崎智彦, モイメンリン, 倉根一郎; 北浦一孝, 鈴木隆二 (国立病院機構 相模原病院臨床研究センター); 松谷隆治 (和歌山県立医科大学・生体防御医学研究所)]

7) 台湾 CDC とのデング熱および地球温暖化に関する共同研究

台湾におけるデング熱発生患者数と気象データ (気温, 降水量など) の関係を解析した。また 2012 年の輸入デング熱症例から分離されたデングウイルスの遺伝子解析データを相互交換し、フィリピンおよびインドネシアの流行株について分子疫学的に解析した。[高崎智彦, 柴崎謙一, 小滝徹, モイメンリン, 田島茂, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 倉根一郎; 舒佩芸, 鄧華真 (台湾行政院衛生署疾病管制局)]

8) デングウイルス感染細胞における細胞側遺伝子発現動態の網羅的解析

デングウイルスと日本脳炎ウイルスでは、増殖速度や宿主病態が異なる。ウイルス間のこのような差異が宿主側の応答にどのような差異をもたらすかを調べることを目的とし、ウイルス感染細胞における細胞側遺伝子発現動態をマイクロアレイ法により網羅的に比較解析した。日本脳炎ウイルス感染細胞の方が多種類の、また、変動量の大きい遺伝子が感染早期に観察されたが、これら変動 (発現上昇) した遺伝子の多くはインターフェロン (IFN) 関連遺伝子やサイトカイン・ケモカイン等の免疫関連遺伝子であった。その原因として日本脳炎ウイルスの増殖速度が、デングウイルスのそれよりも速いためと考えられた。一方でデングウイルス感染でより顕著に変化する遺伝子も観察された。本年度はこれらの遺伝子の中から特に顕著であった補体因子 C1s についてより詳細に解析した。C1s の発現上昇は RT-PCR により遺伝子発現レベルでも確認された。また蛋白質発現レベルでも日本脳炎ウイルス感染より発現量が高いことも明らかにされた。デングウイルスは 4 種の血清型が存在するが、いずれにおいても発現上昇がみられた。なぜデングウイルスの発現量が多日本脳炎ウイルスのそれよりも高いのか、その機序を明らかにするため、日本脳炎ウイルスの中でもプラークサイズが極度に小さい株を用いて同様に解析した。デングウイルス感染時と類似したパターンで C1s の発現上昇が観察された。このことから、C1s の発現量の高低はウイルスの種類によるのではなくウイルスの増殖速度の違いに依存する可能性が示唆された。[田島茂, モイメンリン, 高崎智彦]

9) デング熱・出血熱輸入症例の実験室診断およびサーベイランス

2012 年の感染症法に基づくデング熱報告数は 220 例でそのうち 15 例がデング出血熱であった。当室への依頼件数は 332 件でこのうち陽性例は 101 例 (30.4%) であり、全報告数の 46% を占めた。[田島茂, モイメンリン, 小滝徹, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 高崎智彦, 倉根一郎, 西條政幸]

10) デングウイルス遺伝子安定化保存に関する検討

地方衛生研究所にデングウイルス遺伝子を分与する機会が多いが、ドライアイスによる輸送に問題が発生したため常温で送付できる方法を検討した。RNA stable tube を用いて室温保存、37℃保存状態でデングウイルス遺伝子が半年以上安定であることが確認された。[モイメンリン, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦]

2. 日本脳炎ウイルスに関する研究

1) 日本脳炎ワクチン製造株と異なる遺伝子型日本脳炎ウイルスに対する中和能誘導に関する解析

国内外を問わず日本脳炎ワクチンは遺伝子型 III 型の株から製造されている。その理由は開発当時、日本脳炎の流行が III 型のウイルスによるものであったからである。しかし日本、韓国やベトナムでは 1990 年代初めから分離される株の遺伝子型が変化し、現在分離されるウイルスはほとんど I 型である。同様の変化は今なお多数の患者が発生しているインドや中国など他の地域にも広がっている。本研究では、ワクチン株と流行株での遺伝子型の齟齬がワクチン接種による日本脳炎予防効果に影響するかについて、不活化日本脳炎ワクチンを接種したマウスの血清を用いて検討した。北京株由来ワクチンを接種したマウス血清の場合、北京株および中山株ウイルスに対する中和能が高かった。分離株間での差異は顕著ではなかったものの、III 型株の方がやや低い傾向にあった。一方中山株ワクチンを接種した場合、他の株に比べ中山株に対する中和活性が顕著に高かった。また北京株由来ワクチンと同様、III 型分離株に対する中和能が少し低い傾向にあった。また中山株ワクチンよりも北京株ワクチンの方が分離株に対する中和能が高く誘導される傾向があった。今後とも分離株の数をさらに増やして解析を継続する予定である。[田島茂, 小滝徹, 高崎智彦]

2) NS4A 3-Ile 型日本脳炎ウイルス野外株の性状解析

これまでに私たちは日本脳炎ウイルス非構造蛋白質 NS4A の 3 番目のアミノ酸が Val (3-Val) である野外株よりも Ile (3-Ile) である株の方がマウスに対する病原性が強いことを見出し、さらにこの部位を Val から Ile へ置換したのみの組換えウイルス

も親株よりもマウス病原性(神経侵襲毒性)が強いことを見出してきた。また、私たちは Mie/40/2004 株が 3-Ile 型であり、さらに 3-Ile 型の株は国内分離株の中で他にも同定されたこと、2004~2008 年の間には主要株ではなかったものの本州の広い範囲に伝播していたことを明らかにした。本年度は Mie/40/2004 株以外の 3-Ile 型株の *in vitro* における増殖性およびマウス病原性を調べた。新たに 4 株の 3-Ile 型株を選択し、Vero 細胞におけるプラーク形態、マウス神経芽細胞腫由来細胞株、マウス脳血管内皮細胞株および蚊由来細胞株における増殖能を比較したが、顕著な差異は見いだされなかった。一方マウス腹腔にウイルスを接種し経過観察したところ、4 株中 3 株は Mie/40/2004 株と同様の強毒性を示したが、1 株は有意に病原性が低かった。今後はこれらの株の詳細なゲノム解析を進め、病原性の差異を示した要因を探る。[田島茂, 小滝徹, 高崎智彦]

3) 日本脳炎ウイルスの活動と気象の関連に関する解析

日本では 1965 年以来、ブタにおける日本脳炎感染源調査(抗体調査)が実施されている。そのデータをもとに夏季の気温(平均気温、最高気温、真夏日の日数など)、降水量と日本脳炎ウイルスの活動性との相関関係を検討し、気温と正の相関があることを見出した。さらに県単位の地域における相関の強さの相違を調査した。また、国立環境研究所との共同研究としてさらに詳細な気象データを入力し解析基盤を強化した。国立環境研究所の解析ソフトを用いて解析した。[高崎智彦, 柴崎謙一, 小滝徹, 倉根一郎; 肘岡靖明(国立環境研究所)]

4) 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側要因の解析

日本脳炎ウイルスの病原性決定機構を解明する目的で、神経侵襲性の異なる日本脳炎ウイルス 2 株をマウスに感染させ、マウス体内におけるウイルス動態や免疫応答を比較することにより日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側要因について解析した。その結果 2 株の神経毒性はほぼ同程度であるにも関わらず Nakayama 株の神経侵襲性は JaTH160 株に比べて低く、ほとんどが発症しなかった。脳内

における Nakayama 株のウイルス増殖はほとんど認められず、認められた場合においても JaTH160 株に比べて遅かった。炎症性サイトカインおよび matrix metalloproteinases (MMP) についても、Nakayama 株を感染させた未発症マウスにおいてはコントロール群と有意な差は認められなかった。これに対して Nakayama 株により発症したマウスにおいてはウイルス増殖および炎症性サイトカイン、MMP の遺伝子発現は JaTH160 株により発症したマウスとほぼ同様の結果が得られた。[林昌宏, 山口幸恵, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 田島 (白鳥) 茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸]

3. チクングニアウイルスに関する研究

1) チクングニア熱輸入症例のサーベイランス

チクングニア熱の届け出患者数は9例であったが、当室で5例を検査した。5例の内9月に1例が、10月に2例が、11月に1例が、12月に1例が発症していた。3例でウイルス遺伝子が検出された。[高崎智彦, 中山絵里, モイメンリン, 小滝徹, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸]

2) チクングニアウイルス抗体検出法の開発

チクングニアウイルスに対する特異抗体検出法の抗原として、ウイルスの膜蛋白質発現細胞溶解物、ウイルス様粒子、膜蛋白質の膜貫通領域と細胞質内領域を欠失させたヒスチジンタグが付加された分泌型組換え膜蛋白質を用いた。それぞれの抗原を用いて、マウス免疫血清中の特異的 IgG 抗体の ELISA 法による検出を試みたところ、ウイルス様粒子および組換え膜蛋白質を抗原とした場合、細胞溶解物を抗原とした場合に比較して検出感度が高かった。また、これらの蛋白質を ELISA 抗原として用い、チクングニアウイルスに対するマウスモノクローナル抗体のスクリーニングを行い、膜蛋白質特異的モノクローナル抗体を得ることができた。今後、患者血清を用いてこれら抗原を用いた抗体検出法の有用性を評価する予定である。[中山絵里, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 高崎智彦]

3) チクングニアウイルスのレクチン介在性細胞侵入効率の解析

チクングニアウイルスの標的細胞であるマクロファージに発現する C 型レクチンは、ウイルスの感染効率を高める分子として報告されている。チクングニアウイルスのエンベロープ蛋白質を被ったシュードタイプ水疱性口内炎ウイルスを作製し、シュードウイルスの C 型レクチン介在性細胞侵入機構を解析した。本研究では、これまで報告のあった DC-DIGN, DC-SIGNR に加え、LSECtin がチクングニアウイルスの細胞侵入に関与することが明らかにされた。近年の流行チクングニアウイルス株は従来の流行ウイルス株に比較して病原性が高いと報告されているが、病原性を決定する因子については解明されていない。病原性の異なるチクングニアウイルス株を用いて、C 型レクチン発現細胞への感染性を比較した。病原性の高いウイルス株で C 型レクチン発現細胞への感染性が高いことが明らかとなった。C 型レクチンを発現する細胞への感染がチクングニアウイルスの病原性発現に関与する可能性が示唆された。[中山絵里, 谷英樹, 下島昌幸; 高田礼人 (北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター); 高崎智彦]

4) チクングニアウイルスの滑膜細胞への感染性

チクングニアウイルスは関節に長期間感染し、慢性関節炎を起こす。実験感染サルの上肢関節組織では 1.5 ヶ月後までウイルス RNA が陽性であったと報告されている。また、患者の滑膜組織中のマクロファージは 18 ヶ月後でもウイルス感染が持続していることが確認されている。本研究では、近年の臨床分離株を用い、滑膜細胞へのウイルスの感染性について検討した。高力価のウイルスを感染させた場合、Vero 細胞でのウイルス産生が感染後 3 日でピークに達した後、減少するのに対し、滑膜細胞では 8 日目から 14 日目まで約 10^6 pfu/ml のウイルスを産生し続けた。また、病原性の異なるウイルス株を用いて、滑膜細胞への感染性を比較したところ、病原性の高いウイルス株で滑膜細胞への感染性が有意に高いことが明らかにされた。[中山絵里, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦]

5) チクングニア熱の霊長類モデル開発

チクングニア熱の病態解析およびワクチン評価を行う上で適した霊長類モデルは未だ確立されていない

い。そこで、私たちは新世界ザルに属するマーモセットに着目し、そのチクングニアウイルス (CHIKV) に対する感受性について検討した。その結果、CHIKV 接種 1 日後よりウイルス血症が認められ、接種 7 日後より抗体価の上昇が認められた。また抗体価の上昇とともに血中のウイルス血症は速やかに消失した。このことからウイルスの感染に対する宿主の応答が惹起されたことが明らかにされた。また CHIKV 接種マーモセットを病理学的に解析した。その結果 CHIKV 接種 4~21 日の長期に渡り脾臓および腋窩リンパ節にウイルス遺伝子が検出された。また肝臓および脾臓において特異的抗原が検出され、肝臓においては肝のシングルセルネクロシス、細胞浸潤、脾臓においては二次濾胞の形成および starry sky 像が観察された。これらの結果からマーモセットにおいて CHIKV の感染が成立することが明らかにされた。[林昌宏, モイメンリン, 中山絵里, 藤井克樹, 伊藤 (高山) 睦代, 北浦一孝, 白井顕治, 小瀧徹, 倉根一郎, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部); 網康至, 須崎百合子 (動物管理室); 鈴木隆二 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター); 高崎智彦]

