

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1室（麻疹）、第2室（風疹）、第3室（ムンプス）、第4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。

人事異動では、平成26年3月31日付で、安部昌子研究員（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室）が退職した。

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、インターフェロン製剤については収去検査を担当している。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、平成24年10月1日に導入された薬事法施行規則の一部を改正する省令等に従い、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・記録等要約書の審査（SLP）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 としての責任を果たすために、限られた人員と予算の中で、国民や社会の要望に応えるために努力を続けている。

研究活動では、麻疹・風疹に関しては、全国的ならびに国際的検査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、正確かつ実用的な実験室診断技術の開発研究を進めるとともに、臓器移植等により免疫抑制状態にある患者へのワクチン接種の有効性及び安全性に関する研究、麻疹ワクチンウイルス株の増殖に関する研究を進めている。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としての応用研究、麻疹ウイルスを応用した新たなワクチン開発に関する研究、麻疹ウイルスの細胞内病態に

関する研究を行っている。犬ジステンパーウイルス（CDV）は、麻疹ウイルスの近縁ウイルスであり、近年、サルに致死性のアウトブレイクを起こすことが問題になっている。そのため、CDV のヒトに対する危険性についての研究を実施している。風疹に関しては、風疹の病原診断に関する開発研究、流行株の変遷に関する研究、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、麻疹ワクチンと同じく臓器移植等により免疫抑制状態にある患者へのワクチン接種の有効性及び安全性に関する研究を行っている。さらに風疹ウイルス受容体や、風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、風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の開発を目指している。急性呼吸器ウイルスに関しては、中東呼吸器症候群（MERS）コロナ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ている。SARS コロナウイルスを含む、その他のヒトコロナウイルスの抗原性や増殖機構に関する研究を行っている。コロナウイルスの他にも、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の増殖機構や病態解明に関する研究を行い、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

には、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)、ならびに WHO 西太平洋地域の Regional Reference Laboratory (RRL) 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 (中国ならびにモンゴル) の診断技術の向上のための研究協力を実施している。また、JICA の依頼に応じてアジア、アフリカ、中国等からの研修生に麻疹や風疹の診断に関する実習や講義、研修等を実施している。

業績

調査・研究

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

日本が所属する WHO 西太平洋地域では可能な限り早く麻疹排除を達成する事を目指している。麻疹排除の定義は、「質の高いサーベイランス体制の下で常在する麻疹ウイルスによる麻疹の伝播が1年間以上ないこと」としている。質の高いサーベイランス体制には精度管理された施設において 80%以上の麻疹疑い症例検体が検査診断される事が求められている。また、排除段階においては、原因ウイルスが国外に由来するのか常在株であるのかを鑑別する事が求められている。2007年以降、地方衛生研究所を中心とした RT-PCR 法による麻疹検査体制の整備を進めてきており、昨年度は麻疹検査診断例の約 30%で麻疹ウイルスの遺伝子型解析がなされた。検出された遺伝子型は D9、D8、H1、B3 型であり日本の常在株と考えられている遺伝子型 D5 のウイルスは検出されておらず、大部分が輸入麻疹例と考えられた。2010年5月以降、すでに3年間以上 D5 型麻疹ウイルスは検出されておらず、定義に従えば麻疹排除を達成している状態、あるいはそれに極めて近い状態であると考えられた。一方、検査の簡略化のために real-time PCR 法を確立し、全国 10 カ所の麻疹、風疹レファレンスセンターと協力して評価し、使用できる目処をつけた。今後も検査診

断数の増加、並びに検査精度の向上を目指した検査診断体制を検討していく。[駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、竹田誠、麻疹風疹レファレンスセンター、地方衛生研究所]

2. 小児臓器移植児に対する麻疹ワクチンの安全性と有効性に関する研究

生体肝、腎・消化器移植児は、継続的な免疫抑制療法を受けるため、乳幼児期に罹患することの多いある種のウイルス性疾患において重症化するリスクが高くなっている。免疫抑制療法中の患者対しての弱毒生ワクチンの投与については、2009年3月に日本小児腎臓病学会が、ハイリスク患者に対しての麻疹、水痘ワクチンの接種を奨励している。しかしながら、免疫抑制療法中の患者に対しての弱毒生ワクチンの効果については、その知見が不足しており、ガイドライン等の策定もされていない。本研究は、生体肝、腎・消化器移植児へのワクチン接種の有効性の確認と弱毒生ワクチン接種に関するガイドラインの作成を目的とし、麻疹含有ワクチンを接種した小児患者の細胞性免疫応答について、IFN- γ ELISPOT 法を用いた解析を行っている。平成 25 年度は、127 検体 (肝移植児検体:105、腎・消化器移植児検体:22) について解析を行い、うち、52 検体 (肝移植児検体:46、腎・消化器移植児検体:6) から IFN- γ の産生が確認できた。今後は、本試験成績と共同研究者が解析している諸データと合わせた解析を進め、小児臓器移植児における麻疹含有ワクチンの有効性を評価していく予定である。[染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、藤井薫、駒瀬勝啓、竹田誠、宮田一平、宮入烈、福田誠：国立成育医療研究センター、斉藤昭彦：新潟大学医学部小児科]

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

リバースジェネティクス法の確立により、麻疹ウイルスゲノムへの外来抗原導入が可能となったことから、麻疹ウイルスをベースとした組換え生ワクチンに関する研究が数多く報告されている。本研究では、本邦で使用されている麻疹ワクチン株、AIK-C を用いた抗 HIV 候補ワクチンの開発を進めている。先ず始めに、AIK-C ゲノムの H-L 遺伝子間に緑色蛍光タンパク (EGFP) を挿入した AIK-C-EGFP を作

成し、感受性細胞に感染させたところ、麻疹ウイルス特異的なCPEとEGFPの発現を確認できた。次いで、免疫原性を強め、またホ乳類細胞内で効率よく発現できるよう改変したHIV env 遺伝子(gp145)をH-L 遺伝子間に挿入したAIK-C-gp145を作成し、感受性細胞に感染させたところ、麻疹ウイルス特異的なCPEとgp145の発現をウエスタンブロット法により確認できた。今後は、AIK-C-gp145の*in vitro*での性状解析と小動物モデルを用いた*in vivo*におけるウイルスの動態と免疫原性を評価していく予定である。

[染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、藤井薫、駒瀬勝啓、竹田誠]

4. モルビリウイルスにおけるNectin4分子利用能に関する研究

麻疹ウイルスワクチンの製造にはニワトリ胚線維芽細胞(chicken embryo fibroblasts, CEF)が用いられている。CEFでの継代が麻疹ウイルス弱毒化に重要であると考えられているが、ワクチン株がCEFへの感染に利用する受容体は、まだ解明されていない。一方、麻疹ウイルスが他の細胞への感染に利用している受容体としてCD46、SLAM、nectin-4がすでに報告されている。これらのうち、nectin-4は、極性を持つ細胞に形成される接着結合部位に存在する分子であり、麻疹ウイルス感染における上皮細胞への感染に利用されている。この分子は、動物種間の相溶性が高いため、CEFにおいて麻疹ウイルス受容体として機能している可能性がある。麻疹ウイルスがCEF上のnectin-4分子をウイルス受容体として利用しているのかを検討するため、CEFよりRNAを抽出しnectin-4をコードする遺伝子を同定し、塩基配列を決定した。決定した遺伝子配列をもとにヒトのnectin-4配列と比較したところ、アミノ酸の相溶性は58%であった。麻疹ウイルスとnectin-4分子の結合部位の構造解析をもとに、CEF nectin-4のアミノ酸配列を解析したところ、麻疹ウイルスとの結合に重要と推測されるアミノ酸はCEF nectin-4においても保存されていた。また、CHO細胞にCEF nectin-4を発現させた細胞を作製し、EGFPを発現する組換え麻疹ウイルスを感染させたところ、CEF nectin-4発現により感染細胞数の増加が認められた。現在CEF細胞を用いて解析を進めている。[關文緒、染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠]

5. 麻疹ウイルスタンパク質の細胞内動態の解析

麻疹ウイルスは宿主細胞内に侵入した後、細胞質内でウイルスゲノムRNAおよび構造タンパク質の新規合成を行う。それらのウイルス粒子構成要素が細胞膜付近で集合することで、子孫ウイルス粒子を形成すると考えられるが、その詳細な機序は明らかになっていない。麻疹ウイルスタンパク質の細胞内動態をより詳細に解析するために、蛍光タンパク質を融合させたLタンパク質を発現する組換え麻疹ウイルスおよび麻疹ウイルスの各タンパク質に対する抗体を用いて、時空間的な解析を行った。共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察を行い、感染細胞内での各タンパク質の動的な変化を解析したところ、Lタンパク質を含むRNP複合体がリサイクリングエンドソームのマーカであるRab11と共に細胞内輸送され、その他の構造タンパク質と細胞膜付近で共局在する事が明らかとなった。Rab11の機能を阻害すると、Lタンパク質の局在が変化し、細胞表面からの子孫ウイルス粒子の出芽が阻害されることから、麻疹ウイルスの集合過程にリサイクリングエンドソーム経路による細胞内輸送が重要であることが明らかとなった。[中津祐一郎、馬学旻、關文緒、鈴木忠樹*、駒瀬勝啓、竹田誠：*感染病理部]

