

## 1. ウイルス第一部

部長 西條 政幸

### 概要

本年度、ウイルス第一部において以下の人事異動があった。第四室研究員の山田壮一が平成 23 年 4 月 1 日付けで主任研究官に昇任した。平成 23 年 3 月 1 日付けで第一室任期付研究員として採用されていた吉河智城が、平成 24 年 3 月 1 日付けで主任研究官として採用され就任した。佐藤正明が第五室研究員として採用され就任した。平成 23 年 9 月 23 日付けで主任研究官伊藤美佳子が退職した。

出血熱ウイルス、ポックスウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、狂犬病ウイルス、JC ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV)、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で開催された学会等において発表された。

第一室においては、ウイルス性出血熱に関連する研究として、各種アレナウイルスの膜蛋白 (GP) を表面に被ったシュードタイプ VSV を用いたアレナウイルスの細胞への侵入機構の解析、新興アレナウイルスであるルジョウイルス感染症の診断法 (ウイルス抗原検出法)、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス中国株の L-遺伝子の塩基配列の決定と解析、ナイジェリアにおけるウイルス性出血熱の疫学、霊長類におけるレストンエボラウイルス感染症の病態解析がなされた。致死的症状を呈したカニクイザルから分離されたイヌジステンパーウイルス遺伝子の全塩基配列を決定した。最近、中国で確認された死亡率の高い出血熱の原因ウイルス (重症熱性血小板減少症候群ウイルス, Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome virus, SFTSV) の診断システムを整備し、本疾患の日本における疫学的調査を開始した。高度弱毒化天然痘ワクチン LC16m8 の温度感受性遺伝子同定および遺伝的安定性に関する研究がなされた。

第二室においては、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感染モデルの開発に関する研究が継続された。Fc $\gamma$ R 発現細胞を用いた中和抗体測定法の開発と評価、デングウイルス抗原検出 ELISA キットの診断における有用性の評価、デング熱ワクチン評価のためのモデル動物の確立に関する研究がなされた。フラビウイルス感染症の病態を明らかにするためにデングウイルス 1 型および日本脳炎ウイルス感染が誘導する遺伝子発現プロファイルの解析、日本脳炎ウイルス感染の疫学的調査、デングウイルスやチクングニアウイルス輸入感染例の診断、等の研究がなされた。また、デングウイルスの非構造蛋白 NS4A や日本脳炎ウイルスの E 蛋白の増殖や病原性における機能解析を継続した。チクングニア熱の霊長類感染モデルや診断法を開発した。

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実施された。造血幹細胞移植患者におけるウイルス感染症の臨床的研究を継続し、その実態を明らかにした。また、国内医療機関から進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断依頼を受け、日本におけるその詳細な疫学を明らかにした。また、PML 患者の脳および脳脊髄液 (CSF) に出現する JC ポリオーマウイルス (JCV) のウイルスゲノム転写調節領域の性状を解析した。単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の新規迅速薬剤感受性試験法の開発、DNA ポリメラーゼ変異を有する薬剤耐性 HSV-1 の性質の解析がなされた。アシクロビル治療抵抗性の脳炎を発症した新生児において、それがアシクロビル耐性 HSV-1 による脳炎であることをウイルス学的に世界で初めて証明した。

第四室においては、当研究室において開発された迅速スクリーニング法を用いてヒトサイトメガロウイルス (CMV) による先天性感染の臨床と疫学について、昨年度までの結果と併せ 26,348 人について解析した。先天性 CMV 感染児の臨床的な経過観察がなされている。モルモットにおけるモルモット CMV (GPCMV) 感染モデルを用い

て母児感染の機序に関する研究が継続された。また、マイクロアレイを用いてGPCMV感染モルモット胎盤における宿主遺伝子動態を解析した。また、新規抗CMV薬や抗水痘・帯状疱疹ウイルス薬の作用機序を明らかにした。さらに、GPCMV感染妊娠モルモット動物モデルを用いて、個体レベルでの糖蛋白B(gB)サブユニットワクチンの効果を評価し、有用性を明らかにした。水痘帯状疱疹ウイルス感染が誘導する特異的細胞性免疫が認識する抗原の探索に関する研究がなされた。

第五室においては、リケッチアに関する研究として、リケッチアの細胞への感染と脂肪滴の関連、リケッチア感染とオートファジーの関連に関する基礎研究がなされた。今年度のリケッチア症（日本紅斑熱）野外疫学研究は福岡県で実施された。北海道のオオトゲチマダニから分離されたリケッチアの遺伝子塩基配列を決定し、分子疫学的解析によりそれがこれまでに国内にない紅斑熱群リケッチアの一つであり、ヨーロッパのハンガリーで報告されているものと一致することを明らかにした。リケッチア感染症の迅速診断システムを開発・評価した。野外鳥類におけるオウム病の発生リスクに関する研究が埼玉県で実施された。また、性器クラミジアの分子疫学的解析方法を開発するために、当研究室内に保存されている*C. trachomatis*の標準株17株（serotype A~L3）の表面抗原タンパク質をコードする遺伝子（OmpA）配列と3箇所の繰り返し配列を有する領域の配列を解析した。

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、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、2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、実習生を受け入れ、研究の推進と人材育成に貢献した。

## 業績

### 調査・研究

#### I. ウイルス性出血熱及び新興・再興ウイルス感染症に

## 関する研究

### 1. 各種アレナウイルスのエンベロープ蛋白質の性状解析

アレナウイルスの多くは、BSL4病原体に分類され、現状では日本では取り扱うことができない。アレナウイルスの生活環の一端を理解する方法として、ウイルスの構成蛋白質を細胞に各々発現させてその性状を解析することが求められる。本年度は、ウイルスの細胞への侵入の際に必須のエンベロープ蛋白質の性状解析を行った。旧世界アレナウイルスに分類されるラッサウイルスやリンパ球膜絡髄膜炎ウイルス（LCMV）、また南米アレナウイルスのフニン、マチュポ、サビア、チャパレ、各ウイルスのエンベロープ蛋白質であるGPを各種哺乳動物細胞に発現させ、低pH緩衝液で曝露させるといずれのGP発現細胞でもシンシチウム形成が認められた。またT7ポリメラーゼとT7プロモーターを用いた細胞融合のレポーターアッセイにおいてもpH依存性の活性が認められた。さらに、これらのGPを外殻したシールドタイプ水疱性口内炎ウイルスをpH緩衝液に曝露させ、pH濃度と曝露時間による各種ウイルスの感染におけるGPのpH依存性についても検討したところ、ラッサウイルスのGPが最もpHに対して安定性が高いことが明らかにされた。[谷英樹、福士秀悦、吉河智城、水谷哲也、緒方もも子、西條政幸、森川茂；伊波興一朗、谷口怜（東京大学）]

### 2. アレナウイルスの受容体に関する解析

南米出血熱の原因ウイルスとして分類されるフニンウイルス、マチュポウイルス、ガナリトウイルス、サビアウイルス、チャパレウイルスは、いずれも細胞への侵入の際に受容体としてトランスフェリン受容体を、また、旧世界アレナウイルスに属するラッサウイルスは $\alpha$ ジストログリカンを受容体として利用すると報告されている。しかしながら、種々の細胞への感染実験による解析から他の受容体の存在も否定出来ない。そこで、新規受容体の探索を含めたウイルス-受容体相互作用の解析を試みた。現在まで、各種アレナウイルスのGPを効率良く検出できる抗体が存在しないので、まず、タグを付加したGP発現ベクターの作製を試みた。タグを付加した

GP を作製することで、これまで検出が困難であった各種アレナウイルスの GP をウェスタンブロット法で検出することが可能になり、タグを付加した GP を被った感染性を示すシュードタイプ水疱性口内炎ウイルスを作製した。今後、これらのツールを用いることで、ウイルス GP と既存受容体との相互作用および新規受容体の探索を試みる。[谷英樹, 福士秀悦, 吉河智城, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂; 伊波興一朗, 谷口怜 (東京大学)]

### 3. 出血熱を引き起こす新興アレナウイルスの感染機構の解析

2008 年にザンビア共和国で発生したウイルス性出血熱患者および患者搬送先の病院(南アフリカ共和国)で発生した院内感染患者から分離・同定された新規アレナウイルスであるルジョウイルスは、西アフリカ地域のラッサウイルスや南米のフニンウイルスなどと分子系統学的に異なり、その感染機構についてもほとんど明らかにされていない。そこで、水疱性口内炎ウイルス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、他のアレナウイルスの GP を被らせたシュードタイプウイルス (AREpv) と比較して、細胞侵入機構を解析した。LUJpv は AREpv と同様、様々な哺乳動物細胞に感染性を示す一方、AREpv と異なり CHO, NIH3T3 および Mol-4 細胞には感染性を示さなかった。また、エンドサイトーシス阻害剤処理により LUJpv の感染性は低下するが、他のアレナウイルス GP が示すような pH 依存的な細胞融合活性およびシンシチウム形成能は認められなかった。さらにトランスフェリン受容体は LUJpv の細胞への感染に関与していなかった。ルジョウイルスは、これまで知られているアレナウイルスの細胞侵入機構とは異なる機構で感染することが示唆される。[谷英樹, 福士秀悦, 西條政幸, 森川茂; 伊波興一朗 (東京大学)]

### 4. 組換え抗原を用いた新興アレナウイルス性出血熱の実験室診断系の開発

ルジョウイルス (LUJV) は、2008 年に南アフリカで発生したウイルス性出血熱患者から分離された新興アレナウイルスである。アフリカからの帰国者

や渡航者が国内で発症したり、輸入動物が感染源となり患者が発生する可能性がある。本研究では、感染の可能性がある動物や感染疑い患者を対象とする実験室診断法を確立するため、LUJV の NP 抗原 (LUJV-NP) に対するモノクローナル抗体 (MAb) を作製し、エピトープを決定した。これらの MAb を捕捉抗体として用いたウイルス抗原検出法 (Ag 検出 ELISA) を開発し、リコンビナント NP (rNP) および LUJV そのものを用いて特異性、検出感度を検討した。作製された 6 種の MAb のうち 3B2 は rNP のアミノ酸領域 69-116 を、MAb3A4 および 6A3 は rNP のアミノ酸領域 88-109 を認識し、他の 3 種の MAb は立体的エピトープを認識した。いずれの MAb を用いた Ag 捕捉 ELISA により、rNP は高感度に検出されたが、3B2 及び 3E8 を用いた Ag 検出 ELISA では、LUJV の NP は検出されなかった。残りの 4 種の MAb を用いた Ag 検出 ELISA は、200 から 500 TCID<sub>50</sub>/reaction の感染性 LUJV を検出した。本研究で開発した抗体検出系及び抗原検出系は、疑い患者の実験室診断だけでなく、輸入畜産類などの調査にも有用と考えられる。今後、本診断系の有用性を、患者血清を用いて評価する必要がある。[福士秀悦, 水谷哲也, 谷英樹, 吉河智城, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂; 山本貴恵, 伊波興一朗, 谷口怜 (東京大学); Roger Hewson (Health Protection Agency, UK)]

### 5. カニクイザルから分離されたイヌジステンパーウイルスの遺伝子配列決定

カニクイザルに原因不明の肺炎、消化器症状等を主徴とする致死感染症が流行し、イヌジステンパーウイルス (CDV) が分離された。流行初期と後期の発症サルから分離された CDV ゲノムをそれぞれ RT-PCR 法によって増幅し、PCR 産物を Roche 社の GS Junior によって解析した。その結果、感染初期と後期の分離株では、その遺伝子配列には複数箇所違いが見られ、流行後期には変異が蓄積していった可能性が示唆された。これらの変異の蓄積がサルへの病原性や感染性にどのように寄与しているのか、今後の詳細な解析が必要である。[吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 倉根一郎, 西條政幸, 森川茂; 酒井

- 宏治, 竹田誠 (ウイルス第三部); 永田典代, 飛梅実, 長谷川英樹 (感染病理部); 網康至, 須崎百合子 (動物管理室); 谷口怜, 伊波興一朗 (東京大学)]
6. レストンエボラウイルス自然感染サルへの抗体応答の解析

1996年時のフィリピンにおけるレストンエボラウイルス (REBOV) 感染症流行時に採材された自然感染カニクイザルの血清中の特異抗体とウイルス抗原を, 1) バキュロウイルスを用いて発現・精製した組換えREBOV核蛋白(NP)及び膜糖蛋白(GP)を抗原としたIgG-ELISA, 2) 組換えNP及びGP発現HeLa細胞を用いた間接蛍光抗体法(IFA), 3) GPを外殻したシュードタイプ水疱性口内炎ウイルスを用いたREBOV中和試験法, 4) NPに対するモノクローナル抗体を用いた抗原検出ELISAにより解析した。また, これらの血清を対象に各種サイトカイン量を測定した。その結果, GP抗体の上昇は, 中和抗体の上昇と血清中のウイルス抗原の消失と相関したことから, REBOV自然感染カニクイザルにおいてGP抗体はウイルス排除に重要であることが明らかとなった。ウイルス抗原陰性・中和抗体陽性検体においては, IFN $\gamma$ , IL8, IL12, MIP1aが有意に上昇したことから, これらはREBOV感染からの回復に重要な役割を果たすと考えられた。[福士秀悦, 水谷哲也, 谷英樹, 吉河智城, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂; 永田典代(感染病理部); 谷口怜, 伊波興一朗, 山本貴恵(東京大学); 池上徹郎(テキサス大学); Miranda ME (RITM, フィリピン)]

7. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS: 重症熱性血小板減少症候群)の実験室診断法の開発に関する研究

2009年に中国湖北省と河南省の山岳地域の住民の間で, 新興ウイルス感染症であるSFTSが報告された(致死率約10%)。SFTSの原因ウイルスは新種のブニヤウイルス(SFTSV)で, このウイルスの感染はマダニ類の一つ, フタトゲチマダニによって媒介される。フタトゲチマダニは中国だけではなく, 日本を含めアジア, 太平洋地域に広く生息していることから, 広い地域でSFTSV感染サーベイランスを行う必要がある。そこで, 日本の野外で採取された

マダニ類約100匹からRT-PCRによりSFTSVの遺伝子検出を試みたが, 全て陰性であった。SFTSV-rNPを抗原としたELISAやIFAでは, 抗SFTSV-NPウサギ血清のみが特異的に反応し, 他のブニヤウイルスおよびアレナウイルスNPに対する抗血清は反応しなかった。遺伝的には最も近縁なリフトバレー熱とも血清学的に交差しなかった。日本におけるSFTSVの存在の有無を明らかにするには, より広域, かつ多数のマダニ類を調査する必要がある。本研究で開発されたSFTSV-rNPを抗原とした血清学的診断法はSFTSVに特異的であり, SFTSV感染のサーベイランスに有用であると考えられた。[福士秀悦, 水谷哲也, 谷英樹, 吉河智城, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂; 新倉綾(動物管理室); 伊波興一朗, 谷口怜, 山本貴恵]