IV. 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) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における 3Rs の導入

狂犬病ワクチンの検定試験のうち力価試験および不活化試験においては、多くの動物 (マウス) を使用すること、動物に与える苦痛が大きいことが問題となっている。世界的にもより動物愛護に配慮して 3Rs (「Replacement (代替)」「Reduction (削減)」「Refinement (改善)») を導入すべきだとの議論がある。狂犬病ワクチンの力価試験では現在マウスの生死をその評価の指標として用いているが、この方法は動物に与える苦痛が大きい。そこで、これまでに私たちは体重または症状を指標とした人道的エンドポイントを導入することで、動物が苦痛を感じる期間の短縮効果を検討してきた。その結果、人道的エンドポイントとして麻痺症状を指標とするのが適当と考えられた。そこで、今年度の国家検定試験

について全身麻痺を指標とした場合の苦痛軽減効果について評価したところ、動物が苦痛を感じる期間を RB17 では平均 4.0 日、RB18 では平均 3.5 日短縮されることが明らかにされた。また、人道的エンドポイントを導入した場合においても、試験結果には響を与えないことが示された。[伊藤 (高山) 睦代, 西條政幸, 林昌宏]

2) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における統計学的解析手法の検討

狂犬病ワクチン検定試験の力価試験成績の統計学的解析としては Reed-Muench 法が用いられている。その他の統計学的解析手法のひとつとして Probit 法を用いた場合における解析結果について検討した。この時、同時に使用匹数の検討も行った。[林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 小瀧徹, 西條政幸]

3) 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いたワクチン開発に関する研究

ウイルス性出血熱のひとつであるラッサ熱にはいまだ有効なワクチンがない。さらにその感染防御には液性免疫だけではなく細胞性免疫も非常に重要である。そこで、本研究ではラッサウイルスの感染防御ワクチンとして、非増殖性狂犬病ウイルスベクターが有効な手段となりうるかについて、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) のモデル系を用いて個体レベルの解析を行うことを目的とした。これまでに、LCMV の抗原蛋白質 (GPC) の遺伝子を組込んだ非増殖性組換え狂犬病ウイルスの作出に成功し、蛍光抗体法により感染培養細胞における GPC 蛋白質の発現を確認した。今後マウスを用いた感染防御試験および免疫反応の解析を行う。[伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 垣内五月, 西條政幸]

2. JC ポリオーマウイルスに関する研究

1) 脳脊髄液の 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致死的な脱髄性疾患であり、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。平成 19～23 年度に引き続き、医療機関への診断支援およびサーベイランスを目的として本検査を実施した。平成 24 年度では PML 疑い患者について計 211 件の検査を実施し、22 検体を JCV-DNA 陽性と判断した。被験者の情報をデータベースに登録し解析した。近年では自己免疫疾患等を有する患者において PML が増加傾向にあった。本実験室サーベイランスは PML の発生動向の調査において有用である。[中道一生, 林昌宏, 西條政幸]

- 2) 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現に関する臨床的解析
JC ウイルス (JCV) によって引き起こされる進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断では、他のウイルス性脳炎・脳症との鑑別が重要である。PML が疑われた患者 255 名を対象として、脳脊髄液における 5 種類のヘルペスウイルス (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV) の出現頻度および陽性者の情報を解析した。脳脊髄液 JCV が陽性もしくは陰性の PML 疑い患者の一部において、脳脊髄液中にヘルペスウイルスが検出されること、およびヘルペスウイルス陽性者の基礎疾患や脳 MRI での病変部位や症状等は PML 患者と類似していることが明らかにされた。PML に対する鑑別診断におけるヘルペスウイルス脳炎・脳症の重要性が示唆された。[中道一生, 井上直樹, 林昌宏, 西條政幸]

- 3) LAMP 法を用いた PML 患者の脳脊髄液中の JC ウイルス診断
進行性多巣性白質脳症 (PML) は、JC ウイルス (JCV) が免疫不全状態の患者の脳で増殖することによっておこる致死的な中枢神経脱髄疾患である。LAMP 法を用いて、脳脊髄液 (CSF) 中の JCV の検出および定量する迅速・簡便な検査法を開発し、反応時間等の改良や、反応の特異性についてさらに検討した。プライマーは T 遺伝子領域を増幅するように設計し、プライマーが認識し LAMP の増幅領域に目印を導入した標準 DNA を作成した。リアルタイム濁度装置で 63°C, 120 分反応させ、濁度 0.1 以上を陽性としたところ、プライマーのターゲット領域をコードする標準 DNA を反応あたり 5 コピーまで検出した。この反応時間でも LAMP 法では、他のポリオーマウイル

スのゲノム (BKV, SV40, MPyV) や他の脳炎を引き起こすウイルス (HSV-1, VZV, 麻疹ウイルス, 日本脳炎ウイルス, 西ナイルウイルス) やプロウイルス (HIV-1, subtype B & C) に非特異的な濁度の上昇を示さず、反応交差反応を示さなかった。また、JCV 検査のため全国の医療機関から送られてきた 153 検体の CSF を用いて、改良 LAMP 法 (63°C, 120 分) を TaqMan-リアルタイム PCR 法と比較し、感度は 84% (42/50), 特異度は 97% (100/103), κ 係数は 0.83, 陽性的中率および陰性的中率はそれぞれ 93% と 93% であった。本 LAMP 法の有用性が示された。[木下一美, 中道一生, 伊藤睦代, 王麗欣, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 林昌宏, 西條政幸]

3. その他の研究

- 1) 造血幹細胞移植患者における呼吸器ウイルス感染症に関する研究

造血幹細胞移植病棟内での呼吸器ウイルス感染症の流行を把握し、造血幹細胞移植患者におけるその予後等に与える影響について検討した。虎ノ門病院血液内科で造血幹細胞移植を受けた患者から、術前 1 週間前から毎週ウイルス分離用に咽頭スワブを採取し、HEL 細胞, HEp-2 細胞, Vero 細胞, および, MDCK 細胞を用いてウイルス分離を試みた。2010 年 6 月から 2012 年 5 月までに採取され、ウイルス分離が完了した咽頭スワブ 2849 検体のうち 95 検体から呼吸器ウイルス (PIV2, PIV3, A 型インフルエンザ, ライノ, RS ウイルス) が検出され、そのうち 77 検体 (81%) を PIV3 が占めた。[西條政幸, 垣内五月, 王麗欣, 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 木下一美; 辻正徳, 谷口修一 (虎ノ門病院血液内科); 西村秀一 (仙台医療センターウイルスセンター); 水口雅, 五十嵐隆 (東京大学医学部)]

- 2) 造血幹細胞移植病棟にみられたパラインフルエンザウイルス 3 型感染症流行の分子疫学的検討

造血幹細胞移植患者における呼吸器ウイルス感染症について前方視的に調査した。パラインフルエンザウイルス 3 型 (PIV3) が多く検出された。これら分離株の分子疫学的背景を解析し、感染経路の推定や院内流行予防に役立てることを目的とした。分離

された PIV3 の hemagglutinin-neuraminidase 遺伝子のうち、多様性に富む前半部分 839 塩基 (35-872) を RT-PCR 法で増幅し、この塩基配列に基づいて分子疫学的解析を行った。PIV3 検出時に呼吸器感染症状を認めたものは全体の 1/3 で、残りの患者では無症状であった。PIV3 の検出は 2010~11 年シーズン、2011~12 シーズンとも夏場に始まり、冬季まで持続した。分子疫学的解析では、各シーズンの分離株はそれぞれほぼ単一のきわめて近縁なクラスターにおさまることが示された。日本での PIV3 感染症の流行パターンや重症感染症における役割などは十分なデータがなく不明な点が多い。今回の検討では、2 シーズンとも市中で流行するとされる夏季から感染患者がみられはじめ、血液内科病棟において市中流行から持ち込まれたものが院内伝播した可能性が考えられた。また、無症候の患者が 2/3 を占め、院内感染予防の難しさが示された。[西條政幸、垣内五月、王麗欣、伊藤 (高山) 睦代、林昌宏、木下一美; 辻正徳、谷口修一 (虎ノ門病院血液内科); 西村秀一 (仙台医療センターウイルスセンター); 水口 雅、五十嵐隆 (東京大学医学部)]

3) イノシシの被毛より採取されたダニにおけるウイルス分離の検討

マダニ類はウイルス、細菌、リケッチア、原虫等の病原体を媒介することが知られている。またこれまでに多くのダニ媒介性アルボウイルスが報告されている。しかしながら日本におけるダニ媒介性アルボウイルスの分布状況は明らかにされていない。そこで兵庫県六甲山系で捕獲されたイノシシおよびイノシシの生息域周辺から採取されたダニにおけるウイルス保有状況の調査を行った。その結果細胞培養を用いたウイルス分離において細胞変性効果 (CPE) が観察された。また乳飲みマウスを用いたウイルス分離においては成長不良を示す個体が認められ採脳を行った。よって今後これらサンプルについて詳細な検討を行う必要性が示唆された。[林昌宏、伊藤 (高山) 睦代、木下一美、山口幸恵、垣内五月、西條政幸; 澤辺京子、伊澤晴彦、江尻寛子、鎌田龍星、小林睦生 (昆虫医科学部)]

4) フラビウイルス共通プライマーを用いた迅速診断法

の確立

フラビウイルス間で比較的共通した塩基配列の認められる NS5 領域にフラビウイルス共通プライマーを検討したところ、多くの種類のフラビウイルスを検出可能なプライマーをデザインし得た。また本法による増幅産物の解析を行った結果、各増幅産物の塩基配列はそれぞれのウイルスに特異的で系統学的解析によりウイルスの同定が可能であることも明らかとなった。さらにデング熱患者の血清パネルを用いて本プライマーの評価を行ったところ、既に確立されているデングウイルス特異的 TaqMan RT-PCR 法と統計学的に高い一致を示した (κ 係数 0.62, $P < 0.00001$)。[林昌宏、高崎智彦、モイメンリン、大松勉、小滝徹、倉根一郎、西條政幸]

5) 5' -Flap 付加 primer を用いた高感度診断評価システムの開発

近年 5' -Flap 付加 primer 法を用いることにより診断法の感度の向上が報告された。そこで本研究においてリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、狂犬病ウイルス (RV)、チクングニアウイルス (CHIKV) に対する既知のプライマーを用いた 5' -Flap 付加 primer 法の検討を行った。その結果 LCMV 特異的プライマーに 5' -Flap 付加 primer 法を用いたときその感度の向上が観察された。しかしながら RV、CHIKV に対してはその効果は認められなかった。Flap 配列の付加によるプライマー感度の向上のメカニズムは不明であるが、既存のプライマーに対するその効果の検討は有用であることが示唆された。[林昌宏、伊藤 (高山) 睦代、木下一美、倉根一郎、西條政幸]

V. ヘルペスウイルスに関する研究

1. 水痘帯状疱疹ウイルスに関する研究

1) 水痘帯状疱疹ウイルス特異的細胞性免疫を誘導する抗原の探索

水痘及び帯状疱疹の感染制御には水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 特異的細胞性免疫 (CMI) が重要であることが知られ、VZV 感染細胞抽出液を用いた ELISPOT 法が CMI 応答の定量的解析に用いられてきた。しかし、非特異的反応が一定程度あることや、CMI の指標となる主要なウイルス抗原が明確には決

定されていない。本研究では、CMI 応答を誘導する抗原蛋白を同定した。予備的な検討で、感染細胞の核蛋白を抗原として用いることで、非特異的反応が少なく定量が容易となることを示した。これにより、核に局在することが予想され、潜伏期もしくは活性化最初期に発現する蛋白質の中から 13 種の蛋白質を 293T 細胞で強制発現させ、その核画分抗原を用いて、20 人の水痘既往歴のある健常人末梢血単核球検体を対象に ELISPOT 法による解析を行った。結果、ORF8, 61, 62, 63, 66 の 5 種の蛋白質が 80% 以上 (16/20 人以上) に CMI 応答を誘導することを見出した。このうち ORF63 に対する特異的 CMI 応答は最も高頻度 (19/20) であった。次に、ORF61, 66 のエピトープ領域が未同定であるため、予備検討として両蛋白質を断片化し核移行シグナルを付加した組換え蛋白質を発現させ、核抗原として ELISPOT を行った。ORF66 では、高い抗原性を示す領域を同定できなかったが、ORF61 では C 末端側領域に高い抗原性が見られた。これにより、ORF61 の抗原ペプチドを用いた抗原エピトープのスクリーニングを行うことが可能となった。[金井亨輔, 谷口留美, 井上直樹; 湯華民, 森康子 (神戸大学)]