6. iPS細胞作製用麻疹ウイルスベクターの開発

iPS細胞は複数の転写因子を同時に繊維芽細胞に導入する事で誘導される。導入方法はレトロウイルスベクターやプラスミドが用いられるが、DNA性の因子を使う限り、宿主ゲノムへの外来性DNAの挿入の可能性が排除できないことが問題となっている。そこでRNAウイルスである麻疹ウイルスを用いたベクター開発を試みている。以前報告したウイルスゲノムの分節化の技術、及びF遺伝子を欠損させる技術を用いて、1、宿主ゲノムに影響しない、2、伝播能力のない、3、細胞障害性の少ない、4、複数の外来遺伝子搭載が可能、な理想的なベクターが開発可能であると考えている。転写因子Oct3の発現量を増大させる事でiPS細胞作製に成功した。成功したベクターは、麻疹ウイルスを2分節化し、一方の分節に麻疹ウイルス(N,P,M)遺伝子と転写因子(Oct3, Sox2, l-myc)、もう一方の分節にウイルス遺伝子(H,L)と転写因子(klf4, Pin1)と蛍光タンパク

質 EFPF を導入した組替えウイルスである。[田原舞乃、平本貴史*、谷憲三朗*、竹田誠*、九州大学生体防御医学研究所ゲノム病態学]

7. 野生型イヌジステンパーウイルスのヒト SLAM 利用能獲得に必要な変異

イヌジステンパーウイルス (CDV) によるカニクイザルの致死感染症を報告し、CDV はヒト SLAM (hSLAM) を利用できないが、イヌ SLAM と同様にサル SLAM を利用できること、CDV サル分離株 CYN07-dV は H 蛋白質の 1 アミノ酸変異 (R519S or D540G or P541S) で hSLAM を利用できること、野生型 CDV イヌ分離株にそれら変異を導入しても、CYN07-dV のように本来の性状を保持しつつ、新たに hSLAM 利用能を獲得することはできないことを報告した。これまでに報告された CDV サル分離株と野生型 CDV イヌ分離株の相違点に着目し、野生型 CDV イヌ分離株が本来の性状を保持しつつ、更に hSLAM 利用能を獲得できる変異について解析を行った。データベース上の CDV サル分離株と野生型 CDV 分離株の H 蛋白質のアミノ酸比較を行い、CDV と SLAM、nectin4 の複合体モデルを作成し、受容体結合能への影響を考察した。サル分離株から推測されたアミノ酸置換とサル分離株が hSLAM 利用能を獲得するために必要なアミノ酸変異を、野生型 CDV イヌ分離株の H 蛋白質に変異導入し、fusion assay により hSLAM 利用能を解析した。両者の H 蛋白質には 5ヶ所のアミノ酸変異 (S24F, E276V, Q392R, D435Y, I542F) が認められた。CDV と SLAM、nectin4 の複合体モデルから、I542F が受容体結合能に大きく関与していることが推測された。野生型 CDV イヌ分離株の H 蛋白質に、I542F と共にサル分離株が hSLAM 利用能を獲得するために必要なアミノ酸変異を同時に変異導入すると、R519S と I542F の組合せにおいて、本来の性状を保持しつつ、更に hSLAM を利用できた。in vitroにおいて、R519S と I542F の 2 つアミノ酸変異が、野生型 CDV イヌ分離株の hSLAM 利用能獲得に重要であることが明らかとなった。I542F 変異は、近年のサルでの CDV アウトブレイクで認められた特徴的な変異であり、これまでに野生型 CDV 分離株では観察されていない。ヒトへの CDV のリスク管理のためには、サルでの CDV コントロールが重要であると考えられた。[酒井宏治、加納和彦*、關文緒、田原舞乃、染谷健二、中津祐一郎、藤井薫、

網康至**、山口良二***、駒瀬勝啓、竹田誠：*感染症情報センター、**動物管理室、***宮崎大学獣医病理学研究室]

8. サルとヒトの犬ジステンパーウイルスへの感受性の違いを決める受容体上のアミノ酸置換の同定

犬ジステンパーウイルス (CDV) の受容体 SLAM は宿主決定因子の一つである。イヌ SLAM (dSLAM) とヒト SLAM (hSLAM) の相同性は低く、hSLAM とサル SLAM (macSLAM) の相同性は高い。CDV は dSLAM を効率よく利用できるが、hSLAM は利用できないため、macSLAM も効率よく利用できないと考えられていた。一方、我々は、CDV によるカニクイザルの致死感染症を報告し、CDV は dSLAM と同様に macSLAM も効率よく利用できることを明らかにした。hSLAM、macSLAM、それぞれの V 領域と C2 領域を入れ替えたキメラ変異体、hSLAM の V 領域に macSLAM 配列を変異導入した点変異体を作製し、受容体としての機能を fusion assay により解析した。V 領域が hSLAM 由来では CDV H 蛋白質の受容体として機能しなかったが、V 領域が macSLAM 由来では受容体として機能した。このことは、SLAM の V 領域が H 蛋白質との結合を担うというこれまでの知見と一致した。hSLAM と macSLAM の V 領域の配列比較では、28 番目と 49 番目の 2 つのアミノ酸置換があり、この違いが CDV H 蛋白質に対する hSLAM と macSLAM の機能的な違いの原因と考えられた。hSLAM への変異導入解析により、両方の変異を同時に導入した変異体でのみ CDV H 蛋白質の受容体として機能した。以上より、この 2 つのアミノ酸の違いが、ヒトとサルの CDV への感受性の違いを決めていると考えられた。[酒井宏治、關文緒、田原舞乃、染谷健二、中津祐一郎、藤井薫、網康至*、山口良二**、駒瀬勝啓、竹田誠：*動物管理室、**宮崎大学獣医病理学研究室]

9. ヒト上皮細胞内でのイヌジステンパーウイルス V タンパク質機能の解析

これまでに、イヌジステンパーウイルス (CDV) はヒトネクチン 4 を受容体として利用し、ヒト上皮細胞に感染し、増殖可能である事を明らかとしてきた。一方、一部の CDV 株でヒトネクチン 4 発現細胞 NCI-H358 細胞 (H358 細胞) での増殖が抑制されることも明らかとしてきた。H358 細胞で増殖が抑制されるウイルス株である 007Lm-VDS 株と H358 細胞

での増殖が可能となった馴化株 007Lm-H358 株のアミノ酸配列を次世代シーケンシング技術で解析した結果、V タンパク質をコードする遺伝子に特徴的な変異が認められた。この両株のVタンパク質を恒常的に発現させたH358細胞を作製し解析を行ったところ、馴化株のVタンパク質を発現させた細胞でのみ宿主細胞でのIFN応答系を阻害する事が明らかとなった。この事は、馴化株のVタンパク質がヒト細胞内において自然免疫を阻害する機能を有し、この機能を有するCDV株はヒト細胞での増殖が可能であることを示す結果であると考えられた。(大槻紀之、中津祐一郎、久保田耐、関塚剛*、関文緒、酒井宏治、黒田誠*、山口良二*、竹田誠：*病原体ゲノム解析研究センター、**宮崎大学)

II. 風疹ウイルスに関する研究

1. 風疹ウイルスワクチン株の温度感受性とモルモットにおける抗体誘導能の関連性に関する研究

日本で承認されている風疹ワクチン株5株は、高温(39℃)で増殖できず(増殖温度感受性を有する)、モルモットへの皮下接種において抗体産生を誘導しない、という特徴があるが、両者の直接的な関連性は明らかになっていない。この特徴をもとに、生物学的製剤基準に風しんワクチンのマーカー試験が定められ、ワクチン製造時の試験および国家検定として実施されている。そこでT0-336 Vaccine株とその親株のT0-336.GMK5株の感染性クローンを用いて増殖温度感受性およびモルモットにおける抗体産生誘導能に関連した遺伝子を同定することで、両者の関係性を明らかにすることを目的に検討を行った。これまでに、T0-336 Vaccine株の増殖温度感受性は非構造タンパク質領域の1159番目のアミノ酸によってほぼ決定されていることが示され、モルモット皮下接種における抗体産生はウイルスの増殖温度感受性と相関していることを示した。今年度は、構造タンパク質領域の関与を解析した。T0-336 Vaccine株と親株のT0-336.GMK5株の構造タンパク質領域を置換したキメラウイルスは、元ウイルスの温度感受性を保持していたが、モルモット皮下接種による抗体産生はどちらのウイルス接種でも観察されなかった。したがって、モルモット皮下接種による抗体産生はウイルスの温度感受性のみで決定されているわけではないことが示唆された。[岡本貴世子、大槻紀