8. CCHFウイルスのナイジェリア国内における実態調査  
クリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, CCHF) は, ブニヤウイルス科のCCHFウイルス感染による出血熱で, 致死率(15-30%)が高い。3分節(S-, M-, L-遺伝子)のRNAゲノムを有する。CCHFはアフリカ大陸から東ヨーロッパ, 中近東, 中央アジアなど, 媒介ダニの生息域に関連して分布している。疫学研究のためアフリカ西部に位置するナイジェリア国内で採取されたダニからのCCHFウイルスの遺伝子検出を行った。哺乳動物からダニ (*Hyalomma* 属または *Ixodes* 属) を48検体採取し, そこからRNAを抽出し, ランダムプライマーを用いてcDNAを合成し, S-遺伝子領域を増幅するプライマー (Burt et al, 1998) を用いて nested-PCR を行った。調べられた全てのダニRNA (48検体) からCCHFウイルスゲノムは検出されなかった。ナイジェリアではCCHFの流行が確認されている。今後, ダニの検体数を増やすなど, ナイジェリアにおける疫学調査を続けていく予定である。[木下一美, 森川茂, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸; David N Bukbuk (Maiduguri 大学, ナイジェリア)]
9. 中国で分離されたCCHFウイルスの分子疫学的解析に関する研究

中国新疆ウイグル自治区において1970年から1988

年に CCHF 患者，ダニおよびトビネズミより分離された 7 株の CCHF ウイルスの RNA ポリメラーゼをコードしている L-遺伝子 (12 kb) の塩基配列を決定した。分離されたウイルス RNA からランダムプライマーを用いて cDNA を合成した。L-遺伝子のゲノム全長を 5 つの重複する DNA 断片 (3-5 kb) に分け PCR で増幅し，全長に対し約 24 ペアのプライマーセットを用いて DNA 断片のシーケンスを調べ，アライメントを行った。シーケンス解析から，7 株のウイルスの L-遺伝子のほぼ全長の塩基配列 (12, 137 - 12, 178) を決定した。すでに決定されている S-および M-遺伝子の塩基配列 (それぞれ約 1.5k, 5k) と合わせて，同地域で分離されたウイルス株の系統樹解析を行い，また 3 分節遺伝子で遺伝子再集合 (リアソートメント) が起こっている可能性について解析を行う予定である。また，これまでにほとんど報告がなかった中国の分離株の L-遺伝子の塩基配列を他の CCHF 流行地域 (アフリカ，中近東，中央アジア) で分離された株の遺伝子情報との比較解析を行い，CCHF の分子疫学についても検討する。[西條政幸，木下一美，森川茂，林昌宏，倉根一郎，；唐青 (中国 CDC)]

## II. 新興・再興ウイルスの迅速病原体同定法の開発・改良と応用に関する研究

### 1. 地方衛生研究所への RDV 法の導入

鳥取衛生環境研究所の浅野康子氏を中心となり，不明検体を解明するために RDV 法を導入するプロジェクトが立ち上がった (調査研究事業：感染症の原因となる RNA ウイルス羅列的な検出方法の確立)。そこで，鳥取県衛生環境研究所に RDV 法を導入することを目的として，研究所を訪れ RDV 法を指導した。咳など呼吸器症状を示した不明検体を解析したところ，パレコウイルスやマイコプラズマの遺伝子断片が得られたので解析中である。[水谷哲也，福士秀悦，谷英樹，吉河智城，緒方もも子，西條政幸，森川茂；伊波興一朗，谷口怜，山本貴恵 (東京大学)]

### 2. 細菌の網羅的検出の試み

未知のウイルス探索においてしばしば問題になることは，ウイルスが検出されず細菌の遺伝子断片が

得られた場合の解釈である。また，明らかに細菌感染が疑われる検体において，16S リボゾーマル RNA 以外にも遺伝子情報を得る必要がある。このような理由で RDV 法を改良し，細菌を検出する系を確立した。その結果，ウイルスでは 1000 分子のゲノムを検出できる感度であったのに対し，細菌では数十個のゲノムまで検出できることがわかった。実際に，実験動物マウスの糞便や蚊の幼虫から細菌の遺伝子断片を得ることができた。[水谷哲也，福士秀悦，谷英樹，吉河智城，緒方もも子，西條政幸，森川茂；伊波興一朗，谷口怜，山本貴恵 (東京大学)]

## III. ポックスウイルスに関する研究

### 1. ワクチニアウイルス LC16m8 の親株 LC16m0 の遺伝子安定性の研究

細胞培養痘そうワクチンの製造承認株である LC16m8 株は，Lister 株から低温馴化により LC16 株，LC16m0 株を経由して樹立された株である。LC16m0 株，LC16m8 株のほぼ遺伝子配列を比較すると，両者の遺伝子配列の相違点は，B5R 遺伝子の一塩基欠失変異以外には 5 塩基のみである。その一方で，LC16 系統の親株である Lister 株は塩基配列にバリエーションのある多様なウイルス変異体の集合として存在している。つまり，Lister と LC16 系統はそれぞれ遺伝子に変異が生じやすいのか，それとも安定なのか今まで不明であった。そこで本研究では，Lister 株と LC16m0 からブランククローニングによって得られたクローンについてそれぞれ複数回継代を行ない，継代前後で塩基配列を比較し遺伝子の安定性を検討した。結果としてどちらの株についても 1 継代目と 7 継代目を比較して変異は全く生じなかったことから，少なくとも Lister 株から選択されたクローンと LC16m0 株の遺伝的安定性は高いことがわかった。[吉河智城，谷英樹，福士秀悦，倉根一郎，西條政幸，森川茂；飯塚愛恵，谷口怜，伊波興一朗 (東京大学)]

## IV. 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) デングウイルス中和抗体における感染増強活性の解析

デングウイルス感染に対する防御は中和抗体が中心となると考えられている。さらに、デングウイルスの生体内におけるターゲット細胞がFc $\gamma$ Rを有する細胞である。しかし、一般的の中和抗体測定法は非Fc $\gamma$ R発現細胞により行われている。通常、中和抗体が検出されれば感染に対する防御が存在すると考えられている。一方、デング熱患者血清において、非Fc $\gamma$ R発現細胞により感染ウイルスに対する中和抗体が検出される場合がある。そこで、我々は非Fc $\gamma$ R発現細胞を用いた中和試験により感染ウイルスに対する中和活性が検出されたデング患者血清を用いてFc $\gamma$ R発現細胞により検討した。その結果、Fc $\gamma$ R発現細胞を用いた中和試験においては感染ウイルス血清型に対する中和活性が観察されなかった。Fc $\gamma$ R発現細胞を用いた中和試験は生体内における抗体の中和活性をよりの確に反映することが示唆された。[モイメンリン, 高崎智彦, 林昌宏, 倉根一郎]

(2) デングウイルス抗原検出ELISAキットの診断における有用性の評価

デングウイルスの非構造タンパクの一つであるNS1抗原は感染細胞の表面に出現するとともに感染細胞から分泌される。デングウイルス感染においては抗体の上昇とともにウイルス血症が速やかに消失するため、解熱後はウイルス遺伝子検出が困難である場合が多い。私たちは、NS1抗原検出ELISAキットおよび迅速NS1抗原検査キットを用いて遺伝子検出法(RT-PCR法)と比較し、抗原検査法の感度を検討した。NS1抗原はウイルス遺伝子より解熱後も長く検出される傾向があり、RT-PCRより数日長く抗原が検出された。さらに、少量の検体(血清5 $\mu$ l)を用いても抗原検出が可能であることが明らかとなった。NS1抗原ELISA法と比較するとNS1抗原迅速キットの感度の点でやや劣る場合があるが、迅速キットは迅速(所要時間約10~15分)および簡便性というメリットであり、診断に有用である。[モイメンリン, 大松勉, 田島茂, 小滝徹, 高崎智彦, 倉根一郎]

(3) デング熱ワクチン評価のためのモデル動物の確立

デング熱・デング出血熱の発症メカニズムを解明

するとともにワクチンや治療法の評価のためのモデル動物の確立をマーマセツトにより試みた。本モデルにウイルス接種を行ったところ、高ウイルス血症が認められたことからモデル動物として有用であることが示された。さらに、2度目の同血清型の接種においては同血清型に対する高価な中和抗体が誘導されたとともに接種後においてはウイルス遺伝子が検出されなかったことから、本モデルは感染防御メカニズムを解明するためのモデルとして有用であることが示唆された。[モイメンリン, 大松勉, 高崎智彦, 倉根一郎; 網康至, 須崎百合子(動物管理室); 中村紳一朗(滋賀医科大学); 明里宏文(京都大学霊長類センター); 片貝祐子(医薬基盤研究所)]

(4) Fc $\gamma$ R発現BHK細胞を用いた新規デングウイルス中和試験に関する使用手順および研修用テキストの作成

Fc $\gamma$ R発現BHK細胞を用いた新規抗体依存性感染増強(antibody-dependent enhancement, ADE)および中和試験の使用法を確立した。本法により抗体・デング患者血清における感染増強活性および中和活性を総合的に検出することが可能となる。さらに、デングウイルスの体内におけるターゲット細胞がFc $\gamma$ Rを有する細胞であることから、本法により生物的に意義のある中和抗体測定が可能となる。それを解説するための、新規中和試験の使用手順・研修テキスト、Fc $\gamma$ R発現BHK細胞および使用手順を作成し国内外の研究機関に提供した。[モイメンリン, 高崎智彦, 林昌宏, 倉根一郎]

(5) デングウイルス1型および日本脳炎ウイルス感染後の網羅的宿主側遺伝子発現プロファイル解析

昨年度までにデングウイルス1型(DENV-1)感染細胞と日本脳炎ウイルス(JEV)感染細胞との間でI型およびIII型インターフェロン(IFN)とその関連遺伝子の発現量を比較し、JEV感染細胞の方がより早期かつ顕著に誘導されることが明らかとなった。今年度はIFN関連遺伝子以外の細胞側の遺伝子すべてを対象に、これらのウイルス感染によりどのような遺伝子の発現が顕著に増強するか、あるいは低下するかを網羅的に調べ、さらには両ウイルス間で発現パターンに顕著な差異のある遺伝子を探索するこ

とを目的とした。マウスヘパトーマ由来 Hepa1-6 細胞とヒト肺がん由来 A549 細胞に m. o. i. 約 2 で感染させ、感染 24, 48, 72 時間後に細胞より全 RNA を回収し、これらについて東レ株式会社の「3D-Gene」マイクロアレイ解析を行なった。ウイルスの感染効率が良くないためか、マウス細胞の方がヒト細胞に比べ大きく変動する遺伝子の数が少なかった。変動した遺伝子の多くは、感染性の高い JEV を用いた場合の方がより早期により強く発現量が変化した。一方、DENV-1 感染でのみ顕著に変化する遺伝子も見られた。これら変動（発現上昇）した遺伝子の多くは IFN 関連遺伝子、サイトカイン・ケモカイン、自然免疫関連遺伝子、免疫関連遺伝子であった。今後はこれまであまり注目されてこなかった遺伝子に着目し詳細に解析していく予定である。[田島茂, 高崎智彦]

(6) マーモセットの T 細胞受容体の解析

近年、デングウイルス感染動物モデルとしてだけでなく、アレルギー疾患や外傷などの実験動物として使用されているマーモセットの遺伝的背景は、まだ十分に解析・同定されていない。マーモセットの T 細胞受容体を解析・同定した。[高崎智彦, 北浦一孝, モイメンリン, 倉根一郎; 鈴木隆二 (国立病院機構 相模原病院臨床研究センター); 松谷隆治 (和歌山県立医科大学・生体防御医学研究所)]

(7) 台湾 CDC とのデング熱および地球温暖化に関する共同研究

台湾におけるデング熱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。またデング熱輸入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った。[高崎智彦, 小滝徹, モイメンリン, 田島茂, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 柴崎謙一, 倉根一郎; 舒佩芸, 黄智雄, 鄧華眞 (台湾行政院衛生署疾病管制局)]

(8) デング熱輸入症例の実験室診断およびサーベイランス

今年度は、129 件の検査依頼 (19 件の行政検査を含む) を受け付け、57 例の輸入症例を実験室診断 (病原体検査および血清診断) によりデングウイル

ス感染であることを確認した。[田島茂, モイメンリン, 小滝徹, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 高崎智彦, 倉根一郎, 西條政幸]

2. 日本脳炎ウイルスに関する研究

(1) 日本脳炎ウイルス E 蛋白質上の 1 アミノ酸置換 (Ser123Asn) を有する組換え日本脳炎ウイルスのマウスに対する病原性の解析

日本脳炎ウイルス (JEV) E 蛋白質の 123 番目のアミノ酸残基が病原性に重要な役割を果たすことを明らかにし、この部位をセリン (123Ser) からアルギニンに置換 (123Arg) することで有意に病原性が増強することを見出した。一方、近年この部位がアスパラギン (123Asn) である JEV が、日本だけでなくベトナムや中国でも同定されてきている。しかし 123Asn 株の性状解析は全く行なわれていない。昨年度までに本部位をセリンからアスパラギンに置換した組換え JEV を作製し in vitro における増殖性を検討した結果、123Asn 変異は in vitro でのウイルス性状に影響を及ぼさないことが示唆された。今年度は親株 (123Ser), 組換え 123Arg 株, および組換え 123Asn 株をマウスへ腹腔接種し、これらのマウスに対する病原性 (神経浸潤毒性) を比較した。123Arg 株ほどではないものの、123Asn 株は親株よりも致死性が有意に上昇していた。以上より野外の 123Asn 株は 123Ser 株よりも病原性が高い可能性が示唆された。[田島茂, 山口幸恵, 高崎智彦]

(2) NS4A 遺伝子に着目した日本脳炎ウイルスの分子疫学的解析

これまでに私たちは日本脳炎ウイルス (JEV) 非構造蛋白質 NS4A の 3 番目のアミノ酸が Val (3-Val) である野外株よりも Ile (3-Ile) である株の方がマウスに対する病原性が強いことを見出し、さらにこの部位を Val から Ile へ置換しただけの組換え JEV は親株よりもマウス病原性 (神経浸潤毒性) が強いことを見出した。しかし、3-Ile である野外株は国内では私たちが解析した株 1 株が報告・登録されているのみであり、実際野外でどの程度存在しているかは不明である。そこで本年度は当研究室で保有している近年 (1994~2010 年) の国内分離 JEV の NS4A 遺伝子の塩基配列を決定した。98 株を解析

したところ 20 株 (20.4%) が 3-I1e 型であった。3-I1e 型株のほとんどは分子系統樹上で同一のクラスターに含まれた。3-I1e 型株は 2004~2008 年の間に分離されたもので、分離地域は本州西部~東日本であり、日本脳炎ウイルスが比較的多く分離される九州や四国の株には見出されなかった。以上より、3-I1e 株は我々が同定したものが国内で唯一ではなかったこと、2004~2008 年の間には主要株ではなかったものの本州の広い地域に伝播していたことが明らかとなった。[田島茂, 小滝徹, 高崎智彦; 新井智 (感染症情報センター); 沢辺京子 (昆虫医科学部)]