2) 水痘ワクチンの物理化学的組成の経年変化解析

水痘ワクチン接種後の抗体陽転率の低下が疑われているが、その要因としては、①製剤そのものが何らかの形で変化した可能性、②抗体陽転率を求めるときの血清学的方法の感度が低下した可能性、③接種対象者の質的变化、例えば年齢層の若年化、などが考えられる。本年度は、水痘ワクチン製剤が承認・販売開始されて以降の 25 年間に、物理化学的に質的な変化があるかを検討した。1 ドーズ中の総蛋白量、抗原量、ウイルス力価、ウイルス粒子中 DNA 量、フリーの DNA も含めたウイルス DNA 量、混入している細胞由来の DNA 量が、これまで製造に用いられた 6 つのワーキングシード由来の小分け製品で、どの程度変化しているかを解析した。検討したいずれの項目においても、ほぼ 2 倍以内の増減の範囲であり、特段の減少もしくは増加するトレンドは見られなかった。アジュバントとして作用する可能性のある細胞 DNA 量も少なく、量的変化もなかった。従って、

製剤が要因である可能性は否定的である。[井上直樹, 金井亨輔, 福井良子, 津田美穂子, 山田壮一]

2. サイトメガロウイルスに関する研究

1) 先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニングのパイロット調査と感染児のフォローアップ

私たちが開発した尿濾紙スクリーニング法を用いて、前年度に引き続き先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染のパイロット調査を行った。同定された感染児について、血液及び尿中のウイルス量の推移、画像検査、聴覚検査、視覚検査、発達検査などの経過観察が、研究事業参加医療機関においてなされている。また、長崎大学及び神戸大学に対してスクリーニング法の技術移転を行った。[井上直樹, 津田美穂子, 福井良子, 山田壮一; 成育疾患等克服次世代育成研究事業 (研究代表者: 神戸大 山田秀人) 参加医療機関]

2) NK 細胞の標的細胞認識に関わる遺伝子多型と先天性 CMV 感染症の相関

CMV は胎内感染を高い頻度で起こるが、胎内感染の成立や症状の重篤度に関する危険因子は明らかでない。近年、自然免疫に関わる遺伝子の多型が、様々なウイルスに対する感受性や臨床経過に関係するという報告が増えている。昨年度までの研究で、TLR2 遺伝子上の一塩基多型 (SNP) の頻度が先天性 CMV 感染児と日本人一般で異なっている可能性が示唆された。今回、NK 細胞の活性化受容体である NKG2D 遺伝子の SNP や NKG2D のリガンドであり、CMV 感染により制御を受ける MICA の遺伝子座位と先天性 CMV 感染症の相関について解析した。87 人の先天性 CMV 感染児について、NKG2D 上の非同義置換 SNP rs2255336 の遺伝子型を TaqMan allelic discrimination assay を用いて決定し、MICA については、Exon2 及び 3 の一部をシーケンシングすることで多型を決定した。次に、NKG2D 上の SNP の遺伝子型の違いによる、NKG2D への MICA の結合及び下流シグナルの変化を FACS、イムノブロットィングで検討した。NKG2D 上の SNP について、無症候性感染児に比べ症候性感染児では有意に GG 遺伝子型が少なかった。また、MICA の遺伝子型と先天性

CMV 感染症との相関は見られなかった。次に FACS で NKG2D と MICA との結合の差を調べたが、野生型と変異型で有意差はなかった。下流シグナルの変化について、検討中である。[井上直樹, 谷口留美; 古谷野伸 (旭川医大小児科); 錫谷達夫 (福島医大微生物); 五石圭司, 五十嵐隆 (東大小児科); 伊藤裕司 (成育医療センター新生児科); 森岡一朗 (神戸医大小児科); 岡明 (杏林医大小児科); 中村浩幸 (成育医療センター研究所); 山田秀人 (神戸大産婦人科)]

3) モルモット CMV (GPCMV) の BAC の構築

GPCMV の全ゲノムは、240kb と大きいことから、特定の遺伝子の機能を検討するためには、全ゲノムを有する BAC を構築し、大腸菌内で変異を導入し、培養細胞に大腸菌から精製した BAC を遺伝子導入して、変異ウイルスを回収することが求められる。これまでの試行錯誤の結果、3kb 以上の外来遺伝子を全ゲノムの GPCMV に相同組換えにより導入しようとすると、組換え部位周辺や GP129-132 領域に欠失が生じることが明らかとなった。そこで、GPCMV の非コード領域 9kb を置換する形で、GFP 発現カセットを有する BAC を GPCMV ゲノムに導入した。得られた組換え GPCMV を GFP 発現に基づきプラーク精製後ストックを作製し、感染細胞の核を分離し、核より環状 DNA を Hirt 法により精製後、大腸菌に遺伝子導入することで、9kb 領域が BAC と置換された GPCMV ゲノムとしてクローニングされた約 240kb の pBAC-GPCMV Δ9K の作製に成功した。この BAC クローンの DNA を精製後、線維芽細胞に遺伝子導入すると元のウイルスが回収できた。この系を用いることで今後様々な変異ウイルスの培養細胞での増殖性の検討が可能となった。[山田壮一, 福地早希, 井上直樹; 森石恆司 (山梨大微生物)]

4) 培養胎盤組織片でのモルモット CMV (GPCMV) 感染形態解析

モルモットは、先天性 CMV 感染モデル動物として有用であるが、感染経路となる胎盤におけるウイルス動態や病態に関してはほとんど明らかになっていない。そこで、前年度に構築した GPCMV 感染可能な胎盤組織培養系を用いて、in vitro での胎盤におけるウイルス感染形態像を解析した。妊娠 4 週齢胎

盤をスライス培養し、GPCMV-RFP または SG を感染後、経時的に胎盤片を回収し、DNA 抽出を行い、ウイルス DNA の増加を確認したところ、GPCMV-RFP 及び SG ともに感染 3 日目ごろからウイルス DNA の増加が確認された。感染胎盤片の病理組織学的解析により、ウイルス抗原は、syncytiotrophoblast, spongiotrophoblast layer 及び parietal trophoblast giant cell 等に認められた。また、GPCMV-SG 感染胎盤片においては、一部に血管内皮細胞への感染も認められた。GPCMV は培養胎盤片で良く増殖することが確認され、その胎盤組織片における感染像は、感染個体胎盤における像と良く似ていた。一方で、この系においては血流がないことから、胎盤組織への最初の感染に関しては個体における感染様式と異なっていると思われる。今後、細胞培養系と共にこの胎盤組織培養系を用いることにより、CMV 感染による胎盤の機能的な側面への影響に関して in vivo に近い条件での詳細な解析が可能になると考えられる。[山田壮一, 福地早希, 橋本楓, 井上直樹; 片野晴隆, 佐藤由子 (感染病理部)]

5) マイクロアレイ解析により変動の見られた遺伝子の解析

GPCMV 感染モルモット胎盤のマイクロアレイ解析結果より、遺伝子発現の上昇が認められた 2 遺伝子 (CCNB3, TNKS2) について、培養細胞を用いてその発現変動を解析した。胎盤を用いた RT real-time qPCR ではマイクロアレイ解析と同様な遺伝子発現の上昇が確認された。モルモット胎仔肺線維芽細胞 (GPL) に野生型である GPCMV-SG を感染させ、その発現を確認したところ、非感染と比較して十数倍の発現上昇を示した。胎盤と比較して、発現比が大きいのは、感染細胞数の違いに起因していると考えられた。ウイルス感染後、経時的に遺伝子発現変動を調べたところ、両遺伝子ともに感染約 48h 後から発現量が増加していた。今後、感染培養胎盤片を用いたマイクロアレイや siRNA 及び蛋白局在等の詳細な解析と共に、ヒト由来細胞を用いた比較解析を行うことにより、これら遺伝子と CMV 感染との関連が明らかになると考えられる。[山田壮一, 福地早希, 橋本楓, 福井良子, 井上直樹]

6) 妊娠モルモット感染動物モデルを用いたCMVワクチン開発の基礎検討

GPCMV は小動物で唯一経胎盤感染を起こすため、ワクチン戦略の評価に有用である。組換えアデノウイルスを用いた gB 免疫により一定の感染防御が可能であることを前年度までに実証した。今年度は、血清学的解析により、GPCMV 感染と同等な抗体価・avidity レベルの gB 抗体の誘導があっても GPCMV 感染に匹敵する中和能は形成されないこと、十分な gB 抗体存在下で同腹の胎仔であっても先天性感染を防御できない場合があることなどを明らかにした。病理学的解析により、gB を免疫した妊娠モルモットの胎盤では、ウイルス抗原陽性となる胎盤が少ないこと、抗原陽性細胞の局在が spongiotrophoblast 層にほぼ限定され cell-to-cell でフォーカスとしての増殖が見られること、gB 免疫によりフォーカスのサイズが小さくなることを示した。従って、gB 免疫は胎盤への感染を抑制するが、胎盤内や胎盤から胎仔への感染を完全に制御することはできないと考えられた。gB 免疫の限界を克服できる新たなアプローチが求められる。[山田壮一、橋本楓、福地早希、井上直樹；片野晴隆、佐藤由子（感染病理部）；森石恆司（山梨大微生物）]

3. 単純ヘルペスウイルスに関する研究

1) 造血幹細胞移植患者から分離された単純ヘルペスウイルス1型の抗ヘルペス剤への感受性および予後との関連の検討

造血幹細胞移植治療においては細胞性・液性免疫とも極度に障害され、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の再活性化および難治化がおきすい。アシクロビル (ACV) の予防投与が行われるが、ACV 耐性 HSV-1 による重篤な感染症も起きうる。造血幹細胞移植患者において、ACV 耐性 HSV-1 の出現頻度、遺伝子変異および他の抗ウイルス剤への感受性を調べ、さらにそれらと予後との関連を明らかにすることを目的とした。その結果、全 278 名のうち 42 名 (15%) で少なくとも 1 回以上 HSV-1 が検出された。このうち 11 名において ACV 耐性 HSV-1 が出現した (耐性化率 26%)。この中では ACV 耐性 HSV-1 によ

る重篤な感染症は見られなかったが、移植 100 日後の生存率は 36% (4/11) で、ACV 耐性 HSV-1 非出現患者 (69%) に比べ優位に低かった (Fisher 検定, P=0.04)。造血幹細胞移植においては、免疫低下により ACV 耐性 HSV-1 が排除されにくくなり高率に出現することが示され、薬剤感受性モニタリングの重要性が認識された。[西條政幸, 垣内五月, 王麗欣, 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 木下一美; 辻正徳, 谷口修一 (虎ノ門病院血液内科); 西村秀一 (仙台医療センターウイルスセンター)]

2) 成人および小児ヘルペス脳炎患者における検討

アシクロビル (ACV) 治療に抵抗性を示した HSV-1 によるヘルペス脳炎患者の脳脊髄液から nesTed PCR 法によりウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) 遺伝子を増幅し、その塩基配列を決定した。増幅された vTK 遺伝子を基に組換え vTK を発現し、その ACV のリン酸化能を評価した。増幅された vTK 遺伝子は ACV 耐性を誘導しないことが証明された。[西條政幸, 垣内五月, 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏; 蒲ひかり, 東裕哉, 大澤由記子 (みなと赤十字病院小児科); 木村聡, 津川潤, 坪井義夫 (福岡大学病院神経内科); 水口雅, 五十嵐隆 (東京大学医学部)]

3) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) 変異による薬剤への影響の解析

HSV-1 感染症の治療には ACV が第一選択薬として用いられるが、ACV に対する耐性株出現が問題となっている。この耐性は vTK 活性の欠損や変異によって誘導されることが知られている。ACV 耐性に関与すると提唱されたウイルス性チミジンリン酸化酵素の 41 番目のアミノ酸変異をもつ ACV 耐性 HSV-1 によるヘルペス脳炎患者の報告が発表された。この 41 番目のアルギニンからヒスチジンへのアミノ酸変異が ACV に対して耐性を誘導するか否かをウイルス学的に解析した。その結果この変異は ACV 耐性を誘導しなかった。そのアミノ酸変異は ACV 耐性を誘導しない。[佐藤正明, 垣内五月, 伊藤 (高山) 睦代, 木下一美, 林昌宏, 西條政幸]

