

## 1. ウイルス第一部

### 部長 倉根 一郎

#### 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。平成 17 年 4 月 1 日付で田島茂第二室研究員が主任研究官に昇任した。

研究業務としては、出血熱ウイルス、SARS コロナウイルス、ポックスウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ウエストナイルウイルス、狂犬病ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン・バールウイルス(EBV)、リケッチア、クラミジア等の病原体の研究、血清及び分子疫学、感染症発症機序の解析と診断、治療、予防方法の研究を行った。それぞれの研究成果は論文及び国内外の学会等で発表された。

第一室においては、BSL4 実験室を使用しない出血熱ウイルスの診断体制の確立を目的とした研究を行っており、本年度はラッサ熱の検査法を開発した。一方、痘そうワクチンの有効性をサルにおいてサル痘をモデルとして示すとともに、痘そうワクチンの品質管理に関する研究を推進させた。さらに、SARS の新血清診断法の開発、SARS コロナウイルスの感染機序に関する研究を行った。

第二室においては、日本各地のブタ血清から日本脳炎ウイルスの分離を行い、遺伝子及び病原性解析を行った。また、ウエストナイルワクチン開発に関する基盤的研究を推進させた。デングウイルスに対する新たな血清遺伝子検査法を確立し、熱帯・亜熱帯地域からの輸入患者の病原体検査を一層充実させた。また、デングウイルス感染の病態解明にむけて研究を進展させた。

第三室においては、タイ国の狂犬病ウイルス株について遺伝子解析を行った。また、cDNA 発現系を開発し、さらに増殖欠損ウイルスの作製、この系を用いた神経病原性の解析を行った。また、狂犬病ウイルスに対するミクログリアのケモカイン応答に関する研究を行った。

第四室においては、水痘帯状疱疹ウイルスワクチン株の迅速判別法を確立した。また、CMV レポーター細胞を確立した。さらに、先天性 CMV 感染スクリーニング法の開発と、乾燥臍帯を用いた先天性 CMV 感染症の疫学的研究を行った。EBV の潜伏感染に関する研究におい

ては、EBNA-LP と相互作用する細胞蛋白の同定と転写活性化における機能解析の研究を進展させた。

第五室においては、Q 熱コクシエラの新しい遺伝子検査法を確立し急性 Q 熱発症例の解析を進めた。また、国内ダニ類におけるリケッチア保有状況を調査した。クラミジアに関しては、動物由来クラミジア感染症の遺伝子・病原体検査法を確立し調査に応用した。国内各地での肺炎クラミジア感染症に対応し調査を行い、さらに分離されたクラミジア株について分子生物学的解析を行った。

以上の研究活動に対して、厚生労働省、H S 財団、文部科学省、環境省、JAXA 等から研究費の援助を受けた。痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、黄熱ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチン、水痘抗原について国家検定及び依頼検査を行った。また、各ウイルス及び患者材料に関する行政検査、依頼検査を行った。さらに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。また、各室において多数の協力研究員、研究生、実習生を受け入れた。

#### 業績 調査・研究

##### ・ SARS コロナウイルス(SARS-CoV)に関する研究

##### 1. SARS-CoV の持続感染に関する研究

##### (1) SARS-CoV の持続感染に関する研究

SARS-CoV を Vero E6 細胞に感染させると 48 時間以内にほとんどの細胞がアポトーシスにより死滅するが、数%生存する細胞を観察した。この細胞は間接蛍光抗体法によりウイルス蛋白質を発現していた。さらにウイルス粒子を産生しながら、細胞増殖することも明らかとなった。SARS-CoV が感染した細胞で活性化されることがわかっているシグナル伝達経路のうち、持続感染細胞の成立には Akt と JNK の活性化が必要であることがわかった。さらに、Vero E6 細胞は、持続感染細胞を成立させやすい細胞と、させ難い細胞で構成されており、細胞の

蛋白質（抗アポトーシスなど）が関与している可能性が示唆された。[水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川 茂]

#### (2) VSV シュードタイプを用いた SARS-CoV に対する中和抗体測定法の開発

SARS-CoV のスパイク糖蛋白質(S 蛋白質)を被った組換え水泡性口内炎ウイルスシュードタイプ(VSV-SARS-St19)を作製した。このシュードタイプウイルスは VSV 膜タンパク質をコードする G 遺伝子を欠いていて、膜タンパク質が供給されない限り 1 回のみ感染可能なので、生物学的封じ込めの観点からも安全性が高い。SARS-CoV 感染が確認されたヒト血清を用いて、VSV-SARS-St19 を用いた中和試験を行い、SARS-CoV を用いた中和抗体測定法と比較した。その結果、VSV-SARS-St19 を用いた中和試験は感度、特異性ともに優れていた。本方法は短時間で安全に中和抗体価の判定ができることから、SARS の実験室診断に有用であると考えられた。今後、多検体を同時に処理するための検討を行う予定である。[福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、倉根一郎、緒方もも子、森川 茂]

#### (3) SARS-CoV スパイクタンパク質と ACE2 の相互作用の VSV シュードタイプを用いた解析

SARS-CoV のスパイク糖蛋白質(S 蛋白質)を被った組換え水泡性口内炎ウイルスシュードタイプ(VSV-SARS-St19)を用いて、SARS-CoV のレセプターである ACE2 に結合する種々のオリゴペプチドによる SARS-CoV-S を介した感染の阻害効果を検討した。その結果、ACE2 の基質であるアンギオテンシン II は VSV-SARS シュードタイプの感染を阻害しなかった。しかし、ACE2 に結合して、そのペプチダーゼ活性を阻害するオリゴペプチド DX600 はその感染を阻害したことから、このオリゴペプチドは SARS-CoV の感染阻止に有効である可能性が示唆された。一方、ACE2 を被った VSV シュードタイプ(VSV-ACE2 シュードタイプ)を作製し、これを用いて ACE2 と SARS-CoV-S との結合を介した SARS-CoV 感染細胞へのターゲティングが可能かどうか検討した。その結果、VSV-ACE2 シュードタイプは SARS-CoV-S を発現する細胞に特異的に感染した。VSV 由来のタンパク質は強い細胞毒性を発揮するため、VSV-ACE2 シュードタイプの感染した細胞は速やかに死滅する。このことから VSV-ACE2 シュードタイプを用いた SARS-CoV 感染細胞へのターゲティングにより、SARS-CoV 感染細胞を選択的に死滅させることが可

能であると考えられた。[福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、倉根一郎、緒方もも子、森川 茂]

#### (4) ラット ACE2 発現細胞で継代した SARS-CoV の感染性の解析

SARS-CoV を、ラット型レセプター（ラット ACE2）を発現する哺乳培養細胞で継代培養し、ラットに馴化した SARS-CoV を分離することを目的として、ラット ACE2 発現細胞における SARS-CoV 増殖効率の解析を行った。ラット腎より RT-PCR にて得られたラット ACE2 cDNA を発現ベクター pcDNA3.1 にクローニングした。また、ラット ACE2 の一部のアミノ酸配列をヒト ACE2 のアミノ酸配列に置き換えたバリエーション型ラット ACE2 を作製し、同様にクローニングした。CHO 細胞にこれらの発現プラスミドを導入後、SARS-CoV を感染させたところ、バリエーション型ラット ACE2 発現細胞ではウイルスは効率よく増殖したのに対し、ラット ACE2 発現細胞では、増殖効率はバリエーション型ラット ACE2 発現細胞の約 1/100 と低いレベルであった。このことから、ラット ACE2 は SARS-CoV のレセプターとして十分に機能しないことが示された。しかし、SARS-CoV などの RNA をゲノムとして持つウイルスは培養細胞を用いて複数回継代することにより、ゲノムに変異を生じることが多い。このことから、ラット ACE2 発現細胞で SARS-CoV を複数回継代培養することにより、ラット ACE2 に依存したウイルスゲノムの変異の蓄積あるいはセクションによりラット ACE2 に馴化したウイルスが分離される可能性が高い。今後、ラット ACE2 発現 CHO 細胞を用いたウイルスの継代培養を行い、分離されたウイルスの性状解析を行う予定である。[福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、倉根一郎、緒方もも子、森川 茂]

#### (5) 6-クロロプリンを塩基とした核酸誘導体の SARS-CoV 増殖抑制作用

重症急性呼吸器症候群（SARS）は、致死率の比較的高い新興ウイルス感染症で、その治療法開発を目指して抗 SARS コロナウイルス（SARS-CoV、SARS 病原体）活性を有する薬剤を検索している。炭素環オキセタノシン系核酸誘導体の中に比較的強い抗 SARS-CoV 活性を示す物質があることを明らかにした。本化合物の活性発現には、5'-水酸基の安息香酸エステル部や、プリンの 6 位塩素化部が関与していると考えられる。そこで、炭素環オキセタノシン系核酸誘導体の中に比較的強い抗 SARS-CoV 活性を示す物質の各種類縁体を合成し、それらの抗 SARS-CoV 活性を plaque reduction assay およ

び yield reduction assay 評価した。現在のところ、比較的抗 SARS-CoV を有する物質が数種見いだされている。[西條政幸、森川 茂、水谷哲也、福士秀悦、緒方もも子、倉根一郎、丸山徳見(徳島文理大学薬学部)]

#### (6) RNA ウイルスの網羅的検出に関する研究

未知のウイルスが感染している細胞からウイルスの遺伝子を同定することは容易ではない。古典的なサブトラクション法を用いると、細胞内に多数存在しているリボゾーマル RNA が特異的な検出を妨げてしまう。そこで、リボゾーマル RNA に結合せず、ほとんどの RNA ウイルスに結合できるようなプライマーを設計して、逆転写反応のプライマーとして用いサブトラクションをおこなった。SRAS-CoV 感染細胞などを用いて検討したところ、容易にウイルスの遺伝子を検出できた。この方法は未知の RNA ウイルスを検出するために有用である。[水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川茂、江下優樹(大分大学)、佐藤朝光(福岡大学)]

#### ． ウイルス性出血熱に関する研究

##### 1. ラッサウイルスに関する研究

#### (1) ラッサウイルス抗原検出 ELISA の開発と評価

ラッサ熱(ラッサウイルス感染症)の迅速診断には、RT-PCR によるウイルスゲノム検出法とともに抗原検出法が有用と考えられる。今回、ラッサウイルス(Josiah 株)組換え核タンパクに対する単クローン抗体(4A5)を捕捉抗体として、抗ラッサウイルス核タンパクに対するウサギポリクローナル抗体を検出用抗体として用いて抗原検出 ELISA を開発し、その診断における有用性を検討した。ハムスターにラッサウイルス(AV 株)を感染させ、経時的に血液を採取し、得られた血液から分離された血清をサンプルとして、RT-PCR 法および抗原検出 ELISA を施行した。今回開発された抗原検出 ELISA により、RT-PCR 法とほぼ同等の感度でラッサウイルス抗原が検出されること、ラッサウイルス AV 株の核タンパクが検出されること、旧世界アレナウイルスに分類される Mopeia ウイルスの核タンパクは検出されるがリンパ球脈絡膜髄膜炎ウイルスの核タンパクは検出されないこと、さらに、新世界アレナウイルスに分類される Junin ウイルス(アルゼンチン出血熱の病原ウイルス)の核タンパクは検出されないこと、が明らかにされた。今回開発されたラッサウイルス抗原検出 ELISA は、ラッサ熱の迅速診断に有用であることが明らかにされた。[西條政

幸、森川 茂、福士秀悦、水谷哲也、緒方もも子、倉根一郎、George-Courbot MC・Alain George(パストゥール研究所、リヨン市、フランス)]

#### (2) 組換えラッサウイルス核タンパクを抗原としたラッサ熱血清診断法の評価

ラッサウイルスの組換え核タンパク発現 HeLa 細胞を抗原とした間接蛍光抗体法と、ラッサウイルス組換え核タンパクを抗原とした IgG ELISA による抗ラッサウイルス IgG 抗体検出法を開発した。HeLa 細胞での組換え核タンパクの発現は、pKS336 発現ベクターを用いて、IgG ELISA 用組換え核タンパクは組換えバキュロウイルスシステムを用いて発現させた。ラッサ熱患者回復期血清や実験的にラッサウイルスを感染させた霊長類から得られた血清は、間接蛍光抗体法と IgG ELISA 法で陽性を呈し、非ラッサ熱患者および非感染霊長類から得られた血清は陰性を呈した。組換えラッサウイルス核タンパクを抗原とした間接蛍光抗体法や IgG ELISA は、精度および感度は高く、血清学的診断に有用であることが明らかにされた。[西條政幸、森川 茂、福士秀悦、水谷哲也、緒方もも子、倉根一郎、George-Courbot MC・Alain George(パストゥール研究所、リヨン市、フランス)]

#### ． ポックスウイルスに関する研究

##### 1. サル痘ウイルスに関する研究

#### (1) サル痘ウイルス Zr-599 株(コンゴ盆地型)と Liberia 株(西アフリカ型)の霊長類における病原性の解析

コンゴ民主共和国(旧ザイール)から西アフリカにかけて、天然痘様疾患であるヒトサル痘(サル痘ウイルス)によるヒトにおける感染症)が、天然痘が根絶された今日でも流行している。2003 年には、サル痘ウイルス感染齧歯類の輸入を介して米国においてもヒトサル痘が流行し、ヒトサル痘は新興・再興ウイルス感染症の 1 つとして認識されている。本研究においては、旧ザイールとリベリアで発生したヒトサル痘患者から分離されたそれぞれのウイルス(サル痘ウイルス Zr-599 株と Liberia 株)を、それぞれ 5 頭のカニクイザルに、皮下接種(3 頭)または鼻腔噴霧法(2 頭)で感染させ、臨床症状を観察し、さらに病理学およびウイルス学的に霊長類におけるサル痘を解析した。Zr-599 感染カニクイザルにける臨床症状は、Liberia 株感染カニクイザルにおけるそれより重く、致死性であった。また、Zr-599 感染カニクイザルにおけるウイルス血症レベルは、Liberia 株感染カニ

クイザルにおけるそれより高い値を示した。病理学的には、サル痘ウイルス Zr-599 は、Liberia 株に比べてより強く消化管および泌尿生殖器系臓器を冒した。サル痘ウイルス Zr-599 の病原性は、Liberia 株の病原性より高いことが明らかにされた。[西條政幸、森川 茂、水谷哲也、福士秀悦、緒方もも子、倉根一郎、網 康至・須崎百合子(動物管理室)、長谷川秀樹・永田典代・岩田奈織子(感染病理部)]

## 2. 痘そうワクチンに関する研究

### (1) 加速変性試験による旧痘そうワクチンと細胞培養痘そうワクチンの保存安定性の比較

バイオテロ対策として痘そうワクチンの製造が再開され備蓄されている。旧ワクチンは、ウシの皮膚に接種した痘苗を粗精製し適当な分散媒を加えて凍結乾燥されたもので、100℃、1時間の加熱による力価低下が  $1 \log_{10}$  以下である分散媒が用いられている。このため、長期にわたる保存が可能と想定され、実際に備蓄されている旧ワクチンは、多くのロットで -15℃ないし -20℃ 保存で備蓄期間 24 年においても有効な力価が維持されている。しかし、平成 13 年度より製造の再開された乾燥細胞培養痘そうワクチンの備蓄可能期間に関しては不明である。本研究では、1972 年に製造され国立感染症研究所で 4 年保存されている Lister 株による旧ワクチン(乾燥痘そうワクチン)と平成 13 年に製造された乾燥細胞培養痘そうワクチンを用いて加速変性試験を行い両ワクチンの保存安定性を比較した。その結果、旧ワクチンに比べて乾燥細胞培養痘そうワクチンは保存安定性が低いことが推定された。この相違は、用いられている分散媒と蛋白濃度の相違によると思われる。しかし、20℃での保存による力価推移を予測すると、両者とも非常に高く、製造時の力価が  $10^{8.5}$  pfu/mL であった場合には、 $10^{8.0}$  pfu/mL まで低下するのに 50 年以上かかると推定された。[森川 茂、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、倉根一郎、堀内善信(細菌第 2 部)]