(3) 日本脳炎ウイルスのマウスに対する神経毒性解析

私たちは日本脳炎ウイルス (JEV) 非構造蛋白質 NS4A の 3 番目のアミノ酸を Val から Ile に置換することによりマウスに対する神経浸潤毒性が強くなることを見出した。一方、JEV のマウス頭蓋内接種による神経毒性についてはこれまで解析していなかった。そこで低病原性親株 (Mie41 株), 高病原性株 (Mie40 株), 高病原性が変化した組換え株 (3-I1e 株) をそれぞれ  $1 \times 10^3$  および  $1 \times 10^2$  pfu/マウス接種し致死性を検討した。  $1 \times 10^3$  群ではいずれのウイルスについても全頭ほぼ同様の期間内に死亡したが、  $1 \times 10^2$  群ではいずれのマウスも死ななかった。これより今回調べた 3 種類のウイルスは神経毒性についてはほとんど差がないことが明らかとなり、NS4A の差異はウイルスの末梢での動態あるいは中枢神経系への侵入過程に影響している可能性が示唆された。 [田島茂, 山口幸恵, 高崎智彦]

(4) 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。

[高崎智彦, 柴崎謙一, 小滝徹, 倉根一郎; 肘岡靖明 (国立環境研究所)]

3. チクングニアウイルスに関する研究

(1) チクングニア熱輸入症例のサーベイランス

H23 年度は 4 例の輸入症例を確認した。また、平成 23 年 2 月 1 日をもって、感染症法および検疫法にチクングニア熱が収載されたことから、地方衛生研究所にウイルス遺伝子を分与した。海外の IgM 捕捉 ELISA キット, イムノクロマトキット, IgG-ELISA キットの感度および特異性を評価した。[高崎智彦, 林昌宏, モイメンリン, 小滝徹, 倉根一郎, 西條政幸]

(2) チクングニアウイルス遺伝子安定化保存に関する検討

感染症法および検疫法にチクングニア熱が収載されたことから、地方衛生研究所からのウイルス遺伝子分与依頼が多くなった。ドライアイスを用いた輸送に問題が発生したため、常温で送付できる方法を検討した。RNA stable tube を用いて室温保存状態でチクングニアウイルス遺伝子が安定である期間を確認した。[モイメンリン, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦]

(3) 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霊長類モデルは未だ確立されていない。そこで、私たちは新世界ザルに属するマーモセットに着目し、そのチクングニアウイルス (CHIKV) に対する感受性について検討した。CHIKV をマーモセット 4 頭の皮下に接種し、接種 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14, 21 日後に経時的に採血した。感染 1 日後よりウイルス血症が認められ、感染 7 日後より抗体価の上昇が認められた。また抗体価の上昇とともに血中のウイルス血症は速やかに消失したことから CHIKV 感染に対する宿主の応答が惹起されたことが示唆された。また感染 3 日後においては腹部の発赤が認められ、リンパ組織からウイルス抗原およびウイルス RNA が検出されたことから CHIKV 感染が成立していることが示唆された。[林昌宏, 高崎智彦, モイメンリン, 藤井克樹, 北浦一孝, 白井顕治, 小滝徹, 森川茂, 倉根一郎, 西條政幸; 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）]

#### 4. その他アルボウイルスに関する研究

##### (1) 昆虫由来フラビウイルス感染性クローンの作製

アカイエカから分離された昆虫特異的フラビウイルス (CxFV) の性状解析を進め、さらに従来のフラビウイルスに関する研究の有用なツールにするために、CxFV 感染性クローンを構築した。[田島茂, 高崎智彦; 伊澤晴彦, 鉄田龍星, 星野啓太, 佐々木年則, 小林睦生, 沢辺京子 (昆虫医科学部)]

##### (2) コガタアカイエカ由来細胞の樹立および性状解析

コガタアカイエカから細胞を樹立した。その樹立した細胞 (NIID-CTR cell) に関して、培養液の検討および日本脳炎ウイルス, デングウイルスなどフラビウイルスの感受性を解析した。[田島茂, 高崎智彦; 鉄田龍星, 伊澤晴彦, 星野啓太, 佐々木年則, 小林睦生, 沢辺京子 (昆虫医科学部)]

##### (3) フラビウイルス共通プライマーを用いた迅速診断法の確立

フラビウイルス間で比較的共通した塩基配列の認められる NS5 領域にフラビウイルス共通プライマーを検討したところ、日本脳炎ウイルス, ウエストナイルウイルス, セントルイス脳炎ウイルス, マレーバレー脳炎ウイルス, デングウイルス 1-4 型, ロシア春夏脳炎ウイルス, ポワッサンウイルス, ランガットウイルス, ネギシウイルス, ヨコセウイルスを検出可能なプライマーを得た。また本法による増幅産物の解析を行った結果、各増幅産物の塩基配列はそれぞれのウイルスに特異的で系統樹解析によりウイルス同定が可能であることが明らかとなった。またデング熱患者の血清パネルを用いて本プライマーの評価を行ったところ、既に確立されているデングウイルス特異的 TaqMan RT-PCR 法と統計学的に高い一致を示した (一致係数  $\kappa = 0.62$ ,  $P < 0.00001$ )。したがって本プライマーを用いた RT-PCR はフラビウイルス遺伝子をも特異的に増幅し、かつ、ターゲット領域の増幅産物を用いた各ウイルスの同定が可能のため、フラビウイルス感染症の診断に有用であることが示唆された。[林昌宏, 高崎智彦, 小滝徹, 倉根一郎, 西條政幸]

## 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) 狂犬病ワクチンの国家検定試験法の改良に関する研究

狂犬病ワクチンの国家検定試験ではマウスの生死を指標とした力価試験を行なっている。この方法は動物に対する苦痛が大きいため、動物愛護の観点からは実験動物の苦痛をより軽減する試験法の実施が望まれている。これまで、生死ではなく体重または症状の程度を指標とする人道的エンドポイントを導入することで、動物が苦痛を感じる期間を短縮する検討を行ってきた。その結果、人道的エンドポイントとして全身麻痺の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約 4 日短縮出来ることが分かった。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, 中道一生, 山口 (木下) 一美, 王麗欣, 林昌宏, 倉根一郎, 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 ポリオーマ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国内における発生動向に関する疫学的解析

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、持続感染した JC ポリオーマウイルス (JCV) によって引き起こされる。また、PML の診断では、感度や特異性、侵襲性の点から脳脊髄液中の JCV ゲノム DNA の PCR 検査が優先される。平成 19~22 年度に引き続き、医療機関への診断支援および国内の PML 発生状況のサーベイランスを目的とした脳脊髄液中の JCV のリアルタイム PCR 検査を実施した。平成 23 年度では、神経学的所見や脳 MRI 等から PML が疑われた患者について 38 都道府県から検査の依頼を受けた。計 176 検体の検査を実施し、37 検体が JCV-DNA 陽性と判定された。被検者数は 144 名であり、脳脊髄液 JCV 陽性患者数は 20 名であった。また、検査時の調査

票によって情報提供を受けた被検者の基礎疾患や脳の病変部位、各種検査所見等を PML 疑い患者のデータベースに追加登録した。前年度までの傾向と同様に、今年度においても HIV 感染症もしくは血液疾患を有する患者において陽性例が多くみられた。また、PML と診断された 11 名の患者においてはフォローアップ中の複数回の検査を担当し、治療に伴うウイルス量の変動および患者の経過を解析した。本検査系を用いた医療機関への支援は、PML の診断や治療法の検討、および国内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患者の脳脊髄液中に出現する JC ポリオーマウイルスのゲノム変異の解析

進行性多巣性白質脳症 (PML) 患者の脳および脳脊髄液 (CSF) に出現する JC ポリオーマウイルス (JCV) は、ウイルスゲノムの転写調節領域 (Non-coding control region: NCCR) に多様な変異を有しており、末梢部位に持続感染している JCV (アーキタイプ) と大きく異なった NCCR の配列パターンを示す。NCCR の変異は JCV の病態発現に深く関与することが示唆されているが、病態の推移と変異パターンとの関連性はよく分かっていない。そのため、同一の患者から複数回採取された CSF を用いて、病態の進行もしくはその停止に伴う NCCR の変異を経時的に解析した。フォローアップ中に JCV 量が大幅に増大した患者の CSF では、病態の進行に伴ってドミナントな NCCR パターンを有するポピュレーションが変化し、増加前にはほとんど検出されなかった JCV 変異体が増加することが分かった。一方、治療薬候補 (メフロキシン) もしくは原疾患に対する抗レトロウイルス療法等の治療を受けた後に CSF 中の JCV 量が減少した患者では、その前後において同じ NCCR を有する JCV が高頻度で検出された。これらの結果から、PML の病態が進行する際には CSF 中のドミナントな JCV ポピュレーションが変化すること、および病態の進行が停止する際にはゲノムの変異が抑制されることが示唆された。また、これらの変異様式は PML の治療法を評価する際のウイルス学的マーカーとして有用であることが示された。[中道一生, 林昌宏, 西

條政幸]

(3) LAMP 法を用いた PML 患者の脳脊髄液中の JC ポリオーマウイルス検出系の開発

進行性多巣性白質脳症 (PML) は、JC ポリオーマウイルス (JCV) が免疫不全状態の患者の脳で増殖することによっておこる致死的な中枢神経脱髄疾患である。LAMP 法を用いて、脳脊髄液 (CSF) 中の JCV の検出および定量する迅速・簡便な検査法を開発した。JCV 検査のため全国の医療機関から送られてきた CSF153 検体を用いた。アジア・アフリカ・ヨーロッパなどに分布する JCV の 12 サブタイプのゲノムシーケンスのアライメントより T 遺伝子領域を増幅するプライマーを設計した。63°C, 60 分で反応させ、増幅された JCV ゲノムは、反応液の濁度を測定することにより、陽性対照 DNA を用いた標準曲線を作成して、定量的に検出した。臨床検体においては、反応あたり 20 コピー (3000 GE/mL CSF) のゲノムを 100% の率で検出した。LAMP 法の感度および特異度は、TaqMan-リアルタイム PCR 法と比較して、それぞれ 78% (39/50) と 97% (100/103)、陽性的中率および陰性的中率は、93% と 90% であった。また CSF 中のコピー数が >3000/mL の検体 (n=33) において、LAMP 法によるゲノムの定量は、リアルタイム PCR 法によるそれと高い相関 ( $r=0.882$ ,  $P<0.0001$ ) を呈した。また陽性対照 DNA を用いた結果から、DNA テンプレートの熱処理が陽性検出率を上昇させたことから、簡単な方法により感度を上げられる可能性が示された。今回開発された LAMP 法は、PML の診断や治療方針の指標に有用であり、治療薬のモニタリング等の臨床応用に期待できると考えられる。[木下一美, 中道一生, 伊藤 (高山) 睦代, 王麗欣, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 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

造血幹細胞移植病棟内での呼吸器ウイルス感染症の流行を把握し、造血幹細胞移植患者における予後等に与える影響について検討した。虎ノ門病院血液

内科で造血幹細胞移植を受けた患者から、術前1週間前から毎週ウイルス分離用に咽頭スワブを採取し、HEL細胞、HEp-2細胞、Vero細胞、および、MDCK細胞を用いてウイルス分離を試みた。2010年6月から2012年2月までに採取され、ウイルス分離が完了した咽頭スワブ2369検体のうち89検体から呼吸器ウイルス（パラインフルエンザウイルス2型、同3型、A型インフルエンザウイルス、ライノウイルス、RSウイルス）が検出され、そのうち77検体(81%)をパラインフルエンザウイルス3型が占めた。[西條政幸，垣内五月，王麗欣，伊藤（高山）睦代，林昌宏，木下一美；辻正徳，谷口修一（虎ノ門病院血液内科）；西村秀一（仙台医療センターウイルスセンター）；水口雅，五十嵐隆（東京大学）]

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

造血幹細胞移植患者における呼吸器ウイルス感染症について前方視的に調査したところ、パラインフルエンザウイルス3型（PIV3）が多く検出された。これら分離株の分子疫学的背景を解析し、感染経路の推定や院内流行予防に役立てることを目的とした。分離された PIV3 の hemagglutinin-neuraminidase 遺伝子のうち、多様性に富む前半部分 839 塩基（35-872）を RT-PCR 法で増幅し、この塩基配列に基づいて分子疫学的解析を行った。PIV3 検出時に呼吸器感染症状を認めたものは全体の 1/3 で、残りの患者では無症状であった。PIV3 の検出は 2010～11 年シーズン、2011～12 シーズンとも夏場に始まり、冬季まで持続した。分子疫学的解析では、各シーズンの分離株はそれぞれほぼ単一のきわめて近縁なクラスターにおさまることが示された。日本での PIV3 感染症の流行パターンや重症感染症における役割などは十分なデータがなく不明な点が多い。今回の検討では、2 シーズンとも市中で流行するとされる夏季から感染患者がみられはじめ、血液内科病棟において市中流行から持ち込まれたものが院内伝播した可能性が考えられた。また、無症候の患者が 2/3 を占め、院内感染予防の難しさが示された。[西條政幸，垣内五月，王麗欣，伊藤（高山）睦代，林昌宏，木下一美；辻正徳，谷口修一（虎ノ門病院血

液内科）；西村秀一（仙台医療センターウイルスセンター）；水口雅，五十嵐隆（東京大学）]

(3) アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス1型による新生児ヘルペス脳炎についての検討

ウイルス学的にアシクロビル（ACV）耐性が証明された単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）による脳炎の報告はこれまでにない。臨床的に ACV の効果を認めなかった新生児 HSV-1 脳炎患者の脳脊髄液から増幅されたチミジンキナーゼ遺伝子に点変異がみとめられたため、この変異が耐性の原因であるかを調べた。ウイルス分離は不成功であったので、変異 TK 発現ベクターを作製し、細胞にトランスフェクションし発現させた。この細胞においてチミジンキナーゼ欠損高度 ACV 耐性 HSV-1 の増殖が ACV により抑制されないことから、変異株が ACV 耐性であることを証明した。ウイルス学的に ACV 耐性が証明された HSV-1 脳炎としては世界初の報告となる。[西條政幸，垣内五月，井上直樹，王麗欣，木下一美，伊藤（高山）睦代，林昌宏；若松太，子川和弘，野々山恵章（防衛医大）；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

ヒトの住環境に出現した兵庫県下のイノシシを中心にその被毛からダニを採取し、ダニにおけるウイルス分離を乳飲みマウスを用いて行った。その結果乳飲みマウスは症状を示さず、これまでのところウイルスも分離されなかった。実験手法が確立されたので、今後さらなるサンプルの解析を行う。[林昌宏，伊藤（高山）睦代，王麗欣，垣内五月，西條政幸；澤辺京子，小林睦生（昆虫医科学部）]

