

## 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。第四室長井上直樹が平成 25 年 11 月 15 日付で退職し、岐阜薬科大学薬学科感染制御学研究室教授に就任した。

研究業務としては、出血熱ウイルス、新興ウイルス感染症、ポックスウイルス、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、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスのエンベロープ蛋白質を外殻したシュードタイプウイルスの作製と細胞への侵入機構の解析と中和抗体測定システム開発、重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS）に対する抗ウイルス薬の探索、SFTS の診断システム開発、臨床疫学的特徴の解明等の研究がなされた。また、SFTS ウイルス(SFTSV)の細胞への侵入機構の解明等の基礎研究もなされた。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、アレナウイルス、特にザンビア共和国で出血熱の原因として分離されたルジョウイルスの細胞への侵入機構の解明に関する研究がなされた。ラッサ熱に対するワクチン開発を目的として、ラッサ熱の原因ウイルスであるラッサウイルスと同様に旧世界アレナウイルスに分類されるリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)をモデルに、高度弱毒化痘瘡ワクチン(LC16m8)をベクターとしたワクチンを開発した。

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 $\gamma$ R 発現細胞を用いて、抗体陽性となった

患者血清から効率よくデングウイルスを分離する方法を開発した。また、NS1 抗原検出 ELISA キットおよび簡易イムノクロマト法を用いて、尿検体からデングウイルス NS1 抗原を検出する方法の診断における有用性を評価した。また、デングウイルス感染症の病態に日本脳炎ウイルス感染が影響を与えるか否かを検討するために、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について解析した。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。

治療薬開発を目的として、デングウイルス 1 型非構造蛋白質に結合する低分子化合物の中でデングウイルスの増殖を抑制する物質の探索がなされた。

また、アルボウイルス感染症の診断法を改良する試みとして、Flap 配列を付加したフラビウイルス共通プライマーおよびアルファウイルス共通プライマーを用いた遺伝子増幅法の診断における有用性を評価し、一部の感染症でその有用性が確認された。

以下の日本脳炎ウイルスに関する研究がなされた。現在日本で蔓延している、遺伝子型が I 型の日本脳炎ウイルスに対する不活化日本脳炎ワクチンの中和能を解析した研究、日本脳炎ウイルスの活動と気象の関連を明らかにする研究、等である。また、日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子を明らかにする目的で、マウスにおける日本脳炎ウイルス感染症の発症・重症化において、コラーゲン分解酵素 (MMP) が重要な因子の 1 つであることを明らかにした。

トガウイルス科アルファウイルス属に分類される発熱性疾患の原因となるジカウイルスの診断システムを開発して整備した。また、日本で初めてジカウイルス輸入感染事例を発見した。

ジカウイルス同様アルファウイルス科に分類されるチクングニアウイルス感染症の病態解明、診断法の開発、分子疫学、細胞侵入機構の解明等、基礎的疫学的研究がなされた。病態解明に関する研究として、ネズミや霊長

類におけるチクングニアウイルス感染症の病態を解明した。

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。昨年度はリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス (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、今年度は同ワクチンがマウスにおいて LCMV 感染症に対する発症予防効果が実際に誘導されることを明らかにした。狂犬病ウイルスの L タンパク質および P タンパク質の性状を解析する研究が開始された。

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依頼を国内からの医療機関から受け、日本における PML の診断および治療に貢献した。PML に対する高精度検査技術を開発し、それを PML の診断に応用することで PML の病因となっている PML 患者の CSF 中の JC ウイルス調節領域を迅速に解析できるシステムを開発した。

造血幹細胞移植患者におけるヘルペスウイルス感染症、呼吸器ウイルス感染症の臨床的・疫学的研究により、それらのウイルス感染症の造血幹細胞移植患者における臨床的意義を解析した。

霊長類 (特にカニクイザル) を宿主とする B ウイルスは、ヒトでは重症神経感染症を引き起こす。B ウイルスのウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) のアシクロビルやガンシクロビル、その他の vTK 関連抗ウイルス薬のリン酸化能について解析した。また、ウイルス分離が困難な単純ヘルペスウイルス (HSV) による中枢神経感染症の原因ウイルスの薬剤感受性を評価するシステムの有用性を評価した。

第四室においては、ヘルペスウイルス感染症、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 に関する研究では、免疫抑制薬投与中の児に対する水痘ワクチン接種の効果と安全性を評価した。

CMV に関する研究では、先天性 CMV 感染症の感染・発症リスクを解析する目的で、出生時症候性と NKG2D 多型に有意な相関が認められた NKG2D のシグナル伝

達系の中に位置する Akt のリン酸化の多型による影響を検討した。昨年に引き続き、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、等の課題について研究がなされた。

アルファヘルペスウイルス感染症に関する臨床的研究、特に薬剤耐性ヘルペスウイルス (単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルス) 感染症の診断システムを整備し、薬剤治療に抵抗性を示したいくつかの患者から採取された検体を用いて病原ウイルスのアシクロビル等の薬剤感受性を調べた。

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。

リケッチア症に関する研究では、ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の病原性等の特徴を明らかにして、そのバイオセーフティリスクを新たに分類するための基礎的情報を収集した。また、マダニ関連リケッチア感染症やウイルス感染症の疫学的研究に欠かせない、マダニを分類するための共通ツール (形態同定のためのアーカイブ) の作成にとりかかった。昨年同様、各都道府県等の地方衛生研究所とのネットワークを構築・強化した。地方衛生研究所のリケッチア感染症対策のためのブロック化による利点、各地域の特性に合わせたネットワークのあり方を検討した。基礎研究として、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感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究、が継続してなされた。

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。

近年、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てきた。今年度は臨床分離株数を増やして、より詳細にその有用性を評価した。

コクシエラ症の基礎的研究として、Q 熱コクシエラ (*Coxiella burnetii*) のゲノム解析による基盤情報を整備

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（東京大学、東京慈恵会医科大学、首都大学東京、日本大学、他）や研究機関等から受け入れ、人材育成に従事した。

## 業績

### 調査・研究

#### I. ウイルス性出血熱および新興・再興感染症に関する研究

##### 1. クリミア・コンゴ出血熱ウイルスのエンベロープ蛋白質を外殻したシュードタイプウイルスの作製

クリミア・コンゴ出血熱(CCHF)ウイルス(CCHFV)は40%にも及ぶ致死率のCCHFを引き起こす。CCHFはこれまで国内で発生していないが、特に輸入例を考慮しより正確な実験室診断法を準備する必要がある。中和抗体測定法は一般的に様々な抗体検出系の中で最も信頼度の高い抗体検出法とみなされているが、CCHFVは日本の感染症法で一種病原体に指定されていて、BSL-4施設が稼働されていない日本では取り扱うことはできず、感染性CCHFVを用いた中和抗体測定法は実行不可能な状況にある。一方、水疱性口炎ウイルス(VSV)を用いたシュードタイプウイルスのシステムを用いて、他のウイルスのエンベロープ蛋白質により感染する組換えVSVを作製でき、かつBSL-2で取り扱うことが出来る。そこで、CCHFVのエンベロープ蛋白質を外殻したVSVシュードタイプウイルスを作製した。このウイルスはCCHFVの初期感染機構の性状を示した。また中国新疆ウイグル自治区でCCHFが発生した際に採材されたCCHF疑い患者血清の中和活性をこのシュードタイプウイル

スを用いて調べたところ、CCHFVのN蛋白質に対する抗体の有無(ELISA)とよく相関した。CCHFの新たな実験室診断法の1つになる。[下島昌幸、谷英樹、西條政幸；須田遊人(東京大学)、堀本泰介(東京大学)]

##### 2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対するリバビリンの効果

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス(SFTSV)が引き起こすSFTSに対する治療薬や治療法はなく、現在国内の致死率は30%を超えている。そこで多くのDNAウイルス・RNAウイルスに対し増殖抑制効果を示すことが知られているリバビリンのSFTSVに対する増殖抑制効果を調べた。SFTSVの中国株・日本株のいずれに対してもリバビリンは増殖抑制効果を示し(Vero細胞で64-104 μg/mlのEC<sub>50</sub>値)、細胞毒性効果はわずかであった。リバビリンと同じ核酸類似体であるミゾリピンにはSFTSVへの増殖抑制効果は認められなかった。SFTSを発症した患者に投与しても致死率や血中ウイルス量に変化を与えないことが中国のグループから報告されたことから、リバビリンのSFTSに対する治療効果は期待できない可能性があるが、例えば医療従事者の針刺し事故やウイルスが含まれる血液・体液と接触した場合には予防的に投与することで発症を未然に防ぐことが出来る可能性が示唆された。[下島昌幸、富士秀悦、谷英樹、吉河智城、福岡藍子、西條政幸；森川茂(獣医科学部)；谷口怜(東京大学)、須田遊人(東京大学)；前田健(山口大学)；高橋徹(山口県立総合医療センター)]

##### 3. 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

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は2011年に中国で同定されたブニヤウイルス科フレボウイルス属のSFTSウイルス(SFTSV)によるダニ媒介性感染症で、日本においても少なくとも2005年からSFTS患者が発生し、2013年以降も新規患者が発生している。また、2013年5月には、韓国でもSFTS症例が報告された。一方、米国では2012年に2名の発熱性疾患患者からフレボウイルス属に分類されるハートランドウイルスが分離された。これらのウイルスは、1970

年代からアジア，アフリカ，ヨーロッパ等でダニから分離されているバンジャウイルスグループに遺伝子学的に類似しており，血清学的にも交差する．これらの知見は，ヒトに致死的な病気を引き起こす新種のフレボウイルスに近縁なウイルスが中国，韓国，日本，米国のみならず世界中に存在する可能性を示唆する．本研究では，日本および韓国において新たに明らかになったSFTS症例の病態およびウイルスの性質に関する情報収集を進めるとともに，SFTSVに近縁なフレボウイルスであるハートランドウイルス，バンジャグループウイルスに関し，文献，資料，国際会議等を通じて，これらの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を行った．〔富士秀悦，福間藍子，谷口怜，吉河智城，谷英樹，緒方もも子，下島昌幸，西條政幸〕

#### 4. 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の実験室診断法に関する研究

ヒトはSFTSの原因ウイルス（SFTSV）に，マダニ類の一種，フタトゲチマダニやタカサゴキララマダニによって媒介され感染する．SFTSの病態解明，疫学調査，感染リスクの評価を進めていくためにはSFTSの高感度・高特異性を備えた診断法を確立する必要がある．本研究では，SFTSV感染細胞および組換え核蛋白質（rNP）を用いたSFTS血清診断法を開発し，その診断における有用性について検討した．ウイルス感染細胞を抗原とした血清学的診断法により，血清中SFTSV抗体が高感度・高特異的に検出され，SFTSV感染のサーベイランスに有用であると考えられた．一方，感染性ウイルスを必要としない，rNPを用いた血清診断法は，感度が比較的 low，感度を向上させるため抗原の発現方法の改良等さらなる工夫が必要であると考えられた．〔富士秀悦，福間藍子，吉河智城，谷英樹，緒方もも子，谷口怜，下島昌幸，西條政幸；森川茂（獣医科学部）〕

#### 5. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの細胞侵入機構の解析

重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）は，中国で発見され2011年に初めて報告されたブニヤウイルス科フレボウイルス属のウイルスである．また

日本でも2012年秋に亡くなられた患者からSFTSVが分離・同定された．SFTSVは，主にマダニの咬傷によりヒトや動物に感染し，ヒトにおいては10%以上の死亡率を示す重篤な全身感染症を引き起こす．昨年度，SFTSVの細胞侵入機構の解析を目的として，エンベロープ蛋白質遺伝子欠損水疱性口内炎ウイルス（VSVΔG）にSFTSVのエンベロープ蛋白質（GP）を外装したシュードタイプウイルス（SFTSVpv）を作製し，様々な哺乳動物細胞に高い感染価で感染することができることが明らかにされた．本年度は，エンドサイトーシス阻害剤を用いて解析し，SFTSVはpH依存的に細胞侵入することが明らかにされた．また，SFTSVpvの細胞への感染は回復患者血清によって特異的に阻害された．各種C型レクチン（DC-SIGN, DC-SIGNR, LSECtin）を発現していない細胞株に強制発現させ，SFTSVの感染性を調べたところ，SFTSVpvの細胞侵入効率が増強し，また，SFTSVの増殖も増強した．以上のことから，SFTSVpvは感染性SFTSVの代替として細胞侵入機構の解析および感染中和試験にも利用できることが示唆された．また，SFTSVはC型レクチンを介して感染を増強させることが明らかとなった．〔谷英樹，下島昌幸，富士秀悦，福間藍子，吉河智城，緒方もも子，森川茂（獣医科学部），西條政幸；谷口怜（東京大学）〕

#### 6. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する候補抗ウイルス薬の評価

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は，死亡率が高く極めて予後不良の感染症であるが，現在まで効果的なワクチンや治療薬は開発されていない．そこで，抗ウイルス薬T-705（富山化学工業）のSFTSVに対する抗ウイルス効果を検証した．T-705はRNAポリメラーゼ阻害薬として，インフルエンザウイルスをはじめ多くのウイルス種に対して抗ウイルス効果が認められている．日本株および中国株のSFTSVでT-705の抗ウイルス効果を，Vero細胞を用いて検討したところ，濃度依存的な抗ウイルス効果が認められた．同じくRNA複製阻害剤であるリバビリンと比較してもより効果的であることも明らかとなった．今後，感染モデル動物を用いてin vivoでの薬効を検証していく予定である．〔谷英樹，福間藍子，富士

秀悦, 吉河智城, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸 ; 谷口怜 (東京大学) ; 古田要介 (富山化学工業) ]