### (2) 痘そうワクチンの力価試験と安定性試験法の検討

長期保存痘そうワクチンの力価推移の解析から、測定年により力価のばらつきがあることが明らかになっている。これは、各測定年での標準偏差を考慮すると鶏卵の感受性にばらつきがあるためと考えられる。そこで、より安定な成績が得られると考えられる株化細胞によるブラック法の有用性を検討した。試験製造細胞培養痘そうワクチン(参照品)と乾燥細胞培養痘そうワクチン(化血研

件製造 VO3, VO4, および VO5: 化血研件より分与)の各ワクチンを鶏卵の漿尿膜上接種による生物学的製材基準に沿った測定法(CAM ポック法)と株化ウサギ腎細胞である RK13 細胞を用いたブラック法により求めて比較検討した。また、RK13 細胞を用いたブラック法による力価測定を、国立感染症研究所と(財)化学及血清療法研究所で行い、施設間差の有無に関して解析した。その結果、ブラック法では、実験者間および施設間での測定結果も良く一致し、有意差は認められなかった。このことからブラック法が CAM ポック法より優れた試験法であると結論される。CAM ポック法とブラック法を比較すると、両試験方法での力価には  $\log_{10}$  値で 0.3 (実数値で 2 倍)の差が認められたが、相対力価ではよく一致した。今後、ブラック法での力価結果をワクチン力価としてどのように評価するかを検討する必要がある。[森川 茂、緒方もも子、水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、倉根一郎、堀内善信(細菌第 2 部)、嶽本澄代・寺野 剛((財)化学及血清療法研究所)]

### (3) 細胞培養痘そうワクチン LC16m8 株の温度感受性に関する研究

製造が再開された細胞培養痘そうワクチンのワクチン株である LC16m8 株は、Lister 株から低温馴化により LC16 株、LC16mO 株を経由して作製された株である。初代ウサギ腎細胞でのブラック形成温度上限は、Lister 株では 41℃以上であるのに対し、LC16 株、LC16mO 株、LC16m8 株は 41℃ではブラックを形成しない。本研究では、LC16mO 株の温度感受性の安定性、責任遺伝子のマッピング等に関して解析した結果、LC16mO 株は、非許容温度でも細胞内感染性粒子が形成されるが、感染早期にアポトーシスを誘導すること、温度感受性のリパータントは、非許容温度で若干増殖するウイルスを許容温度で増幅する cycle を 5 回繰り返してもできないことが明らかになった。また、相補性実験から温度感受性の責任遺伝子が複数存在することが示唆された。[森川 茂、緒方もも子、西條 政幸、福士秀悦、水谷哲也、倉根一郎、永田典代(感染病理部)]

## 3. ワクチニアウイルスに関する研究

### (1) ワクチニアウイルス増殖に関する細胞因子の解析

ヒトの既知の 8,500 遺伝子をターゲットにした siRNA library を発現するレンチウイルスベクターを用いて、siRNA 発現 HeLa 細胞 library を作製し、ワクチニアウイ

ルスを感染させた。その結果、コントロール細胞に比べてウイルス感染による細胞死を免れた細胞が多数観察された。これらの生存細胞集団に含まれる siRNA 配列を RT-PCR により増幅して配列を決定すると、TNF 関連遺伝子等のアポトーシス関連遺伝子に対するものが複数認められた。これらの遺伝子のウイルス増殖における機能を今後検討したい。[森川 茂、水谷哲也、福士秀悦、緒方もも子、西條 政幸、倉根一郎]

#### IV. フラビウイルスに関する研究

##### 1. 日本脳炎ウイルスに関する研究

(1) 本邦における日本脳炎ウイルス抗原変異並びに地域差に関する調査研究：ブタ血清からのウイルス分離と抗原学的及び分子進化的解析

2005 年には石川県、三重県、香川県から送付されたブタ血清より、1 株、2 株、3 株合計 6 株の日本脳炎ウイルスが分離された。それらのウイルスを用いたブランク形成試験では、何れも現行ワクチン株 (Beijint-1 株) に比べブランクサイズは大きく、6 株中 4 株のペロ細胞における感染価は、 $3 \sim 6 \times 10^7$  PFU/ml であった。6 株の E 蛋白領域の遺伝子配列は何れも遺伝子 1 型であった。研究参加機関全体のウイルス分離株数は、27 株であった。その内訳は、熊本 2 株、高知 6 株、香川 3 株、広島 1 株、三重 2 株、石川 1 株、静岡 8 株、千葉 2 株、東京 2 株であった。遺伝子解析の結果すべて遺伝子型 1 型であった。[根路銘令子、高崎智彦、田島 茂、小滝 徹、林 昌宏、伊藤美佳子、倉根一郎、田部井由紀子 (東京都健康安全研究センター)、吉住秀隆・小川知子 (千葉県衛生研究所)、足立 聡 (静岡県環境衛生科学研究所)、細谷佳行 (静岡県西部食肉衛生検査所)、杉山 明 (三重県科学技術振興センター)、尾西 一 (石川県保環センター)、多田芽生 (香川県環境保健研究センター)、桑山 勝 (広島県保健環境センター)、永安聖二 (高知県衛生研究所)、原田誠也 (熊本県保健環境科学研究所)、糸数清正 (沖縄県衛生環境研究所)]

(2) 中国における日本脳炎ウイルス分離株の遺伝子解析

中国における 2002 年から 2005 年の日本脳炎ウイルス新鮮分離株 65 株の遺伝子解析を prM および E 領域に関して実施したところ、中国においては現在遺伝子型 1 型と 3 型ウイルスが混在して活動していることが明らかになった。[高崎智彦、田島 茂、小滝 徹、倉根一郎]

(3) 日本脳炎感染マウスの脳内 T 細胞レセプターレパトア解析

マウスに対して強病原性株である日本脳炎ウイルス JaTH160 株を、C3H/He マウスに 100LD<sub>50</sub> 腹腔内接種し、脳炎を発症したマウスについて病理解析を行った。発症したマウスの脳では、血管の周囲や海馬周辺に多くの炎症性細胞が浸潤し、神経細胞の壊死や著明な髄膜炎の所見が得られた。さらに、このマウスの脳から RNA を抽出し、adaptor ligation PCR 法により T 細胞レセプター遺伝子を増幅して、そのサブファミリーの発現比率を解析した。その結果、脳内の T 細胞レセプターのレパトアは、鎖、鎖ともに脾臓のレパトアと比較して特定の skewing が見られた為、脳内に特異的な T 細胞が浸潤しているものと考えられた。[藤井克樹、高崎智彦、倉根一郎、鈴木隆二 (国立相模原病院)]

(4) 当研究室で分離した日本脳炎ウイルス 2 株の全塩基配列の決定

2002 年および 2004 年にブタ血清より分離した日本脳炎ウイルス Mie41 株および Mie40 株はともに genotype 1 に属するが、マウスに対する病原性が著しく異なり、Mie41 は弱毒型であるのに対し Mie40 は強毒型である。病原性を規定する部位を推測するため、両ウイルスゲノムの全塩基配列を決定後、ORF 領域のアミノ酸配列および非翻訳領域の塩基配列を比較した。すると ORF 領域に 7ヶ所、非翻訳領域に 6ヶ所差異が見出された。アミノ酸の差異は C、NS3、NS4A 領域に 1ヶ所ずつと NS5 に 4ヶ所存在した。塩基変異はすべて 3'非翻訳領域に存在した。今後どの部位が病原性の強さを規定しているかを調べてゆく予定である。[田島 茂、根路銘令子、高崎智彦、倉根一郎]

##### 2. ウエストナイルウイルスに関する研究

(1) 2005 年ウエストナイルウイルス感染症の検査・診断

2005 年 10 月 3 日に日本において初めて米国からの輸入症例が報告された。患者は 8 月 28 日から 9 月 4 日まで米国に滞在した 30 代の男性で、倦怠感、発熱、頭痛および両上下肢に 1mm 大の紅斑丘疹を呈した。髄膜炎の可能性は否定的であった。ウエストナイルウイルスに対する実験室検査を行ったところ IgM 抗体陽性、PCR 陰性、ペア血清を用いた中和試験での 8 倍の上昇が観察された。以上の検査結果及び臨床所見より本症例は 10 月 3 日にウエストナイル熱と診断された。[林 昌宏、高崎智彦、倉根一郎、小泉加奈子・中島由紀子・秋月哲

史(市立川崎病院)]

(2) ウエストナイル不活化ワクチンのフラビウイルスに対する交差反応の検討 .

開発中の組織培養ウエストナイル不活化ワクチン(WN-VAX)および日本脳炎不活化ワクチン(JE-VAX)をマウスに免疫して得た抗血清を用い、フラビウイルスに対する交差反応を検討した。その結果 WN-VAX ではウエストナイルウイルス(WNV)、クンジンウイルス(KUNV)、日本脳炎ウイルス(JEV)に、JE-VAX では JEV、KUNV に対する中和抗体価の上昇を認めた。したがって開発中の WN-VAX は WNV に対して有効な中和抗体を誘導することが示唆された。[林 昌宏、高崎智彦、根路銘令子、伊藤美佳子、田島 茂、倉根一郎、森田公一(長崎大)、石川豊数(阪大微研)]

(3) ウエストナイル不活化ワクチン及び日本脳炎不活化ワクチン免疫マウスにおけるウエストナイルウイルスに対する防御能の検討

組織培養ウエストナイル不活化ワクチンを免疫したマウスを用いてウエストナイルウイルス攻撃実験を行った。その結果ウエストナイル不活化ワクチン免疫マウスにおいては 100%の生存率を示しウイルス血症も観察されなかった。コントロール群においては低い生存率を示し、高いウイルス血症が観察された。以上の結果より現在米国で流行しているウエストナイルウイルスに対するウエストナイル不活化ワクチンの有効性が示唆された。[林 昌宏、高崎智彦、根路銘令子、伊藤美佳子、田島 茂、倉根一郎、森田公一(長崎大学)、石川豊数(阪大微研)]

(4) 日本脳炎ウイルス中和抗体保有マウスのウエストナイル不活化ワクチンによる免疫応答の検討

日本脳炎ウイルス(JEV)と免疫学的に交差するウエストナイルワクチン(WN-VAX)導入において日本脳炎ワクチン(JE-VAX)との相互作用を検討するため、JE-VAX 免疫マウスの WN-VAX に対する免疫応答の検討を行った。その結果、JE-VAX あるいは WN-VAX を単独で 1 度免疫した場合、それぞれのウイルスに対して 100%の中和抗体価の上昇は認められなかったが、JE-VAX により基礎免疫を与えた個体に WN-VAX の追加免疫を与えた場合は抗 WNV 中和抗体のみならず、抗 JEV 中和抗体に対するブースター効果も観察された。よって WN-VAX はこれまでの JE-VAX と干渉することはなく、WNV 対策として有効であることが示唆された。[林 昌宏、高崎智彦、根路銘令子、伊藤美佳子、田島 茂、倉根一郎、森

田公一(長崎大学)、石川豊数(阪大微研)]

3. デングウイルスに関する研究

(1) デング熱・出血熱診断・サーベイランス体制の構築のためのデングウイルス遺伝子合成 RNA の作製および地方衛生研究所への配布

デングウイルス感染症は東南アジア・南米を中心として広がっており、再興感染症の一つとして、世界的に重要な感染症になっている。わが国でも輸入感染症として診断される症例が増加している。デング熱・出血熱を診断し、サーベイランス体制を構築整備するため、陽性コントロールとして用いる目的で、一部のデングウイルス遺伝子をクローニングしてデングウイルス合成 RNA の作製を試み、TaqMan Real Time RT-PCR (TaqMan RT-PCR)法により、合成 RNA を用いた定量法を確立した。本合成 RNA はフラビウイルスレファレンスセンターに配布した。今後各地方衛生研究所等にも配布される予定である。[伊藤美佳子、林 昌宏、高崎智彦、小滝 徹、倉根一郎]

(2) デングウイルス遺伝子検出法リアルタイム PCR の改良

デングウイルスの遺伝子検出法として、ウイルス型別リアルタイム RT-PCR 法は、原因ウイルスの型別を同定するために有用である。しかし、プライマーとプローブが GenBank に登録されたデータに基づいて作製され、特異性が高い反面、遺伝子配列が変化した株に対しては反応しない可能性がある。このためユニバーサルプライマーを用いた SBGR を加えた TaqMan・SBGR 同時アッセイ法開発し評価した。[高崎智彦、小滝 徹、原田文植、伊藤美佳子、倉根一郎]

(3) デング熱治療ターゲットとしての Fc 受容体を介したデング出血熱の病態形成機序の解析

致死的なデング出血熱の Fc 受容体を介する病態形成機序を宿主・ウイルス間の相互作用の見地から解明するため、デングウイルス 2 型および 3 型を患者血清から分離した。分離されたウイルスは激しい CPE を呈しプラークを形成した。また Fc IIA 受容体を Vero 細胞に導入した結果 Fc IIA 受容体が細胞表面に観察された。今後これらのウイルス、細胞を用いてデングウイルスの in vitro 抗体依存性感染増強(ADE)モデルの開発を行い、ADE 発生メカニズムの解明を進める。[林 昌宏、高崎智彦、倉根一郎]

(4) デングウイルスの中和抗体による防御能および感染増強の解析

デングウイルスには血清型 1-4 の 4 つの型が存在する。ヒトにおいてはデング熱・デング出血熱を起すウイルスであり、初感染とは異なる血清型のウイルスによる感染増強が確認されている。そこで、感染増強のメカニズムを解明するために、サルに抗デングウイルス血清を用いて、デングウイルス交叉性中和抗体および血清型特異中和抗体による感染増強を観察した。サルにデングウイルスを感染後、免疫血清を経時的に採取し、ウイルス血症の推移、血清型特異的中和抗体価および交叉性中和抗体価の推移、交叉性中和抗体および型特異的中和抗体の感染増強を解明するために、デングウイルスと希釈した交叉性中和抗体および型特異的中和抗体の感染増強現象を解析した。その結果、感染後 58 週目の交叉性中和抗体および型特異中和抗体によりデングウイルスの感染が最も増強された。さらに、交叉性中和抗体は 1 : 3 倍希釈で、型特異中和抗体は 1 : 30 倍希釈で最も感染の増強が認められたことから、初感染とは異なる血清型のウイルスの方が、同型のウイルスよりも再感染時に感染増強が発生しやすいことが明らかとなった。このことから、ヒトのデングウイルス再感染時の感染増強が最も発生しやすいのは、初期感染時の中和抗体が減少し、再感染時のウイルスの血清型が初感染時とは異なる型のウイルスであることが考えられた。[伊藤美佳子、高崎智彦、倉根一郎、片貝祐子(予防衛生協会、霊長類センター)]