(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

染色体は遺伝情報を正確に保持し次世代に伝えていくため生物が獲得した極めて高度な構造体である。染色体の解析は種や亜種を同定するための手段として古来より極めて重要な手法である。また染色体遺伝情報は放射線や環境変異原物質などにより容易に損傷を受けるが、遺伝子情報の修復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

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従来のコルセミドによる分裂中期染色体を得る方法では染色体そのもの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，林昌宏，西條政幸〕

(3) 未成熟染色体凝縮法 (PCC) を利用した簡便な大線量被曝での生物学的被曝線量計の開発

放射線被曝事故における被曝線量の推定には染色体の損傷を指標とする生物学的線量計が手法も確立され広く使われている。しかしながら従来のコルセミドを用いた分裂中期染色体を得る方法では、被曝線量が大きくなると分裂中期染色体を得ることが困難となり、10Gy を超える被曝線量の算定は事実上不可能であった。1996 年に PCC 法を利用して 40Gy まで被曝線量を算定するプロトコルを発表したが、染色体ペインティング法を使うため、施行できる施設は限られていた。緊急時より簡便に線量の算定を可能とするため、ギムザ染色した染色体標本 (G2-PCC) で被曝線量を算定するプロトコル (i) 染色体断片数を指標、(ii) 染色体断片長の最長/最短の比、を開発し ~~4-0-40~~40Gy までの被曝線量を簡便迅速に算定することを可能とした。1999 年の東海村臨界事故ではこの手法が被曝線量の算定に実用されている。また昨年の福島第一原子力発電所の原子炉破壊事故に伴う被曝事故での、今後の慢性的な被曝線量算定にも応用を試みている。〔後藤英介，林昌宏，西條政幸〕

(4) 未成熟染色体凝縮法 (PCC) を応用した染色体凝縮の動態の視覚化

染色体は分裂中期の極めて短い時間に極めてコンパクトに凝縮し娘細胞に正確に分配される。近年の

研究で染色体の凝縮は分裂中期だけでなく、染色体の複製とカップリングして凝縮が進行している知見が分子生物学的に集積してきた。しかしながら通常は染色体は分裂中期のみしか視覚化できず、その過程を追跡することは不可能であった。未成熟染色体凝縮法を応用することにより間期核での染色体の凝縮の過程を視覚化することを可能とし、染色体の凝縮と DNA の複製が緊密にカップリングしたものであることを示した。〔後藤英介，林昌宏，西條政幸〕

(5) 未成熟染色体凝縮法 (PCC) を応用した染色体凝縮機構に関わる遺伝子・蛋白質の同定

染色体の凝縮に関わる遺伝子を同定することは、染色体凝縮機構を解明する上で重要である。近年染色体凝縮に関わる遺伝子群が次第に明らかにされているがその詳細は不明である。未成熟染色体凝縮法と siRNA 法を組み合わせ、染色体凝縮に関わる遺伝子の同定とその機能の解明を試みている。〔後藤英介，林昌宏，西條政幸〕

## VI. 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) 水痘帯状疱疹ウイルス特異的細胞性免疫を誘導する抗原の探索

水痘及び帯状疱疹の感染制御には VZV 特異的細胞性免疫 (CMI) が重要であることが知られ、VZV 感染細胞抽出液 (バルク抗原) を用いた ELISPOT 法が CMI 応答の定量的解析に用いられてきた。しかし、非特異的反応が一定程度あることや、CMI の指標となる主要なウイルス抗原が明確には決定されていないことなど、実用的にも学術的にも限界がある。本研究では、非特異的反応の低減と CMI 応答を誘導する抗原の同定の基礎検討を行った。感染細胞の核画分を抗原として用いることにより、特異的反応の感度を失うことなく非特異反応が低減することを示した。次に、強い CTL 応答を引き起こすことが知られる核抗原 IE62 を、遺伝子導入により一過性発現させ、発現細胞の核画分を抗原として用いると、バルク抗原に近い反応が見られる一方、非特異反応をさらに低下できた。しかしながら、IE62 抗原とバルク抗原の結果に乖離がある場合もあり、他の蛋白も

CMI 応答に寄与していることが示唆された。[金井亨輔, 谷口留美, 井上直樹; 湯華民, 森康子 (医薬基盤研)]

(2) 新規抗水痘帯状疱疹ウイルス化合物の標的蛋白の作用点解析

水痘の重症化防止, 移植における感染症予防, 帯状疱疹の治療などを目的として, アシクロビル(ACV) などDNAポリメラーゼを最終標的とした核酸アナログが治療薬として用いられている。しかし, 耐性株の出現の可能性や耐性株に対し利用できる薬剤の副反応などを考慮すると, 既存薬と異なる作用点を有する薬剤の開発が求められる。我々が樹立した VZV レポーター細胞株を用いて, 21 年度までに約 1 万のランダム化合物から抗 VZV 化合物をスクリーニングし, 同定された化合物のうち EC50 が 1 $\mu$ M 以下で ACV 耐性株に対しても阻害効果がある化合物について詳細な解析を行ってきた。H22 年度において, そのひとつ 35B2 と名付けた化合物について, 耐性株 4 株を, H23 年度にさらに 20 株を作出し, 塩基配列解析より全株で主要カプシド蛋白 (MCP) をコードする ORF40 に変異が存在することを示した。さらに, 35B2 処理により MCP の核内での局在が変化すること, 電子顕微鏡観察においてカプシド形成が阻害されていていることを明らかにした。[井上直樹, 福井良子, 津田美穂子, 山田壮一; 金子恵子, 長谷川秀樹 (感染病理部)]

2. サイトメガロウイルス (CMV) に関する研究

(1) 先天性 CMV 感染スクリーニングのパイロット調査と感染児のフォローアップ

私たちが開発した尿濾紙スクリーニング法を用いて, 前年度に引き続き先天性 CMV 感染のパイロット調査を行った。前年度までと併せ, 26,348 人の新生児中 83 人 (0.32%) が CMV 陽性, 即ち, 先天性 CMV 感染児であった。同定された感染児について, 血液及び尿中のウイルス量の推移, 画像検査, 聴覚検査, 視覚検査, 発達検査などの経過観察が, 研究事業参加医療機関においてなされている。[井上直樹, 津田美穂子, 福井良子, 山田壮一; 成育疾患等克服次世代育成研究事業 (研究代表者: 神戸大 山田秀人) 参加医療機関]

(2) 自然免疫に関わる Toll 様受容体遺伝子群の遺伝子多型と先天性 CMV 感染・感染症発症との相関解析

ヒトサイトメガロウイルス (CMV) による胎内感染の頻度は, 300 人当りに 1 人である。しかし, 胎内感染の成立や症状の重篤度に関する危険因子は明らかでない。近年, Toll 様受容体 (TLR) など自然免疫に関わる遺伝子の一塩基多型 (SNP) が, 様々なウイルスに対する感受性や感染後の臨床経過に関係するという報告が増えている。そこで, 87 人の先天性 CMV 感染の小児を対象として, TaqMan allelic discrimination assay を用いて, TLR2, TLR4, TLR9 遺伝子上にある SNP を解析し, 先天性 CMV 感染・感染症の発症との相関を評価した。その結果, TLR2 遺伝子上の SNP rs3804100 について, 先天性 CMV 感染児では, 日本人一般人口に比べ, 有意に CC 遺伝子型が多かった。一方, 同部位の多型は, 顕性感染や遅発症状の有無には関連していなかった。TLR4 や TLR9 遺伝子における SNP は, 感染・発症には関連していなかった。従って, TLR2 遺伝子の SNP は, 先天性 CMV 感染の危険因子である可能性がある。[井上直樹, 谷口留美; 古谷野伸 (旭川医大小児科); 錫谷達夫 (福島医大微生物); 五石圭司, 五十嵐隆 (東大小児科); 伊藤 裕司 (成育医療センター新生児科); 森岡一朗 (神戸大小児科); 岡明 (杏林大小児科); 中村浩幸 (成育医療センター研究所); 山田秀人 (神戸大産婦人科)]

(3) モルモット妊娠週齢がモルモット CMV の胎盤・胎仔における感染病態に及ぼす影響の解析

モルモットは小動物で唯一先天性感染を起こすことから CMV 先天性感染モデル動物として有用である。しかしながら, 感染経路となる胎盤や胎児におけるウイルス動態や病態に関してはほとんど明らかになっていない。そこで, 前年度に引き続き, 妊娠週齢および感染後の期間をさらに詳細に比較し, 胎盤や胎仔への感染の影響やその感染時期を検討した。妊娠 2 週齢時 GPCMV 接種後 3 週 (妊娠 5 週時), 妊娠 4 週齢時接種後 1 週 (妊娠 5 週時) もしくは 3 週 (妊娠 7 週時) に剖検し, 各妊娠週齢での感染病態を解析した。妊娠初期の感染個体では流産が多く, 中期では流産とともに様々な成長ステージの胎仔が認めら

れた。また、胎仔体重変動および胎盤・胎仔からのウイルス DNA の検出結果を比較解析したところ、GPCMV 接種後 1 週では胎仔からウイルス DNA は検出されなかったが、接種後 3 週では高コピー数を示した。非接種と接種モルモット間で、胎仔体重に明らかな差が認められた。一方で、接種群内で、ウイルス DNA が検出限界以下であった個体と検出可能であった個体の間での体重差は認められなかった。胎仔組織にウイルス DNA が検出されても病理解析でウイルス抗原が陰性であることも多く、感染後ウイルス産物が発現されるまでには相当の時間を要すると考えられた。[井上直樹, 福地早希, 山田壮一, 橋本楓; 片野晴隆, 佐藤由子(感染病理部); 森石恆司(山梨大微生物)]

(4) 胎盤への GPCMV 感染に伴う宿主遺伝子変動の比較解析

前年度作製したモルモットマイクロアレイを用いて、異なる感染妊娠週齢胎盤での宿主遺伝子発現変動を比較解析した。妊娠 2 週齢に接種 3 週後(A 群)に採材した胎盤では、感染・非感染間で変動のみられる遺伝子は 4 遺伝子にすぎなかったが、妊娠 3 週齢に接種 3 週後(B 群), 妊娠 4 週齢に接種 3 週後(C 群), 及び、妊娠 4 週齢に接種 5 週後(D 群)に採材した胎盤では、感染に伴い、それぞれ 88, 43 および 9 遺伝子の発現変動が認められた。それぞれの間で共通な変動遺伝子は 3(A-B 群間), 3(B-C 群間) および 1(C-D 群間) 遺伝子のみであった。しかしながら、同定された遺伝子の生物学的機能を、IPA ソフトウェアを用いて検索し分類したところ、どの週齢においても主に細胞代謝や分化、また細胞周期等に関わる遺伝子群に属するという共通性があることが明らかになった。[山田壮一, 橋本楓, 福地早希, 福井良子, 井上直樹]

(5) 胎盤組織培養系の樹立と蛍光蛋白発現 GPCMV を用いた感染の可視化

In vitro で胎盤組織へのウイルス感染の影響を解析する系の構築を目指し、非感染モルモット胎盤の細切片の培養条件を検討し、胎盤組織培養系を至適化した。この培養系に蛍光蛋白発現組換え GPCMV を接種し、感染の視覚化を行った。培養開始 1 日後

にウイルス接種すると、接種後 4 日目ごろから密集した形の蛍光領域が胎盤組織上に散見され、時間とともに拡大していった。10 日後に得た培養上清からはウイルスは分離されなかったが、胎盤組織を回収した乳剤を細胞に接種したところウイルスが分離されたことから、細胞間でウイルスが伝播される様式で増殖していると考えられた。今後、病理解析等による感染細胞種の同定など詳細に解析する。[山田壮一, 福地早希, 橋本楓, 井上直樹]

(6) 妊娠モルモット感染動物モデルを用いた CMV ワクチン開発の基礎検討

GPCMV 感染妊娠モルモットを動物モデルとして、個体レベルでの糖蛋白 B(gB) サブユニットワクチンの評価を行った。GPCMV の gB を発現する E1E4 欠損組換えアデノウイルス(rAd-gB)もしくはコントロールとしてベータガラクトシダーゼを発現するアデノウイルス(rAd-lacZ)を妊娠 1 週のモルモットに接種し、3 週後に GPCMV による攻撃を行うと rAd-lacZ 群でのみ体重減少が見られた。攻撃 3 週後に剖検したところ、rAd-gB 免疫群に比して rAd-lacZ 免疫群の母個体の胎仔の体重は約 20%減少していた。また、rAd-gB 免疫群では、親胎仔ともに gB 抗体価の亢進が見られた。ウイルスゲノムの検出及び特異的抗体を用いた病理解析の結果、rAd-lacZ 免疫群では、75%の胎仔に感染がみられるのに対し、rAd-gB 免疫群では 13%のみであり、gB 免疫による先天性感染防御効果を確認した。また、gB 免疫群で感染が認められた胎仔では、大半の臓器よりウイルス DNA が検出されたことから、抗 gB 抗体による感染防御は、胎盤への感染もしくは胎盤から胎児への感染を制御していると考えられた。現在、病理解析により胎盤での感染部位などの検討を行っている。[井上直樹, 橋本楓, 山田壮一, 福地早希; 片野晴隆, 佐藤由子(感染病理部); 森石恆司(山梨大微生物)]

VII. リケッチアに関する研究

1. リケッチアに関する基礎的研究

(1) つつが虫病リケッチア感染による細胞内脂肪滴の蓄積に関する研究

つつが虫病リケッチア感染が進むにつれて、感染

細胞に Triglyceride (TG) の蓄積を伴う脂肪滴形成が促進されたことから、リケッチアの病原性との関連を視野に、そのメカニズムの解明を行った。代謝標識実験から、感染によりマウス繊維芽細胞 (L929 細胞) で TG 合成が促進されていることが明らかになった。次に、主要な脂質合成酵素の mRNA レベルでの発現解析を行ったが、Diglyceride (DG) から TG の合成に関与する DGAT1, DGAT2 の発現はリケッチア感染および非感染細胞で差がなかった。さらに、DGAT の酵素活性を、*in vitro* で測定したところ、リケッチア感染および非感染細胞間で差は見られなかった。現在、感染の TG 分解系への関与について解析をすすめている。[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)]

(2) 抗菌薬によるつつが虫病リケッチアの細胞培養系からのマイコプラズマ汚染の除去に関する研究

偏性細胞内寄生細菌の感染に関する研究を進める上で、培養系がマイコプラズマ (Myco) に汚染されていないことは必須であるが、長い継代の間に Myco 類に汚染された菌株も多い。リンコマイシンの Myco およびつつが虫病リケッチアに対する最小発育阻止濃度に着目し、つつが虫病リケッチア強毒 Ikeda 株からの Myco 類の除去に成功したことから、同様の方法で弱毒 Kuroki 株からの除去を試みた。Kuroki 株からの Myco 類の除去にも成功した。これまで、汚染されたリケッチアからの Myco 類の唯一効果的な方法は、マウスを用いて継代することであったが、弱毒株は一般的にマウスでの増殖が悪いことから、良い結果がえら得ないことが多かった。新規に有用な方法を確立できた。[小川基彦，安藤秀二；内山恒夫 (徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス研究部)]