7. 中国と日本の重症熱性血小板減少症候群ウイルス株を検出し, かつ患者の予後が予測できる高感度, 特異的なリアルタイム定量 PCR 法の確立

2009 年に中国で初めて報告された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は 2013 年 1 月に日本国内でも患者が確認された. SFTS の原因ウイルス (SFTSV) においては, 国内患者から検出されたウイルス株の塩基配列は中国に多く分布する株と比して塩基配列に無視できないレベルの違いがあった. そこで, 中国と日本の SFTSV 株のどちらについても高感度, かつ特異的に検出できるリアルタイム定量 PCR (qPCR) 法を確立した. 本法を用いて実際に臨床検体を検査した結果, 中国と日本の SFTSV のどちらについても, 既に開発されて検査に用いているコンベンショナル RT-PCR による SFTSV 遺伝子検出法と同程度の検出感度を有していることが確認された. また, 本法を用いて検体中のウイルス RNA コピー数の定量を行い, 患者の予後との相関について検討したところ, 血中のウイルス RNA コピー数が高いほど予後が重篤になることが明らかとなった. 本 qPCR 法は SFTS の実験室診断に有用であり, かつ患者の予後を予測するための一助となりうる. [吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 緒方もも子, 西條政幸, 下島昌幸 ; 森川茂(獣医科学部) ; 谷口怜 (東京大学) ]

8. 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

ヒトに高い病原性を示すアレナウイルス (旧世界アレナウイルスのラッサウイルス, 新世界アレナウイルスのフニンウイルス等) は BSL-4 に分類され, バイオテロリズムに用いられる危険性の指摘されている病原体である. 最近, ザンビア, 南アフリカで原因不明の出血熱症状を呈した患者から分離された Lujo (ルジョ) ウイルス, ザンビアでげっ歯類から分離された Luna (ルナ) ウイルスなど, 相次いで新種のアレナウイルスが分離された. このことからアレナウイルス科の未知のウイルスがまだまだ数多く存在することを示唆される. 現在まで, 私たちの研究室では新興アレナウイルスのリコンビナントタンパク

質等を用いて血清診断, 病原診断法が開発されているが, 旧世界, 新世界アレナウイルスともにを広く検出可能な抗体はない. 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検査法を開発するために, アレナウイルスの高度保存領域に対する抗体を作製した. この抗体は, 種々のアレナウイルスのリコンビナントタンパク質および, 感染性アレナウイルスに広く交差反応性を示した. 本領域を抗体作製の標的とすることにより, 新種, 新型のアレナウイルスをもれなく検出できる技術の確立につながる事が期待される. [福士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 緒方もも子, 谷口怜, 下島昌幸, 西條政幸, 森川茂 (獣医科学部) ]

9. 中東呼吸器症候群 (MERS) ウイルス(MERS-CoV)の血清診断法と感染初期過程に関する研究

MERS は 2012 年にサウジアラビアで最初に報告のあった, 新型のコロナウイルスによる感染症である. 原因ウイルスである MERS-CoV はコウモリあるいはラクダがヒトへの感染源と推測されているが, これまでのところ調査された地域, 動物種は限られており, ウイルスの分布が中東地域に限局するのか, また, ウイルスがどのように自然宿主動物からヒトへ伝播するのか, その経路は今でも不明な点が多い. 本研究は, ハイスループットかつ特異性の高い MERS-CoV 抗体検出法を開発し, MERS 血清疫学の技術基盤を確立することを目的とし, MERS-CoV の N および S タンパク質の発現, 精製を行った. さらに, MERS-CoV のモノクローナル抗体作製に着手した. また, MERS-CoV の感染初期過程を解析するためのツールとして MERS-CoV の S タンパク質を外套した VSV シュードタイプの作製を試みた. [福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂 (獣医科学部) , 西條政幸]

10. 新興出血熱ウイルスの感染中和抗体開発に関する基盤研究

ヒトが罹患する出血熱ウイルス感染症は, 重篤な疾患を引き起こし, 致死率も高いため, ワクチン及び有効な治療法の開発が急務である. しかしながら, 出血熱ウイルスの多くは生物学的封じ込めレベル 4 (BSL-4) 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、各種南米アレンウイルスおよび新興ウイルスである重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) の感染を中和できるような、エンベロープ蛋白質 (GP) に対するモノクローナル抗体の作製を試みた。本年度、ラッサウイルス、フニンウイルス、ルジョウイルスおよび SFTSV の GP 発現細胞をマウスへ免疫し、ハイブリドーマを作製後、各ウイルス GP シュードタイプ VSV の感染中和活性および間接蛍光抗体法を用いて産生抗体の有無を調べた。その結果、間接蛍光抗体法では、ラッサウイルスおよび SFTSV の GP に対して抗体の存在が確認できた。しかしながら、シュードタイプ VSV による感染中和活性は、SFTSV に対してのみ認められたものの、アレンウイルスに対してはどれも認められなかった。アレンウイルスの GP に対する抗体は、何らかの理由で産生されにくいことが示唆された。ブニヤウイルス科の SFTSV に関しては、感染を中和できる抗体産生細胞の選別ができた。この抗体はウイルスの感染中和だけでなく、蛍光抗体法や ELISA 法にも利用できることがわかった。アレンウイルス科においては、ラッサウイルスの GP に対する抗体は得られたものの、感染中和できるものは未だ得られておらず、他のアレンウイルス種の GP に対する抗体とともに今後も継続して抗体の作製に取り組む予定である。〔谷英樹、福岡藍子、福士秀悦、吉河智城、緒方もも子、下島昌幸、西條政幸；森川茂 (獣医科学部)；谷口怜 (東京大学)〕

#### 11. ルジョウイルスの細胞侵入機構の解析

新規のアレン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。これまでに、水疱性口内炎ウイルス (VSV) にルジョウイルスのエンベロープ蛋白質 (GP) を被らせたシュードタイプウイルス (LUJpv) を作製し、他のアレンウイルスの 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

ているアレン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てきた。その結果、リポド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、他のアレン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ム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。こうした分子の一つとして、エボラウイルスの細胞侵入に関わるとされるニーマンピック病 C1 型 (NPC1) などが報告されており、ルジョウイルスにおいてもこうした分子が関与するのかが検証した。NPC1 は本来、細胞内のスフィンゴ脂質やコレステロール等を細胞外へ放出する機能を持ち、これを欠損させた CHO 細胞株では、正常の細胞株と比較して LUJpv の感染性が低下した。このことから、脂質分子の蓄積が LUJpv の感染には影響する事が明らかにされた。エボラウイルスは NPC-1 と直接結合することで感染阻害を受けることが明らかとなっており、今後ルジョウイルスにおいても NPC-1 と相互作用するのかが検討する必要がある。〔谷英樹、下島昌幸、福士秀悦、福岡藍子、緒方もも子、西條政幸；森川茂 (獣医科学部)；谷口怜 (東京大学)；河岡義裕 (東京大学)；仲宗根真恵 (鳥取大学)；二宮治明 (鳥取大学)〕

## II. ボックスウイルスに関する研究

### 1. 組換えワクシニアウイルスを用いた 効果的且つ安全な LCMV/SFTSV ワクチンの開発

細胞培養痘そうワクチンの製造承認株であるワクシニアウイルス LC16m8 株は、ワクチンとしての免疫原性を維持しつつ安全性の非常に高いワクチン株である。本研究ではこの株の長所を生かして、一類感染症の一つであるラッサ熱を起こすラッサウイルスを含むアレンウイルスのプロトタイプであるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、そして 2013 年に初めて国内での発生が確認された重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) 感染症への効果的なワクチンの開発を行った。具体的には LCMV、そして SFTSV の膜表面抗原である GPC、核抗原である NP、N、そして膜裏打ち抗原である Z といった抗原

を単価または複数価発現する組換えワクチニアウイルス (recVac) の作製を行った。Zを除くすべてのタンパク質について recVac 感染細胞で発現していることを間接蛍光抗体法により確認できた。また、間接蛍光抗体法に適した抗体がなかったために確認できなかった Z についてもその遺伝子発現ユニットを持つ recVac が作製できていることをウイルスの遺伝子配列のシーケンシングから確認している。今後は更にウェスタンブロッティング法により、Z を含めた LCMV, SFTSV 由来のタンパク質の発現確認、及び動物実験系の確立を行う。[吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂(獣医科学部); 谷口怜 (東京大学)]

### 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 ADE アッセイを用いたウイルス分離法の改良:

デングウイルス重複感染症におけるウイルス分離

本研究課題では、デングウイルス重複感染症 (concurrent dengue virus serotypes infection) の病原体診断法を開発し、その有用性を証明した。従来、デングウイルス重複感染の鑑別には、遺伝子診断法が用いられているが、病原体診断としては高い感受性を有する。一方、ウイルス遺伝子診断は、コンタミネーションや非特異反応のリスクがあり注意が必要である。ウイルス分離は、重複感染の確定診断を可能にするとともにウイルス性状解析もできるというメリットがあるが、重複感染のウイルス分離は、技術上で困難であった。そこで、私たちはこれまでに確立した FcγR レセプター (FcγR) 発現 BHK 細胞を用いた新規中和試験法がデングウイルス重複感染に使用可能であることを利用して、重複デングウイルス感染の患者血清からデングウイルスの分離を試みた。私たちは、中和および感染増強活性を有する回復期患者血清 (NtAb) を用いて新規中和アッセイにより、それぞれのデングウイルスの分離に成功した。以上の結果により、私たちは FcγR 発現 BHK 細胞を用いて、新規病原体診断法を確立した。[モイメンリン, 高崎智彦, 西條政幸, 倉根一郎, 小滝徹; 磯田貴義, 本馬恭子, 牧江俊雄, 古市美絵子, 久世

敏輝, 金川真澄, 森里美, 三宅智 (成田空港検疫所)]

##### (2) 日本脳炎 (JE) ワクチン接種者における DENV 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デングウイルス感染の重症化メカニズム解明が可能となる。さらに、DENV 流行地では、DENV とともに JEV が流行を起こしている。本研究では、JE ワクチン接種により誘導された抗体における DENV に対する中和および感染増強活性を解析した。私たちは、2009 年~2011 年に JE 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 検体を用いた。ワクチン接種前 87 検体中、3 検体は DENV IgG 陽性であったが、ワクチン接種後 87 検体中、7 検体が DENV IgG 陽性であった。さらに、IgG 陽性検体を用いて DENV に対する中和抗体活性を BHK 細胞および FcγR 発現細胞にて検討したところ、DENV に対する交叉中和活性が認められなかったが、JE ワクチン接種により DENV-IgG が陽転化した検体においては、感染増強活性が認められた。さらに、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、交叉中和活性は認められなかった。一方、JE ワクチン接種により誘導された DENV に対する交叉感染増強活性は、DENV 感染により誘導された感染増強作用より低であったことから、JE ワクチン接種により誘導された交叉抗体の DENV 感染症における発症病理上の意義を検討する必要がある。[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) NS1 抗原検出 ELISA キットおよび簡易イムノクロマト法を用いた尿検体におけるデングウイルス NS1 抗原検出

デングウイルス非構造 NS1 タンパクは、デング熱の検査マーカーとして、急性期の診断に有用である。NS1 抗原検査では、通常血清検体が用いられているが、出血症状が顕著な患者などにおいては採血が困難な場合もある。本研究では尿検体を用いた

NS1 抗原検査アッセイ法を構築し、本アッセイ法の実験室診断における有用性を検討した。私たちは、ELISA 法および簡易イムノクロマト法にて血清検体および尿検体の NS1 検出率と比較検討を行った。

ELISA 法は、血清中の NS1 抗原を高感度で検出可能であった。一方、尿中の NS1 抗原検出率は血清よりやや低い。いずれの ELISA 法およびイムノクロマト法においてもほぼ同等の検出率で尿中の NS1 抗原を検出した。以上の結果により、私たちは NS1 抗原簡易キットにて尿中の NS1 抗原を検査することが可能であることを明らかにした。[モイメンリン、高崎智彦、齋藤悠香、倉根一郎]

(4) デングワクチン評価のためのモデル動物の構築

本研究課題では、デング熱ワクチン評価のためのモデル動物開発を目的とする。私たちは、デングウイルス感染に対し高感受性を示すマーマセツトがデングウイルス感染症モデルとして有用であることを証明した。私たちはマヒドン大学（マレーシア）との共同研究を通じてマヒドン大学で開発された弱毒化生ワクチンの有効・安全性についてマーマセツト評価モデルを用いて検討した。本研究では、マーマセツト4個体に DENV-2 ワクチン株 (DENV-2 vaccine strain) を、別のマーマセツト4個体（対照群）に親株を接種した。ワクチンやウイルス接種6ヶ月後には、DENV-2 臨床分離株を全8個体に接種し、さらにデングウイルス感染歴のないマーマセツト4個体にも DENV-2 臨床分離株を接種し、それぞれの個体における感染をウイルス学・免疫学的に検討した。いずれの8個体においても感染後には感染性ウイルス粒子（ウイルス血症）が検出されず、再感染の IgM/IgG 抗体の上昇パターンを示した。それに対し、感染歴のないマーマセツト4個体においては、ウイルス血症が認められ、初感染の IgM/IgG 抗体の上昇パターンを呈した。以上の結果により、デングワクチン接種を受けたマーマセツトにおいては、同血清型に対し、防御免疫が認められた。さらに、ワクチン接種したマーマセツトにおけるウイルス血症と IgG/IgM 抗体の上昇パターンはヒト DENV 感染と類似することから、本モデルはワクチン開発に有用であると考えられる。[モイメンリン、高崎智彦、林