VI. 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) ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究

ダニ媒介性細菌感染症は多様で、総合的な診断・治療対応のための国内体制が整備される必要がある。本研究は、臨床、病原体、媒介ダニ、動物からなる複雑な感染環をもつ疾患群に対応する恒久的な体制構築を目的とした。本年度は、リケッチア症の診断治療体制ネットワークを強化・恒久的なものとする試みを開始した。まず、地域特性に対応する診断ネットワークの必要要件、課題の洗い出し、医療機関に提供する検査体制の把握と年度毎のデータ更新のためのアンケート調査を実施した。次に、複数県参加のネットワーク構築活動を試行しながら、地域毎に異なる感染環特性・多様性を考慮し、適切な診断、リスク評価の基礎資料となる疫学情報収集を実施・支援した。実験室診断と臨床の迅速な連携を可能とする試みを始めた。[安藤秀二；岸本壽男（岡山県環境保健センター）]

2) 新規リケッチアの分子生物学的解析

バイオテロに使用される可能性のある病原体として、セレクトエージェントに指定されている紅斑熱群リケッチアの一部には、多様なリケッチア種がある。輸入症例から分離されたリケッチアは、これまで報告のない遺伝子配列を示した。紅斑熱群リケッチアに関しては、今後もその多様性が広がる可能性がある。そのため新規分離リケッチア株の全ゲノム解析をこころみ、既存のリケッチア種と比較し、バイオテロを想定した場合の多様な臨床症状をも示すリケッチア症に対し、SNPs 解析による迅速診断系の可能性について検討した。[安藤秀二, 安藤匡子；藤田博己(馬原アカリ医学研究所), 黒田誠, 小笠原由美子(感染研・病原体ゲノム解析研究センター)]

2. リケッチア症の基礎的研究

1) つつが虫病リケッチア感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究

これまでにつつが虫病リケッチア感染が進むにつれて、感染細胞内で脂肪滴形成が促進されることを報告した。また、脂肪滴の主要構成脂質の

triglyceride (TG) 量が有意に増加した。そこで、主要な脂質合成酵素の mRNA レベルでの発現解析を行ったが、diglyceride (DG) から TG の合成に関与する DGAT1, DGAT2 の発現はリケッチア感染および非感染 L929 細胞で差が認められなかった。さらに DGAT の酵素活性を *in vitro* で測定したところ、リケッチア感染および非感染細胞間で差は見られなかった。これらの結果から、TG の合成系が活性化されている証拠は得られなかった。一方で牛胎児血清 (FCS) 無添加の培地でも脂肪滴が形成されることが分かり、TG の合成に用いられる脂質が培養液中の FCS など細胞外からでなく、細胞自身から供給されている可能性が考えられた。今後、リン脂質のリモデリング不全による結果として、余剰になった脂肪酸が TG に流れている可能性を検証する予定である。[小川基彦；深澤征義（感染研・細胞化学部）；内山恒夫（徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス研究部）]

2) つつが虫病リケッチアのマクロファージ系細胞における増殖に関する研究

つつが虫病リケッチアのマクロファージ内での増殖の違いが病原性と密接な関係がある可能性が示唆された。そこで、つつが虫病リケッチア強毒株および弱毒株の Raw264.7, 一酸化窒素 (NO) の産生の制御が異なる Raw NO-, Raw264.7 細胞を LPS で刺激した細胞, J774, および LPS で刺激した J774 細胞における増殖性を比較した。強度株および弱毒株いずれも、LPS 刺激 Raw264.7 および J774 細胞 > Raw NO- > Raw264.7 および J774 細胞の順に増殖性が高かった。しかし、論文報告にあるような、強度株と弱毒株の顕著な増殖の差は、いずれの細胞でも感染初期にはみられず、後期に若干の差がみられる程度であった。今後は、LPS によるマクロファージの刺激とリケッチア増殖の関連に注目し、そのメカニズムの解明を計画している。[小川基彦, 佐藤正明, 安藤秀二]

3) マウスにおける *Orientia tsutsugamushi* 血清型の病原性比較

Orientia tsutsugamushi は、つつが虫の起因リケッチアであり、複数の血清型が存在するが病態

との関連は未解明である。そこで、マウスにおいて血清型特異的病態の有無を検討した。B6 マウスおよび IFN・または NOS 遺伝子を欠損した (KO) マウスも使用し、Kaisei 株 (JG 型) および Kuroki 株 (Kuroki 型) を 10^6 ゲノムコピー腹腔内接種した。Kuroki 株は体重に著変はなく、Kaisei 株は、B6 マウスで体重が増加し、KO マウスでは著しく減少した。Kuroki 株よりも Kaisei 株のほうがマウスに対して病原性が高いことが示された。[安藤秀二, 安藤匡子; 松村隆之, 阿戸学]

VII. クラミジアに関する研究

1. クラミジアに関する研究

1) クラミジア・トラコマーティスの分子系統解析に関する研究

Chlamydia trachomatis (*C. trachomatis*) はグラム陰性の偏性細胞内寄生細菌で、ヒトを宿主とする。その病態は(1)トラコーマ、(2)クラミジアによる性感染症、(3)性病性リンパ肉芽腫 (LGV) の3つに大別され、日本を含め世界的に最も多い性行為感染症がクラミジアによるものである。クラミジアの分類は血清型にもとづいた手法がとられてきたが、近年 PCR を用いた膜表面タンパク質である ompA の遺伝子配列にもとづいたタイプ分けが行なわれている。その一方でゲノム内に存在している反復配列の数 VNTR (valuable number tandem repeat) で同一血清型株間の詳細な分類 MLVA (multi locus VNTR analysis) が可能となっている。今回私たちは当研究室で保有している *C. trachomatis* 臨床分離株について ompA-MLVA による詳細な分類を試みた。その結果、ompA 遺伝子解析では既知の株と一致している血清型と国内で独自に変異した血清型に分けられたが、VNTR の解析によってより詳細な株の同定が可能になった。[佐藤正明, 安藤秀二]

VIII. その他の研究

1. バイオセーフティに関する研究

1) 地方衛生研究所におけるバイオリスク管理ならびに病原体等の輸送に関する現状

平成 19 年 6 月の感染症法改正により、いくつかの病原体が法の下での厳しく取り扱われることになった。また、臨床検体の搬送中の破裂事故により、運搬時の取り扱いはさらに厳しい要件が求められるようになった。各自治体において、感染症対策の科学的拠点となる地方衛生研究所におけるこれらの状況について現状をアンケート調査し、今後の課題について考察した。病原体管理に関するハード面は、多くの施設において向上し、管理規則、委員会などの運営面も改善されていた。ただし、輸送時の検体損傷などの具体的な面でのスキルを補う手順書、マニュアル等の準備が課題と考えられ、経過とともに個々の課題の再考を行うシステムが必要と考えられた。[安藤秀二; 重松美加(感染研・感染症疫学センター)]

レファレンス業務

1. SFTS に関する行政検査

SFTS に関する病原体診断、血清診断を行政検査依頼に基づき、52 件について実施した。[下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 緒方もも子; 森川茂 (獣医科学部); 西條政幸]

2. フラビウイルスに関する行政検査

デングウイルスに関する病原体診断、血清診断を行政検査依頼に基づき、デング熱 25 件について実施した。[田島茂, モイ メンリン, 中山絵里, 小滝徹, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 高崎智彦, 西條政幸]

3. 地方衛生研究所への日本脳炎流行予測調査用日本脳炎標準中和抗体の配布

日本脳炎流行予測調査で使用する日本脳炎標準中和抗体を日本脳炎流行予測調査に参加している 10 機関の地方衛生研究所に配布した。[林昌宏, 中山絵里, 田島茂, 高崎智彦, 西條政幸]

4. 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を収集するとともに血清診断用標準抗原を配布した。[安藤秀二]

サーベイランス業務

1. リケッチアならびにクラミジアに関する検査業務

リケッチアならびにクラミジアに関する病原体診

断と血清診断を、行政検査依頼に基づきリケッチア症（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）55 症例，オウム病 3 症例，Q 熱 6 症例の疑い症例について実施した。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査した。[安藤秀二，安藤匡子]

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

平成 24 年度は 1 ロットの痘そうワクチンの国家検定を実施し合格と判定した。[福士秀悦，吉河智城，谷英樹，緒方もも子，下島昌幸，西條政幸]
2. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

平成 24 年度は 69 ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し，68 ロットを合格と判定し，1 ロットを再試験とし，その内 1 ロットを不合格と判定した。[田島茂，モイメンリン，中山絵里，小滝徹，池田真紀子，谷ヶ崎和美，伊藤睦代，林昌宏，中道一生，高崎智彦，西條政幸]
3. 黄熱ワクチンの依頼検査

平成 24 年度は 2 ロットの黄熱ワクチンの依頼検査を実施し，いずれも適と判定した。[モイメンリン，小滝徹，中山絵里，田島茂，高崎智彦，西條政幸]
4. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

平成 24 年度は，2 ロット(RB17, RB18)の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定(不活化試験および力価試験)を実施し，合格と判定した。[伊藤(高山)睦代，林昌宏，垣内五月，木下一美，小滝徹，高崎智彦，西條政幸]
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 11 ロット，水痘抗原国家検定 1 ロット，輸出用ワクチン依頼検査 17 ロット，合計 29 ロットを実施し，全ロットとも合格であった。また，乾燥弱毒生水痘ワクチンの SLP 様式を作成した。[井上直樹，山田壮一，金井亨輔，福井良子，西條政幸]
6. クラミジア・トラコマティス体外診断薬の承認前試験

Chlamydia trachomatis の遺伝子検出系 1 件の承

認前試験を実施した。[安藤秀二，安藤匡子，西條政幸]

国際協力関係業務

1. 世界保健機関日本脳炎 Global Specialized Laboratory としての委託業務

世界保健機関 (WHO) 日本脳炎世界特別ラボラトリーとして，ベトナム NIHE から 52 検体，ホーチミン市パスツール研究所から 80 検体，ラオスから 46 検体，カンボジアから 76 検体，シンガポールから 1 検体の日本脳炎患者・急性脳炎患者検体総計 543 検体に関して確認検査を実施した。[高崎智彦，池田真紀子，モイメンリン，谷ヶ崎和美，小滝徹，中山絵里，田島茂，倉根一郎，西條政幸]
2. 世界保健機関西太平洋域内デング熱 International External Quality Assessment (EQA) pilot project

6 月 19-20 日に国立感染症研究所 (戸山庁舎) において INFORMAL CONSULTATION TO PREPARE A DRAFT ACTION PLAN FOR THE ESTABLISHMENT OF AN EXTERNAL QUALITY ASSURANCE (EQA) PROGRAMME FOR THE DIAGNOSIS OF DENGUE VIRUS AND OTHER EMERGING INFECTIOUS DISEASES 会議を開催した。出席者は，WHO から Franciscus Konings 博士，Chin Kei Lee 博士，香港から Janice Lo 博士，シンガポールから Ng Lee Ching 博士，Mr Pok Kwoon Yong 博士，マレーシアから Sazaly AbuBakar 博士，オーストラリアからは John Aaskov 博士，ベトナムからは Futoshi Hasebe 博士が参加した。[高崎智彦，モイメンリン，中山絵里，池田真紀子，谷ヶ崎和美，稲垣紀子，小滝徹，田島茂，西條政幸，倉根一郎；大石和徳（感染症疫学センター）；松井香保里，今井みどり，宮川昭二（国際協力室）]
3. ベトナム国における JICA プロジェクトへの参画

JICA 短期専門家として，ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) ウイルス部リケッチア実験室スタッフに対し，リケッチアの実験診断操作の開始のための指導・助言を行うことを第一の目的とした研修指導を行った。[安藤秀二]
4. 韓国全北大学によるつつが虫病に関する情報収集の支援

近年、患者の増加が著しい韓国のつつが虫病対策として、日本国内の状況やそれらの対策に資するための情報提供と日本国内の地域対策の情報を交換するための調整支援を行った。[安藤秀二]

Y., Iwata-Yoshikawa, N., Suzuki, T., Fukushi, S., Mizutani, T., Yoshikawa, T., Otsuki, N., Kurane, I., Komase, K., Yamaguchi, R., Hasegawa, H., Saijo, M., Takeda, M., Morikawa, S. (2013): Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J. Virol.*, 87(2), 1105-1114.

