

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、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、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。その他麻疹ウイルスに近縁のマウスパラインフルエンザウイルスに関する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、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、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の開発を目指している。急性呼吸器ウイルスに関して、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、実際の実験室診断に役立っている。また、MERS コロナウイルスや、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、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。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。さらに、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。

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。また、JICA の依頼に応じてアジア、中東、アフリカ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

1. 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、「麻しん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。2017 年においては 177 例の麻疹症例が報告され、うち 168 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、2017 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、2017 年においては 1516 症例が、2018 年においては 6255 症例が地衛研において検査されている。また、過去 10 年間(2008-2017)に国内で検出された麻しんウイルス遺伝子 N450 領域の分子疫学的解析を行い、国内検出株の変化について明らかにした。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を開発する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、その性状を解析した。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、挿入サイトに影響され、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。今後は、SLAM 発現マウスに免疫し、その免疫誘導能について解析してゆく予定である。[染谷健二、竹田誠]

3. 麻しん検査診断法に関する研究

病原体サーベイランスにおける麻しんウイルス遺伝子検査は、リアルタイム RT-PCR および通常の RT-PCR が実施されており、検査用コントロールもそれぞれ別のものを使用している。本

年度は、現在の RT-PCR 用コントロールを基に両方法に共通して使用可能な配列に改変し、新たな検査用コントロールの作製を行った。作製したコントロールは、麻疹風しんリファレンスセンターにおいても性能が確認できた。来年度に新しい検査用コントロールとして地方衛生研究所へ紹介・配布する予定である。[關文緒、大槻紀之、森嘉生、山田裕加里、竹田誠、麻疹・風疹レファレンスセンター]

4. ポリオウイルスレセプター (CD155) をノックアウトした Vero/SLAM 細胞の開発

世界保健機関 (WHO) は、世界ポリオ根絶計画を推進しており、各研究施設において、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。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示唆されてことから、今後、検体からのウイルス分離に用いる細胞に関しても何らかの制約を求められる可能性が考えられる。現在、麻疹ウイルス分離には、Vero/SLAM 細胞が用いられている。しかしながら、Vero/SLAM 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/SLAM 細胞を開発することは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 (PVR, CD155) を介して細胞に感染することが明らかになっており、PVR をノックアウト (KO) することでポリオウイルスの細胞への感染を阻止できると考えられている。現在、PVR KO Vero/SLAM 細胞の作製を細胞化学部との共同で進めており、得られた 2 種類の KO 候補細胞について、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルスに対する感受性を確認している。[染谷健二、竹田誠:中村優子、花田賢太郎 (細胞化学部)]

5. 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)]

6. 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、これまでの遺伝子解析、ウイルス学研究のみでは十分には解明できなかった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。本年度は鯨類モルビリウイルス (CeMV) について解析を進めた。Vero/dolphinSLAMtag 細胞を樹立し、Vero/hSLAM, Vero/dogSLAMtag と CeMV 感染を比較したところ、宿主 SLAM である dolphinSLAM および dogSLAM 発現細胞では巨細胞の形成とウイルス増殖が認められたが、hSLAM 発現細胞では明らかな CPE が認められず、ウイルス増殖も起きなかった。一方で CeMV エンベロープタンパク質 H,F と多動物種 SLAM の発現プラスミドを用いた利用能の解析では、ウイルス感染結果と十分な一致が認められなかった。今後は、ウイルスの感染傾向と発現プラスミドにおける解析に相関がある MoV をモデルとして解析を進めていく予定である。

[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

2013年に成人男性を中心として発生した風疹の流行が終息し、2014～2017年には風疹患者数が減少した。風疹排除の認定を国際的に受けるためには、土着性の流行が途切れていることを明らかにしなくてはならない。昨年までの研究で2012～2014年までに継続的な流行を引き起こしたウイルスは、2015～2017年には日本全国で見つかっておらず、流行が遮断されたことが示唆された。また、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、このような国から持ち込まれたものと考えられた。2018～2019年の全国流行は単一のウイルスによって生じたことが示唆されることから、国内の集団免疫では一旦国内にウイルスが持ち込まれると爆発的に流行を引き起こしうる状況にあることが考えられ、早急な対策が必要と考えられた。[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. 風疹ウイルス遺伝子解析用 RT-PCR の改良に関する研究