之、坂田真史、竹田誠、森嘉生]

2. 風疹ウイルス遺伝子検出Real-time PCR法の検討

昨年までに報告してきた風疹ウイルス遺伝子検出Real-time PCR法が臨床検査に使用可能かを評価した。本法は風疹ウイルスの全遺伝子型の代表株をいずれも効率よく検出できた。また、参照RNAを用いた検討では、現在遺伝子検査で用いられているコンベンショナルRT-nested PCRと同等の感度があることが明らかとなった。本法が他施設でも使用可能かを評価するため、10カ所の麻疹風疹リファレンスセンター地方衛生研究所で試験法の評価を実施してもらった。その結果多くの施設で検出限界が5コピー/反応と高い感度を示したが、一部の施設では十分な感度が得られなかった。また、コンベンショナルRT-nested PCRで遺伝子検査結果の判明している臨床検体を用いて検討したところ、RT-nested PCRで陰性の検体は全て本法で陰性となり、特異性の高さが示された。一方、RT-nested PCR陽性の検体の約25%が本法で陰性と判定された。しかし、発症後5日までの咽頭拭い液、尿を用いた場合には、本法の偽陰性率が約10%まで低下することがわかった。本法の簡便さ、コンタミネーションリスクの低さから、現行の検査法よりやや感度は低いが風疹遺伝子検査に応用可能であると考えられる。[岡本貴世子、麻疹風疹リファレンスセンター、大槻紀之、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、森嘉生]

3. 小児臓器移植前後におけるワクチン接種の安全性と有効性に関する研究

生体肝移植児に対して推奨されるワクチンスケジュールおよび防御免疫能に関する研究データは殆どない。本研究ではこのような児に対して効果的で安全なワクチン接種を行うための基礎的データを収集することを目的とし、風疹に対する細胞性免疫機能の評価を移植前後の患者について評価できるようにELISPOT法の至適条件を整備し、移植児の検体を測定した。これまでに設定した風疹ウイルス特異的T細胞検出ELISPOT assay法の条件を用いて、国立成育医療センターより送付された小児肝移植前後の患者検体117検体を測定した。このうち、陽性は5検体で、非特異反応が比較的高い検体が6検体あった。

国立成育医療センターより送付された小児腎移植患者検

体のうち、これまでに27検体に対してELISPOT assayを行った。陰性は25検体、陽性は2検体であった。陰性と判定された検体の中には、ネガティブコントロールでも非特異的なスポットが認められたものが3検体あった。今回測定した検体の半数近くにおいてポジティブコントロールの反応性がこれまでより低い傾向が見られた。[岡本貴世子、竹田誠、斉藤昭彦*：*国立成育医療研究センター]

4. 風疹ウイルス流行株の分子疫学的検討

風疹排除の検討には風疹ウイルスの分子疫学的な解析が不可欠であることから、病原微生物検出情報およびWHO風疹ウイルスデータベースRUBENSの情報を元に、日本における風疹ウイルス流行株の推移を検討した。2010～2013年に全国の地衛研で検出された風疹ウイルスの遺伝子型は2B, 1E, 1J, 1aであり、2Bおよび1Eが主に検出された。特に遺伝子型2Bは年々検出率が増加し、2013年の流行株の大多数を占めていた。世界的には遺伝子型2B, 1E, 1G, 1H, 1Jが主に検出されている。特に東-東南-南アジアにおいては、遺伝子型2Bおよび1Eが主流である。日本の株は2009年以前にはこの遺伝子型2Bや1Eウイルスが検出されておらず、2010年以降から報告されるようになった。また、2010～2011年と2012～2013年では同じ遺伝子型2Bや1Eであっても流行株に関連性はなく、異なる由来によるものと推測された。2012～2013年に流行したウイルスについては、遺伝子型2Bウイルスは東南アジア流行株と非常に近縁であった。[森嘉生、岡本貴世子、大槻紀之、坂田真史、竹田誠、全国地方衛生研究所、感染症疫学センター]

5. 風疹ウイルス受容体の探索

風疹ウイルスはガチョウや初生ニワトリの血球を凝集させる赤血球凝集活性(HA活性)を有する。風疹に対する抗体測定方法としてHA活性を利用した赤血球凝集抑制試験が広く使用されている。風疹ウイルスが赤血球表面上のどのような分子と結合するかを検討するため、各種脂質を用いた競合阻害実験を行った。その結果スフィンゴミエリン(SM)添加によりHA活性が低下することが確認できた。さらに、SM分解酵素であるスフィンゴミエリナーゼにより処理を行ったガチョウ血球を赤血球凝集試験に用いると、HA活性が完全に失われることを確認した。これらのことより、

風疹ウイルスによるHA活性においてSMが重要な役割を果たすことが示されると共に、風疹ウイルスのHA抗原がSMと結合していることが強く示唆されSMが風疹ウイルス受容体の一つである事が考えられた。(大槻紀之、坂田真史、花田賢太郎*、岡本貴世子、安楽正輝、竹田誠、森嘉生：*細胞化学部)

6. 風疹ウイルスE1蛋白質上の赤血球凝集活性に関する部位の解析

これまでに中和活性及びHA抑制(HI)活性のある単クローナル抗体(MAb)のエピトープはE1蛋白質のドメインIあるいはIIにあることが報告されてきたが、我々の保有するMAbを用いて中和エスケープ株を作製したところ、ドメインIIIにアミノ酸置換が認められた。そこで、本研究ではHA活性におけるE1タンパク質ドメインIIIの役割を検討した。HA阻害活性のある2種類の中和MAbを用いて得られた中和エスケープ株において、それぞれE1タンパク質のドメインIIIに変異が存在していた。これらの2つの変異に加えて、ドメインIIIの表面アミノ酸をアラニンに置換した計12種類のウイルス様粒子を作成した。このうち、複数の変異体でHA活性の著しい低下が認められた。このことから本研究により初めてE1タンパク質のドメインIIIがHA活性に関与することが示された。[安楽正輝、大槻紀之、坂田真史、竹田誠、森嘉生]

7. 風疹ウイルスのcapsid蛋白質とp150蛋白質の相互作用に関する解析

風疹ウイルスの構造蛋白質capsid(C)と非構造蛋白質p150は感染細胞内で共局在するが、その生物学的意義は不明である。これまでに我々はC蛋白質のN末端領域が、coiled-coil構造をとる可能性を示唆し、その構造に重要だと考えられる疎水性アミノ酸が非構造蛋白質p150との結合にも非常に重要であり、相互結合がウイルスの増殖性に重要であることを示してきた。今年度は構造蛋白質遺伝子群をレポーター遺伝子に置換したサブジェノミックレプリコンRNAと野生型並びに変異C蛋白質のmRNAを細胞へ共発現し、レポーター遺伝子の発現量を指標にゲノム複製への影響について検討を行った。その結果、レプリコンのレポーター発現量は野生型Cを共発現することで著しく向上

したが、p150 と結合が失われるような変異 C の共発現では部分的、或は殆ど起らなかった。C と p150 の相互作用はウイルス遺伝子発現を促進していることが明らかとなった。

「坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠、森嘉生」

8. 風疹ウイルス p150 のプロテアーゼ活性に基づく感染指示細胞の樹立に関する研究

風疹ウイルスの感染を簡易に検出できる感染指示細胞の作成を試みた。風疹ウイルス P150 はシステインプロテアーゼドメインを持ち、非構造蛋白質前駆体 p200 から p150 および p90 を成熟させるために両者間を開裂させる。膜局在シグナルを付加した緑色蛍光タンパク質と核移行シグナルを付加した赤色蛍光タンパク質を p150 プロテアーゼの開裂部位で連結したレポーター発現プラスミドを作製した。それを単独で細胞に発現させると、緑色蛍光タンパク質と赤色蛍光タンパク質が細胞質において同一の局在を示したが、p150 と共発現させると、緑色蛍光タンパク質と赤色蛍光タンパク質の共局在がなくなり、赤色蛍光タンパク質の核移行が認められた。また、ウェスタンブロット法によって、p150 の発現に依存してレポータータンパク質の切断が認められた。しかしながら、ウイルス感染細胞やサブジェノミックレプリコン細胞では特異的な切断は認められなかったことから、プラスミドによる単独発現 p150 とウイルス感染で産生される p150 では切断活性に差があることが示唆され、本法に基づく p150 のプロテアーゼ活性に基づく感染指示細胞の樹立は困難であった。[坂田真史、竹田誠、森嘉生]

III. ムンプスウイルスに関する研究

1. ムンプスウイルス神経病原株の遺伝子操作系の確立

ムンプスウイルス (MuV) の神経病原性発現機構を明らかにするために、無菌性髄膜炎患者より分離された神経病原株 Odate 株の遺伝子操作系の確立を行った。Odate 株の全ゲノム cDNA を pBluescript ベクターにクローニングし、ヘルパープラスミドと共に T7 ポリメラーゼ発現 BHK 細胞に導入し、Odate 株 cDNA 由来の感染性ウイルスである rOdate 株を回収した。rOdate 株は Vero 細胞およびラットの脳内において親株である Odate 株と同等な増殖を示した。また、rOdate 株の神経病原性をラットの脳室拡張を指標に検討