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Ishioka, K., Ikuta, K., Sato, Y., Kaneko, H., Sorimachi, K., Fukushima, E., Saijo, M., Suzutani, T. (2013): Herpes simplex virus type 1 virion-derived US11 inhibits type 1 interferon-induced protein kinase phosphorylation. *Microbiol. Immunol.*, 57(6), 426-436.
- 2) Katano, H., Sato, S., Sekizuka, T., Kinumaki, A., Fukumoto, H., Sato, Y., Hasegawa, H., Morikawa, S., Saijo, M., Mizutani, T., Kuroda, M. (2012): Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. *International J. Clin. Exp. Pathol.*, 5(8), 814-823.
- 3) Satho, T., Nagano, Y., Eshita, Y., Hisatomi, Y., Sakata, A., Miyata, T., Kashige, N., Miyake, F., Runtuwene, L.R., Fukushi, S., Saijo, M., Kurane, I., Morikawa, S., Mizutani, T. (2013): Inhibitory effects of JNK on *Aedes albopictus* early larval development. *Urban Pest Management*, 2:7-13.
- 4) Watanabe, M., Suyama, K., Hashimoto, K., Sato, M., Ohara, S., Abe, Y., Kawasaki, Y., Yamaguchi, S., Saijo, M., Hosoya, M. (2013): Mumps virus associated acute encephalopathy: case report and review of the literature. *J. Child Neurol.*, 28(2), 243-245.
- 5) Fukushi, S., Tani, H., Yoshikawa, T., Saijo, M., Morikawa, S. (2012): Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Viruses*, 4, 2097-2114.
- 6) Sakai, K., Nagata, N., Ami, Y., Seki, F., Suzaki,

- 7) Taniguchi, S., Sayama, Y., Nagata, N., Ikegami, T., Miranda, M.E., Watanabe, S., Iizuka, I., Fukushi, S., Mizutani, T., Ishii, Y., Saijo, M., Akashi, H., Yoshikawa, Y., Kyuwa, S., Morikawa, S. (2012): Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Vet. Res.*, 8, 189.
- 8) Sayama, Y., Demetria, C., Saito, M., Azul, R.R., Taniguchi, S., Fukushi, S., Yoshikawa, T., Iizuka, I., Mizutani, T., Kurane, I., Malbas, F.F. Jr, Lupisan, S., Catbagan, D.P., Animas, S.B., Morales, R.G., Lopez, E.L., Dazo, K.R., Cruz, M.S., Olveda, R., Saijo, M., Oshitani, H., Morikawa, S. (2012): A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Vet. Res.*, 8, 82.
- 9) Lihoradova, O., Kalveram, B., Indran, S.V., Lokugamage, N., Juelich, T.L., Hill, T.E., Tseng, C.T., Gong B., Fukushi S., Morikawa S., Freiberg A.N., Ikegami, T. (2012): The dominant-negative inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR increases the efficacy of Rift Valley fever virus MP-12 vaccine. *J. Virol.*, 86(14), 7650-7661.
- 10) Ujiie, M., Moi, M.L., Kobayashi, T., Takeshita, N., Kato, Y., Takasaki, T., Kanagawa, S. (2012): Dengue virus type-3 infection in a traveler returning from Benin to Japan. *J. Travel Med.*, 19, 4, 255-257.
- 11) Omatsu, T., Moi, M.L., Takasaki, T., Nakamura, S., Katakai, Y., Tajima, S., Ito, M., Yoshida, T.,

- Saito, A., Akari, H., Kurane, I. (2012): Changes in hematological and serum biochemical parameters in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *J. Med. Primatol.*, 41, 5, 289-296.
- 12) Moi, M.L., Lim, C.K., Chua, K.B., Takasaki, T., Kurane, I. (2012): Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using Fc γ R-expressing cells. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 6(2), e1536.
- 13) Takasaki, T., Kotaki, A., Tajima, S., Omatsu, T., Harada, F., Lim, C.K., Moi, M.L., Ito, M., Ikeda, M., Kurane, I. (2012): Demographic features of imported dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Japan from 2006 to 2009. *Dengue Bull.*, 35, 217-222.
- 14) Kikuchi, T., Shimizu, S., Okame, M., Koibuchi, T., Moi, M.L., Kotaki, A., Takasaki, T. (2012): Dengue-importations into Japan from East Timor-3 cases-DENV-3. ProMed, promed archive no. 20120319.1074013,
- 15) Yoshida, T., Omatsu, T., Saito, A., Katakai, Y., Iwasaki, Y., Iijima, S., Kurosawa, T., Hamano, M., Nakamura, S., Takasaki, T., Yasutomi, Y., Kurane, I., Akari, H. (2012): CD16+ natural killer cells play a limited role against primary dengue virus infection in tamarins. *Arch. Virol.*, 157:363-368.
- 16) Kuwata, R., Hoshino, K., Isawa, H., Tsuda, Y., Tajima, S., Sasaki, T., Takasaki, T., Kobayashi, M., Sawabe, K. (2012): Establishment and characterization of a cell line from the mosquito *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae). *In Vitro Cell Dev Biol Anim.*, 48(6):369-376.
- 17) Wong, K.T., Ng, K.Y., Ong, K.C., Ng, W.F., Shankar, S.K., Mahadevan, A., Radotra, B., Su, I.J., Lau, G., Ling, A.E., Chan, K.P., Macorelles, P., Vallet, S., Cardoso, M.J., Desai, A., Ravi, V., Nagata, N., Shimizu, H., Takasaki, T. (2012): Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA. *Neuropathol. Applied Neurobiol.*, 38, 443-453.
- 18) Hirayama, T., Mizuno, Y., Takeshita, N., Kotaki, A., Tajima, S., Omatsu, T., Sano, K., Kurane, I., Takasaki, T. (2012): Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *J. Clin. Microbiol.*, 50(6):2047-2052
- 19) Moi, M.L., Omatsu, T., Tajima, S., Lim, C.K., Kotaki, A., Ikeda, M., Harada, F., Ito, M., Saijo, M., Kurane, I., Takasaki, T. (2013): Detection of dengue virus nonstructural protein 1 (NS1) by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travelers. *J. Travel Med.*, 20(3):185-193.
- 20) Kitaura, K., Fujii, Y., Matsutani, T., Shirai, K., Suzuki, S., Takasaki, T., Shimada, S., Kametani, Y., Shiina, T., Takabayashi, S., Katoh, H., Ogasawara, K., Kurane, I., Suzuki, R. (2012): A new method for quantitative analysis of the T cell receptor V region repertoires in healthy common marmosets by microplate hybridization assay. *J. Immunol. Methods*, 384(1-2):81-91
- 21) Yamaguchi, Y., Nukui, Y., Kotaki, A., Sawabe, K., Saijo, M., Watanabe, H., Kurane, I., Takasaki T., Tajima, S. (2013): Characterization of a serine-to-asparagine substitution at position 123 in the Japanese encephalitis virus E protein. *J. Gen. Virol.*, 94(1):90-96.
- 22) Shimoda, H., Inthong, N., Noguchi, K., Terada, Y., Nagao, Y., Shimojima, M., Takasaki, T., Rerkamnuaychoke, W., Maeda, K. (2013): Development and application of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay for serological survey of Japanese encephalitis

- virus infection in dogs. *J. Virol. Methods*, 187(1):85-89.
- 23) Sakamoto, N., Nakamura-Uchiyama, F., Kobayashi, K., Takasaki, T., Ogasawara, Y., Ando, S., Iwabuchi, S., Ohnishi, K. (2013): Severe murine typhus with shock and acute respiratory failure in a Japanese traveler after returning from Thailand. *J. Travel Med.*, 20(1):50-53.
- 24) Fujii, Y., Kitaura, K., Matsutani, T., Shirai, K., Suzuki, S., Takasaki, T., Kumagai, K., Kametani, Y., Shiina, T., Takabayashi, S., Katoh, H., Hamada, Y., Kurane, I., Suzuki, R. (2013): Immune-related gene expression profile in laboratory common marmosets assessed by accurate quantitative real-time PCR using selected reference genes. *PLoS One*, 8(2), e56296.
- 25) Kurane, I., Shibasaki, K., Kotaki, A., Hijioka, Y., Takasaki, T. (2013): The effect of precipitation on the transmission of Japanese encephalitis (JE) virus in nature: A complex effect on antibody-positive rate to JE virus in sentinel pigs. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10, 1831-1844.
- 26) Kajihara, M., Marzi, A., Nakayama, E., Noda, T., Kuroda, M., Manzoor, R., Matsuno, K., Feldmann, H., Yoshida, R., Kawaoka, Y., Takada, A. (2012): Inhibition of Marburg virus budding by nonneutralizing antibodies to the envelope glycoprotein. *J. Virol.*, 86(24), 13467-13474.
- 27) Nidom, C.A., Nakayama, E., Nidom, R.V., Alamudi, M.Y., Daulay, S., Dharmayanti, I.N., Dachlan, Y.P., Amin, M., Igarashi, M., Miyamoto, H., Yoshida, R., Takada, A. (2012): Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One*, 7(7), e40740.
- 28) Marzi, A., Yoshida, R., Miyamoto, H., Ishijima, M., Suzuki, Y., Higuchi, M., Matsuyama, Y., Igarashi, M., Nakayama, E., Kuroda, M., Saijo, M., Feldmann, F., Brining, D., Feldmann, H., Takada, A. (2012): Protective efficacy of neutralizing monoclonal antibodies in a nonhuman primate model of Ebola hemorrhagic fever. *PLoS One*, 7(4), e36192.
- 29) Nakamichi, K., Kishida, S., Tanaka, K., Suganuma, A., Sano, Y., Sano, H., Kanda, T., Maeda, N., Kira, J.I., Itoh, A., Kato, N., Tomimoto, H., Kurane, I., Lim, C.K., Mizusawa, H., Saijo, M. (2013): Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.*, 158, 639-650.
- 30) Kobayashi, Z., Akaza, M., Numasawa, Y., Ishihara, S., Tomimitsu, H., Nakamichi, K., Saijo, M., Morio, T., Sanjo, N., Shintani, S., Mizusawa, H. (2013): Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J. Neurol. Sci.*, 324, 190-194.
- 31) Nukuzuma, S., Kameoka, M., Sugiura, S., Nakamichi, K., Nukuzuma, C., Takegami, T. (2013): Suppressive effect of PARP-1 inhibitor on JC virus replication in vitro. *J. Med. Virol.*, 85, 132-137.
- 32) Nakamichi, K., Mizusawa, H., Yamada, M., Kishida, S., Miura, Y., Shimokawa, T., Takasaki, T., Lim, C.K., Kurane, I., Saijo, M. (2012): Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol.*, 12, 121.
- 33) Nukuzuma, S., Kameoka, M., Sugiura, S., Nakamichi, K., Nukuzuma, C., Miyoshi, I., Takegami, T. (2012): Exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines. *J. Med. Virol.*, 84, 555-561.
- 34) Kakiuchi, S., Nonoyama, S., Wakamatsu, H., Kogawa, K., Wang, L., Kinoshita-Yamaguchi, H., Takayama-Ito, M., Lim, C.K., Inoue, N., Mizuguchi,

