

## 1. ウイルス第一部

### 部長 西條 政幸

#### 概要

2016年度には以下の人事異動があった。主任研究官谷英樹氏が2016年10月1日付で退職し、富山大学医学部ウイルス学教室准教授に就任した。

出血熱ウイルス、新興ウイルス感染症、ポックスウイルス、アルボウイルス（日本脳炎ウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルス等）、神経ウイルス（狂犬病ウイルス、JCウイルス等）、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、他）、リケッチア、クラミジア等の病原体の基礎研究、血清及び分子疫学、感染症発症機序の解析と診断、治療、予防方法の開発に関する研究が行われた。それぞれの研究成果は学術雑誌において学術論文として発表され、また、国内外の学会等においても学術発表された。

2016年には、アンゴラ・コンゴ民主共和国で黄熱の大規模流行が発生した。外務省がコンゴ民主共和国への黄熱対策に協力するための国際援助隊(感染症対策)の派遣を決定し、ウイルス第一部からは3名のスタッフが派遣され、黄熱の診断のための検査を支援した。

第一室においては、感染性ウイルスを用いることなくクリミア・コンゴ出血熱ウイルスに対する中和抗体を測定するシステムが開発された。また、中国に続いて2013年に1月に日本でも流行が確認された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関する基礎的ウイルス学、臨床・疫学的解析、治療法・ワクチン開発、等の研究が精力的になされた。ポックスウイルスに関する研究では、組換えLC16m8(高度弱毒化細胞培養痘瘡ワクチン)を比較的容易に作製するためのBACシステムが開発された。このLC16m8を基盤とした高病原性ウイルスに対するワクチンを開発する研究が進められた。

第二室においては、デングウイルスに対する抗ウイルス薬開発に関する研究、ジカウイルス感染症関連研究(分離されたジカウイルスの性状解析、動物モデル開発、組換えジカウイルスを作出するためのリバース

ジェネティックス法の開発、迅速診断法の開発、他)、日本脳炎ウイルスやウエストナイルウイルス、その他のフラビウイルスに対する抗体検査における中和抗体測定的重要性を評価する研究、等がなされた。ジカウイルス感染症、デングウイルス感染症等のウイルス学的な検査が実施された。

第三室においては、狂犬病ウイルスと進行性多巣性白質脳症(PML)を引き起こすJCウイルスに関する研究が継続された。狂犬病ウイルス研究においては、狂犬病ウイルスのP遺伝子欠損狂犬病ウイルスをベクターとして、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルスやMERSコロナウイルス[中東呼吸器症候群(MERS)の原因ウイルス]に対するワクチン開発研究がなされた。

PMLに関する研究では、高感度JCウイルス検出法を開発し、そのシステムを用いて日本国内からの検査依頼に応え、患者の治療に貢献するとともに、日本におけるPMLに関する患者の臨床的背景、疫学を明らかにした。

第四室においては、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)に関する研究がなされた。特にアシクロビル(ACV)等に耐性HSV-1感染症に関する基礎的研究がなされ、また、国内の医療機関から難治性のHSV-1感染症、HCMV感染症患者における原因ウイルス薬剤感受性検査を受け入れた。LC16m8痘瘡ワクチンを基盤としたHSV-2ワクチン開発研究も実施された。

ベトナムに生息するオオコウモリから分離されたアルファウイルスの性状解析、霊長類のアルファウイルスであるBウイルスに対するワクチン開発等の研究もなされた。

第五室においては、リケッチア感染症(日本紅斑熱、つつが虫病)対策に関する研究、基礎的研究、リケッチア症検査に関する各地方衛生研究所との連携を維持・強化するための活動がなされた。また、ダニ媒介

性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査も継続された。さらに、組換え抗原を利用したつつが虫病血清診断法の開発、つつが虫病リケッチアの細胞内増殖の分子生物学的解析、等の基礎研究も実施された。

その他、米国で発見されたブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるハートランドウイルス、MERSコロナウイルス、ペテロパインオルソレオウイルス(コウモリ由来ウイルスで、東南アジアで散発的に発生している呼吸器感染症の原因ウイルス)、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス、エーリキア症に関する研究も実施された。

国内外の研究機関、研究者との共同研究も実施された。

以上の研究活動に対して、厚生労働省、日本医療研究開発機構(AMED)、文部科学省、等から研究費の助成を受けた。2016年度は、細胞培養痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチンの国家検定と黄熱ワクチンと水痘抗原の依頼検査を担当した。ウイルス第一部が担当するウイルスやリケッチア等による感染症、及び、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、各種国際協力活動を行った。AMEDの助成により3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と、大学や研究機関等から研究生、実習生を受け入れた。

## 業績

### 調査・研究

#### I. ウイルス性出血熱及び新興・再興感染症に関する研究

##### 1. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関する研究

###### 1) SFTSウイルスの中和抗体価測定法の開発に関する研究

SFTSウイルス(SFTSV)は感染細胞に明確な細胞変性効果を示さず、ウイルス分離において感染の有無を判断には1週間程度の細胞培養と抗血清による染色、遺伝子検出が必要となる。そのため血清の中和抗体価の測定には、比較的長い時間を要し、かつ、操作が煩雑で、さらに経費が高く

なる。SFTSVをVero細胞で継代を続け、培養3-4日でプラークを形成させるSFTSVが得られた。このプラーク形成能の獲得にはエンベロップ蛋白質の962番目のアミノ酸が関わっている。このSFTSVを中和抗体測定に用いることで、より簡便に中和抗体測定が実施可能か否かを検討した。改良法でも、通常の方法とほぼ同程度の中和抗体価が得られることが明らかとなった。プラーク形成能のあるSFTSVを中和抗体測定法に用いることにより、より簡便に、かつ、安価に中和抗体測定ができるようになった。[下島昌幸、谷口怜、福士秀悦、西條政幸]

##### 2) SFTSV動物感染モデル開発と治療法に関する研究

SFTSV感染症の病態解明やワクチン開発、治療法の開発には適切な動物感染モデルが必要となる。これまで齧歯類や特定の遺伝子の欠損動物、非ヒト霊長類(サル)を用いたSFTSVの動物感染実験に関する研究成果が報告されている。しかし、SFTS患者で認められる特徴を反映するモデルではない。

カニクイザルに高い感染力価のSFTSVを静注すると、高い致死性、臨床症状や病理所見も含めたSFTS患者に認められる多くの特徴を示すことを見出した。このモデルを用いてSFTSV感染症に対する抗血清の治療効果を検討した。

血中ウイルスや症状の早期改善が認められた。SFTSVに対する抗血清の投与がSFTSに対する特異的治療法になり得ることが示唆された。[下島昌幸、谷口怜、福士秀悦、谷英樹、黒須剛、渡辺俊平、西條政幸；網康至(動物管理室)；永田典代、岩田奈織子(感染病理部)]

##### 3) SFTSVの血清学的診断法の開発及び疫学調査に関する研究

SFTSはSFTSVによって引き起こされるマダニ媒介性感染症である。SFTSVはヒトに対して致死率の高い全身性疾患(ウイルス性出血熱)であるSFTSを引き起こす。中国では地域によってばらつきがあるものの、患者発生地域の健康者におけるSFTSV抗体保有率は0.2~9.2%と

報告されている。日本における健常者の SFTSV 抗体保有率と感染リスクを明らかにするため、SFTS 発生地域である鹿児島県内において、狩猟関係者（ダニに噛まれるリスクが高い）と一般住民（ダニに噛まれるリスクが低い）の SFTSV に対する抗体調査を実施した。

646 人中 2 人が抗体陽性を呈した。狩猟関係者、一般住民の間で抗体陽性率に差はなかった。

この結果は SFTS の流行地域であってもダニに噛まれるリスクがあるにかかわらず、健常者の抗体陽性率は極めて低いことが明らかとなった。

[福士秀悦, 谷英樹, 渡辺俊平, 黒須剛, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 御供田睦代 (鹿児島県環境保健センター)]

4) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台とした重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対するワクチン開発

細胞培養痘そうワクチン LC16m8 株は、ワクチンとしての免疫原性を維持しつつ、その安全性が高いワクチン株である。LC16m8 株の長所を生かして、LC16m8 を用いて SFTSV 感染症への効果的なワクチンを開発するための研究がなされた。前年度までに作製された SFTSV の膜蛋白質 (GPC) または核蛋白質 (N) を発現する組換え LC16m8 と GPC と N 両方を発現する組換え LC16m8 (これらを recVAC-SFTSV と総称) の SFTSV 感染症による発症予防効果を、動物モデルを用いて評価した。事前に recVAC-SFTSV を接種しておいた I 型インターフェロン受容体ノックアウトマウスでは、その後の SFTSV 接種による致死性感染症発症が阻止され、100% 生存した。本結果は recVAC-SFTSV が SFTS ワクチンとしての有効性を有することを示している。[吉河智城, 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 津田美穂子, 福井良子, 福士秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部); 柴村美帆 (東京大学); 大村夏美 (早稲田大学)]

5) カフェ酸の重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に対する効果に関する研究

コーヒーに含まれるポリフェノール的一种であるカフェ酸 (CA) は、がん転移の抑制や抗ウ

イルス効果などの活性があることが報告されている。本研究では、SFTSV に対する CA の抗ウイルス活性を *in vitro* で評価した。CA と SFTSV を混合して Vero 細胞に接種すると、CA 容量依存的に、SFTSV 増殖が抑制された。CA に抗 SFTSV 活性があることが明らかにされた。[小川基彦, 安藤秀二, 西條政幸 (ウイルス第一部); 深澤征義, 白砂圭崇 (細胞化学部)]

2. 中東呼吸器症候群 (MERS) に関する研究

1) 中東呼吸器症候群 (MERS) ウイルス (MERS-CoV) の血清診断法に関する研究

MERS は 2012 年にサウジアラビアで初めて報告された、新規コロナウイルス (MERS-CoV) による感染症である。本研究では、まず初めに MERS-CoV スパイク (S) 蛋白質に対する単クローン抗体を新規に樹立した。可能な限り修飾のない MERS-CoV の S 蛋白質に対する単クローン抗体を得るため、超遠心等で MERS-CoV そのものを精製し、紫外線で不活化後、マウスを精製 MERS-CoV で免疫した。単クローン抗体のスクリーニングの際、他のコロナウイルスに反応しないものを選択した。さらに S 蛋白質に反応し、かつ SFTSV に対して中和活性のある抗体を選択した。樹立された単クローン抗体の認識部位は既報の単クローン抗体の認識部位とは異なっていた。酵素標識した単クローン抗体を用い、他のコロナウイルスと交叉性がない抗体測定システム (競合 ELISA) を確立した。[福士秀悦, 谷英樹, 渡辺俊平, 黒須剛, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 大西和夫, 阿戸学 (免疫部); 白戸憲也, 松山州徳 (ウイルス第三部); 岩田奈織子, 永田典代 (感染病理部)]

3. クリミア・コンゴ出血熱 (CCHF) に関する研究

1) CCHF の診断法に関する研究

クリミア・コンゴ出血熱 (CCHF) の迅速な診断に有用なリアルタイム RT-PCR 法を開発した。そのプライマーセット及び TaqMan プローブは CCHF の S セグメントの配列 (122 塩基の配列)

を標的に設計された。ウイルス配列を含むウイルス検出用のプローブに加えて、陽性対照配列検出用プローブ（25塩基の人工配列を含む）も2種類用意した。陽性対照RNAは、人工合成DNAを鋳型として *in vitro* transcription により合成した。陽性対照RNAを利用して、リアルタイムRT-PCR法による遺伝子検出を行なったところ、ウイルス検出用のプローブ、または陽性対照配列検出用プローブのいずれのプローブを用いても標的遺伝子が効率良く検出された。さらに陽性対照RNAを段階希釈して、本リアルタイムRT-PCR法の検出限界を評価したところ、検出限界のウイルスRNA濃度が10コピー/mlであった。本RT-PCR法のCCHFV検出感度は高く、迅速性に優れている。[下島昌幸, 渡辺俊平, 福士秀悦, 黒須剛, 西條政幸]

#### 4. プテロパインオルソレオウイルスに関する研究

##### 1) PRVの病原性に関する研究

近年、コウモリ由来プテロパインオルソレオウイルス (Pteropine orthoreovirus, PRV) がマレーシアやインドネシアにおいてヒトで呼吸器感染症の原因となっていることが明らかにされている。ヒト由来PRV分離株とコウモリ由来PRV分離株のBALB/cマウスにおけるウイルス学的及び病理学的な特徴を解析した。いずれの分離株をマウスに経鼻接種すると、PRVは肺で増殖し、急性肺炎を引き起こした。両ウイルス分離株のLD<sub>50</sub>値は同程度であった。ヒト由来PRVとコウモリ由来PRVのマウスに対する病原性に差は認められなかった。PRVを経鼻接種した後、抗血清を腹腔内投与することにより致死率は低下した。マウスを用いたPRV感染症に関する動物モデルが開発された。このモデルは治療法や予防法の評価に有用であることが明らかにされた。[下島昌幸, 谷口怜, 黒須剛, 福士秀悦, 西條政幸; 江川和孝 (岐阜大学院連獣); 永田典代 (感染病理部)]

#### 5. 新規ブニヤウイルスに関する研究

##### 1) Soft tick bunyavirusの性状解析に関する研究

近年国内で分離され soft tick bunyavirus (STBV) と名付けられたブニヤウイルスは中央アジアでイシクル熱を引き起こしている Issyk-kul virus (ISKV) と系統樹解析から近縁であることが明らかにされている。STBVによる疾患の国内報告はないが、ISKVとウイルス学的に類似した性状をSTBVが有するか否かを検討した。5×10<sup>3</sup> PFUのSTBVをI型インターフェロン受容体欠損マウスに投与したところ、いずれのウイルスを感染させたマウスは体重減少と立毛の症状を呈し、数日以内に死亡した。調べられたいずれの臓器でのウイルス増殖が確認された。STBVはISKVと類似する特性と病原性を有することが示唆された。[下島昌幸, 黒須剛, 西條政幸]