したところ、Odate 株に比べ若干の低下は認められたものの、評価を行うには十分な神経病原性を保持していることが示された。以上の結果より、今回確立された遺伝子操作系は MuV の神経病原性発現機構を解析する上で重要なツールになると考えられる。[加藤大志、竹田誠、木所稔]

2. ムンプスウイルス感染における Heat shock protein 70 の役割

ムンプスウイルス (MuV) を含むモノネガウイルスの RNA 複製および転写は細胞質内に形成される Inclusion Body (IB) で行われる。そこで IB の主要構成タンパク質である P タンパク質と相互作用する宿主因子を探索し、その因子の MuV 感染における役割について検討した。P タンパク質と相互作用する宿主因子を Pull-down Assay およびペプチドシークエンスによって探索したところ、Heat Shock Protein 70 (Hsp70) が同定された。Hsp70 は MuV の感染に伴って発現量が増加し、IB において P タンパク質との共局在が観察された。siRNA を用いて Hsp70 をノックダウンしたところ、MuV の増殖にはほとんど影響を与えなかった。次に、パラミクソウイルスの P タンパク質がユビキチン化されることに着目し、P タンパク質のユビキチン化への Hsp70 の関与を検討した。その結果、Hsp70 ノックダウン細胞ではコントロール細胞にくらべて有意にユビキチン化された P タンパク質が蓄積していることがわかった。さらに、Hsp70 ノックダウン細胞では P タンパク質の分解速度が低下したことから、Hsp70 は P タンパク質のユビキチン-プロテアソームによる分解を促進することが示唆された。現在、その生物学的意義について検討を行っている。[加藤大志、久保田耐、喜多俊介*、中津祐一郎、前仲勝実*、竹田誠、木所稔：
*北海道大学大学院薬学研究院生体分子機能学]

3. マーモセット感染モデルによるムンプスワクチンの安全性・有効性の解析

新たなワクチン接種プログラムを確立・導入するためには信頼性の高い動物モデルによる基礎的な評価が不可欠である。我々は過去の研究において、コモンマーモセットがムンプスウイルスに対する感受性が高く、優れたモデル動物であることを明らかにしてきた。そこで新たなワクチン接種プログラムを確立するための基礎実験として、マー

ウイルス第三部

モセットにおけるムンプスワクチンウイルスの接種用量を決定すること、および、接種に伴う副反応の指標となるバイオマーカーの検索を行った。まず、約1歳齢、雄のコモンマーモセット6頭に麻酔下で体温測定用発信プローブを腹腔内に埋め込み、2週間馴化した。次に、Jeryl Lynn株を3つの異なる接種用量(12, 68, 650 PFU/頭)で2頭ずつ皮下接種し、体温と活動性、および体重の測定と臨床観察を行うとともに、麻酔下で経時的に採血と尿、咽頭スワブの採取を行った。血液から血漿と末梢血リンパ球を分離し、中和抗体価とウイルスゲノムコピー数を測定した。その結果、最低用量接種群でもワクチンウイルスによるviremiaが観察され、中和抗体も68 PFU以上の接種群で陽転し、改めてマーモセットのムンプスウイルスに対する感受性の高さが確認された。誘導された中和抗体価は用量依存的であり、抗体価の推移から100PFUが接種用量として適当と判断された。ワクチン接種前後の体温、活動性、白血球数、血中LDH等の変化を連続的にモニターしたところ、いずれの接種群においても、目立った変化は認められなかった。[木所稔、加藤大志、青木なつ子、網康至*、須崎百合子*、竹田誠：*動物管理室]

4. ムンプスの国内サーベイランスネットワークの構築と国内流行状況の解析

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は喫緊の課題である。そこで我々はその雛形となるべき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行った。全国の都道府県、および政令指定都市の地衛研にムンプスのサーベイランスへの協力を求めるメールを送り、了解を得た地衛研からムンプスウイルスの検出情報(配列情報、および検体情報)を主にメールで感染研に集約した。また地衛研から要請があった場合には、感染研から実験室診断用のプロトコルや陽性コントロールを提供したり、感染研で分離ウイルスのシーケンシングを行った。集約されたムンプスウイルスの塩基配列は、2012年のWHO Mumps Nomenclature Update Meetingで提案された遺伝子型標準株を基にNJ法により系統解析し、全株の遺伝子型を決定した。

感染研からの依頼に対し、全国の20ヶ所の府県および政令指定都市の衛生研究所から協力が得られた。その結果2005年から2013年にかけて分離された121株の情報が集約された。その内25株はワクチン株(ワクチン副反応例)であった。その他の分離株96例は1例を除いて全て遺伝子型Gであった。1例はAであった。Gの内、西日本型(Gw)が63例、東日本型(Ge)は32例であった。今回集計した結果では以前の結果とは異なり、GwとGeの地理的分布に明確な違いは認められず、同時並行的に流行している実態が明らかとなった。また、2013年の流行株は、19株中Geが1株のみで、他は全てGwであった。熊本県で検出された1例の遺伝子型Aについては、過去における国内検出例は極めて稀であり、その由来は不明である。[木所稔、青木なつ子、竹田 誠、庵原俊昭*、落合 仁**、渡辺正博***、各地方衛生研究所の研究協力者****]

*国立病院機構三重病院**落合小児科医院、***すずかこどもクリニック、****山市衛生研究所、茨城県衛生研究所、千葉県衛生研究所、千葉市環境保健研究所、神奈川県衛生研究所、新潟県保健環境科学研究所、石川県保健環境センター、静岡県環境衛生科学研究所、愛知県衛生研究所、静岡県環境保健研究所、三重県保健環境研究所、滋賀県衛生科学センター、大阪府立公衆衛生研究所、神戸市環境保健研究所、広島市衛生研究所、高知県衛生研究所、北九州市環境局環境科学研究所、山口県環境保健センター、熊本県保健環境科学研究所]

5. ムンプスワクチン株による水平感染疑い例の解析

国内で流行するムンプスウイルスの分子疫学的解析を行う過程で、野外株として分離されたウイルスの中にワクチン株と同一の配列を持つ分離株が5株(星野株型4株、および鳥居株型1株)含まれることが判明した。これらの分離株が由来する患者のワクチン接種歴を確認したところ、2株(星野株型)については接種履歴があり、分離された時期から、ワクチン接種による副反応例と判断された。しかし、残り3株(星野株型2株、および鳥居株型1株)については接種歴がなかったことから、ワクチン株による水平感染例であることが強く疑われた。そこで、水平感染が起こる原因を解明するためにこれらのウイルスについてゲノム解析を行った。対照として、ワクチン接種後の副反応例

から分離された2株（星野株由来）についても調べた。その結果、副反応例2株では星野株のゲノム配列との間に塩基配列の違いが無かったのに対し、水平感染例の3株はいずれもL遺伝子内に1ヶ所以上のアミノ酸置換を伴う変異を持っていた。L蛋白質はRNAポリメラーゼであり、ウイルスの転写と複製に直接関わる重要な因子であることから、ウイルスの生物学的性状に何らかの変化が生じている可能性がある。副反応例分離株ではL遺伝子内に変異がないことから、2次感染を起こす上で、L遺伝子の変異が何らかの関わりを持つ可能性が示唆された。[木所稔、青木なつ子、竹田 誠、庵原俊昭*、落合 仁**、渡辺正博***、竹田 誠：*国立病院機構三重病院**落合小児科医院、***水島中央病院すずかこどもクリニック]

IV. インターフェロン、サイトカインに関する研究

1. 自然免疫受容体経路とクロストークする細胞内情報伝達系の解析

自然免疫受容体により活性化される情報伝達系は、感染細胞の防御反応を誘導するだけでなく、特定の細胞で活性化されることにより獲得免疫発動の直接のトリガーとして機能すると考えられている。一方、このような機能をもたらす自然免疫受容体経路の因子や、影響を受ける細胞内情報伝達系は明らかにされていない。自然免疫受容体により活性化されるキナーゼ分子 TBK1 と相互作用する細胞内因子を検索し、G タンパク質共役型受容体経路の制御因子である RGS1 と相互作用していることを見出した。また RGS1 及び、類似の構造をもつ RGS ファミリーを構成するいくつかの因子は TBK1 によりリン酸化されること、TBK1 発現細胞では G タンパク質共役型受容体経路の活性が亢進していること、などが明らかとなり、自然免疫受容体の活性化が、TBK1 を介し RGS タンパク質の機能を調節することにより G タンパク質共役型受容体経路を制御していることが示唆された。[久保田耐、中津祐一郎、加藤大志、竹田誠]

V. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

1. 中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの国内検査環境の整備

平成24年9月に見つかったMERS コロナウイルスは、今年度も流行が続いており、中東への旅行者による日本への

持ち込みが懸念されている。引き続き当研究室でリアルタイム PCR 法による確定診断法を行える体制を整備するとともに、昨年度は計72か所の衛生研究所、保健所へ検査用試薬の配布を行ったが、今年度は新たに国内16か所の検疫所へ、検査用陽性コントロール RNA の送付を行った。また RT-LAMP 法によるMERS コロナウイルス遺伝子検出も試みているが、栄研化学(株)と提携により、効果的なプライマーセットを設計してもらい、現在性能評価を行っている。[白戸憲也、松山州徳]

2. 中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの細胞侵入機構について

肺に特異的に存在する膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRSS2)の発現細胞に、コロナウイルスは極めて効率よく感染する。TMPRSS2 発現 Vero 細胞 (Vero-TMPRSS2) では非発現 Vero 細胞と較べて100倍MERS コロナウイルスに対する感染効率が高く、さらに、非常に大きい細胞融合を形成することがわかった。この細胞はコロナウイルスの分離に有用であるといえる。さらにMERS コロナウイルスの細胞侵入をリアルタイム PCR による方法にて検出し、TMPRSS2 の阻害剤セリンプロテアーゼ阻害剤 (Camostat) による感染阻止効果を調べた。MERS コロナウイルスのTMPRSS2 発現細胞への感染価は非発現細胞と比較して、10倍高くなっていた。この結果はTMPRSS2 がウイルスを活性化し細胞侵入を促進させることを示唆している。また Camostat は肺胞上皮由来の Calu-3 細胞においてより効率良くウイルスの細胞侵入を阻害できることを明らかにした。本研究は2013年9月に論文報告をおこなった。[白戸憲也、川瀬みゆき、松山州徳]

3. ヒトコロナウイルス229Eと川崎病との関連について

川崎病の原因は不明であるが、季節性や地域流行性が見られることから、何らかの感染性因子がトリガーとなっていると考えられている。ヒトコロナウイルス(HCoV)NL63株遺伝子が川崎病患者で有意に多く検出されるという報告がなされ、一時注目を集めた。しかし続く研究によってHCoV-NL63の川崎病への関与は否定されている。これまでの研究の問題点は、研究がすべてRT-PCR法によるウイルス遺伝子検出によってなされているという事である。HCoV感

染が川崎病の原因であるか否かを特定するためには、血清学的手法が適していると考えられるため、本研究では川崎病患者のペア血清を用いて調査を行った。免疫染色において、HCoV-NL63 は川崎病患者とコントロールの血清で差がなく、改めてその関連が否定された。しかし一方で、HCoV-NL63 の対照として利用した HCoV-229E (ATCC 株) の実験では、川崎病患者血清で有意に陽性率が高かった。そこで HCoV-229E を対象とした中和試験を行った。ATCC 株では差が見られなかったが、川崎病患者の回復期血清において国内臨床株に対して有意に陽性を示した。しかし急性期、回復期での陽性は見られなかった。従って、HCoV-229E の急性感染が原因であるという結果は示されなかったが、HCoV-229E のうち国内臨床株タイプのウイルス感染が、後の川崎病発症と何らかの関連を示す可能性が示唆された。[白戸憲也、松山州徳]

4. 風邪の病原体、ヒトコロナウイルス 229E の細胞内侵入機構について

ヒトコロナウイルス 229E は細胞侵入にエンドソーム内に存在するカテプシン L を利用することがわかっているが、最近分離された臨床分離 229E 株はカテプシン感受性が低く、一方 1966 年に分離された ATCC 株はカテプシン感受性が高いことがわかっている。この原因を明らかにするために S タンパクに変異を導入し、VSV シュードタイプを用いて細胞侵入効果、及びプロテアーゼ阻害剤による細胞侵入阻止効果を調べた結果、S タンパクの複数の変異が、カテプシン感受性に影響をおよぼすことが明らかになった。これらの変異を S タンパクの立体構造の配置はカテプシン解裂予想部位の近傍に位置することがわかった。本研究はヒトの間に蔓延しているコロナウイルスの近年の機能変化を解析する研究である。[白戸憲也、川瀬みゆき、松山州徳]

5. II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ TMPRSS2 は、HA 開裂部位に mono-basic なアミノ酸配列をもつ A 型インフルエンザウイルスに対する肺内の必須活性化酵素である

インフルエンザウイルスを含む多くの呼吸器ウイルスは、プロテアーゼによってウイルス膜タンパクが開裂することによって、はじめて感染力を持つ。培養細胞において、呼吸器上皮に発現している II 型膜貫通型セリンプロテアー

ゼ TMPRSS2 が、インフルエンザウイルスの HA 蛋白質、パラインフルエンザウイルスやヒトメタニューモウイルスの F 蛋白質、SARS や MERS コロナウイルスの S 蛋白質を開裂させ、活性化させることを我々は明らかにしてきた。本研究では、TMPRSS2 遺伝子をノックアウトしたマウス (TMPRSS2 KO マウス) を作出し、インフルエンザウイルスによる原発性ウイルス性肺炎への影響を解析した。TMPRSS2 KO マウスと TMPRSS2 遺伝子を発現している通常の野生型マウス (WT マウス) へのインフルエンザウイルス経鼻感染実験を行った。季節性インフルエンザウイルスのマウス馴化株 MA-CA04 (H1N1)、MA-GZX (H3N2) 及びトリインフルエンザウイルスのヒト分離株 VN1194 (H5N1)、Anhui1 (H7N9) の 4 株を用いた。季節性インフルエンザウイルス (H1N1、H3N2) 及びトリインフルエンザウイルス H7N9 感染において、TMPRSS2 KO マウス肺内でのウイルスの増殖性は WT マウスに比べると非常に低く、病原性がほとんど無くなっていた。一方、HA 開裂部位に強毒型配列を持つ H5N1 感染では、TMPRSS2 KO マウスと WT マウスの両群で致死的であり、差は認められなかった。したがって、TMPRSS2 が H1N1、H3N2、H7N9 の病原性発現に必須の宿主因子であることが証明された。[酒井宏治、網康至*、田原舞乃、久保田耐、安楽正輝、中島典子**、関塚剛史***、駒瀬勝啓、長谷川秀樹**、黒田誠***、河岡義裕****、田代真人*****、竹田誠：*動物管理室、**感染病理部、***病原体ゲノム解析研究センター、****東京大学医科学研究所ウイルス感染分野、*****インフルエンザウイルス研究センター]

サーベイランス業務

1. 平成 25 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、感染症情報センターを通じて配布した。また、平成 23 年度に得られた成績をまとめ報告した。[大槻紀之、感染症情報センター、森 嘉生]

品質管理に関する業務

1. 麻しんワクチン中間段階 4 ロット、風しんワクチン中間段階 3 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 3 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 7 ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 6 ロット、乾燥

ウイルス第三部

弱毒生麻疹風しん混合ワクチン 53 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 18 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、駒瀬勝啓、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生、久保田耐、木所稔、加藤大志、白戸憲也、竹田誠]

2. 人免疫グロブリン製剤 191 ロットの検定 (麻疹抗体測定試験) を行った。 [關文緒、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠]
3. PHA 用標準抗麻疹血清 (非修飾用) を 3 ヶ所に配布した。 [關文緒、駒瀬勝啓]
4. インターフェロン製剤 3 ロット (rec β -1a 1 ロット、rec β -1b 1 ロット、天然型 β 1 ロット) の収去検査を行った。 [白戸憲也、松山州徳]

レファレンス業務

1. 麻疹の行政検査 1 件、および依頼検査 1 件を実施した [染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、駒瀬勝啓]
2. 1 ヶ所の地方衛生研究所に Vero/hSLAM 細胞を配布した。 [關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]
3. 10 ヶ所の麻疹、風疹レファレンスセンターに real-time PCR 用の標準麻疹ウイルス RNA を配布した。 [中津祐一郎、染谷健二、關文緒、田原舞乃、酒井宏治、藤井薫、駒瀬勝啓]
4. 風疹に関する行政検査 4 件を実施した。 [大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生]
5. 風疹ウイルス遺伝子検査に用いる陽性対照 RNA を 9 ヶ所の地方衛生研究所等に配布した。 [大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生]
6. 島根県健康福祉部の求めに応じ、島根県保健環境科学研究科ウイルス科での風疹ウイルス検査の査察および助言を行った。 (2013 年 5 月) [森嘉生]
7. ムンプスの行政検査 2 件、および依頼検査 2 件を実施した。 [加藤大志、木所稔]
8. ムンプスサーベイランス充実のため地方衛生研究所に対して RT-PCR 用プロトコールの提供 4 件、陽性コントロールの分与 2 件、系統解析のためのレファレンス配列の提供 1 件を実施した。 [木所稔]