(3) つつが虫病リケッチア感染とオートファジーの関係に関する研究

オートファジーは細胞内免疫システムとして、細胞内侵入細菌の排除に機能していることが知られているが、菌の種類によってはオートファジーによる排除システムを巧みにエスケープする。しかしながら、つつが虫病リケッチア感染において、オートファジーは細胞防御的に働くのかどうかは明らかにな

っていない。そのため、現在、リケッチア感染細胞において、オートファジーが誘導されるかどうか、リケッチアがオートファジーによって分解されるかどうか、生化学的・細胞生物学的解析を行っている。また、オートファジー機能欠損マウス胎児繊維芽細胞を用いてリケッチア感染時のリケッチア増殖能の解析を行っている。[小川基彦；谷田以誠 (細胞化学部)]

(4) 非病原性紅斑熱群リケッチアの哺乳動物細胞における増殖抑制に関する研究

非病原性および病原性の紅斑熱群リケッチアを用い、哺乳動物における病原性発現の細胞レベルでの機序を明らかにする目的で解析を行った。非病原性株 *R. montanensis* あるいは LON-13 の単独感染では増殖抑制を受けており、3 日目に病原性株 *Rickettsia japonica* を重感染すると、その増殖に伴って、非病原性株の増殖が惹起された。*R. montanensis* 感染細胞のウエスタンブロット法および電子顕微鏡観察においてオートファジーが誘導されていることが示された。また、*R. japonica* の重感染によりオートファジーが抑制され、リケッチア増殖が増大することが示唆された。[小川基彦；内山恒夫 (徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス研究部)；藤田博己 (大原総合病院附属大原研究所)]

2. リケッチアの野外調査研究

(1) 日本紅斑熱患者発生地域における調査支援：(2011 年福岡市) から得られたリケッチア生息情報

H23 年 6 月に福岡市において日本紅斑熱患者の発生が確認されたことに伴い、感染推定地域の調査を同年 7 月に実施した。この調査により、各研究機関ならびに地域の公衆衛生機関の施設間の技術共有、連携を試み、患者発生に即応できる情報の集積とリケッチア症の地域における情報発信のあり方について検討した。感染推定地域で採取されたマダニ類は日本紅斑熱群リケッチア *R. japonica* を含む紅斑熱群リケッチアを高率に保有しており、今後も同地域を感染推定地域とする日本紅斑熱の患者発生が再び起こる可能性がある。地域におけるリケッチアに関する情報を、地域の医師会、公衆衛生機関等の関係者と共有し、生息情報、リケッチア保有情報の蓄積

を行いつつ、検査診断体を構築することが、患者発生時の迅速な対応の流れを可能とすると考える。[安藤秀二、小笠原由美子；藤田博己（大原総合病院附属大原研究所）；御供田睦代（鹿児島県環境保健センター）；宮代守、梶山桂子（福岡市保健環境研究所）；石橋哲也（福岡県保健環境研究所）]

(2) オオトゲチマダニから分離されたリケッチアの遺伝子解析

オオトゲチマダニ *Haemaphysalis megaspinosa* は国内に広く分布するマダニである。近年、日本国内に生息するマダニが多様なリケッチアを保有することが明らかになってきたが、北海道で採取された *H. megaspinosa* から分離されたリケッチアについてその遺伝子について解析したところ、これまで国内にない紅斑熱群リケッチアの一つであり、ヨーロッパのハンガリーで報告されているものと、遺伝子配列が一致した。マダニは、その種によって、気候的条件、地理的条件などから分布域が決まっているものが多いが、今回確認されたリケッチアは、地理的にきわめて離れた異なる地域のマダニにおいて保有されていたことから、リケッチアの分布と進化には気象的条件が影響している可能性がある。本リケッチアのヒトへの病原性は確認されていないものの、マダニ類の分布とともに、リケッチアの分布は、さまざまな環境因子の影響を受けているといえる。[安藤秀二、小笠原由美子；藤田博己（大原総合病院附属大原研究所）；伊東拓也（北海道衛生研究所）]

3. リケッチアの実験室診断に関する研究

(1) 汎用されているリケッチア用 PCR 法に関する確認

国内の公的研究機関で用いられている紅斑熱群リケッチア用 PCR 法に関し、その使用にあたっての留意点について再確認した。マニュアルに掲載されている R1 と R2, Rj5 と Rj10 のプライマーセットを用いた PCR を行う場合、その用い方によっては、複数のバンドが検出されるなど、判定にできない場合がある。これは、プライマーの位置関係が、nested PCR にも供することができるような位置関係にみえるため、実際に R1 と R2 の内側のプライマーとして Rj5 と Rj10 による nested PCR を行った場合、R1/R2/Rj5/Rj10 のそれぞれのプライマーの Forward

と Reverse が外側と内側で組み合わせられた遺伝子も増幅されるためである。このことに留意してこれらの PCR プライマーを使用する必要がある。また、国内外において、リケッチア属の多様性が広がっており、日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* 特異的とされていた Rj5/Rj10 のプライマーでも増幅されるリケッチアが確認されている。さらに、リケッチアの多様性のために、種特異的な PCR プライマーの設計が難しくなっており、感染したリケッチアを PCR によって同定する際には、シーケンス解析が必須のものと考えると考えられる。[安藤秀二、小笠原由美子]

(2) リケッチア・クラミジアの迅速検出法の開発～リケッチアの多様性への対応の必要性に関する考察

バイオテロに使用される可能性のあるとして、米国でセレクトエージェントに指定されているロッキー山紅斑熱リケッチア *Rickettsia rickettsii* を含む紅斑熱群リケッチアには、多様なリケッチア種があることが知られている。輸入症例から分離されたリケッチアは、これまで報告のない遺伝子配列を示していたことから、紅斑熱群リケッチアに関しては、今後もその多様性が広がる可能性がある。バイオテロを想定した場合、多様な臨床症状をも示すリケッチア症に対し、どれだけの感度、特異性をもって迅速診断系を準備するべきか考慮する必要がある。[安藤秀二、小笠原由美子；藤田博己（大原総合病院附属大原研究所）]

VIII. 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) 野外鳥類におけるオウム病の発生リスクに関する研究

オウム病の原因となる *Chlamydophila psittaci* (*C. psittaci*) を保有する鳥類が、繁殖期などのストレスがかかった時期に、高率に *C. psittaci* を含む排泄物を出すことにより、人への感染のリスクが高まり、オウム病の患者がパラレルに発生すると考えられている。野性鳥類における *C. psittaci* 排泄の季節的な変動を把握するため、埼玉県内の *C. psittaci* 保有ドバト群について排泄状況を長期にわたって追っている。単年での調査だけでは、個体



群、気候等の影響、地域特性などのバイアスが大きくなると考え、H23年度も引き続き同群の調査を継続した。2010年12月～2011年11月の間、毎月20検体、計240検体について検討したところ、6月の2件と8月の1件について *C. psittaci* 陽性となった。過去3年間の検出状況と並べて検討すると、夏場（6～8月）に検出され、冬季（12～2月）には検出されていない。単年度のみでの特定の気象条件等によるバイアス回避を考慮し、長期間にわたる検討を行った結果、野外の鳥類においては一般に考えられるより、排泄期間が長いことが示唆された。しかしながら、患者発生が減少する7月以降にもドバトから *C. psittaci* が検出されたことから、日本の気候的特徴である梅雨期後には、排泄された *C. psittaci* が温度、湿度、紫外線強度などによる物理的自然環境の圧力が、開放系の環境と相まって、野外でのオウム病感染リスクに影響を及ぼしている可能性もある。しかし、愛玩鳥のように閉鎖空間で人と密接に接する鳥類と、野外に生息する鳥類の人の接触密度は明らかに異なる。感染源不明のオウム病疑い患者が確認された際は、従来の発生時期の傾向にこだわらず、屋外の周辺環境の把握も考慮したオウム病への注意が必要であると考えられる。[安藤秀二；近真理奈，山本徳栄（埼玉県衛生研究所）]

## 2. 性器クラミジアに関する研究

### (1) 分子生物学的解析手法による性器クラミジア解析法の検討

*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) の病態は、トラコーマ、性病クラミジア、性病性リンパ肉芽腫（LGV）の3つに大別され、わが国を含め世界的に最も多い性行為感染症の原因である。クラミジアの分類は血清型に基づいた手法がとられてきたが、特定の膜表面タンパク質をコードする遺伝子配列を用いて血清型と関連したタイプ分けが可能ことから、PCRを使ったタイプ分けが行なわれている。また、ゲノム内に存在している反復配列の数で血清型間の詳細な分類、クラミジア感染の感染経路、また地理的、経時的なクラミジアの性状解析が可能となっている。今回私たちは国内の性器クラミジアの感染状況把握のため、それらの手法を応用し、当研

究室内に保存されている *C. trachomatis* の標準株17株（serotype A～L3）の表面抗原タンパク質をコードする遺伝子（OmpA）配列と3箇所の繰り返し配列を有する領域の配列を解析、世界中で報告されている株との比較を行ない、今後の臨床株の解析のための指標の確立を試みた。[佐藤正明，安藤秀二]

## レファレンス業務

### 1. フラビウイルスに関する行政検査

デングウイルスに関する病原体診断、血清診断を行政検査依頼に基づき、デング熱19件について実施した。[田島茂，モイメンリン，小滝徹，高崎智彦，西條政幸]

### 2. 地方衛生研究所への日本脳炎流行予測調査用日本脳炎標準中和抗体の配布

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

### 3. 地方衛生研究所へのヒトヘルペスウイルス（HHV）-6及びHHV-7検出用試薬及びプロトコールの配布

血清学検査結果のみから麻疹が疑われた低年齢小児症例において、血清学的検査における何らかの交差性のため、HHV-6やHHV-7による突発性発疹症例が紛れ込んでしまうことが明らかになっている。このため、排除診断として両ウイルスの検出を行う目的で、要請のあった地方衛生研究所に必要なリアルタイムPCR試薬及びプロトコールを配布した。[井上直樹]

### 4. 病原体マニュアル改訂

水痘、Bウイルス、性器ヘルペスに対する各病原体マニュアルを改訂をした。[井上直樹，山田壮一，西條政幸；棚林清（獣医科学部）；片野晴隆，長谷川秀樹（感染病理部）；皆川洋子（愛知県衛生研究所）；佐多徹太郎（富山県衛生研究所）；長島真美（東京都健康安全研究センター）]

### 5. 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) 21 症例, オウム病 3 症例, Q 熱 4 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, 小笠原由美子]

## 品質管理に関する業務

### 1. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

H23 年度は 88 ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し, 81 ロットを合格と判定し, 7 ロットを再試験とし, その内 2 ロットを不合格と判定した。[田島茂, モイメンリン, 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]

### 2. 黄熱ワクチンの依頼検査

H23 年度は 3 ロットの黄熱ワクチンの依頼検査を実施し, いずれも適と判定した。[モイメンリン, 小滝徹, 田島茂, 高崎智彦, 西條政幸]

### 3. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

H23 年度は, 2 ロット(RB15, RB16)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, 中道一生, 林昌宏, 王麗欣, 垣内五月, 木下一美, 小滝徹, 高崎智彦, 西條政幸]

### 4. 水痘ワクチンの検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定 9 ロット, 輸出入ワクチン依頼検査 15 ロット, 合計 24 ロットを実施し, 全ロットとも合格であった。また, 乾燥弱毒生水痘ワクチンの SLP 様式を作成した。[井上直樹, 山田壮一, 金井亨輔, 福井良子, 西條政幸]

### 5. クラミジア・トラコマティス体外診断薬の承認前試験

*Chlamydia trachomatis* の遺伝子検出系 3 件の承認前試験申請書について検討を行うとともに, 2 件の承認前試験を実施した。[安藤秀二, 小笠原由美子, 西條政幸]

## 国際協力関係業務

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

世界保健機関 (WHO) 日本脳炎世界特別ラボラトリーとして, 血清診断のためのパネル血清およびパネル髄液 10 検体を評価した。また, ベトナム NIHE から 135 検体, ホーチミン市パスツール研究所から 148 検体, ラオスから 100 検体, カンボジアから 150 検体, シンガポールから 1 検体の日本脳炎患者・急性脳炎患者検体総計 543 検体に関して確認検査を実施した。また, 韓国で開催された第 3 回 WHO 西太平洋地域内日本脳炎実験室診断トレーニングコースに臨時アドバイザーを 1 名派遣し協力した。[高崎智彦, モイメンリン, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 田島茂, 倉根一郎, 西條政幸]

### 2. 世界保健機関西太平洋域内 Dengue international External Quality Assessment (EQA) pilot project

世界保健機関西太平洋域内 Dengue international External Quality Assessment (EQA) pilot project に協力し, Dengue 熱パネル血清を選定し, フィリピン Research Institute for Tropical Medicine およびベトナムホーチミン市のパスツール研究所に検体を送付し, 結果を集計解析し, 世界保健機関西太平洋地域事務局に送付した。[高崎智彦, モイメンリン, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 田島茂, 西條政幸, 倉根一郎]

### 3. Global Health Security Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN) への参画

G7 国およびメキシコの関係当局で構成されている GHSAG-LN の委員として, その運営に関わり, GHSAG-LN の開催したフィロウイルス診断ワークショップ (ローマ, イタリアで開催) に出席して, フィロウイルス感染症診断技術交流に貢献した [富士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 森川茂, 西條政幸]

### 4. Global Emerging and Dangerous Pathogen Laboratory Network (EDPLN) への参画

WHO が主催する EDPLN がアフリカおよび先進国の感染症研究機関で立ち上げられているが, SEAR 地域にも同様の活動を立ち上げる計画がなされ, それに感染研が対応するための会議に出席した。[西條政幸]