#### II. ポックスウイルスに関する研究

##### 1. ワクチニアウイルスに関する研究

##### 1) LC16m8のBACシステム開発

前年度までにLC16m8(m8)株をBACプラスミドにクローニングし大腸菌に保持させることで、大腸菌の遺伝学を利用出来る組換えm8の作製系(m8-BACシステム)が確立された。このBACプラスミドをHEK293細胞にトランスフェクションすると同時に、ヘルパーウイルスを感染させることで、感染性のある組換えm8を作出できる。これによりm8を土台として、他の病原体の抗原を発現する組換えm8を簡便かつ高速に作出できるようになった。BACプラスミド内に存在し、BACを構成するための必須遺伝子(BACカセット)は、プラスミドを大腸菌内で安定的に保持するために必須である。しかし、BACカセットは作出された感染性組換えウイルスの増殖に必要なにもかかわらず、ウイルスゲノム内に保持される。

本年度はこのシステムを、作出されたm8のゲノムからBACカセットが自動的に脱落させるシステムに改良した。改良されたシステムによって作出された組換えm8の増殖速度やブランク形成能、ゲノム配列は、本来のm8のそれらと一致することが確認された。本m8-BACシステムはm8をベースとした組換えワクチン作製やワクチニアウイルスの性状解析のため

の研究に有用である。[吉河智城, 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 津田美穂子, 福井良子, 福士秀悦, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部); 柴村美帆 (東京大学); 大村夏美 (早稲田大学)]

### III. フラビウイルスに関する研究

#### 1. デングウイルスに関する研究

##### 1) サイクロフェニルのデングウイルス増殖抑制効果

昨年度は, 薬剤サイクロフェニル (CF) がデングウイルス増殖を抑制することを示した。本年度は主にCFのデングウイルス増殖抑制機序を解明する研究がなされた。

CFが, 1) ウイルスゲノムRNA合成阻害活性を有さないこと, 2) ウイルス粒子放出阻害活性を有さないことが明らかにされた。CF添加・非添加のデングウイルス感染細胞間で, 細胞の小胞体やそこに含まれるウイルス様粒子構造に形態上差は認められなかった。以上の結果, CFは主にデングウイルス粒子形成を阻害すると考えられた。[田島茂, 加藤文博, 林昌宏, 西條政幸; 藤間大貴 (早稲田大学)]

##### 2) 国内デング熱患者検体中のデングウイルスゲノム解析

デング熱患者検体から次世代シーケンサーを用いて直接デングウイルスゲノムを解析する方法を確立した。この方法を用いて, ウイルス第一部で保有されている検体中のデングウイルスゲノム全長配列を決定した。塩基配列データ63件分を, 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターで開発したデータベース化プラットフォームGenEpid-Jに登録した。[中山絵里, 田島茂, 柴崎謙一, 池田真紀子, 林昌宏, 西條政幸; 関塚剛史, 山下明史, 加藤健吾, 黒田誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

##### 3) デングウイルスゲノムデータベースの強化と利用

デングウイルスは血清型1から4型に分類される。デングウイルス2型には, 世界的流行しているコスモポリタン型と流行地域を拡大せずに限局した地域で流行する土着型が存在する。コスモポリタン

型は大規模流行の原因となることがあるため, 流行株がコスモポリタン型か土着型を迅速に決定する必要がある。これまでに私たちがウイルス学的検査に供したデングウイルス2型感染によるデング熱輸入症例検体の遺伝子配列を決定した。ウイルス遺伝子データベース可視化ツール, Dengue Genographic Viewer

(<https://gph.niid.go.jp/geograph/dengue/content/genomemap>)により拡大型と土着型に分類することが可能であった。また, アジア・アメリカ遺伝子型がコスモポリタン型同様に“拡大型”である可能性が高いことが示唆された。デングウイルス1型, 3型, 4型についてもコスモポリタン型を分類できるかどうかを解析するため, 私たちが実験室診断に供した検体のデングウイルス1型, 3型, 4型のウイルス遺伝子配列を, 過去に遡って決定した。2013年~2016年の間に私たちが実験室診断した症例のうち, リアルタイムRT-PCR陽性だった232検体中139検体のウイルスゲノム配列が解読された。139検体のウイルス血清型ごとの内訳は, デングウイルス1型, 2型, 3型, 4型がそれぞれ77検体, 31検体, 24検体, 7検体であった。デングウイルス2型31検体中24検体がコスモポリタン型であった。決定された遺伝子配列を, 検体情報とともにGenEpid-J (メタデータ及びウイルス遺伝子配列のためのデータベース, [https://gph.niid.go.jp/gs\\_app/](https://gph.niid.go.jp/gs_app/))に登録し, データベース化した。[中山絵里, 柴崎謙一, 田島茂, 池田真紀子, 西條政幸; 加藤健吾, 山下明史, 関塚剛史, 黒田誠 (病原体ゲノム解析センター); 高崎智彦 (神奈川県衛生研究所)]

##### 4) デング出血熱感染モデルを用いた病原発現機序の解析

デング出血熱は致死率の高い重篤な疾患であり, 比較的病原性の低いデングウイルスによるひとつの病態である。毎年熱帯・亜熱帯地で多くのデング出血熱患者が発生していることから, 対策の要する疾患である。しかし, その対策に必要な発症機序の詳細は明らかにされていない。本研究では, デング出血熱の病態発現機序を解明することとそ

の評価系を開発することを目的とした。インターフェロン系ノックアウトマウス (IFN-KOマウス) 感染動物モデル系を解析に用いた。デングウイルス3型 (DV3P12/08株) は、IFN-KOマウスに血漿漏出を伴う致死感染を引き起こす。この系に抗TNF- $\alpha$ 中和抗体を投与すると、生存期間が対照のそれより延長した。抗TNF- $\alpha$ 中和抗体による防御機序を解明するため、顕著な血漿漏出が観察された肝臓を用いて、抗TNF- $\alpha$ 中和抗体が投与された感染マウスの肝臓から抽出されたRNAについてマイクロアレイ解析した。対照との比較解析により血漿漏出に関与すると考えられる候補因子が得られた。抗TNF- $\alpha$ 中和抗体による血漿漏出阻止効果がより顕著に認められたのは腸管であった。そこで腸管について経時的なマイクロアレイ解析を行った。その成績については解析中である重症化に重要な宿主因子の解析が重要な課題である。[黒須剛, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹; 奥崎大介 (大阪大学微生物病研究所)]

## 2. 日本脳炎ウイルスに関する研究

### 1) 遺伝子型V型 (GV) 日本脳炎ウイルスの増殖性に関する研究

昨年度までに、哺乳動物由来株化細胞においてGVに属するMuar株が、GIやGIIIに分類される日本脳炎ウイルス (JEV) 株とは異なる増殖性を示すことが明らかにされた。本年度は蚊由来培養細胞での増殖性及び増殖性の差異を規定するウイルス責任遺伝子を調べた。Muar株の蚊由来C6/36細胞での増殖性は、Beijing-1株 (GIII) やMie41株 (GI) のそれに比べてより高かった。次にMie41株をベースに構築した感染性分子クローンを用いて5種類のMuar株とのキメラウイルスを作製し、その増殖性を比較した。NS1からNS3領域のみをMuar株に置換させた組換えウイルスの増殖性が、親株であるMie41株の増殖性よりも高くなった。しかし、そのレベルはMuar株のそれには及ばなかった。以上よりNS1からNS3の領域がMuar株の蚊由来細胞における高い増殖性に関与することが明らかとなった。[田島茂, 西條政幸]

### 2) 中和試験による日本脳炎ウイルス遺伝子型同定の試み

日本脳炎 (Japanese encephalitis, JE) は、JEウイルス (JEV) による中枢神経感染症である。JEVの血清型は1つであるが、I型からV型の5つの遺伝子型がある。日本で分布しているJEVの遺伝子型はI型とIII型だけであるが、近年、中国・韓国よりV型のJEVが検出されている。私たちは現行のワクチン株 (III型の北京株) 接種により誘導される中和活性が、V型に対しては他の遺伝子型に比べて有意に低いことを報告した。日本で流行しているJEの原因となるJEVの遺伝子型を調べることは、JE対策の上で重要である。一方、JEVのウイルス血症期間が短く、急性期に採取された検体であっても、ウイルス遺伝子を検出することは困難である。そこで、私たちはJE患者から採取された血清を用いて、I型、III型、V型のそれぞれのJEVに対する中和試験を実施し、その抗体価を比較解析した。これにより患者が感染したJEVの遺伝子型を同定することができるか否かを評価した。

解析には、2016年に報告された11人のJE患者のうち、10人の患者から採取された検体を用いた。まず、急性期検体からのJEV遺伝子検出を試みた。いずれの検体からもJEV遺伝子は検出されなかった。さらにJEV IgM ELISA及びJEV (北京株) に対する中和試験を実施した。その結果、全ての検体がJEV IgM ELISA陽性で、かつ、全ての回復期血清の北京株に対する中和抗体価は、1000倍以上の値を示した。次いで、I型、III型、V型に対する中和抗体価を測定し、その中和抗体価を比較した。I型とIII型に対する中和抗体価には差は認められなかったが、V型に対する中和抗体価はI型やIII型に対するそれより低い値を示した。[前木孝洋, 田島茂, 谷口怜, 池田真紀子, 林昌宏, 西條政幸; 高崎智彦 (神奈川県衛生研究所)]

### 3) 日本の日本脳炎患者血清を用いた他のフラビウイルス (ZIKV, DENV, WNV) に対する交差反応性の解析

日本脳炎ウイルス (JEV) は、ジカウイルス

(ZIKV), デングウイルス (DENV), ウエストナイルウイルス (WNV) と同様に, フラビウイルス科フラビウイルス属に分類される. 近年, 南米でZIKV感染症が大きな規模で流行した. その際, 抗ZIKV抗体と抗DENV抗体との交差反応により, ZIKV感染症の血清学的診断が困難となると指摘された. 一方, 抗JEV抗体が, 他のフラビウイルスに対して示す交差性については不明な点が多い.

私たちは, JE患者血清を用いて, 抗JEV抗体の他のフラビウイルス (ZIKV, DENV, WNV) に対する交差反応を検討した. 解析には, 2016年に報告された11人のJE患者のうち, 10人から採取された検体 (血清, 髄液) を用いた. 患者がJEに罹患していたかどうかを血清学的に診断するために, 急性期検体からのJEV遺伝子検出を試みたが, いずれの検体からも検出されなかった. 次に全ての検体についてJEVに対するIgM ELISA及び中和試験を実施した. 全て, JEV IgM ELISA陽性を呈し, 全ての回復期血清のJEVに対する中和抗体価は, 1000以上であった. これらの検体のDENVに対するIgM, IgG ELISA及びZIKV, DENV, WNVに対する中和試験を実施した. 16検体中8検体がDENVに対するIgM ELISA陽性を, 12検体がIgG ELISA陽性を呈した. そして, これらの血清はWNVには中和能を示したものの, ZIKV, DENVには中和能を示さなかった. JEの血清学的診断にはIgM ELISAによる検査結果にのみ依存することは難しいと考えられた [前木孝洋, 田島茂, 谷口怜, 加藤文博, 池田真紀子, 林昌宏, 西條政幸; 高崎智彦 (神奈川県衛生研究所)]

### 3. ジカウイルスに関する研究

#### 1) アフリカ型ジカウイルスMR766株の感染性分子クローンの構築

1947年にウガンダで分離されたアフリカ型ZIKV (MR-766-NIID株) を用いて, 感染性分子クローンを構築した. 感染細胞から抽出されたRNAからcDNAを合成し, それぞれ重複するように8断片のフラグメントをPCR法により増幅した. 増幅させた各フラグメントを, ジョイントPCR法により最

終的に1本の完全長ゲノムへと結合させた. 完全長のウイルスゲノムの5'端と3'端には, それぞれCMVプロモーターとリボザイム配列が付与されるよう設計されたプラスミドに挿入し, 感染性分子クローンを構築した. 構築されたプラスミドをVero細胞にトランスフェクションし, 感染性ウイルスを得た. 得られたウイルスの塩基配列を決定した. また, その細胞におけるプラーク形成能と各培養細胞における増殖能を, MR-766-NIID株のそれらと比較・解析した. 組換えウイルスの塩基配列は親株と完全に一致していた. 親株と組換えウイルスが形成するプラークはVero細胞では同じ大きさであった. Huh7細胞, Vero細胞, N18細胞, C6/36細胞及びCTR細胞におけるウイルス増殖能も同等であった. ZIKV MR-766-NIID株の組換えウイルスを作出するリバーシジェネティクスシステムが開発された. [田島茂, 加藤文博, 西條政幸]

#### 2) ジカウイルス (ZIKV) に対する高力価抗体陽性マウス血清の作製

ZIKV感染症の抗体検査を行う上で必要な抗体陽性血清を得ることを目的に, ZIKVをマウスに繰り返し感染させることで, 高力価ZIKV抗体陽性マウス血清の作製を試みた. マウス (ddY系統) に, 感染性ZIKV 2株 (アフリカ型MR766及びアジア型PRVABC59株) を2~3週間間隔で4回接種し, 最終接種から4日後に全採血し, 血清を得た. 回収された血清は, 間接蛍光抗体法で感染細胞中のZIKV抗原に結合し, 陽性を呈することを確認した. 得られた血清が中和試験法 (50%プラーク減少法) により高いZIKV中和能を有することも確認された. [田島茂, 谷口怜, 中山絵里, 西條政幸]

#### 3) ジカウイルスのIFNAR1欠損マウスにおける病原性解析

ジカウイルス (ZIKV) はアフリカ型とアジア型の2つの遺伝子型に分類される. 本研究では, 2015年にアメリカ大陸で分離されたアジア型ZIKV (PRVABC59株) と1947年に分離されたアフリカ型ZIKV (MR766-NIID株) のIFNAR1欠損マウス (IFNAR-KOマウス) における病原性を比較解析した.