- M., Igarashi, T., Saijo, M. (2013): Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant simplex virus 1 strain. *J. Clin. Microbiol.*, 51(1), 356-359.
- 35) Kobayashi, F., Yamada, S., Taguwa, S., Kataoka, C., Naito, S., Hama, Y., Tani, H., Matsuura, Y., Sugahara, K. (2012): Specific interaction of the envelope glycoproteins E1 and E2 with liver heparin sulfate involved in the tissue tropism infection by hepatitis C virus. *Glycoconjugate J.*, 29, 211-220.
- 36) Koyano, S., Inoue, N., Nagamori, T., Moriuchi, H., Azuma, H. (2013): Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch. Dis. Child. Fetal*, 98, F182.
- 37) Inoue, N., Matsushita, M., Fukui, Y., Yamada, S., Tsuda, M., Higashi, C., Kaneko, K., Hasegawa, H., Yamaguchi, T. (2012): Identification of an antiviral compound that targets the varicella-zoster virus major capsid protein (ORF40) and inhibits the normal capsid maturation. *J. Virol.*, 86, 12198-12207.
- 38) Fukushi, H., Yamaguchi, T., Yamada, S. (2012): Complete genome sequence of equine herpesvirus type 9 (EHV-9). *J. Virol.*, 86, 13822.
- 39) Tabata, T., Petitt, M., Fang-Hoover, J., Rivera, J., Nozawa, N., Shiboski, S., Inoue, N., Pereira, L. (2012): Cytomegalovirus impairs CTB-induced lymph-angiogenesis and vascular remodeling in an in vivo human placentation model. *Am. J. Pathol.*, 181, 1540-1559.
- 40) Sonoyama, A., Ebina, Y., Morioka, I., Tanimura, K., Morizane, M., Tairaku, S., Minematsu, T., Inoue, N., Yamada, H. (2012): Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. *J. Med. Virol.*, 84, 1928-1933.
- 41) Fujisawa, T., Kadosaka, T., Fujita, H., Ando, S., Takano, A., Ogasawara, Y., Kawabata, H., Seishima, M. (2012): *Rickettsia africae* Infection in a Japanese traveler with many tick bites. *Acta DermatoVenereol.*, 92(4), 443-444.
- 42) Gaowa, Ohashi, N., Aochi, M., Wuritu, D., Wu, D., Yoshikawa, Y., Kawamori, F., Honda, T., Fujita, H., Takada, N., Oikawa, Y., Kawabata, H., Ando, S., Kishimoto, T. (2013): *Rickettsia* in ticks, Japan, *Emerg. Infect. Dis.*, 19(2), 338-340.
- 43) Ohashi, N., Gaowa, Wuritu, D., Kawamori, F., Wu, D., Yoshikawa, Y., Chiya, S., Fukunaga, K., Funato, T., Shiojiri, M., Nakajima, H., Hamauzu, Y., Takano, A., Kawabata, H., Ando, S., Kishimoto, T. (2013): Human granulocytic anaplasmosis, Japan, *Emerg. Infect. Dis.*, 19(2), 289-292.
- 44) Yamauchi, T., Satô, M., Ito, T., Fujita, H., Takada, N., Kawabata, H., Ando, S., Sakata, A., Takano, A. (2013): Survey of tick fauna and tick-borne pathogenic bacteria on Rishiri Island, off north Hokkaido, Japan, *Int. J. Acarol.*, 39(1), 2-3.
- 45) Murase, Y., Konnai, S., Githaka, N., Hidano, A., Taler, K., Ito, T., Takano, A., Ando, S., Kawabata, H., Tsubota, T., Murata, S., Ohashi, K. (2013): Prevalence of Lyme borrelia in *Ixodes persulcatus* ticks from an area with a confirmed case of Lyme disease. *J. Vet. Med. Sci.*, 75(2), 215-218.
- 46) Ogawa, M., Uchiyama, T., Satoh, M., and Ando, S. (2013): Decontamination of mycoplasma-contaminated *Orientia tsutsugamushi* strains by repeated passages through cell cultures with antibiotics. *BMC Microbiol.*, 13, 32.
- 47) Motoi, Y., Asano, M., Inokuma, H., Ando, S., Kawabata, H., Takano, A., Suzuki, M. (2013): Detection of *Rickettsia tamurae* DNA in ticks and wild boar (*Sus scrofa leucomystax*) skins in Shimane Prefecture, Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 75(3), 263-267.
- 48) Sashida, H., Sasaoka, F., Suzuki, J., Fujihara, M., Nagai, K., Fujita, H., Kadosaka, T., Ando, S.,

Harasawa, R. (2013): Two clusters among *Mycoplasma haemomuris* strains, defined by the 16S-23S rRNA intergenic transcribed spacer sequences. J. Vet. Med. Sci., 75(5), 643-648.

著書

- 1) Yamada, S., Taniguchi, R., Kosugi, I., Inoue, N.: Cytomegalovirus, pp.273-312. In: (Eds) Singh SK & Ruzek D. "Neuroviral Infection" Taylor & Francis CRC Press, 2013.
2. 和文発表
 - 1) 西條政幸. エボラウイルス感染症. 化学療法の領域 29S-1:169-175, 2013
 - 2) 西條政幸. バイオテロによる災害. 内科 110(6):1063-1067, 2013
 - 3) Moi Meng Ling, 西條政幸. 抗アルボウイルス薬. 臨床と微生物 40(1):69-73, 2013
 - 4) 谷英樹, 富士秀悦, 吉河智城, 西條政幸, 森川茂. アレナウイルス感染症. ウイルス 62:229-238, 2012
 - 5) Moi ML, 高崎智彦. 感染症迅速診断キットの有用性と限界: デング熱. 小児科 53(4):457-465, 2012
 - 6) 高崎智彦, 倉根一郎. RNA ウイルスによる感染症; フラビウイルス感染症-デング熱/黄熱/日本脳炎/ウエストナイルウイルス. カラー版内科学 p1858-1861 (西村書店) 2012 年
 - 7) 中山絵里, 高崎智彦. 新興・再興感染症 up to date; チクングニアウイルス感染症. 化学療法の領域 29S-1:1063-1070, 2013
 - 8) 高崎智彦. 警戒しないといけない輸入感染症の話題 「デング熱, チクングニア熱」. 公衆衛生 77(1):72-74, 2013
 - 9) 白鳥 (田島) 茂, 高崎智彦. ワクチンの品質管理ー日本脳炎ワクチンの品質管理. 臨床とウイルス 40(5): 297-305, 2012
 - 10) 高崎智彦「感染症ワクチン: 最近の話題」日本脳炎. BioClinica 365:332-336, 2013
 - 11) 高崎智彦. 日本脳炎の感染・発症と妊婦・胎児への影響. 日本医事新報 4633:55, 2013
 - 12) 井上直樹, 谷口留美, 古谷野伸. サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルス, ヒトヘルペスウイルス-6, -7, -8. 特集: 抗ウイルス療法の現状と今後の展望 臨床と微生物 40:36-42, 2013.
 - 13) 三木田馨, 藤倉雄二, 前田卓哉, 三沢和央, 原伸子, 原悠, 叶宗一郎, 曾根原亘, 岸田修二, 西條政幸, 中道一生, 川名明彦. JC ウイルスに対するメフロキン塩酸塩の臨床効果を示唆する 1 例. HIV 感染症と AIDS の治療 3:38-41, 2012
 - 14) 安藤秀二, ペストコントロール技術セミナー「怖いダニ類媒介性感染症~地域毎の情報を発信することが大事」, ペストコントロール 160:27-31, 2012
 - 15) 安藤秀二, 佐多徹太郎, 重松美加, 杉山和良, 中嶋建介. 感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2011-2012 (WHO 出版物翻訳), 2012 年 9 月
 - 16) 島崎綾子, 濱口陽, 原口康平, 里龍晴, 白川俊彦, 中富明子, 中嶋有美子, 森内浩幸, 安藤秀二, 安藤匡子. 新生児の日本紅斑熱症の一例~長崎県. 病原微生物検出情報 33:20-21, 2012 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/jsf-m/jsf-iasrs/2746-pr3931.html>)
 - 17) 安藤秀二. 発疹熱・発疹チフス・日本紅斑熱, 今日の治療と看護. 改定第 3 版, 総編集: 永井良三, 大田健, 南江堂 (東京) pp935-937, 2013
 - 18) 安藤秀二, 藤田博己. 国内における紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体との多様な関係. 日本衛生動物学会誌 64(1):5-7, 2013
 - 19) 成田雅, 鶴沼菜穂子, 伊藤文人, 佐藤憲行, 星野智祥, 井上実, 山本正悟, 安藤秀二, 藤田博己. 11 月熱 福島県中南部におけるタテツツガムシ媒介性つつが虫病. 日本内科学会誌 101:164-167, 2012
 - 20) 大竹映香, 稲富徹, 馬場俊一, 川端寛樹, 高野愛, 小笠原由美子, 安藤秀二, 照井正. 臨床像からライム病が強く疑われた 1 例. 臨床皮膚科 66(4):362-366, 2012
 - 21) 田原研司, 川端寛樹, 安藤秀二, 新井智, 板垣朝夫, 渡邊治雄, 島根県におけるつつが虫の疫学的検討. 日本獣医師会獣医学術学会誌 65:535-541, 2012
 - 22) 藤田博己, 矢野泰弘, 高田伸弘, 安藤秀二, 川端寛樹, 藤田信子. 2012 年までに確認できた福島県のマダニ類とマダニ媒介リケッチア. 日本衛生動物学会

誌 64(1):37-41, 2013

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Kakiuchi, S., Wakamatsu, H., Kogawa, K., Nonoyama, S., Inoue, N., Wang, L., Mizuguchi, M., Saijo, M.: Neonatal herpes caused by an acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. The 25th International Conference on Antiviral Research, Sapporo, Japan, April 2012
- 2) Saijo, M.: How to promote a local journal to an international journal as central infectious diseases journal in Asia. International Scientific Journal Conference: Current status and Future of KCDC Journals, Osong, Korea, May 2011
- 3) Ujiie, M., Moi, M.L., Kato, Y., Kanagawa, S., Ohmagari, N., Takeshita, N., Takasaki, T.: Ocular complications associated with imported dengue fever. 9th Asia Pacific Travel Health Conference in conjunction with the 5th Regional Meeting of the International Society of Travel Medicine, Singapore, May 2012
- 4) Moi, M.L., Omatsu, T., Tajima, S., Lim, C.K., Saijo, M., Kurane, I., Takasaki, T.: Application of the dengue non-structural protein 1 (NS1) ELISA for the detection of dengue virus infection in travelers. 9th Asia Pacific Travel Health Conference in conjunction with the 5th Regional Meeting of the International Society of Travel Medicine, Singapore, May 2012
- 5) Saijo, M.: Crimean-Congo hemorrhagic fever in three locations: Xinjiang-China, Turkey, and Nigeria. Mini-symposium on Emerging and Re-emerging Viral Diseases in Asia, 46th Joint Working Conference on Viral Diseases, The Japan-US Cooperative Medical Science Program, Beppu, Ohita, Japan, June 2012
- 6) Saijo, M., Kakiuchi, S.: Drug-resistant herpes simplex virus type 1 infections in children. The 9th Japan-China International Conference of Virology, Sapporo, Japan, June 2012
- 7) Lim, C.K., Moi, M.L., Kotaki, A., Saijo, M., Kurane, I., Takasaki, T.: Molecular diagnosis and analysis of imported chikungunya virus strains, Japan, 2006-2011. The 9th Japan-China International Conference of Virology, Sapporo, Japan, June 2012
- 8) Ando, S., Ogasawara Y.: Traveler's rickettsioses and domestic rickettsioses in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 2012
- 9) Takajo, I., Matsuda, M., Kariya, Y., Sakaguchi, S., Kawaguchi, T., Miyauchi, S., Umekita, K., Ueno, S., Kusumoto, N., Nagatomo, Y., Ogasawara, Y., Ando, S., Okayama, A.: Novel spotted fever group rickettsiosis? In a Japanese traveler returned from India. 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 2012
- 10) Yoshikawa, T., Fukushi, S., Peters, C.J., Tseng, C.T.: IPS - 1 - dependent innate immune response is indispensable for limiting the SARS - CoV propagation in airway epithelial cell. 9th Japan - China International Conference of Virology. Sapporo, Japan. July 2012
- 11) Tani, H., Iha, K., Fukushi, S., Taniguchi, S., Yoshikawa, T., Saijo, M., Morikawa, S.: Characterization of pseudotype VSV possessing New and Old World arenavirus envelope proteins. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, September 2012
- 12) Yamamoto, K., Iha, K., Bruce, C., Dowall, S.D., Taniguchi, S., Fukushi, S., Tani, H., Yoshikawa, T., Ishii, Y., Kyuwa, S., Hewson, R., Saijo, M., Morikawa, S.: Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of viral hemorrhagic fevers caused by arenaviruses. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, Brazil,