国際協力業務

1. 2nd meeting of the regional verification commission for measles elimination and workshop on verification of measles elimination (2013 年 3 月 18-22 日 : マニラ、フィリピン) に参加。 [竹田誠]
2. 4th meeting on vaccine-preventable diseases laboratory networks in the Western pacific region (2013 年 3 月 11-15 日 : マニラ、フィリピン) に参加。 [竹田誠]
3. 3rd meeting of the SAGE working group on measles and rubella (2013 年 4 月 12-13 日 : ジュネーブ、スイス) に参加。 [竹田誠]
4. 22nd meeting of the technical advisory group (TAG) on immunization and vaccine preventable diseases in the Western pacific region (2013 年 6 月 25-27 日 : フィリピン、マニラ) に参加。 [竹田誠]
5. 4th meeting of the SAGE working group on measles and rubella (2013 年 9 月 25-26 日 : ジュネーブ、スイス) に参加。 [竹田誠]
6. 5th meeting of the SAGE working group on measles and rubella (2014 年 4 月 4-5 日 : ジュネーブ、スイス) に参加。 [竹田誠]
7. 11th Global measles and rubella laboratory network meeting (2013 年 6 月 24-27 日 : スイス、ジュネーブ) に参加し、日本の麻疹ウイルス、風疹ウイルスの分子疫学、CRS サーベイランスについての発表を行うとともに、診断法、検体輸送法、精度管理等に関して議論した。 [駒瀬勝啓、森嘉生]
8. 第 10 回日本台湾感染症シンポジウム (2013 年 9 月 12-13 日) に参加し、日本の風疹の現状及び分子疫学について発表を行うとともに台湾の風疹の状況について情報収集した。 [森嘉生]
9. 第 7 回日中韓感染症シンポジウム (2013 年 11 月 24-25 日、北京、中国) に参加し、日本の風疹の現状及び分子疫学について発表を行うとともに各国の感染症の状況について議論した。 [森嘉生]
10. ベトナムハノイの NIHE を訪問し、麻疹ウイルス、風疹ウイルスの遺伝子解析法について研修し、共同研究

ウイルス第三部

- について検討した。[駒瀬勝啓] (2013年10月)
- ベトナム保健省の感染症担当者6名に麻疹ワクチンの品質管理とサーベイランス体制に関する講義を行った。[駒瀬勝啓] (2013年10月)
 - アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化を目的に、急性呼吸器ウイルス全般の高感受性細胞の樹立を行なっている。H25年11月26日に行われた、日中協同研究発表会(北京)に参加し、中国担当者との意見交換を行った。[松山州徳]
 - 2014年3月に行われた、Robert Koch Institute (RKI) が主催するMERS-CoV proficiency testingに参加し、送られてきたサンプルのMERS検査を行い結果を返した。約100カ国からの結果は集計され、MERS検査機関で共有されている。[白戸憲也, 松山州徳]
 - 韓国KCDCのDr. KisoonとDr. Kangから2011年に韓国国内で流行した遺伝子型Hムンプスウイルスの塩基配列情報の提供を受け、東アジア地域におけるムンプスウイルスの流行状況を解析すると共に、2名が来所した際には韓国におけるMMRワクチンの接種状況とムンプスウイルスの流行状況について情報交換を行った。(2013年12月) [木所 稔, 加藤大志]
 - モンゴル国NCCDのDr. TuulからFTAカードによるムンプスウイルス分離株の提供を受け、それらの系統解析を行うと共に、ラボ診断に必要な消耗品をNCCDに提供した。(2014年1月) [木所 稔, 青木なつ子]
 - FETP コースの講義「ウイルス性疾患：麻疹、MERS など」を行った。[竹田誠] 2014年4月15日
 - JICA「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジア、アフリカ、中東等の研修生9名に麻疹抗体測定法、PCR法の実習を行った。[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、藤井薫、駒瀬勝啓] 2014年1月-2月
 - JICA 集団研修「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジア、中東、アフリカ諸国の研修生16名に風疹検出RT-PCR法、風疹ウイルス分離の実習を行った。[大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生] 2014年1-2月
 - 平成25年度 検定・検査教育講習会 第新規者向け講習会で「ウイルス製剤の検定」について講義をおこなった。[駒瀬勝啓] 2013年5月

発表業績一覧

I. 誌上発表

欧文発表

研修業務

- 「平成25年度短期研修 新興再興感染症技術研修」コースにおいて、「麻疹総論」、「風疹総論」についての講義および、麻疹・風疹ウイルス検査診断実習を行った。[竹田誠、大槻紀之、岡本貴世子] 2012年10月
- 「平成25年度医師卒後研修」において、「麻疹、風疹等について」の講義を行った。[竹田誠] 2013年10月24日
- FETP コースの講義「ウイルス感染症：麻しん風しんを中心に」を行った。[竹田誠] 2013年4月8日
- 平成25年度希少感染症診断技術研修会において、「麻疹」の講義を行った。[竹田誠] 2014年2月20日
- Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. (2013) Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. J. Virol. 87:1105-14.
- Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. (2013) Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. J Virol. 87:7170-5.
- Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Aina A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T,

- Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014) The Host Protease TMPRSS2 Plays a Major Role in In Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza Viruses. *J Virol.* 88:5608-16.
4. Tahara M, Ito Y, Brindley M, Ma X, He J, Xu S, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota P, Plemper R, Maenaka K, Takeda M. (2013) Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J. Virol.* 87:666-75.
 5. Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K, Brindley MA, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. (2013) The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol.* 87:3583-6.
 6. Nakatsu Y, Ma X, Seki F, Suzuki T, Iwasaki M, Yanagi Y, Komase K, Takeda M. (2013) Intracellular transport of the measles virus RNP complex is mediated by Rab11A-positive recycling endosomes and drives virus release from the apical membrane of polarized epithelial cells. *J Virol.* 87:4683-93.
 7. Nakatsu Y, Matsuoka M, Chang TH, Otsuki N, Noda M, Kimura H, Sakai K, Kato H, Takeda M, Kubota T. (2014) Functionally Distinct Effects of the C-Terminal Regions of IKK ϵ and TBK1 on Type I IFN Production. *PLoS One.* 9:e94999.
 8. Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu Y, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M. (2013) Canine distemper virus with the intact C protein has the potential to replicate in human epithelial cells by using human nectin4 as a receptor. *Virology.* 435:485-92.
 9. Otsuki N, Nakatsu Y, Kubota T, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kuroda M, Yamaguchi R, Takeda M. (2013) The V protein of canine distemper virus is required for virus replication in human epithelial cells. *PLoS One* 8:e82343.
 10. Sakata M, Otsuki N, Okamoto K, Anraku M, Nagai M, Takeda M, Mori Y. (2014) Short Self-interacting N-terminal Region of Rubella Virus Capsid Protein Is Essential for Cooperative Actions of Capsid and Nonstructural p150 Proteins. *J Virol.* (in press)
 11. Abo H, Okamoto K, Anraku M, Otsuki N, Sakata M, Icenogle J, Zheng Q, Kurata T, Kase T, Komase K, Takeda M, Mori Y. (2014) Development of an improved RT-LAMP assay for detection of currently circulating rubella viruses. *J Virol Methods.* 24:207C:73-77.
 12. Katoh H, Okamoto T, Fukuhara T, Kambara H, Morita E, Mori Y, Kamitani W, Matsuura Y. Japanese encephalitis virus core protein inhibits stress granule formation through an interaction with Caprin-1 and facilitates viral propagation. *J. Virol.*, 2013; 87(1):489-502.
 13. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. (2013). (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2. *J. Virol.* 87(23):12552-61.
 14. Abe M, Tahara M, Sakai K, Yamaguchi H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizita K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. (2013) TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J Virol.* 87:11930-5.
 15. Takaki H, Takeda M, Tahara M, Shingai M, Oshium H, Matsumoto N, Seya T. (2013) MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4+ dendritic cells primarily triggers type I interferon production against measles virus in a mouse infection model. *J Immunol.* 191:4740-7.
 16. Otani S, Ayata M, Takeuchi K, Takeda M, Shintaku H, and Ogura H. (2014) Biased hypermutation