MR766-NIID 株 及 び PRVABC59 株 を IFNAR-KO マウスにそれぞれ皮下接種した。

MR766-NIID株被接種マウスは、接種後6-7日目に神経症状を示し、全てが8日目までに死亡した。一方、PRVABC59株感染マウスは全く症状を呈さず、全て生き残った。ZIKV接種後10日間、経時的に尾静脈より採血し、ウイルス血症レベルの推移を解析した。その結果、MR766-NIID株とPRVABC59株感染マウスでは、血中感染性ZIKV量に差はなかった。一方、ウイルス感染5-6日目の脳、脊髄、脾臓、肝臓、腎臓、精巣中のウイルス力価測定及び抗ジカウイルス抗体を用いて免疫組織学的解析をしたところ、PRVABC59株と比較してMR766-NIID株はIFNAR-KOマウス中枢神経組織においてより高い増殖性を示した。次いでMR766-NIID株とPRVABC59株間でウイルス構造蛋白質(C, prM, E)を組換えたキメラウイルスを作出し、各ウイルスをIFNAR-KOマウスに接種したところ、MR766-NIID株のprM蛋白質をPRVABC59株のそれに入れ替えたキメラウイルスをIFNAR-KOマウスに感染させた場合、症状を示さず生き残った。本研究によりウイルス株によりIFNAR-KOマウスに対する神経病原性が異なることが明らかになった。また、その病原性の違いに関与するウイルス蛋白質が同定された。[中山絵里, 加藤文博, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸; 河合康洋 (バイオセーフティ管理室); 高橋健太; 鈴木忠樹 (感染病理部)]

4) 千葉県で確認されたジカウイルス感染症輸入患者からのジカウイルス分離と遺伝子解析

フィジーから帰国したジカウイルス (ZIKV) 感染症 (ジカ熱) 患者の血清からZIKV分離を試みた。急性期の患者血清を段階希釈後、Vero細胞に接種し約2週間培養した。細胞変性効果が確認された培養上清からRNAを回収し、リアルタイムPCR法によりZIKV遺伝子が培養上清中に存在することを確認するとともに、培養上清を再度Vero細胞に接種しZIKVを増殖させた。回収した上清中のZIKVゲノムを解析したところ、分離されたZIKVの遺伝子型はアジア型であり、トンガや仏領ポリネシアの

株と高い相同性を示すことが明らかとなった。[田島茂, 西條政幸; 平良雅克, 小川知子 (千葉衛生研究所)]

5) 横浜市でジカウイルス感染症輸入患者から分離されたジカウイルスの遺伝子解析

横浜市でジカウイルス (ZIKV) 感染症輸入患者 (ドミニカ共和国からの帰国者) から分離されたZIKVの性状 (遺伝子塩基配列) を解析した。ウイルス分離はVero細胞とC6/36細胞の2種類を用いてなされた。それぞれの細胞で分離されたZIKVの性状を、次世代シーケンサーMiSeqを使用して解析した。それぞれの細胞で分離されたZIKV分離株間で、塩基配列の違いはなかった。本ZIKVの遺伝子配列は米国フロリダやドミニカ共和国で分離された株のそれらと高い相同性を示した。[中山絵里, 田島茂, 西條政幸; 関塚剛史, 山下明史, 加藤健吾, 黒田誠 (病原体ゲノム解析研究センター); 小澤広規, 宇宿秀三 (横浜市健康福祉局衛生研究所)]

6) ジカウイルス感染モデルとしてのマーマセットの評価

マーマセットがジカウイルス (ZIKV) 感染症のモデル動物になり得るか否かを評価した。また、デングウイルス (DENV) とZIKV感染症の流行地域が重複すること、DENVとZIKVは遺伝的に近縁であることから、抗DENV抗体をもつ個体がZIKVに感染した場合、ZIKVに対して抗体依存性感染増強(ADE)を起こすかを検討した。DENV非感染マーマセット個体、DENV既感染個体に対し、アジア型 ZIKV株 (PRV-ABC59株)、アフリカ型ZIKV (MR766-NIID株) を皮下接種した。その結果、PRV-ABC59株接種群はMR766-NIID株と比較してより高ウイルス血症を持続し、尿中、唾液中からもZIKV遺伝子がより多く、また、より長期間にわたって検出された。さらにDENV非感染マーマセット個体と比較して、DENV既感染個体ではわずかながら高ウイルス血症を示した。ADEの有無に関しては、より詳細な検討が必要である。[谷口怜, Muhammad Azami Nor Azila, 加藤文博, 前木孝洋, 中山絵里, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸;



網康至, 須崎百合子 (動物管理室) ; Moi Meng Ling (長崎大学) ; 高崎智彦 (神奈川県衛生研究所) ]

7) 組換え抗原を用いたジカウイルス感染症の血清診断法の確立

DENV感染症とZIKV感染症の流行地域は重複しており, その血清学的診断においては抗原交差の有無が問題となる. ウイルス蛋白質ひとつであるE蛋白質はZIKV, DENV間で相同性が認められる. 一方, ZIKV, DENV間でNS1蛋白質の相同性が低い. 本研究ではこの相同性の差に着目し, これらの蛋白質を標的とした組換え抗原を用いた血清学的診断法を確立することを目的とした. 組換えバキュロウイルス系を用いてZIKV-E蛋白質及びZIKV-NS1蛋白質を発現・精製した. また, ZIKV-E蛋白質遺伝子またはZIKV-NS1蛋白質遺伝子を哺乳類細胞蛋白質発現プラスミドに挿入し, これらのプラスミドをHeLa細胞にトランスフェクションすることで, これら各々の蛋白質を恒常発現する細胞株を樹立した. 今後これらの組換え抗原を用いて, ELISAや間接蛍光抗体法を確立し, ZIKV感染症の診断における有用性を検討する. [谷口怜, 加藤文博, 前木孝洋, 中山絵里, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸; 森川茂, 朴ウンシル (獣医科学部) ]

4. トガウイルスに関する研究

1) チクングニアウイルスレプリコンの作製

チクングニアウイルス(CHIKV) は蚊によって媒介され, 発熱や関節炎などを引き起こす. CHIKV感染症には治療薬や予防薬はない. そこで, CHIKVの転写・複製機構の解析及び薬剤スクリーニングに役立つ目的で, CHIKVレプリコン細胞の作製を試みた. レプリコン細胞では, ウイルスの非構造領域のRNAの転写・複製は起こるが, 構造遺伝子を持たないため粒子は産生されない. 今回作製されたレプリコン細胞は既知の抗ウイルス薬に対して感受性を示し, この系が薬剤スクリーニングに使用可能であることが示唆された. [林昌宏, Posadas-Herrera Guillermo, 伊藤(高山) 睦代, 佐藤正明, 西條政幸]

5. その他の研究

1) ハートランドウイルスのミニゲノムシステムの構築

ハートランドウイルス(HRTV) は2012年に米国で報告された新規フレボウイルスで, 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV) と近縁である. HRTVゲノムのORF部にレポーター蛋白質のゲノムを挿入させたミニゲノムシステム, あるいはリバースジェネティクスシステムを構築することは, HRTVに対する抗ウイルス薬の探索や転写複製機構の解析を容易にする. HRTVの遺伝子であるS, M, L分節の非翻訳領域をpolymerase I promoterの下流に配したプラスミドを作製し, そのORF部にレポーター蛋白質ゲノムを挿入した. これらのプラスミドを転写複製に必須と考えられるL, N蛋白質発現プラスミドとともに哺乳類細胞へ導入した. レポーター蛋白質発現が観察された. 本系とSFTSVのミニゲノムシステムを用いることでフレボウイルスのN蛋白質の機能を解析することが可能となった. [谷口怜, 下島昌幸, 福土秀悦, 黒須剛, 吉河智城, 加藤文博, 前木孝洋, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸; 森川茂 (獣医科学部) ; 谷英樹 (富山大学) ]

2) 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

これまでにダニ媒介性脳炎ウイルス, 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV) 等のダニ媒介性アルボウイルスが報告されている. そこで日本におけるダニ媒介性アルボウイルスの分布状況を明らかにすることを目的として, 兵庫県六甲山系で捕獲されたイノシシ及びイノシシの生息域周辺から採取されたダニにおけるウイルス保有状況を調査した. その結果, キチマダニよりフレボウイルス属に分類されるウイルスが細胞培養・乳飲みマウスを用いたウイルス分離法によって分離された. このウイルスはダニが採集された地名にちなんでカブトマウンテンウイルス(Kabuto mountain virus: KAMV) と命名された. 全ゲノム解析と系統樹解析の結果, KAMVは新規のダニ媒介性フレボウイルスであることが明らかとなっ

た。また、KAMVを乳飲みマウス脳において継代すると、KAMVは乳飲みマウスに病原性を獲得した。[林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 山口幸恵, 垣内五月, 塩田愛恵, 堀谷まどか, 西條政幸; 伊澤晴彦, 藤田龍介, 小林大介, 佐々木敏則, 澤辺京子(昆虫医科学部); 森川茂(獣医科学部); 江尻寛子(防衛医大); 水谷哲也(農工大); 前田健, 鋤田龍星(山口大)]

## V. 神経系ウイルスに関する研究

### 1. 狂犬病ウイルスに関する研究

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

狂犬病ワクチンの有効性を確認する力価試験においては、マウスを多数使用する。本試験法はマウスの生死を指標としているが、大きな苦痛を与えることが問題となる。私たちはマウスが苦痛を感じる期間を短縮させることを目的として、体重または症状を指標とした人道的エンドポイントの導入するためのワーキンググループを立ち上げ、検討してきた。その結果、死亡の代わりに麻痺症状出現を指標とするのが適当と判断された。この結果を受け、2017年度より国家検定試験において麻痺を示したマウスは死亡を待たずに安楽殺することとした。今後、生物製剤基準を改定し、製造所の自家試験においても人道的エンドポイントが導入されることが期待される。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 佐藤正明, Posadas-Herrera Guillermo, 加藤博文, 西條政幸]

#### 2) 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いたアレナウイルスワクチンに関する研究

アレナウイルスに属するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)は免疫不全患者においては時に致死感染を、妊婦では流産を引き起こす。私たちは非増殖性の遺伝子欠損狂犬病ウイルス(RV)ベクターを用いてLCMVに対するワクチンを開発し、その効果を、マウスモデルで解析した。本RVベクターをマウスに接種しても、LCMVに対する中和抗体は上昇しなかったもののLCMVの致死感染を防御した。また、RVに対する中和抗体を強く誘導することが明らかにされた。さらに、このLCMVに対する防御能は細胞障害性T細

胞の働きによるものであることが示唆された。本RVベクターのワクチン開発における有用性が示された。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 佐藤正明, Posadas-Herrera Guillermo, 加藤博文, 西條政幸]

### 3) 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いた中東呼吸器症候群に対するワクチンの開発

MERSコロナウイルス(MERS-CoV)はヒトに致死的な呼吸器感染症(中東呼吸器症候群, MERS)を引き起こす。中東で流行が続いている。また、2015年には韓国で確定患者186人(死者数36人)となる流行が発生した。現在のところ使用可能なワクチンはない。

非増殖性のP遺伝子欠損狂犬病ウイルス(RV)ベクターを用いて、MERS-CoVに対するワクチンの開発を試みた。本RVベクターは細胞では増殖出来ないため安全である。そして、目的蛋白質を発現させることで、その蛋白質に対して免疫を誘導することが出来る。リバースジェネティクス法により、MERS-CoVの主要抗原であるS1蛋白質を感染細胞において発現するRVベクターを作出した。今後、本RVベクターのワクチンとしての有効性及び安全性を評価する。[伊藤(高山)睦代, 加藤博文, 林昌宏, 佐藤正明, Posadas-Herrera Guillermo, 西條政幸]

### 4) 狂犬病ウイルス感染におけるアストロサイトの役割に関する研究

狂犬病ウイルス(RV)の脳での主な感染標的は神経細胞である。中枢神経系には神経細胞以外にも、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトなどの細胞がある。特にアストロサイトは炎症性サイトカイン産生に重要である。そこで、強毒性RV(CVS株)及び弱毒性RV(HEP株)を用いて、アストロサイトの株化培養細胞における感染性及び増殖性について比較した。どちらの株もアストロサイトに感染し、蛋白質合成・RV複製・RV増殖が起こるものの、上清中のウイルス力価は $10^4$ - $10^5$ フォーカス形成単位/mLと神経細胞での力価( $10^7$ - $10^9$ フォーカス形成単位/mL)と比べ低かった。[伊藤(高山)睦代, Md. Taimur Islam, 西條政幸]

## 2. JCポリオーマウイルスに関する研究

### 1) 脳脊髄液中JCウイルス検査による進行性多巣性白質脳症の診断支援及び発生動向に関する臨床・疫学的解析

進行性多巣性白質脳症 (PML) は免疫不全患者等において発生する致死的な中枢神経組織 (CNS) における脱髄性疾患であり, JCウイルス (JCV) によって引き起こされる. その診断には, 脳脊髄液 (CSF) 中のJCVゲノムDNAのPCR検査が有用である. 私たちは2007年度より医療機関への診断支援及びPML実験室サーベイランスを目的として本検査を引き受けている. 2007年度から2016年度までに1,724件の検査依頼を受け付けた. 180名のPML疑い患者の295検体のCSFがJCVゲノムDNA陽性を呈した. 2016年度には, 36名の患者のCSFがJCVゲノムDNA陽性を呈した. 被検者の情報(基礎疾患, 年齢, 治療歴等)に基づいてデータベースを構築し, 国内のPMLの動向を解析した. 近年では自己免疫疾患を有する患者でPMLが増加する傾向が認められた. また, PMLの診断や治療において臨床医と連携を取りながら症例の研究及びサーベイランスを実施した. [中道一生, 西條政幸]

### 2) 脳脊髄液中JCウイルスゲノム超高感度PCR検査系の確立及び臨床検査における実用化

PMLの診断や治療においては, CSF中のJCVのゲノムDNAを標的としたリアルタイムPCR検査が有用である. 国内の検査機関において実施されている本検査のゲノム検出下限値は, CSF検体1mLあたり200コピー程度である. 過去に当研究室において本検査を実施したCSF・JCV陽性者のデータを後方視的に解析したところ, 約10%の患者において初回検査時に微弱な増幅シグナルを認めたものの陽性判定には至らず, 追加の検査で陽性が判明することが多かった. CSF中に放出された微量のJCVを確実に検出できるようにすることを目的として, 超高感度PCR検査系(検出下限値10コピー/mL CSF検体)を確立した. また, 20施設以上の医療機関の協力の下で同検査系のバリデーションを実施し, 臨床検査における信頼性を確認した. CSF中JCVの超高感度PCR検査は国内のPMLの診

断や治療において実際に使用されており, PML診断における有用性が示された. [中道一生, 西條政幸]

