

3. ウイルス第三部

部長 竹田 誠

概要

当部は、村山庁舎に配置され、第一室(麻疹)、第二室(風疹)、第三室(ムンプス)、第四室(インフルエンザ以外の呼吸器ウイルス感染症およびサイトカイン)で構成される。業務は、ワクチン製剤の品質管理及び関連する研究、当該疾患の病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究、レファレンス業務及び国際協力である。

当部は、麻疹、風疹、おたふくかぜ(ムンプス)の各ワクチン、 γ -グロブリン製剤に関する国家検定、検査、研究業務等を担当している。品質管理体制に関しては、ワクチン国家検定の SOP や標準品等の整備を行い、試験法の標準化と精度管理に努めている。また、国家検定における各種品質管理の試験の実施に加えて、ワクチン製剤の国家検定に製造・記録等要約書(SLP)の審査を実施している。国際協調の観点からも、国際的にも通用する品質管理体制を取っている。感染症対策やワクチン政策に対する社会的要求が一層高まる中で、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保と National Control Laboratory としての責務を果たし、そして、国民や社会の要望に応えることを目的に業務に取り組んでいる。

サーベイランス活動では、麻疹・風疹に関しては、全国の地方衛生研究所と協力しながら全国的、ならびに世界保健機関(WHO)と連携して国際的実験室診断ネットワーク体制の構築ならびに推進に関する研究を進めている。その活動を通じて、より正確で実用的な実験室診断技術の開発研究を推進し、日本で流行する麻疹ウイルスの詳細な調査、解析を行っている。感染症疫学センターや厚労省と協力して、2015年3月に認定を受けた麻疹排除状況がその後も継続していることを示すために貢献している。また、麻疹ウイルスに関する研究においては、ポリオウイルスに感受性を有さず麻疹ウイルスを効率よく分離できる細胞の確立、また先端技術の応用として、麻疹ウイルスの再生医療用ベクター等への応用を目的として光制御が可能な麻疹ウイルスベクターの開発、麻疹ウイルスワクチン株

を利用した新たなワクチン開発に関する研究等を行っている。麻疹ウイルスの近縁ウイルスである各種モルビリウイルスの進化や宿主域についての研究を実施している。風疹に関しては、風疹の病原診断および解析に関する開発研究、流行ウイルス株の変遷に関する研究、風疹抗体価の読み換えに関する研究、弱毒生ワクチンの性質決定の分子基盤を明らかにするための研究を行っている。さらに風疹ウイルス受容体や、麻疹ウイルスの増殖を助ける宿主因子の探索などを通じて、麻疹ウイルス増殖の詳細な細胞内分子機構の解析研究を実施している。ムンプス(おたふく風邪)に関しては、ムンプスウイルスの遺伝子操作手法の開発や改良に関する研究、神経病原性の分子メカニズムに関する研究、ムンプスウイルスの増殖に関与する宿主因子に関する研究、新規ワクチン開発に関する研究を実施している。また、重要なテーマとして、ムンプスワクチンの効果や安全性を評価するための動物モデルの開発研究や、国内、海外の流行株の解析などを通じた流行実態の解明のための研究を実施している。インターフェロン・サイトカインに関しては、宿主側の新たな制御機構を研究するとともに、ウイルス側による阻害機構を明らかにするための研究を行い、感染症を包括的に理解し、また、新しい生命現象の解明を通じて広く人類に貢献することを目指している。また、免疫機構の解析を通じて、より効果的な新たなワクチンを開発を目指している。呼吸器ウイルスの診断法の開発、ならびにその標準化や普及のための活動を実施し、実際の実験室診断に役立てている。特に 2020 年に入ってから新型コロナウイルスの診断、抗ウイルス剤の開発、増殖機構に関する研究も行っている。また、RS ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルスについても増殖機構や病態解明に関する研究も行い、その知見をもとにした抗ウイルス剤開発を目指している。特に、呼吸器感染症ウイルスの活性化に関与する宿主プロテアーゼの解明を通じた、新たな抗ウイルス剤の開発のための研究を実施している。

国際協力では、WHO 世界麻疹風疹実験室ネットワーク (Global Measles and Rubella Laboratory Network) の Global Specialized Laboratory (GSL)として、麻疹ならびに風疹の診断や流行調査に資するための研究を遂行し、また、ムンプスウイルスなどに関しても周辺諸国の診断技術の向上のための研究協力を実施している。

業績

調査・研究

I. 麻疹ウイルスに関する研究

1. 麻疹検査診断ネットワークの構築に関する研究

WHO 等が中心となり進めている麻疹排除計画では、検査診断に基づいた麻疹サーベイランス体制の確立を求めている。これに従い、日本では、「麻疹に関する特定感染症予防指針」を改訂し、原則、すべての麻疹疑い例に対して、ウイルス遺伝子検査と麻疹 IgM 検査の両方を実施することとしている。ウイルス遺伝子検査は、2007 年以降、感染研、レファレンスセンター、地方衛生研究所(地衛研)が共同で整備を進めてきた麻疹検査診断ネットワークの中において、主に全国の地衛研により実施され、IgM 検査は保険を利用して民間検査センター(検査センター)により実施されている。本研究は WHO の評価に資する検査診断ネットワークを構築することを目的としている。2015 年 3 月に日本は、WHO 西太平洋地域地域麻疹排除認証委員会により麻疹排除状態であると認定された。2018 年においては 282 例の麻疹症例が報告され、うち 185 症例から麻疹ウイルスの遺伝子型決定部位の遺伝子が検出され、塩基配列、遺伝子型が決定された。ウイルスの塩基配列、発症時期、発生場所、渡航履歴等の解析から、2018 年においても、伝播を 1 年間以上、続けた麻疹ウイルスは存在せず、流行株の再興は認められず、麻疹の排除状態は維持されていると考えられた。なお、2018 年においては 6255 症例が、2019 年においては 6924 症例が地衛研において検査されている。一方、検査センターの協力を得て、IgM ELISA 検査結果、実態を随時、把握した。さらに検査センターに対して、麻疹 IgM 抗体、風疹 IgM 抗体に対する外部精度管理を実施し、検査施設としての適合性を示した。今後も地方衛生研究所や検査センターと協力し、より精度の高い麻疹検査診断体制を維持、改善していく。[關文緒、染谷健二、中津祐一郎、

田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、竹田誠、大槻紀之、麻疹・風疹レファレンスセンター、地方衛生研究所]

2. 麻疹ウイルスワクチン株 AIK-C をベースとした組換えワクチンの開発に関する研究

麻疹ワクチンをベースとした組換えワクチン開発のための基礎研究として、免疫学的研究に汎用されている卵白アルブミン (OVA) 遺伝子をコードする AIK-C 株 (AIK-C OVA) を 6 種類作製した。ウイルス産生量及び OVA 発現量を Vero/SLAM 細胞を用いて比較したところ、6 種類中 5 種類のウイルスは、OVA 挿入サイトに影響されることなく高力価のウイルス増殖を示した。OVA は、6 種類のウイルス感染細胞全で発現し、ウェスタンブロットにて OVA 特異的な分子量 43kD のタンパク発現が確認できた。OVA の発現量は、挿入サイトにより異なるが、リーダー領域下流、N-P 遺伝子間、M-F 遺伝子間、H-L 遺伝子間に挿入すると高発現することが ELISA、及び Realtime PCR で明らかにできた。免疫誘導能については、SLAM 発現マウスモデルを用いて解析を進めている。[染谷健二、竹田誠]

3. ポリオウイルスレセプター (PVR) をノックアウト(KO)した PVR KO Vero/huSLAM 細胞の開発

世界規模でのポリオ根絶に向けて、世界保健機関 (WHO) は各研究施設におけるポリオウイルスの取扱いに関する厳格な管理を求めている (Global Action Plan III: GAP III)。ワクチン株を含めたポリオウイルスは、臨床検体や環境検体に含まれている可能性があり、今後は培養細胞を用いた検体からのウイルス分離についても何らかの制約を求められる可能性が示唆される。現在、麻疹ウイルスの分離には、麻疹ウイルスレセプターを発現する Vero/huSLAM 細胞が広く用いられている。しかし、本細胞はポリオウイルスに対しても高感受性を有することから、ポリオウイルス非感受性 Vero/huSLAM 細胞を開発することは GAP III 対応のために重要であると考えられる。ポリオウイルスは、ポリオウイルスレセプター (PVR1/2) を介して細胞に感染することから、PVR をノックアウト(KO)した PVR KO Vero/huSLAM 細胞の構築を細胞化学部と共同で進めている。その前段階として作製した PVR1 KO, PVR1/2 KO Vero 細胞は、ポリオウイルス感受性を消失していることを明らかに

できた。今後は、SLAM 遺伝子をそれら細胞に導入した PVR KO Vero/huSLAM 細胞の構築を進めて行く。[染谷健二、竹田誠：中村優子、花田賢太郎(細胞化学部)]