(5) 台湾のデング熱患者における血清型特異的 IgA 抗体検出法の確立

デング熱の血清診断法としてわれわれが開発したウイルス特異的 IgA 抗体検出のための IgA 捕捉 ELISA 法は、日本人輸入症例に関して評価したもので、実際に流行地域の患者の診断に用いていない。そのため、近年デング熱が流行している台湾高雄市におけるデング熱患者血清を用いて評価し、病日との関連等を検討した。[高崎智彦、林 昌宏、倉根一郎、名和 優、赤塚俊隆(埼玉医科大学)、韓明榮(高雄市政府衛生局)]

(6) マウス樹状細胞におけるデングウイルス感染機構の解析

デングウイルスのワクチン開発、あるいは感染免疫を解析するうえで、免疫の獲得において司令塔的な役割を果たす樹状細胞の役割を明らかにすることは重要である。人の樹状細胞を用いた解析では、デングウイルスが未熟

な樹状細胞上の DC-SIGN に結合し、ウイルス増殖したことが明らかになっている。しかしながら、これまで実験感染モデルとして広く用いられているマウス樹状細胞での感染の成立は明らかにされていない。我々は、BALB/c および C57BL/6 の 2 系統のマウスを用いて骨髄と脾臓から樹状細胞を分離し、マウス樹状細胞にデングウイルスが感染するかを間接蛍光抗体法および RT-PCR 法で解析した。デングウイルスは、人の解析と同様に骨髄の未熟な樹状細胞に感染することが間接蛍光抗体法で認められ、感染樹状細胞の上清中にウイルス遺伝子の存在が明らかになった。マウスにおいても未熟な樹状細胞に感染し、ウイルスが増殖していることが示唆された。[高崎智彦、倉根一郎、町田早苗、名和 優(埼玉医科大学)]

(7) デング熱患者における抗ウエストナイルウイルス交差中和抗体に関する検討

日本人の輸入デング熱患者の場合、日本脳炎ワクチン接種や自然感染によって日本脳炎ウイルスに対する免疫を有している場合が多い。このようなデング熱患者におけるウエストナイルウイルスに対する交差中和抗体価を検査したところ、19 例において 40 倍以上の抗体価を示した。デングウイルスに対する中和抗体を測定すれば鑑別可能であるが、複数のフラビウイルス侵淫地域における血清診断には慎重を期す必要がある。[原田文植、高崎智彦、林 昌宏、伊藤美佳子、倉根一郎]

(8) 小動物を用いたデングウイルス実験感染モデルの構築

スナネズミを用いた感染実験においてデングウイルスによるウイルス血症が観察された。顕著な出血熱症状やショック症状は観察されなかったものの、スナネズミ体内でのウイルス増殖が確認された。今回の感染実験結果から、スナネズミはマウスよりデングウイルスに感受性が高く、デングウイルス感染症を研究する上で重要な動物実験感染モデルになり得ると思われた。[濱野正敬、高崎智彦、田島 茂、伊藤美佳子、小滝 徹、倉根一郎、松田潤一郎(医薬基盤研)]

(9) 3'非翻訳領域内可変領域のウイルス増殖における役割解析

フラビウイルスゲノムの 3'非翻訳領域の中でも、ウイルス蛋白質コード領域直後の領域は株間で保存性が低く、さらにこの領域の一部が欠損したウイルス株も見出されることから、可変領域 (VR) と呼ばれる。さらに VR は

特に保存性の低い hyper-variable region (HVR) と、HVR よりも保存性の高い semi-variable region (SVR) の亜領域に分けられる。VR 領域および各亜領域を欠失した組換えデング 1 型ウイルスを作製し増殖能を調べたところ、すべてで Vero 細胞でのウイルス増殖能が低下した。次に各亜領域を逆転配列に置換したウイルスを作製し調べたところ、SVR では増殖能の低下が見られたが、HVR では野生型と同等の増殖能を示した。さらに 2 種類の HVR 塩基置換変異体を作製したが、いずれも野生型と同等の増殖能を示した。一方、欠失および置換変異体を C6/36 細胞に感染させたが、いずれの変異体でも増殖能の低下は認められなかった。以上よりデング 1 型ウイルスの VR は、哺乳動物細胞内での効率的な増殖に關与することが示された。またこの領域は、配列の置換が可能な HVR と置換が不可能な SVR に分けられることが明らかとなった。SVR は HVR に比べると保存性が高いことから、配列が哺乳動物細胞内での増殖に重要と考えられた。一方 HVR は、配列よりもヌクレオチド数が一定以上確保されていることが重要と考えられた。[ 田島 茂、貫井陽子、高崎智彦、倉根一郎 ]

### (10) 3'非翻訳領域内可変領域変異ウイルスの RNA 複製能の解析

上記(9)で使用した変異体ウイルスの Vero 細胞内でのプラス鎖およびマイナス鎖ウイルス RNA 合成能をリアルタイム RT-PCR 法で定量し比較した。すると増殖能の低下した変異体でのみ、両鎖とも合成量の低下がみられた。このことから VR は哺乳動物細胞内での効率的なゲノム RNA 複製に關与することが示された。[ 田島 茂、貫井陽子、高崎智彦、倉根一郎 ]

## ・ 神経系ウイルスに関する研究

### 1. 狂犬病ウイルスに関する研究

#### (1) 狂犬病ウイルス cDNA 発現系を利用した増殖欠損ウイルスの作製と性状解析

狂犬病ウイルスのヒト用ワクチン株である HEP-Flury 株の cDNA 発現系を利用して狂犬病ウイルスの P 遺伝子を欠損したウイルスを作製した。そのウイルスの性状を *in vitro* 及び *in vivo* で解析した結果、この P 遺伝子欠損ウイルスは P 蛋白質発現細胞でのみ増殖可能で、マウスでの病原性が全くないことが分かった。さらに、ワクチンとしての有用性を示すため、接種経路接種回数等の検討を行った結果、防御効果があることが

示された。この増殖欠損ウイルス作製系を利用して、より安全で有効な組換えウイルスワクチンの開発や遺伝子発現ベクターとしての更なる改良と応用を検討している。さらに、他の遺伝子欠損ウイルスの作製も試みている。[ 森本金次郎、伊藤睦代、倉根一郎、佐藤 豪、酒井健夫 ( 日本大学 ) ]

#### (2) 狂犬病ウイルス cDNA 発現系を利用した神経病原性機構の解明

狂犬病ウイルス固定毒の中には末梢感染からでも病原性を示すものから、脳内感染においても発症しないものまで、病原性の強弱に様々な程度の差がある。狂犬病ウイルスのヒト用ワクチン株である HEP-Flury 株の cDNA 発現系を利用して、cDNA 上で変異を導入することにより変異ウイルスを作製し、あるいは異なる株の遺伝子と取り替えることにより、いろいろ組換え狂犬病ウイルスを作製している。このような組換え狂犬病ウイルスを用いて、狂犬病ウイルスの神経病原性の機序を解析している。[ 森本金次郎、伊藤睦代、倉根一郎 ]

#### (3) タイ国バンコク市狂犬病流行株の遺伝子解析

狂犬病流行地であるタイ国バンコク市において採取された狂犬病感染イヌより、採脳し、狂犬病ウイルス G 遺伝子の塩基配列を決定し、バンコク流行株の分子疫学的解析を行った。さらに同一個体から得られた株内での塩基置換部位の解析 ( quasispecies 解析 ) を行った。タイ国流行株の遺伝子配列変動のメカニズムを解析している。[ 森本金次郎、伊藤睦代、倉根一郎、西園 晃 ( 大分医大 ) Pakamat Khawplod・Henry Wilde ( The Thai Red Cross Society )、Sukathida Ubol ( Mahidol University ) ]

#### (4) 狂犬病ウイルスを利用した神経伝達機構の解析

狂犬病ウイルスは逆向性に軸索を伝って伝播することが分かっている。この性質を利用し、神経伝達のプローブとしての狂犬病ウイルスの開発を行っている。狂犬病ウイルス cDNA 発現系を用いて、神経伝達のトレーサーとして有用な組換え狂犬病ウイルスを構築し、神経伝達機構の解析を行っている。[ 森本金次郎、倉根一郎、井上謙一・飯島敏夫 ( 東北大学 ) ]

#### (5) 狂犬病ウイルスに対するミクログリアのケモカイン応答

ウイルス侵襲を受けた脳局所におけるケモカインの産生は、血液脳関門を介した末梢白血球の遊走を促し、病原体の排除に働く。その反面、ケモカインの過剰分泌は



炎症による神経破壊を惹起し、ウイルス性脳炎の重篤化に深く関与する。ミクログリアは中枢神経系に常在するマクロファージ様細胞であり、脳のケモカイン応答において中心的な役割を担う。本研究ではウイルス感染に対するミクログリアのケモカイン応答メカニズムを細胞レベルで解析した。代表的な中枢神経系ウイルスである狂犬病ウイルス(RV)はミクログリアに感染しウイルス蛋白質を発現するが、ウイルスゲノムの複製が阻止されるために子孫ウイルスが産生されないことが分かった。RV感染によるミクログリアのケモカイン発現プロファイリングを行った結果、CXCL10 および CCL5 の発現が選択的に増大することが分かった。また、RV に感染したミクログリアでは、NF- $\kappa$ B および MAPK ファミリーに属する ERK1/2 と p38、JNK 経路が活性化することが分かった。各シグナル経路に対する阻害剤の存在下でのケモカイン応答を解析した結果、CXCL10 および CCL5 の発現は NF- $\kappa$ B の活性化によって誘導されること、また p38 は NF- $\kappa$ B シグナルを間接的に増強することでケモカイン発現を促進することが分かった。さらに、ERK1/2 の活性化は RV 感染に対する過剰な CCL5 産生を負に制御することが示された。[中道一生、伊藤睦代、齋木めぐみ、久保山有紀、森本金次郎、倉根一郎]

#### (6) Toll 様受容体 3(TLR3)リガンドに対するミクログリア活性化メカニズムの解析

脳がウイルス侵襲を受けた場合、常在型のマクロファージ様細胞であるミクログリアはアメーバ状の活性化型細胞へとトランスフォームすることで変性細胞を貪食し、サイトカインや酵素、神経保護因子等を高発現する。ミクログリアの活性化はウイルスに対する防御ラインにおいて必須である反面、過剰な炎症応答は神経細胞傷害を誘発しウイルス性脳炎の重篤化に関与する。本研究は、ウイルス感染において普遍的な分子パターンである TLR3 リガンドに対するミクログリアの活性化モデルを確立し、ウイルス性脳炎治療薬の探索技術として応用することを目的とする。TLR3 リガンド(二本鎖 RNA)を用いて刺激したミクログリアでは、炎症性サイトカイン(IL- $\alpha$ 、IL-6)およびケモカイン(CXCL2、CXCL10、CCL2、CCL5)の発現が増大した。また、これらの炎症性遺伝子の発現応答は、NF- $\kappa$ B ならびに JNK、p38 を介したシグナル伝達経路を介して誘導されることが分かった。さらに、TLR3 リガンドの認識による細胞内シグナル経路の活性化には、液胞内の酸性環境が必須であることを示した。TLR3 リガンドに対する細胞内シグナリングおよび炎症性遺伝子発現は、ミクログリアの活性化を数値化

するための指標として応用することが可能であり、脳内免疫細胞を指向する抗炎症物質のスクリーニングにおいて有用であることが示唆された。[中道一生、伊藤睦代、齋木めぐみ、久保山有紀、森本金次郎、倉根一郎]

### 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(VZV)に関する研究

##### (1) 水痘ワクチン株と親株との迅速判別法の検討

水痘ワクチンについては、容易に弱毒・強毒を判定しえる動物モデルなどのアッセイ系が存在しない。有効性と安全性の判断基準のひとつとして、現行ワクチンに特徴的な遺伝子配列が各製造ロットで保存されていることを今後保証することが望ましいと考えられる。そこで、ワクチン株と親株との塩基配列の差異を解析する方法として、昨年度より蛍光エネルギー移動(FRET)を応用した LightCycler の Tm 値解析を検討してきた。本年度は、ワクチン株で配列に混じりが知られる 8 塩基部位に着目し、この混じりの程度の安定性を検討した。我国の製造ワクチンのいくつかのロットについて比較したところこの混じりの程度に差はなくシードロット管理が適切に運用されていることが示唆された。一方、同じ Oka ワクチン株を用いた海外メーカーの水痘ワクチンと比較したところ、メーカー間で ORF39、ORF55 部位などで有意に混じりの程度が異なることが明らかとなった。[井上直樹、山本由美子、稲見有希、野澤直樹、Vladimir Loparev (CDC)、D. Scott Schmid (CDC)、原田志津子、倉根一郎]

##### (2) VZV レポーター細胞株の樹立

VZV ORF9 遺伝子の活性化に必要なプロモーターの最小領域を利用して MeWo 細胞より VZV レポーター細胞 MV9G 株を樹立した。MV9G 細胞に VZV 感染後 16 時間でレポーター活性がみられ、時間とともに活性が増加した。感染 48 時間で検討したところ、レポーター活性は感染力価と比例した。また、50 PFU の感度があった。他の増殖の遅いヘルペスウイルスでは反応はまったく見られなかった。ただし、同じアルファヘルペス亜科の単純ヘルペスウイルスはこの細胞株を活性化したが、強い細胞変性効果を示し感染 48 時間後には多くの細胞が溶解することから実際的には VZV との峻別は容易であった。VZV は細胞フリーの感染粒子が得にくいので、感染細胞とレポーター細胞を共培養することにより、VZV 感染力価を測定できるかを検討した。その結果、この共培養法により合計 3 日で感染 VZV を定量できるこ

とが明らかになった。その感度は、数個の感染細胞で十分であり、感染細胞数とレポーター活性に強い相関があった。アシクロビル・ロスコピチンなどの化合物をモデルにして抗ウイルス剤の効果評価に本レポーター細胞が有用であることを示した。共培養法により、煩雑かつ時間のかかる作業であった細胞フリーウイルスの調製をすることなく、ACV 耐性株を容易に同定できることを明らかにした。[Guan-Qing Wang、錫谷達夫(福島医大)、福井良子、野澤直樹、倉根一郎、井上直樹]

## 2. サイトメガロウイルス (CMV) に関する研究

(1) 臨床検体中の CMV 迅速検出、中和抗体価測定、及び抗ウイルス剤評価などへの CMV レポーター細胞株の応用

PCR、抗 IE 蛋白モノクローナル抗体を用いた免疫染色法、及び通常のウイルス分離の3種の従来法により尿や唾液などの臨床検体中の CMV の同定を検討すると同時に、昨年度樹立した CMV レポーター細胞 U4C48 に臨床検体を接種しレポーターアッセイによる CMV の検出を検討した。その結果、レポーター細胞による検出は PCR 及びウイルス分離法による検出と相関することを明らかにした。健常成人の血清中の CMV に対する中和抗体価を、レポーター細胞を利用した化学発光減少と従来のブラーク数減少との2方法で比較した。その結果、両方法で測定した中和抗体価に高い相関がみられたことからレポーター細胞を用いることで省力化・迅速化が図れることが明らかとなった。AraC など第1世代の核酸アナログ抗ヘルペス薬に加え、新たに合成された araU 誘導化合物についてレポーター細胞株を用いて構造活性相関を検討した。[福井良子、柳 舞美、実吉峯郎(帝京科学大)、倉根一郎、井上直樹]

(2) 特殊濾紙を用いた先天性 CMV 感染スクリーニング法の開発

生後3週間以内の尿検体を用いることにより自然感染と区別して先天性 CMV 感染を診断できる。しかしながら、従来通りの方法による尿の収集、保存、尿からのウイルス分離や PCR による CMV DNA の検出などには、膨大な労力と費用が必要であるため、新生児を対象とした先天性感染のマスクリーニングは普及していない。昨年度、新生児尿を収集した特殊濾紙を直接 PCR で解析する迅速簡便な CMV マスクリーニング法を開発した。今年度、条件検討を行うことにより、尿検体を含む濾紙片から DNA を溶出することによりリアルタイム