昌宏、倉根一郎；網康至、須崎百合子（動物管理室）；白井顕治、鈴木隆二（相模原医療センター）]

(5) デングウイルス新規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

FcγR 発現 BHK 細胞を用いた新規 ADE

(antibody-dependent enhancement, 抗体依存性感染増強)および中和試験の使用法を改良した。さらに、新規中和試験の使用手順・研修テキストを作製・修正し、FcγR 発現 BHK 細胞および使用手順を国内外の研究機関 [Mahidol University (Prof. Sukathida Ubol), Friedrich Loeffler Institute (FLI), National Institute for Animal Health of Germany] に提供し、技術移転を行った。[モイメンリン、高崎智彦、倉根一郎]

(6) デングウイルス1型非構造蛋白質に結合する低分子化合物の探索

デング感染症は熱帯・亜熱帯地域で毎年流行を繰り返しており、さらに常在地域は年々拡大傾向にあることから、世界的に最も危惧される感染症の一つと認識されている。現在複数のワクチン開発が進行中であるが、実用化にはまだ時間がかかると思われる。一方でウイルスの増殖や構造蛋白質、さらには酵素活性を有する非構造蛋白質を標的とした抗デング薬の開発も行われている。私たちは、非構造蛋白質の中でも、「酵素活性は有しないがウイルス増殖に必須」である NS1 および NS4A に標的を絞った抗ウイルス活性を有する低分子化合物の探索を目指している。実際には低分子化合物ライブラリーからこれらのウイルス因子に結合する化合物をスクリーニングする予定である。本年度は NS1 および NS4A 蛋白質を哺乳動物細胞 293T 細胞内で強制発現させ、それらを精製するところまで完了した。次年度には実際に理化学研究所の保有する化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行う予定である。[田島茂、高崎智彦；間陽子（理化学研究所）]

(7) Flap 配列を付加したフラビウイルス共通プライマーおよびアルファウイルス共通プライマーの評価

AT 塩基に富む 12 塩基から成る Flap 配列をウイルス遺伝子増幅プライマーの 5' 末端に付加することにより増幅感度や増幅量が増加することが知られて



いる。そこで本研究ではフラビウイルス共通プライマーおよびアルファウイルス共通プライマーに Flap 配列を付加した場合の効果を検討した。フラビウイルス共通 NS3 領域プライマー (Fla-U5004f, Fla-U5457r) , および, NS5 領域プライマー (FU1PM899f, cFD3PM10077r) に Flap 配列 (AATAAATCATAA) を付加したものを合成し, デングウイルス 1 型, 日本脳炎ウイルス, およびヨコセウイルス RNA を用いて conventional 1-step RT-PCR および real-time (SYBR Green I) 1-step RT-PCR によりウイルス遺伝子の増幅を試みた。一方アルファウイルス共通 nsP1 領域プライマー (M2W164f, M2W2288f, cM3W597r) に Flap を付加したものを合成し, ゲタウイルス, シンドビスウイルス, ベネズエラ馬脳炎ウイルス, およびチクングニアウイルス RNA を用い, フラビウイルスの場合と同様にウイルス遺伝子の増幅を試みた。フラビウイルス共通 NS3 プライマーに Flap 配列を付加した場合, 3 種のウイルスのいずれにおいても増幅量の増加がみられた。一方 NS5 プライマーではデングウイルスでは増加したものの, 日本脳炎ウイルスおよびヨコセウイルスでは逆に減少した。アルファウイルスの場合, 付加により検出感度と増幅量が上昇したものの, その効果はプライマーの組み合わせとウイルス間で異なっていた。以上のように, Flap 配列付加が効果的に働く場合が多かったが, 逆の場合もあった。しかし付加したものを用意し検討する価値はあると思われる。[田島茂, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 高崎智彦]

(8) 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国内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の分子疫学的解析を行い比較解析した。[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, 高崎智彦, 倉根一郎; 舒佩芸, 鄧華眞 (台湾行政院衛生署疾病管制局) ]

2. 日本脳炎に関する研究

(1) 現在蔓延している I 型日本脳炎ウイルスに対する不活化日本脳炎ワクチンの中和能の解析

現行の日本脳炎ワクチンは遺伝子型 III 型株を用いて製造されているが, 1990 年代初頭以降, 日本脳炎蔓延地域で分離されるウイルスの主要遺伝子型は I 型に変化した。このワクチン株と流行株間の遺伝子型の齟齬がワクチン接種による日本脳炎防御効果に影響するかを明らかにするため, 昨年度より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 I 型および III 型分離株に対するワクチンの中和能力を調べている。本年度は株数を I 型は 11 株, III 型は 3 株に増やして解析を進めた。北京株由来ワクチンを接種した場合, ワクチン株である北京株および中山株ウイルスに対する中和能は高かった。また I, III 型株間で中和力価はほとんど変わらなかった。一方中山株ワクチンを接種した場合, 他のワクチン・分離株に比べ中山株に対する中和力価が顕著に高かった。また北京株由来ワクチンと同様, 遺伝子型間で中和力価はほとんど変わらなかった。以上より, I 型分離株と III 型分離株を用いて, 北京株および中山株由来ワクチンの防御効果を調べたが, 両ワクチンの中和効果は I 型ウイルスと III 型ウイルスで差がないことが明らかとなった。本研究によって, 現行のワクチンは I 型に対しても III 型に対しても同等の効果があることが示された。[田島茂, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 高崎智彦]

(2) 日本脳炎ウイルスの活動と気象の関連についての解析

日本で 1965 年以来, 実施されているブタにおける日本脳炎感染源調査 (抗体調査) 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との相関関係を検討し, 気温と正の相関をすることを見出した。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。[柴崎謙一, 小滝徹, 高崎智彦, 倉根一郎; 肘岡靖明 (国

立環境研究所) ]

(3) 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析

日本脳炎の発症機構を解明するべく、日本脳炎ウイルスの病原性決定において重要であり株間で差が多く確認されている神経侵襲性に注目し、ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側要因についてマウスを用いて解析した。神経侵襲性の低い株を感染させたマウスでは血液脳関門の透過性に変化はなくウイルスの脳への侵入も極めて少なかった。炎症系サイトカインおよびウイルスの脳への侵入に関与すると考えられているコラーゲン分解酵素 (MMP) の発現についても変化は見られなかった。これに対し、神経侵襲性の高い株を感染させた場合では血液脳関門の透過性が上昇しており、脳へのウイルス侵入も見られた。炎症系サイトカイン、MMP も上昇していたことから日本脳炎ウイルスの発症・重症化においても MMP が重要な因子の 1 つとなる可能性が示唆された。[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. ジカ熱に関する研究

(1) ジカウイルス (Zika virus) に関する病原体診断法 (病原体診断, 血清診断法) の確立

ジカウイルス (Zika virus) に関する病原体診断法 (病原体診断, 血清診断法) を確立し, 本邦初の輸入症例 2 例を確定診断した。[高崎智彦, モイメンリン, 小滝徹, 田島茂, 中山絵里, 池田真紀子; 忽那賢志 (国立国際医療研究センター) ]

IV. トガウイルスに関する研究

1. ゲタウイルスに関する研究

(1) ブタ血清由来日本脳炎ウイルス試料からのゲタウイルス検出

ブタは日本脳炎ウイルスの増幅動物であり, ウイルス感染した場合高いウイルス血症を示すことが多く, しばしばブタ血清から Vero 細胞を使用して日本脳炎ウイルスの増幅が試みられている。2005 年に高知県のブタ血清から日本脳炎ウイルス

(JEV/Kochi/01/2005) が分離された。しかし, このウイルスを継代するに従い, 感染性ウイルス濃度が低下しないにもかかわらず, ウイルスゲノム量の顕著な低下が認められた。また形成されるプラーク形態が日本脳炎ウイルスのそれとは異なっており, むしろアルファウイルスのものに類似していた。そこで 4 継代目のウイルス液からアルファ共通プライマーでアルファウイルスゲノム検出を試みたところ, 予想される長さの増幅断片が得られた。この塩基配列を決定したところアルファウイルスに属するゲタウイルスゲノムであることが判明した。ゲタウイルスの全塩基配列を決定したところ, 私たちが保有する株や生ワクチン株とは明らかに異なる, 新規の株であることがわかった。日本脳炎ウイルスおよびゲタウイルスゲノム量を 2~5 継代のウイルス液で調べたところ, 日本脳炎ウイルスが減少傾向であったのに対し, ゲタウイルスは増加傾向を示した。以上より, 当初日本脳炎ウイルスを分離したブタが日本脳炎ウイルスとゲタウイルスの両方に共感染していた可能性が示唆された。[田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, モイメンリン, 中山絵里, 高崎智彦]

2. チクングニアウイルスに関する研究

(1) 輸入症例から分離したチクングニアウイルスの系統樹解析

日本では 2006 年から 2013 年の間に 48 例のチクングニア熱輸入症例が報告されている。私たちは 48 例のうち 32 例を確定診断し, 7 検体から 8 株のウイルスを分離した。チクングニアウイルスはアジア型, 西アフリカ型, 東・中央・南アフリカ (ECSA) 型の 3 つの遺伝子型に分類される。輸入症例から分離されたウイルス株の膜蛋白質をコードする遺伝子を RT-PCR によって増幅し, 増幅産物をダイレクトシーケンスまたはベクターにクローニングした後にシーケンスを行った。得られた塩基配列をもとに分子系統学的解析を実施した結果, 8 株中 3 株は ECSA 型, 5 株はアジア型に属することが明らかにされた。ECSA 型に属する 3 株のうち 1 株は 2006 年以降世界的に流行したウイルス株が持つアミノ酸変異を有していた。この変異を獲得することにより, ヒトスジ

シマカ体内でのウイルスの増殖効率が高まることが示されている。ヒトスジシマカは日本にも広く分布している。輸入症例から変異ウイルスが日本へ侵入すれば、わが国でも国内流行が起きる危険性が示唆された。また、アジア型に属する5株のうち4株は近年東南アジアで流行しているウイルスと近縁であったが、残り1株は1958年に分離されたウイルス株と近縁であった。このことから、東南アジアでは近年の流行株と土着のウイルスの少なくとも2系統のアジア型ウイルスが存在する可能性が示唆された。[中山絵里, 小滝徹, 林昌宏, 高崎智彦]

(2) チクングニアウイルスの抗体検出法の開発

チクングニアウイルスに対する特異抗体検出のためのELISA法の抗原として、ウイルス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、ヒスチジンタグを付加した分泌型組換え膜蛋白質を作製した。これら蛋白質を抗原としたELISA法の感度を、マウスのポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を用いて測定したところ、組換え膜蛋白質を抗原とした場合のELISA法は細胞溶解物およびウイルス様粒子を抗原とした場合と比較して感度が高かった。次に、組換え膜蛋白質をELISA抗原とし、チクングニアウイルス感染患者血清中のIgG抗体の検出を試みたところ、中和試験法による結果を基準とした場合、本ELISA法は93%の感度を示した。また、鑑別疾患として重要なデングウイルス感染患者血清を用いて本法の特異度を測定した場合、97%と高い値を示した。[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

2004年以降、インド洋諸国を中心に大流行したチクングニアウイルスは従来のウイルス株と比較して病原性が高いことが報告されている。しかし、病原性を決定する因子については解明されていない。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。昨年度、C型レクチン発現細胞を用い、病原性が異なると考えられるチクングニアウイルス株の細胞侵入効率を比較し、

C型レクチン介在性細胞侵入効率とウイルスの病原性に関連があることを示した。本年度、この現象に関与するウイルスのアミノ酸領域を明らかにすることを目的に、組換えチクングニアウイルス産生レプリコンの系を作出した。この系によって作出した組換えウイルスの各種培養細胞およびC型レクチン発現細胞への感染性を調べたところ、各種培養細胞への感染性は野生型ウイルスと同等であったが、C型レクチン発現細胞では、野生型ウイルスで観察されたようなレクチン介在性細胞侵入効率の増強が観察されなかった。この原因を探るため、次年度は、レプリコンの系に改良を加える予定である。[中山絵里, 谷英樹, 下島昌幸, 高崎智彦; 高田礼人(北海道大学)]

(4) チクングニアウイルス臨床分離株のマウスにおける病原性解析

日本では2006年から2013年の間に48例の輸入症例が報告され、8株のウイルスが分離された。チクングニアウイルスの動物モデルとして近年報告されたマウスモデルを用い、私たちが輸入感染例から分離したウイルスのマウスにおける病原性を調べた。生後6週齢のC57BL/6マウスに、それぞれ異なる遺伝子型に属すチクングニアウイルス2株を皮下接種し、感染後1日, 3, 5, 7, 10日目に血液および臓器(肝臓, 脾臓, 筋肉, 関節)を回収し、血中および組織中のウイルス力価を測定した。他のグループの報告では、感染マウスでは足の腫脹が観察され、筋, 脾臓, リンパ節, 肝臓, 血液でウイルスが増殖することが示されている。しかし、本研究では、マウスは症状を示さず、血液, 脾臓等では十分なウイルス遺伝子も検出されなかった。[中山絵里, モイメンリン, 小滝彰, 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最適な動物モデルの確立が求められている。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、血液からウイルスが分離された。また接種7日後より抗体価の上昇が認められ、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。また CHIKV 接種マ  
ーモセットに対する病理学的解析を行った結果、  
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  
立したことが示唆された。[林昌宏, 高崎智彦, 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, 小滝徹, 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)]

### 3. ロスリバーウイルスに関する研究

ジカウイルス (Zika virus) に関する病原体診断法 (病  
原体診断, 血清診断法) を確立し, 本邦初の輸入症例を  
確定した。[高崎智彦, モイメンリン, 小滝徹, 田島茂,  
中山絵里, 池田真紀子; 朽谷健太郎, 清水恒弘, 篠原浩  
(京都市立病院)]