4. 光制御性ウイルスベクターの開発

再生医療、癌治療、そして遺伝子治療などの分野においてウイルスベクターは、不可欠な役割を果たしている。ウイルスベクターの性能の一つとして期待されつつも困難とされてきた技術の一つが、ウイルスベクターの遺伝子発現や増殖を意のままに操ることである。この技術があれば、不要になったウイルスベクターを簡単に取り除くことができる。また必要な場所、必要な時にだけ増殖させることができ、利便性や安全性が飛躍的に向上する。マグネットという光スイッチタンパク質をウイルスのポリメラーゼに組み込み、青色光で照射された時にだけポリメラーゼが働き、増殖するウイルスを作成した。これにより、遺伝子発現や増殖を思いのままにスイッチオン・スイッチオフできる世界初のウイルスベクターの開発に成功した。また動物を用いた実験で、本ベクターを接種して青色光の照射を受けた癌が、著しく縮小することを確認した。[田原舞乃：滝島佑人、宮本将平(九州大学生体防御医学研究所ゲノム病態学)、竹田誠：谷憲三朗(九州大学生体防御医学研究所ゲノム病態学)]

5. モルビリウイルスと哺乳動物共進化に関する研究

地球上に現存することが分かっている 8 種のモルビリウイルス(MoV)の宿主特異性は、受容体 SLAM の利用能に大きな影響を受けている。SLAM 遺伝子の変異により特定の MoV 感染から免れるように進化した個体は、次第に集団の中で優勢になったと予想され、すでに SLAM 進化と MoV 進化との関連(共進化)が示唆されている(Ohishi *et al.* 2010 *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*)。本研究では、MoV と SLAM に関して、タンパク質の機能的側面や計算確率的側面、地球環境生態学的側面を補完し、ウイルスと哺乳動物共進化の明確な一例を示すことで、ネオウイルス学の創出に貢献することを目的に研究を進めている。これまでの MoV と種々の動物 SLAM の解析から、SLAM アミノ末端にも MoV H タンパク質の結合部位があることが推測された。分子モデルを用いた分子動力学シミュレーションにより、SLAM アミノ末端構造を予測

しアミノ末端に結合するウイルス H タンパク質上の部位を推定、組換えウイルスにより感染効率への影響を解析した。これにより SLAM アミノ末端にも結合部位が存在することが明らかとなった。

[關文緒、竹田誠：松尾直也(立教大学大学院 理学研究科 化学専攻理論創薬・分子設計)、中野祥吾、伊藤創平(静岡県立大学・食品栄養科学部食品生命科学科食品蛋白質工学研究室)、常盤広明(立教大学大学院 理学研究科 化学専攻理論創薬・分子設計)、大石和恵(東京工芸大学)、丸山正(北里大学)]

II. 風疹ウイルスに関する研究

1. 風疹ウイルス流行株の分子疫学的検討

国内で検出される風疹ウイルスの系統解析を継続して実施している。2015～2017 年には新たに1年以上継続して流行を引き起こしたウイルスは認められなかった。しかし、2018 年には 7 月ごろより検出された風疹ウイルス株(遺伝子型 1E)が全国で検出され、2019 年以降徐々に検出数が減少しているものの、2020 年 3 月時点でも継続して検出され続けている。本ウイルス株は東南アジア、中国で検出された遺伝子型 1E のウイルスと近縁であり、これまで日本で検出されてこなかったことを考えると、新たに日本に持ち込まれたものと考えられる。この系統のウイルスは国内において1年以上継続して検出され続けたことから、endemic transmission の状態になったと考えられる。今後、風疹排除に向けて、この系統のウイルスの動向に注意を払う必要がある。また、2019 年には限定した地域で遺伝子型 2B ウイルスの流行も認められた。[森嘉生、坂田真史、大槻紀之、中津祐一郎、竹田誠、全国地方衛生研究所]

2. 地方衛生研究所における風疹検査の調査研究

風疹の排除認定を受けるためには、国内のサーベイランス体制が国際的な基準を満たしていることが前提となる。国内の感染症サーベイランス情報登録システムである NESID では検査陽性の情報しか登録されず、検査実施数ならびに検査陰性数の情報は得ることができない。そのため、麻疹風疹リファレンスセンターのネットワークを介して 2019 年の全国地方衛生研究所における検査実績を調査した。その結果、2019 年に全国で 6,839 件の検査が実施され、1,289 件が陽性であったこ

とが示された。その他、5 日以内に施設に搬入された症例数や検体搬入後、検査が4 日以内に実施された症例数も調査された。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、全国地方衛生研究所]

3. ラオス、ベトナムにおける麻疹および風疹に対する集団免疫の調査

東南アジア各国において麻疹および風疹に対する予防接種が導入されているにも関わらず、麻疹および風疹の流行がしばしば発生している。2014 年の調査においてラオスではワクチン接種が高い接種率で実施された集団において、麻疹に対する抗体保有率が期待されるレベルに達していないことが明らかとなり、ワクチンの取り扱い等に問題があることが示唆され、ラオス国にその旨が伝達された。その後、ラオスにおける麻疹風疹抗体保有率にどのような変化があったかを調査するため、2019 年に同国民から採取された血液を用いて、麻疹および風疹に対する抗体測定を行った。その結果、2014 年に麻疹抗体保有率の低かった1-2 歳、5-14 歳群において、大幅に抗体保有率が上昇していることが明らかとなった。周辺国のベトナムについても同様の調査を実施している。[森嘉生、大槻紀之、町田聡子、永井美智、山田祐加里、村野けい子、竹田誠：蜂矢正彦、宮野真輔、駒田謙一(国立国際医療研究センター)]

4. プラス鎖 RNA ウイルス感染における Heat shock protein 90 の役割

これまでにシャペロンタンパク質である Heat shock protein 90 (Hsp90) が比較的近縁関係にあるトガウイルス科やマトナウイルス科のウイルスゲノム複製に関与することを明らかにした。風疹ウイルスのみで構成されるマトナウイルス科では、Hsp90 が非構造タンパク質 p150 と相互作用して、p150 の安定的な発現に寄与することが示唆された。一方、トガウイルス科における作用機序は不明である。本年度はトガウイルス科における Hsp90 の役割を明らかにするために、Hsp90 と相互作用するウイルスタンパク質の同定並びにその重要性を検討した。トガウイルス科のシンドビスウイルスとチクングニアウイルスについて、それぞれ 4 つの非構造タンパク質(nsP1,2,3,4)と Hsp90 を培養細胞へ共発現させて、免疫沈降法により相互作用を検討し

た。その結果、2 種のウイルスで共に nsP4 と Hsp90 が共沈することを確認した。nsP4 を細胞へ一過性に発現させ、Hsp90 の特異的阻害剤である 17-AAG で処理して、パルスチェイス法により安定性を検討した。その結果、17-AAG 処理により nsP4 の安定性が低下した。以上の結果から、Hsp90 はトガウイルス科ウイルスの nsP4 と相互作用して、nsP4 の安定性に寄与することで、ゲノム複製へ関与する可能性が示唆された。[坂田真史、加藤大志、大槻紀之：林昌宏(ウイルス第一部)、竹田誠、森嘉生]

5. 新規風疹ウイルスリバーシジェネティクス法の構築

風疹ウイルスのリバーシジェネティクス(組換え感染性ウイルスの作製)は、in vitro RNA transcription により T7/SP6 プロモーター依存的にゲノム RNA 合成し、その RNA を哺乳類細胞へ導入することで行われてきた。この方法では、合成した RNA を精製し、大量に細胞へ導入する必要があるため、ウイルスの作製に多くの手順と費用が必要である。従来法より簡便かつ迅速に組換えウイルスを作製することを目的として、哺乳類細胞発現プラスミド(pcDNA3.1+)を用いたリバーシジェネティクス法の構築を試みた。レポーターの発現を指標として検討を容易にするため、ウイルス粒子を構成する構造タンパク質遺伝子領域をルシフェラーゼ遺伝子に組換えたサブゲノムレプリコン cDNA を pcDNA3.1+へクローニングし、サブゲノムレプリコンプラスミド(pcHHR-HS-Rep)を作製した。また、ウイルス RNA ポリメラーゼを不活性にした非複製型サブゲノムレプリコンプラスミド(pcHHR-HS(GND)-Rep)を作製した。それぞれ BHK 細胞へ導入したところ、pcHHR-HS(GND)-Rep と比較して、pcHHR-HS-Rep を導入した細胞では、ルシフェラーゼ活性が有意に上昇した。また、導入した細胞をゲノム複製の中間体である dsRNA の抗体で染色したところ、pcHHR-HS-Rep を導入した細胞のみで特異的な染色像が得られた。以上の結果から、pcDNA3.1+を用いて、組換え感染性ウイルスの作製が可能であることが示唆された。[坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、森嘉生]

6. 風疹ウイルスが増殖しやすい培養細胞株の作製

風疹ウイルスの分離および増幅には、これまで Vero 細胞や RK13 細胞、BHK 細胞が用いられている。しかしながら、これ

らの細胞株を用いても分離効率が十分ではないこと、および自然宿主であるヒト由来の細胞株ではないことから、風疹ウイルスがより高効率に増殖できるヒト由来培養細胞株の開発を検討した。これまでに風疹ウイルスはインターフェロン応答に感受性であることが報告されていることから、CRISPR-Cas9 法によりインターフェロン応答に必須の遺伝子群を欠損させたヒト肺がん由来 A549 細胞を作製した。これらの細胞では親細胞と比較して風疹ウイルスの増殖が 10~100 倍程度上昇した。また、一般的に風疹ウイルス分離に用いられている Vero 細胞と比較しても増殖効率が良く、最も効率良く風疹ウイルスを増幅できる BHK 細胞と同程度であった。今後は風疹ウイルスと宿主自然免疫応答の関わり合いをより詳細に解析していく予定である。[中津祐一郎、坂田真史、竹田誠、森嘉生]