### 5. WHO による痘瘡ウイルス研究専門家会議への参画

WHO が主催する痘瘡ウイルス研究専門家会議の委員として同委員会に出席して, 今後の痘瘡ウイルス研

究のあり方について提言した。[森川茂]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Tani, H., Morikawa, S., Matsuura, Y. (2011): Development and applications of VSV vectors based on cell tropism. *Front. Microbiol.*, 2, 272.
- 2) Kataoka, C., Kaname, Y., Taguwa, S., Abe, T., Fukuhara, T., Tani, H., Moriishi, K., Matsuura, Y. (2011): Baculovirus GP64-mediated entry into mammalian cells. *J. Virol.*, 86, 2610-2620.
- 3) Yoshida, T., Takayama, K., Kondoh, M., Sakurai, F., Tani, H., Sakamoto, N., Matsuura, Y., Mizuguchi, H., Yagi, K. Use of human hepatocyte-like cells derived from induced pluripotent stem cells as a model for hepatocytes in hepatitis C virus infection. (2011): *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 416, 119-124.
- 4) Fukuhara, T., Tani, H., Shiokawa, M., Goto, Y., Abe, T., Taketomi, A., Shirabe, K., Maehara, Y., Matsuura, Y. (2011): Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect.*, 13, 405-412.
- 5) Kambara, H., Tani, H., Mori, Y., Abe, T., Katoh, H., Fukuhara, T., Taguwa, S., Moriishi, K., Matsuura, Y. (2011): Involvement of cyclophilin B in the replication of Japanese encephalitis virus. *Virology*, 412, 211-219.
- 6) Taniguchi, S., Watanabe, S., Masangkay, J.S., Omatsu, T., Ikegami, T., Alviola, P., Ueda, N., Iha, K., Fujii, H., Ishii, Y., Mizutani, T., Fukushi, S., Saijo, M., Kurane, I., Kyuwa, S., Akashi, H., Yoshikawa, Y., Morikawa, S. (2011): Reston ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg. Infect. Dis.*, 17, 1559-1560.
- 7) Sayama, Y., Eshita, Y., Yamao, T., Nishimura, M., Satho, T., Srisawat, R., Komalamisra, N., Rongsriyam, Y., Sakai, K., Fukushi, S., Saijo, M., Oshitani, H., Kurane, I., Morikawa, S., Mizutani, T. (2011): Prevalence of Phasi Charoen virus in female mosquitoes. *J. Parasitol. Vector Biol.*, 3, 19-21.
- 8) Kennedy, J.S., Gurwith, M., Dekker, C.L., Frey, S.E., Edwards, K.M., Kenner, J., Lock, M., Empig, C., Morikawa, S., Saijo, M., Yokote, H., Karem, K., Damon, I., Perlroth, M., and Greenberg, R.N. (2011): Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J. Infect. Dis.*, 204(9), 1395-1402.
- 9) Shirato, K., Maeda, K., Tsuda, S., Suzuki, K., Watanabe, S., Shimoda, H., Ueda, N., Iha, K., Taniguchi, S., Kyuwa, S., Endoh, D., Matsuyama, S., Kurane, I., Saijo, M., Morikawa, S., Yoshikawa, Y., Akashi, H., Mizutani, T. (2012): Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan. *Virus Genes*, 44, 40-44.
- 10) Abe, M., Ito, N., Sakai, K., Kaku, Y., Oba, M., Nishimura, M., Kurane, I., Saijo, M., Morikawa, S., Sugiyama, M., Mizutani, T. (2011): A novel sapelovirus-like virus isolated from wild boar. *Virus Genes*, 43, 243-248.
- 11) Shiota, T., Wang, L., Takayama-Ito, M., Iizuka, I., Ogata, M., Tsuji, M., Nishimura, H., Taniguchi, S., Morikawa, S., Kurane, I., Mizuguchi, M., Saijo, M. (2011): Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. *Antiviral Res.* 91, 142-149.
- 12) Shiota, T., Kurane, I., Morikawa, S., Saijo, M. (2011): Long-term observation of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection in a child with Wiskott-Aldrich syndrome and a possible reactivation mechanism for thymidine kinase-negative HSV-1 in humans. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64:121-126.
- 13) Mizutani, T., Sayama, Y., Nakanishi, A., Ochiai, H., Sakai, K., Wakabayashi, K., Tanaka, N., Miura, E., Oba, M., Kurane, I., Saijo, M., Morikawa, S., Ono, S.I. (2011): Novel DNA virus isolated from samples

- showing endothelial cell necrosis in the Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Virology*, 412(1), 179-187.
- 14) Moi, M.L., Lim C.K., Tajima S., Kotaki A., Saijo M., Takasaki T., Kurane I. (2011): Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using Fc  $\gamma$  R-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity. *J. Clin. Virol.* 52(3), 225-230.
- 15) Omatsu, T., Moi, M.L., Hirayama, T., Takasaki, T., Nakamura, S., Tajima, S., Ito, M., Yoshida, T., Saito, A., Katakai, Y., Akari, H., Kurane, I. (2011): Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model of dengue virus infection: development of high levels of viremia and demonstration of protective immunity. *J. Gen. Virol.*, 92, 2272-2280.
- 16) Ujiie, M., Moi, M.L., Takeda, N. (2011): Dengue maculopathy in a traveler. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 85(6), 965-966.
- 17) Moi, M.L., Lim, C.K., Kotaki, A., Takasaki, T., Kurane, I. (2011): Detection of higher levels of dengue viremia using Fc gammaR-expressing BHK-21 cells than Fc gammaR-negative cells in secondary infection but not in primary infection. *J. Infect. Dis.*, 203(10), 1405-1414.
- 18) Yamaguchi, Y., Nukui, Y., Tajima, S., Nerome, R., Kato, F., Watanabe, H., Takasaki, T., Kurane, I. (2011): An amino acid substitution (V3I) in the Japanese encephalitis virus NS4A protein increases its virulence in mice, but not its growth rate in vitro. *J. Gen. Virol.*, 92, 1601-1606.
- 19) Kato, F., Kotaki, A., Yamaguchi, Y., Shiba, H., Hosono, K., Harada, S., Saijo, M., Kurane, I., Takasaki, T., Tajima, S. (2012): Identification and characterization of the short variable region of the Japanese encephalitis virus 3' NTR. *Virus Genes*, 44, 191-197.
- 20) Ooi, Y., Daitoku, E., Wu, H., Aoki, H., Morita, C., Nakano, T., Kohno, T., Takasaki, T., Sano, K. (2011): Morphology and infectivity of virus that persistently infected an AGS cell line. *Med. Mol. Morphol.*, 44(4), 213-220.
- 21) Tarumoto, N., Abe, Y., Yamaguchi, T., Takasaki, T., Kurane, I., Maesaki, S. (2011): Dengue fever as an acute febrile disease after overseas travel: a report of two cases. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64(2):163-164.
- 22) Matsutani, T., Fujii, Y., Kitaura, K., Suzuki, S., Tsuruta, Y., Takasaki, T., Ogasawara, K., Nishimoto, N., Kurane, I., Suzuki, R. (2011): Increased positive selection pressure within the complementarity determining regions of the T-cell receptor  $\beta$  gene in New World monkeys. *Am. J. Primatol.*, 73(10), 1082-1092.
- 23) Fujii, Y., Hayasaka, D., Kitaura, K., Takasaki, T., Suzuki, R., Kurane, I. (2011): T cell clones expressing different T cell receptors accumulate in the brains of dying and surviving mice following peripheral infection with Far Eastern strain of tick-borne encephalitis. *Viral Immunol.*, 24(4):291-302.
- 24) Srisawat, R., Komalamisia, N., Phanphoo Wong, T., Takasaki, T., Runtuwene, L.R., Kurane, I., Narita, H., Eshita, Y. (2011): Present status of the insecticide susceptibility of *Aedes* mosquitoes in Thailand. *J. Jpn. Red Cross Yoyota College of Nursing*, 6(1), 31-37.
- 25) Yoshida, T., Omatsu, T., Saito, A., Katakai, Y., Iwasaki, Y., Iijima, S., Kurosawa, T., Hamano, M., Nakamura, S., Takasaki, T., Yasutomi, Y., Kurane, I., Akari, H. (2012): CD16+ natural killer cells play a limited role against primary dengue virus infection in tamarins. *Arch. Virol.*, 157, 363-368.
- 26) Kitaura, K., Fujii, Y., Hayasaka, D., Matsutani, T., Shirai, K., Nagata, N., Lim, C.K., Suzuki, S., Takasaki, T., Suzuki, R., Kurane, I. (2011): High

- clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus. *J. Immunol.*, 187, 3919-3930.
- 27) Takasaki, T., Kotaki, A., Tajima, S., Omatsu, T., Harada, F., Lim, C.K., Moi, M.L., Ito, M., Ikeda, M., Kurane, I. (2012): Demographic features of imported dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Japan from 2006 to 2009. *WHO Dengue Bulletin*, 35, 217-222.
- 28) Takasaki, T. (2011): Imported dengue fever/dengue hemorrhagic fever cases in Japan. *Trop. Med. Health*, 39 (4 Suppl), 13-15.
- 29) Kurane, I., Matsutani, T., Suzuki, R., Takasaki, T., Kalayanarooj, S., Green, S., Rothman, A.L., Ennis F.A. (2011): T-cell Responses to dengue virus in humans. *Trop. Med. Health*, 39 (4 Suppl), 45-51.
- 30) Mizuno, Y., Kato, Y., Kano, S., Takasaki, T. (2012): Imported malaria and dengue fever in returned travelers in Japan from 2005 to 2010. *Travel Med. Infect. Dis.*, 10, 86-91.
- 31) Isawa, H., Kuwata, R., Tajima, S., Hoshino, K., Sasaki, T., Takasaki, T., Kobayashi, M., Sawabe, K. (2012): Construction of an infectious cDNA clone of *Culex* Flavivirus, an insect-specific flavivirus from *Culex* mosquitoes. *Arch. Virol.*, 157, 975-979.
- 32) Ito, M., Katakai, Y., Ono, F., Akari, H., Mukai, R.Z., Takasaki, T., Kotaki, A., Kurane, I. (2011): Serotype-specific and cross-reactive neutralizing antibody responses in cynomolgus monkeys after infection with multiple dengue virus serotypes. *Arch. Virol.*, 156(6), 1073-1077.
- 33) Mohammed, M.A., Galbraith, S.E., Radford, A.D., Dove, W., Takasaki, T., Kurane, I., Solomon, T. (2011): Molecular phylogenetic and evolutionary analyses of Muar strain of Japanese encephalitis virus reveal it is the missing fifth genotype. *Infect. Genet. Evol.*, 11, 855-862.
- 34) Nakamichi, K., Kurane, I., Saijo, M. (2011): Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 211-216.
- 35) Gotoh, E. (2011): Visualize dynamic chromosome. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* (Online publishing Journal) January. (<http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/VisuDynChID20093.html>)
- 36) Moi, M.L., Lim, C.K., Chua, K.B., Takasaki, T., Kurane, I. (2012): Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using Fc $\gamma$ R-expressing cells. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 6(2), e1536.
- 37) Matsui, T., Ogawa, H., Yamada, N., Baba, Y., Suzuki, Y., Nomoto, M., Suzutani, T., Inoue, N., Omori, K. (2012): Outcome of cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection or GJB2 mutation. *Acta Oto-Laryngol.*, 132, 597-602.
- 38) Ikuta, K., Ishioka, K., Sato, Y., Imamura, T., Asano, K., Koyano, S., Inoue, N., Suzutani, T. (2012): A novel real-time PCR method for the determination and quantification of each cytomegalovirus (CMV) gH-subtype in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.*, 50, 499-501.
- 39) Koyano, S., Inoue, N., Oka, A., Moriuchi, H., Asano, K., Ito, Y., Yamada, H., Yoshikawa, T., Suzutani T., for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. (2011): Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multi-centre study. *BMJ Open*, 1, e00118.
- 40) Kashiwagi, Y., Nakajima, J., Ishida, Y., Nishimata, S., Kawashima, H., Miyajima, T., Takekuma, K., Hoshika, A., Inoue, N. (2011): Prolonged valganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection. *J. Infect. Chemother.*,

- 17, 538-540.
- 41) Imamura, T., Suzutani, T., Ogawa, H., Asano, K., Momoi, N., Ikuta, K., Inoue, N., Hosoya, M. (2011): Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection in a five month old girl with progressive hearing loss. *Pediatr. International*, 53, 249-252.
- 42) Ishibashi, K., Tokumoto, T., Shirakawa, H., Hashimoto, K., Ikuta, K., Kushida, N., Yanagida, T., Shishido, K., Aikawa, K., Toma, H., Inoue, N., Yamaguchi, O., Tanabe, K., Suzutani, T. (2011): The lack of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) is associated with CMV disease after renal transplantation in recipients having gH serotypes same as their donors. *Transplant. Infect. Dis.*, 13, 318-323.
- 43) Katoh, H., Yamada, S., Hagino, T., Ohya, K., Sakai, H., Yanai, T., Masegi, T., Yamaguchi, T., Fukushi, H. (2011): Molecular genetic and pathogenic characterization of psittacid herpesvirus type 1 isolated from a captive galah (*Eolophus roseicapillus*) in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 73, 1341-1345.
- 44) Kanai, K., Yamada, S., Yamamoto, Y., Fukui, Y., Kurane, I., Inoue, N. (2011): Re-evaluation of guinea pig cytomegalovirus complete genome sequence. *J. Gen. Virol.*, 92, 1005-1020.
- 45) Kanai, K., Kato, K., Sano, H., Nagata, K., Okuno, K., Kuwamoto, S., Higaki, H., Sugihara, H., Kato, M., Murakami, I., Hayashi, K. (2011): In vitro Epstein-Barr virus infection model of rabbit lymphocytes from peripheral blood or spleen. *Intervirology*, 54, 17-24.
- 46) Nagata, K., Fukata, S., Kanai, K., Satoh, Y., Segawa, T., Kuwamoto, S., Sugihara, H., Kato, M., Murakami, I., Hayashi, K., Sairenji, T. (2011): The influence of Epstein-Barr virus reactivation in patients with Graves' disease. *Viral Immunol.*, 24, 143-149.
- 47) Kuwamoto, S., Higaki, H., Kanai, K., Iwasaki, T., Sano, H., Nagata, K., Kato, K., Kato, M., Murakami, I., Horie, Y., Yamamoto, O., Hayashi, K. (2011): Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma. *Hum. Pathol.*, 42, 632-640.
- 48) Fujisawa, T., Kadosaka, T., Fujita, H., Ando, S., Takano, A., Ogasawara, Y., Kawabata, H., Seishima, M. (2012): *Rickettsia africae* infection in a Japanese traveler with many tick bites. *Acta Dermato-Venereologica*, doi: 10.2340/15555-1313
- 49) Uchiyama, T., Kishi, M., Ogawa, M. (2012): Restriction of the growth of a nonpathogenic spotted fever group rickettsia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 64, 42-47.
- 50) Takano, A., Nakao, M., Masuzaka, T., Takada, N., Yano, Y., Ishiguro, F., Fujita, H., Ito, T., Ma, X., Oikawa, Y., Kawamori, F., Kumagai, K., Mikami, T., Hanaoka, N., Ando, S., Honda, N., Tayler, K., Tsubota, T., Konnai, S., Watanabe, M., Ohnishi, M., Kawabata, H. (2011): Multilocus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human-pathogenic *Borrelia garinii* in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 49, 2035-2039.
- 51) Yoshii, K., Motta, K., Omori-Urabe, Y., Chiba, Y., Seto, T., Sanada, T., Maeda, J., Obara, M., Ando, S., Ito, N., Sugiyama, M., Sato, H., Fukushima, H., Kariwa, H., Takashima, I. (2011): Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 73, 409-412.