## V. 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

近年, 動物を使用した国家検定試験を見直す動きが  
世界的に広がっている。狂犬病ワクチンの有効性を確  
認するために行われている力価試験はマウスの生死を  
指標としており, 動物に与える苦痛が大きい。そこで,  
私たちは動物が苦痛を感じる期間を短縮させるため,  
体重または症状を指標とした人道的エンドポイント導  
入について検討してきた。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試験品 A では平均 5.9  
日, 試験品 B では平均 4.5 日短縮できた。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  
には影響を与えないことが示された。[伊藤 (高山)  
睦代, 林昌宏, 西條政幸]

#### (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昨年度に続き検討し  
た。さらに, 使用匹数についても検討を行った。[林  
昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 佐藤正明, 山口幸恵, 垣内  
五月, 堀谷まどか, 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ウイルス性 出血熱ワクチンに関する研究

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では  
なく細胞性免疫が非常に重要である事が示唆されてい  
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解析した。  
本研究室で確立した P 遺伝子欠損狂犬病ウイルス作出  
技術を応用して, LCMV の抗原蛋白質 (GPC) 遺伝子  
を組込んだ組換えウイルスの作出に成功した。蛍光抗  
体法およびウェスタンブロット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。この組換えウ  
イルスを大量精製し, マウスにワクチンとして 2 回免  
疫を行ったのち, LCMV の致死感染モデルにおいて  
防御能を確認したところ, 5 匹中 4 匹が生残した。今後  
詳しい免疫反応について解析していく予定である。[伊  
藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷  
まどか, 西條政幸]

#### (4) 狂犬病ウイルス L タンパク質および P タンパク質の性状 解析に関する研究

狂犬病ウイルス L タンパク質および P タンパク質は  
RNA ポリメラーゼの働きを有する。特に L タンパク質  
は狂犬病ウイルスゲノムの約半分の領域にコードされ  
るタンパク質であり, RNA 合成にかかわる多くの酵素  
活性を有するが, その性状については未だ不明な点が  
多い。そこでこれらタンパク質の性状を解析するため  
に街上毒株と固定毒株の塩基配列の解析を行ったとこ  
ろいくつかの変異が認められた。現在これらの変異と  
病原性の関連について解析している。[林昌宏, 堀谷  
まどか, 伊藤 (高山) 睦代, 山口幸恵, 垣内五月, 西

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19～24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25年度ではPML疑い患者について計205件の検査を実施し，26名の患者から採取された33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や臓器移植歴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ことが示された．[中道一生，林昌宏，西條政幸]

### (2) 進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用

進行性多巣性白質脳症（PML）の診断では，脳脊髄液中のJCVゲノムDNAのリアルタイムPCR検査が主流となっている．この検査手法は極めて鋭敏であるが，病原性のない持続感染型JCVの混入，もしくは検体間の汚染によって偽陽性を生じる危険性を有している．そのため，JCVのPCR検査における偽陽性およびウイルス変異の有無を迅速にモニターするためのPost-hoc検査系の開発が必要であると考えた．高解像度融解曲線分析（High-Resolution Melting analysis, HRM）法を用いて，JCVのゲノムDNAに生じる不特定かつ多様な変異を迅速に識別するための検査系を確立した．本検出系を用いてPML患者の脳脊髄液DNA中に含まれるJCVの変異パターンを解析したところ，JCVゲノムに生じる変異を患者個人レベルで識別することが可能であった．本検査技術は，より確実なPMLの診断や治療に貢献しうることが示唆された．[中道一生，田島茂，林昌宏，西條政幸]

## 3. 造血幹細胞移植患者におけるウイルス感染症に関する研究

### (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

造血幹細胞移植においては高度の免疫不全状態に陥るため，様々な感染症が問題となる．呼吸器感染症については網羅的な前向きコホート研究がほとんどこれまでなされておらず，十分な知識の集積がない．虎の門病院血液内科，仙台医療センターウイルスセンターとの共同研究で造血幹細胞移植患者から咽頭ぬぐい液を採取し，ウイルス分離・PCR診断を用いて網羅的検索を行った．パラインフルエンザウイルス（PIV），インフルエンザウイルス，アデノウイルス，RSウイルスなどが検出され，臨床データをもとに感染のリスクファクター，下気道炎進展のリスクファクターを検討した．またPIV3分離株については分子系統樹解析を行い感染経路の推定を行った．[西條政幸，垣内五月，林昌宏，伊藤（高山）睦代，山口幸恵，堀谷まどか；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）]

## 4. その他の研究

### (1) 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．またこれまでにダニ媒介性脳炎ウイルス，重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）等の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詳細な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について調査した．その結果オルビウイルス属に分類されるウイルスが細胞培養・乳飲みマウスを用いたウイルス分離法によって分離された．今後これらサンプルについて詳細な検討を行う．[林昌宏，伊藤（高山）睦代，山口幸恵，木下（山口）一美，垣内五月，堀谷まどか，西條政幸；澤辺京子，伊澤晴彦，江尻寛子，楯田龍星，小林睦生

(昆虫医科学部) ]

## VI. ヘルペスウイルスに関する研究

### 1. サイトメガロウイルス (CMV) に関する研究

#### (1) 培養胎盤組織片でのモルモット CMV(GPCMV)感染病態解析

モルモットは、先天性感染 CMV 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。前年度は胎盤組織培養系構築を用いて、GPCMV-RFP または個体で増殖した野生株 SG を感染させることによりそのウイルス増殖及び局在を示し、感染個体胎盤に感染像がよく似ていることを示した。

今年度は、GP129/131/133 (HCMV UL128/130/131A ホモログ) 遺伝子群を含む 1.6kb 領域を欠失した GPCMV(GPCMV-del)の組換え体である、蛍光タンパク発現 GPCMV (GPCMV-GFP) を感染させ、ウイルス動態を解析した。HCMV において UL128/130/131A 遺伝子産物は、内皮、上皮及び leukocyte への指向性に関わることや中和抗体の主たる標的となることが分かっている。そこで、この遺伝子群の胎盤感染への影響を調べた。蛍光顕微鏡による観察では GPCMV-GFP は、野生株と同様な感染像を示した。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。一方で、血管内皮細胞への感染はほとんど認められなかった。胎盤は様々な細胞から成り立っており、その感染性の違いを解析することは、胎盤でのウイルス伝播機構を明らかにする上で重要だと考えられる。[山田壮一、井上直樹；片野晴隆、佐藤由子 (感染病理部)]

#### (2) 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

前年度に、GPCMV 胎盤感染により遺伝子発現の上昇が認められた遺伝子に関してさらに詳細な解析を行った。CCNB3 は細胞周期に関わる遺伝子であるため、モルモット胎仔肺線維芽細胞(GPL)を用い、細胞周期をそろえた後、GPCMV を感染させた。その遺伝子発現の変化を経時的に RT real-time PCR により比較解析したところ、その発現上昇は、感染後すぐに認められることが分かった。ウイルスの前初期遺伝子である IE1 及び 2 発現プラスミドまた、CCNB3 発現

プラスミドの構築を試みており、作製後は細胞内で発現させることにより、その影響を解析する。今後は、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、この遺伝子と CMV 感染との関連が明らかになると考えられる。[山田壮一、福井良子、津田美穂子、井上直樹]

#### (3) GPCMVGP129/131/133 (HCMVUL128/130/131A ホモログ) 遺伝子群のマクロファージ/単球感染への影響の解析

HCMV において UL128/130/131A 遺伝子産物は、内皮、上皮及び leukocyte への指向性に関わることや中和抗体の主たる標的となることが分かっている。以前報告した GPCMV(GPCMV-del)は UL128/130/131A のホモログ遺伝子である GP129/131/133 遺伝子を含む 1.6kb 領域が欠失しており個体での増殖が認められない。この GPCMV-del を感染させたマクロファージでは、核内においてカプシドの形成が認められなかった。そこで、更にこれらの遺伝子をそれぞれ単独で欠失させた欠失変異体を作製し、それぞれの遺伝子のマクロファージ及び単球への感染性への影響を解析した。欠失変異体は以前構築した GPCMV-BAC(GFP 発現)を用いて作製した。マクロファージは、腹腔(マクロファージ)、脾臓(マクロファージ/単球)及び末梢血(PBMC)より分離培養した。線維芽細胞で欠失変異体の増殖能を調べたところ、どの欠失変異体も野生株と同等の増殖を示した。このことから、GP129/131/133 遺伝子群はそれぞれマクロファージ/単球への感染に必須な遺伝子であることが分かった。

CMV のマクロファージへの感染は体内伝播において重要であることから、これらの遺伝子の欠失は体内でのウイルス増殖に影響することが考えられた。[井上直樹、福井良子、山田壮一、津田美穂子；片野晴隆、片岡紀代 (感染病理部)]

#### (4) 先天性 CMV 感染症の感染・発症リスクの解析

これまでの研究で、出生時症候性と NKG2D 多型に有意な相関を認めた。NKG2D は、CMV 感染によるシグナル制御に関連していることが知られていることから、多型がシグナル伝達系の中に位置する Akt のリン酸化の多型による影響を検討したが、リン酸化に若干差が認められたという程度であった。MICA

発現細胞との共培養条件などを変えて検討したが、有意差を認めることはなかった。[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，岡明（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）]

## 2. 水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）に関する研究

### (1) 免疫抑制薬投与中の児に対する水痘ワクチン接種の効果安全性評価

免疫抑制薬使用中の患児における，麻疹，風疹，水痘，ムンプスなどを含む感染症の実態調査とその予防法の確立を図る成育医療センターを中心とした研究班全体計画の中で，水痘ワクチン接種の効果安全性の評価を目的として，細胞性免疫能の測定を担当した。[井上直樹，福井良子；成育医療センター研究班]

## 3. 単純ヘルペスウイルス（HSV）に関する研究

### (1) 造血幹細胞移植患者における HSV-1 の再活性化および ACV 耐性についての検討

造血幹細胞移植患者において HSV-1 の再活性化は高頻度で ACV 耐性株による感染症が問題となることは知られているが，前向きコホートをを用いた研究はこれまでにない詳細な疫学実態や臨床予後との関連は不明である。虎の門病院血液内科，仙台医療センターウイルスセンターとの共同研究で造血幹細胞移植患者から咽頭ぬぐい液を採取し，HSV-1 分離検査を実施し，分離されたウイルスの ACV 感受性について解析し，耐性を示した場合には原因遺伝子検索を行い，他薬剤への感受性も解析した。また臨床予後との関連を統計学的分析し，ACV 耐性 HSV-1 の出現が予後不良と関連することを示した。また，血液悪性腫瘍の再発が有意に ACV 耐性 HSV-1 出現の可能性を高めることも示された。[西條政幸，垣内五月，林昌宏，伊藤（高山）睦代，山口幸恵，堀谷まどか；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，岡明，五十嵐隆（東京大学）]

### (2) ヘルペス脳炎が ACV 耐性 HSV-1 によって引き起こされるかについての検討

ACV 耐性 HSV-1 によるヘルペス脳炎の報告はほぼ皆無である。しかしながら臨床的には ACV 治療に対する反応が不良な場合もあるが，髄液中の DNA 量が少なくウイルス分離も不可能なため，証明は困難である。ウイルス DNA 量が少量の場合にも，nested-PCR により TK 遺伝子を増幅し塩基配列を決定できるプライマーを設計した。実際の患者で検討し，アミノ酸変異を伴う塩基置換を認めた場合，in-vitro で TK 機能解析を行った。これまで 3 名の検討を行い 2 名で感受性変異のみ，1 名では耐性の可能性のある変異がみとめられた。[西條政幸，垣内五月，林昌宏，伊藤（高山）睦代，山口幸恵，堀谷まどか；水口雅，五十嵐隆（東京大学）]

### (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 の治療にはアシクロビル（ACV）が第一選択薬として用いられるが，ACV に対する耐性株の出現が問題となっている。この耐性は vTK 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 vTK 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に基づき 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検討した。その結果この変異が ACV 耐性を誘導しないことがウイルス学的に証明された。さらにサルに感染するヘルペスウイルスである B ウイルスについて，そのチミジンキナーゼの数種類の抗ヘルペス剤に対するリン酸化能を調べたところ，既知のブリブジン（BVDU）と同時にソリブジン（BV-araU）に対してもほとんど抗ウイルス効果を誘導しないことを見出した。今回用いた方法はウイルス分離の不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験として臨床応用できる可能性が示された。

[佐藤正明，垣内五月，伊藤（高山）睦代，木下（山口）一美，林昌宏，西條政幸]

## VII. 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) ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究

リケッチアの研究の進展からその多様性が深まっております。リケッチア等に関する国内外情報の収集と整理を行い、適切な病原体研究の実施に必要なリスク分類項目について再検討する必要に迫られています。特に、日本の感染症法における特定病原体指定の参考とされた米国の **Select Agent** 法の変遷をたどると、科学的エビデンスに基づいた柔軟な変更が行われており、日本の国内法においても参考となると考えられる。他の多くの病原体と同様、リケッチア関係の病原体においても、自然界での状況、治療法の有無、感染防御法の確立、病原体の正確なリスク評価（病原性、毒性、感染効率、安定性）、生物兵器としての可能性、使用された際の拡大の可能性と社会的影響等についてエビデンスに基づいた検討を実施した上で病原体管理を行わない場合、国際協調とともに、基礎研究ばかりでなく、医療、公衆衛生的な面（診断・治療・予防対策）での後退をきたすと考えられる。