## VI. ヘルペスウイルスに関する研究

### 1. 単純ヘルペスウイルスに関する研究

#### 1) アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス1型に関する研究

造血幹細胞移植 (HSCT) 等による免疫抑制状態患者において, 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) はしばしば重篤な感染症を引き起こす. そのため, 予防的にアシクロビル (ACV) をはじめとする抗ヘルペスウイルス薬投与がなされるが, 長期にわたる抗ウイルス薬投与は薬剤耐性 HSV-1 の出現を誘導する. しかし, 薬剤耐性 HSV-1 の出現及び消失過程における解析はほとんどなされていない. 本研究では ACV 予防投与がなされている HSCT 患者における ACV 耐性獲得の原因遺伝子の一つであるチミジンキナーゼ (TK) 遺伝子に基づく ACV 耐性 HSV-1 の出現の変遷を, 次世代シーケンスを用いて詳細に解析した. ACV 耐性 HSV-1 が出現した HSCT 患者より経時的に採取された咽頭スワブより分離されたウイルス液から抽出した DNA を用いて, 次世代シーケンスによる TK 遺伝子のバリエーションを解析し, さらに, その比率を決定した. PCR や次世代シーケンスの際のエラー率, 検出可能な変異の比率を検討した結果, サンプル中に 5% 以上の変異が存在する場合, 次世代シーケンスによりその比率を反映して検出できることが示された. 更に, サンガー法で検出された変異はもちろん, 同法で検出されなかった変異も検出され, 経時的にバリエーションの比も測定できた. また, 本系を用いると, サンガー法では検出不能な低比率の変異についても検出可能であった. 本系を用いると, 早期薬剤耐性 HSV-1 の検出が可能となることが示唆された. [吉河智城, 藤井ひかる, 山田壮一, 原田志津子, 西條政幸; 垣内五月 (東京大学小児科); 大村夏美 (早稲田大学生命理工学部)]

#### 2) 単純ヘルペスウイルス1型のウイルス性チミジンリン酸化酵素変異による薬剤への影響の解析

HSV-1 感染症の治療には ACV が第一選択薬として用いられる。しかし、ACV に対する耐性株の出現が免疫不全患者では問題となる。ACV 耐性の多くは HSV-1 が発現するウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) の変異によって誘導される。そのなかで vTK の 41 番目のアミノ酸変異 (R41H) が ACV に耐性を誘導するか否かについては明らかにされていない。この変異は ACV 耐性 HSV-1 によるヘルペス脳炎の原因であると報告されている。そこで私たちは Bacterial Artificial Chromosome (BAC) システムを用いて、vTK に R41H を有する組換え HSV-1 を作出し、ACV に対する感受性を評価した。その結果、そのアミノ酸配列を有するウイルスは ACV に感受性であることが示された。[佐藤正明, 藤井ひかる, 伊藤 (高山) 睦代, 西條政幸; 稲垣拓哉 (早稲田大学生命理工学部)]

### 3) 単純ヘルペスウイルス 2 型のワクチン開発に関する研究

単純ヘルペスウイルス 2 型 (herpes simplex virus type 2, HSV-2) 感染症は、主に生殖器周辺に病巣を形成する性感染症の 1 つである。性器ヘルペス患者では QOL の低下や、妊娠時の感染による新生児ヘルペス、性器周辺部の粘膜疾患によって HIV など他の性感染症に罹患するリスクが高まるなど、様々な問題が生じる。HSV-2 については未だ認可されたワクチンはない。本研究では、ワクシニアウイルス LC16m8 株を用いて HSV-2 の糖蛋白質を発現する組換え LC16m8 を作出し、HSV-2 ワクチンとしての効果を検討した。まず、相同組換えにより HSV-2 の膜タンパク gB, gD を単価、または 2 価で発現する組換え LC16m8 を作製した。C57BL/6 マウス (6 週齢, 雌) に作製された組換え LC15m8 を感染させたところ、それぞれの糖蛋白質に対する抗体価の有意な上昇が認められた。A/J マウス (4 週齢, 雄) に組換えワクシニアウイルス (gB, gD, gB+gD) をそれぞれ 2 週間間隔で 2 回接種後、HSV-2 を感染させたところ、LC16m8-EGFP 免疫群 (陰性対照) では生存率が 20% で、単価の LC16m8-gB または LC16m8-gD 免疫群のそれとともに 60%

であった。さらに、2 価の LC16m8-gBgD 免疫群のマウスはすべて生存し、その生存率は 100% であった。本研究により、LC16m8 をベクターとして作製された HSV-2 に対する組み換えワクチンの有効性が確認された。[吉河智城, 大村夏美, 藤井ひかる, 山田壮一, 西條政幸]

### 4) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の DNA ポリメラーゼ変異によるアシクロビル耐性 HSV-1 の特異的誘導法の開発

HSV-1 がアシクロビル (ACV) 耐性を獲得するには HSV-1 のチミジンリン酸化酵素 (TK) 遺伝子または DNA ポリメラーゼ (DNApol) 遺伝子に変異が生じる必要がある。私たちは BAC システムを用いて HSV-1-TK 遺伝子を欠損させ、UL50-UL51 領域に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の TK (VZV-TK) 遺伝子を挿入させたキメラウイルス (HSV-1-VZV-TK) を作製した。

HSV-1-VZV-TK は Vero 細胞において HSV-1 野生株と同程度の増殖性とプラークサイズを示した。HSV-1-VZV-TK を、段階的に ACV 濃度を上げた条件で培養することで ACV 耐性 HSV-1-VZV-TK を作出した。独立に得られた ACV 耐性 HSV-1-VZV-TK 32 クローンについて VZV-TK 遺伝子及び HSV-1 DNA pol 遺伝子の塩基配列を決定した。その結果、VZV-TK 遺伝子に変異が認められたクローンはなく、全てのクローンにおいて DNA pol 遺伝子に ACV 耐性を誘導すると考えられる変異が認められた。この中には、先行研究において報告されていない 4 種のアミノ酸変異が認められた。ACV 耐性 HSV-1 分離株の 95% は TK 遺伝子によると報告されているが、本研究では、HSV-1-VZV-TK を ACV 存在下で培養することで、DNApol 関連 ACV 耐性 HSV-1 を特異的に誘導できること、また、VZV-TK 遺伝子には ACV 耐性を誘導する変異が生じにくいことが明らかとなった。(原田志津子, 藤井ひかる, 山田壮一, 西條政幸)

## 2. 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) に関する研究

### 1) 弱毒生水痘ワクチン株弱毒化機序の解析

弱毒生水痘ワクチン株 (vOka 株) は、Oka 株 (pOka 株) をヒト及びモルモット由来細胞にて

低温条件で継代培養することにより弱毒化されている。その有効性及び安全性が高く、世界中で使用されている。日本では、水痘ワクチンが定期接種化され、それに合わせて改めてその有効性の評価（流行予測事業）が開始された。その結果、抗体価の上がり弱いことが分かった。そこで2016年度は有効性の評価（血清学的検査）等のサーベイランス検査を強化することを目的とし、抗VZV抗体価測定系として感度が高いが煩雑なFAMA法に変えて、簡便で同等な感度を有するIFA法の構築を試みた。細胞種や固定方法等の比較検討により、MeWo細胞を用いるのがIFAに適していた。更にVZV糖蛋白gBを発現させたMeWo細胞を用いて調べたところ、より明瞭に判定可能であった。[山田壮一、西條政幸]

### 3. ヒトサイトメガロウイルスに関する研究

#### 1) ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）感染既往者における血清中の各膜蛋白質に対する特異的抗体価及びHCMVに対する中和抗体価に関する研究

ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）のエンベロープには多種の糖蛋白質が存在し、それぞれ複合体（glycoprotein complex ; gc）を形成している。中でも、gcI=glycoprotein (g) Bの多量体、gcII=gM/gNの複合体、gcIII=gH/gL/gOまたはgH/gL/UL128-131の複合体が、細胞への吸着・侵入・融合に主に関与している。これらがウイルス中和抗体の主要な標的と推測されている。

本研究では小児及び移植後の免疫不全患者などで問題となる、HCMV感染症への有効なワクチン開発を最終目標として、HCMV感染既往者の血清中の中和抗体価と各膜蛋白質への抗体価の相関を求め、感染防御に最適な標的膜蛋白質を同定した。2016年度には、血液提供ボランティアから血清を分離し、HCMV感染既往者における血清中の各膜蛋白質に対する特異的抗体価及びHCMVに対する中和抗体価を測定しその相関を調べた。HCMV株はAD169及びTowne株細胞はHEL細胞を使用した。HCMVのgB, gM, gN, gH, gL及びgO各遺伝子を哺乳類細胞発現用プラスミド（pHEK ULTRA Expression Vector,

Takara Bio）に導入した。gO以外の各膜蛋白質の発現を確認後、作製したプラスミドを培養細胞（293FT）にトランスフェクションし、gB, gH, gL, gM及びgNをそれぞれ細胞膜表面上に発現する細胞を樹立した。これを抗原としたIFAによりHCMV感染既往者における血清中の各膜蛋白質に特異的な抗体価を測定した。中和抗体価はgH及びgBに対する抗体価と高い相関性を示した。一方でgHとgBに対する抗体価間に相関が認められないため、ワクチン抗原としてはgB及びgHの両方が必要であることが示唆された。[吉河智城、柴村美帆、山田壮一、藤井ひかる、西條政幸]

### 4. その他のヘルペスウイルスに関する研究

#### 1) コウモリ由来ヘルペスウイルスに関する研究

コウモリが保有するウイルスにはヒトに病原性を示すものがある。そのためコウモリが保有するウイルスに関する研究は、新規知見を蓄積させるとともに、公衆衛生上重要である。これまでコウモリから6株のアルファヘルペスウイルス、2株のベータヘルペスウイルスが分離されている。6株のアルファヘルペスウイルスのうち詳細に性状解析されているものは、インドネシアのオオコウモリより分離されたFruit bat alphaherpesvirus1 (FBAHV1)のみであり、コウモリのヘルペスウイルスに関するウイルス学的な知見は限られている。

本研究では、ベトナムに生息しているオオコウモリから分離された新規ヘルペスウイルスの性状を詳細に明らかにした。本年度は次世代シーケンサーを用いてフルゲノムシーケンシングを行い、既に報告されているFBAHV1のゲノムへのマッピングとde novoアセンブリにより遺伝子配列を決定した。ゲノム上に66個の遺伝子が決定され、各遺伝子のアミノ酸配列をFBAHV-1と比較したところ、63.7-99.0%の類似性を示した。DNA合成酵素（ポリメラーゼ）のアミノ酸配列に基づく系統樹解析の結果、FBAHV1とともに独立したクラスターを形成し、アルファヘルペスウイルス亜科単純ヘルペスウイルス属に分類された。本ウイルスは単純ヘルペスウイルス属の新規ウイルス

であり, FBAHV1 と系統的に類縁であった. 分離ウイルスを Pteropus Lylei Associated Alpha Herpesvirus (PLAHV) とした. アフリカミドリザル腎臓由来 Vero 細胞と COS7 細胞, オオコウモリ腎臓由来 FBKT1 細胞, ヒト由来のヒト胎児肺線維芽細胞 (HEL 細胞) における PLAHV の増殖能を調べたところ, すべての細胞において増殖した. しかし, その増殖性に差が認められ, コウモリ由来 FBKT1 では PLAHV の増殖能は, 接種後 6 時間の時点で他の細胞におけるそれよりも高く, 一方 HEL 細胞での増殖性は他の細胞でのそれよりも低かった. 更に *in vivo* での病原性を解析するため, BALB/c マウス (4 週齢, メス) に PLAHV を経鼻接種後, 13 日間にわたりマウスの生死, 体重及び各種症状を観察した. PLAHV は接種量依存的にマウスに対して致死性と病原性を示した. PLAHV は単純ウイルス属に分類される新規ウイルスであり, その性質がより詳細に明らかにされた. [山田壮一, 稲垣拓哉, 藤井ひかる, 吉河智城, 原田志津子, 西條政幸]

## 2) B ウイルス (MaHV-1) に関する研究

Macacine herpesvirus 1 (MaHV1, 通称 B ウイルス) は, アジア産マカク属のサルの上呼吸器ヘルペスウイルスである. ヒトはサルから B ウイルスに感染すると中枢神経感染症を引き起こし, 時に致死的な場合がある. サルを扱う実験従事者における安全性の確保において重要な感染症となっている. 現在, 適切な実験時の安全管理, 供給コロニーでの B ウイルス陽性サルの排除等により, その発生は抑えられている, しかし, 野生サルを含め高い割合で抗体陽性サルが存在しており, 潜在的な脅威は残ったままである.

本研究では, 根本的な B ウイルス感染症に対する予防としてワクシニアウイルス LC16m8 に B ウイルス蛋白質を組み込んだワクチンの開発を目指している. 2016 年度は, 前年度に引き続き B ウイルスの各膜糖蛋白質の発現ベクター及び組換え LC16m8 を構築した. gD, gE, gI 及び gL 発現ベクター, BVgD 及び gL 組換え LC16m8 が構築された. [山田壮一, 吉河智城, 西條政幸]

## VII. リケッチアに関する研究

### 1. リケッチア症対策の総合的研究

#### 1) リケッチア・レファレンスセンター活動に関する研究 (2016 年度)

リケッチア症流行地の地域特性を考慮し, 本研究では全国ブロックの横糸となる地方衛生研究所のリケッチア・レファレンスセンターを中心とした全国共通基盤の構築を目指している. 2016 年度は, リケッチア科を網羅するマルチプレックス・リアルタイム PCR について臨床検体用いて評価した. 紅斑熱群とつづが虫病については臨床材料による評価でも良好な結果が得られた. また, レファレンスセンター会議等においてリケッチア症の疫学, 診断法の情報のアップデートにより, 全国の担当施設を中心に情報・技術の普及をおこなった. [安藤秀二; 鈴木理恵 (福島県衛生研究所); 坂恭平 (青森県環境保健センター); 山本徳栄 (埼玉県衛生研究所); 長島真美 (東京都健康安全研究センター); 赤地重宏 (三重県保健環境研究所); 名古屋真由美, 佐賀由美子 (富山県衛生研究所); 寺嶋文男 (和歌山県環境衛生研究センター); 近平雅嗣 (兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター); 木田浩司, 岸本寿男 (岡山県環境保健センター); 島津幸枝 (広島県立総合技術研究所保健環境センター); 松本道明 (高知県衛生研究所); 中堂園文子, 御供田睦代 (鹿児島県環境保健センター); 野町太郎 (宮崎県衛生環境研究所), 佐藤寛子 (秋田県健康環境センター); 平良雅克 (千葉県衛生研究所); 川森文彦, 大橋典男 (静岡県立大学)]

#### 2) ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 2016

昨年度に引き続き, 国内の未調査地域を中心にダニ採集とダニからの病原体分離による検出を実施した. 西日本の夏季発生四国型つづが虫病の媒介種の探索では, 四国と淡路島の調査において有力種のトサツツガムシは見いだされず, キタサトツツガムシの活動は認められた. 徳島県で新たに分布が確認されたタテツツガムシの生息地では本種媒介性感染症例の発生も初めて確認された. 山