PCR 法を用いて陽性例について CMV ゲノムコピー数を効率よく測定することを可能にした。[野澤直樹、古谷野伸(旭川医大)、山本由美子、稲見有希、倉根一郎、井上直樹]

(3) 乾燥臍帯を用いた先天性 CMV 感染症の疫学的研究

出生時不顕性の先天性感染児の血液、尿及び乾燥臍帯中の CMV 量をリアルタイム PCR を用いて比較した。通常1反応に使う量を基準にすると尿、乾燥臍帯に比して血液中の CMV DNA 量は100から1000分の1程度しかないことがわかった。このことは、ガスリー紙などに塗布された乾燥血を用いたレトロスペクティブな先天性 CMV 感染検出には感度の点で限界があることを意味した。先に我々が報告した乾燥臍帯を用いたレトロスペクティブな先天性 CMV 感染の同定法では、先天性感染が知られる5例すべてでリアルタイム PCR 結果は陽性となり、一方、健常児から得られた乾燥臍帯からは CMV は検出されなかった。こうした感度と特異性を念頭に高度難聴患児67例及び精神発達遅延児30例の先天性 CMV 感染を検討した。その結果、高度難聴児の15%、精神発達遅滞の10%が先天性 CMV 感染によることが明らかになった。また、高度難聴児の24%で GJB2 遺伝子に変異が同定されたが、CMV 感染児には GJB2 変異は同定されなかった。[井上直樹、錫谷達夫(福島医大)、古谷野伸(旭川医大)、小川洋(福島医大)、馬場陽子(福島総合療育センター)、山本由美子、稲見有希、野澤直樹、倉根一郎]

(4) CMV 感染により壊死性腸炎を呈した低出生体重児の感染経路の検討

在胎25週3日、838g 帝王切開で出生した児が、日齢74に腸穿孔の疑いから壊死部小腸切除を行い、この際の病理組織より CMV 封入体が検出され、日齢85にて CMV IgM 陽性が確認された。乾燥臍帯 DNA は CMV 陰性、日齢7, 28, 39 に採血されたガスリー紙検体も陰性であった。日齢43には濃厚赤血球輸血が行われたが、CMV IgG 陰性血であった。以上より先天性・産道・輸血の各感染経路が否定された結果、日齢28より母乳に増粘剤を使用し母乳の吸収を高めことから、母乳を介して CMV 感染が成立したと推測された。患児は日齢87から13日間投与された GCV が奏効し、血中 CMV は検出限界以下となった。なお、投与13日目に好中球減少が見られた。免疫グロブリンの移行が不十分な早産児での母乳を介した症候性 CMV 感染の可能性への対策について今後議論が必要と思われる。[山本和歌子(日赤医療センター)、

野澤直樹、倉根一郎、井上直樹]

(5) 緑色蛍光蛋白質を発現する組換えモルモットサイトメガロウイルスウイルスの作製

モルモットサイトメガロウイルス(GPCMV)は、小動物における唯一の先天性感染動物モデルとして知られている。この動物モデルを用いた CMV 感染増殖様式の解析から経胎盤感染と障害発生のメカニズムを明らかにすることを目的として、GPCMV 粒子から精製した全長ゲノムと GFP 発現カセットをコードしたトランスファーベクターとの相同的組換えにより緑色蛍光蛋白質を発現する組換えウイルスを作製し、各種解析によりその性状を解析した。サザンブロット法により、作製した組換えウイルスのゲノム構造はデザイン通りであることを確認した。また組換えウイルスの培養細胞での増殖は野生型とほぼ同等であり、感染後 1 日で緑色蛍光蛋白質の発現を確認した。[野澤直樹、中村幸之助、筒井祥博(浜松医大)、倉根一郎、井上直樹]

### 3. エプスタイン・バールウイルス(EBV)に関する研究

(1) EBV 感染細胞の遺伝子発現解析

EBV の潜伏感染機構を解析する目的のため、EBV 感染の結果変化する細胞性遺伝子発現様式をとらえる基礎実験を継続して行った。細胞周期、ストレスシグナル、アポトーシスなどの関連遺伝子のプロモーター活性を検索し、簡便なルシフェラーゼ分析で、ウイルス遺伝子発現による特定遺伝子プロモーターの活性変化を示すことができた。また、ウイルス遺伝子の発現様式を解析するための定量的 PCR 用プライマー設計と条件設定をおこない、2・3 倍の変動を検出できる鋭敏な系を確立した [原田志津子、平田顕恵、新井哲郎、加藤美緒]

(2) EBV 核蛋白 EBNA-LP と相互作用する細胞性因子の検索と機能解析

EBV 潜伏感染時に発現する核蛋白 EBNA-LP の機能を解析するために、我々はこれまで免疫沈降法などで EBNA-LP と相互作用する細胞性蛋白の検索をおこない幾つかの遺伝子産物を報告してきた。今年度は酵母実験系で相互作用蛋白の検索を行い、クローニングと塩基配列の結果、候補蛋白を数種類得た。これらについての相互作用能分析のための融合蛋白やプラスミド作製を行った。EBNA-LP の補因子機能への関与を検討した。[原田志津子、新井哲郎、恒川賢太、三浦啓司、平田顕恵]

(3) EBV 核蛋白 EBNA-LP のドミナントネガティブ発現細胞の性状解析

EBNA-LP の EBV 感染細胞における機能を解析するために、EBV 潜伏感染細胞由来の EBNA-LP ドミナントネガティブ変異体の Cre-loxP 系での誘導発現細胞株を作った。樹立細胞を薬剤タモキシフェンで変異蛋白を発現誘導すると、発現細胞は一様に増殖抑制されていた。ウイルス遺伝子の発現パターンの解析を行ったところ、LMP1 の発現レベルが RNA レベルで低下していることがわかった。さらに細胞遺伝子の発現活性をリポーター分析で解析したところ、myc や AP1 活性などが優位に低下していた。また、アポトーシスが昂進し、ある特定の細胞周期が遅延している結果が得られたので、そのメカニズムを検討している。変異蛋白の発現によって細胞遺伝子発現の様式が変動するかどうかを網羅的に検索している。[原田志津子、加藤美緒、平田顕恵]

(4) ストレス負荷時の EBV 潜伏感染細胞遺伝子発現変動の検討

重力などのストレスや環境の変動による EBV 感染細胞の遺伝子発現変化をとらえることを検討した。岐阜県土岐市の MGLAB で落下実験を行い、微小重力にさらした潜伏感染細胞のストレスシグナルの変動とウイルス遺伝子発現の関連を、(1) で確立した定量実験系を用いて調べた。落下実験には培養細胞の準備や装置作製、実験用具の輸送と設置、研究材料の運搬、費用など様々な困難があり、実験回数は 2 回にとどまった。試行数が少ないため、有為差のある実験データの蓄積ができなかったが、ある細胞遺伝子の活性が変動し同時に潜伏感染核蛋白 EBNA2 の発現に変化が現れるという結果が得られた。さらに実験を重ねて確実な結論を導きたい。なお、本研究は宇宙航空研究開発機構、日本宇宙フォーラムとの共同研究である。[原田志津子、加藤美緒、新井哲郎、平田顕恵]

### リケッチアに関する研究

#### 1. リケッチアに関する研究

(1) リケッチア感染症の病態と発生疫学の解析

国内のリケッチア感染症の発生状況の把握を目的に調査票を用いて解析している。感染症法による発生動向調査からの情報では、つつが虫病患者の約 90% にみられるとされる刺し口が約 50% の症例報告に記載が無いなど、リケッチア症の様な希少感染症では、疾患に合わせた情

報収集が必要であることが改めて示された。また、地域ごとの詳細な患者発生解析を行うことにより、患者発生について、従来の情報と異なる季節消長パターンがあることが明らかになってきた。[安藤秀二、小川基彦、重松美加・山下和予(感染症情報センター)、山本徳栄(埼玉県衛生研究所)、岸本寿男]

## (2) 日本産マダニからの紅斑熱群リケッチア、エーリキア、アナプラズマの検出・解析

マダニが保有する病原体検索を国内の多くの研究者と共同研究し、日本各地で採集された様々なマダニから分子生物学的手法によってリケッチアを検出、マダニの種、患者発生との関連を把握するリケッチア疾患の発生状況の網羅的解析を進めている。この中で、*Carios* 属マダニから新規の紅斑熱群リケッチア遺伝子を検出した。米国本土で確認されているものと遺伝学的に近似であることから、ベクターの移動とともに新規リケッチアの国内侵入を監視することが重要であることが示された。[安藤秀二、川端寛樹・高野 愛(細菌第一部)、藤田博己(大原総合病院附属大原研究所)、鶴見みや古(山階鳥類研究所)、岸本寿男]

## 2. Q熱コクシエラに関する研究

### (1) 生物テロに使用される可能性の高い病原体による感染症の迅速診断に関する研究

生物テロにQ熱病原体 *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) が用いられた場合、従来の診断とは異なり、迅速性と同時に多数の検索が求められる。これまでPCRやnested PCRによる迅速な遺伝子診断技術の開発を進めてきており、平成17年度は *C. burnetii* が生物テロに使用される場合の可能性として、水の汚染を想定し、遺伝子抽出や検出技術の応用の可能を検討した。異なる容積の蒸留水にホルマリン不活化 *C. burnetii* を各濃度でスパイクし、高速遠心濃縮後、市販のDNA抽出試薬による抽出法とReal time PCRによる検出を行った。供試材料の容量が増えると、50  $\mu$  では反応あたり菌体0.1個、50m (5000倍容量) では反応あたり菌体10個と、抽出・検出効率が100倍低下した。このことから、今後供試検体のより効率的な濃縮法を検討する必要があると考えられた。[安藤秀二、佐藤 梢、小川基彦、柳 陳堅、岸本寿男]

### (2) Q熱病原体 *Coxiella burnetii* に関する診断・疫学的研究

鶏卵のQ熱汚染が示唆されたことから、食品からの検

出法を開発している。磁性ビーズDNA抽出機を用いた大量の検体処理を安定した抽出効率で、迅速かつ人為的ミスが入り難い抽出法を確立し、ABI社のReal time PCR法を用いて市販卵について検討し、検出限界以下の陰性であることを確認した。現在、公表されているLight Cyclerを用いたSYBR Greenの系について検討している。[安藤秀二、小川基彦、柳 陳堅、佐藤 梢、岸本寿男]

### (3) 典型的急性Q熱症例の解析

高力価の血清抗体価を呈した典型急性Q熱一例を経験した。症例は76歳、男性。無職。最近の海外渡航歴および国内旅行歴なし。2005年5月38 を超える発熱を認め、入院。初診時WBC正常、CRP高値、肝・胆道系酵素の上昇。肝生検の病理所見、「Necrotizing granulomatous hepatitis」より、Q熱が疑われ、血清抗体価を測定した。間接蛍光抗体法kit (Focus社)を用いて急性期から2ヶ月フォローしたところ、急性期(相菌IgG陰性、相菌IgG 64倍、相菌IgM陰性、相菌IgM 512倍)発症約2ヵ月後(相菌IgG 256倍、相菌IgG 8192倍、相菌IgM 2048倍、相菌IgM 8192倍)と、著明な抗体価上昇とともに相菌に対する抗体価が相菌より高値を示した。MINO、NQ投与にて経過は良好であった。国内感染例でも欧米の例や輸入例と同様の典型的な急性Q熱症例が存在することが確認できた。本人や家族の聞き取り、周辺の疫学調査では感染源は不明であった。[岸澤有華、渡部直己(市立砂川病院)、安藤秀二、三好正浩(北海道衛生研究所)、上野 弘(酪農学園大学)、岸本寿男]

### (4) Q熱コクシエラと慢性疲労症候群様疾患との関連についての検討

Q熱コクシエラは急性Q熱後症候群を時に起こすが、慢性疲労症候群(CFS)様疾患との関連も指摘する報告がある。平成14年1月から平成17年8月までの間にCFSを疑われ名古屋大学医学部附属病院総合診療部を受診した患者を対象に調査した。CFS疑いの患者43名(臨床診断では、CFS12名、CFS+精神疾患5名、精神疾患13名、器質的疾患3名、疾病利得群3名、その他診断保留8名)の血清 *C. burnetii* 抗体の測定と、血液からの遺伝子検出を行ったが、IgMおよびIgG抗体価の有意な上昇を認める症例はなく、また *C. burnetii* のDNAが抽出された症例もなかった。引き続き症例数を増やして検討する予定である。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦、古屋由美子(神奈川県衛生研究所)、伴 信太郎・西城卓也(名古屋大学)]

クラミジアに関する研究

1. オウム病クラミジアに関する研究

(1) オウム病家族発生例の検討

2005年、感染源と考えられる愛玩鳥との接触頻度にかかわらず、同居する家族4人が肺炎を呈したオウム病感染事例を経験した。いずれの患者も血清学的にオウム病と診断されたが、感染源と推定される鳥との接触頻度により、症状の重篤度に差が見られた。トリの世話をしていない家族を含め、ほぼ同日に全員が肺炎を発症したオウム病事例は稀である。また、感染源と推定された死亡オカメインコの糞便及び各種臓器より、遺伝子検出・病原体分離が陽性となり、肺から感染性のクラミジアがもっとも多量に検出された。このことから本事例では、排泄物の吸引と合わせて口移しでの給餌なども感染経路として危険性が高かった可能性が推測され、オウム病の発生予防において適切な飼育方法の啓発の重要性が改めて示された。[岸本寿男、安藤秀二、柳 陳堅、海部春樹・飯田國洋・植木信介・江原裕子・島崎裕子(長崎県衛生研究所)、渡邊幸子・安西 仁・武分和歌子(長崎市保健所) 牟田隆也(松原牟田内科小児科)、草場照代(聖フランシスコ病院)]

(2) 動物展示施設におけるオウム病集団発生事例の調査

2005年12月6日に神戸のK動物展示施設におけるオウム病集団発生が探知され、外部専門家として専門家会議(部会)に参加し、発生状況の調査、原因の追究、そして今後の発生防止対策等について検討した。全従業員のうち同意の得られた者については、当室で血清抗体価測定を担当し、実施したmicro-IF法の結果、受診先医療機関での検査を含めて、最終的に3名が感染症法に基づくオウム病患者として届出された。今回の患者発生は、飼育鳥の検疫や個体識別を含めた健康管理体制、及び従業員の感染防御策等の不備が原因であると推定された。その後、それらの改善を確認して施設は開園された。なおトリならびにヒトから検出された*C.psittaci*株については現在遺伝子学的な解析を行っている。[岸本寿男、安藤秀二、柳 陳堅、福士秀人(岐阜大学)、飯島義雄(神戸市環境保健研究所)]

(3) オウム病病原体 *C. psittaci* を特異的に検出する real-time PCR 法の開発

*C. psittaci*のみを特異的に検出するTaqMan MGB probeを用いたreal-time PCR法の開発を行い、特異性と感度の検討を行った。*C. psittaci* 6BC株をモチーフとし、