[安藤秀二, 佐藤正明, 小川基彦]

(2) ダニ媒介感染症の調査研究における共通ツールの検討

ダニ媒介感染症の対象疾患として、リケッチアやボレリアに加え、ウイルス性の病原体にも対応できる方法論が強く望まれる状況にある。感染源調査として重要なマダニ類からの病原体検出において、特異的な遺伝子検出は強力なツールであるが、その鋳型として従来国内で対象とされてきたリケッチア、ボレリア、アナプラズマは細菌性であるため DNA を用いていた。ウイルスも検討できる条件として、マダニ類からの抽出 RNA から得られる cDNA が鋳型となりうるカリケッチアに関し検討した。また、感染リスクを検討するためには、分布やヒトへの嗜好性を考慮する必要があるため、マダニ類の分類同定が必須である。大量のサンプルを取り扱いかつ遺伝子を増幅する作業が繰り返されるため、キャリーオーバーやクロスコンタミネーション、また可能となった場合の迅速性を考慮して、未経験者にはハードルが高かった形態同定のためのアーカイブ作成にとりかかった。[安藤秀二；角坂照貴（愛知医科大学）；藤田博己（馬原アカリ医学研究所）；高野愛（山口大学共同獣医学部）；宇田晶彦（獣医科学部）；門馬

直太（福島県衛生研究所）；梶田弘子（岩手県環境保健研究センター）；川端寛樹（細菌第一部）]

(3) ラボネットワークの構築と課題に関する検討

ダニ媒介性細菌感染症の多角的な対応を可能とすることを目指している。従来より進めてきたリケッチア症の診断・治療ネットワーク構築とその課題に関する検討をベースに、地方衛生研究所、国立感染症研究所、そして関連研究機関と協力、以下の活動を継続実施し、課題の検討と解決方法の試行を行っている。(1)リケッチア症に対する地域特性を考慮した調査及び検査法の開発に取り組んだ。地域ブロック間の調整をしつつ、地域性を考慮した具体的な対応は、ニーズに合わせ、個々のブロック、地方衛生研究所を中心に進められた。(2)複数県参加型の地域ラボネットワーク構築活動として、①東北ブロックでは、ダニ媒介感染症の情報の共有と感染源対策の基盤情報を得るために必要なマダニの形態同定のための研修会を実施した。②中国四国ブロックでは、*Rickettsia japonica* 検出系の精度管理に資するツールの開発とともに、複数の施設でその精度管理を試験的に実施した。③九州ブロックでは、前年度の実験室検査技術研修に連動させうる野外調査を行った。さらに、(3)リケッチア症検査体制に現状確認を更新するとともに、地方衛生研究所等がもつ地域情報の収集と整理を開始した。[安藤秀二；岸本壽男（岡山県環境保健センター）、門馬直太（福島県衛生研究所）、東海林彰（青森県環境保健センター）、山本徳栄（埼玉県衛生研究所）、新開敬行（東京都健康安全研究センター）、赤地重宏（三重県保健環境研究所）、名古屋真弓（富山県衛生研究所）、寺杣文男（和歌山県環境衛生研究センター）、北本寛明（兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター）、木田浩司（岡山県環境保健センター）、島津幸枝（広島県立総合技術研究所保健環境センター）、松本道明（高知県衛生研究所）、矢野浩司（宮崎県衛生環境研究所）、御供田睦代（鹿児島県環境保健センター）]

(4) リケッチア・レファレンスセンター活動に関する研究

リケッチア症は、国内発生を考慮した場合、ベク



ターの種類、リケッチアの種類によって、発生時期や患者発生地域の集中など地域特性が強く表れる疾患であるため、本研究では、全国ブロックの横糸となるリケッチア・レファレンスセンターの地方衛生研究所を中心とした全国共通基盤を構築することを目指し、初年度、つつが虫病と日本紅斑熱のマニュアル改訂、全国共通となる検査法の評価の準備、全国情報の共有と担当者自身のスキルアップの機会を積極的に行った。マニュアルに関してはつつが虫病と日本紅斑熱を優先し、順次進めている。あわせて日本紅斑熱のリアルタイム PCR 系標準化のための準備等を行った。リケッチア関連の情報共有として、特定の疾患が話題になった際、それに固執し、鑑別対象とされるべきリケッチア症が置き去りにされ、そのために治療等が遅れ、死亡または重症化する症例が増える危険性があることが指摘された。レファレンスセンターを中心とした地域の診断体制を確固としたものとすると同時に、情報発信のあり方を再考すべき時期である。〔安藤秀二；門馬直太（福島県衛生研究所）；東海林彰（青森県環境保健センター）；山本徳栄（埼玉県衛生研究所）；新開敬行（東京都健康安全研究センター）；赤地重宏（三重県保健環境研究所）；名古屋真弓、滝澤剛則（富山県衛生研究所）；寺杣文男（和歌山県環境衛生研究センター）；北本寛明（兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター）；木田浩司；岸本寿男（岡山県環境保健センター）；島津幸枝（広島県立総合技術研究所保健環境センター）；松本道明（高知県衛生研究所）；御供田睦代（鹿児島県環境保健センター）；矢野浩司（宮崎県衛生環境研究所）〕

## 2. リケッチア症の基礎的研究

### (1) 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

マウスマクロファージ系 Raw264 細胞における一酸化窒素(NO)のつつが虫病リケッチア(Ikeda 株)に対する効果を解析した。その結果、LPS 処理した Raw264 細胞で、NO の産生が顕著に誘導されているにもかかわらず、リケッチア増殖が促進された。一方で、NO の産生が誘導されていない未処理の Raw264 細胞では、

増殖は促進されなかった。次に、NO 産生剤 NOR5 を Raw264 細胞に加えたところ、リケッチアの増殖が促進された。これまでの結果から、マクロファージ内で、主に殺菌に働くはずの NO が、逆にリケッチアの増殖に関与しているということがしめされた。今後、このメカニズムを解明する予定である。〔小川基彦、佐藤正明、安藤秀二〕

### (2) 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

牛胎児血清 (FCS) 無添加の培地でも、脂肪滴が形成され、トリグリセリドが蓄積されることが明らかにされた。TG の合成にも用いられる脂質が、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。〔小川基彦；深澤征義（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）〕

## 3. コクシエラ症の基礎的研究

### (1) Q 熱コクシエラ(*Coxiella burnetii*)のゲノム解析による基盤情報の整備

従来リケッチアに分類されていた *Coxiella burnetii* は、バイオテロに使用される可能性のあるとして、常にその取扱いに注意が必要と議論される病原体である。国内で分離された株、国内の実験室に保存されていた *C. burnetii* の分子生物学的特徴を把握することは、通常の感染でないバイオテロが発生した際に、迅速にその事態を明らかにする情報となる。Prototype の *C. burnetii* Nine Mile 株の実験室における継代で LPS 抗原の変化で病原性が低下した II 相菌と日本で初めて確認された患者から分離された TK-1 株について、次世代シーケンサーによって全ゲノム配列を解析するとともに、公開登録されている *C. burnetii* Nine Mile 株の病原性の強い I 相菌のゲノム情報と比較検討したところ、SNP s 解析による株の分類、同一株であるか否かの判別に利用可能と考えられる複数の遺伝子領域を確認できた。〔安藤秀二、安藤匡子、小川基彦、佐藤正明；関塚剛史、小笠原由美子、黒田誠（ゲノム解析研究センター）〕

## VIII. クラミジアに関する研究

1. MLVA-ompA タイピング法を用いた *C. trachomatis* 臨床分離株のタイピング

私たちは、国内における *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の感染状況の把握の一環として当研究室で保有している *C. trachomatis* serotype A~L3 の標準株と当研究室で過去に分離された臨床分離株について *ompA* 遺伝子の塩基配列と MLVA(Multi Locus VNTR Analysis)プロファイルの解析である MLVA-ompA を試みた。標準株 18 株について、*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 の解析によって独自の株の可能性が示された。44 人(男性 34 人、女性 10 人)の患者由来の臨床分離株について、*ompA* 遺伝子の解析の結果 serotype B, D, E, F, G, H, Ia, J, K がそれぞれ同定された。それらは既知の配列と 100%一致するものもあったが、serotype B, D, E, H で新規の配列も同定された。MLVA の結果、serotype E や F では MLVA-ompA で既知の配列と 100%している株もあったが、それ以外では独自の反復配列のパターンを持つ株が同定された。今回の結果から MLVA-ompA は従来の *C. trachomatis* の分類に用いられている *ompA* 遺伝子では区別のできない株間差を知ることができ、過去の *C. trachomatis* 流行株の特徴を把握するための有用なツールであることが示された。〔佐藤正明、小川基彦、安藤秀二〕

レファレンス業務

1. 行政検査

デングウイルス、チクングニアウイルスに関する行政検査

デングウイルス、チクングニアウイルスに関する行政検査においては 24 件、日本脳炎に関する行政検査は 4 件実施した。黄熱ワクチンに関する行政依頼検査は 2 件実施した。〔高崎智彦、田島茂、モイメンリン、小滝徹、池田真紀子、西條政幸〕

2. リケッチア臨床分離株の収集および標準抗原の分与

リケッチア関連の臨床分離株の収集を行うとともに、レファレンスセンターに血清診断用標準抗原、標準株の配布を行った。〔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）52 症例、オウム病 2 症例、Q 熱 5 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 25 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。〔富士秀悦、吉河智城、谷英樹、緒方もも子、下島昌幸、西條政幸〕

2. 黄熱ワクチンの依頼検査

平成 25 年度は 2 ロット(行政 37007 号、行政 37336 号)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、高崎智彦、西條政幸〕

3. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

平成 25 年度は 20 ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、20 ロットすべてを合格と判定した。〔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〕

4. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

平成 25 年度は、2 ロットの乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定（不活化試験および力価試験）を実施し、合格と判定した。〔伊藤（高山）睦代、林昌宏、佐藤正明、小滝徹、山口幸恵、垣内五月、堀谷まどか、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 21 ロットを実施し、全ロットとも合格であった。〔井上直樹、山田壮一、原田志津子、福井良子、西條政幸〕

国際協力関係業務

1. 世界保健機関西太平洋域内デング熱 [International

External Quality Assessment Project (EQAP) ,  
WHO-WPRO Office]

世界保健機関 (WHO) の EQAP に参加し, WHO DENGUE PANEL にてデングウイルス遺伝子検査, NS1 抗原検査, IgM/IgG 抗体検査を行った結果, デング熱実験室診断では WHO から高い評価を受けた (96%) . [モイメンリン, 田島茂, 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]

2. 世界保健機関(WHO)西太平洋事務局が主催した日本脳炎実験室トレーニングコースにおける技術指導  
世界保健機関(WHO)西太平洋事務局が主催した日本脳炎実験室トレーニングコースに参加して, 技術指導等を実施した[中山絵里, 高崎智彦. Youngmee Jee, David Fetherstone(WHO), Johnson Barbara(米国 CDC)]
3. WHO JE ラボネットワーク レファレンスセンター会議  
The 5th Informal Consultation on WHO Regional and Global Specialized JE Laboratories in the Western Pacific Region, Tokyo, Japan を11月22-23日に国立感染症研究所戸山庁舎にて開催した. 参加施設は中国 CDC, 韓国 CDC, 大阪府公衆衛生研究所, 名古屋市衛生研究所, WHO 西太平洋事務局と国立感染症研究所 [モイメンリン, 中山絵里, 田島茂, 池田真紀子, 小滝徹, 西條政幸, 高崎智彦. 倉根一郎 (副所長) ]
4. JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」への協力  
日本脳炎ワクチンに関する検査実習 (JICA 国際研修) を平成26年1月22日に実施した. [池田真紀子, 田島茂, モイメンリン, 中山絵里, 小滝徹, 西條政幸, 高崎智彦]
5. JICA 国際技術研修会への参画  
JICA の研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」において感染研村山庁舎を訪れたアジア諸国のワクチン関係者12名に対して, 日本の狂犬病ワクチンの品質管理について講義と不活化試験に用いられる蛍光抗体法の実習指導を行った. [林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷まどか]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

1. 欧文発表
  - 1) Saijo M. Dual use research of concern issues in the field of Microbiology Research in Japan. *Journal of Disaster Research*. 2013;8:693-7.
  - 2) Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y, Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S. Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus. *PLoS One*. 2014;9(3):e92777.
  - 3) Shimojima M, Takenouchi A, Shimoda H, Kimura N, Maeda K. Distinct usage of three C-type lectins by Japanese encephalitis virus: DC-SIGN, DC-SIGNR, and LSECtin. *Arch Virol*. 2014;159(8):2023-31.
  - 4) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki 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. Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J Virol*. 2013;87(2):1105-14.
  - 5) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol*. 2013;87(12):7170-5.
  - 6) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M,

- Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis.* 2014;209(6):816-27.
- 7) Moi ML, Omatsu T, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, Akari H, Kurane I. Presence of viral genome in urine and development of hematuria in common marmosets (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *Pathogens.* 2013;2:357-63.
- 8) Moi ML, Takasaki T, Kurane I. Efficacy of tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren. *Lancet.* 2013;381,9872,1094. <Letter to Editor>
- 9) Moi ML, Omatsu T, Tajima S, Lim CK, Kotaki A, Ikeda M, Harada F, Ito M, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. Detection of dengue virus non-structural protein 1 (NS1) by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travellers. *J Travel Med.* 2013;20,3:185-93.
- 10) Moi ML, Lim CK, Takasaki T, Kurane I. Infection-enhancement activity in dengue patients using undiluted serum samples. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107:5-58.
- 11) Tochitani K, Shimizu T, Shinohara K, Tsuchido Y, Moi ML, Takasaki T. Ross River virus - Japan ex Australia: (VD). ProMed, promed archive no. 2013;20130616;1776324.
- 12) Mizuno Y, Takasaki T. ProMed-mail posts. Dengue case\_Japan ex Kenya (Mombasa) . Dengue/DHF update. 2013;(58):2.
- 13) Takeshita N, Lim CK, Mizuno Y, Shimbo T, Kotaki A, Ujiie M, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Kaku M, Takasaki T. Immunogenicity of single-dose Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Japanese adults. *J Infect Chemother.* 2014;20:238-42.
- 14) Trent DW, Minor P, Jivapaisarnpong T, Shin J. WHO working group on the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccines (live attenuated) for human use, Bangkok, Thailand, 21e23 February 2012. *Biologicals* 2013;41: 450-7.
- 15) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol.* 2013;95:60-5.
- 16) Nidaira M, Kyan H, Taira K, Okano S, Oshiro T, Kato T, Kudo N, Azama Y, Mahoe Y, Kudaka J, Tamanaha K, Takasaki T. Survey of Japanese encephalitis virus in pigs and wild boars on Ishigaki and Iriomote Islands in Okinawa, Japan. *Epidemiol Infect.* 2013;5:1-5.
- 17) Kurane I, Shibasaki K, Kotaki A, Hijioka Y, Takasaki T. 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* 2013. 2013;10:1831-44.
- 18) Noyori O, Nakayama E, Maruyama J, Yoshida R, Takada A. Suppression of Fas-mediated apoptosis via steric shielding by filovirus glycoproteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(4):994-8.
- 19) Noyori O, Matsuno K, Kajihara M, Nakayama E, Igarashi M, Kuroda M, Isoda N, Yoshida R, Takada A. Differential potential for envelope glycoprotein-mediated steric shielding of host cell surface proteins among filoviruses. *Virology.* 2013;446(1-2):152-61.
- 20) Nakayama E, Saijo M. Animal models for Ebola and Marburg virus infections. *Front Microbiol.* 2013;4:267.
- 21) Kajihara M, Nakayama E, Marzi A, Igarashi M, Feldmann H, Takada A. Novel mutations in Marburg virus glycoprotein associated with viral evasion from antibody mediated immune pressure. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt 4):876-83.
- 22) Moi ML, Takasaki T, Saijo M, Kurane I. Determination of antibody concentration as the main parameter in a dengue virus antibody-dependent enhancement assay using FcγR3-expressing BHK cells. *Arch Virol.* 2014;159(1):103-16.
- 23) Moi ML, Takasaki T, Omatsu T, Nakamura S, Katakai Y, Ami Y, Suzaki Y, Saijo M, Akari H, Kurane I.

- Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viremia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans. *J Gen Virol.* 2014;42(1):591-600.
- 24) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. Sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 2014;42:42-7.
- 25) Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, Kurane I, Lim CK, Saijo M. Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurology* 2013;13:200 (online).
- 26) Mikita K, Maeda T, Fujikura Y, Kozaki Y, Hara Y, Kanoh S, Kishida S, Saijo M, Nakamichi K, Kawana A. Does anti-JCV therapy improve the prognosis of AIDS-related PML? *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1853-4.
- 27) Nagayama S, Gondo Y, Araya S, Minato N, Fujita-Nakata M, Kaito M, Nakanishi M, Tanaka K, Yamaya H, Yokoyama H, Nakamichi K, Saijo M, Okamoto K, Toyoshima Y, Kakita A, Matsui M. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(8):1482-4.
- 28) Takeshita N, Lim CK, Mizuno Y, Shimbo T, Kotaki, A, Ujiie M, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa, S, Kaku, M, Takasaki T. Immunogenicity of single-dose Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Japanese adults. *J Infect Chemother.* 2014;20(238-42).
- 29) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol.* 2014;159:1687-96.
- 30) Wang LX, Takayama-Ito M, Kinoshita-Yamaguchi H, Kakiuchi S, Suzutani T, Nakamichi K, Lim CK, Kurane, Saijo M. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence, and in-vivo sensitivity to treatment. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66(5):404-10.
- 31) Moi ML, Omatsu T, Tajima S, Lim CK, Kotaki A, Ikeda M, Harada F, Ito M, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. 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.* 2013;20(3):185-93.
- 32) Kakiuchi, S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang, L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 strain. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):356-9.
- 33) Nakamichi K, Kishida S, Tanaka K, Suganuma A, Sano Y, Sano H, Kanda T, Maeda N, Kira J, Itoh A, Kato N, Tomimoto H, Kurane I, Lim C.K, Mizusawa H, Saijo M. Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol.* 2013;158(3):639-50.
- 34) Hashimoto K, Yamada S, Katano H, Fukuchi S, Sato Y, Kato M, Yamaguchi T, Moriishi K, Inoue N. Effects of immunization of pregnant guinea pigs with guinea pig cytomegalovirus glycoprotein B on viral spread in the placenta. *Vaccine.* 2013;31:3199-3205.
- 35) Ikuta K, Minematsu T, Inoue N, Kubo T, Asano K, Ishibashi K, Imamura T, Nakai H, Yoshikawa T, Moriuchi H, Fujiwara S, Koyano S, Suzutani T. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein H-based serological analysis in Japanese healthy pregnant women, and in neonates with congenital CMV infection and their mothers. *J Clin Virol.* 2013;58:474-8.
- 36) Nakamura H, Liao H, Minami K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Imadome K, Inoue N, Fujiwara S. Human cytomegalovirus induces apoptosis in neural stem/progenitor cells derived from induced pluripotent

- stem cells by generating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Herpesviridae*. 2013;4:2.
- 37) Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in Toll-like receptor 2 are associated with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e1092-7.
- 38) Andoh M, Andoh R, Teramoto K, Komiya T, Kaneshima T, Takano A, Hayashidani H, Ando S. Survey of *Coxiella burnetii* in ticks collected from dogs in Japan. *J Vet Med Sci*. 2013;75(8):1115-7.
- 39) Kawabata H, Takano A, Kadosaka T, Fujita H, Nitta Y, Gokuden M, Honda T, Tomida J, Kawamura Y, Masuzawa T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Andoh M, Ando S, Sato K, Takahashi H, Ohnishi M. Multilocus sequence typing and DNA similarity analysis implicate *Borrelia valaisiana*-related isolated in Japan is distinguishable from European *B. valaisiana*. *J Vet Med Sci*. 2013;75(9):1201-7.
- 40) Hamaguchi Y, Shirakawa T, Kuwatsuka Y, Ando S. A Neonatal Case of Japanese Spotted Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(11): 1286-7.
- 41) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. *PLoS One*. 2013;8(9): e71861.
- 42) Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi M, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. *Med Entomol Zool*. 2014;65(1):13-21.
- 43) Gaowa, Yoshikawa Y, Ohashi N, Wu D, Kawamori F, Ikegaya A, Watanabe T, Saitoh K, Takechi D, Murakami Y, Shichi D, Aso K, Ando S. *Anaplasma phagocytophilum* antibodies in humans, Japan, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(3): 508-509.
- 44) Andoh M, Andoh R, Teramoto K, Komiya T, Kaneshima T, Takano A, Hayashidani H, Ando S. Survey of *Coxiella burnetii* in ticks collected from dogs in Japan. *J Vet Med Sci*. 2013;75(8):1115-7.
- 45) Kawabata H, Takano A, Kadosaka T, Fujita H, Nitta Y, Gokuden M, Honda T, Tomida J, Kawamura Y, Masuzawa T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Andoh M, Ando S, Sato K, Takahashi H, Ohnishi M. Multilocus sequence typing and DNA similarity analysis implicate *Borrelia valaisiana*-related isolated in Japan is distinguishable from European *B. valaisiana*. *J Vet Med Sci*. 2013;75(9): 1201-7.
- 46) Hamaguchi Y, Shirakawa T, Kuwatsuka Y, Ando S. A Neonatal Case of Japanese Spotted Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1286-7.
- 47) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. *PLoS One*. 2013;8(9):e71861.
- 48) Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi M, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. *Med Entomol Zool*. 2014;65(1):13-21.
- 49) Gaowa, Yoshikawa Y, Ohashi N, Wu D, Kawamori F, Ikegaya A, Watanabe T, Saitoh K, Takechi D, Murakami Y, Shichi D, Aso K, Ando S. *Anaplasma phagocytophilum* antibodies in humans, Japan, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(3):508-9.
2. 和文発表
- 1) 西條政幸. ウイルス性出血熱. 臨床と研究. 2013;90(12):1662-5.
- 2) 西條政幸. Severe fever with thrombocytopenia syndrome. 感染症. 2013;43(6):213-6.
- 3) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. 別冊 日本臨

- 床 新領域別症候群シリーズ. 2013;24:495-8.
- 4) 西條政幸. リフトバレー熱. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ. 2013;24:499-501.
- 5) 西條政幸. アレナウイルス感染症. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ. 2013;24:503-5.
- 6) 西條政幸. 日本で流行するダニ媒介性ウイルス感染症: SFTS とダニ媒介性脳炎. 医学のあゆみ. 2013;247:701-2.
- 7) 西條政幸. 日本で流行が確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) とバイオセーフティ. 日本バイオセーフティ学会 NL. 2013;3(2):1-2.
- 8) 西條政幸. 臨床微生物検査技師として知っておきたい: ウイルス感染症の検査法の基本と最新情報. Medical Technology. 2013;41(8):895-9.
- 9) 西條政幸. 血小板減少症を来す新しいダニ媒介性ウイルス感染症: SFTS. Medical Practice. 2013;30(10):1810-2.
- 10) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. 小児科臨床. 2013;66(7):1483-6.
- 11) 西條政幸. 日本で確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS). 日本医事新報. 2013;4643:56-7.
- 12) 山崎拓也, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. 生活と環境. 2013;58(5):32.
- 13) 山岸拓也, 西條政幸. ダニ媒介ウイルス感染症 SFTS (重症熱性血小板減少症候群). 感染症道場 2013;2(3):46-9.
- 14) 下島昌幸, 西條政幸. ダニ媒介性新興感染症SFTS, 実験医学 特集 感染症 2013;31(19):3047-57.
- 15) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷 英樹, 吉河智城, 森川 茂, 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群ウイルス. 2013; 63:7-12.
- 16) 下島昌幸, 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群SFTS. 感染・炎症・免疫. 2013;43: 63-5.
- 17) 下島昌幸, 西條政幸. ダニ媒介性重症熱性血小板減少症候群 について, ファルマシア. 2013;49; 1085-9.
- 18) 福士秀悦, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. 皮膚病診療. 2013;35(9): 822-6.
- 19) 福士秀悦, 西條政幸. MERSコロナウイルス感染症. 感染症内科. 2013;1(6):573-8.
- 20) 西條政幸, 福士秀悦. 新興ウイルス感染症: MERS-  
コロナウイルス感染症. 呼吸. 2014;33(2):160-5.
- 21) 谷 英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS). 検査と技術. 2013; 41;1164-7.
- 22) 吉河智城, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. 小児科臨床. 2013;66(7):1477-81.
- 23) 谷英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. 臨床検査 2014;58(4):467-73.
- 24) モイメンリン, 西條政幸. 抗アルボウイルス薬. 臨床と微生物. 2013;40(1): 69-73.
- 25) 白鳥 (田島) 茂, 高崎智彦. わが国と世界の日本脳炎の現状と問題点. 小児内科. 予防接種 Q&A 2013;45(増刊号):432-7.
- 26) 白鳥 (田島) 茂, 高崎智彦. セントルイス脳炎. 日本臨床別冊 神経症候群 (第2版). 2013;603-6.
- 27) モイメンリン, 高崎友彦. マレー溪谷脳炎ウイルス. 神経症候群 (第2版) I. 2013;26:607-12
- 28) 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. 2013;77(1):72-4.
- 29) 高崎智彦「感染症ワクチン:最近の話題」日本脳炎. BioClinica. 2013; 28(4): 332-6.
- 30) 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. 2013;4633: 55.
- 31) 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. 2013;29(S-1);1063-70.
- 32) 高崎智彦. 日本脳炎 ―予防接種を中心として―. 小児科臨床. 2013;66(7):1499-503.
- 33) 高崎智彦. アルファウイルス感染症: 西部ウマ脳炎 (WEE), 東部ウマ脳炎 (EEE), ベネズエラウマ脳炎 (VEE), チクングニア熱」日本臨床 別冊新領域別症候群シリーズ 2013年7月号 「感染症症候群 (第2版) 上」 2013;442-445.
- 34) 高崎智彦, 小林睦生. 蚊が媒介する感染症 2)チクングニア熱・ウエストナイル熱. 感染症内科. 2014;2(2);140-6.
- 35) 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. 名古屋医報. 2013;1376:22.