病原体サーベイランスにおける風疹ウイルス遺伝子解析のためには、WHO が推奨する E1 遺伝子の遺伝子型窓領域 739 塩基の配列を増幅し、配列を決定する必要がある。現行の病原体検出マニュアル掲載法では、領域を2断片に分けて増幅するが、1断片しか検出できず遺伝子型解析ができない例が報告されている。今年度は用いる PCR 酵素の検討を行った。その結果、高い GC 含量に対応した PCR 酵素を用いることで RT-PCR 法の増幅効率が向上し、非特異反応も大幅に減少することが示された。また、シークエンス反応についてもプライマーの改良ならびに精製方法の検討を行うことで、最も問題となっていた E1-3R プライマーでの配列解析が改善されること示された。これらの結果は病原体検出マニュアル「風疹」に

掲載予定である。[森嘉生、大槻紀之、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、麻疹風疹リファレンスセンター地方衛生研究所]

3. 風疹ウイルス遺伝子検出 RT-PCR に用いる参照 RNA の改良に関する研究

「風しんに関する特定感染症予防指針」が改定され、2018年より原則として全風疹症例に対し、地方衛生研究所における風疹ウイルス遺伝子検出検査が求められるようになった。ウイルス第三部では、風疹ウイルス遺伝子検出検査に陽性コントロールとして用いる参照 RNA を準備し、求めに応じて地方衛生研究所に配布を行っている。本参照 RNA は遺伝子検出のための NS 領域増幅 RT-PCR と遺伝子型解析のための E1 領域増幅 RT-PCR のどちらとも使用可能であるが、NS 領域には外来配列が挿入してあり、増幅サイズによってクロスコンタミネーションを判断できるが、E1 領域には挿入しておらず、クロスコンタミネーションを判断するにはシークエンス解析を行う必要があった。そのため、本研究では E1 領域に2つの外来配列を挿入し、簡便にクロスコンタミネーションを判断できるようにした。改良型参照 RNA はリアルタイム RT-PCR でも現行の参照 RNA と同様に使用できることを確認した。また、麻疹参照 RNA の保存剤として採用された RNAsable 試薬が使用可能かを検討した結果、長期に安定的であることが確認された。作製した改良型参照 RNA は今後地方衛生研究所に配布予定である。[森嘉生、大槻紀之、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠]

4. 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 2018 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、2018年に全国で 6,110 件の検査が実施され、1859 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、大槻紀之、中津祐一郎、竹田誠、全国地方衛生研究所]

5. 新規合成された CERT 阻害剤による風疹ウイルスの増殖阻害効果の検討

これまでの研究により細胞内におけるスフィンゴミエリン(SM)合成を阻害する薬剤(CERT 阻害剤など)ことにより風疹ウイルスの細胞への感染を阻害する事を明らかとしている。

本年度においては新規に合成された CERT 阻害剤と既知の CERT 阻害剤による風疹ウイルスの細胞への感染阻害効果について比較検討した。その結果、新規 CERT 阻害剤においても既知の阻害剤と同程度の感染阻害効果が確認できた。新規 CERT 阻害剤は既知の阻害剤に比べ細胞で毒性が低いためより抗ウイルス薬の候補となりうる可能性が示唆されたと考えられる。[大槻紀之、坂田真史:花田賢太郎(細胞科学部)、竹田誠、森嘉生]

6. トガ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)が風疹ウイルスの非構造タンパク質(p150 領域)と相互作用し、p150 の機能的成熟を促してゲノム複製に寄与することを明らかにした。本年度は風疹ウイルスが属するトガウイルス科ウイルスにおける Hsp90 の重要性を検討した。トガウイルス科は風疹ウイルスが分類されるルビウイルス属とアルファウイルス属で構成される。アルファウイルス属のシンドビスウイルスを培養細胞へ感染させた後、Hsp90 の特異的阻害剤 17-AAG で処理した。17-AAG 濃度依存的に培養上清中のウイルス力価が有意に減少した。更に、感染細胞を 17-AAG で処理して、ゲノム複製への影響を RT-qPCR により定量したところ、17-AAG 処理によりゲノム量が優位に減少した。以上の結果から、Hsp90 がトガウイルスの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、岡本貴世子:林昌宏(ウイルス第一部)、竹田誠、森嘉生]