著書

- 1) Gotoh, E.: Visualize dynamics of chromosome structure formation and DNA repair/recombination coupled with DNA replication: tight coupled role of DNA replication in chromosome compaction and DNA recombination, Chapter 8 Fundamental Aspects of DNA Replication, p 119-144, Jelena Kusic-Tisma (Ed.), ISBN: 978-953-307-259-3, InTech,

September 2011.

- 2) Yamada, S., Taniguchi, R., Kosugi, I., Inoue, N. (2012): Cytomegalovirus, *In*: (Eds) Singh SK & Ruzek D. "Neuroviral Infection" Taylor & Francis CRC Press.

## 2. 和文発表

- 1) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸, 雪下基弘, 宍戸-原由紀子, 澤洋文, 長島和郎, 奴久妻聡一, 山田正仁. 難治性神経感染症 update : 進行性多巣性白質脳症. 臨床神経学 51:1051-1057, 2011
- 2) 谷英樹 : ウイルスベクターの開発とウイルスの感染機構解析への応用. ウイルス 61:99-107, 2011.
- 3) 森川茂. 痘瘡. 小児感染症学 (改定第2版), 診断と治療社, pp518-522, 2011
- 4) 水谷哲也 : 「レオウイルス」 in 「広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 (3) (第7版) - その数値をどう読むか-」. 日本臨床 (増刊) 68:410-413, 2010
- 5) モイメンリン, 高崎智彦, 岩越一, 坂本光男, 小林謙一郎, 氏家無限. アフリカからのデング熱輸入症例. Infectious Agents Surveillance Report 32(6): 164-165, 2011
- 6) モイメンリン. クロアチアにおけるデング熱の流行. Infectious Agents Surveillance Report 32(6): 165-167, 2011
- 7) 高崎智彦. 急性発疹症 : 最新の情報-昆虫媒介性ウイルスによる発疹性輸入感染症. 日本皮膚科学会雑誌 121(13):2869-2871, 2011
- 8) 高崎智彦. フラビウイルス脳炎とその病態. Neuroinfection 16(1):13-18, 2011
- 9) モイメンリン, 高崎智彦. 感染症迅速診断キットの有用性と限界 : デング熱. 小児科 53: 457-465, 2011
- 10) 井上直樹, 橋本楓, 福地早希. 新規抗ヘルペスウイルス薬開発の現状. 日本臨床 70:642-648, 2012
- 11) 山田秀人, 谷村憲司, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 平久進也, 蛭名康彦, 井上直樹, 古谷野伸, 峰松俊夫. 周産期感染におけるカウンセリング-トキソプラズマとサイトメガロウイルス. 産婦人科の実際 60:1309-1321, 2011
- 12) 田原研司, 川端寛樹, 安藤秀二, 新井智, 板垣朝夫,

渡邊治雄. 島根県におけるつつが虫病の疫学的検討.

- 日本獣医師会獣医学術学会誌 (2012, in press)
- 13) 安藤秀二. 日本紅斑熱. 獣医公衆衛生研究 14:13-17, 2012
  - 14) 大竹映香, 稲富徹, 馬場俊一, 川端寛樹, 高野愛, 小笠原由美子, 安藤秀二, 照井正. 臨床像からライム病が強く疑われた1例. 臨床皮膚科 66: 362-366, 2012
  - 15) 成田雅, 鶴沼菜穂子, 伊藤文人, 佐藤憲行, 星野智祥, 井上実, 山本正悟, 安藤秀二, 藤田博己. 11月熱 福島県中南部におけるタテツツガムシ媒介性つつが虫病. 日本内科学会誌 101:164-167, 2012
  - 16) 大屋賢司, 黒田誠, 関塚剛史, Garry MEYERS, 岸本寿男, 安藤秀二, 奥田秀子, 福士秀人. オウム病クラミジア集団発生事例分離株ゲノム配列決定とその意義. 獣医畜産新報 63:804-806, 2011
  - 17) 安藤秀二. 最近の輸入発疹熱事例について. 人と動物の共通感染症研究会のニューズレター 10:4-6, 2011
  - 18) 川端寛樹, 高野愛, 大西真, 安藤秀二, 小笠原由美子, 藤田博己, 角坂照貴, 和田康夫, 馬場俊一, 清島真理子 : マダニ刺咬例の調査. 病原微生物検出情報 32:226-268, 2011
  - 19) 安藤秀二. 病原体等の保存・保管と輸送. バイオセーフティの原理と実際. バイオメディカルサイエンス研究会編, 医学評論社 pp112-121, 2011

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Morikawa, S., Sayama, Y., Taniguchi, S., Fukushi, S., Kurane, I., Saijo, M.: Serological survey of Reston ebolavirus infection in the Philippines. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Disease, Palo Alto (Stanford University), CA, June 2011
- 2) Moi, M.L., Lim, C.K., Ito, M., Takasaki, T., Kurane, I.: Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection: revisit of antibody response and viremia in dengue patients using Fc  $\gamma$  R-expressing cells. 45th Joint Working

- Conference on Immunology and Viral Disease, Palo Alto (Stanford University), CA, June 2011
- 3) Ando, S.: Trend of rickettsioses in Japan. 6<sup>th</sup> International Meeting of Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Crete, Greece, June 2011
  - 4) Saijo, M.: Highly containment laboratory in the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan: activities, circumstances, and future challenges. Anticipating Biosecurity Challenges of the Global Expansion of High Containment Biological Laboratories, Istanbul, Turkey, July 2011
  - 5) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Yoshikawa-(Iwata), N., Hasegawa, H., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurane, I., Morikawa S.: Immune responses against EEV and IMV in non-human primates infected with monkeypox virus or vaccinated with a highly attenuated smallpox vaccine LC16m8 and protection from lethal monkeypox. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 6) Kambara, H., Tani, H., Mori, Y., Abe, T., Katoh, H., Fukuhara, T., Taguwa, S., Moriishi, K., Matsuura, Y.: Involvement of cyclophilin B in the replication of Japanese encephalitis virus. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 7) Iha, K., Nakauchi-Hori, M., Taniguchi, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Ogata, M., Kyuwa, S., Saijo, M., Romanowski, V., Enria, D.A., Morikawa, S.: Establishment of serological diagnosis of Argentine hemorrhagic fever using recombinant antigens. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 8) Taniguchi, S., Watanabe, S., Iha, K., Fukushi, S., Mizutani, T., Saijo, M., Kurane, I., Kyuwa, S., Akashi, H., Yoshikawa, Y., Morikawa, S. The Detection of Reston ebolavirus antibodies in wild bats in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 9) Fukushi, S., Iwata-Yoshikawa, N., Yoshikawa, T., Hill, T.E., Cristi, L.G., Garner, H.R., Chan, T., Peters, C.J., Tseng, C.K.: Early and dynamic innate antiviral responses via IRF-3-independent pathway triggered by SARS-CoV infection. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 10) Sayama, Y., Fukushi, S., Saito, M., Taniguchi, S., Iizuka, I., Mizutani, T., Kurane, I., Saijo M., Oshitani H., Morikawa S.: A serological survey of Reston ebolavirus infection in swine during epizootic in 2008 in the Philippines. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 11) Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Sato, Y., Morikawa, S., Sata, T.: Interferon gamma protects adult balb/c mice from lethal respiratory illness after mouse-adapted SARS-CoV infection. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 12) Sakai, K., Nishio, Y., Nagata, N., Ami, Y., Komase, K., Shimojima, M., Maeda, K., Takeda, M., Saijo, M., Morikawa, S.: Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 13) Arai, S., Gu, S.H., Baek, L.J., Tabara, K., Oh, H.S., Takada, N., Kang, H.J., Tanaka-Taya, K., Morikawa, S., Okabe, N., Yanagihara, R., Song, J.W.: Expanded evolutionary insights from Jeju virus, a newfound hantavirus harbored by the Asian lesser white-toothed shrew (*Crocidura shantungensis*). XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
  - 14) Mizutani, T., Abe, M., Ito, N., Sakai, K., Kaku, Y., Oba, M., Ogata, M., Kurane, I., Saijo, M., Morikawa, S., Sugiyama, M.: An isolated virus homologous to porcine sapelovirus from wild boar.



- XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 15) Moi, M.L., Lim, C.K., Kotaki, A., Takasaki, T., Kurane, I.: Detection of higher levels of dengue viremia using Fc  $\gamma$  R-expressing BHK-21 cells than Fc  $\gamma$  R-negative cells in secondary infection but not in primary infection. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 16) Yamaguchi, Y., Kotaki, A., Sawabe, K., Watanabe, H., Kurane, I., Takasaki, T., Tajima, S.: Effects of a single amino acid substitution (S123N) of the Japanese encephalitis virus E protein on its growth in vitro. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 17) Lim, C.K., Ami, Y., Fujii, Y., Moi, M.L., Kitaura, K., Kotaki, A., Morikawa, S., Saijo, M., Suzuki, R., Kurane, I., Takasaki, T.: Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in nonhuman primates. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 18) Nakamichi, K., Kurane, I., Saijo, M.: Detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluids collected from patients suspected as having progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 19) Wang, L., Tsuji, M., Taniguchi, S., Nishimura, H., Ito-(Takayama), M., Yamaguchi-(Kinoshita), H., Saijo, M.: Shedding of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and emergence of drug-resistant HSV-1 in patients with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, September 2011
- 20) Inoue, N., Matsushita, M., Fukui, Y., Tsuda, M., Higashi, C., Yamaguchi, T.: Identification of an antiviral compound that targets the varicella-zoster virus major capsid protein (ORF40). XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
- 21) Kiao, H., Lee, J.H., Inoue, N., Miyado, K., Fujiwara, S., Nakamura, H.: Characterization of human cytomegalovirus UL136 gene product. XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
- 22) Ikuta, K., Ishioka, K., Imamura, T., Asano, K., Yoshikawa, T., Moriuchi, H., Fujiwara, S., Kubo, T., Koyano, S., Inoue, N., Suzutani, T.: A genotypic and serologic study of cytomegalovirus (CMV) reinfection in mothers and neonates with congenital CMV infection in Japan. XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
- 23) Moriuchi, M., Koyano, S., Inoue, N., Moriuchi, H.: Neonatal mass-screening on congenital cytomegalovirus infection in Nagasaki, Japan: a pilot study. XV International Congress of Virology, Sapporo, September 2011
- 24) Ohya, K., Ibrahim, E., Kuroda, M., Meyers, G., Kishimoto, T., Ando, S., Fukushi, H.: Chlamydia psittace specific genes, which are identified by comparative genomic analysis, can be used for differential diagnosis of Chlamydia species. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 2011
- 25) Ogawa, M., Fukasawa, M., Uchiyama, T.: Infection with the obligated intracellular bacterium *Orientia tsutsugamushi*, a causative agent of scrub typhus facilitates formation of lipid droplets in L-929, mouse fibroblast cells. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 2011
- 26) Uchiyama, T., Ogawa, M., Fukasawa, M.: Coinfection of pathogenic and nonpathogenic rickettsiae. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 2011
- 27) Takayama-Ito, M., Lim, C.K., Saijo, M.: Humane Endpoints in potency testing of rabies vaccine

- for human use in Japan. International Workshop on Alternative Methods for Human and Veterinary Rabies Vaccine Testing: State of the Science and Planning the Way Forward, IA, USA, October 2011
- 28) Saijo, M.: Antiviral treatment for drug-resistant herpesvirs. The 8th Japan-Taiwan Symposium on Antibiotics Resistance and Foodborne Diseases, Tokyo (NIID), October 2011
- 29) Inoue, N., Matsushita, M., Fukui, Y., Tsuda, M., Higashi, C., Yamaguchi, T.: Identification and characterization of an antiviral compound that targets major capsid protein (ORF40) of varicella zoster virus. 15th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Italy, October 2011
- 30) Saijo, M.: Medical biodefense research in Japan: highly pathogenic organisms. 2011 US-Japan Medical Biodefense Research Symposium, Bethesda, MD, November 2011
- 31) Lim, C.K., Takasaki, T., Moi, M.L., Kotaki, A. Kurane, I., Saijo, M.: Molecular diagnosis and analysis of imported chikungunya virus strains, Japan, 2006-2010. The 60 Annual Meeting of the American Society for Tropical Medicine and Hygiene, Philadelphia, PA, December 2011
2. 国内学会
- 1) 高崎智彦. 基礎から臨床へーデング熱, デング出血熱の基礎と臨床ー. 第 85 回日本感染症学会総会学術講演会, 東京, 2011 年 4 月
- 2) 成田雅, 星野智祥, 山本正悟, 安藤秀二, 藤田博己. 11 月熱 福島県郡山市周辺のタテツツガムシ感染症. 第 85 回日本感染症学会, 東京, 2011 年 4 月
- 3) 山内健生, 佐藤雅彦, 伊東拓也, 藤田博己, 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 63 回日本衛生動物学会, 東京, 2011 年 4 月
- 4) 高橋守, 三角仁子, 亀田和成, 藤田博己, 角坂照貴, 高田伸弘, 平良勝也, 山本正悟, 安藤秀二, 川端寛樹, 北野智一, 岡野祥, 御供田睦代, 高野愛, 矢野泰弘, 及川陽三郎, 本田俊郎, 岩崎博道, 平良セツ子, 岸本寿男. 宮古島のつつがむし病患者発生地にも生息するカニ寄生ツツガムシ. 第 63 回日本衛生動物学会, 東京, 2011 年 4 月
- 5) 川端寛樹, 高野愛, 中尾稔, 増沢俊幸, 高田伸弘, 矢野泰弘, 石畝史, 藤田博己, 伊東拓也, 及川陽三郎, 川森文彦, 熊谷邦彦, 三上稔之, 花岡希, 安藤秀二, 本田尚子, Kyle Taylor, 坪田敏男, 今内寛, 渡邊治雄, 大西真. マダニ媒介性のライム病病原体 *Borrelia garinii* の維持伝播サイクルに関する研究. 第 63 回日本衛生動物学会, 東京, 2011 年 4 月
- 6) 西條政幸. 臓器移植患者と薬剤耐性ヘルペスウイルス感染症. 第 21 回感染研シンポジウム, 東京 (国立感染症研究所), 2011 年 5 月
- 7) 王麗欣, 辻正徳, 谷口修一, 西村秀一, 伊藤 (高山) 睦代, 山口 (木下) 一美, 西條政幸. 造血幹細胞移植患者における単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の口腔内への排出状況と薬剤耐性 HSV-1 の出現. 第 21 回抗ウイルス療法研究会, 金沢, 2011 年 5 月
- 8) 高崎智彦. 特別講演「日本脳炎ー世界と日本ー」. 第 46 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 金沢, 2011 年 5 月
- 9) 左一八, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 森田公一, 鈴木隆. 病原性の異なる日本脳炎ウイルス株の硫酸化糖鎖認識. 第 46 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 金沢, 2011 年 5 月
- 10) 木下一美, 中道一生, 伊藤 (高山) 睦代, 王麗欣, 飯塚愛恵, 倉根一郎, 林昌宏, 西條政幸. LAMP 法を用いた PML 患者の脳脊髄液中の JC ウイルスの検出および定量試験. 第 15 回日本神経ウイルス研究会, 金沢, 2011 年 5 月
- 11) 松下実理, 福井良子, 津田美穂子, 東知寿香, 山口十四文, 井上直樹. 耐性変異株の解析による新規抗水痘帯状疱疹ウイルス化合物の標的蛋白の同定. 第 23 回抗ウイルス療法研究会, 金沢, 2011 年 5 月
- 12) 福地早希, 山田壮一, 片野晴隆, 佐藤由子, 橋本楓, 山口十四文, 藤室雅弘, 井上直樹. モルモット妊娠週齢とモルモット CMV (GPCMV) の先天性感染病態の関係. 第 26 回ヘルペスウイルス研究会, 大阪, 2011