形、栃木、山口及び高知の各県における未調査地点のマダニ類から複数種の紅斑熱群リケッチアが分離された。動物血清サンプルから各種リケッチア抗体が検出され、当該地域におけるダニと感染症との関連が窺われた。[安藤秀二；藤田博己，藤田信子（馬原アカリ医学研究所）]

3) リケッチア属 LAMP 法の適用に関する検討

リケッチア属を網羅する LAMP 法の臨床検体でのデータ蓄積を進め、地方衛生研究所へ導入のための準備を進めた。また、つつが虫病 LAMP 法開発のため、分子系統的に距離のある Shimokoshi 型株の増殖、ゲノム解析のための準備をした。[安藤秀二]

2. リケッチア症の基礎的研究

1) 発現蛋白質を用いたつつが虫の血清診断法の開発

バキュロウイルスによる組換え蛋白質発現系を用いて、つつが虫病リケッチアの TSA (56k 型特異的外膜蛋白質) を発現させた。この組換え蛋白質は、つつが虫病リケッチア高度免疫ウサギ血清及び患者の回復期血清とよく反応した。今後、患者の血清検体の数を増やして、診断用抗原としての有用性を評価する。[小川基彦，西條政幸，安藤秀二]

2) つつが虫病リケッチアのマクロファージ系細胞における増殖に関する研究

マウスマクロファージ系 Raw264.7 細胞における一酸化窒素 (NO) によるつつが虫病リケッチアの増殖促進効果に関する研究を行っている。マイクロアレイを用いた解析で、増殖促進に関与している可能性がある遺伝子の候補を絞り込むことだ。これらの遺伝子とリケッチア増殖との関連をさらに検証する。[小川基彦，西條政幸，安藤秀二]

3) つつが虫病リケッチアの増殖促進メカニズムに関する研究

In vitro において、マクロファージに、LPS 及び一酸化窒素 (NO) ドナー添加すると、リケッチアの増殖が促進された。この促進メカニズムに

ついて、マウスモデルを用いて検証している。2016 年度は、感染促進の最適な評価方法についての検討を行っており、現在も進行中である。[小川基彦，佐藤正明，西條政幸，安藤秀二]

4) プラークアッセイ法を用いた日本紅斑熱リケッチア (*R. japonica*) 感染価測定法の確立とその応用

リケッチア (*Rickettsia* spp) は細胞内寄生細菌である。今回私たちは当研究室で保管されている *R. japonica* の感染価を測定するためのプラークアッセイ法を確立し、その応用を試みた。*R. japonica* を Vero 細胞に接種し、0.5%メチルセルロース入りの培地で重層し培養した。接種後 7-8 日後 10%ホルマリンで固定した *R. japonica* 感染細胞をメチレンブルーで染色することで、形成されたプラークを観察、計数することができた。この方法を応用し、重層に用いる培地の中に抗菌薬を混合することで *R. japonica* のプラーク形成が阻害されるか否かを評価した。この方法により *R. japonica* に効果を示すことが知られているテトラサイクリン系、ニューキノロン系、マクロライド系の抗菌薬で濃度依存的なプラーク形成の阻害が観察された。また、*R. japonica* に効果を示さないことが知られているアンピシリンではプラーク形成の阻害は観察されなかった。これらの結果よりプラークアッセイ法が各種抗菌薬に対する *R. japonica* の最小発育阻害濃度 (MIC) の算出に有効な系であることが示された。[佐藤正明，小川基彦，西條政幸，安藤秀二]

5) 日本紅斑熱リケッチアの比較ゲノム解析

紅斑熱群リケッチアのゲノム情報基盤の整備に関し、以下の成果を得た。

(1)国内で分離された患者及びダニ由来の 31 株の日本紅斑熱リケッチアの完全又はほぼ完全なゲノム配列を決定し、そのデータと詳細な比較解析データを公表・論文化した。この解析から、国内の日本紅斑熱リケッチアは遺伝的に極めて均一であり、本菌の分子疫学的な解析には高精度な全ゲノム配列解析が必要であることが判明し、国内での本菌の分布域はまさに拡大しつつある可能性も

示唆された。

(2)極東紅斑熱リケッチア（日本分離株）と新規ヒト病原性紅斑熱群リケッチア（タイでの患者由来株）の完全長ゲノム情報を取得し、アノテーションと比較解析を進めた。

(3)ダニ由来リケッチアで日本紅斑熱リケッチアや極東紅斑熱リケッチアと極めて近縁な *LON* spp. の 22 株においてドラフトゲノム情報を取得し、1 株については完全長配列を決定した。[安藤秀二；林哲也（九州大学）；地方衛生研究所リケッチア担当者]

#### 6) エーリキア属の探索

これまでマダニ 1,237 個体中 29 個体が PCR 陽性を示した。アカコッコマダニにおけるエーリキア属菌 DNA 陽性率が最も高く 10.7% (n=84) であり、検出されたエーリキア属菌は系統解析からこれまで国内で分離・検出されている株とは異なり *Ehrlichia chaffeensis* Arkansas 株に近縁であった。またヤマトマダニから 4 株のエーリキア属菌が分離された。分離株を用いた血清疫学調査実施を目的とし、各種細胞への馴化を試みた。従来よりエーリキア等の分離等に用いられている H160, THP-1 細胞、マダニ由来の ISE6 細胞では盲継代感染では感染が成立しなかったものの、RF 細胞では初代での感受性の可能性が得られた。[安藤秀二；平良雅克（千葉県衛生研究所）；藤田博己（馬原アカリ医学研究所）]

#### 7) バイオセーフティに関する研究：国内のヒヤリハット事例の収集と評価、研究者の意識に関する考察

大学等の微生物取り扱い施設のヒヤリハット事例を用い、データベースの更新を行った。諸外国における取り組みと比較し、国内の病原体取扱者の意識について検討した。大学等、試験研究機関の 27 名から、57 件のヒヤリハット事例、事故事例に関する情報が寄せられた。複数の施設、協力者から寄せられたヒヤリハットならびに事故事例は、感染性物質を含む液体のスピル発生が最も多く、動物実験関係のほか、安全キャビネット、オートクレーブ、遠心機、超音波破碎装置など実験室関係機器、PPE の使用法、針刺し事故などが

挙げられた。また、二次的影響も発生しうるキャビネット等に付属するバーナーによる火傷も複数あった。今回集積された事例の当事者は、単に経験年数が浅い者に限らない。10 年以上の感染性物質の取り扱い経験者が大部分である。ヒヤリハット事例のデータベースの構築は、病原体等を扱う場面で実際に発生している事故やヒヤリハットや事故事例を的確に把握し、その頻度や発生状況を解析することにより、重点的に教育ツールを開発する項目を洗い出すことを可能とする。国内のバイオリスク管理をよりよくするための基盤となりうる。[安藤秀二；重松美加（感染症疫学センター）]

### レファレンス業務

#### 1. 行政検査

##### 1) アルボウイルス感染症

日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ジカウイルス及びチクングニアウイルス感染症に対する行政検査を実施した。[田島茂，中山絵里，前木孝洋，谷口怜，池田真紀子，谷ヶ崎和美，林昌宏，西條政幸]

#### 2. その他のレファレンス業務

##### 1) アルボウイルス検査コントロールRNA配布

デングウイルス（1-4型），ジカウイルス，日本脳炎ウイルス，チクングニアウイルスの検査に用いるコントロールRNAを要望のあった地方衛生研究所及び保健所に配付した。[田島茂，中山絵里，谷口怜，前木孝洋，林昌宏，西條政幸]

##### 2) 急性脳炎に関する検査業務

日本脳炎，デング熱，ジカ熱及びチクングニア熱に関する行政検査以外の検査を実施した。[田島茂，中山絵里，前木孝洋，谷口怜，池田真紀子，谷ヶ崎和美，林昌宏，西條政幸]

##### 3) ヘルペスウイルス感染症に関する検査業務

行政検査以外にHSV-1, HSV-2, VZV及びHCMVの検査（それぞれ2検体，1検体，1検体及び5検体）を実施した。[山田壮一，津田美穂子，福井良子，西條政幸]



- 4) ヘルペスウイルス検査コントロールの配布  
VZV及びヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6A, -6B), HHV-7の検査に用いるコントロールDNAを要望のあった地方衛生研究所に配布した。[山田壮一, 津田美穂子, 福井良子, 西條政幸]
  - 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, 行政検査依頼以外にも, リケッチア症 (つづが虫病, 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), オウム病, Q熱の疑い症例, 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検討した。[安藤秀二]
  - 6) リケッチア臨床分離株の収集及び標準抗原の分与  
リケッチア関連の臨床分離株の収集を行うとともに, レファレンスセンターに血清診断用標準抗原, 標準株を配布した。[安藤秀二]
3. 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  
38ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し, すべて合格と判定された。[田島茂, 中山絵里, 前木孝洋, 谷口怜, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 伊藤睦代, 中道一生, 林昌宏, 西條政幸]
    - 2) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定  
2ロットの乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定(不活化試験及び力価試験)が実施され, 合格と判定された。[伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, Posadas Herrera Guillermo, 加藤博文, 林昌宏, 西條政幸]
    - 3) 水痘ワクチンの検定  
27ロットの乾燥弱毒生水痘ワクチンの国家検定が実施され, 全ロットとも合格と判定された。[山田壮一, 原田志津子, 吉河智城, 福井良子, 西條政幸]
  4. 国際協力関係業務
    - 1) 2016年アフリカ (アンゴラ, コンゴ民主共和国) で発生した黄熱対策への, 外務省国際援助隊 (感染症対策) への貢献  
2016年アフリカ (アンゴラ, コンゴ民主共和国) で大規模黄熱流行が発生し, 外務省が感染症対策のための緊急援助隊の派遣を決定した。ウイルス第一部からは3名の専門家が緊急援助隊の隊員としてコンゴ民主共和国に派遣された。コンゴ民主共和国保健省, 国立医学研究所 (INRB) と連携し, 検査対応を含めこの黄熱流行対策に貢献した。[福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸]
    - 2) 台湾FDAへの技術支援  
台湾より2名の台湾FDA職員を2016年6月に, 研修生として受け入れ, 不活化日本脳炎ワクチンの国家検定法の技術教育した。また同年12月には台湾FDAより1名の職員を迎え, 日本脳炎ワクチン, デングワクチンについて議論した。[田島茂, 中山絵里, 前木孝洋, 谷口怜, 池田真紀子, 林昌宏, 西條政幸]
    - 3) 日本-ブラジルジカネルウイルスに関するワークショップの開催  
AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業補助事業「国内侵入・流行が危惧される昆虫媒介性ウイルス感染症に対する総合的対策に関する研究」において, ブラジルのオズワルドクルス財団より2名の研究者, ペルナンブコ連邦大学アサミ・ケイゾー熱帯免疫病理学研究所 (LIKA研究所) より2名の研究者を招へいし, ブラジル-日本合同ジカウイルス感染症に関するワークショップを開催した。ブラジルにおけるジカウイルス感染症の現状について, また, 今後の共同研究について議論した。[田島茂, 中山絵里, 前木孝洋, 谷口怜, 加藤文博, 池田真紀子, 林昌宏, 西條政幸]
    - 4) 長崎大学熱帯医学研究所より留学生の受け入れ  
長崎大学熱帯医学研究所に所属するミャンマー保健省からの1名の学生を受け入れ, アルボウイルス感染症診断技術について研修し, 日本脳炎ウイルスの中和試験に関する長崎大学熱帯医学研究所との共同研究を実施した。さらに日本及びミャンマーにおける日本脳炎及びデング熱について情報交換し, 今後の共同研究についても議論した。[林昌宏, 田島茂, 西條政幸]

5) PCR法による節足動物媒介性ウイルス検出法に係るWHO 国際熟達度試験 (PTP)

The Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Programs (RCPAQAP) 主催のPCR法による節足動物媒介性ウイルス検出法に係るWHO国際熟達度試験 (PTP) に参加し, 節足動物媒介性ウイルスのうち, デングウイルス, ジカウイルス, 黄熱ウイルス, チクングニアウイルスを含む熟達度試験パネルに対する現行のPT-PCR法を評価した. その結果現行のPT-PCR法による検出率/正答率はともに100%であることが確認された. [田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

6) JICA国際技術研修会への参画

平成29年2月1日JICA国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための国家検定機関強化」においてフィリピン及びベトナムから感染研村山庁舎を訪れた10名の研修者に対して, 日本の狂犬病ワクチンの現状及び品質管理について講義した. さらに, 狂犬病ウイルス感染マウス脳の圧片標本を用いて不活化試験に用いられる直接蛍光抗体法の実習指導を行った. [伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, Posadas Herrera Guillermo]

7) 世界保健機関 (WHO) における痘瘡ウイルス研究専門家会議 (ACVVR) への参画

2016年11月にWHOで開催されたACVVRにアドバイザーとして参画した. [西條政幸]

8) Global Health Security Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN) 会議への貢献

GHSAG-LN会議 (2016年4月ベルリン, 2016年11月ロンドン) に出席し, カナダ, 米国, メキシコ, イギリス, フランス, ドイツ, イタリア, 日本間の感染症, バイオセーフティ, バイオセキュリティ等の連携強化のための打ち合わせに参画し, これらの国々により連携した対策の基盤整備に貢献した.