既知の*C. psittaci*のMOMPにおける保存領域をターゲットとして設計した。特異性試験では供試菌株は上記の29株のクラミジア属菌と、30株の一般細菌を用いた。試験に用いた*C. psittaci*株はすべて検出された、一方、ほかのクラミジア属菌は検出されなかった、また、一般細菌もすべて陰性であった。さらに、検出感度は、0.05pg/assayまで検出可能であった。臨床検体からの検出は現在検討中である。[柳 陳堅、安藤秀二、小川基彦、蔡 燕、岸本寿男]

(4) *C. psittaci* 遺伝子検出 one-step PCR 法の特異性、感度の追加検討

以前、蔡らが開発したCpsi-1とCpsi-2をプライマーとするone-step PCR法は、他のクラミジアや細菌等についての特異性、感度については検討が残されていた。今回用いたクラミジア属菌29株、クラミジア属以外の一般細菌23株については、一般細菌は検出されず、クラミジアでは*C. psittaci*のみではなく、*C. abortus*, *C. caviae* および *C. felis*が検出され、また、*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*ならびに *C. pecorum*は検出されなかった。しかし、これら *C. abortus*, *C. caviae* および *C. felis* は本来鳥由来ではなく、他の哺乳動物が宿主であることから、本プライマーをトリ由来検体やオウム病疑いの患者検体に用いることに特に問題はないと考えられた。検出感度については、属特異のCM1、CM2と比較したところ約10倍高かった。[柳 陳堅、安藤秀二、小川基彦、蔡 燕、岸本寿男]

(5) オウム病クラミジアと orbital MALT リンパ腫との関連について

orbital MALT リンパ腫は、中年女性の外側眼瞼に好発するが、最近、同部位からオウム病クラミジア遺伝子を高率に検出し、その関連性を示唆する報告がなされている。そこで愛媛大学医学部において過去8年間に経験された症例をretrospectiveに検討し、その関与について検討した。orbital MALT リンパ腫症例17例の手術標本から抽出されたDNAを用いて、クラミジア遺伝子検出を試み、患者血清については、micro-IF法によってオウム病クラミジアに対する血清抗体を測定した。オウム病クラミジアの遺伝子は検出されず、またオウム病クラミジア特異IgG、IgA、IgM抗体を保有する症例はなかった。積極的に関連を示唆する結果は見出せなかったが、さらに症例の追加をして検討する必要があると思われる。[安藤秀二、小川基彦、柳 陳堅、佐藤 梢、岸本寿男、薬師神芳洋(愛媛大学)]

## 2. 肺炎クラミジアに関する研究

### (1) 肺炎クラミジア血清診断基準の見直しについて

肺炎クラミジア感染症の血清診断において特に IgM 抗体測定の判定基準については、見直しが求められている。そこで ELISA 法の IgM 抗体の陽性カットオフ値、小児 IgM(+): ID 1.10、成人 IgM(+): ID 1.60 について再検討した。肺炎クラミジア呼吸器感染症が疑われる患者（肺炎、急性気管支炎、急性上気道炎患者を含む）の血清を用い、抗体測定は micro-IF と ELISA 法の「ヒタザイム C . ニューモニエ」によって実施した。肺炎クラミジア感染症と確定診断された症例の血清は、川崎医科大学を受診した小児 C.pn(+)n = 106 と成人 C.pn(+)n = 136 で、そのほかの呼吸器感染症例として、M 病院小児科 n = 676、埼玉医大小児科 n = 588、川崎医大小児科 n = 200、成人市中肺炎 n = 440 を対象とした。ELISA 法の IgM カットオフを ID 1.10 で判定した場合、ID 1.60 で判定した場合に比べて IgM の陽性率が約 2~3 倍程度高かった。さらに IgM の持続期間の検討や経過を追った推移の検討を micro-IF との比較をしながら行う予定である。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦、沼崎 啓(ウイルス第三部)、尾内一信(川崎医科大学)、山崎 勉(埼玉医科大学)、田中敏博(水戸協同病院)、中浜 力(中浜医院)]

## 3. その他クラミジアに関する研究

### (1) 動物由来クラミジア遺伝子を特異的に検出する real-time PCR 法の開発

人獣共通感染症として関与する可能性のある動物由来クラミジア種を網羅的に検出することを目的に、動物由来クラミジアの 16S rRNA における保存領域をターゲットとして設計し、TaqMan probe 法を用いた multiplex real-time PCR による病原体検出法の開発を行った。特異性試験では一般細菌は検出されず、動物由来クラミジアである *C. psittaci*、*C. abortus*、*C. caviae*、*C. felis* ならびに *C. pecorum* の遺伝子をすべて検出することができた。検出感度は、*C. psittaci* については one-step PCR 法よりやや高感度であった。また糞便からの検出でも本法は 40 個 EB まで検出可能で、one-step PCR 法の  $10^3$  個 EB より優れていた。さらに、239 検体の鳥糞便臨床サンプルでは本法では 4 検体で陽性であったが、one-step PCR 法ではすべて陰性であった。以上から、本法の有用性が示された。[柳 陳堅、安藤秀二、小川基彦、蔡 燕、岸本寿男]

## その他の研究

### 1. 蚊の siRNA に関する研究

これまでに、蚊の JNK は抗アポトーシスとしての機能を有することを報告してきた。蚊の幼虫が脱皮するときには、特に表皮においてアポトーシスが起きていることが予測されるので、JNK に対する siRNA を合成し、1 齢幼虫に暴露して成長を観察した。その結果、JNK に対する siRNA は 2 齢幼虫への脱皮を阻害する作用や死亡させる作用を有することが明らかとなった。現在、詳細なメカニズムを解明中である。[水谷哲也、福土秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川 茂、遠藤大二(酪農学園大学)]

### 2. 化学薬剤による未成熟染色体凝縮法 (PCC) の確立とその応用

染色体の解析は種・亜種の同定に際し遺伝学的手段として必須のみならず、先天性染色体異常症の診断など医学的にも重要な手段である。また染色体は後天的に放射線や環境変異原物質などにより損傷を受け、これら傷害による発癌や晩発傷害の解決も医学的に大きな課題であり、染色体の解析は遺伝子の損傷を評価するための必須の手段である。しかしながら遺伝子の損傷の程度が大きくなると、細胞周期の遅延あるいは停止により分裂中期染色体を得ることが困難あるいは不可能となり染色体解析そのものが不可能となっていた。未成熟染色体凝縮法はこの限界を克服する技術であり、オカダ酸あるいはカリクリン A などの蛋白質脱リン酸化酵素阻害剤により極めて簡便で効率的に PCC を誘発する方法を開発した。この方法により従来困難であった染色体の解析に広く利用されることとなり、放射線生物学、環境変異原学、あるいは出生前診断などの広い分野に応用されている。[後藤英介]

## レファレンス業務

### 1. フラビウイルスに関する行政検査。

デングウイルス 7 件、ウエストナイルウイルス 1 件の行政検査が依頼され、これを実施した。[高崎智彦、田島茂、根路銘令子、伊藤美佳子、林 昌宏、倉根一郎]

### 2. クラミジアならびにリケッチア性関連疾患（輸入例含む）の検査業務

肺炎クラミジア、オウム病クラミジア、性器クラミジア、つつが虫病、日本紅斑熱、輸入リケッチア症、Q 熱

について検査(血清学的、分子生物学的、生物学的検査・実験室診断)を実施している。行政検査、一般検査、研究目的の検査を合わせると、平成 17 年において増加し、年間のべ約 1000 検体の各種検査を実施した。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦]

3. クラミジアおよびリケッチア標準株、各種培養細胞の培養維持、診断用抗原の作製・分与を行った。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦]

#### 4. 感染症情報還元業務

IASR2005 年 8 月号特集「動物由来感染症」において、関連情報として掲載された「オウム病の家族感染例」のデータ解析。IASR2006 年 2 月号特集「つつが虫病・日本紅斑熱」において、関連情報の構成、原稿依頼のための連絡調整とともに特集記事を準備した。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦]

### 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 17 年度は、1 ロットの乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定を実施し、合格と判定した。[緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、森川 茂、倉根一郎]

#### 2. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定及び依頼検査

平成 17 年度は、8 ロットの日本脳炎ワクチン(北京株)の国家検定(不活化試験及び力価試験)を実施し、8 ロット全てを「合格」と判定した。また、1 ロットの日本脳炎ワクチン(中山株)の依頼検査(不活化試験及び力価試験)を実施し、「適」と判定した。[根路銘令子、高崎智彦、田島 茂、伊藤美佳子、林 昌宏、倉根一郎]

#### 3. 黄熱ワクチンの依頼検査

平成 17 年度は 2 ロットの黄熱ワクチン依頼検査の行政検査を実施した。[高崎智彦、田島 茂、根路銘令子、伊藤美佳子、林 昌宏、倉根一郎]

#### 4. 狂犬病ワクチンの検定

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン 3 ロット(1701、1702、1703)について、生物学的製剤基準に基づいて、力価試験および不活化試験を行ない、合格と判定した。[森本金次郎、中道一生、伊藤睦代、倉根一郎]

#### 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 4 ロット、同輸出用ワクチン依頼検査 11 ロット、水痘抗原国家検定 1 ロットを実施し、全ロットとも合格であった。[井上直樹、原田志津子、野澤直樹、倉根一郎]

### 研修業務

1. 地方衛生研究所職員に対するクラミジアおよびリケッチアに関する各種診断技術の指導を行った。随時、希望機関の職員を受け入れ、研修を行うとともに、国立保健科学院細菌コースにおいて講義を行った。[岸本寿男、安藤秀二、小川基彦、倉根一郎]

### 発表業績一覧

#### ・誌上発表

##### 1. 欧文発表

1) Hombach, J., Barrett, A.D., Cardoso, M.J., Deubel, V., Guzman, M., Kurane, I., Roehrig, J.T., Sabchareon, A., Kieny, M.P.: Review on flavivirus vaccine development. Proceedings of a meeting jointly organised by the World Health Organization and the Thai Ministry of Public Health, 26-27 April 2004, Bangkok, Thailand. *Vaccine*. 23(21):2689-2695, 2005

2) Hombach, J., Solomon, T., Kurane, I., Jacobson, J. and Wood, D.: Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2-3 September, 2004. *Vaccine*. 23(45):5205-5211.2005

3) Chanama, S., Sukprasert, W., Sa-ngasang, A., A-nuegoonpipat, A., Sangkitporn, S., Kurane, I. and Anantapreecha, S.: Detection of Japanese Encephalitis (JE) virus-specific IgM in cerebrospinal fluid and serum samples from JE patients. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 58 (5): 294-296, 2005

4) Sa-ngasang, A., Anantapreecha, S., A-nuegoonpipat, A., Chanama, S., Wibulwattanakit, S., Pattanakul, K., Sawanpanyalert, P. and Kurane, I.: Specific IgM and IgG responses in primary and secondary dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Epidemiology and Infection* 134: 820-825, 2005

5) Mizutani, T., Fukushi, S., Iizuka, D., Inanami, O., Kuwabara, M., Takashima, H., Yanagawa, H., Saijo, M., Kurane, I. and Morikawa, S.: Inhibition of cell proliferation by SARA-CoV infection in Vero E6 cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 46: 236-243, 2006

- 6) Mizutani, T., Fukushi, S., Saijo, M., Kurane, I. and Morikawa, S.: Regulation of p90RSK phosphorylation by SARS-CoV infection in Vero E6 cells. *FEBS Letters* 580: 1417-1424, 2006
- 7) Endoh, D., Mizutani, T., Kirisawa, R., Maki, Y., Saito, H., Kon, Y., Morikawa, S., Hayashi, M.: Species-independent detection of RNA virus by representational difference analysis using non-ribosomal hexanucleotides for reverse transcription. *Nucleic Acids Research*. 33: e65. 2005.
- 8) Goto, A., Yoshii, K., Obara, M., Ueki, T., Mizutani, T., Kariwa, H. and Takashima, I.: Role of the N-linked glycans of the prM and E envelope proteins in tick-borne encephalitis virus particle secretion. *Vaccine*. 23: 3043-3052, 2005.
- 9) Mizutani, T., Fukushi, S., Saijo, M., Kurane, I. and Morikawa, S.: JNK and PI3K/Akt signaling pathways are required for establishing persistent SARS-CoV-infection in Vero E6 cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1741: 4-10, 2005.
- 10) Okada, M., Takemoto, Y., Okuno, Y., Hashimoto, S., Yoshida, S., Fukunaga, Y., Tanaka, T., Kita, Y., Kuwayama, S., Muraki, Y., Kanamaru, N., Takai, H., Okada, C., Sakaguchi, Y., Furukawa, I., Yamada, K., Matsumoto, M., Kase, T., Demello D.E., Peiris JSM, Chen P.J., Yamamoto, N., Yoshinaka, Y., Nomura, T., Ishida, I., Morikawa, S., Tashiro, M., Sakatani, M.: The development of vaccines against SARS corona-virus in mice and SCID-PBL/hu mice. *Vaccine*, 23: 2269-2272, 2005.
- 11) Saijo, M., Suzutani, T., Morikawa, S., Kurane, I.: Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet-resistant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) derived from a foscarnet-sensitive HSV-1 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 49(2): 606-11, 2005
- 12) Saijo, M., Ogino, T., Taguchi, F., Fukushi, S., Mizutani, T., Notomi, T., Kanda, H., Minekawa, H., Matsuyama, S., Hoang T.L., Nguyen T.H.H., Kurane, I., Tashiro, M., Morikawa, S. : Recombinant nucleocapsid protein-based IgG enzyme-linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of SARS. *Journal of Virological Methods*. 125(2): 181-186, 2005.
- 13) Saijo, M., Niikura, M., Maeda, A., Kurane, I., Sata, T., Kurata, T., and Morikawa, S. : Characterization of monoclonal antibodies to Marburg virus nucleoprotein (NP) that can be used for NP-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Medical Virology*. 76: 111-118, 2005.
- 14) Hatakeyama, S., Moriya, K., Saijo, M., Morisawa, Y., Kurane, I., Koike, K., Kimura, S., and Morikawa, S. : Persisting humoral antiviral immunity among the Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12(4): 520-524, 2005.
- 15) Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Hasegawa, H., Nagata, N., Iwata, N. and Kurane, I. : Inhibitory effect of mizoribine and ribavirin on the replication of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus. *Antiviral Research*, 66:159-63, 2005.
- 16) Ohnishi, K., Sakaguchi, M., Kaji, T., Akagawa, K., Taniyama, T., Kasai, M., Tsunetsugu-Yokota, Y., Oshima, M., Yamamoto, K., Takasuka, N., Hashimoto, S., Ato, M., Fujii, H., Takahashi, Y., Morikawa, S., Ishii, K., Sata, T., Takagi, H., Itamura, S., Odagiri, T., Miyamura, T., Kurane, I., Tashiro, M., Kurata, T., Yoshikura, H., Takemori, T. : Immunological detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus by monoclonal antibodies. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 58: 88-94, 2005.
- 17) Fukushi, S., Mizutani, T., Saijo, M., Matsuyama, S., Miyajima, N., Taguchi, F., Itamura, S., Kurane, I. and Morikawa, S. : Vesicular stomatitis virus pseudotyped with severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of General Virology*. 86: 2269-2274, 2005.
- 18) Matsuyama, S., Ujike, M., Morikawa, S., Tashiro, M. and Taguchi, F.: Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12543-12547, 2005.
- 19) Morikawa, S., Sakiyama, T., Hasegawa, H., Saijo, M., Maeda, A., Kurane, I., Maeno, G., Kimura, J., Hirama, C., Yoshida, T., Asahi-Ozaki, Y., Sata, T., Kurata, T. and Kojima, A.: An Attenuated LC16m8 Smallpox Vaccine: Analysis of Full-Genome Sequence and Induction of Immune Protection. *Journal of Virology*. 79: 11873-11891, 2005.
- 20) Tang Q, Zhao XQ, Wang HY, Simayi B, Zhang YZ, Saijo M, Morikawa S, Liang GD, Kurane I. : Molecular epidemiology of Xinjiang hemorrhagic fever viruses. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 19(4):312-318, 2005 (in Chinese)
- 21) Okada, K., Nakae, N., Kuramochi, K., Yin, S-A., Ikeda, M., Takami, S., Hirata, T., Goryo, M., Numakunai, S., Takeshima, S., Takahashi, M., Tajima, S., Konnai, S., Onuma, M. and Aida, Y.: Bovine leukemia virus high Tax molecular clone experimentally induces leukemia/lymphoma in sheep.