7. 風疹ウイルスの細胞侵入に必須な宿主因子の探索

風疹ウイルスの細胞侵入過程を解明するため、細胞侵入に必要なとされる宿主因子の探索を試みた。風疹ウイルスに感受性のあるヒト培養細胞について CRISPR/CAS9 系を用いて網羅的に遺伝子ノックアウトし、風疹ウイルスの感受性が失われた細胞を取得した。非感受性細胞群についてどの遺伝子がノックアウトされているかを確認したところ、ある遺伝子(未公開)のノックアウトが最も多かった。この遺伝子をノックアウトした細胞では、風疹ウイルスレプリコンは正常に複製するものの、侵入が完全に抑制されることから、この宿主因子は風疹ウイルスの細胞侵入に必須であることが示唆された。今後、この因子が風疹ウイルスの侵入過程にどのように関与しているかを探る予定である。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠:岡本徹、松浦善治(大阪大学微生物病研究所)]

III. ムンプスウイルスに関する研究

1. 国産ムンプスワクチンの副反応発生機構の解明とワクチンの改良

国産ムンプスワクチン鳥居株による無菌性髄膜炎発症患者に由来するウイルスのゲノム解析の結果、ワクチンに数%~10%含まれる特定のヴァリアントウイルス(AMV)が無菌性髄膜炎の原因となっている可能性が示唆された。また、新生ラットの実験から、ワクチンから AMV を除くことにより、ワクチンの安全性を改善できる可能性が示唆された。そこで、国産ムン

プスワクチン株鳥居株(Tori)に含まれる髄膜炎起因バリエント(Tamv)の病原性を検証し、加えて Tori から Tamv を除いたワクチン(Tsub)、および Tori から単離したメジャークローン(Tmj)の改良型ワクチンとしての安全性を評価するため、これら3株に加え、対照群として Tori 株および Jeryl-Lynn 株(JL 株)をマウスマウスに脊髄内接種した。接種後2週で解剖し、各組織のウイルス学的検索と病理学的検索を行った。その結果、 JL 株では組織のウイルス量、および病理学的変化(病変スコア)共に最も低値を示し、最も安全性が高いことが示唆された。一方、髄膜炎起因バリエント(Tamv)ではウイルス量、病理学的変化のスコア共に最も高く、今回のウイルス株の中では最も病原性が高かった。改良型ワクチン候補の Tsub は、予想に反して Tori と同等の病原性を示した一方、 Tmj は Tori よりも病原性が低い傾向を示した。ウイルス学的検索の結果と病理学的変化の程度は全ての群で良く一致した。この実験の結果、 Tmj が改良型ワクチン株として安全性の面で有望であることが示唆された。[木所稔、加藤文博、加藤大志、村野けい子:永田典代(感染病理部)、須崎百合子(動物管理室)、岩田奈織子(感染病理部)、竹田誠:網康至(動物管理室)]

2. 全国的なサーベイランス網の構築と国内流行株の解析

ムンプスワクチンの定期接種化が強く求められている現在、国内におけるムンプスサーベイランス網の整備と国内で流行するムンプスウイルスの分子疫学データの集積は喫緊の課題である。我々はその雛形となるネットワークを構築すべく、全国の地方衛生研究所に協力を求め、各地衛研で検出されているムンプスウイルスの情報の集約と解析を継続している。2018年に引き続き 2019 年度のムンプス国内流行は下火になっており、報告された検体数は4施設(神奈川県、愛知県、広島市、北九州市)からの 12 検体のみであった。検出された遺伝子型は全て G であり、その内訳は、Gw が 11 検体、Ge が 1 検体であった。Gw 系統のウイルスは、それぞれの地域において 2018 年に流行した株と同一の配列を有し、地域ごとに特徴的な clade を形成した。Ge 系統のウイルスは愛知県から報告された 1 例のみであった。[木所稔、村野けい子、竹田 誠、各地方衛生研究所の研究協力者*、*神奈川県衛生研究所、愛知県衛生研究所、広島市衛生研究所、北九州市環境局環境科学研究所]

3. 臨床材料を次世代シーケンシング(NGS) で直接解析するための MuV 全ゲノム領域をターゲットとする RT-PCR の条件検討

MuV の分子疫学解析において高い精度を担保するためには、現行の SH 遺伝子配列による解析法には限界がある。一方、NGS による全ゲノム解析法は精度の点では理想的な手法であるが、検体としてウイルス分離培養液のような高いコピー数が必要であり、臨床材料からの直接的な解析は難しい。そこで、昨年度は MuV ゲノム全領域を 4 分割でカバーする 4 組のプライマーセットを用いた RT-PCR によって MuV ゲノム全領域を増幅し、レプリコンシーケンスによる NGS 解析を試みた。しかし、RT-PCR の増幅領域が長い(5kb 程度)ために、検出感度の向上は認められなかった。そこで、MuV ゲノム全領域を約 500bp 間隔でカバーするプライマーセットをデザインし直し、PCR 反応を試みた。被験検体としては、MuV ゲノムコピー数の異なる患者検体 3 検体を用いた。内、1 検体は臨床材料を FTA カード上にスポットしたものをを用いた。PCR 産物は次世代シーケンサ MiSeq を用いたレプリコンシーケンシングによって解析した。その結果、全ての検体において MuV ゲノムのほぼ全領域が増幅され、NGS によって全ゲノム配列を解析できた。今回の PCR 条件を用いることによって、臨床材料から直接 NGS 解析が可能となり、NGS 解析の適応範囲を広げることにより、より精度の高いサーベランスが可能となる。[木所稔、村野けい子]

4. 上衣細胞特異的 microRNA を利用した新規ムンプスワクチンの開発

新規おたふくかぜ(ムンプス)ワクチンの候補として、上衣細胞において高発現する microRNA の相補配列をゲノムに有する組換えムンプスウイルス(rMuV/miR)を遺伝子操作系によって作出し、副反応として重要な無菌性髄膜炎を軽減する新規ワクチンの開発を進めている。まず神経病原株 Odate 株をベースに、上衣細胞において高発現する miR449、miR204 および miR224 の 3 種類の miRNA それぞれの相補配列を組み込んだウイルス(rOdate/miR449、/miR204、/miR224)を作製した。新生ラットへの脳内接種によって神経病原性を検討した結果、rOdate/miR449 および rOdate/miR204 のラット脳内の増

殖および病原性は親株に比べて低下した。しかしながら、rOdate/miR449 および/miR204 について、霊長類であるマーモセットを用いて脊髄内接種による神経病原解析を行ったところ、rOdate/miR449 および/miR204 のどちらについても親株と同様の髄膜炎症状および脳内でのウイルス増殖が認められ、マーモセットにおける弱毒化は確認できなかった。そこで神経病原性の比較的弱い株である MicC02 株に miR449 および miR204 の相補配列を組み込んだ(rMicC02/miRs)を作製し、新生ラットを用いて同様の実験を行ったところ、親株と同等以下の神経病原性を示した。今後はこの組換えウイルスのマーモセットに対する病原性の評価を実施する予定である。[加藤大志:網康至(動物管理室)、永田典代(感染病理部)、須崎百合子(動物管理室)、加藤文博:岩田奈織子(感染病理部)、竹田誠、木所稔]

5. ムンプスウイルス V タンパク質のウイルス増殖における役割

ムンプスウイルスのアクセサリタンパク質である V タンパク質は、自然免疫の抑制やウイルス RNA 合成の調節などの機能を有することが知られている。そこで、V タンパク質欠損組換えムンプスウイルス(rOdate/V-)を作製し、ウイルス増殖における V タンパク質の役割を解析した。Vero 細胞における増殖を V タンパク質発現対照ウイルス(rOdate/V+)と比較した結果、rOdate/V- の増殖は rOdate/V+ に比べて有意に低下した。rOdate/V- の増殖低下は自然免疫関連タンパク質である MAVS または IFNAR1 をノックアウトした細胞においても認められたため、培養細胞の増殖には V タンパク質の自然免疫抑制機能は寄与していないと考えられた。rOdate/V+ と比較して、rOdate/V- のウイルス RNA およびタンパク質合成には大きな差は認められなかったが、培養上清中に放出されるウイルス粒子は有意に低下することが示された。以上の結果より、ムンプスウイルスの V タンパク質はウイルス粒子の形成に重要な役割を担っていると考えられた。現在、より詳細な分子機構の解明を進めている。[加藤大志、中津祐一郎、加藤文博:山地俊之(細胞科学部)、木所稔、竹田誠]