- September 2012
- 13) Tani, H., Iha, K., Fukushi, S., Taniguchi, S., Yoshikawa, T., Saijo, M., Morikawa, S.: Analysis of cell entry of New and Old World arenaviruses using pseudotyped viruses bearing their envelope proteins. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Rio de Janeiro, Brazil, September 2012
- 14) Lim, C.K., Kotaki, A., Kurane, I., Takasaki, T., Saijo, M.: A rapid non-nested reverse transcriptase-PCR assay for vertebrate flavivirus subgroups using a novel universal single primer pair based on a conserved region of NS5 gene sequences. ICTMM 2012 - XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, Brazil, September 2012
- 15) Yamada, S., Fukuchi, S., Hashimoto, K., Katano, H., Sato, Y., Fukui, Y., Inoue, N.: Effect of cytomegalovirus infection on placenta in a guinea pig model. International Federation of Placenta Association Meeting 2012, Hiroshima, Japan, September 2012
- 16) Takasaki, T.: Development of an animal model for evaluation of vaccine and therapeutics against dengue virus infection. 9th Japan-Taiwan Symposium, Taipei, Taiwan, September 2012
- 17) Yamada, S.: Congenital CMV infection. International Federation of Placenta Association Meeting 2012, Hiroshima, Japan, September 2012
- 18) Takasaki, T.: Dengue vaccine development in the world: overview and status update. Scientific Meeting on Infectious Diseases, Advance Update on Pathogenesis of Viral Infection: Hepatitis, Dengue, Coxsackie, Epstein Barr, and HIV. FMUI, Jakarta, October 2012
- 19) Azami, N.A.M., Moi, M.L., Takasaki, T., Salleh, S.A., Neoh, H.M., Othman, Z., Shah, S.A., Kurane, I., Jamal, R.: Serological evidence of the co-circulation of multiple dengue virus serotypes in Kuala Lumpur, Malaysia. 13th Asia-Pacific Congress on Clinical Microbiology and Infection, Beijing, China, October 2012
- 20) Hashimoto, K., Yamada, S., Fukuchi, S., Katano, H., Sato, Y., Kato, M., Moriishi, K., Inoue, N.: Immunization of pregnant guinea pigs with glycoprotein B (gB). 4th Congenital CMV Conference & 14th International CMV/beta-herpesvirus Workshop, San Francisco, October 2012
- 21) Yamada, S., Fukuchi, S., Hashimoto, K., Katano, H., Sato, Y., Inoue, N.: Establishment of an ex vivo culturing method for guinea pig placental tissues and analysis of virus spread in the tissues. 4th Congenital CMV Conference & 14th International CMV/beta-herpesvirus Workshop, San Francisco, October 2012
- 22) Koyano, S., Inoue, N., Moriuchi, H., Nagamori, T.: Timing of specimen collection is critical for saliva-based screening programs for congenital cytomegalovirus infection. 4th Congenital CMV Conference & 14th International CMV/beta-herpesvirus Workshop, San Francisco, October 2012
- 23) Tabata, T., Pettitt, M., Fang-Hoover, J., Rivera, J., Nozawa, N., Shiboski, S., Inoue, N., Pereira L.: Congenital cytomegalovirus infection identified in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. 4th Congenital CMV Conference & 14th International CMV/beta-herpesvirus Workshop, San Francisco, October 2012
- 24) Shigematsu, M., Fujimoto, S., Ando, S.: Total approach of the training for graduate and undergraduate students in medical related area in Japan. 55th Annual Biological Safety Conference, Orkando, Florida, USA, October 2012
- 25) Saijo, M.: Preparedness for the sporadic outbreaks of emerging dangerous pathogens-associated infectious diseases in NIID, Japan. Japan-China-Korea Infectious Disease

- Conference (NIID), Tokyo, Japan, November 2012
- 26) Moi, M.L., Lim, C.K., Saijo, M., Takasaki, T., Kurane, I.: Re-assessment of dengue neutralizing antibody and viremia titers in dengue patients using Fc γ R-expressing cells. The 61st Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Atlanta, USA, November 2012
- 27) Ujiie, M., Moi, M.L., Kato, Y., Kotaki, A., Takeshita, N., Kanagawa, S., Takasaki, T., Ohmagari, N.: Dengue fever outbreak among Japanese construction workers returning from India. The 61st Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Atlanta, USA, November 2012
- 28) Takasaki, T.: Inactivated Japanese encephalitis vaccine and vaccination in Japan. Workshop on Current Epidemiology and Vaccine Quality Control of Japanese Encephalitis Virus in East Asia Area, Taipei, Taiwan, December 2012
- 29) Takasaki, T.: The story on Vero cells established in Japan by Professor Yasumura. Workshop on Current Epidemiology and Vaccine Quality Control of Japanese Encephalitis Virus in East Asia Area, Taipei, Taiwan, December 2012
- 30) Saijo, M.: Preparedness for possible outbreak of high dangerous pathogen-associated infectious diseases in NIID, Japan. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2013, Tokyo, Japan, January 2013
- 31) Saijo, M., Taniguchi, S., Morikawa, S.: Review of Reston virus studies in NIID. 6th Japan-USA Medical Biodefence Symposium, Nagasaki, Japan, February 2013
2. 国内学会
- 1) 伊藤（高山）睦代，中道一生，山口（木下）一美，王麗欣，林昌宏，西條政幸. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における不活化試験法についての検討. 第11回狂犬病研究会，東京，2012年4月
- 2) 垣内五月，若松太，子川和宏，野々山恵章，水口雅，五十嵐隆，西條政幸. ウイルス学的に証明された新生児アシクロビル耐性1型単純ヘルペス脳炎. 第115回日本小児科学会学術集会，福岡県，2012年4月
- 3) Moi, M.L., Lim, C.K., Saijo, M., Kurane, I., Takasaki, T. デング熱診断サーベイランスのためのNS1抗原検出診断キット. 第86回日本感染症学会，長崎市，2012年4月
- 4) 安藤秀二，山内悠子，竹下望，藤澤智美，清島真理子，堀田剛，清水恒広，高城一郎，岡山昭彦，阪本直也，中村ふくみ，大西健児. 実験室診断で経験した多様なリケッチア症. 第86回日本感染症学会，長崎市，2012年4月
- 5) 高城一郎，金子裕美，坂口翔太，川口剛，宮内俊一，梅北邦彦，上野史朗，楠本規生，長友安弘，安藤秀二，岡山昭彦. インドからの輸入感染症と考えられた新規リケッチア症の一例. 第86回日本感染症学会，長崎市，2012年4月
- 6) 中島隆弘，清水恒広，堀田剛，安藤秀二. 南アフリカ滞在中に感染し来日後に発症した地中海紅斑熱のブラジル人症例. 第86回日本感染症学会，長崎市，2012年4月
- 7) 山口幸恵，小滝徹，新井智，沢辺京子，倉根一郎，西條政幸，高崎智彦，田島茂. 非構造蛋白質 NS4Aに着目した日本脳炎ウイルスの分子疫学的解析. 第47回日本脳炎ウイルス生態学研究会，熊本市，2012年5月
- 8) 井上直樹. シンポジウム「抗ウイルス薬」抗ヘルペス薬:先天性 CMV 感染児の治療及び新規薬剤開発状況を中心として. 第53回日本臨床ウイルス学会シンポジウム，大阪市，2012年5月
- 9) 高崎智彦. デング熱など昆虫媒介ウイルス感染症. 第111回日本皮膚科学会総会，京都市，2012年6月
- 10) 高崎智彦. チクングニアウイルスの生態と病原性. 第53回日本臨床ウイルス学会，豊中市，2012年6月
- 11) 谷口留美，古谷野伸，錫谷達夫，五石圭司，伊藤裕司，森岡一朗，岡明，中村浩幸，山田秀人，五十嵐隆，井上直樹，Toll様受容体(TLR)遺伝子の一塩基多型と先天性CMV感染・感染症発症の相関: 第27

- 回ヘルペスウイルス研究会, 愛知, 2012年6月
- 12) 橋本楓, 山田壮一, 福地早希, 片野晴隆, 佐藤由子, 加藤みなみ, 森石恒司, 井上直樹. モルモット妊娠動物モデルを用いたサイトメガロウイルスワクチン開発の基礎検討. 第27回ヘルペスウイルス研究会, 愛知, 2012年6月
- 13) 山田壮一, 福地早希, 金井亨輔, 片野晴隆, 佐藤由子, 井上直樹. モルモット胎盤組織培養系の樹立とウイルス局在解析. 第27回ヘルペスウイルス研究会, 愛知, 2012年6月
- 14) 小川基彦, 深澤征義, 内山恒夫. つつが虫病リケッチア感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究. 第54回脂質生化学会, 福岡市, 2012年6月
- 15) 安藤秀二, 小笠原由美子. 輸入リケッチア症~2011年の症例を中心に(過去の症例もリストアップ). 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 16) 石畝史, 中村雅子, 山田克則, 吉川昌範, 高橋伸行, 南部浩孝, 藤田博己, 安藤秀二, 高田伸弘. 福井県奥越地区におけるマダニ分布調査—1991年と2011年の比較. 第30回北陸病害動物研究会, 坂井市(福井県), 2012年6月
- 17) 岡野祥, 平良勝也, 山本正悟, 北野智一, 藤田博己, 高田伸弘, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二. 宮古島のつつが虫病患者発生概要と住民の血清疫学調査. 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 18) 岡野祥, 平良勝也, 藤田博己, 高田伸弘, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二. 沖縄本島における日本紅斑熱の発生状況, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 19) 山本正悟, 北野智一, 平良勝也, 岡野祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘, 高橋守, 安藤秀二, 高野愛, 川端寛樹, 御供田睦代, 本田俊郎, 林哲也. 宮古島の鼠から回収したデリーツツガムシからの *Orientia tsutsugamushi* 検出状況. 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 20) 馬場俊一, 高野愛, 川端寛樹, 小笠原由美子, 安藤秀二. スウェーデンで感染した, 輸入ライム病の母, 娘例. 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 21) 藤澤智美, 藤田博己, 角坂照貴, 安藤秀二, 高野愛, 小笠原由美子, 川端寛樹, 清島真理子. Rickettsia africae による旅行者感染の一例, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 22) 高城一郎, 金子裕美, 坂口翔太, 川口剛, 宮内俊一, 梅北邦彦, 上野史朗, 楠本規生, 長友安弘, 岡山昭彦, 藤田博己, 小笠原由美子, 安藤秀二. インド旅行者のリケッチア症, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 23) 矢野泰弘, 山本正悟, 藤田博己, 安藤秀二. ヤマアラシチマダニ若虫の体内における紅斑熱リケッチアの存在様式. 第20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 24) 安藤秀二, 小笠原由美子, 伊東拓也, 藤田博己. *Haemaphysalis megaspinosa* の分布と保有リケッチア. 20回ダニと疾患のインターフェース, 阿南市(徳島県), 2012年7月
- 25) 高崎智彦. デング, チクングニア, WNV 等昆虫媒介性ウイルス感染症の現状と今後について. H24 年度日本赤十字社 感染症定期報告情報検討会, 東京, 2012年8月
- 26) 酒井宏治, 關文緒, 網康至, 福士秀悦, 西條政幸, 森川茂, 山口良二, 駒瀬勝啓, 竹田誠. カニクイザルで致死的感染症を起こしたシステンパーウイルスのサル SLAM ならひに Nectin4 の効率的な利用. 第154回日本獣医学会学術集会, 盛岡市, 2012年9月
- 27) 大屋賢司, 黒田誠, 関塚剛史, 奥田秀子, 安藤秀二, 福士秀人. 動物クラミジアを検出する LAMP 法の開発. 第30回日本クラミジア研究会, 東京, 2012年9月
- 28) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二. *Chlamydia trachomatis* の MLST 解析に関する検討. 第30回日本クラミジア研究会, 東京, 平成24年9月
- 29) 大屋賢司, 黒田誠, 関塚剛史, 奥田秀子, 安藤秀二, 福士秀人. 動物クラミジアを検出する LAMP 法の開発. 第154回日本獣医学会, 盛岡市, 2012年9月
- 30) 原崎多代, 大屋賢司, 関塚剛史, 奥田秀子, 安藤秀二, 黒田誠, 福士秀人. クラミジア肺炎およびオウム病を鑑別するマルチプレックス PCR 法の開発. 第154