- Journal of Veterinary Medical Science. 67: 1231-1235, 2005.
- 22) Nukui, Y., Tajima, S., Kotaki, A., Ito, M., Takasaki, T., Koike, K. and Kurane, I.: Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap state, Micronesia. *Emerging Infectious Diseases*. 12: 343-346, 2006.
- 23) Tajima, S., Nukui, Y., Ito, M., Takasaki, T. and Kurane, I.: Nineteen nucleotides in the variable region of 3' non-translated region are dispensable for the replication of dengue type 1 virus in vitro. *Virus Research*. 116: 38-44, 2006.
- 24) Matsuo, E., Tani, H., Lim, C.K., Komoda, Y., Okamoto, T., Miyamoto, H., Moriishi, K., Yagi, S., Patel, A.H., Miyamura, T., Matsuura, Y.: Characterization of HCV-like particles produced in a human hepatoma cell line by a recombinant baculovirus. *Biochem Biophys Res Commun*. 340(1): 200-208, 2006
- 25) Nawa M, Takasaki T, Ito M, Inoue S, Morita K, Kurane I. Immunoglobulin A antibody responses in dengue patients: a useful marker for serodiagnosis of dengue virus infection. *Clin. Diag. Lab. Immunol*. 12(10) 1235-1237. (2005)
- 26) Tajima, S. and Aida, Y.: Induction of expression of bovine leukemia virus (BLV) in blood taken from BLV-infected cows without removal of plasma. *Microbes and Infection*. 7: 1211-1216, 2005.
- 27) Okada, K., Nakae, N., Kuramochi, K., Yin, S-A., Ikeda, M., Takami, S., Hirata, T., Goryo, M., Numakunai, S., Takeshima, S., Takahashi, M., Tajima, S., Konnai, S., Onuma, M. and Aida, Y.: Bovine leukemia virus high Tax molecular clone experimentally induces leukemia/lymphoma in sheep. *Journal of Veterinary Medical Science*. 67: 1231-1235, 2005.
- 28) Ito-Takayama, M., Inoue, K., Shoji, Y., Inoue, S., Iijima, T., Sakai, T., Kurane, I., Morimoto, K. : A highly attenuated rabies virus HEP-Flury strain reverts to virulent by single amino acid substitution to arginine at position 333 in glycoprotein. *Virus Research*. 119: 208-215, 2006
- 29) Khawplod, P., Shoji, Y., Ubol, S., Wilde, H., Mitmoonpitak, C., Nishizono, A., Kurane, I., Morimoto, K.: Genetic analysis of dog rabies viruses circulating in Bangkok. *Infection, Genetics and Evolution*. 6: 235-240, 2006
- 30) Nakamichi, K., Saiki, M., Sawada, M., Yamamuro, Y., Morimoto, K., Kurane, I.: Double-stranded RNA stimulates chemokine expression in microglia through vacuolar pH-dependent activation of intracellular signaling pathways. *Journal of Neurochemistry*. 95: 273-283, 2005
- 31) Nakamichi, K., Saiki M, Sawada, M., Takayama-Ito, M., Yamamuro, Y., Morimoto, K., Kurane, I.: Rabies virus-induced activation of mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB signaling pathways regulates expression of CXC and CC chemokine ligands in microglia. *Journal of Virology*. 79: 11801-11812, 2005
- 32) Morimoto, K., Shoji, Y., Inoue, S.: Characterization of P gene-deficient rabies virus. The propagation, pathogenicity and immunogenicity. *Virus Research*. 111: 61-67, 2005
- 33) Gotoh, E., Tanno, Y.: Simple biodosimetry method for cases of high-dose radiation exposure using the ratio of the longest/shortest length of Giemsa-stained drug-induced prematurely condensed chromosomes (PCC). *Int J Radiat Biol*. 81(5): 379-385, 2005
- 34) Nozawa, N., Kawaguchi, Y., Tanaka, M., Kato, A., Kato, A., Kimura, H. and Nishiyama, Y.: Herpes simplex virus type 1 UL51 protein is involved in maturation and egress of virus particles. *J Virol*. 79:6947-56, 2005
- 35) Kitamura, R., Sekimoto, T., Ito, S., Harada, S., Yamagata, H., Masai, H., Yoneda, Y., and Yanagi, K. Nuclear import of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 mediated by NPI-1 (Importin alpha5) is up- and down-regulated by phosphorylation of the nuclear localization signal for which Lys379 and Arg380 are essential. *J Virol*. 80: 1979-91, 2006.
- 36) Mochida, A., Gotoh, E., Senpuku, H., Harada, S., Kitamura, R., Takahashi, T. and Yanagi, K. Telomere size and telomerase activity in Epstein-Barr virus (EBV)-positive and EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Arch Virol*. 150:2139-50, 2005.
- 37) Yamazaki, T., Inoue, M., Ogawa, M., Shiga, S., Kishimoto, T., Hagiwara, T., Matsumoto, T., Hayashi, T.: Inactivation of *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia (Chlamydophila)pneumoniae* by ozone. *Letters in Applied Microbiology*. 38:406-409, 2004
- 38) Setiyono, A., Ogawa, M., Cai, Y., Shiga, S., Kishimoto, T., Kurane, I.: New criteria for immunofluorescence assay for Q fever diagnosis in Japan. *J.Clin. Microbiol*. 43:5555-5559, 2005
- 39) Yamaguchi, T., Yamazaki, T., Inoue, M., Mashida, C., Kawagoe, K., Ogawa, M., Shiga, S., Nakagawa, Y., Kishimoto, T., Kurane, I., Ouchi, K., Ohzeki, T.: Prevalence of antibodies against *Simkania negevensis* in a healthy Japanese population determined by the microimmunofluorescence test. *Immunol. Med. Microbiol.*

- 43: 21-27, 2005
- 40) Yamano, H., Yamazaki, T., Sato, K., Shiga, S., Hagiwara, T., Ouchi, K., Kishimoto, T.: In vitro inhibitory effects of Hinokitiolon proliferation of *Chlamydia trachomatis*. J.Antimicrob.Chemother. 49:2519-2521,2005
- 41) Kishimoto, T., Ogawa, M., Cai, Y., Shiga, S., Tabara, K., Itagaki, A., Nitta, N., Matsui, T., Nakashima, K., Fukushi, H., Matsumoto, A.:Case study : Epidemic outbreak of psittacosis at a bird display facility. In Proceedings of the Third joint auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington (Edited by Kishimoto T., Yamazaki, T., Kuo, CC.), p.32-35, Life Science Co., Ltd., Tokyo, 2005
- 42) Yamazaki, T., Itoh, A., Uehara, S., Sasaki, N., Kishimoto, T., Izutsu, H., Kawagoe, K., Mashida, C.: Detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction method from sputum of children with respiratory infection. In Proceedings of the Third joint auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington (Edited by Kishimoto T., Yamazaki, T., Kuo, CC.), p.22-24, Life Science Co., Ltd., Tokyo, 2005
- 43) Ouchi, K., Kamesaki, S., Yamazaki, T., Ogawa, M., Shiga, S., Kishimoto, T.: Short-term effect of azithromycin on severity of asthma attacks in pediatric patients. In Proceedings of the Third joint auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington (Edited by Kishimoto T., Yamazaki, T., Kuo, CC.), p.25-27, Life Science Co., Ltd., Tokyo, 2005.
- 44) Oguchi, S., Nosaka, T., Kishimoto, T., Oushi, K., Sakamaki, T., Kanmatsuse, K.: Infection with *Chlamydia pneumoniae* increases neointimal formation after injury and treatment with clarithromycin prevents it in a murine model. In Proceedings of the Third joint auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington (Edited by Kishimoto T., Yamazaki, T., Kuo, CC.), p.43-45, Life Science Co., Ltd., Tokyo, 2005
- 45) Matsumoto, T., Matsumura, K., Anwar, KS., Mollah, AH., Murakami, H., Kobayashi, I., Kawagoe, K., Shiga, S., Kishimoto, T., Nahar, N.,Tateda, K., Yamaguchi, K.: Prevalence of *Chlamydomphila pneumoniae* among Bangladeshi children under age 5 years with acute respiratory infection.J Infect Chemother.12:139-144,2005
- 46) Yamazaki, T., Kishimoto, T., Shiga, S., Sato, K., Hagiwara, T., Inoue, M., Sasaki, N., Ouchi, K., Hara, Y.: Biosynthesized tea polyphenols inactivate *Chlamydia trachomatis* in vitro. Antimicrob. Agents Chemother., 49: 2501-2503, 2005
- 47) Yamazaki, T., Hagiwara, T., Kishimoto, T., Sasaki, N., Takahashi, S., Ishihara, O., Wangroongsarb, P., Kusum, M., Sirivongrangsarn, P.: Distribution of *Chlamydia trachomatis* serovars among female prostitutes and non-prostitutes in Thailand, and non-prostitutes in Japan during the mid-90s. Jpn. J. Infect. Dis. 58: 211-213, 2005
- 48) Yamazaki, T., Yamaguchi, T., Inoue, M., Ohtake, A., Sasaki, N., Inoue, M., Sato, K., Ouchi, K., Kishimoto, T.: The inhibitory effect of antihyperlipidemic drugs on the growth of *Chlamydia pneumoniae* in vitro. J. Chemother., 18: 107-109, 2006
- 49) Yamazaki, T., Yamaguchi, T., Sasaki, N., Inoue, M., Sato, K., Kishimoto, T.: The inhibitory effect of disodium cromoglycate on the growth of *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae* in vitro. Biol. Pharm. Bull., 29: 799-800, 2006
2. 和文発表
- 1) 倉根一郎：アルボウイルス感染症におけるウエストナイル熱・脳炎の位置づけ．ウイルス 55(1)：63-68, 2005
- 2) 根路銘玲子、倉根一郎：日本脳炎ワクチン．日本臨床（増刊 IV. ワクチンによる免疫療法） 63：647-653, 2005
- 3) 倉根一郎：ウエストナイル熱・脳炎 臨床神経学 45(11)：884-886, 2005
- 4) 永安聖二、戸梶彰彦、森山ゆり、千屋誠造、小滝 徹、高崎智彦、倉根一郎：日本脳炎流行予測調査に用いた豚血清からの日本脳炎ウイルスの分離と遺伝子解析．高知衛研報 51:29-31, 2005
- 5) 倉根一郎：マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンの評価．ウイルス 55(2)：307-312. 2005
- 6) 森川 茂：ウイルス性出血熱. Modern Physician 25(5): 508-512 2005
- 7) 西條政幸：天然痘とヒトサル痘. 小児科診療 68:2274-2277, 2005
- 8) 西條政幸：ウイルス性出血熱の臨床. 日本臨床 63:2161-2166, 2005
- 9) 西條政幸：エボラ出血熱とマールブルグ出血熱. Biophilia 1:51-56, 2005
- 10) 西條政幸：新興・再興ウイルス感染症. 小児感染免疫 17:225-229, 2005
- 11) 西條政幸：エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、ラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱. Virus Report 2:20-26, 2005

## ウイルス第一部

- 12) 西條政幸：サビアウイルス. 日本臨床63増刊号(7):393-396, 2005
- 13) 西條政幸：今話題の新興・再興ウイルス感染症. 地域と住民(市立名寄短期大学道北地域研究所)24:97-106, 2006
- 14) 水谷哲也：SARS コロナウイルスに関する最新の研究 「Medical Science Digest」31(1), 13-18. 2005. ニューサイエンス社
- 15) 福士秀悦：SARS(重症急性呼吸器症候群)(2)～SARS コロナウイルス～ 遺伝59巻5号;46-49, 2005
- 16) 福士秀悦：SARSコロナウイルス 遺伝子医学 遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望 日本臨床63巻増刊号12; 3366-371, 2005
- 17) 森川 茂：サル痘、感染症予防必携(第2版)、日本公衆衛生協会、pp156-158 (ISBN4-8192-0188-3) 2005
- 18) 森川 茂：痘そう、感染症予防必携(第2版)、日本公衆衛生協会、pp263-265 (ISBN4-8192-0188-3) 2005
- 19) 森川 茂：サル痘、朝倉書店「感染症」2005
- 20) 森川 茂、倉根一郎：ボックスウイルスと感染症、標準微生物(第9版)、医学書院、pp519-521 2005
- 21) 牛島廣幸、西條政幸：微生物学. 医学芸術社、東京、2005
- 22) 西條政幸：ラッサ熱. P132-133, 2005, 東京都福祉保険局健康安全感染症対策課、東京
- 23) 西條政幸：ウイルス性出血熱. 感染症マニュアル, p134-135, 2005, 東京都福祉保険局健康安全感染症対策課、東京
- 24) 西條政幸：ウイルス性出血熱. 感染症予防必携第2版, p132-135, 2005, 財団法人日本公衆衛生協会、東京
- 25) 西條政幸：クリミア・コンゴ出血熱. 感染症の辞典 p78-79, 2005, 国立感染症研究所学友会(朝倉書店)東京
- 26) 西條政幸：SARSウイルス、SARSコロナウイルス、西ナイルウイルス、西ナイル脳炎 南山堂医学大辞典 南山堂 東京
- 27) 西條政幸：エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、マールブルグ出血熱、痘瘡・ヒトサル痘、ラッサ熱、黄熱、狂犬病およびリッサウイルス感染症、HFRSとHPS、Bウイルス感染症、ニパウイルス感染症. ネオエスカ p62-67 2005 同文書院 東京
- 28) 西條政幸：ウイルス性出血熱. 今日の治療指針2006, p133-134, 2006, 医学書院 東京
- 29) 小泉加奈子、中島由紀子、松崎真和、小井戸則彦、大曾根康夫、林 昌宏、高崎智彦、倉根一郎、秋月哲史：本邦で初めて確認されたウエストナイル熱の輸入症例 感染症学雑誌 80(1):56-57, 2006
- 30) 鳥居明子、月館幸一、原田勝代、高崎智彦：来日後にデング出血熱を発症した4歳男児例. 日本小児科学会雑誌. 109(9) 1127-1131 (2005)
- 31) 伊藤美佳子、高崎智彦：広範囲血液・尿化学検査・免疫学的検査 - デングウイルス. 日本臨床 63(増刊号7) : 313-317 (2005)
- 32) 根路銘令子、高崎智彦：広範囲血液・尿化学検査・免疫学的検査 - 日本脳炎ウイルスおよびその他のフラビウイルス. 日本臨床 63(増刊号7) : 313-317 (2005)
- 33) 田島 茂、高崎智彦：ウエストナイル熱 化学療法の領域 21: 1441-1447, 2005.
- 34) 林 昌宏、倉根一郎：黄熱 Modern Physician 25(5) : 527-530, 2005
- 35) 林 昌宏、高崎智彦：フラビウイルス脳炎-ウエストナイルウイルスを中心に- 臨床病理 53(8): 721-727, 2005
- 36) 林 昌宏、倉根一郎：ウエストナイルウイルス 日本臨床 63 Suppl 7:321-323, 2005
- 37) 林 昌宏、高崎智彦：ウエストナイル熱/脳炎 遺伝 59(5):37-42, 2005
- 38) 林 昌宏、倉根一郎：デング熱・デング出血熱 化学療法の領域, 21(10):1433-1440, 2005
- 39) 林 昌宏、倉根一郎：ウエストナイルウイルスに関する最新の知見と対策 山口獣医学雑誌 32:1-12, 2005
- 40) 高崎智彦：日本の予防接種・海外の予防接種 - 定期接種対象疾患：日本脳炎ワクチン. 臨床と微生物 32(5) : 461-465, 2005
- 41) 高崎智彦：特集：動物由来感染症 臨床研究と展望 ウエストナイル熱. 日本臨床 63(12) : 2127-2132, 2005
- 42) 高崎智彦：Lobby 日本脳炎. からだの科学 245(11) 112, 2005
- 43) 高崎智彦：話題の感染症 - ウエストナイルウイルスの生態とその現状について. JAEAT NEWS(日本実験動物技術者協会広報) 29:9 - 10, 2005
- 44) 森本金次郎、伊藤(高山)睦代：狂犬病ワクチン 日本臨床 増刊 臨床免疫(下) - 基礎研究の進歩と最新の臨床 - 63巻増刊号5 654 - 658 日本臨床社 2005
- 45) 井上直樹、野澤直樹：HCMV のゲノム構造と遺伝子機能 日本臨床 64巻増刊号 3:377-385, 2006
- 46) 野澤直樹、井上直樹：CMV の先天性感染機構 日本臨床 64巻増刊号 3:446-450, 2006
- 48) 原田志津子：EBV と細胞内シグナル伝達 日本臨