- occurred frequently in a gene inserted into the IC323 recombinant measles virus during its persistence in the brains of nude. *Virology*. 462-463:91-7.
17. Ikeno S, Suzuki M, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Yokota YT. (2013) Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front Microbiol*. 4:298.
 18. Krumm SA, Takeda M, Plemper RK. (2013) The measles virus nucleocapsid protein tail domain is dispensable for viral polymerase recruitment and activity. *J Biol Chem*. 288:29943-53.
 19. Ito M, Iwasaki M, Takeda M, Nakamura T, Yanagi Y, Ohno S. (2013) Measles virus non-structural C protein modulates viral RNA polymerase activity by interacting with a host protein SHCBP1. *J Virol*. 87:9633-42.
 20. Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M. (2013) Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type strains using loop-mediated isothermal amplification. *Microbiol Immunol*. 57:246-51.
 21. Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Tahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K, Strebel P, Schluter WW, Kamiya H, Reef SE, Chu SY, Martin R. (2013) Nationwide rubella epidemic - Japan, 2013. *MMWR*. 62:457-462.
 22. Tripathi LP, Kambara H, Chen YA, Nishimura Y, Moriishi K, Okamoto T, Morita E, Abe T, Mori Y, Matsuura Y, Mizuguchi K. Understanding the biological context of NS5A-host interactions in HCV infection: a network-based approach. *J. Proteome Res*. 2013; 12(6), 2537-2551.
 23. Kimura T, Katoh H, Kayama H, Saiga H, Okuyama M, Okamoto T, Umemoto E, Matsuura Y, Yamamoto M, Takeda K. Ifit1 inhibits Japanese encephalitis virus replication through binding to 5' capped 2' -O unmethylated RNA. *J. Virol.*, 87(18), 9997-10003. 2013
 24. Nagata S, Maedera T, Nagata N, Kidokoro M, Takeuchi K, Kuranaga M, Takeda M, Kato A. (2013) Comparison of the live attenuated mumps vaccine (Miyahara Strain) with its parent in preadapted position of attenuation process. *Journal of Vaccines & Immunization* [in press]
 25. Sato H, Jing C, Isshiki M, Matsuo K, Kidokoro M, Takamura S, Zhang X, Ohashi T, Shida H. Immunogenicity and safety of the vaccinia virus LC16m8Δ vector expressing SIV Gag under a strong or moderate promoter in a recombinant BCG prime-recombinant vaccinia virus boost protocol. *Vaccine* 31, 3549-3557 (2013).
 26. Kotani O, Shirato K, Nagata N, Ikeda H, Takahashi K, Taguchi F. (2013). Neuropathogenesis of a mouse-adapted porcine epidemic 1 diarrhea virus infection in suckling mice. *J. Gen Virol*. 94:831-6
- 和文発表
1. 駒瀬勝啓, 竹田誠 海外の麻疹状況 -2013-、病原微生物検出情報 34 (7); 201-202 (2013)
 2. 駒瀬勝啓, 染谷健二, 竹田誠, 日本における麻疹ウイルス流行株の変遷 2009-2011、病原体検出情報 34(2);36-7. (2013)
 3. 染谷健二, 駒瀬勝啓, 竹田誠, 2012年の海外の麻疹情報、病原体検出情報 34(2);24-5. (2013)
 4. 中津祐一郎, 竹田誠, (2013) 麻疹ウイルスと宿主の攻防-自然免疫応答の観点から-, 臨床とウイルス、41:196-204

5. 森嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、風疹ウイルスの遺伝子型別動向と検査診断マニュアル改訂、病原微生物検出情報 34 (4) ; 99-100 (2013)
6. 森嘉生、大槻紀之、風疹ウイルスの特徴、臨床とウイルス 42(1):19-25, 2014.
7. 森嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、風疹ウイルスの遺伝子型動向と検査診断マニュアル改訂、病原微生物検出情報、2013, 34, 99-100.
8. 岡本貴世子、森嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田誠、駒瀬勝啓 抗風疹 IgG 国内標準品の作製、およびELISA法によるIgG抗体価(国際単位)とHI抗体価の相関性の解析 臨床化学 42 146-150 2013
9. 木所稔、竹田誠 : ムンプスウイルスの新たな分類基準と国内流行状況、病原微生物検出情報 (IASR) 34(8)、224-225(2013)
10. 松山州徳、中東で発生した新型コロナウイルスについて、JBSA ニュースレター 第3巻第1号、1-2 (2013)
11. 松山州徳、感染拡大が懸念される 中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス、メディカル朝日、42, 44-45 (2013)
12. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス 健康教室 64, 12, 75-77 (2013)
13. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス感染症、獣医学雑誌 17, 2 (2013)
14. 松山州徳、新型コロナウイルス「MERS」の現状、週刊日本医事新報、4668, 54-55 (2013)
15. 松山州徳、竹田誠、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス感染症、Medical Technology, 41, 12, 1282-1285 (2013)
16. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス感染症について、福岡県医報、第1450号、26-27 (2013)
17. 松山州徳、新型コロナウイルス感染症 Medical Practice 31,1 (2014)
18. 松山州徳、新型コロナウイルス(MERS)の知見、感染・炎症・免疫、43, 4 331-332 (2014)
19. 白戸憲也、松山州徳、中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)のウイルス検査、検査と技術、41 No.13 p1267-1270 (2013)
20. 白戸憲也、松山州徳、新種のコロナウイルス感染症、化学療法の領域 2013年増刊号(Vol.29 S-1), P199~206 (2013)
21. 倉田貴子、上林大起、駒野淳、西村公志、加瀬哲男、高橋和郎、大平文人、松井陽子、伊達啓子、熊井優子、久保英幸、改田厚、後藤薫、長谷篤、大阪市保健所、廣川秀徹、吉田英樹、内野清子、三好龍也、田中智之、森嘉生、大槻紀之、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠、大阪府内における2012年の風疹患者発生状況、病原微生物検出情報 34 (4) ; 97-98 (2013)
22. 梶山桂子、古川英臣、宮代守、佐藤正雄、伊藤孝子、酒井由美子、植山誠、眞野理恵子、衣笠有紀、戸川温、高田徹、田村和夫、駒瀬勝啓 タイからのB3型麻疹ウイルス輸入例—福岡市、病原微生物検出情報 34 (7); 201-202 (2013)
23. 佐藤弘、多屋馨子、森嘉生、2012年度風疹予防接種状況および抗体保有状況-2012年度感染症流行予測調査(中間報告)病原微生物検出情報、2013, 34, 105-107.

II. 学会発表

国際学会

1. Komase K, Takeda M, Progress towards measles elimination after introduction of supplementary immunization in Japan. 7th Vaccine & ISV Congress 2013, Sitges Spain, 2013 Oct 27-29
2. Sakai K, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Ami Y, Saijo M, Yamaguchi R, Komase K, Takeda M, Morikawa S. (2013 March. Singapore) Canine distemper virus intrinsically uses monkey receptors and readily adapts to use human receptors as well. 15th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim.
3. Sakai K, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Ami Y, Yamaguchi R, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) High potential

ウイルス第三部

of canine distemper virus in the ability to use macaca and human receptors. Negative Strand Virus Meeting 2013.

4. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Nakajima N, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 July 27-August 1) The host protease TMPRSS2 plays a major role for influenza virus replication in vivo. 16th IUMS International Congress of Virology.
5. Tahara M, Abe M, Sakai K, Shirato K, Kanou K, Matsuyama S, Fukuhara H, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) Importance of the P2 and P3 residues of fusion proteins of respiratory viruses for their proteolytic activation by TMPRSS2. Negative Strand Virus Meeting 2013.
6. Otsuki N, Sekizuka T, Kubota T, Nakatsu Y, Seki F, Sakai K, Yamaguchi R, Fukuhara H, Maenaka K, Kuroda M, Takeda M. (2013 June 16-21. Granada, Spain) Both the C and V proteins of canine distemper virus play essential roles for the virus replication in human epithelial cells. Negative Strand Virus Meeting 2013.
7. Matsuyama S, Summary of SARS-CoV and watch on MERS-CoV, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (2013)
8. Shirato K, Kawase M, Taguchi F, Matsuyama S. The Differences of Protease Usage during Virus Entry between Laboratory and Clinical Isolates of HCoV-229E. American Society for Virology 31th Annual Meeting. State College, Pennsylvania, July 20-24. (2013)

国内学会

1. 竹田誠, 小川知子, 七種美和子, 皆川洋子, 安井善宏, 加瀬哲男, 田中智之, 庵原俊昭, 駒瀬勝啓, 2012年度を終えて:実験室からみた、わが国の麻疹排除の現状、第54回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013年6月8-9日

2. 竹田誠, 駒瀬勝啓, 森嘉生, 木村博一, 長野秀樹, 岡野素彦, 青木洋子, 小川知子, 七種美和子, 児玉洋江, 皆川洋子, 加瀬哲男, 濱岡修二, 世良暢之, 平良勝也, 田中智之, 住友真佐美, 庵原俊昭, 島田智恵, 大日康史, 調恒明, 小澤邦壽, 2012年~2013年、麻疹排除と風疹再興:実験室の視点から、第45回小児感染症学会、札幌、2013年10月26~27日
3. 竹田誠, 田原舞乃, 駒瀬勝啓, 麻疹ウイルスの抗原性の安定性は強固に保証されている、第17回日本ワクチン学会、津、三重、2013年11月30日~12月1日
4. 竹田誠, 中島典子, 河岡義裕, TMPRSS2は、インフルエンザウイルスの病原性発現に必須の宿主プロテアーゼである、第88回日本感染症学会、福岡、2014年6月18-20日
5. 竹田誠, 中島典子, 水田克巳, 宿主プロテアーゼTMPRSS2は、急性呼吸器感染症ウイルスの生体内活性化酵素である、第55回日本臨床ウイルス学会、札幌、2014年6月14-15日
6. 駒瀬勝啓, 竹田誠, 庵原俊昭, 皆川洋子, 安井善宏, 山下照夫, 改田厚, 秋吉京子, 麻疹ウイルス流行株の推移とウイルス鑑別方法の検討、第54回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013年6月8-9日
7. 酒井宏治, 「犬ジステンパーウイルスの霊長類レセプター利用に関する解析」、3rd Negative Strand Virus-Japan Symposium, 沖縄、2014年1月
8. 酒井宏治, 關文緒, 網康至, 西條政幸, 森川茂, 山口良二, 駒瀬勝啓, 竹田誠, サルから分離された犬ジステンパーウイルスのヒト受容体利用能獲得に必要な変異, Nectin-4 expressing cells in canine central nervous system, 第156回日本獣医学会、岐阜、2013年9月20-22日
9. 酒井宏治, 關文緒, 網康至, 染谷健二, 田原舞乃, 大槻紀之, 西條政幸, 森川茂, 山口良二, 駒瀬勝啓, 竹田誠, 犬ジステンパーウイルスのヒトSLAM利用能獲得に必要な変異, 第61回日本ウイルス学会、神戸、2013年11月10-12日
10. 森嘉生, 風疹の実験室診断および日本及び世界の状況、衛生微生物技術協議会第34回研究会、名古屋、2013年7月11-12日