6. おたふくかぜウイルス感染非ヒト霊長類における自然免疫系解析法の確立

おたふくかぜウイルス感染マーモセットおよびカンクイザル

において、自然免疫系の解析系を確立した。マーマセットおよびカニクイザルから採材した血液から末梢血単核細胞 (PBMC) を分離し、その一部を ELISPOT 法およびフローサイトメトリー法を用いて、リンパ球サブセット解析を行った。ELISPOT 法は、IFN β を標的とした抗体を固相させた膜上で、ウイルス刺激を加えた PBMC を培養し、2 日後に洗浄・検出を行う系である。フローサイトメトリーを用いた方法では、マーマセットおよびカニクイザルの CD3, CD4, CD8, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD19, CD20, CD21, CD27, CD45RA, CD56, HLA-DR に反応する各抗体を用いた。これらによりリンパ球を B 細胞、T 細胞、単球、NK 細胞のサブセットに分け、さらに B 細胞を Naïve B 細胞、Memory B 細胞、Mature B 細胞に、T 細胞を Helper T 細胞、Killer T 細胞、Effector T 細胞、Naïve T 細胞、Memory T 細胞に、単球を Non classical 単球、Intermediate 単球、Classical 単球、マクロファージ、樹状細胞に分け解析することを可能にした。次に、鳥居株-星野株、星野株-星野株、Jeryl-Lynn 株-Jeryl-Lynn 株、Jeryl-Lynn 株-星野株、Jeryl-Lynn 株-鳥居株の組み合わせで、おたふくかぜワクチン株を 8 週おきに 2 回免疫したマーマセットについて、フローサイトメトリーの系を用い細胞性免疫を解析した。その結果、血中ウイルス量について防御が見られた群は見られなかった群に比べ、T 細胞系のサブセットの割合が上昇している傾向が見られた。[加藤文博、村野けい子：網康至、須崎百合子 (動物管理室)、加藤大志、竹田誠、木所稔]

7. 抗おたふくかぜウイルス活性を有する化合物の探索と性状解析

おたふくかぜウイルスに対し、抗ウイルス活性を有する化合物探索のために、GFP 発現組換えおたふくかぜウイルスを用いた高効率スクリーニング系を構築した。組換えウイルスを IFNAR1 遺伝子欠損 A549 細胞に感染させ、3 日間化合物とともに共培養した。培養後、蛍光顕微鏡で GFP を撮像し、画像を解析ソフトウェアを用いて輝度を定量した。その結果、スクリーニング系の評価において重要な指標である Z factor をはじめ、そのほかの指標においてもスクリーニング系として適切であることを確認した。この系を用いて、化合物をスクリーニングしたところ、レチノイド受容体アゴニストである CD437 をはじめとするいくつかの化合物が、おたふくかぜウイルスに対し抗

ウイルス活性を有することが明らかとなった。[加藤文博、村野けい子、久保田耐、加藤大志、竹田誠、木所稔]

IV. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

1. 新型コロナウイルスのウイルス分離に関する研究

肺胞の細胞膜に発現するプロテアーゼ TMPRSS2 は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の増殖を促進させることが知られている。我々が所持しているこのプロテアーゼの発現細胞 (VeroE6/TMPRSS2 細胞) は、SARS-CoV-2 のウイルス分離に有用であると考えられる。我々は実際、この細胞を用いて新型コロナウイルス陽性者の検体から 43 株のウイルス分離に成功している。さらにこの細胞を広く研究機関で利用できるように JCRB 細胞バンクに登録し、購入できるようにした。[松山州徳、直亨則、白戸憲也、川瀬みゆき、竹田誠]

2. 新型コロナウイルスの抗ウイルス薬に関する研究

新型コロナウイルス感染症と戦うためには、効果的な抗ウイルス薬が必要である。我々は、新型コロナウイルスの増殖を抑える薬のスクリーニングを行い、吸入コルチコステロイド「シクレソニド」が、培養細胞において SARS-CoV-2 の RNA 複製を抑えることを発見した。シクレソニドは乳幼児にも投与できる極めて安全な薬剤であり、また、吸入後に肺組織に残存し、血流に流入しにくいことが知られており、全身性コルチコステロイド (コルチゾン、プレドニゾン) と比較して免疫抑制効果が小さいと考えられている。これらのことは、シクレソニドは肺の炎症とウイルスの複製を同時に抑える可能性を示唆しており、新型コロナウイルス感染症の治療薬として利用されることが期待できる。[松山州徳、川瀬みゆき、直亨則、白戸憲也：福士秀悦 (ウイルス第一部)]

3. コロナウイルスのスパイク蛋白の構造変化に関する研究

エンベロープウイルスはその表面に存在する膜融合蛋白を用いて、ウイルス膜と細胞膜を融合させ、ウイルス遺伝子を細胞内へ送り込む。しかしどうやって膜融合蛋白が膜を融合させているのか、その動作機構は未解明である。コロナウイルスは膜融合蛋白「スパイク」の活性化に宿主細胞のプロテアーゼを必要とする点において特殊であり、その特徴を利用した解析により新たな研究の展開が期待できる。我々は、ウエスタンブ

ロット法により Spike のプロテアーゼ分解産物を解析し、構造変化の中間体構造を推定し、非対称構造変化モデルを構築した。本研究は、既存の構造生物学技術では解析不可能な、不安定なタンパク質の動作を検出する、新たな試みである。

[川瀬みゆき、白戸憲也、松山州徳]

4. SARS-CoV-2 検出法の開発

2019 年 12 月末から中国武漢で原因不明の急性肺炎が発生した。原因は新型コロナウイルスであることが判明し、重症呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)と名付けられた。1 月 11 日に全長遺伝子配列(MN908947)が発表され、これをもとに検査法の開発を行った。Nested RT-PCR法を用いた2つのセット(ORF1a および S)を構築したほか、Corman らによって開発された WHO 法のうち、Sarbeco-N セットを N1 セットとし、新たに N2 セットを構築して2つのリアルタイム RT-PCR 法による検出法をセットアップした。検査マニュアルを整備し、これらの検査法は精度管理用の陽性コントロールと併せて全国地衛研、政令指定都市保健所に配布された。また検疫所にはリアルタイム RT-PCR 法のみが配布された。1 月中はおおむね行政検査として感染研で検査を行っていたが、2 月の中旬には全国各地の地衛研、保健所、検疫所等で検査が開始された。また、本法は 3 月までに希望する全国の検査会社や病院、大学等にも配布された。本法により、全国的な検査体制整備の基盤が構築されたと思われる。現在は各社より検査キットが販売されて、体外診断用医薬品として承認されたものもあり、検査法の選択の幅は広がっている。[白戸憲也、直亨則:片野晴隆(感染病理部)、高山郁代、齊藤慎二(インフルエンザウイルス研究センター)、加藤文博、加藤博、坂田真史、中津祐一郎、森嘉生:影山努(インフルエンザウイルス研究センター)、松山州徳・竹田誠]

5. SARS-CoV-2 検出法の比較

SARS-CoV-2 の遺伝子配列が発表され、Corman らがコウモリコロナウイルス検出用に加発していた Sarbeco セットが SARS-CoV-2 検出にも有効であることが示され、彼らのセットが WHO 法として発表され、ロシュ社からキットが販売された。感染研法のリアルタイム RT-PCR 法として、WHO の Sarbeco-N セットと感染研で開発した N2 セットの 2 つが用いられてい

る。一方大手検査会社に緊急に検査依頼をするに際し、感染研法とロシュが販売している WHO 法との比較が必要になった。WHO 法は当初のスキームでは感度の一番高い Sarbeco-E セットを用いてスクリーニングを行ったのち、唯一 SARS-CoV-2 特異的セットとして追加され RdRp セットで確認し、陰性であればコンタミネーション可能性があるため、Sarbeco-E セットもしくは Sarbeco-N セットで再検査することで確認するとなっていた。しかしこの RdRp セットは感度が E セットより 1000 倍低いことが判明し、WHO の推奨スキームではほとんどがコンタミネーション扱いになり、結果として1つの検体について2-3回の検査を繰り返す必要があった。これでは大量検体処理に向かないため、ロシュのキット(WHO 法)を用いる場合は Sarbeco-E セットおよび Sarbeco-N セットを同時に使い、どちらかの陽性で陽性とするほうが合理的であると判断した。[岡本貴世子(感染症危機管理研究センター)、白戸憲也、直亨則:齊藤慎二、影山努、長谷川秀樹(インフルエンザウイルス研究センター)、鈴木忠樹(感染病理部)、松山州徳、竹田誠]

6. PCR1100 を用いた超高速リアルタイム RT-PCR 法による MERS-CoV 検出法の開発

MERS-CoV の検出は遺伝子検出法によって行われており、特にリアルタイム RT-PCR 法が主に利用されている。そして WHO スタンダード法として Corman らによって開発された upE および ORF1a の 2 つの TaqMan プローブセットが世界的に利用されている(Corman 法)。リアルタイム RT-PCR 法、特に TaqMan アッセイは世界的に広く普及しており、幅広い施設で運用可能なことが利点であるが、実施には大型のリアルタイム PCR 機器が必要であり、通常の反応プログラムを用いると増幅に 2 時間前後必要なことが欠点であった。2015 年に韓国で大規模な MERS 院内感染の発生があり、その教訓としてスーパースプレッダーとなりうる陽性患者の早期発見、早期隔離が極めて重要であることが示唆された。近年発売されたリアルタイム RT-PCR 機器である PCR1100 は専用のチップが必要であるが、2 つの固定された温度ブロックの間を空気圧によって PCR 反応液を往復させることで、温度上下に必要な時間をカットし、超高速 PCR を可能としている。そこで本機器を用いて Corman 法を運用できるか否かの検討を行った。upE、ORF1a に加えてインターナルコントロールである RNaseP プローブセ

ットを加えたマルチプレックスアッセイを行使できる条件を検討し、結果としてライトサイクラーのような大型機器で試験を行った場合と比較し、感度、特異度を損なう事なく、20 分以内にリアルタイム RT-PCR を終了させることが可能となった。また鼻腔拭い液、鼻咽頭拭い液、喀痰、Broncho Alveolar Lavage 等臨床検体を用いたスパイクテストでも非特異的反応なく MERS-CoV を検出できた。以上のことから PCR1100 を用いた Corman アッセイを行う事で、従来よりも数時間早く検出結果の報告ができるようになり、MERS 対策の迅速な遂行に貢献すると考えられる。[白戸憲也、直亨則、松山州徳：影山努(インフルエンザウイルス研究センター)]