床 64 巻増刊号 3:552-557, 2006

48) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦：免疫学的検査 非ウイルス性感染症関連検査 オウム病 .日本臨床 63:247 - 249 , 2005

49) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦：非定型肺炎の診療最近の話題 クラミジア肺炎 日本胸部臨床 64 : 787-798 , 2005

50) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦：肺炎クラミジア感染症と動脈硬化 日本医事新報 4254 : 25-32 , 2005

51) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦：日常診療においてよく見られる肺炎 クラミジア肺炎 日本内科学会雑誌 94 : 2267-2274 , 2005

52) 岸本寿男、小川基彦、安藤秀二：呼吸器感染症の最新診断法の評価 - Q 熱 . 呼吸器科 , 7 , 40 - 47 , 2005

53) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦：オウム病および Q 熱 - 診断における現状と課題 カレントセラピー 24 : 98-100 , 2006

54) 海部春樹、飯田国洋、植木信介、江原裕子、島崎裕子、渡辺幸子、安西 仁、武部和歌子、牟田隆也、草葉照代、岸本寿男、安藤秀二：家族全員が肺炎を呈したオウム病感染事例 - 長崎市 . 病原微生物検出情報 26 : 211 - 212 , 2005

55) 寺井志保、及川圭介、菅原和彦、枝 幸基、大浪垂希子、高橋信孝、宮崎敦史、矢島義明、長沼 廣、安藤秀二、岸本寿男：クラミジア直腸炎の 1 例 胃と腸 40 : 931-936 , 2005

56) 浜 喜和、坂東憲生、大谷稔男、安藤秀二、岸本寿男、倉根一郎、和田圭司、田中 勝、島 幸宏：日本紅斑熱の 2 例 和歌山医学 56 : 220-223 , 2005

## . 学 会 発 表

### 1. 国際学会

1) Fukushi, S., Mizutani, T., Saijo, M., Matsuyama, S., Taguchi, F., Kurane, I., and Morikawa, S. Pseudotyped vesicular stomatitis virus for functional analysis of SARS-CoV spike protein. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

2) Mizutani, T., Fukushi, F., Saijo, M., Kurane, I. and Morikawa, S. Characterization of persistent SARS-CoV-infection in Vero E6 cells. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

3) Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Asahi-Ozaki, Y., Sato,

Y., Harashima, A., Morikawa, S., Saijo, M., Itamura, S., Saito, T., Odagiri, T., Tashiro, M., Ami, Y., and Sata, T. Pathological and virological analyses of SARS-CoV infections in experimental animals. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

4) Okada, M., Takemoto, Y., Okuno, Y., Hashimoto, S., Fukunaga, Y., Tanaka, T., Kita, Y., Kanamaru, N., Takai, H., Sakaguchi, Y., Furukawa, I., Izumiya, M., Yoshida, S., Matsumoto, M., Kase, T., Peiris, JSM., deMello, DE., Chen, PJ., Yamamoto, N., Yoshinaka, Y., Nomura, T., Ishida, I., Morikawa, S., Tashiro, M. and Sakatani, M. Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS coronavirus using mouse and scid-pbl/hu mouse models. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

5) Ishii, K., Yokota, K., Takemori, T., Hasegawa, H., Mizutani, T., Morikawa, S., Taguchi, F. and Miyamura, T. Highly attenuated vaccinia virus DIs as a potential SARS vaccine. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Cheystonne Mountain Resort, Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

6) Zamoto, A., Taguchi, F., Fukushi, S., Morikawa, S. and Yamada, YK. Identification of ferret ACE2 and its receptor function for SARS-CoV. Xth International Nidovirus Symposium: Toward control of SARS and other Nidovirus diseases. Cheystonne Mountain Resort, Colorado Springs, CO. June 25-30, 2005

7) Saijo, M., Ami, Y., Nagata, N., Hasegawa, H., Fukushi, S., Mizutani, T., Iwata, N., Suzaki, Y., Sata, T., Kurane, I., Morikawa, S. : Highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, protects monkeys from monkeypox. XIIIth International Congress of Virology, 2005 July, San Francisco, CA, USA

8) Saijo, M., Ami, Y., Nagata, N., Hasegawa, H., Fukushi, S., Mizutani, T., Iwata, N., Suzaki, Y., Sata, T., Kurane, I., Morikawa, S. : Protection of non-human primates from monkeypox by highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, that lacks expression of B5R membrane protein. US-Japan Cooperative Medical Science Program 39th Virology Panel Meeting, 2005 July, Pal Alto, CA, USA

9) Yokote, H., Shinmura, Y., Kanehara, T., Ohkuma, K., Oka, T., Funatsu, A., Morikawa, S., Saijo, M., Kurane, I., Kutata, T., Hashizume, S.: Safety and efficacy study of attenuated

- smallpox vaccine LC16m8 in animals. ASM Biodefence Research Meeting, February 2006, Washington DC, USA
- 10) Ito, M., Takasaki, T., Kotaki, A., Tajima, S., Lim, C. K., Nerome, R., and Kurane, I: Dengue Outbreak in East Timor in 2005: Emergence of Dengue Virus Type 3. Thirty-ninth Joint Working Conference on Viral Diseases. The US-Japan Cooperative Medical Science Program at Washington, U.S.A. July 2005
- 11) Tajima, S., Nerome, R., Takasaki, T. and Kurane, I.: Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus in Japan. Japan-Taiwan symposium on zoonotic diseases. Tokyo September 7-8, 2005.
- 12) Takasaki, T.: Development and standardization of West Nile virus IgM capture enzyme-linked immunosorbent assay: Discrimination between West Nile virus and Japanese encephalitis virus infections in Japanese encephalitis-endemic area. 2nd Japan-Taiwan Symposium on Zoonotic Diseases. Tokyo September 7-8, 2005
- 13) Tajima, S., Nukui, Y., Takasaki, T. and Kurane, I: Identification and characterization of deletion in the variable region located in 3' non-translated region of dengue type 1 virus. 2nd Asian regional dengue research network meeting. Singapore. September 28-30, 2005.
- 14) Lim, C.K., Takasaki, T., Kotaki, A., Nerome, R., Ito, M., Tajima, K., Morita, T., Ishikawa, T., Kurane, I. Mouse Antibody Response to Inactivated West Nile and Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine for Immunization against West Nile virus and other Flaviviruses. 7th National Conference on West Nile Virus in the United States. San Francisco, U.S.A. February 23-24, 2006.
- 15) Matsuura, Y., Komoda, Y., Tani, H., Lim, C.K., Suzuki, K., Matsuo, E., Tsuda, Y., Moriishi, K., Patel, A., Miyamura, T. Human fibroblast growth factor receptor 5 is a novel candidate entry receptor for HCV. 12th International Symposium on Hepatitis C & Related Viruses. Montréal, Canada. October 2-6, 2005.
- 16) Matsuura, Y., Nakai, K., Moriishi, K., Lim, C.K., Okamoto, T., Suzuki, T., Nunberg, J., Miyamura, T. Multimerization of HCV core protein is required for the interaction with the cytoplasmic region of E1 protein. 12th International Symposium on Hepatitis C & Related Viruses. Montréal, Canada. October 2-6, 2005.
- 17) Matsuura, Y., Komoda, Y., Yamashita, T., Suzuki, K., Matsuo, E., Hamamoto, I., Tsuda, Y., Lim, C.K., Moriishi, K., Patel, A., Miyamura, T., Tani, H. Cell tropism of pseudotype VSV bearing HCV envelope proteins expressed in different cell lines. 12th International Symposium on Hepatitis C & Related Viruses. Montréal, Canada. October 2-6, 2005.
- 18) Morimoto, K., Khawplod, P., Wilde, H., Nishizono, A., Kurane I.: A rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) using a recombinant rabies virus expressing GFP. 39th US-Japan Joint Working Conference on Viral Diseases, Palo Alto, California, July 29-30, 2005
- 19) Nozawa, N., Katano, H., Nakamura, K., Fukui, Y., Yamamoto, Y., Tsutsui, Y., Kurane, I. and Inoue, N.: Construction and application of a recombinant guinea pig cytomegalovirus expressing green fluorescent protein for analyses of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection. 30th International Herpesvirus Workshop. Turku, Finland. July 30-August 5, 2005
- 20) Fukui, Y., Yamamoto, Y., Yanagi, M., Nozawa, N., Kurane, I. and Inoue, N.: Establishment of a sensitive reporter cell line for human cytomegalovirus. 30th International Herpesvirus Workshop. Turku, Finland. July 30-August 5, 2005
- 21) Nozawa, N., Katano, H., Nakamura, K., Fukui, Y., Yamamoto, Y., Tsutsui, Y., Kurane, I. and Inoue, N.: Molecular and pathological characterization of guinea pig cytomegalovirus infection. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Osaka, Japan, October 6-8, 2005
- 22) Nozawa, N., Suzutani, T., Omori, K., Koyano, S., Fukui, Y., Baba, Y., Ogawa, H., Yamamoto, Y., Yanagi, M., Komura, H., Kurane, I. and Inoue, N.: Development of novel diagnostic assays for human cytomegalovirus (HCMV) infection and their applications. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Osaka, Japan, October 6-8, 2005
- 23) Wang, G. Q., Yamamoto, Y., Fukui, Y., Nozawa, N., Takayama, M., Schmid, D. S., Kurane, I. and Inoue, N.: Characterization of VZV promoters and development of reporter cell lines for VZV. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. Osaka, Japan, October 6-8, 2005
- 24) Harada, S., Kato, M., Hirata, A. and Kurane, I.: Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA1P is critical for maintaining lymphoblastoid cell line growth. 12th International conference on Immunobiology and prophylaxis of human herpesvirus infections. Osaka, Japan, October 6-8, 2005
- 25) Kitamura, R., Sekimoto, T., Ito, S., Harada, S., Yamagata,

## ウイルス第一部

H., Masai, H., Yoneda, Y. and Yanagi, K.: Serphosphorylation of the nuclear localization signal sequence of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 regulates nuclear import efficiency by modulating its affinity to NPI-1 (importin alpha5). 12th International conference on Immunobiology and prophylaxis of human herpesvirus infections. Osaka, Japan, October 6-8, 2005

26) Kishimoto, T., Ando, S., Ogawa, M.: Laboratory diagnosis and surveillance of Q fever in Japan. Japan-Taiwan Symposium on Zoonotic Diseases. Tokyo, Japan. September 7-8, 2005

27) Ando, S., Ogawa, M., Kishimoto, T.: Laboratory diagnosis and surveillance of scrub typhus in Japan. Japan-Taiwan Symposium on Zoonotic Diseases. Tokyo, Japan. September 7-8, 2005

28) Takagi, H., Tomita, Y., Shinohara, K., Ando, S., Sugiyama, K.: Safety method for genome isolation of B. anthracis spores using decontamination by chemical disinfectants. 48<sup>th</sup> Annual Biological Safety Conference. Vancouver, Canada. October 23-26, 2005

29) Takano, A., Kishimoto, T., Ando, S., Sato, K., Arakawa, K., Ogawa, M., Nogami, S., Kawabata, H., Fujita, H.: Prevalence of Borrelia, Ehrlichia and Rickettsia in ticks (Acari:Ixodidae), Japan. The 1<sup>st</sup> Scientific Meeting of the Asian Zoo and Wildlife Medicine. Bangkok, Thai. October 28-30, 2005

30) Yamazaki, T., Kishimoto, T., Takemura, H., Ogawa, M., Ando, S., Sato, K., Inoue, M.: Intracellular permeability and inhibitory effect of telithromycin in clinical isolates of *Chlamydomydia pneumoniae* in Japan. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy ICAAC. Washington DC, U.S.A. December 16-19, 2005

### 2. 国内学会

1) 倉根一郎：新型日本脳炎ワクチンの開発状況．日本小児神経学会関東地方会 東京都 2005年9月17日

2) 西條政幸、網 康至、永田典代、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、長谷川秀樹、岩田奈織子、佐多徹太郎、倉根一郎、倉田毅、森川 茂：LC16m8痘そうワクチンによるカニクイザルにおけるサル痘発症予防効果(続報) 第53回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2005年11月

3) 西條政幸(シンポジスト)：第14回国際医療協力シンポジウム・国際協力医学研究振興財団 東京 2005年11月

4) 水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根

一郎、森川 茂：SARSコロナウイルス感染細胞におけるリン酸化Aktの重要性．第53回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2005年11月

5) 福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川 茂：VSV シュードタイプを用いたSARS-CoV 感染の解析 第53回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2005年11月

6) 福士秀悦、水谷哲也、西條政幸、倉根一郎、森川 茂：SARS-CoV スパイクタンパク質とACE2の相互作用のVSV シュードタイプを用いた解析 第28回日本分子生物学学会年会 福岡 2005年12月

7) 長野佑基、佐藤朝光、水谷哲也、江下優樹、宮田健、鹿志毛信広、見明史雄：Aedes属に対するmitogen-activated protein kinase family阻害剤の致死効果．第57回日本衛生動物学会大会 札幌市 2005年6月1-3日

8) 長野佑基、佐藤朝光、水谷哲也、江下優樹、宮田健、鹿志毛信広、見明史雄：Aedes属に対するmitogen-activated protein kinase family阻害剤の致死効果 第22回日本薬学会九州支部大会 福岡市 2005年12月10-11日

9) 遠藤大二、水谷 哲也、桐沢力雄、斎藤秀俊、牧与志之、森川 茂、昆 泰寛、林 正信：遺伝子配列上のオリゴマー配列パターン解析を利用した新興ウイルス検出技術．第140回日本獣医学会 鹿児島市 2005年9月29日-10月2日