7. 第5期風疹ワクチン定期接種の対象となる風疹抗体価に関する研究

2019 年から開始された第5期風疹ワクチン定期接種では、ワクチンの効率的な使用のため、対象年齢の男性についてワクチン接種前に抗体価測定を行い、抗風疹赤血球凝集(HI)抗体価 1:8 以下に相当する抗体価の者だけがワクチン接

種対象となる。国内では HI 試験以外に、抗風疹抗体測定用体外診断薬が承認を受けて販売されている。これまでに妊婦管理のために風疹抗体価が十分でない指標として HI 抗体価 1:16 以下に相当する IgG 抗体価を成人ボランティアから収集した血清検体を用いた測定値の相関性解析ならびに ROC 解析で検討し、得られた抗体価を感染研ホームページで公開してきた。第5期定期接種をスムーズに遂行できるようにするため、HI 抗体価 1:8 以下に相当する IgG 抗体価を各抗風疹抗体測定用体外診断薬の抗体価を同様の方法で値付した。得られた抗体価は感染研ホームページにて公開した。

[森嘉生:多屋馨子、佐藤弘(感染症疫学センター)、竹田誠]

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による副反応例(無菌性髄膜炎)に由来するワクチン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。そこで、ワクチン液から単離した AMV と、AMV を含まないワクチン(VACimp)、および元のワクチン(VACori)について新生ラットによる中枢神経病原性試験を行った。その結果、AMV の病原性は VACimp および VACori よりも有意に高く、一方、VACimp は、VACori (AMV を約 10%含有)よりも病原性が有意に低下していた。加えて、VACori を接種したラット脳内では AMV が優位に増殖していた。以上から、AMV が国産ワクチンによる無菌性髄膜炎の原因であり、国産ワクチンから AMV を除くことで、安全性の高い改良型ワクチンを作成できる可能性が示された。(2018 年 10 月 1 日、特許出願済み)[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年度のムンプス国内流行は下火になっているため、各地衛研からの報告数は17例と例年に無く少なかった。17例中野外株は13例で、10例をGw系統が占めた。しかし、残り3例は新たな系統であるGneoであり、岐阜県内では2016年以降Gneoの流行が定着していることを伺わせた。[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(秋田県健康環境センター、神奈川県衛生研究所、新潟県保健環境科学研究所、滋賀県衛生科学センター、奈良県保健研究センター、北九州市環境局環境科学研究所、岐阜県保健環境研究所)]

3. 次世代シーケンサ(NGS)導入のために MuV の全ゲノム領域を対象とする RT-PCR の条件検討

臨床検体から直接 NGS 解析を行うため、MuV 全ゲノム領域を標的とする RT-PCR 用プライマーセット 3 セットをデザイン(候補#1~3)した。いずれもゲノム全領域を4分割して増幅するよう設計した。8 検体(7 検体は分離ウイルス、1 検体は患者由来のだ液)についてこれらのプライマーセットで RT-PCR を行った。分離ウイルスではいずれのプライマーセットでもほぼ全領域が増幅されたが、臨床材料については増幅されない領域もあり、プライマーの更なる改良が必要であった。

得られたレプリコンを Ion PGM system (Thermo Fisher sci.)でレプリコンシーケンスした。その結果についてヴァリエーション解析を行い、同じ検体について RNA シーケンス法で解析した結果と比較した。いずれの方法でもバリエーションの種類や含有率のデータは良く一致し、レプリコンシーケンスによる臨床検体の解析の可能性を確認できた。

[木所稔、村野けい子、村上聡(ライフテクノロジーズジャパン(株))]