1. 欧文発表

- 1) Tajima S, Nakayama E, Kotaki A, Moi ML, Ikeda M, Yagasaki K, Saito Y, Shibasaki K, Saijo M, Takasaki T. Whole genome sequencing-based molecular epidemiologic analysis of autochthonous dengue virus type 1 strains circulating in Japan in 2014. *Jpn J Infect Dis* 70:38-44, 2017
- 2) Kato F, Ishida Y, Oishi S, Fujii N, Watanabe S, Vasudevan SG, Tajima S, Takasaki T, Suzuki Y, Ichiyama K, Yamamoto N, Yoshii K, Takashima I, Kobayashi T, Miura T, Igarashi T., Hishiki T. Novel antiviral activity of bromocriptine against dengue virus replication. *Antiviral Res* 12:141-147, 2016
- 3) Nakayama E, Kotaki A, Tajima S, Kawada M, Miura K, Gemma A, Adachi T, Sekizuka T, Kata K, Ymashit, A, Moi ML, Ikeda M, Yagasaki K, Shibasaki K, Saijo M, Kuroda M, Takasaki T. Two different dengue virus strains in the Japanese epidemics of 2014. *Virus Genes* 52:722-726, 2016
- 4) Imai K, Nakayama E, Maeda T, Mikita K, Kobayashi Y, Mitarai A, Honma Y, Miyake S, Kaku K, Miyahira Y, Kawana A. Chikungunya fever in Japan imported from the Caribbean Islands. *Jpn J Infect Dis* 69(2):151-153, 2016
- 5) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep* 6:28688, 2016
- 6) Tsuboi M, Kutsuna S, Kato Y, Nakayama E, Shibasaki K, Tajima S, Takasaki T, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Autochthonous Chikungunya fever in traveler returning to

発表業績一覧

I. 誌上発表

- Japan from Cuba. *Emerg Infect Dis* 22:1683-1685, 2016
- 7) Takaya S, Kutsuna S, Nakayama E, Taniguchi S, Tajima S, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N. Chikungunya fever in traveler from Angola to Japan, 2016. *Emerg Infect Dis* 23:156-158, 2017
- 8) Taira M, Ogawa T, Nishijima H, Yamamoto K, Hotta C, Akita M, Tajima S, Saijo M. The first isolation of Zika virus from a Japanese patient who returned to Japan from Fiji in 2016. *Jpn J Infect Dis* 70(5):586-589, 2017
- 9) Kutsuna S, Kato Y, Nakayama E, Taniguchi S, Takasaki T, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. A case of consecutive infection with Zika virus and Chikungunya virus in Bora Bora, French Polynesia. *J Infect Chemother* 23(2):114-116, 2017
- 10) Satoh M, Akashi S, Ogawa M, Wakeyama T, Ogawa H, Fukuma A, Taniguchi S, Tani H, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Ando S, Saijo M. Retrospective survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome in patients with suspected rickettsiosis in Japan. *J Infect Chemother* 23(1):45-50, 2017
- 11) Kaneyuki S, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M. Ulcerative lesions with hemorrhage in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome observed via upper gastrointestinal endoscopy. *Jpn J Infect Dis* 69(6):525-527, 2016
- 12) Arai S, Taniguchi S, Aoki K, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Tanaka-Taya K, Masangkay JS, Omatsu T, Puentespina R Jr, Watanabe S, Alviola P, Alvarez J, Eres E, Cosico E, Quibod MN, Morikawa S, Yanagihara R, Oishi K. Molecular phylogeny of a genetically divergent hantavirus harbored by the Geoffroy's rousette (*Rousettus amplexicaudatus*), a frugivorous bat species in the Philippines. *Infect Genet Evol* 45:26-32, 2016
- 13) Hatta Y, Omatsu T, Tsuchiaka S, Katayama Y, Taniguchi S, Masangkay JS, Puentespina R Jr, Eres E, Cosico E, Une Y, Yoshikawa Y, Maeda K, Kyuwa S, Mizutani T. Detection of *Campylobacter jejuni* in rectal swab samples from *Rousettus amplexicaudatus* in the Philippines. *J Vet Med Sci* 78(8):1347-1350, 2016
- 14) Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Morikawa S, Saijo M. Characterization of glycoprotein-mediated entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* 90(11):5292-5301, 2016
- 15) Singh H, Shimojima M, Fukushi S, Fukuma A, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Yang M, Sugamata M, Morikawa S, Saijo M. Serologic assays for the detection and strain identification of Pteropine orthoreovirus. *Emerg Microbes Infect* 5:e44, 2016
- 16) Murakoshi F, Recuenco FC, Omatsu T, Sano K, Taniguchi S, Masangkay JS, Alviola P, Eres E, Cosico E, Alvarez J, Une Y, Kyuwa S, Sugiura Y, Kato K. Detection and molecular characterization of *Cryptosporidium* and *Eimeria* species in Philippine bats. *Parasitol Res* 115(5):1863-1869, 2016
- 17) Fukuma A, Fukushi S, Yoshikawa T, Tani H, Taniguchi S, Kurosu T, Egawa K, Suda Y, Singh H, Nomachi T, Gokuden M, Ando K, Kida K, Kan M, Kato N, Yoshikawa A, Kitamoto H, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus antigen detection using monoclonal antibodies to the nucleocapsid protein. *PLoS Negl Trop Dis* 10(4):e0004595, 2016

- 18)Moi ML, Kobayashi D, Isawa H, Sasaki T, Saijo M, Kurane I, Sawabe K, Takasaki T. Dengue virus isolation in mosquito *Aedes albopictus* captured during an outbreak in Tokyo, 2014, by a method relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells. *Vector Borne Zoonotic Dis* 16(12):810-812, 2016
- 19)Yamanaka A, Moi ML, Takasaki T, Kurane I, Konishi E. Neutralizing and enhancing antibody responses to five genotypes of dengue virus type 1 (DENV-1) in DENV-1 patients. *J Gen Virol* 98(2):166-172, 2017
- 20)Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nojima K, Araki K, Shinohara N, Matsumoto C, Satake M, Takasaki T, Saijo M, Kurane I, Hamaguchi I. Development of a novel dengue virus serotype-specific multiplex real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood screening. *Transfusion* 56(12):3094-3100, 2016
- 21)Itoh K, Iwamoto K, Satoh Y, Fujita T, Takahashi K, Katano H, Hasegawa H, Takasaki T, Tando S, Fushiki S. Knowledge obtained from an elderly case of Japanese encephalitis. *Intern Med* 55(17):2487-2490, 2016
- 22)Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, Matsui T, Shimada T, Kinoshita H, Arashiro A, Takasaki T, Sunagawa T, Oishi K. Dengue sentinel traveler surveillance: monthly and yearly notification trends among Japanese travelers, 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 19:10(8):e0004924, 2016
- 23)Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T. Fungus-derived neoechinulin B as a novel antagonist of liver X receptor, identified by chemical genetics using a hepatitis C virus cell culture system. *J Virol* 90(20):9058-9074, 2016
- 24)Moi ML, Takasaki T, Kurane I. Human antibody response to dengue virus: implications for dengue vaccine design. *Trop Med Health* 44:1, 2016
- 25)Yamashita A, Sakamoto T, Sekizuka T, Kato K, Takasaki T, Kuroda M. DGV: Dengue genographic viewer. *Front Microbiol* 7:875, 2016
- 26)Azami NA, Moi ML, Takasaki T. Neutralization assay for chikungunya virus infection: plaque reduction neutralization test. *Methods Mol Biol* 1426:273-82, 2016
- 27)Moi ML, Takasaki T. Chikungunya virus growth and fluorescent labeling: detection of chikungunya virus by immunofluorescence assay. *Methods Mol Biol* 1426:143-152, 2016
- 28)Lim CK. (2016) Virus isolation and preparation of sucrose-banded Chikungunya virus samples for transmission electron microscopy, pp. 153-162. In J.H. Chu and S.K. Ang (ed), *Chikungunya Virus: Methods and Protocols*. Springer Science + Business Media, New York, USA
- 29)Takajo I, Sekizuka T, Fujita H, Kawano A, Kawaguchi T, Matsuda M, Kubo K, Miyauchi S, Umekita K, Nagatomo Y, Kuroda M, Takasaki T, Okayama A, Ando S. Possible case of novel spotted fever group rickettsiosis in traveler returning to Japan from India. *Emerg Infect Dis* 22(6):1079-1082, 2016
- 30)Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Fujii H, Yamada S, Harada S, Oka A, Mizuguchi M, Taniguchi S, Saijo M. The association of the emergence of acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 with the prognosis in hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Infect Dis* 215(6):865-873, 2017

- 31) Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, Kakiuchi S, Horiya M, Posadas-Herrera G, Kurane I, Saijo M. Reduction of animal suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. *Biologicals* 46:38-45, 2017
- 32) Saito Y, Moi ML, Takeshita N, Lim CK, Shiba H, Hosono K, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. Japanese encephalitis vaccine-facilitated dengue 1 virus infection-enhancement antibody in adults. *BMC Infect Dis* 16(1):578, 2016
- 33) Nukuzuma S, Nakamichi K, Kameoka M, Sugiura S, Nukuzuma C, Tasaki T, Takegami T. Suppressive effect of topoisomerase inhibitors on JC polyomavirus propagation in human neuroblastoma cells. *Microbiol Immunol* 60(4):253-260, 2016
- 34) Aotsuka Y, Uzawa A, Nishimura K, Kojima K, Yamaguchi M, Makino T, Nakamichi K, Saijo M, Kuwabara S. Progressive multifocal leukoencephalopathy localized in the cerebellum and brainstem associated with idiopathic CD4<sup>+</sup> T lymphocytopenia. *Intern Med* 55(12):1645-1647, 2016
- 35) Takahashi K, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H. Deep-sequence identification and role in virus replication of a JC virus quasispecies in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 91(1) pii: e01335-16, 2016
- 36) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, Ikeda K, Tsuda E, Saitoh M, Nakamichi K, Saijo M, Kamihara Y, Sato T, Kawamata J, Shimohama S. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016
- 37) Yamada S, Katano H, Sato Y, Fukuchi S, Hashimoto K, Inoue N. An Ex vivo culture model for placental cytomegalovirus infection using slices of Guinea pig placental tissue. *Placenta* 37:85-88, 2016
- 38) Ito K, Taniguchi H, Ohtaki N, Ando S, Kawabata H. A First Case of Tick Bite by *Amblyomma coelebs* in Japan. *J Dermatol* 2017 Mar 22. doi: 10.1111/1346-8138.13789.
- 39) Aktera A, Ooka T, Gotoh Y, Yamamoto S, Fujita H, Terasoma F, Kida K, Taira M, Nakadouzonoi F, Gokuden M, Hirano M, Miyashiro M, Shimazu Y, Tabara K, Toyoda A, Yoshimura D, Itoh T, Kitano T, Katsura K, Mondel SI, Ogura Y, Ando S, Hayashi T. Extremely low genomic diversity of *Rickettsia japonica* implies its recent clonal expansion and the long generation time of tick-associated rickettsiae in nature. *Genome Biol Evol* 2017 Jan 4. pii: evw304. doi: 10.1093/gbe/evw304.
- 40) Ogawa M, Satoh M, Saijo M, Ando S. Evaluation of a broad-ranging and convenient enzyme-linked immunosorbent assay using the lysate of infected cells with five serotypes of *Orientia tsutsugamushi*, a causative agent of scrub typhus. *BMC Microbiol* 17(1):7, 2017
- 41) Shimizu K, Hamaguchi S, Ngo CC, Li TC, Ando S, Yoshimatsu K, Yasuda SP, Koma T, Isozumi R, Tsuda Y, Fujita H, Pham TT, Yoshida LY, Ariyoshi K, Arikawa J. Serological evidence of infection with rodent-borne hepatitis E virus HEV-C1 or antigenically related virus in humans. *J Vet Med Sci* 78(11):1677-1681, 2016
- 42) Hanaoka N, Matsutani M, Satoh M, Ogawa M, Shirai M, Ando S. Development of a novel loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for *Rickettsia* spp. *Jpn J Infect Dis* 70(1):119-123, 2017
- 43) Takajo I, Sekizuka T, Fujita H, Kawano A, Kawaguchi T, Matsuda M, Kubo K, Miyauchi S,

- Umekita K, Nagatomo Y, Kuroda M, Takasaki T, Okayama A, Ando. Possible case of novel spotted fever group rickettsiosis in a Japanese traveler returning from India. *Emerg Infect Dis* 22(6):1079-1082, 2016
- 44) Omura N, Fujii H, Yoshikawa T, Yamada S, Harada S, Inagaki T, Shibamura M, Takeyama H, Saijo M. Association between sensitivity of viral thymidine kinase-associated acyclovir resistant herpes simplex virus type 1 and virulence. *Virol J* 14:59, 2017
- 45) Kaneko M, Maruta M, Shikata H, Asou K, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 11(1):27, 2017
- 46) Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijo M, Oishi K. Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014. *PLoS One* 11(10):e0165207, 2016
- 47) Yoo JR, Heo ST, Park D, Kim H, Fukuma A, Fukushima S, Shimojima M, Lee KH. Family Cluster Analysis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg* 95(6):1351-1357, 2016
- 48) Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K, Kohno S, Izumikawa K. The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: an epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother* 22(7):461-465, 2016
- 49) Suda Y, Fukushima S, Tani H, Murakami S, Saijo M, Horimoto T, Shimojima M. Analysis of the entry mechanism of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, using a vesicular stomatitis virus pseudotyping system. *Arch Virol* 161(6):1447-1454, 2016
- 50) Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, Morikawa S, Hasegawa H, Mizuguchi M, Kurane I, Saijo M. A single vaccination of nonhuman primates with highly attenuated smallpox vaccine, LC16m8, provides long-term protection against monkeypox. *Jpn J Infect Dis* 70:408-415, 2017
- 51) Yamaoka Y, Matsuyama S, Fukushi S, Matsunaga S, Matsushima Y, Kuroyama H, Kimura H, Takeda M, Chimuro T, Ryo A. Development of monoclonal antibody and diagnostic test for Middle East respiratory syndrome coronavirus using cell-free synthesized nucleocapsid antigen. *Front Microbiol* 7:509, 2016
- 52) Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Shiokawa M, Mori H, Uemura K, Yamamoto S, Kurihara T, Okamoto T, Suzuki R, Yoshii K, Kurosu T, Igarashi M, Aoki H, Sakoda Y, Matsuura Y. Host-derived apolipoproteins play comparable roles with viral secretory proteins Erns and NS1 in the infectious particle formation of Flaviviridae. *PLoS Pathog* 13(6):e1006475, 2017
- 53) Takagi Y, Matsui K, Nobori H, Maeda H, Sato A, Kurosu T, Orba Y, Sawa H, Hattori K, Higashino K, Numata Y, Yoshida Y. Discovery of novel cyclic peptide inhibitors of dengue virus NS2B-NS3 protease with antiviral activity. *Bioorg Med Chem Lett* 27(15):3586-3590, 2017
- 54) Dhole P, Nakayama EE, Saito A, Limkittikul K, Phanthanawiboon S, Shioda T, Kurosu T. Sequence diversity of dengue virus type 2 in brain and thymus of infected interferon receptor KO mice: implications for dengue virulence. *Virol J* 13(1):199, 2016
- 55) Yunoki M, Kurosu T, Kubota-Koketsu R, Takahashi K, Okuno Y, Ikuta K. Neutralizing activities of human immunoglobulin derived

from donors in Japan against mosquito-borne flaviviruses, Japanese encephalitis virus, West Nile virus, and dengue virus. *Biol Targets Ther* 10:99-102, 2016