年6月

- 13) 山田壮一, 福地早希, 橋本楓, 福井良子, 井上直樹.  
マイクロアレイを用いたモルモットサイトメガロウイルス感染胎盤における宿主遺伝子動態解析. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪, 2011年6月
- 14) 橋本楓, 山田壮一, 加藤みなみ, 福地早希, 山口十四文, 藤室雅弘, 井上直樹: モルモット CMV (GPCMV) 膜糖蛋白 B を用いた新規ヒト CMV ワクチン開発評価系の陽性コントロールの確立. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪, 2011年6月
- 15) 生田和史, 石岡賢, 佐藤友香, 石橋啓, 浅野仁覚, 今村孝, 藤原成悦, 久保隆彦, 中井英剛, 吉川哲史, 森内浩幸, 古谷野伸, 井上直樹, 錫谷達夫. リアルタイム PCR 法によるサイトメガロウイルスの型別定量判別. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪, 2011年6月
- 16) 松下実里, 福井良子, 津田美穂子, 東知寿香, 山口十四文, 井上直樹. 耐性変異株の解析による新規抗VZV化合物の標的蛋白の同定. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 大阪, 2011年6月
- 17) 酒井宏治, 永田典代, 網康至, 岩田奈織子, 鈴木忠樹, 水谷哲也, 福士秀悦, 須崎百合子, 緒方もも子, 西條政幸, 長谷川秀樹, 山田靖子, 倉根一郎, 森川茂. カニクイサルから分離した新しいサルアテノウイルスの性状解析. 第152回日本獣医学会微生物学分科会, 大阪, 2011年9月
- 18) 岡本宗裕, 小野文子, 藤本浩二, 高野淳一郎, 濱野正敬, 森川茂, 永田典代, 水谷哲也, 酒井宏治, 堀井俊宏, 中屋隆明, 中村昇太, 宮沢孝幸, 松井淳. ニホンザル血小板減少症の原因ウイルスの同定. 第152回日本獣医学会学術集会, 大阪, 2011年9月
- 19) Ibrahim RABIA, 大屋賢司, 黒田誠, 関塚剛史, 安藤秀二, 福士秀人. Rapid multiplex PCR assay for simultaneous detection of Chlamydia causing abortion in ruminants. 第152回日本獣医学会学術集会, 大阪, 2011年9月
- 20) 高崎智彦. 感染症の診断と対策【シンポジウム】注目される感染症－ウエストナイル熱およびアルボウイルス感染症－. 第28回日本医学会総会, 2011年4月8日～10日は中止のため9月Web開催
- 21) 高崎智彦. デング熱・チクングニア熱. 国立国際医療研究センター 第6回輸入感染症講習会, 東京, 2011年9月
- 22) 藤澤智美, 角坂照貴, 藤田博己, 高野愛, 小笠原由美子, 安藤秀二, 川端寛樹, 清島真理子. *Rickettsia africae*による旅行者感染症の1例. 日本皮膚科学会東部支部会学術大会, 前橋, 2011年9月
- 23) 安藤秀二. リケッチア症. 第6回輸入感染症講習会, 東京, 2011年9月
- 24) 氏家無限, 小林泰一郎, 竹下望, 加藤康幸, 金川修三, 高崎智彦, 大曲貴夫. 西アフリカ(ベナン共和国)から帰国後に発症したデング熱の1例. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会, 山形, 2011年10月
- 25) 坂本直也, 中村(内山)ふくみ, 小林謙一郎, 岩淵千太郎, 安藤秀二, 高崎智彦, 小泉信夫, 松岡裕之, 大西健児. タイから帰国後, ショック, 呼吸不全を合併した重症発疹熱の1例. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会, 山形, 2011年10月
- 26) 高崎智彦. 海外から侵入が懸念される蚊媒介性ウイルス感染症. 平成23年度地方感染症情報センター担当者向け東海・北陸ブロック疫学研修会及び連携会議, 名古屋, 2011年10月
- 27) 井上直樹. わが国における先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染の現状と今後の対策の方向性(シンポジウム「わが国におけるウイルス母子感染の現状と今後の展望」). 第81回日本感染症学会西日本地方学術集会, 北九州, 2011年10月
- 28) 大迫英夫, 古川真斗, 徳岡英亮, 松尾繁, 松本一俊, 八尋俊輔, 本田俊郎, 山本正悟, 安藤秀二, 齋藤亨, 藤澤哲郎, 猪熊壽, 原田誠也. 熊本県における日本紅斑熱の疫学調査. 第60回九州地区獣医公衆衛生学会, 長崎, 2011年10月
- 29) 阪口直也, 中村(内山)ふくみ, 小林謙一郎, 岩淵千太郎, 安藤秀二, 高崎智彦, 小泉信夫, 松岡裕之, 大西健児. タイから帰国後, ショック, 呼吸不全を合併した重症発疹熱の1例. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 山形, 2011年10月
- 30) 小笠原由美子, 伊東拓也, 藤田博己, 安藤秀二. 北

- 海道日高地方で採取されたオオトゲ地まだ二から分離されたリケッチアの分子生物学的解析. 第 57 回日本衛生動物学会北日本支部会, 山形, 2011 年 10 月
- 31) 伊東拓也, 高田伸弘, 藤田博己, 川端寛樹, 中本敦, 赤松達也, 安藤秀二, 大久保梢, 高野愛, 小笠原由美子. 礼文島におけるマダニ類及びダニ媒介性病原体の調査. 第 57 回日本衛生動物学会北日本支部会, 山形, 2011 年 10 月
- 32) 水沼廣, 吉田典行, 藤田博己, 川端寛樹, 高野愛, 安藤秀二, 小笠原由美子. 福島県でライム病病原体を検出し得たマダニ刺咬症の 1 例. 第 57 回日本衛生動物学会北日本支部会, 山形, 2011 年 10 月
- 33) 藤田博己, 青山信子, 大竹秀男, 安藤秀二. 宮城県仙台平野におけるイスカチマダニの 2011 年度の生息調査. 第 57 回日本衛生動物学会北日本支部会, 山形, 2011 年 10 月
- 34) 藤田博己, 赤松達矢, 高瀬欽庸, 矢野泰弘, 高田伸弘, 及川陽三郎, 川端寛樹, 安藤秀二. 香川県におけるマダニ相とマダニ保有リケッチア調査の 2007 年から 2011 年までの成績. 第 66 回日本衛生動物学会西日本支部大会, 金沢, 2011 年 10 月
- 35) 鎌田龍星, 星野啓太, 伊澤晴彦, 田島茂, 高崎智彦, 佐々木年則, 小林睦生, 沢辺京子. イエカ属蚊の初代培養. 第 18 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会. 東京. 2011 年 11 月
- 36) 西條政幸. ヘルペスウイルスによる中枢神経感染症. 第 16 回日本神経感染症学会, 東京, 2011 年 11 月
- 37) 中道一生, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症患者の脳脊髄液中に出現する JC ポリオーマウイルスゲノムの転写調節領域における変異パターンの解析. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011 年 11 月
- 38) 直井為任, 森田光哉, 齊藤寛大, 嶋崎晴雄, 藤本健一, 中道一生, 中野今治. 髄液 PCR 陰性であったが脳生検で確定診断した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011 年 11 月
- 39) 仲田かおり, 石垣里紗, 高橋阿起子, 堀川達弥, 山本剛, 安藤秀二. 日本紅斑熱の 1 例. 第 62 回皮膚科学会中部支部学術集会, 四日市, 2011 年 11 月
- 40) 御供田睦代, 山本正悟, 安藤秀二, 北野智一, 平良勝也, 岡野祥, 宮代守, 梶山桂子, 石橋哲也, 高野愛, 角坂照貴, 高橋守, 藤田博己, 高田伸弘. 九州地域のリケッチア症の動向. 第 19 回ダニと疾患のインターフェース SADI, 広島, 2011 年 11 月
- 41) 北野智一, 平良勝也, 岡野祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘, 高橋守, 安藤秀二, 高野愛, 川端寛樹, 御供田睦代, 本田俊郎, 林哲也, 山本正悟. 宮古島の恙虫病に関する調査(2011 年)ー池間島のネズミとツツガムシから検出された病原体ー. 第 19 回ダニと疾患のインターフェース SADI, 広島, 2011 年 11 月
- 42) 藤田博己, 青山信子, 赤松達矢, 高田伸弘, 矢野泰弘, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 小笠原由美子, 伊東拓也, 大竹秀男. 北日本のマダニ類からのリケッチア検出状況. 第 19 回ダニと疾患のインターフェース SADI, 広島, 2011 年 11 月
- 43) Kataoka, C., Tani, H., Kaname, Y., Taguwa, S., Abe, T., Fukuhara, T., Moriishi, K., and Matsuura, Y. Baculovirus GP64-mediated entry into mammalian cells. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011 年 12 月
- 44) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 山口 (木下) 一美, 王麗欣, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における不活化試験法についての検討. 第 15 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2011 年 12 月
- 45) 橋本楓, 井上直樹. モルモット感染動物モデルを用いたサイトメガロウイルスワクチン開発の基礎検討. 第 15 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2011 年 12 月
- 46) 三木田馨, 前田卓哉, 藤倉雄二, 神崎裕二, 原悠, 叶宗一郎, 岸田修二, 中道一生, 川名明彦: cART および塩酸メフロキンはどこまで PML の予後を改善できるのか? 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2011 年 12 月
- 47) 安藤秀二. ズーノーシスとしての偏性細胞内寄生細菌の自然界におけるリスク. 第 11 回日本バイオセーフティ学会, つくば市, 2011 年 12 月
- 48) 本井祐太, 鈴木正嗣, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 猪熊壽. 島根県美郷町のニホンイノシシに関する紅

- 斑熱群リケッチアの疫学的役割. 私立大学戦略的研究基盤形成推進事業「人獣共通感染症の戦略的国際疫学研究の推進と若手研究者の実践的育成」平成 23 年度 公開シンポジウム「野生動物における人獣共通感染症の実態と研究の取り組み」, 神奈川県藤沢市, 2011 年 12 月
- 49) 安藤秀二. 宮古島のつつが虫病の国内外における位置づけと今後の検査対応について. つつが虫病に関する調査報告会, 沖縄県宮古島市, 2012 年 1 月
- 50) Saijo M. Preparedness for highly pathogenic emerging virus infections in the NIID, Tokyo, Japan: from the basic research to the public health. Nagasaki Symposium on Emerging Viral Diseases, Nagasaki, February 2012
- 51) 安藤秀二, 小笠原由美子. 2011 年に経験した多様な輸入リケッチア症. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 52) 小川基彦. つつが虫病リケッチア感染とオートファジーの関係に関する研究～第一報～. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 53) 山本徳栄, 近真理奈, 増田純一郎, 森芳紀, 河原泰伸, 油井香織, 前野直弘, 小山雅也, 斉藤利和, 黒崎嘉子, 藤田博己, 小川基彦, 岸本寿男, 安藤秀二. 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 2 報—. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 54) 北野智一, 平良勝也, 岡野 祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘, 高橋 守, 安藤秀二, 高野愛, 川端寛樹, 御供田睦代, 本田俊郎, 林哲也, 山本正悟. 宮古島の恙虫病に関する調査 (2011 年) —池間島のネズミとツツガムシから検出された病原体—. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 55) 藤田博己, 青山信子, 赤松達矢, 伊東拓也, 大竹秀男, 高田伸弘, 矢野泰弘, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 小笠原由美子, 及川陽三郎, 角坂照貴, 中本敦. 北日本におけるマダニ媒介 *Rickettsia* 感染リスクの地域的特性. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 56) 阿戸学, 安藤秀二, 松村隆之, 川端寛樹, 角坂照貴. *Orientia tsutsugamushi* 株間におけるマウス感染様式および宿主応答の比較解析. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 57) 高田伸弘, 山本正悟, 藤田博己, 高橋守, 平良勝也, 岡野祥, 安藤秀二, 角坂照貴, 御供田睦代, 北野智一, 川端寛樹, 本田俊郎. 宮古島における東南アジア系恙虫病の症例続発について —環境, ベクターの絡みから—. 第 18 回リケッチア研究会, 大阪, 2012 年 2 月
- 58) 西條政幸. 新興ウイルス感染症の現況と国際的検査診断ネットワーク. 一類感染症ワークショップ (公開セミナー), 東京, 2012 年 3 月
- 59) 西條政幸. ウイルス性出血熱患者の治療 (Recent topics in the studies on viral hemorrhagic fevers: Ebolavirus and Marburgvirus). バイオセキュリティワークショップ「日本のバイオディフェンスの現状と今後の課題」(長崎大学国際連携研究戦略本部), 東京, 2012 年 3 月
- 60) 安藤秀二, 藤田博己. 多彩な紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体の対応. 第 64 回日本衛生動物学会, 長野県上田市, 2012 年 3 月
- 61) 北野智一, 平良勝也, 岡野祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘, 高橋守, 安藤秀二, 高野愛, 川端寛樹, 御供田睦代, 本田俊郎, 林哲也, 山本正悟. 宮古列島における *Orientia tsutsugamushi* の分離および遺伝子解析. 第 64 回日本衛生動物学会, 長野県上田市, 2012 年 3 月
- 62) 本井祐太, 鈴木正嗣, 安藤秀二, 川端寛樹, 高野愛, 猪熊壽, 田原研司, 金森弘樹. 島根半島部のイノシシ再分布による紅斑熱群リケッチアへの影響. 第 98 回日本獣医学会, 東京, 2012 年 3 月
- 63) 小川基彦, 内山恒夫, 安藤秀二. 抗菌薬によるつつが虫病リケッチアおよび Q 熱コクシエラの細胞培養系からのマイコプラズマ汚染の除去. 第 85 回日本細菌学会総会, 長崎, 2012 年 3 月
- 64) 内山恒夫, 小川基彦, 藤田博己. 非病原性紅斑熱群リケッチアの哺乳動物細胞における増殖抑制. 第 85 回細菌学会総会, 長崎, 2012 年 3 月