- 36) 高崎知彦. 日本脳炎の感染・発症と妊婦・胎児への影響. 日本医事新報. 2013;4633:55.
- 37) 西岡慧, 福嶋由尚, 庄司紘史, 藤間昭勝, 高崎智彦. 日本脳炎と単純ヘルペス脳炎の重複感染が疑われた75歳女性例. 神経内科. 2013;79(5):679-82.
- 38) 中山絵里, 高崎智彦. 西ナイルウイルス 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズNo.26 神経症候群(第2版) I – その他の神経疾患を含めて – 2013: 597-602.
- 39) 森本彩, 上野広貴, 藤井裕樹, 中村毅, 中道一生, 西條政幸, 雪竹基弘, 松本昌泰. 診断に磁化率強調画像が有用で, メフロキソ投与にて改善をみとめなかった悪性リンパ腫合併進行性多巣性白質脳症の1例. 臨床神経学 53(10):843-847, 2013
- 40) 垣内五月, 木下一美, 伊藤睦代, 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. 神経ウイルス感染症の遺伝子診断とその応用: ヘルペス脳炎の病原 HSV-1 の ACV 感受性試験法の開発. Neuroinfection 2013;18:102-7.
- 41) Morimoto A, Ueno H, Fujii H, Nakamura T, Nakamichi K, Yukitake M, Matsumoto M. Ineffective mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy complicated with malignant lymphoma: findings and usefulness of susceptibility-weighted imaging. Rinsho Shinkeigaku 53:379-383, 2013
- 42) 安藤秀二. つつが虫病と日本紅斑熱. 化学療法の領域. 2013; 29(7): 1571-80.
- 43) 岸本寿男, 尾内一信, 沼崎啓, 安藤秀二, 山崎勉, 中浜力. ELISA 法による抗 *Chlamydomonas pneumoniae* IgM 抗体測定キットの比較. 小児感染免. 2013; 25(2): 163-8.
- 44) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 安藤秀二. 発疹チフス群感染症: 発疹チフス・発疹熱, 別冊日本臨床 感染症症候群(第2版) 病原体別感染症編, 新領域別症候群シリーズ. 2013; 24: 288-91.
- 45) 安藤秀二. リケッチア, クラミジア, バルトネラ. 内科学. 2013; 10: 332-40
- 46) 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 2013-2014. (WHO 出版物翻訳), 2013 年
- 47) 森川茂, 宇田晶彦, 加来義浩, 木村昌伸, 今岡浩一, 福士秀悦, 吉川智城, 谷英樹, 下島昌幸, 安藤秀二, 西條政幸, 澤辺京子, 川端寛樹, 新倉綾, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田信弘. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの国内分布調査結果(第一報), 病原微生物検出情報. 2013; 34: 303-4
- 48) 安藤匡子, 安藤秀二. Q 熱. 臨床と微生物 2014;41(1): 39-44.
- 49) 安藤秀二. 極東地域におけるつつが虫病の現状と将来的課題. 化学療法の領域. 2014; 30(2): 313-21.
- 50) 森川茂, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田修, 加来義浩, 今岡浩一, 澤辺京子, 川端寛樹, 安藤秀二, 西條政幸, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田伸弘, 中嶋建介, 福島和子. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの国内分布調査結果(第二報). 病原微生物検出情報. 2014; 35(3): 75-6.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, and Morikawa S. Analysis of cell entry of a novel arenavirus, Lujo virus, using pseudotype VSV. XV International Conference on Negative Strand Viruses, Granada, Spain, June 2013
- 2) Shimojima M, Takahashi T, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Mizutani T, Morikawa S, Saijo M, Maeda K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. XV International Conference on Negative Strand Viruses, Granada, Spain, June 2013
- 3) Sakai K, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Ami Y, Yamaguchi R, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. High potential of canine distemper virus in the ability to use macaca and human receptors. XV International Conference on Negative Strand Viruses, Granada, Spain, June 2013
- 4) Saijo M. First identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. Global Virus Network, Munich, Germany, June 2013
- 5) Hashimoto K, Fukuchi S, S Yamada S, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N. Guinea pig CMV GP129/131/133, homologs of HCMV UL128/130/131A, are required for entry into macrophages but not into



- fibroblast and epithelial cells. The 38th International Herpesvirus Workshop, Grand Rapids, Michigan, USA, July 2013
- 6) Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Shirai K, Takayama-Ito M, Nakayama E, Kotaki A, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of chikungunya virus in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). The Symposium of Thirty years of Bluetongue Virus Research Achievements, Oxford, England, September 2013.
- 7) Tani H. Analyses of entry mechanisms of novel emerging viruses using pseudotype VSV system. The 54th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Nagasaki, Japan, October 2013
- 8) Lim CK, Takasaki T, Moi ML, Nakayama E, Kotaki A, Chua KB, Saijo M, Kurane I. Molecular analysis of Chikungunya virus in Malaysia. The Chikungunya 2013 meeting, Langkawi, Malaysia, October 2013.
- 9) Moi ML, Lim CK, Nakayama E, Tajima S, Kotaki A, Ikeda M, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. Imported cases of chikungunya and Ross River fever in Japan. Chikungunya, 2013 meeting, Langkawi, Malaysia, October 2013
- 10) Iki S, Shigematsu M, Ando S, Sugiyama K. The examination of decontamination effects on containers used for infectious substances transportation. The American Biological Safety Association, 56<sup>th</sup> Annual Biological Safety Conference, Kansas City, USA, October 2013.
- 11) Moi ML, Omatsu T, Tajima S, Lim CK, 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. Fifth Informal Japanese Encephalitis Laboratory Meeting, Tokyo, November 2013
- 12) Moi ML, Kurane I, Takasaki T. Development of tools for advancing dengue pathogenesis and vaccine research. Malaysia-Japan Academic Scholar Conference. Tokyo, November 2013.<<BEST POSTER AWARD>>
- 13) Moi ML, Lim CK, Nakayama E, Tajima S, Kotaki A, Ikeda M, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. Imported cases of chikungunya and Ross River fever in Japan. Chikungunya, 2013. Langkawi, Malaysia, October 2013
- 14) Lim CK, Takasaki T, Moi ML, Nakayama E, Kotaki A, Chua KB, Saijo M, Kurane I. Molecular analysis of Chikungunya virus in Malaysia. Chikungunya, 2013. Langkawi, Malaysia, October 2013.
- 15) Ando S. Epidemiology and pathogenicity of rickettsioses in Japan. The 12<sup>th</sup> Japan-Korea International Symposium on Microbiology Tokyo, March 2014
2. 国内学会
- 1) 山内健生, 佐藤雅彦, 伊東拓也, 藤田博, 高田伸弘, 川端寛樹, 安藤秀二, 坂田明子, 高野 愛. 利尻島のマダニ相とマダニ保有病原微生物, 第 65 回日本衛生動物学会, 江別市 (北海道), 2013 年 4 月
- 2) 夏秋優, 高田伸弘, 川端寛樹, 佐藤梢, 高野愛, 安藤秀二. タカサゴキラルマダニ刺症に伴う郵送性紅斑. tick-associated rash illness, 第 65 回日本衛生動物学会, 江別市 (北海道), 2013 年 4 月
- 3) 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—ベクターとしての検証, 第 65 回日本衛生動物学会, 江別市 (北海道), 2013 年 4 月
- 4) Takasaki T, Ikeda M, Yagasaki K, Moi ML, Nakayama E, Kotaki A, Saito Y, Tajima S, Kurane I, Jee Y. JE as a vaccine preventable disease: laboratory network organized by WHO. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 5) 高橋和郎, 青山幾子, 弓指孝博, 高崎智彦. 健常成人における細胞培養日本脳炎ワクチンに対する抗体応答の持続効果に関する研究 . 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 6) 下田宙, 竹之内惇, 濱崎千菜美, 寺田豊, 野口慧多, Hassan Mahmoud, 高崎智彦, 前田健. フラビウイルスに対する抗体および抗原検出系の確立. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 7) 下田宙, 竹之内惇, 服部志保, Hassan Mahmoud, 野

- 口慧多, 寺田豊, 谷口怜, 久和茂, 吉川泰弘, Joseph Masangkay, 高崎智彦, 鈴木和男, 前田 健. コウモリにおける日本脳炎ウイルス感染の調査. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 8) 松井清彦, 長瀧由佳, 谷脇妙, 松本一繁, 竹上勉, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦. 高知県で分離された日本脳炎ウイルス Genotype 3. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 9) 松井清彦, 長瀧由佳, 谷脇妙, 竹上勉, 高崎智彦. 高知県における 2012 年のブタ血清中の抗日本脳炎ウイルスの抗体保有状況について. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, 2013 年 5 月
- 10) 高崎智彦. 昆虫媒介性感染症と地球温暖化の影響. 第 4 回北里感染症教育フォーラム. 東京, 2013 年 5 月
- 11) 伊藤 (高山) 睦代: 狂犬病ワクチン検定における試験管内不活化試験法の開発. 第 23 回感染研シンポジウム, 東京都, 2013 年 5 月
- 12) 井上直樹. 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染の新生児スクリーニング体制構築に向けて. シンポジウム「これからのウイルス母子感染対策に向けて」第 54 回日本臨床ウイルス学会, 岡山, 2013 年 5 月
- 13) 安藤秀二. リケッチア症, 鹿児島大学 TAD セミナー, 鹿児島, 2013 年 5 月
- 14) 西條政幸. 日本で確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の臨床・疫学的特徴. 第 6 回感染病態フロンティア, 2013 年 6 月
- 15) 高橋徹, 石堂亜希, 重岡徹, 富永貴元, 亀井敏昭, 前田健, 西條政幸, 森川茂, 長谷川秀樹, 水谷哲也. 本邦における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の初発例. 第 108 回日本内科学会中国地方会例会, 2013 年 6 月
- 16) 忽那賢志, 竹下望, 高崎智彦, 氏家無限, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. Two cases of Chikungunya fever returned from South East Asia. 第 87 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, 2013 年 6 月
- 17) 上村悠, 山本圭, 濱田洋平, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 高崎智彦. A case of a co-infection of *Bordetella pertussis* with dengue virus. 第 87 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, 2013 年 6 月
- 18) 高崎智彦. 輸入感染症と感染対策—ウイルス—. 第 163 回 ICD 講習会 (於: 第 61 回日本化学療法学会総会), 横浜, 2013 年 6 月
- 19) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 辻正徳, 谷口修一, 西村秀一, 水口雅, 岡明, 西條政幸. 造血幹細胞移植患者におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型についての検討. 東京, 第 23 回抗ウイルス療法研究会総会, 2013 年 6 月
- 20) 佐藤正明, 垣内五月, 木下 (山口) 一美, 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 西條政幸. アシクロビル耐性ヘルペスウイルス脳炎症例報告から同定された単純ヘルペスウイルス 1 型のチミジンキナーゼ 41 番目アミノ酸変異はアシクロビル耐性を誘導しない. 第 23 回抗ウイルス療法研究会総会, 東京, 2013 年 6 月
- 21) 山本徳栄, 近 真理奈, 大山龍也, 藤田博己, 岸本寿男, 安藤秀二. 埼玉県の野生アライグマにおけるリケッチア類の保有状況調査—第 2 報—. 第 87 回日本感染症学会総会, 横浜市, 2013 年 6 月
- 22) 今内覚, 伊東拓也, 川端寛樹, 高野愛, 安藤秀二, 村田史郎, 大橋和彦. シュルツェマダニ (*Ixodes persulcatus*) 由来因子の宿主免疫抑制機能の解析. 第 21 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 稚内市, 2013 年 6 月
- 23) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の臨床・疫学的特徴. 衛生微生物技術協議会第 34 回研究会, 名古屋, 2013 年 7 月
- 24) 安藤秀二. ダニ媒介感染症〜リケッチアを中心に〜, 第 31 回宮崎感染症研究会, 宮崎市, 2013 年 7 月
- 25) 西條政幸. 話題の感染症 その 1 (SFTS). 感染症サマースクール 2013 (日本感染症学会), 東京, 2013 年 8 月
- 26) 安藤秀二. 衛生害虫に関する最近の話題について—ダニ媒介性感染症〜リケッチアを中心に—. 平成 25 年度栃木県衛生害虫防除等研修会, 宇都宮, 2013 年 8 月
- 27) 前田健, 高橋徹, 奥田優, 水谷哲也, 山岸拓也, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの分離・同定. 第 156 回日本

- 獣医学会学術集会, 2013年9月
- 28) 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 加来義浩, 朴ウンシル, 鈴木道雄, 井上智, 今岡浩一, 柳井徳麿, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. 動物のSFTSウイルス抗体調査. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月
- 29) 谷口怜, 福士秀悦, Joseph Masangkay, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのオオコウモリからのSFTSウイルスと交差する抗体の検出. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月
- 30) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 前田健, 藤田博己, 沢邊京子, 西條政幸, 森川茂. マダニからのSFTSウイルス遺伝子の検出. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月
- 31) 須田遊人, 谷英樹, 下島昌幸, 堀本泰介, 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱ウイルスのシュードタイプを用いた中和抗体価測定系の構築. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月
- 32) 竹之内惇, 下田宙, 前田健, 下島昌幸. 日本脳炎ウイルス感染におけるDC-SIGNとDC-SIGNRのレセプター機能の比較. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月
- 33) 豊間根耕地, 今内覚, 伊東拓也, 川端寛樹, 高野愛, 安藤秀二, 村田史郎, 大橋和彦. シュルツェマダニ由来免疫抑制因子の機能解析. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜市, 2013年9月
- 34) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 藤田修, 井上智, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 安藤秀二, 安藤匡子, 川端寛樹, 高野愛, 前田健, 藤田博己, 澤邊京子, 西條政幸, 森川茂. ダニからのSFTSウイルス遺伝子の検出, 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜市, 2013年9月
- 35) 安藤匡子, 松村隆之, 阿戸学, 安藤秀二. マウスにおける *Orientia tsutsugamushi* 血清型の病原性比較, 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜市, 2013年9月
- 36) 福士秀悦. 世界のBSL4施設. 日本バイオセーフティ学会, 札幌, 2013年9月
- 37) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二. MLVA-ompA タイピング法を用いた *C. trachomatis* 臨床分離株のタイピング, 第31回日本クラミジア研究会, 札幌, 2013年9月
- 38) 西條政幸. SFTS. 公開セミナー: 迫り来る新興・再興感染症-その脅威にどう立ち向かうのか現状とその対応-, 東京, 2013年10月
- 39) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の疫学と臨床および今後の課題. 第62回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京, 2013年10月
- 40) 石堂亜希, 高橋徹, 重岡徹, 富永貴元, 亀井敏昭, 前田健, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士週悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. Viral-associated hemophagocytosis in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月
- 41) Moi ML, Lim CK, Kurane I, Saijo M, Takasaki T. Towards a safe and effective dengue vaccine: assessment of dengue neutralizing antibody and viremia titers using a novel assay by FcγR-expressing cells. 54th Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine, Nagasaki, October 2013.
- 42) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎発症に関わる宿主側因子の解析. 第54回日本熱帯医学大会, 長崎県, 2013年10月
- 43) 中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸. 高解像度融解曲線分析による変異型JCウイルスゲノムのスキニング技術の確立および進行性多巣性白質脳症の検査への応用. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎市, 2013年10月
- 44) 小原啓弥, 形岡博史, 中道一生, 西條政幸, 上野聡. 免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどったHIV陰性腎移植後PMLの臨床学的検討. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎市, 2013年10月
- 45) 石川晴美, 高橋恵子, 齋藤磨理, 江橋桃子, 塩原恵慈, 南正之, 塩田宏嗣, 大石實, 亀井聡, 武井正美,