10) 桑山 勝、高崎智彦、伊藤美佳子、高尾信一、島津幸枝、福田伸治、宮崎佳都夫、倉根一郎：小児髄膜炎患者からの日本脳炎ウイルス遺伝子の検出．第79回日本感染症学会 名古屋市 2005年4月

11) 朝日博子、泉山信司、高崎智彦、遠藤卓郎：マラリア原虫のLactate dehydrogenase 測定法を用いた感染、増殖測定法の応用と改良．第74回日本寄生虫学会大会 米子市 2005年4月8-9日

12) 星野啓太、伊澤晴彦、佐々木年則、津田良夫、比嘉由紀子、高崎智彦、小滝 徹、小林睦生、矢野和彦、澤邊京子：本邦生息蚊類が保有するウイルスの検出およびその性状解析．第40回日本脳炎ウイルス生態学研究会 箱根 2005年5月

13) 高崎智彦、根路銘令子、桑山 勝、内田陽三、西浦哲雄、松田俊二、倉根一郎：倉橋島におけるウイルス関連血球貪食症候群(virus associated hemophagocytic syndrome: VAHS)症例における日本脳炎抗体．第40回日本脳炎ウイルス生態学研究会 箱根 2005年5月

14) 江下優樹、上田泰史、水田英生、多森直樹、東原絢

## ウイルス第一部

子、安西三郎、Hamady Dieng、高崎智彦、内田幸憲、高島郁夫、倉根一郎：ウエストナイルウイルスに対するイナトミシオカ感受性。第40回日本脳炎ウイルス生態学研究会 箱根 2005年5月

15) 高崎智彦、林 昌宏、沢辺京子、岸 昇、桑山 勝、倉根一郎：中国地方のイノシシにおける日本脳炎ウイルス抗体保有状況の検討 第40回日本脳炎ウイルス生態学研究会 箱根 2005年5月26-27日

16) 西川由紀、武井秀信、長田陽介、小林和郎、徳永 毅、湊 志仁、椎貝達夫、竹内 章、高崎智彦：肝障害を合併したデング熱の一例。第527回日本内科学会関東地方会例会 東京 2005年6月

17) 高崎智彦、倉根一郎：無血清培地を用いた日本脳炎ワクチンの製造法に関する研究。第9回日本ワクチン学会 大阪 2005年10月

18) 佐藤 弘、多屋馨子、新井 智、高崎智彦、倉根一郎：ヒトおよびブタにおける全国の日本脳炎抗体保有状況(感染症流行予測調査事業より)。第9回日本ワクチン学会 大阪 2005年10月

19) 細川隆史、中島秀人、佐藤智彦、藤村智恵子、石田志門、古玉大介、杉野正一、木村文治、花房俊昭、高崎智彦：髄液から日本脳炎ウイルスが検出された無菌性髄膜炎の1例。第10回日本神経感染症学会 東京 2005年10月

20) 伊藤美佳子、高崎智彦、小滝 徹、田島 茂、根路銘令子、林 昌宏、倉根一郎：東ティモールにおけるデング熱/出血熱流行に関する系統学および血清学的解析 第53回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2005年11月20-22日

21) 田島 茂、高崎智彦、倉根一郎：デング1型ウイルス3'非翻訳領域内 variable 領域の機能解析 第53回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2005年11月20-22日

22) 石川知弘、田島 茂、根路銘令子、桑山 勝、高崎智彦、倉根一郎、小西英二：最近の日本脳炎ウイルス分離株に見られる3'-非翻訳領域の欠失が引き起こす培養細胞におけるウイルス増殖抑制。第53回日本ウイルス学会 横浜 2005年11月

23) 林 昌宏、高崎智彦、根路銘令子、伊藤美佳子、田島 茂、森田公一、石川豊数、倉根一郎：ウエストナイル不活化ワクチンの日本脳炎血清型群ウイルスに対する交差反応の検討 第53回日本ウイルス学会 横浜 2005年11月20-22日

24) 菰田泰正、谷 英樹、林 昌宏、鈴木健介、松尾栄子、津田祥美、森石恆司、宮村達男、松浦善治：ヒト線

維芽細胞増殖因子受容体5はHCVシュードタイプVSVの侵入受容体である 第53回日本ウイルス学会 横浜 2005年11月20-22日

25) 谷 英樹、菰田泰正、山下哲生、鈴木健介、松尾栄子、浜本いつき、津田祥美、林 昌宏、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、宮村達男、松浦善治：HCVエンペロープ蛋白質を被ったシュードタイプVSVの感染機構 第53回日本ウイルス学会 横浜 2005年11月20-22日

26) 松崎真和、中島由紀子、小泉加奈子、野崎博之、小井戸則彦、大曾根康夫、一條眞琴、秋月哲史、高崎智彦、倉根一郎：本邦で初めて確認されたウエストナイル熱の一例。第532回日本内科学会関東地方会例会 東京 2005年12月

27) 根路銘令子：Molecular characterization of recent Japanese encephalitis virus swine isolates in Japan, belong to genotype I. 第12回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会 東京 2006年1月20日

28) 高崎智彦：ウエストナイル熱・脳炎とその鑑別すべき疾患(特別講演)。第234回日本小児科学会東海地方会 名古屋 2006年2月12日

29) 濱野正敬、林 昌宏、高木弘隆、澤邊京子、桑山 勝、岸 昇、高崎智彦、倉根一郎：広島県内の野生イノシシにおける日本脳炎ウイルスに対する抗体保有状況、第141回日本獣医学会 2006年3月19-21日

30) 齊木めぐみ、澤田 誠、森本金次郎、山室 裕、倉根一郎、中道一生：Induction of chemokine expression in microglia through recognition of TLR3 ligand. 第28回日本神経科学大会 横浜 2005年7月

31) 中道一生、齊木めぐみ、澤田 誠、森本金次郎、山室 裕、倉根一郎：Chemokine response of microglia against neurotropic virus infection via activation of signal-transducing molecules. 第28回日本神経科学大会 横浜 2005年7月

32) 野沢直樹、片野晴隆、中村幸之助、福井良子、山本由美子、小村仁美、筒井祥博、倉根一郎、井上直樹：モルモットサイトメガロウイルス感染動物モデルを利用するための分子生物学的方法の構築 第20回ヘルペスウイルス研究会 愛知 2005年6月23-24日

33) 福井良子、山本由美子、柳 舞美、野澤直樹、倉根一郎、井上直樹：ヒトサイトメガロウイルス力価の迅速測定用レポーター細胞の樹立 第20回ヘルペスウイルス研究会 愛知 2005年6月23-24日

34) 野沢直樹、片野晴隆、筒井祥博、倉根一郎、井上直樹：モルモットサイトメガロウイルス感染動物モデルを

利用するための分子生物学的方法の構築と緑色蛍光蛋白質を発現する組換えウイルスの作製 第 53 回日本ウイルス学会 横浜 2005 年 11 月 20-22 日

35) 井上直樹、野澤直樹、倉根一郎：ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 及び水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の力価の迅速測定用レポーター細胞の樹立 第 53 回日本ウイルス学会 横浜 2005 年 11 月 20-22 日

36) 野澤直樹、古谷野伸、片野晴隆、福井良子、山本由美子、中村幸之助、小村広美、筒井祥博、倉根一郎、井上直樹：先天性 CMV 感染による感覚器障害の実態把握及びモルモット感染モデル 第 9 回日本神経ウイルス研究会 福島 2005 年 6 月 9-11 日

37) 原田志津子、加藤美緒、平田顕恵：EB ウイルス潜伏感染核蛋白 EBNA-LP の機能解析：第 2 回 EB ウイルス研究会 大阪 2005 年 7 月

38) 原田志津子：EB ウイルス核蛋白 EBNA-LP のリンパ芽球細胞増殖における機能。第 53 回日本ウイルス学会 横浜 2005 年 11 月 20-22 日

39) 北村 亮、関元利博、伊藤さゆり、原田志津子、米田悦啓、柳 壹夫：EBV 核抗原 1 の核内移行には角輸送因子 NPI-1(importin alpha5)が認識する核局在シグナルの N 端 Lys-Arg が必須で Ser リン酸化が輸送速度を制御する。第 53 回日本ウイルス学会 横浜 2005 年 11 月 20-22 日

40) Shizuko Harada, Mio Kato, Tetsuro Arai, Akie Hirata: Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA1P is critical for maintaining lymphoblastoid cell line growth. 第 28 回日本分子生物学会年会 福岡 2005 年 12 月

41) Ryo Kitamura, Toshihiro Sekimoto, Sayuri Ito, Shizuko Harada, Hideo Yamagata, Hisao Masai, Yoshihiro Yoneda, and Kazuo Yanagi: Nuclear import of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 mediated by NPI-1 (importin alpha5) is up- and down-regulated by phosphorylation of the nuclear localization signal for which Lys379 and Arg380 are essential. 第 28 回日本分子生物学会年会 福岡 2005 年 12 月

42) 村尾 航、瀬野祐子、上原慎也、門田晃一、狩山玲子、松本 明、公文裕巳、柳 陳堅、蔡 燕、安藤秀二、小川基彦、岸本寿男、福士秀人：男性尿道炎患者より分離したクラミジアの性状解析。第 79 回日本感染症学会総会名古屋 2005 年 4 月 13 15 日

43) 中川善文、岸原康浩、鍋島茂樹、関口直孝、樋口野比斗、林 純、岸本寿男、安藤秀二：両側頸部に組織球性壊死性リンパ節炎を呈した *Chlamydia psittaci* 感染症の一例 第 79 回日本感染症学会 名古屋 2005 年 4 月 13 15 日

44) 岸本寿男：性器クラミジア感染症の現状。ランチョンセミナー STD クラミジア結膜炎の現状・診断・治療 第 42 回日本眼感染症学会 横浜 2005 年 7 月 8-10 日

45) 高野 愛、鶴見みや古、仲村 昇、佐藤文男、高橋 守、岸本寿男、安藤秀二、野上貞雄、川端寛樹、藤田博己：Carios 属から見出された *Rickettsia* 第 13 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー 静岡県下田市 2005 年 9 月 22 24 日

46) 柳 陳堅、安藤秀二、小川基彦、蔡 燕、岸本寿男、福士秀人：Real-time PCR 法による動物由来クラミジア遺伝子検出法の開発 第 54 回日本感染症学会東日本地方会総会 東京都 2005 年 10 月 27 28 日

47) 安藤秀二、小川基彦、重松美加、岸本寿男、山本徳栄：国内のリケッチア感染症の現状(2005 年)第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

48) 山本徳栄、近真理奈、山口正則、小川雅也、前野直弘、東 久、深井正之、板屋民子、斉藤利和、木村 弘、安藤秀二、小川基彦、岸本寿男：埼玉県内のイヌ、ネコにおける *Coxiella* 属および *Rickettsia* 属に対する血清抗体価 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

49) 安藤秀二、高野 愛、鶴見みや古、仲村 昇、佐藤文男、高橋 守、岸本寿男、野上貞雄、川端寛樹、藤田博己：Carios 属ダニの病原体ベクターとしてのリスク評価 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

50) 西城卓也、堀江典克、胡 曉晨、伴信太郎、安藤秀二、古屋由美子、小川基彦、岸本寿男：慢性疲労を訴える患者における Q 熱リケッチア保菌の可能性に関する検討 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

51) 安藤秀二、荒川香南子、小川基彦、柳 陳堅、佐藤梢、藤田 修、堀田明豊、宇田晶彦、棚林 清、岸本寿男：鶏卵からの Q 熱コクシエラ検出に関する研究(第 2 法) 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

52) 岸澤有華、安藤秀二、渡部直己、三好正浩、上野弘志、岸本寿男：非常に高い抗体価を示し国内感染が示唆された急性 Q 熱症例 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

53) 岸本寿男、安藤秀二、小川基彦、沼崎 啓、尾内一信、山崎 勉、田中敏博、中浜 力：肺炎クラミジア血



## ウイルス第一部

清診断基準の見直しについて 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

54) 柳 陳堅、安藤秀二、小川基彦、蔡 燕、岸本寿男、福土秀人：Real-time PCR 法による動物由来クラミジア遺伝子検出法の開発 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

55) 海部春樹、飯田國洋、植木信介、江原裕子、島崎裕子、渡邊幸子、安西 仁、武分和歌子、牟田隆也、草場照代、岸本寿男、安藤秀二：家族 4 名全員が肺炎を呈したオウム病感染事例 第 23 回日本クラミジア研究会・第 12 回リケッチア研究会合同研究発表会 東京都 2005 年 10 月 29 30 日

56) 平野由紀、柴原浩章、大塚勝次、安藤秀二、小川基彦、岸本寿男、鈴木光明：マウスを用いたクラミジア・トラコマティスによる卵管性不妊症モデルの作製 第 20 回日本生殖免疫学会 大阪 2005 年 12 月 2 3 日

57) 安藤秀二、小川基彦、重松美加、山下和予、岸本寿男：日本のリケッチア感染症の現状 平成 17 年度希少感染症診断技術研修会 東京都 2006 年 2 月 16 17 日

58) 安藤秀二、小川基彦、重松美加、岸本寿男：衛生微生物技術協議会リケッチア症小委員会調査票について 平成 17 年度希少感染症診断技術研修会 東京都 2006 年 2 月 16 17 日

59) 安藤秀二：微生物検査室における管理について 平成 17 年度臨床衛生検査研修会 富山市 2006 年 2 月 24 日

60) 安藤秀二：Q 熱コクシエラ症の現状と課題 人獣共通感染症診断法開発研究会研究集会 岐阜市 2006 年 3 月 3 日

61) 岸本寿男：オウム病の現状と課題 人獣共通感染症診断法開発研究会研究集会 岐阜市 2006 年 3 月 3 日

62) 安藤秀二、小原真弓、渡辺護、堂高一彦、名越雅高：富山県における人と動物の共通感染症対策 - 地方自治体と国、大学との連携 平成 17 年度日本獣医師会・第 141 回日本獣医学会連携大会合同シンポジウム つくば市 2006 年 3 月 19 日

63) 遠藤雅子、尾内一信、志賀定嗣、山崎 勉、岸本寿男：*Chlamydia pneumoniae* のタイピングに関する研究(第 2 報)。第 79 回日本感染症学会総会、名古屋、2005 年 4 月 14-15 日

64) 高橋 俊、佐藤 梢、岸本寿男、萩原敏且、山崎 勉、橋北義一、館 良美、板橋 明、奥脇義行：埼玉医科大学病院より検出された *Chlamydia trachomatis* 血清型の

疫学。第 79 回日本感染症学会総会、名古屋、2005 年 4 月 14-15 日

65) 高橋 俊、山崎 勉、佐藤 梢、岸本寿男、高橋幸子、石原 理、井上美由紀、佐々木望、橋北義一、館 良美、岡 陽子、堀口祐司、奥脇義行：当院産婦人科より検出された *Chlamydia trachomatis* 血清型の疫学。第 23 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会、東京、2005 年 5 月 28 日

66) 柴原浩章、平野由紀、島田和彦、大塚勝次、高橋敬一、山崎 勉、岸本寿男、鈴木光明：クラミジア heat shock protein 60 (cHSP60) 抗体のクラミジア・トラコマティス感染特異性の検討。第 20 回日本生殖免疫学会、大阪、2005 年 12 月 2-3 日

67) 高橋 俊、橋北義一、板橋 明、山崎 勉、佐藤 梢、岸本寿男：コバスアンプリコア STD-1 による *Chlamydia trachomatis* の検出および血清型別に関する検討。第 17 回日本臨床微生物学会、横浜、2006 年 1 月 28-29 日

## ウイルス第一部