ウイルス第三部

11. 森嘉生、坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、安楽正輝、竹田誠、風疹ウイルス非構造蛋白質 p150 のアクチンとの共局在の生物学的意義、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
12. 大槻紀之、中津祐一郎、久保田耐、関塚剛、酒井宏治、黒田誠、山口良二、竹田誠、イヌジステンパーウイルスの V タンパクはヒト肺胞上皮細胞でのウイルス増殖において重要な役割を果たす、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
13. 大槻紀之、中津祐一郎、久保田耐、関塚剛、酒井宏治、黒田誠、山口良二、竹田誠、イヌジステンパーウイルスの V タンパクはヒト肺胞上皮細胞でのウイルス増殖において重要な役割を果たす、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
14. 坂田真史、鈴木忠樹、大槻紀之、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生、ウイルスプロテアーゼを利用した風疹ウイルス検出系の検討、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
15. 木所稔、庵原俊昭、中山哲夫、竹田誠、国内で流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析、第 54 回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013 年 6 月 8-9 日
16. 木所稔、落合仁、渡辺正博、竹田誠、庵原俊昭、ムンプスワクチン株による水平感染疑似例の解析、第 55 回日本臨床ウイルス学会、札幌、2014 年 6 月 14-15 日
17. 加藤大志、齋加志津子、久保田耐、網康至、須崎百合子、加藤篤、竹田誠、木所稔、ムンプスウイルス P タンパク質に導入されたアミノ酸変異による病原性復帰機構の解析、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
18. 加藤大志、ムンプスウイルス P タンパク質に導入されたアミノ酸変異による病原復帰機構の解析、3rd Negative Strand Virus-Japan Symposium、2014 年 1 月 (沖縄)
19. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス、第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2013 年 11 月 (神戸)
20. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス、衛生微生物技術協議会第 34 回研究会 2013 年 7 月 (名古屋)
21. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス感染症、日本獣医学会、2013 年 9 月 (岐阜)
22. 白戸憲也、今田義夫、川瀬みゆき、中垣慶子、松山州徳、田口文広、ヒトコロナウイルス 229E と川崎病との関連について、第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2013 年 11 月 (神戸)
23. 佐藤亮、福原秀雄、竹田誠、前仲勝実、ウイルスの膜融合に関与する TMPRSS2 タンパク質の調整と結晶化、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
24. 大谷早苗、綾田稔、竹内薫、竹田誠、小倉壽、ヌードマウスの脳内で持続感染した組換え麻疹ウイルス IC323 に生じた偏在高頻度変異、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
25. 内海清子、三好龍也、田中智之、駒瀬勝啓、竹田誠、堺市における風疹流行状況、第 54 回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013 年 6 月 8-9 日
26. 内野清子、三好龍也、岡山文香、芝田有理、田中智之、森嘉生、駒瀬勝啓、竹田誠、堺市における風疹の流行状況と検査結果の解析・評価、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
27. 陳甦ルイ、福原秀雄、伊藤由梨、酒匂幸、橋口隆生、梶川瑞穂、柳雄介、竹田誠、前仲勝実、Nectin4 を介するモルビリウイルスの細胞侵入機構の解明、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
28. 池野翔太、鈴木基臣、寺原和孝、石毛真行、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、中山哲夫、柳雄介、竹山春子、横田恭子、ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用、第 61 回日本ウイルス学会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
29. 平井卓哉、Nguyen Lan、竹田誠、山口良二、Nectin-4 expressing cells in canine central nervous system、第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月 20-22 日
30. Watanyoo Pratakpiriya、關文緒、大槻紀之、酒井宏治、福原秀雄、片本宏、平井卓哉、Somporn Techangamsuwan、Nguyen Lan、前仲勝実、竹田誠、

ウイルス第三部

山口良二、Nectin4 は上皮に局在する犬ジステンパーウイルス特異的受容体である、第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月 20-22 日

31. 新妻隆広、大日方薫、木所稔：授乳婦へのムンプスワクチン接種後、母乳中より検出されたムンプスワクチンウイルス、第 54 回日本臨床ウイルス学会総会、2013 年 6 月
32. 新妻隆広、大日方薫、木所稔：ムンプスウイルス耳下腺炎の経過中に発症した自己免疫性辺縁系脳炎、第 54 回日本臨床ウイルス学会総会、2013 年 6 月(倉敷)
33. 田中敏博、木所稔、渡辺正博、庵原俊昭：授乳婦に対するムンプスワクチン接種の安全性. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会 2013 年 11 月 (津)
34. 加納和彦、白戸憲也、木村博一、松山州徳：宿主プロテアーゼ依存的なコロナウイルスの細胞侵入機構の解明 第 18 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 2013 年 8 月 (大阪)
35. 氏家誠、白戸憲也、松山州徳、田口文広、サーズコロナウイルス (SCoV) の粒子形成における ER retrieval signal の役割について、第 156 回日本獣医学会学術集会 2013 年 9 月 (岐阜)

III. その他

1. 竹田誠、呼吸器感染症ウイルスの病原性発現理解が拓くワクチン開発と創薬への道、北海道大学創薬ネットワークセミナー、札幌、2013 年 10 月 17 日
2. 竹田誠、麻疹、風疹の国内ならびに海外の動向、地方衛生研究所全国協議会近畿支部ウイルス研究所部会、滋賀県庁、大津、2013 年 9 月 20 日
3. 竹田誠、マーズ？、ラブラボ 2014、東京、2014 年 8 月 4 日
4. 竹田誠、呼吸器ウイルスに関する新しい知見：MERS コロナウイルス他、第 21 回福岡呼吸器感染症研究会、福岡、2014 年 7 月 24 日
5. 駒瀬勝啓 (シンポジウム)、麻疹の状況と検査診断について、衛生微生物技術協議会第 34 回研究会 名古屋

屋 2013 年 7 月 11 日～12 日

6. Tahara M, Virological, structural and molecular bases for the unchanged antigenicity of measles virus, NIID-NIHE Second meeting on collaborative research program, Hanoi Viet Nam, 2013 Oct 28
7. 森嘉生、第 17 回予防衛生協会セミナー「最近話題の感染症、サルへの脅威は？風疹」2013 年 11 月 15 日
8. 森嘉生、SRL 感染症フォーラム (Don't miss! 注目すべき感染症) 「風疹のウイルス診断 up to date」2013 年 12 月 14 日
9. 木所稔、感染症意見交換会 おたふくかぜウイルスの国際交流～流行株の解析から見えてくるもの～、感染研、2013 年 8 月 26 日
10. 木所稔、栃木県小児科医会講演会 ムンプス疾患の現状とウイルスの分離状況、今後の対策と展望について、宇都宮、2014 年 3 月 8 日
11. 松山州徳、MERS-CoV 感染症について、感染症危機管理研修会にて講演、2013 年 10 月 (感染研)
12. 松山州徳、新型コロナウイルス感染症、第 17 回予防衛生協会セミナーにて講演、2013 年 11 月 (つくば)
13. 松山州徳、Diagnosis system of MERS-CoV in Japan, 日中共同研究発表会にて発表、2013 年 11 月 (北京)
14. 松山州徳、MERS コロナウイルス感染症について、医療機関における感染症危機管理に関する研修会にて講演、2013 年 11 月 (福岡)
15. 松山州徳、コロナウイルス感染症について～話題の MERS コロナウイルスを中心に、検査技師研修会にて講演 2013 年 12 月 (新潟)
16. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス感染症、佐賀県衛生薬業センター職員研修会にて講演、2013 年 12 月 (佐賀)
17. 松山州徳、MERS コロナウイルスについて、新興感染症のセミナーにて講演、2014 年 1 月 (慶応大学)
18. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS) コロナウイルス、希少感染症診断技術研修会にて講演、2014 年 2 月 (感染研)