- 回日本獣医学会, 盛岡市, 2012年9月
- 31) 矢野泰弘, 高田伸弘, 藤田博己, 御供田睦代, 安藤秀二. ヤマアラシチマダニ若虫体内における紅斑熱リケッチアの存在様式. 第21回日本ダニ学会, 松江市, 2012年9月
- 32) 西條政幸. 神経ウイルス感染症の遺伝子診断とその応用. 第17回日本神経感染症学会総会・学術集会, 京都市, 2012年10月
- 33) 中道一生, 井上直樹, 倉根一郎, 林昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現プロファイルの解析. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都市, 2012年10月
- 34) 田中淳, 小杉雅史, 薬師寺祐介, 雪竹基弘, 中道一生, 西條政幸, 原英夫. HAART療法及びmefloquine投与が有効であった後天性免疫不全症候群(AIDS)患者における進行性多巣性白質脳症(HIV-PML)の一例. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都市, 2012年10月
- 35) 田中こずえ, 中道一生, 大橋一輝, 津田浩昌, 西條政幸, 岸田修二. 造血幹細胞移植後に発症した進行性多巣性白質脳症2症例に対するメフロキンの使用経験. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都市, 2012年10月
- 36) 高崎智彦. デング熱, チクングニア熱など昆虫媒介性ウイルス感染症の現状と今後. 平成24年度新興再興感染症講演会, 名古屋市, 2012年10月
- 37) 岸田直樹, 安藤秀二, 久保光司. 北海道で初めての診断となった国内5例目となるAfrican Tick Bite Feverの一例. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京, 2012年10月
- 38) 矢野泰弘, 高田伸弘, 藤田博己, 御供田睦代, 安藤秀二. ヤマアラシチマダニ若虫体内における紅斑熱リケッチアの存在様式. 第67回日本衛生動物学会西日本支部大会, 伊勢市(三重県), 2012年10月
- 39) 石畝史, 山田克則, 吉川昌範, 高橋伸行, 南部浩孝, 藤田博己, 安藤秀二, 高田伸弘, 福井県奥越地区におけるマダニ分布調査—1991年と2011年の比較, 第67回日本衛生動物学会西日本支部大会, 伊勢市(三重県), 2012年10月
- 40) 藤田博己, 高田伸弘, 矢野泰弘, 角坂照貴, 及川陽三郎, 川端寛樹, 安藤秀二. 淡路島のマダニ相とマダニ保有リケッチアの1989年から2011年までの調査成績. 第67回日本衛生動物学会西日本支部大会, 伊勢市(三重県), 2012年10月
- 41) Moi, M.L., Lim, C.K., Saijo, M., Takasaki, T., Kurane, I.: Dengue vaccine development: re-assessment of dengue neutralizing antibody and viremia titers using Fc γ R-expressing cells. The 34th Naito Conference: Infection, Immunity and Their Control for Health, Sapporo, October 2012
- 42) 今内覚, 川端寛樹, 伊東拓也, 高野愛, 安藤秀二, 村田史郎, 大橋和彦. シュルツェマダニにおける病原体伝播関連因子の同定. 第58回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会, 旭川市, 2012年10月
- 43) 伊東拓也, 高田伸弘, 藤田博己, 川端寛樹, 中本敦, 赤松達矢, 安藤秀二. イスカチマダニ採取を主目的とした北海道東部から北部にかけてのマダニ類調査. 第58回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会, 旭川市, 2012年10月
- 44) 吉河智城, 飯塚愛恵, 谷英樹, 福士秀悦, 倉根一郎, 西條政幸, 森川茂: 細胞培養痘そうワクチンの製造株であるワクチニアウイルスLC16m8の親株LC16m0の遺伝子安定性. 第16回日本ワクチン学会学術集会, 横浜市, 2012年11月
- 45) 新村靖彦, 上村千草, 丸野真一, 森川茂, 西條政幸, Jeffrey Kennedy, Kevin Karem, Inger Damon, 横手公幸. 米国臨床試験における弱毒痘そうワクチンLC16m8による液性免疫及び細胞性免疫の評価. 第16回日本ワクチン学会総会, 横浜市, 2012年11月
- 46) 金井亨輔, 谷口留美, 湯華民, 森康子, 井上直樹. 水痘帯状疱疹ウイルス特異的細胞性免疫を誘導する抗原の探索. 第16回日本ワクチン学会学術集会, 横浜市, 2012年11月
- 47) 田島茂, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. デングウイルスおよび日本脳炎ウイルス感染細胞における細胞側遺伝子発現動態の網羅的解析. 第19回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, 大阪市, 2012年11月

- 月
- 48) 高崎智彦. マーモセットを用いたチクングニアウイルス, デングウイルス感染病態解析. シンポジウム 2 熱帯感染症. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 49) 田島茂, 山口幸恵, 小滝徹, 新井智, 沢辺京子, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 日本脳炎ウイルス NS4A 分子疫学的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 50) 白井顕治, 北浦一孝, 早坂大輔, 高崎智彦, 鈴木隆二, 倉根一郎. 日本脳炎ウイルス感染マウスにかかわる脳内浸潤 T 細胞の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 51) 下田宙, 木村菜穂, 野口慧多, 寺田豊, 長尾裕美子, 高橋慧, 高崎智彦, 近藤高志, 下島昌幸, 前田健. 日本脳炎ウイルス遺伝子 1 型に対する単クローナル抗体の性状解析とその応用. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 52) Moi, M. L., Omatsu, T., Nakamura, S., Takasaki, T., Ami, Y., Katakai, Y., Suzaki, Y., Akari, H., Kurane, I.: Role of antibodies in dengue infection and protective immunity during secondary infection of marmosets. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 53) 小滝徹, モイメンリン, 田島茂, 高崎智彦. ウイルス RNA 安定保存キットの評価, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 54) 林昌宏, 網康至, 藤井克樹, 北浦一孝, モイメンリン, 白井顕治, 小滝徹, 須崎百合子, 森川茂, 西條政幸, 鈴木隆二, 倉根一郎, 高崎智彦. マーモセットを用いたチクングンニヤウイルスの霊長類モデルの検討, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 55) 野依修, 松野啓太, 梶原将大, 中山絵里, 五十嵐学, 磯田典和, 吉田玲子, 高田礼人. フィロウイルス糖蛋白質による宿主細胞表面分子の立体的遮蔽現象の解析, 第 60 回ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 56) 吉田玲子, Marzi Andrea, 宮本洋子, 石島麻理, 鈴木定彦, 五十嵐学, 中山絵里, 黒田誠, Feldmann Heinz, 高田礼人. アカゲザルモデルを用いたエボラ出血熱に対する中和モノクローナル抗体の防御効果, 第 60 回ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 57) 梶原将大, Marzi Andrea, 中山絵里, 野田岳志, 黒田誠, Manzoor Rashid, Feldmann Heinz, 吉田玲子, 河岡義裕, 高田礼人. 抗体によるマールブルグウイルスの出芽阻害. 第 60 回ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 58) 大場靖子, 石井秋宏, トーマス由佳, 小川寛人, 中村一郎, 木村亨史, 森川茂, 西條政幸, 澤洋文. ザンビアの野生動物におけるオルソボックスウイルス感染症の疫学調査. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 59) 谷英樹, 伊波興一朗, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸, 森川茂: シュードタイプ VSV を用いたルジョウイルスの細胞侵入機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 60) 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 横田恭子, 西條政幸, 森川茂, 長谷川秀樹. SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応発生機序について. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 61) 谷口怜, 佐山勇輔, 永田典代, 飯塚愛恵, 谷英樹, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸, 久和茂, 森川茂: レストンエボラウイルス自然感染カニクイザルにおける免疫応答の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 62) 福士秀悦, 新倉綾, 谷英樹, 吉河智城, 伊波興一朗, 谷口怜, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂: 日本のマダニ類における新種のプロニヤウイルス (SFTSV) 保有調査と SFTSV 血清学的診断法の開発. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 63) 酒井宏治, 關文緒, 網康至, 田原舞乃, 中津祐一郎, 大槻紀之, 福原秀雄, 福士秀悦, 吉河智城, 西條政幸, 森川茂, 前仲勝実, 山口良二, 駒瀬勝啓, 竹田 誠. カニクイザルで致死的感染症を起こしたジステンパーウイルスのサルレセプターの効率的な利用: ジステンパーウイルスはヒトへの脅威となり得るのか? 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012

- 年 11 月
- 64) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 林昌宏, 山口 (木下) 一美, 垣内五月, 王麗欣, 倉根一郎, 西條政幸. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における 3Rs の導入. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 65) 垣内五月, 木下一美, 伊藤睦代, 西村秀一, 林昌宏, 西條政幸. 造血幹細胞移植病棟にみられたパラインフルエンザウイルス 3 型感染症流行の分子疫学的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪府, 2012 年 11 月
- 66) 山口 (木下) 一美, 中道一生, 伊藤睦代, 垣内五月, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. LAMP 法を用いた PML 患者の脳脊髄液中の JC ウイルスの検出および定量試験. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 67) 林昌宏, 網康至, 藤井克樹, 北浦一孝, モイメンリン, 白井顕治, 小滝徹, 須崎百合子, 森川茂, 西條政幸, 鈴木隆二, 倉根一郎, 高崎智彦. マーモセットを用いたチクングニアウイルスの霊長類モデルの検討, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 68) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症患者の脳脊髄液中に検出された JC ポリオーマウイルスの経時的なゲノム変異パターンの解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 69) 奴久妻聡一, 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 竹上勉: HIV-1 Tat による神経芽細胞腫での JC ウイルス増殖促進. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 70) 橋本楓, 山田壮一, 片野晴隆, 福地早希, 佐藤由子, 森石恆司, 井上直樹. モルモット妊娠動物モデルを用いたサイトメガロウイルス糖蛋白 B サブユニットワクチンの効果機序の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 71) 福地早希, 山田壮一, 橋本楓, 片野晴隆, 佐藤由子, 森石恆司, 井上直樹. モルモットサイトメガロウイルス (GPCMV) を用いた先天性感染病態の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 72) 山田壮一, 福地早希, 金井亨輔, 片野晴隆, 佐藤由子, 井上直樹. モルモット胎盤組織培養系の樹立とウイルス局在解析, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 73) 中村浩幸, 廖華南, 南佳ほり, 阿久津英憲, 梅沢明弘, 井上直樹, 藤原成悦. ヒト人工多能性幹細胞を用いた神経幹細胞への実験的 HCMV 感染系の確立. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪市, 2012 年 11 月
- 74) 金井亨輔, 谷口留美, 湯華民, 森康子, 井上直樹. 水痘帯状疱疹ウイルス特異的細胞性免疫を誘導する抗原の探索. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012 年 11 月
- 75) 高崎智彦. 教育講演—我が国の日本脳炎の現状—特に小児において—. 第 44 回小児感染症学会総会・学術集会, 北九州市, 2012 年 11 月
- 76) 安藤秀二. リケッチア感染症について—つつが虫病, 日本紅斑熱を中心に, 輸入症例 (海外のトピックス) を含めて. 平成 24 年度動物由来感染症技術研修会, 東京, 2012 年 11 月
- 77) 安藤秀二: WHO Biosafety train the trainer の概要. 第 12 回日本バイオセーフティ学会, 東京, 2012 年 11 月
- 78) 安藤秀二. マダニと感染症の話. ペストコントロール協会講習会講演, 東京, 2012 年 11 月
- 79) 小川基彦, 深澤征義, 内山恒夫. つつが虫病リケッチア感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究—第 2 報—. 第 19 回リケッチア研究会合同発表会, 大津市 (滋賀県), 2012 年 12 月
- 80) 矢野浩司, 御供田睦代, 岸本壽男, 安藤秀二. 九州地域におけるリケッチア症診断のラボネットワーク構築の試み. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同発表会, 大津市 (滋賀県), 2012 年 12 月
- 81) 北野智一, 平良勝也, 岡野祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘, 高橋守, 安藤秀二, 高野愛, 川端寛樹, 御供田睦代, 本田俊郎, 林哲也, 山本正悟: 宮古列島における *Orientia tsutsugamushi* の解析状況と今後の研究方針について. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同発表会, 大

- 津市（滋賀県），2012年12月
- 82) 山本徳栄，近真理奈，増田純一郎，大山龍也，大山通夫，藤田博己，岸本寿男，安藤秀二．埼玉県のハクビシンにおけるリケッチア類の保有状況調査．第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同発表会，大津市（滋賀県），2012年12月
- 83) 西條政幸．東アジアに忍び寄る新興感染症 -クリミア・コンゴ出血熱-．長崎大学熱帯医学研究所市民公開特別講座，長崎市，2013年1月
- 84) 西條政幸．重症熱性血小板減少症候群．平成24年度稀少感染症診断技術研修会，東京（国立感染症研究所），2013年2月
- 85) 安藤秀二．リケッチア感染症について，平成24年度鳥取県動物由来感染症対策連絡会議，米子市（鳥取県）2013年2月
- 86) 角田梨沙，藤尾由美，大方詩子，齋藤昌孝，谷川瑛子，井上直樹，高橋慎一．大医学．メトトレキサート内服中の関節リウマチ患者に生じた両下肢に瘍形成を伴う重症汎発性帯状疱疹．第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会，東京，2013年2月
- 87) 西條政幸．インフルエンザウイルス感染症を例に，ヒト由来ウイルス感染症と動物由来感染症のリスクとその管理を考える．春期討論会（化学生物総合管理学会），東京2013年3月
- 88) 西條政幸．重症熱性血小板減少症候群．SFTS講習会（山口県・山口医師会共催），山口市，2013年3月
- 89) 西條政幸．緊急セミナー：重症熱性血小板減少症候群．第28回日本環境感染症学会総会，横浜市，2013年3月
- 90) 安藤秀二．マダニと感染症の話．東京都平成24年度区市町村ねずみ・衛生害虫担当職員及び都保健所環境衛生担当職員講習会，東京，2013年3月