7. RS ウイルスグローバルサーベイランスのための基盤研究

WHO は、すでにある Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) の枠組みを利用して、RS ウイルスのグローバルサーベイランス活動を積極的に推進しようとしており、国際協力、国際協調の観点から、日本もその活動に対応していく必要がある。検査法としては米国 CDC の方法(リアルタイム RT-PCR による検出 Fry et al. 2010 PLoS one 5(11): e15098) が推奨され、その方法でグローバルな標準化が検討されている。そこで米国 CDC 法を国内導入するためのバリデーションを行った。1step RT-PCR については、Ag-Path-ID を用いる系での運用が可能と考えられた。感度、特異度も他のリアルタイム RT-PCR 法による検出とほぼ変わらないと考えられる。本法は 1 種類のプライマー、プローブキットを用いて 2 つのサブタイプを検出する方法で、スクリーニングには適しているが、RS ウイルスのサブタイピングはできない。サブタイピングには F タンパク質領域の遺伝子配列解析を要求しているが、成功率が悪く、この配列解析法の標準化は困難であった。費用効果も悪いため、サブタイピングにはむしろ A,B それぞれのプライマーセットを用いたリアルタイム RT-PCR を用いたほうが簡便であると考えられる。また、ナショナルラボに相当する機関は遺伝子配列解析を要求される可能性があるが、米国 CDC 法が要求する遺伝子配列解析より、次世代シーケンサーを用いた全長配列解析法をセットアップするほうが有用であると思われた。そこで仙台医療センターからの臨床検体を用いて全長遺伝子配列の解読を試み、34 株の解読に成功し、GenBank への登録を行った。得られた遺伝子配列の系統解

析により、サブタイプ B のウイルスについて、ウイルスの遺伝子系統と分離のしやすさとの関連が示唆されるデータが得られた。[白戸憲也、直亨則、松山州徳：西村秀一(仙台医療センターウイルスセンター)、竹田誠]

8. ニューモウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の同定

近年開発されたゲノム編集技術(CRISPR/CAS9システム)により作成されたゲノムワイド遺伝子発現ノックアウト細胞ライブラリーを用いて、ニューモウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の網羅的解析を行った。現在ヒトメタニューモウイルス(HMPV)及び RS ウイルス(RSV)の感染・増殖に共通して必要な宿主因子を複数同定している。同定された宿主因子中には、ニューモウイルスの細胞吸着に重要なヘパラン硫酸の生合成に関与する因子が複数含まれていた。ヘパラン硫酸の詳細機構とニューモウイルスの細胞吸着についてはこれまで不明であったが、本研究により、ヘパラン硫酸生合成過程における、6-O-sulfation がニューモウイルスの細胞吸着に重要であることが示唆された。[直亨則：山地俊之(細胞科学部)、関塚剛史(病原体ゲノム解析研究センター)、白戸憲也、松山州徳、竹田誠]

9. ヒトメタニューモウイルス(HMPV)の G 遺伝子進化

近年、G 遺伝子に 180 塩基及び 111 塩基の重複配列を有する HMPV 株(A2b 株)が複数の国で報告されている。G 遺伝子に重複を有する株を含め、現在 HMPV の A2 株に関して、A2a, A2b, A2c と分類するグループと A2a, A2b1, A2b2 と分類するグループが混在し、A2b, A2c, A2b1, A2b2 の関係性については不明であった。本研究では G 遺伝子に重複配列を有する株を含め、複数の HMPV 株の全ゲノム配列をシーケンシングし、詳細な系統解析・分子進化解析を行い、HMPV A2 株は A2a, A2b1, A2b2 と分類することが適切であること、A2b2 と A2c は同じ亜型のウイルス株を示していることを明らかにした。[直亨則：七種美和子(横浜市衛生研究所)、山岸潤也(北海道大学)、佐藤光(東北大学)、西村秀一(仙台医医療センター)、関塚剛史(病原体ゲノム解析研究センター)、竹田誠]

10. 抗 SARS-CoV-2 活性を有する化合物の探索法の構築

SARS-CoV-2 に対し、抗ウイルス活性を有する化合物探索

のために、細胞変性効果を指標とした簡便なアッセイ系を構築した。TMPRSS2を発現するVeroE6にウイルスを感染させ、様々な濃度の化合物を2日間共培養した後、固定・染色した。これにより抗ウイルス活性と、化合物による細胞毒性を同時にかつ簡便に評価できる系を構築した。この系を用い、計14種の化合物についてSARS-CoV-2に対する抗ウイルス活性を評価した。その結果、Mycophenolic acidおよびIMD-0354について特に抗ウイルス活性が高いことが明らかとなった。また、上清中のqRT-PCR法によるウイルスRNAの測定および生細胞数測定試薬を用いた細胞毒性を測定した。その結果、細胞変性効果をもとにした系の選択域は比較的狭く、一次スクリーニングの系としては有用であると考えられる。[加藤文博、川瀬みゆき、加藤大志、松山州徳、竹田誠]

サーベイランス業務

1. 令和元年度感染症流行予測調査における風疹感受性調査のため、標準血清(HI抗体陽性血清並びに陰性血清)を用意し、感染症疫学センターを通じて配布した。試験誤差の有無を検討するための事前確認検査用検体を整備・配布し、各施設で測定してもらい、その結果を集計した。平成30年度の調査結果を解析し、報告した[坂田真史、感染症疫学センター、森嘉生]
2. 感染症流行予測調査事業検査術式「第5 風疹」を改訂した。[坂田真史、大槻紀之、森嘉生]
3. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する行政検査24件(個別症例)を行った[直亨則、白戸憲也、松山州徳、竹田誠]
4. 新型コロナウイルスの行政検査(クラスター検体、スクリーニング検体等)を実施した。[直亨則、白戸憲也、松山州徳、染谷健二、關文緒、酒井宏治、田原舞乃、大槻紀之、中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、久保田耐、木所稔、加藤大志、加藤文博、竹田誠]

品質管理に関する業務

1. 麻疹ワクチン中間段階3ロット、風疹ワクチン中間段階4ロット、おたふくかぜワクチン中間段階1ロット、乾燥弱毒生麻疹ワクチン小分け製品2ロット、乾燥弱毒生風疹ワクチン小分け製品2ロット、乾燥弱毒生麻疹風し

ん混合ワクチン38ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品23ロットの検定を行った。[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、大槻紀之、坂田真史、森嘉生、久保田耐、木所稔、加藤大志、加藤文博、竹田誠]

2. 人免疫グロブリン製剤199ロットの検定(麻疹抗体測定試験)を行った。[關文緒、田原舞乃、大槻紀之、竹田誠]
3. 国外向け人免疫グロブリン製剤の依頼検査(麻疹抗体価測定試験)を1件実施した。[關文緒、大槻紀之、竹田誠]
4. PHA用標準抗麻疹血清について1件の製品交付を行った。[關文緒、大槻紀之]
5. 風疹抗体測定用体外診断用医薬品の承認前試験を1件実施した。[中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、竹田誠]
6. 抗風疹IgG抗体陽性パネルならびに陰性パネルについて、各3件の配布を行った。[森嘉生、永井美智、竹田誠]

レファレンス業務

1. 麻疹遺伝子検査に用いる遺伝子検査用参照RNAを76ヶ所の地方衛生研究所・保健所に配布した。また、サイズマーカーを2ヶ所の地方衛生研究所に配布した。[山田裕加里、大槻紀之]
2. 風疹遺伝子検査に用いる参照RNAを69カ所の地方衛生研究所等に配布した。[森嘉生、永井美智、竹田誠]
3. 病原体検出マニュアル「風しん」を第4.0版に改定した。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、安井善宏、皆川洋子(愛知県衛生研究所)、倉田貴子、上林大起(大阪健康安全基盤研究所)]
4. 令和元年度外部精度管理事業の一環として、麻疹ウイルスならびに風疹ウイルス遺伝子解析の外部精度管理を68の地方衛生研究所に対して実施した。[中津祐一郎、山田裕加里、永井美智、大槻紀之、森嘉生、竹田誠、外部精度管理事業事務局]
5. 第40回衛生微生物技術協議会においてレファレンスセンター関連会議(麻疹・風疹)を行い、情報共有を行った。[森嘉生、大槻紀之]2019年7月10日
6. WHOによる麻疹・風疹IgM検出ならびに麻疹・風疹ウ

ウイルス第三部

イルス遺伝子検査の外部精度管理を受けた。[大槻紀之、山田裕加里、森嘉生、永井美智、竹田誠]