- 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 抗 AQP4 抗体陽性を示したヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症(PML)の1例. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎市, 2013年10月
- 46) 白井慎一, 廣谷真, 加納崇裕, 南尚哉, 中道一生, 西條政幸, 畑中佳奈子, 志賀哲, 矢部一郎, 佐々木秀直. 非 HIV-PML2 症例における 18F-FDG-PET および 11C-MET-PET 所見. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎市, 2013年10月
- 47) 古川迪子, 三條伸夫, 工藤俊介, 中道一生, 鈴木忠樹, 吉岡光太郎, 齊藤和幸, 石橋賢士, 石原正一郎, 石橋哲, 大久保卓哉, 森尾友宏, 江石義信, 西條政幸, 横田隆徳, 水澤英洋. BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の30歳男性. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎市, 2013年10月
- 48) 垣内五月, 佐藤正明, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 蒲ひかり, 東裕哉, 大澤由記子, 木村聡, 津川潤, 坪井義夫, 水口雅, 岡明, 西條政幸. ヘルペス脳炎を起因した単純ヘルペスウイルス1型のアシクロビル感受性の検討. 札幌, 第45回日本小児感染症学会学術集会, 2013年10月
- 49) 谷口留美, 古谷野伸, 錫谷達夫, 五石圭司, 伊藤裕司, 森岡一朗, 中村浩幸, 山田秀人, 岡明, 井上直樹. 自然免疫に関わる遺伝子群の一塩基遺伝子多型(SNP)と先天性CMV感染・感染症発症の相関. 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会, 札幌, 2013年10月
- 50) 安藤秀二. つつが虫病を理解する～県南地域での早期発見・早期診断の実現をめざして. 福島県県南保健福祉事務所つつが虫病研修会, 白河市, 2013年10月
- 51) 塩田智之, 李天成, 吉崎佐矢香, 西村順裕, 清水博之, 下島昌幸, 西條政幸, 脇田隆字, 石井孝司. E型肝炎ウイルス感染性規定因子の探索に関する研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 52) 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福間藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されているコンベンショナルPCRの評価, 及びリアルタイム定量PCRとの比較. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 53) 福間藍子, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 54) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福士秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の1剖検例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 55) 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 福間藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川茂. 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された11名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 56) 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTSウイルス抗体陽性動物の調査. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 57) 谷口怜, 福士秀悦, Masangkay Joseph, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する抗体の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 58) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからのSFTSウイルス遺伝子の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 59) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小

- 板減少症候群ウイルスに対するribavirinのin vitro増殖抑制効果. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 60) 須田遊人, 谷英樹, 西條政幸, 堀本泰介, 下島昌幸. シュードタイプウイルスのクリミア・コンゴ出血熱ウイルス中和抗体価測定への応用. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 61) 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 62) 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスGPを外殻したシュードタイプVSVの作製. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 63) 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の日本における初症例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 64) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 林 昌宏, 西村秀一, 辻正徳, 谷口修一, 水口雅, 岡明, 西條政幸. 造血幹細胞移植におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症の臨床的意義に関する検討. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 65) 佐藤正明, 垣内五月, 木下 (山口) 一美, 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 西條政幸: ウイルス分離が不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験法の開発と臨床応用. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 66) Moi ML, Omatsu T, Nakamura S, Ami Y, Katakai Y, Suzaki Y, Saijo M, Akari H, Kurane I, Takasaki T. Development of a novel non-human primate model for secondary dengue virus infection using marmosets (*Callithrix jacchus*). 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 67) 齋藤悠香, モイメンリン, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する免疫反応の検討. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 68) 新倉綾, 福士秀悦, 森川茂, 山田靖子. リフトバレー熱ウイルスL蛋白のポリメラーゼ機能におけるC末端領域の重要性. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 69) 白井顕治, 北浦一孝, 早坂大輔, 高崎智彦, 鈴木隆二, 倉根一郎. 日本脳炎感染マウスの予後に関連する脳内浸潤 T 細胞の質的な違い. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013 年 11 月
- 70) 松井清彦, 竹上勉, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦. 高知県で分離された日本脳炎ウイルス genotype 3 のゲノム解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013 年 11 月
- 71) 田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 西條政幸, 高崎智彦. 製造株と異なる遺伝子型のウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和能の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013 年 11 月
- 72) 奴久妻聡一, 亀岡正典, 杉浦重樹, 中道一生, 奴久妻智代子, 田崎隆史, 竹上勉. PARP-1 阻害剤の in vitro における JC ウイルス増殖抑制効果について. 第 61 回 日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 73) 中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸. JC ウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスクランニングするための高解像度融解曲線分析法の確立. 第 61 回 日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 74) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月
- 75) 鈴木亮介, 小西英二, 石川知弘, 嵯峨涼平, 松田麻未, 渡士幸一, 相崎秀樹, 高崎智彦, 脇田隆宇. 日本脳炎レプリコンを用いたトランスパッケージング型 1 回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013 年 11 月

- 月
- 76) 黒田誠, 藤倉大輔, 野依修, 中山絵里, 梶原将大, 丸山隼輝, 宮本洋子, 吉田玲子, 高田礼人. フィロウイルス感受性に及ぼすTIM-1多型の影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月
- 77) 野依修, 中山絵里, 丸山隼輝, 吉田玲子, 高田礼人. フィロウイルス糖蛋白質によるアポトーシスシグナル阻害作用. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月
- 78) 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 森本金次郎, 垣内五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸. ラッサウイルスなどのアレナウイルスに対する非増殖型組換え狂犬病ウイルスワクチンの開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 79) 山田壮一, 橋本楓, 福地早希, 片岡紀代, 片野晴隆, 井上直樹. ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)UL128/130/131AのホモログであるモルモットCMVGPI29/131/133遺伝子群は細胞指向性の決定因子である. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月
- 80) 西條政幸. マダニが媒介する「重症熱性血小板減少症候群」. 第17回予防衛生協会セミナー, 筑波(文部科学省研究交流センター), 2013年11月
- 81) 西條政幸. SFTS. 第61回日本科学療法学会西日本支部総会・第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 大阪, 2013年11月
- 82) 齋藤悠香, モイメンリン, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する中和活性および感染増強活性の検討. 第20回トガ・ペスチ・フラビウイルス研究会, 神戸, 2013年11月
- 83) 中山絵里. チクングニアウイルスのC型レクチン介在性細胞侵入機構. 第20回トガ・ペスチ・フラビウイルス研究会, 神戸, 2013年11月
- 84) 柄谷健太郎, 清水恒広, 篠原浩, 土戸康弘, 高崎智彦, モイメンリン. オーストラリア渡航中に発症した本邦初のロスリバーウイルス感染症1例. 第56回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 大阪, 2013年11月
- 85) 高橋和郎, 加瀬哲男, 高崎智彦. 健康成人における細胞培養日本脳炎ワクチンに対する抗体応答の持続効果. 第17回日本ワクチン学会学術集会, 津市(三重県), 2013年11月
- 86) 高橋和郎, 加瀬哲男, 高崎智彦. 健康成人における細胞培養日本脳炎ワクチンに対する抗体応答の持続効果. 第17回日本ワクチン学会学術集会, 津市(三重県), 2013年11月
- 87) 久保徳彦, 澤部俊之, 村武明子, 金内弘志, 井本達也, 高崎智彦, 串間尚子, 平松和史, 門田淳一. 初診時の血液塗抹標本で原虫を認めず, 24時間後の再検査で原虫を認め診断し得た重症熱帯熱マラリアの1例. 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 大阪, 2013年11月
- 88) 柄谷健太郎, 清水恒広, 篠原 浩, 土戸康弘, 高崎智彦, モイメンリン. オーストラリア渡航中に発症した本邦初のロスリバーウイルス感染症の1例. 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 大阪, 2013年11月
- 89) 西條政幸. 新興ウイルス感染症(SFTSを含む). 耐性菌シンポジウム2013年-1年を総括して未来に備える-, 東京, 2013年12月
- 90) 高崎智彦, モイメンリン, 網康至, 須崎百合子, 大松勉, 平山隆則, 田島茂, 林昌宏, 中村紳一郎, 片貝裕子, 吉田友 教, 明宏文, 白井顕治, 北浦一孝, 藤井克樹, 鈴木隆二, 西條政幸, 倉根一郎. マーモセットを用いたデングウイルス感染病態解析. 第3回日本マーモセット研究会, 福岡市, 2013年12月
- 91) 鈴木亮介, 石川知弘, 小西英二, 嵯峨涼平, 松田麻未, 渡士幸一, 相崎英樹, 高崎智彦, 脇田隆字. プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立. 日本分子生物学会第36回年会, 神戸, 2013年12月
- 92) 西條政幸. 本邦SFTS virusの遺伝子解析結果. 第27回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会, 和光市(埼玉), 2014年1月
- 93) 小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二. マクロ

- ファージの一酸化窒素による殺菌はつつが虫病リケッチアの敵か？味方か？. 第20回リケッチア研究会, 大津, 2014年1月
- 94) 大橋典男, 高娃, 吉川悠子, 呉東興, 川森文彦, 池ヶ谷朝香, 渡邊卓哉, 齊藤一仁, 武地大維, 村上陽一, 志智大介, 麻生克己, 安藤秀二. アナプラズマ症の血清診断について. 第6回日本リケッチア症臨床研究会・第20回リケッチア研究会合同研究発表会, 大津市, 2014年1月
- 95) 安藤匡子, 阿戸学, 村松隆之, 安藤秀二. *Orientia tsutsugamushi* 血清型 *Japanses Gilliam* および *Kuroki* のマウスにおける病原性比較. 第20回リケッチア研究会, 大津市, 2014年1月
- 96) 藤田博己, 藤田信子, 安藤秀二. 国内における発疹熱リケッチアの潜在について. 第20回リケッチア研究会, 大津市, 2014年1月
- 97) 安藤秀二, 佐藤正明, 小川基彦. 発疹熱輸入症例の現況. 第20回リケッチア研究会, 大津市, 2014年1月
- 98) 小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二. マクロファージの一酸化窒素による殺菌はつつが虫病リケッチアの敵か？味方か？. 第20回リケッチア研究会, 大津市, 2014年1月
- 99) 高崎智彦. シンポジウムー海外渡航者の感染症と検査ー蚊媒介性ウイルス感染症. 第25日本臨床微生物学会総会, 名古屋, 2014年2月
- 100) 高崎智彦. 危機感染症に対する沖縄の行動計画ー Update on dengue fever in Japanー Autochthonous dengue virus infection can be occurred in Japan?ー. 日経アジア感染症会議, 名護市 (沖縄), 2014年2月
- 101) 高崎智彦. 黄熱ワクチンとデングワクチン. 第25回トラベラーズワクチンフォーラム研修会, 東京, 2014年2月
- 102) 安藤秀二. 身近に存在する日本紅斑熱とツツガムシ病. 平成25年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究推進事業シンポジウム, 福岡, 2014年2月
- 103) 安藤秀二. リケッチアと関連疾患, 平成25年度希少感染症技術研修会, 東京, 2014年2月.
- 104) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を理解する. 第51回レプトスピラ・シンポジウム, 東京, 2014年3月
- 105) 西條政幸. 致死率の高い新興ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬による治療法の開発の現状. 日本薬学会第134年会, 熊本, 2014年3月
- 106) 西條政幸. 臓器移植と日和見感染: JCウイルスとヘルペスウイルス. 第2回日本移植学会若手育成教育セミナー, 東京, 2014年3月
- 107) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群: 現状と対策. 第53回日本感染性腸炎学会総会, 東京, 2014年3月
- 108) 藤田博己, 藤田信子, 安藤秀二, 矢野泰弘, 高田伸弘. 四国におけるタテツツガムシの生息状況調査, 第66回日本衛生動物学会, 岐阜市, 2014年3月
- 109) 佐藤正明, 小川基彦, 西條政幸, 安藤秀二. MLVA (Multi-Locus-VNTRs-Analysis) -ompA タイピング法を用いた *C. trachomatis* のタイピング. 第87回日本細菌学会, 東京, 2014年3月
- 110) 小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二. マクロファージの一酸化窒素による殺菌は, つつが虫病リケッチアの敵か味方か? 第87回日本細菌学会, 東京, 2014年3月
- 111) 安藤匡子, 松村隆之, 阿戸学, 安藤秀二. *Orientia tsutsugamushi* 血清型によるマウスに対する病原性の相異. 第87回日本細菌学会, 東京, 2014年3月