- 56) Kubota M, Takeuchi K, Watanabe S, Ohno S, Matsuoka R, Kohda D, Nakakita SI, Hiramatsu H, Suzuki Y, Nakayama T, Terada T, Shimizu K, Shimizu N, Shiroishi M, Yanagi Y, Hashiguchi T. Trisaccharide containing  $\alpha$ 2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(41):11579-11584, 2016

## 2. 和文発表

- 1) 田島茂, 高崎智彦. デング熱. *日本臨牀* 74(12): 2042-2046, 2016
- 2) 前木孝洋, 田島茂. 日本脳炎ワクチン. 化学療法の領域増刊 (ワクチンのメリットとデメリット) 33: 139-151, 2017
- 3) 田島茂. ジカウイルス感染症. 別冊 *BIO Clinica* 慢性炎症と疾患 感染症・ワクチンと慢性炎症. 6(2): 58-63, 2017
- 4) 谷口怜. 西アフリカ及びフィリピンのエボラウイルス感染症流行への貢献. *臨床とウイルス* 45(1):41-46, 2017
- 5) 中山絵里, 高崎智彦. 先天性ジカウイルス感染症. 成人病と生活習慣病. 46(11):1407-1410, 2016
- 6) 中山絵里, 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. 感染症セミナーシリーズ. 一類感染症の特徴と注意点. 272 : page, 2016
- 7) 中山絵里, 高崎智彦. 蚊が媒介するウイルス感染のわが国への脅威と今後 (デング, チクングニア, ジカ). *感染・炎症・免疫*. 46(3): 59-61, 2016
- 8) 林昌宏. 狂犬病. 成人病と生活習慣病. 46(11):1394-1397, 2016
- 9) 林昌宏. 動物咬傷後の狂犬病ワクチン接種. *ドクターサロン* 61(4):246-250, 2017
- 10) 林昌宏, 倉根一郎, 高崎智彦. チクングニア熱. 改訂3版人獣共通感染症, 木村哲, 喜田宏 編, 医薬ジャーナル社, pp172-177, 2016

- 11) 林昌宏, 高崎智彦, 西條政幸, 倉根一郎. ジカ熱. 第3版感染症予防必携 (別冊), 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義, 宮崎義継 編, 日本公衆衛生協会, 2016
- 12) 林昌宏, 倉根一郎. チクングニア熱, デング熱, デング出血熱. 第3版感染症予防必携, 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義, 宮崎義継 編, 日本公衆衛生協会, pp401-407, 2016
- 13) 林昌宏. ダニ媒介脳炎, 東部ウマ脳炎, 西部ウマ脳炎, ベネズエラウマ脳炎. 第3版感染症予防必携, 岡部信彦, 岩本愛吉, 大西真, 西條政幸, 谷口清州, 野崎智義, 宮崎義継 編, 日本公衆衛生協会, pp238-243, 2016
- 14) 林昌宏. 流行地を拡大しているチクングニアウイルス. *臨床とウイルス* 44(1):29-36, 2016
- 15) 伊藤大輔, 安井敬三, 長谷川康博, 中道一生, 勝野雅央, 高橋昭. 両側中小脳脚に主病変をもち, JC virus granule cell neuronopathyの合併が示唆された進行性多巣性白質脳症の1例. 診断確定上再三の髄液検査の重要性. *臨床神経学* 56(7): 481-485, 2016
- 16) 大貫英一, 朝山真哉, 朝山知子, 中道一生, 西條政幸, 小坂理. 慢性腎不全を基礎に進行性多巣性白質脳症を発症しメフロキン, ミルタザピン併用療法を行い髄液JCウイルス陰性化を認めた1例. *臨床神経学* 56(10):705-708, 2016
- 17) 佐藤寛子, 柴田ちひろ, 秋野和華子, 斎藤博之, 齊藤志保子, 門馬直太, 東海林彰, 高橋守, 藤田博己, 角坂照貴, 高田伸弘, 川端寛樹, 安藤秀二. 秋田県雄物川流域におけるアカツツガムシ生息調査 (2011年~2014年), *衛生動物学会誌 Med Entomol Zool* 67(3):167-175, 2016
- 18) 吉河智城, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 西條政幸, 大石和徳, 森川茂. 国内で確認された株を含むSFTSウイルスの分子系統学的解析. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 37:44-45, 2016
- 19) 福間藍子, 吉河智城, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸. SFTSV定量的リアルタイムRT-PCR法と,

- SFTS患者のウイルス量と予後の関係性について.  
Infectious Agents Surveillance Report (IASR)  
37:45-47, 2016
- 20) 下島昌幸, 中国・韓国における SFTS 流行状況 :  
更新情報. Infectious Agents Surveillance  
Report (IASR) 37:47-48, 2016
- 21) 谷英樹, 福間藍子, 福士秀悦, 谷口怜, 吉河智城,  
下島昌幸, 西條政幸, 岩田奈織子, 佐藤由子, 鈴木  
忠樹, 永田典代, 長谷川秀樹, 河合康洋, 宇田  
晶彦, 森川茂. 抗 SFTS ウイルス薬開発の進捗状  
況. Infectious Agents Surveillance Report  
(IASR) 37:49-50, 2016
- 22) 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 福間藍子, 下島昌  
幸, 西條政幸. SFTS 以外の新規ダニ媒介性ウイ  
ルス感染症について. Infectious Agents  
Surveillance Report (IASR) 37:53-54, 2016
- 23) 西條政幸. 東南アジア帰りの発熱患者を診たとき  
の感染症について. 検査と技術 44(5):430-431,  
2016
- 24) 西條政幸. 日本における日本脳炎の流行状況とワ  
クチン接種の重要性. 小児科臨床  
69(7):1297-1300, 2016
- 25) 西條政幸. ジカウイルス感染症. Medical Practice  
33(9):1484-1486, 2016
- 26) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. 日本臨床  
74(12):2003-2007, 2016
- 27) 西條政幸. 最近の新興ウイルス感染症の話題.  
CBRNE2 007:18-21, 2016
- 28) 西條政幸. 日本国内外で流行する節足動物媒介性  
ウイルス感染症: SFTS, デング熱, ジカウイル  
ス感染症. 岐阜県小児科医会報, 2016 年
- 29) 西條政幸. ジカウイルスのウイルス学的特徴.  
Up-to-date 子どもの感染症 5(1):4-8, 2017
- 2) Tajima S. Molecular diagnosis of imported Zika  
cases in Japan in 2016, and establishment of  
reverse genetics system of Zika virus.  
Workshop on Cooperation Studies for Zika  
Virus between Japan AND Brazil, Tokyo, 12-13  
July 2016
- 3) Omura N, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S,  
Taniguchi S, Shibamura M, Fujii H, Shizuko H,  
Kimura M, Yamada S, Shimojima M,  
Morikawa S, Saijo M. Establishment of the  
recombinant vaccinia virus that express severe  
fever with thrombocytopenia syndrome virus  
genes as a potential SFTS vaccine. XXI  
International Poxvirus, Asfavirus and  
Iridovirus Conference. Strasburg, France, July  
2016
- 4) Shibamura M, Yoshikawa T, Fujii H, Omura N,  
Harada S, Yamada S, Saijo M. Recovery of  
infectious vaccinia virus from a bacterial  
artificial chromosome, which retains the  
full-length viral genomic DNA of a third  
generation smallpox vaccine strain, LC16m8.  
XXI International Poxvirus, Asfavirus and  
Iridovirus Conference. Strasburg, France, July  
2016
- 5) Shimojima M. Severe fever with  
thrombocytopenia syndrome in Japan. 15th  
Awaji International Forum on Infection and  
Immunity 6th -9th Sep 2016
- 6) Lim CK. JE prevention and control in Japan,  
2015-2016. The 7th Informal Consultation on  
WHO Global Specialized and Regional  
Reference Japanese Encephalitis Laboratories  
in Western Pacific Region. Xian, China, 15-16  
November 2016
- 7) Saijo M. Phylogenetic analyses on the 2014  
dengue fever outbreak in Japan: importance in  
determination of whole genome nucleotide  
sequencing. The 13th Taiwan-Japan  
Symposium on Drug-resistant Infections, Acute

## II. 学 会 発 表

### 1. 国際学会

- 1) Tajima S. Molecular diagnosis of imported Zika  
virus disease in Japan. International Training  
Workshop on Laboratory Diagnosis for Zika.  
Taipei, Taiwan, 13-15 April 2016



Respiratory Infections, TB, FETP and collaborative Projects, Taipei (Taiwan), September 2016

- 8) Shiota T, Li T-C, Yoshizaki S, Nishimura Y, Shimizu H, Shimojima M, Saijo M, Wakita T, Ishii K. Characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. HCV2016, Kyoto, October 2016

## 2. 国内学会

- 1) 林昌宏, Wouter van den Braak, 堀谷まどか, 伊藤 (高山) 睦代, Guillermo Posadas Herrera, 塩田愛恵, 山口幸恵, 垣内五月, 西條政幸. パキキュロウイルス発現系を用いた狂犬病ウイルス G 蛋白質の発現. 第 15 回狂犬病研究会, 岐阜, 2016 年 4 月
- 2) 塩田 (飯塚) 愛恵, 林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 福士秀悦, 堀谷まどか, Posadas-Herrera Guillermo, 西條政幸. 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いた中東呼吸器症候群 (MERS) に対するワクチンの開発. 第 15 回狂犬病研究会, 岐阜, 2016 年 4 月
- 3) 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 垣内五月, 山口幸恵, 飯塚愛恵, 堀谷まどか, Posadas-Herrera Guillermo, 西條政幸. 狂犬病ワクチン in vitro 不活化試験法に関する研究. 第 15 回狂犬病研究会, 岐阜, 2016 年 4 月
- 4) 堀谷まどか, 林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, Guillermo Posadas Herrera, 塩田愛恵, 山口幸恵, 西條政幸. パキキュロウイルス発現系を用いた狂犬病ウイルス P 蛋白質の精製法の確立. 第 15 回狂犬病研究会, 岐阜, 2016 年 4 月
- 5) 中山絵里, 田島茂, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 富川拓海, モイメンリン, 林昌宏, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルス株の性状解析. 第 119 回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016 年 4 月
- 6) 西條政幸. ヒト由来ウイルス感染症と動物由来ウイルス感染症の相違および感染症対策のあり方. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会, 仙台,

2016 年 4 月

- 7) 加藤博史, 島田智恵, 藤井芳弘, 小林祐介, 山岸拓也, 砂川富正, 松井珠乃, 西條政幸, 大石和徳. 本邦における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の流行状況～感染症発生動向調査より～. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会, 仙台, 2016 年 4 月
- 8) 安藤匡子, 本田俊郎, 御供田睦代, 藤田博己, 矢野泰弘, 正谷達膳, 田中哲也, 松尾智英, 遠藤泰之, 安藤秀二, 川端寛樹. 屋久島のヒゲナガチマダニから分離されたリケッチア HKT-1 株の遺伝子解析. 日本衛生動物学会, 宇都宮, 2016 年 4 月
- 9) 花岡希, 小川基彦, 白井睦訓, 安藤秀二. リケッチア属検出のための LAMP 法の検討, 第 90 回日本感染症学会, 仙台, 2016 年 4 月
- 10) 山本徳栄, 近真理奈, 大山龍也, 藤田博己, 安藤秀二. 埼玉県野生アライグマにおけるリケッチア類の保有状況調査—第 3 報—. 第 90 回日本感染症学会, 仙台, 2016 年 4 月
- 11) 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 福士秀悦, 黒須剛, 古山裕樹, 宇田晶彦, 森川茂, 米納孝, 古田要介, 下島昌幸, 西條政幸. マウス感染モデルにおけるファビピラビルによる重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症治療効果. 第 26 回抗ウイルス療法学会, 名古屋, 2016 年 5 月
- 12) 西條政幸. 単純ヘルペス脳炎の診断におけるアシクロビル耐性株の検出 (Susceptibility test of HSV in herpes encephalitis to acyclovir). 第 57 回日本神経学会, 神戸, 2016 年 5 月
- 13) 西條政幸. 日本国内外における新興・再興ウイルス感染症の動向と胎内感染. 関東連合産婦人科学会, 東京, 2016 年 6 月
- 14) 西條政幸. 節足動物媒介性ウイルス感染症: ジカウイルス病, デング熱, SFTS. 日本橋医師会講演会, 東京, 2016 年 6 月
- 15) 西條政幸. 日本国内外における新興・再興ウイルス感染症: SFTS, デング熱, および, ジカウイルス感染症. 今治市医師会講演会, 今治, 2016 年 6 月