7. おたふくかぜワクチンの副反応例についての行政検査を1件実施した。[木所稔、村野けい子]
8. 1ヶ所の地方衛生研究所にムンプスウイルス用新規 One-step RT Real-time PCR 用のプライマーセット、プローブ、陽性コントロールウイルス RNA 及びプロトコールを送付した。[木所稔、村野けい子]
9. 1ヶ所の地方衛生研究所にムンプスウイルス検出用 PCR プライマーセット、および陽性コントロール RNA を送付した。[木所稔、村野けい子]
10. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用陽性コントロール RNA(コンベンショナル)配布 国内 91 件 海外 3 件
11. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用プライマーセット (コンベンショナル)配布 国内 83 件
12. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用陽性コントロール RNA(リアルタイム)配布 国内のべ 230 件 海外 9 件
13. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用プローブ・プライマーセット(リアルタイム)配布 のべ国内 85 か所
14. SARS コロナウイルス 2 ウイルス RNA 配布 国内 3 件
15. SARS コロナウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA 配布 国内 2 件
16. MERS コロナウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA 配布 国内 4 件
17. RS ウイルス遺伝子検査用ウイルス RNA 配布 国内 1 件

国際協力業務

1. 28th meeting of the technical advisory group on immunization and vaccine preventable diseases in the western pacific region (2019 年 6 月 18-21 日、フィリピン、マニラ市)に参加し世界保健機関西太平洋地域における麻疹等ワクチン予防可能疾患に関する情報の収集を行った。[竹田誠、大槻紀之]
2. 17th WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting (2019 年 6 月 24-29 日、オランダ、ロッテルダム市)に参加し、Global Specialized Laboratory としてのウイルス第三部の活動ならびに国内の風疹分子

疫学情報について報告した。[竹田誠、森嘉生、大槻紀之]一部のセッションの Chair を務めた。[竹田誠]

3. 台湾 CDC 職員 1 名と麻疹ウイルス次世代シーケンシ解析、麻疹抗体測定法並びに世界麻しん・風しん実験室ネットワークについての協議ならびに研修を行った。(2019 年 4 月 22-26 日)[田原舞乃、中津祐一郎、森嘉生、大槻紀之、竹田誠]
4. ベトナムハノイの NIHE を訪問し、麻疹の検査診断法について協議した (2020 年 2 月 9-14 日) [田原舞乃]
5. Second WHO Informal Consultation on Guidelines on The Quality, Safety and Efficacy of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines 2-3 MAY 2019, Thistle London Heathrow, United Kingdom に参加[白戸]
6. Defensive measures against emerging infectious diseases in Japan that has no experience of MERS and SARS cases. 日中韓ワクチンシンポジウム(韓国明洞)、2019 年 9 月 20 日[松山]

研修業務

1. 令和元年度国立保健医療科学院・短期研修「新興再興感染症技術研修」において、地方衛生研究所職員等を対象に麻疹総論・麻疹検査法に関する講義ならびに麻疹実験室診断に関する実習を行った。[大槻紀之、山田裕加里] 2019 年 10 月
2. 令和元年度希少感染症診断技術研修会において「麻疹の現状と検査診断」の講義を行った。[大槻紀之] 2020 年 1 月
3. 令和元年度希少感染症診断技術研修会において、風疹検査に関する講義ならびに外部精度管理事業の報告をおこなった[森嘉生](2020 年 1 月 29 日)

発表業績一覧

I. 誌上発表

欧文発表

1. Takeda M, Seki F, Yamamoto Y, Nao N, Tokiwa H. Animal morbilliviruses and their cross-species transmission potential. *Curr Opin Virol*. 2020 Apr 25;41:38-45. doi: 10.1016/j.coviro.2020.03.005. Online

- ahead of print.
2. [Seki F](#), Miyoshi M, Ikeda T, Nishijima H, Saikusa M, Itamochi M, Minagawa H, Kurata T, Ootomo R, Kajiwara J, Kato T, Komase K, Tanaka-Taya K, Sunagawa T, Oishi K, Okabe N, Kimura H, Suga S, Kozawa K, [Otsuki N](#), [Mori Y](#), Shirabe K, [Takeda M](#). Measles Surveillance Group in Japan, Technical Support Team for Measles Control in Japan. (2019) Nationwide molecular epidemiology of measles virus in Japan between 2008 and 2017. *Front Microbiol.* 10:4770
 3. [Seki F](#), Ohishi K, Maruyama T, [Takeda M](#). Phocine distemper virus uses phocine and other animal SLAMs as a receptor but not human SLAM. *Microbiol Immunol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1111/1348-0421.12788. Online ahead of print.
 4. [Tahara M](#), Takishima Y, Miyamoto S, [Nakatsu Y](#), [Someya K](#), Sato M, Tani K, [Takeda M](#). Photocontrollable mononegaviruses. (2019) *Proc Natl Acad Sci USA.* 116:11958-7
 5. Hiramoto T*, [Tahara M](#)*, Liao J, Soda Y, Miura Y, Kurita R, Hamana H, Inoue K, Kohara H, Miyamoto S, Hijikata Y, Okano S, Yamaguchi Y, Oda Y, Ichianagi K, Toh H, Sasaki H, Kishi H, Ryo A, Muraguchi A, [Takeda M](#), Tani K (* These authors equally contributed to this study) (2020) *N* Transmissible MV vector with segmented RNA genome establishes different types of iPSCs from hematopoietic cells. *Mol Ther.* 28:1294-1
 6. [Mori Y](#). (2020) Summary of the special symposium 'Toward Elimination of Rubella' Vaccine (in press)
 7. [Sakata M](#), [Kato H](#), [Otsuki N](#), [Okamoto K](#), [Nakatsu Y](#), Lim CK, Saijo M, [Takeda M](#), Mori Y. (2019) Heat shock protein 90 ensures the integrity of rubellavirus p150 protein and supports viral replication. *J Virol.* 93:e01142-19.
 8. [Kato H](#), Sekizuka T, [Nakatsu Y](#), Nakagawa R, [Nao N](#), [Sakata M](#), [Kato F](#), Kuroda M, [Kidokoro M](#), [Takeda M](#). The R2 TP complex regulates paramyxovirus RNA synthesis. *PLoS Pathogen.* 15:e1007749.
 9. [Kato F](#), [Matsuyama S](#), [Kawase M](#), Hishiki T, [Kato H](#), [Takeda M](#). (2020) Antiviral activities of mycophenolic acid and IMD-0354 against SARS-CoV-2. *Microbiol Immunol.* Online ahead of print.
 10. [Kato F](#), Nio Y, Yagasaki K, Suzuki R, Hijikata M, Miura T, Miyazaki I, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Takasaki T, Hishiki T. (2019) Identification of inhibitors of dengue viral replication using replicon cells expressing secretory luciferase. *Antiviral Res.* 172:104643
 11. [Matsuyama S](#), [Nao N](#), [Shirato K](#), [Kawase M](#), Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, [Kato H](#), [Kato F](#), [Sakata M](#), [Tahara M](#), Kutsuna S, Ohmagari N, Kuroda M, Suzuki T, Kageyama T, [Takeda M](#). (2020) Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117:7001-7003.
 12. [Shirato K](#), [Nao N](#), Katano H, Takayama I, Saito S, [Kato F](#), [Kato H](#), [Sakata M](#), [Nakatsu Y](#), [Mori Y](#), Kageyama T, [Matsuyama S](#), [Takeda M](#). (2020) Development of genetic diagnostic methods for novel coronavirus 2019-nCoV (2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* Online ahead of print.
 13. [Shirato K](#), Melaku SK, Kawachi K, [Nao N](#), Iwata-Yoshikawa N, [Kawase M](#), Kamitani W, [Matsuyama S](#), Tessema TS, and Sentsui H. (2019). Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in dromedaries in Ethiopia is antigenically different from the Middle East isolate EMC. *Front Microbiol.* 10:1326.
 14. [Shirato K](#). Detecting Amplicons of Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP). (2019). *Microbiol Immunol.* 63:407-412.
 15. [Shirato K](#), [Nao N](#), [Matsuyama S](#), Kageyama T. (2019). An ultra-rapid real-time RT-PCR method for detecting Middle East respiratory syndrome coronavirus using a mobile PCR device, PCR1100. *Jpn J Infect Dis.* 73:181-186.
 16. [Nao N](#), Sato K, Yamagishi Y, [Tahara M](#), [Nakatsu Y](#), [Seki F](#), [Kato H](#), Ohnuma A, [Shirogane Y](#), Hayashi M, Suzuki T, Kikuta H, Nishimura H, [Takeda M](#). Consensus and