- 16) 日紫喜隆行, 加藤文博, 田島茂, 三浦智行, 五十嵐樹彦, 高崎智彦. デングウイルス 1 型レポーターレプリコン細胞の樹立. 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 福島, 2016 年 5 月
- 17) 藤間大貴, 加藤文博, 日紫喜隆行, 竹山春子, 西條政幸, 高崎智彦, 田島茂. サイクロフェニルのデングウイルス増殖抑制効果. 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 福島, 2016 年 5 月
- 18) 加藤文博, 高崎智彦, 西條政幸, 田島茂. ジカウイルス感染性分子クローンの構築. 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 福島, 2016 年 5 月
- 19) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 堀谷まどか, Guillermo Posadas-Herrera, 塩田愛恵, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの脳への侵入における matrix metalloproteinase-3 の役割. 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 福島, 2016 年 5 月
- 20) 安藤匡子, 本田俊郎, 御供田睦代, 藤田博己, 矢野泰弘, 正谷達膳, 田仲哲也, 松尾智英, 遠藤泰之, 安藤秀二, 川端寛樹. 鹿児島県屋久島のヒゲナガチマダニから分離されたリケッチア HKT-1 株の遺伝子解析. 第 24 回 SADI, 指宿, 2016 年 5 月
- 21) 佐藤寛子, 門馬直太, 藤田博己, 藤田信子, 高橋守, 高田伸弘, 須藤恒久, 安藤秀二. 秋田県における夏のつつが虫病について. 第 24 回 SADI, 指宿, 2016 年 5 月
- 22) 今内覚, 伊東拓也, 川端寛樹, 高野愛, 安藤秀二, 村田史郎, 大橋和彦. シュルツェマダニ由来 sialostatinL2 様因子の機能解析. 第 24 回 SADI, 指宿, 2016 年 5 月
- 23) 安藤秀二. リケッチア感染症, 第 2 回節足動物媒介感染症研修会, DCC. 東京, 2016 年 6 月 7 日
- 24) 西條政幸. 日本国内外における新興・再興ウイルス感染症の動向と胎内感染. 第 130 回関東連合産婦人科学会, 東京, 2016 年 6 月
- 25) 西條政幸. 節足動物媒介性ウイルス感染症: ジカウイルス病, デング熱, SFTS. 日本橋医師会講演会, 東京 (日本橋医師会館), 2016 年 6 月
- 26) 三條伸夫, 宋戸-原由起子, 喜納里子, 能勢裕里江, 石橋哲 1 中道一生, 西條政幸, 前原健寿, 福田哲也, 江石義信, 水澤英洋, 横田隆徳. 炎症を伴った進行性多巣性白質脳症の病型と病理学的特徴. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 弘前, 2016 年 6 月
- 27) 江尻寛子, 林昌宏, 伊澤晴彦, 鋤田龍星, 山口幸恵, 片山幸枝, 佐々木年則, 林利彦, 小林睦生, 西條政幸, 森川茂, 前田健, 水谷哲也, 沢辺京子. 国内で捕集されたキチマダニ由来の新規フレボウイルスについて. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 藤沢, 2016 年 9 月
- 28) 越智晶絵, 今内覚, 伊東拓也, 川端寛樹, 高野愛, 安藤秀二, 村田史郎, 大橋和彦. シュルツェマダニ (*Ixodes persulcatus*) 由来 sialostatinL2 の機能解析. 第 159 回日本獣医学会, 藤沢, 2016 年 9 月
- 29) 江川和孝, 下島昌幸, 谷口怜, 永田典代, 谷英樹, 黒須剛, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸. BALB/c マウスにおけるヒト由来およびコウモリ由来プロテインオルソレオウイルスの病原性解析. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 藤沢, 2016 年 9 月
- 30) 渡辺俊平, 下島昌幸, Glenn A. Marsh. ニパウイルス, バングラディッシュ株の組換えウイルス作出系の確立. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 藤沢, 2016 年 9 月
- 31) 近真理奈, 山本徳栄, 大屋賢司, 福士秀人, 安藤秀二. 埼玉県の野生ドバトにおけるオウム病病原体の長期モニタリング (2008-2012) -陽性検体の遺伝子解析について-. 第 34 回日本クラミジア研究会, 東京, 2016 年 9 月
- 32) 中山絵里, 高橋健太, 佐藤由子, 谷口怜, 河合康洋, 加藤文博, 柴崎謙一, 西條政幸, 田島茂. IFNR1 欠損マウスにおけるジカウイルスの病原性解析. 第 23 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, 札幌, 2016 年 10 月
- 33) Tohma D, Tajima S, Kato F, Hishiki T, Takeyama H, Sato H, Aida Y, Takasaki T, Saijo M. Mechanism of action of Cyclofenil for the

- inhibitory effect on the dengue virus replication in vitro. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 34) Kato F, Takasaki T, Saijo M, Tajima S. Construction of an infectious molecular clone of Zika virus based on African lineage MR-766 strain. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 35) Hishiki T, Kato F, Tajima S, Miura T, Igarashi T, Takasaki T, Kohara M. Development of dengue virus replicon cells expressing secretory luciferase. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 36) 田島茂. 近年のアルボウイルス感染症の状況. 地方衛生研究所東海北陸ブロック地域レファレンスセンター連絡会議, 名古屋, 2016年10月
- 37) 中山絵里. IFNAR1 欠損マウスにおけるジカウイルスの病原性解析. 第23回トガ・フラビ・ペクチウイルス研究会. 札幌, 2016年10月
- 38) Takayama-Ito M, Lim CK, Morimoto K, Horiya M, Yamaguchi Y, Kakiuchi S, Iizuka-Shiota I, Posadas-Herrera G, Saijo M. Efficacy of Recombinant Replication Incompetent RV Vaccine against Arenaviruses. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 39) Lim CK, Ejiri H, Isawa H, Yamaguchi Y, Fujita R, Takayama-Ito M, Kuwata R, Kobayashi D, Horiya M, Posadas-Herrera G, Iizuka-Shiota I, Kakiuchi S, Katayama Y, Hayashi T, Sasaki T, Kobayashi M, Shigeru M, Maeda K, Mizutani T, Saijo M, Sawabe K. Isolation and Characterization of Kabuto Mountain virus, a new tick-borne phlebovirus from *Haemaphysalis flava* in Japan. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 40) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. JC ポリオーマウイルスの調節領域における転写因子結合配列の in silico 解析. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌市, 2016年10月
- 41) 奴久妻聡一, 中道一生, 亀岡正典, 杉浦重樹, 奴久妻智代子, 田崎隆史, 竹上勉. ヒト神経芽細胞腫でのトポイソメラーゼ I 阻害剤の JC ポリオーマウイルス増殖抑制効果. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌市, 2016年10月
- 42) Yoshikawa T, Fujii H, Shibamura M, Omura N, Harada S, Yamada S, Saijo M. Recovery of infectious vaccinia virus from a bacterial artificial chromosome, which retains the full-length viral genome of a strain, LC16m8. 第64回日本ウイルス学会, 札幌, 2016年10月
- 43) Fujii H, Kakiuchi S, Omura N, Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Harada S, Saijo M. Analysis of acyclovir resistant herpes simplex virus 1 variants, emergence in patients with stem cell transplantation. 第64回日本ウイルス学会, 札幌, 2016年10月
- 44) Miura T, Sakamoto M, Yamada S, Watanabe S, Inoue N. Structural requirements of GP131, one of the pentameric complex components of guinea pig cytomegalovirus, for cell tropisms and antigenicity. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 45) Kurosu T, Okuzaki D, Limkittikul K, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Saijo M. Transcriptome analysis using a fatal mouse model for severe dengue. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 46) Kawachi K, Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Kurosu T, Kamitani W, Saijo M. Determination of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 47) Shinomiya H, Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Saijo M. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in SFTS endemic areas of Ehime prefecture, Japan. 第64回日本ウイルス学会学

- 術集会, 札幌, 2016年10月
- 48) Egawa K, Shimojima M, Taniguchi S, Nagata N, Tani H, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Saijo M. Pathogenicity of human-origin Pteropine orthoreovirus (PRV) and bat-origin PRV in BALB/c mice. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 49) Kawagishi T, Kanai Y, Tani H, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Nelson Bay Orthoreovirus S1 gene segment determines strain-specific differences in viral infectivity and pathogenesis. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 50) Shiota T, Li T, Yoshizaki S, Nishimura Y, Shimizu H, Shimojima M, Saijo M, Wakita T, Ishii K. Molecular characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 51) Fukushi S, Fukuma A, Tani H, Kurosu T, Taniguchi S, Egawa K, Shimojima M, Shirato K, Mastuyama S, Sentsui H, Saijo M. Vesicular stomatitis virus pseudotype-based assay for detecting MERS-CoV neutralizing antibody responses. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 52) Watanabe S, Edenborough K, Tachedjian M, Todd S, Klein R, Shimojima M, Marsh G. Establishment of an efficient reverse genetics system for Nipah virus Bangladesh strain. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 53) Shimojima M, Suda Y, Dowall S, Horimoto T, Saijo M, Hewson R. Development of a novel diagnostic assay using VSV for detection of neutralizing activity to CCHFV. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 54) Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Fukushi S, Kurosu T, Koyama Y, Uda A, Morikawa S, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Shimojima M, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a mouse lethal model. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 55) 山岡悠太郎, 松山州徳, 福士秀悦, 松永智子, 松島勇紀, 黒山浩之, 木村博一, 竹田誠, 千室智之, 梁明秀. MERS コロナウイルスの virus-like particle 作製条件の検討. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 56) Saasa N, Kajihara M, Dautu G, Morikawa S, Saijo M, Takada A, Mweene AS, Yoshimatsu K, Arikawa J. Recombinant expressed nucleoprotein protein of Rift Valley fever virus and Sero-surveillance in traditional cattle herds in Zambia. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 57) Shiota T, Li T-C, Yoshizaki S, Nishimura Y, Shimizu H, Shimojima M, Saijo M, Wakita T, Ishii K. Molecular characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月
- 58) 中道一生, 西條政幸. JC ウイルス感染の実態と検出法. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016年10月
- 59) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤洋文, 奴久妻聡一, 宍戸原由紀子, 雪竹基弘, 浜口毅, 水澤英洋, 山田正仁. PMLの診断と治療. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016年10月
- 60) 伊崎祥子, 田中覚, 田島考士, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 長谷川秀樹, 野村恭一. 特発性 CD4+リンパ球減少症の関連が示唆され, メフロキンが有効であった小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1剖検例. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016年10月
- 61) 石井淳子, 川本未知, 藤原悟, 船津堯之, 今井幸弘, 奴久妻聡一, 高橋健太, 中道一生, 幸原伸夫. 全身性エリテマトーデス加療中に頭部 MRI で散在性点状 T2 高信号病変を呈し進行が見られてい

- ない進行性多巣性白質脳症の一例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016 年 10 月
- 62) 福田晃史郎, 石橋賢士, 松村謙, 金政祐典, 中道一生, 西條政幸, 三浦義治. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫治療後に両側視力障害にて発症し, PET 検査が有用であった進行性多巣性白質脳症の 63 歳男性例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016 年 10 月
- 63) 古川貴大, 松井尚子, 山崎博輝, 和泉唯信, 中道一生, 西條政幸, 梶龍兒. 非 HIV 関連進行性多巣性白質脳症の 3 例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016 年 10 月
- 64) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 岸田修二, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤洋文, 奴久妻聡一, 原由紀子, 雪竹基弘, 浜口毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦発症進行性多巣性白質脳症患者に対する塩酸メフロキン治療の多数例における有効性の解析. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016 年 10 月
- 65) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. 限外濾過デバイスを用いた脳脊髄液中 JC ウイルスの高感度 PCR 検査系の確立及び臨床検査における有用性の評価. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 2016 年 10 月
- 66) 西條政幸. 日本で流行している, または, 流行が危惧される東南アジア等における新興感染症: SFTS, デング熱, ジカウイルス感染症. 平成 28 年度第 2 回岐阜県小児医会・第 45 回西濃小児医会学術講演会, 大垣, 2016 年 10 月
- 67) 西條政幸. 日本国内外における新興・再興ウイルス感染症: SFTS, デング熱, および, ジカウイルス感染症. 日本国内外における新興・再興ウイルス感染症: SFTS, デング熱, および, ジカウイルス感染症. 平成 28 年度道北小児感染症セミナー, 旭川, 2016 年 10 月
- 68) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS). 第 44 回内科学の展望 (内科領域におけるウイルス感染症 ~ウイルス感染症に対する最新の知識と治療~). 広島市文化交流会館, 2016 年 11 月
- 69) Kurosu T, Okuzaki D, Limkittikul K, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Saijo M. Transcriptome analysis using a fatal mouse model for severe dengue. 第 57 回日本熱帯医学会大会, 東京, 2016 年 11 月
- 70) Saijo M. Ebola virus disease outbreak, SFTS epidemics and Japan. 第 57 回日本医学会学術集会, 東京, 2016 年 11 月
- 71) 下島昌幸. ワークショップ BSL4 の現状と展望「BSL4 実験室と感染性ウイルスを用いた研究」. 第 16 回日本バイオセーフティ学会, 大宮, 2016 年 11 月
- 72) 森川茂, 棚林清, 西條政幸. ワークショップ BSL4 の現状と展望「国立感染症研究所の BSL-4 施設が大臣指定を受けるまでの道のりと今後の施設内での業務等について」. 第 16 回日本バイオセーフティ学会, 大宮, 2016 年 11 月
- 73) 西條政幸. 患者から学ぶウイルス感染症: 単純ヘルペスウイルス感染症と重症熱性血小板減少症候群. 埼玉小児血液同好会, 大宮, 2016 年 11 月
- 74) 小川基彦, 西條政幸, 安藤秀二. Multiplex PCR によるつつが虫病リケッチアの型別法の開発 (第一報). 第 23 回リケッチア研究会, 東京, 2016 年 12 月
- 75) 山本徳栄, 近真理奈, 大山通夫, 大山龍也, 藤田博己, 安藤秀二. 埼玉県内の野生アライグマから採取したマダニ類 (第 2 報). 第 23 回リケッチア研究会, 東京, 2016 年 12 月
- 76) 安藤秀二, 成田雅. リケッチア研究会情報 update ~リケッチア症の発生状況とトピックスのレビュー. 第 23 回リケッチア研究会, 東京, 2016 年 12 月
- 77) 川森文彦, 池ヶ谷朝香, 佐原啓二, 安藤秀二, 大橋典男. つつが虫病及び紅斑熱の迅速診断法の検討, 第 23 回リケッチア研究会, 東京, 2016 年 12 月
- 78) 平良雅克, 川端寛樹, 藤田博己, 角坂照貴, 西條政幸, 安藤秀二. 国内のマダニにおけるエーリキア属菌浸潤状況. 第 23 回リケッチア研究会, 東

## ウイルス第一部

- 京，2016年12月
- 79)高娃（コウワ），曹民志，大橋典男，川端寛樹，安藤秀二．内モンゴル自治区におけるリケッチアとボレリア菌種の多様性に関する実態調査．第23回リケッチア研究会，東京，2016年12月
- 80)田島茂．蚊媒介ウイルス感染症について．平成28年度第3回都臨技公衆衛生検査研究班研修会，東京，2016年12月
- 81)下島昌幸．コンゴ民主共和国における黄熱検査の支援の実際．シンポジウム「今後民主共和国における黄熱病アウトブレイクに対する国際緊急援助隊（JDR）感染症対策チームの派遣からの学び」．第31回日本国際保健医療学会学術大会2016，久留米，2016年12月
- 82)安藤秀二．ダニ媒介感染～リケッチア症，平成28年度希少感染症診断技術研修会，東京，2017年2月
- 83)西條政幸．日本における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の流行状況と治療法の研究に関する話題．第32回日本環境感染学会総会・学術集会，神戸，2017年2月
- 84)今内覚，伊東拓也，高野愛，川端寛樹，安藤秀二，村田史郎，大橋和彦．マダニ唾液腺由来因子の病原体伝播における役割．第90回日本細菌学会シンポジウム，仙台，2017年3月