- variations in cell line specificity among human metapneumovirus strains. *PLoS One*. 14:e0215822.
17. Kawase M, Kataoka M, Shirato K, Matsuyama S. (2019) Biochemical analysis of coronavirus spike glycoprotein conformational intermediates during membrane fusion. *J Virol*. 93:e00785-19.
 18. Alam MS, Takahashi S, Ito M, Komura M, Kabir MH, Shoham D, Sakai K, Suzuki M, Takehara K. (2019) Bactericidal efficacies of food additive grade calcium hydroxide toward *Legionella*. *J Vet Med Sci*. 8:1318-1325.
 19. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujie M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Armbrust T, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJS, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori SI, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. (2020) Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117:16587-16595.
 20. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, Williams D, Abernathy, Takeda M, Mulders MN. (2019) Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016-2018. *WER*. 94:301-307.
 21. Brown KE, Rota PA, Goodson JL, Williams D, Abernathy, Takeda M, Mulders MN. (2019) Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016-2018. *MMWR*. 68:585-91.
 22. Fukuhara H, Ito Y, Sako M, Yoshida K, Seki F, Hashiguchi T, Higashibata M, Ose T, Kuroki K, Takeda M, Maenaka K. (2019) Specificity of morbillivirus hemagglutinins to recognize SLAMF of different species. *Viruses*. 11:E761.
 23. Himura H, Shirabe K, Takeda M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Okayama K, Ryo A, Nagasawa K, Okabe N, Minagawa H, Kozawa K. (2019) The association between documentation of Koplik spots and laboratory diagnosis of measles and other rash diseases in a national measles surveillance program in Japan. *Front Microbiol*. 10:269.
 24. Hishiki T, Kato F, Nio Y, Watanabe S, Wen Tan NW, Yamane D, Miyazaki Y, Lin CC, Suzuki R, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Hijikata M, Vasudevan SG, Takasaki T. (2019) Stearoyl-CoA desaturase-1 is required for flavivirus RNA replication. *Antiviral Res*. 165:42-46
 25. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. (2019) TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol*. 93:e018118.
 26. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. (2019) Acute respiratory infection in human dipeptidyl peptidase 4-transgenic mice infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 93:e018118.
 27. Kawai Y, Nakayama E, Takahashi K, Taniguchi S, Shibasaki KI, Kato F, Maeki T, Suzuki T, Tajima S, Saijo M, Lim CK. (2019) Increased growth ability and pathogenicity of American- and Pacific-subtype Zika virus (ZIKV) strains compared with a Southeast Asian-subtype ZIKV strain. *PLoS Negl Trop Dis*. 13:e0007387
 28. Maeki T, Tajima S, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, Lim CK, Saijo M. (2019) Analysis of cross-reactivity between flaviviruses with sera of patients with Japanese encephalitis showed the importance of neutralization tests for the diagnosis of Japanese encephalitis. *J Infect Chemother*. 25:786-790
 29. Matsui T, Kinoshita N, Maeki T, Kutsuna S, Nakamura K, Nakamoto T, Ishikane M, Tajima S, Kato F, Taniguchi S, Lim CK, Saijo M, Ohmagari N. (2019) Dengue virus type 2 infection in a traveler returning from Saudi Arabia to Japan. *Jpn J Infect Dis*. 72:340-342

30. Matsumoto K, Hoshino A, Nishimura A, Kato T, Mori Y, Shimomura M, Naito C, Watanabe K, Hamazaki M, Mitsui N, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Kanegane H, Morio T. DNA ligase IV deficiency identified by a chance of vaccine-derived rubella virus infection. (2020) *J. Clin. Immunol.* In press.
31. Ohishi K, Maruyama T, Seki F, Takeda M. (2019) Marine morbilliviruses: The diversity and interaction with receptors. *Viruses* 11:606
32. Okabayashi H, Komada K, Kidokoro M, Kitamura T, Miyano S, Ito T, Phounphenghak K, Pathammavong C, Murano K, Nagai M, Mori Y, Komase K, Xeuatvongsa A, Takeda M, Hachiya M. Seroprevalence of mumps before the introduction of mumps-containing vaccine in Lao PDR: Results from a nationwide cross-sectional population-based survey. *BMC Res Notes*. 12:155
33. Okamoto K, Shirato K, Nao N, Saito S, Kageyama T, Hasegawa H, Suzuki T, Matsuyama S, Takeda M. (2020) An assessment of real-time RT-PCR kits for SARS-CoV-2 detection. *Jpn J Infect Dis.* Online ahead of print.
34. Okano Y, Saito-Tarashima N, Kurosawa M, Iwabu A, Ota M, Watanabe T, Kato F, Hishiki T, Fujimuro M, Minakawa N. (2019) Synthesis and biological evaluation of novel imidazole nucleosides as potential anti-dengue virus agents. *Bioorg Med Chem.* 27:2181-2186
35. Saikusa M, Nao N, Kawakami C, Usuku S, Tanaka N, Tahara M, Takeda M, Okubo I. Predominant detection of the subgroup A2b human metapneumovirus strain with 11-nucleotide duplication in Yokohama City, Japan in 2018. *Jpn J Infect Dis.* 72:353052.
36. Sato M, Maruyama J, Kondoh T, Nao N, Miyamoto H, Takadate Y, Furuyama W, Kajihara M, Ogawa H, Manzoor R, Yoshida R, Igarashi M, Takada A. (2019) Generation of bat-derived influenza viruses and their reassortants. *Sci Rep.* 9:1158.
37. Tadokoro T, Jahan ML, Ito Y, Tahara M, Chen S, Imai A, Sugimura N, Yoshida K, Saito M, Ose T, Hashiguchi T, Takeda M, Fukuhara H, Maenaka K. (2019) Physical characterization and single-chain Fv construction of a neutralizing antibody to measles virus. *FEBS J.* 287:145159.
38. Torii S, Matsuno K, Qiu Y, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Nakao R, Nao N, Okazaki K, Sashika M, Hiono T, Okamatsu M, Sakoda Y, Ebihara H, Takada A, Sawa H. (2019) Infection of newly identified phleboviruses in ticks and wild animals in Hokkaido, Japan indicating tick-borne life cycles. *Ticks Tick Borne Dis.* 10:328-35.
39. Uchino K, Miyoshi T, Mori Y, Komase K, Okayama F, Shibata Y, Yoshida H, Numata T, Takeda M, Tanaka T. (2020) Comparison of virological and serological methods for laboratory confirmation of rubella. *J Clin Virol.* 123:104257.
40. Vynnycky E, Miyano S, Komase K, Mori Y, Takeda M, Kitamura T, Xeuatvongsa A, Hachiya M. (2019) Estimating the immunogenicity of measles-rubella vaccination administered during a mass campaign in Lao People's Democratic Republic using multi-valent seroprevalence data. *Sci Rep.* 9:125455.
41. Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Takeda M, Kinoshita N, Ohmagari N, Gohda J, Semba K, Matsuda Z, Kawaguchi Y, Kawaoka Y, Inoue JI. (2020) The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection in vitro in a cell-type-dependent manner. *Viruses.* 12:E629.

和文発表

1. 竹田誠 (2020) 新型コロナウイルスSARS-CoV-2のウイルス学的特徴 公衆衛生情報50:6-7
2. 竹田誠 (2020) 急性呼吸器感染症ウイルスの病原性発現ならびに制御に関する研究 モダンメディア 66:410
3. 竹田誠 (2019) 麻疹、風疹の最近の流行と予防 バムサジャーナル 31:1-48
4. 竹田誠 (2019) プロテアーゼ依存性ウイルス病原性発現機構とTMPRSS2、ウイルス 69:61-72

5. 大槻紀之、竹田誠 (2019)麻疹・風疹・ムンプスの制圧とワクチン フェルマシア 55:10314038
6. 大槻紀之 (2019)風疹ウイルスレセプター、臨床とウイルス、47(1):10-16
7. 染谷健二、大槻紀之、竹田誠 (2019)海外の麻疹流行状況-2019年 病原微生物検出情報 40:6-84
8. 染谷健二、大槻紀之、竹田誠 (2020)海外の麻疹-2019年の流行状況について 病原微生物検出情報 41:5-60
9. 森嘉生、坂田真史、竹田誠 (2019)近年の風疹ウイルスのウイルス学的変遷 病原微生物検出情報 40:131-435
10. 森嘉生 (2019)風疹 基礎と疫学、臨床と微生物 46(6):649-654.
11. 直享則、竹田誠(分担執筆) (2019)ヒトメタニューモウイルス ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き 日本臨床ウイルス学会(編集)、春恒社
12. 入江崇、酒井宏治、坂口剛正 (2019)『ウイルスベクターワクチンの現状と展望』、BIO Clinica 34(2): 223-227
13. 佐藤弘、多屋馨子、大石和徳、竹田誠 (2019)麻疹の抗体保有状況-2019年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原微生物検出情報 40:6-83
14. 佐藤弘、多屋馨子、森嘉生 風疹HI抗体価(1:8以下)の読み替えに関する検討、病原微生物検出情報 40(8):137-138
15. 新橋玲子、佐藤弘、多屋馨子、鈴木基、森嘉生、竹田誠 2018年度風疹感受性調査実施都道府県 (2019)、2018年度感染症流行予測調査における風疹の予防接種状況および抗体保有状況(暫定結果)、病原微生物検出情報 40(8):135-137
16. 多屋馨子、鈴木基、竹田誠 (2020)麻疹の抗体保有状況-2019年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原微生物検出情報 41:5-89
2. Shirato K, Sato K, Dapat I, NNaon N, Omiya S, Matsuyama S, Takeda M, Nishimura H. Genetic analysis of nucleocapsid gene reveals difference in the ease of virus isolation for subtype B of human respiratory syncytial virus. American Society for Virology 38th Annual Meeting, Minneapolis, MN, USA, July 20-24, 2019. Poster
3. Ikegame S, Oguntuyol K, Hashiguchi T, Takeda M, Lee B (2020 July-13). Fort Collins, Colorado, USA)Identify and interrogating the functional constraints that contribute to the lack of antigenic drift in paramyxoviruses. 39th Annual Meeting for American Society for Virology.
4. Liao J, Soda Y, Sugawara A, Miura Y, Hiramoto T, Tahara M, Takishima Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K. (2019 December 7-10. Orlando, FL, USA) Deletion non-integrating measles virus vector: A promising tool for T-cell engineering and naive iPSCs generation. 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting.
5. Ohishi K, Maruyama T, Seki F, Takeda M. (2019 October 25-27, Phnom Penh, Cambodia) Insight of host specificity of marine morbilliviruses from Signaling Lymphocyte Activation Molecules, a receptor. The 12th Meeting of Asian Society of Conservation Medicine Jointly with WDA-AP.

国内学会

1. 竹田誠 新型コロナウイルス検査の初期対応と今(The initial response of the laboratory diagnosis team to SARS-CoV-2 in Japan and the current situation) 第93回日本薬理学会 横浜、2020年3月16-18日→誌上開催に変更
2. 竹田誠 Meet the experts of NIID 麻疹ウイルスの感染機構:SSPE との関連 第24回日本神経感染症学会 東京、2019年10月14-21日
3. 竹田誠、直享則、佐藤光、西村秀一 培養細胞への感染性におけるヒトメタニューモウイルス株間的一致と差異 第51回日本小児感染症学会 旭川、2019年10月26日

II. 学会発表

国際学会

1. Tahara M, Sato M, Tani K, Takeda M. Photocontrollable mononegavirus vector Sapporo Summer Symposium for One Health, Sapporo, Japan, Sep 2019.

4. Seki F, Fukuhara H, Yamamoto Y, Arulmozhiraja S, Ohishi K, Maruyama T, Tokiwa H, Maenaka K, Takeda M. Importance of the extreme N-terminal region of human SLAM to function as a measles virus receptor. 第 67 回日本ウイルス学会 東京船堀、2019 年 10 月 29-31 日
5. 木所稔、加藤文博、永田典代、加藤大志、岩田奈織子、竹田誠、長谷川秀樹、網康至 マーモセットモデルによるムンプスワクチンの感染防御免疫の評価 第 23 回日本ワクチン学会 東京千代田区、2019 年 11 月 30 日-12 月 1 日
6. Katoh H, Nakatsu Y, Kato F, Yamaji T, Kidokoro M, Takeda M. Role of mumps virus V protein in production of infectious viral particles – another function independent of innate immunity antagonistic activity. 第 67 回日本ウイルス学会、東京、2019 年 10 月 29-31 日
7. 加藤文博、網康至、加藤大志、村野けい子、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、竹田誠、木所稔 おたふくかぜウイルスワクチン接種マーモセットにおける細胞性免疫の評価 第 67 回日本ウイルス学会 東京船堀、2019 年 10 月 29-31 日
8. 松山州徳 コロナウイルス膜融合蛋白の構造変化中間体の検出 第 67 回日本ウイルス学会学術集会 2019 年 10 月 (船堀) ワークショップ
9. 白戸憲也、竹田誠 RS ウイルスワクチン開発の現状とグローバルサーベイランスについて 衛生微生物技術協議会 第 40 回研究会 熊本、2019 年 7 月 10-11 日
10. 白戸憲也、Simenew Keskes Melaku, 河内健吾、直亨 則、岩田奈織子、川瀬みゆき、神谷亘、松山州徳 Tesfaye Sisay Tessema, 泉對博、エチオピアのヒトコブラクダから分離された中東呼吸器症候群コロナウイルスの病原性は中東分離株である EMC 株と異なる。第 162 回日本獣医学会学術集会 2019 年 9 月(つくば) 口頭
11. Kazuya Shirato, Naganori Nao, Shutoku Matsuyama, Tsutomu Kageyama. An ultra-rapid real-time RT-PCR for the detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using mobile PCR device, PCR1100, 第 67 回日本ウイルス学会学術集会 2019 年 10 月(船堀) ポスター
12. 白戸憲也、竹田誠 「シンポジウム II 急性弛緩性麻痺 (AFP)・RS ウイルス」RS ウイルスワクチン開発の現状とグローバルサーベイランスについて」衛生微生物協議会第 40 回研究会 2019 年 7 月(熊本)
13. Nao N, Yamaji T, Sekizuka T, Shirato K, Takeda M: Genome-wide CRISPR/Cas9 screen identifies host factors important for Pneumovirus replication. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会、東京、October 29th 2019.
14. 久米庸平、橋本浩一、佐久間弘子、佐藤晶論、前田亮、前田創、竹田誠、細矢光亮 気道感染入院患児における RS ウイルスサブタイプの検討 第 51 回日本小児感染症学会 旭川、2019 年 10 月 26 日
15. 七種美和子、川上千春、宇宿秀三、直亨、竹田誠、G 遺伝子に重複配列を有する human metapneumovirus 変異株の横浜市における動向 第 51 回日本小児感染症学会 旭川、2019 年 10 月 26 日
16. 鈴木陽一、渡邊靖夫、江見晶野、日紫喜隆行、加藤文博、林昌宏、高崎智彦、坂口翔一、呉紅、中野隆史 チクングニアウイルス SL11131 株を由来とするガウシアルシフェラーゼ発現レプリコンの構築と抗ウイルス剤探索への応用 第 67 回日本ウイルス学会学術集会 2019 年 10 月 29-31 日
17. 高橋宏隆、鮫島祐紀、坂口翔一、鈴木陽一、加藤文博、日紫喜隆行、Subhash Vasudevan、澤崎達也 RNF26 はデングウイルスの NS4B を標的とする新規 E3 リガーゼである。第 67 回日本ウイルス学会学術集会 2019 年 10 月 29-31 日
18. 田所高志、Mst Lubna Jahan、伊藤由梨、田原舞乃、橋口隆生、竹田誠、福原秀雄、前仲勝実 麻疹中和抗体のフラグメント化と物理化学的特性の解析 第 19 回日本蛋白質学会、神戸、2019 年 6 月 24-26 日
19. 谷口怜、中山絵里、河合康洋、加藤文博、前木孝洋、田島茂、西條政幸、林昌宏 9.5 胚日の 1 型インターフェロン KO 妊娠マウスのジカウイルス垂直感染モデルとしての確立 第 67 回日本ウイルス学会学術集会 2019 年 10 月 29-31 日
20. 橋本浩一、佐藤晶論、前田創、竹田誠、細矢光亮 平

- 成 29年9月から1年間の気道感染入院患者におけるRSウイルスならびに多種呼吸器系ウイルスの検出:福島県での検討 第60回臨床ウイルス学会 名古屋、2019年5月25-26日
21. 蜂矢正彦、宮野真輔、駒田謙一、本多村知美、法月正太郎、市村康典、杉山真也、溝上雅史、森嘉生、竹田誠 ラオス人民民主共和国の予防接種事業に対する政策提言 第23回日本ワクチン学会 東京千代田区、2019年1月30日-1月2月1日
 22. 日紫喜隆行、加藤文博、鈴木理恵子、田島茂、林昌宏、西條政幸、高崎智彦 分泌型ルシフェラーゼを有するジカウイルスレプリコン細胞の樹立 第67回日本ウイルス学会学術集会 2019年10月29-31日
 23. 福原秀雄、酒匂幸、河村美尋、梶川瑞穂、橋口隆生、竹田誠、Plattet Philippe、尾瀬農之、前仲勝実 イヌジステンパーウイルス受容体結合タンパク質の構造と膜融合の活性化機構 第67回日本ウイルス学会 東京船堀、2019年10月29-31日
 24. 前木孝洋、田島茂、池田真紀子、加藤文博、谷口怜、中山絵里、高崎智彦、林昌宏、西條政幸 デング熱と診断された日本人渡航者の血清の、デングウイルス以外のフラビウイルスへの交差反応の解析 第67回日本ウイルス学会学術集会 2019年10月29-31日
 6. 竹田誠 麻疹・風疹の国際情勢と国内対策 令和元年度岩手中部地域医療安全対策研修会 花巻、2019年10月7日
 7. 竹田誠 プロテアーゼ依存性ウイルストロピズム発見の歴史、そして完成へ向けてー 宮崎大学医学部病理学講座研究セミナー 宮崎、2019年6月7日
 8. 竹田誠 ウイルスと宿主との関わりー呼吸器ウイルスの病原性発現、モルビリウイルスの共進化 宮崎大学大学院特別セミナー 宮崎、2019年6月7日
 9. Takeda M. (2019 September65, Tokyo, Japan) Current situation of measles in Japan. The 16th JapanTaiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports.
 10. 田原舞乃 光制御性モノネガウイルスベクター 感染研セミナー特別企画研究トピックス発表会、東京、2019年9月9日
 11. 森嘉生 我が国の風疹・CRS の現状と対策について 風疹の疫学とワクチンでの追加対策を中心に 令和元年度鳥取県小児科医会・産婦人科医会合同学術集会、鳥取、2019年8月25日
 12. 森嘉生 風疹の検査診断と感染対策への活用 第318回ICD講習会、東京、2019年10月31日
 13. 木所稔 わが国のおたふくかぜの現状と対策、第122回日本小児科学会学術集会教育セミナー6、金沢、2019年4月19日
 14. 直亨則 雷塚小学校出張授業. 雷塚小学校キャリアアップ教育、2019年11月08日、東京
- ### III. その他
1. 竹田誠 麻疹ウイルス感染と増殖機構 第20回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム 東京港区、2020年2月8日
 2. 竹田誠 新型コロナウイルスの検査診断 希少感染症技術研修会 東京新宿区、2020年1月29日
 3. 竹田誠 哺乳動物とモルビリウイルスの進化:受容体との相互作用を中心に 第15回霊長類医科学フォーラム つくば、2019年11月8日
 4. 竹田誠 呼吸器感染症ウイルスの病原性発現ならびに制御に関する研究 第55回小島三郎記念文化賞 2019年10月25日
 5. 竹田誠 わが国ならびに世界の麻疹風疹の現状と対策 厚木内科集談会学術講演会 厚木、2019年10月8日