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(rOdate/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。これまでに上衣細胞において高発現する microRNA である miR449、miR204 および miR224 の 3 種類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 のラット脳内の増殖および病原性は親株に比べて著しく低下した。また rOdate/miR204 は中程度の低下が認められた。一方、rOdate/miR224 は親株と比較して有意な差は認められなかった。そこで新生ラットにおいて神経病原性の弱毒化が認められた 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。その結果、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。組換えウイルスのベースに用いた Odate 株は神経病原性が非常に強い株である。そこで現在、神経病原性の比較的弱い株に miR449 および miR204 の相補配列を組み込むことで、より安全なムンプスワクチンの開発を目指している。[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 RNA 合成、タンパク質合成および培養上清のウイルスタンパク質量には変化が認められなかったことから、ムンプスウイルスの V タンパク質は感染性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. 鳥居株感染性クローンの構築

ムンプスウイルス弱毒化ワクチン株である鳥居株の感染性分子クローンの構築を行った。ウイルス cDNA を 4 断片に分け増幅し、プラスミド上で全長を再構成した。作製した全長ウイルス cDNA プラスミドと補助プラスミドを T7RNA ポリメラーゼ発現 BHK 細胞に導入したところ、感染性組換えウイルスが得られた。得られた組換えウイルスの遺伝子配列はウイルス cDNA プラスミドの配列と完全に一致した。[加藤文博、加藤大志、村野けい子：網康至、須崎百合子(動物管理室)、竹田誠、木所稔]

7. ELISPOT を用いた細胞性免疫の評価系の構築

ムンプスウイルスワクチン接種により誘導される獲得免疫は、液性免疫だけではなく細胞性免疫も高度に誘導される。しかし、ムンプスウイルス感染マーマーモセットモデルにおいては、細胞性免疫を評価する系の確立が不十分である。そこで ELISPOT 法を用いた細胞性免疫の評価系の構築を試みた。その結果、1 検体当たり 1×10^5 細胞を用い、感染性ウイルスを m.o.i.=2 で 24 時間抗原刺激することがアッセイ条件として至適であることが明らかになり、ELISPOT による細胞性免疫の評価系が構築された。[加藤文博、加藤大志、村野けい子：網康至、須崎百合子(動物管理室)、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. エチオピアにおけるヒトコブラクダの中東呼吸器症候群コロナウイルスの調査

中東呼吸器症候群(MERS)は 2012 年の発生以来、サウジアラビアを中心とする中東地方で現在も流行が続いている。感染源はヒトコブラクダであり、アラビア半島におけるラクダの抗体保有率はほぼ 100%である。一方北東アフリカ地域では、アラビア半島の 10 倍以上の頭数が飼養されており、同様にほぼ 100%のラクダが MERS-CoV に対する抗体を保有しているが、ヒトの MERS ケースの報告は 1 件もない。そこでエチオピアにおいてヒトコブラクダにおける MERS-CoV の調査を行った。

Afar 州において 2 歳齢以下のヒトコブラクダから 258 検体の鼻水を採取した。Q-Probe RT-LAMP 法を主に用いて判定したところ、Amibara 地域で採取されたもの 39 で陽性だった。陽性検体のうち、力価が高いと想定される 12 検体を用い、次世代シーケンサーを用いた遺伝子配列解析を行ったところ、2 つの全長配列解読に成功した。Amibara 株は他のアフリカ株と同様に clade C に属するが、Nigeria, Burkina Faso などの株とは別のサブクラスターを形成した。中東株である EMC 株をベースとした BAC 発現ベクターを用い、S タンパク質を Amibara 株と入れ替えたキメラウイルスを作製し、解析を行ったところ、親株の EMC 株と比べ、培養細胞における複製が遅いことが明らかとなった。また Afar 州で採取されたヒトコブラクダ血清、EMC 株で免疫されたマウス血清をもちいて中和を行ったところ、両者とも Amibara 株の S を持ったウイルスのほうで抗体価が高かった。すなわち Amibara 株は中東株(EMC 株)と比較して複製が遅く、より低い抗体価で中和可能であることが示された。[白戸憲也：Simenew Keskes Melaku(アジスアベバ科学技術大学)、直亨則：岩田奈織子(感染病理部)、神谷亘(大阪大学微生物病研究所)、松山州徳、Tesfaye Sisay Tessema(アジスアベバ大学)、泉對博(日本大学生物資源科学部)]

2. MERS コロナウイルスの細胞侵入経路に関する研究

ヒトに感染するコロナウイルスは 6 種知られているが、そのうち 4 種は風邪の病原体 (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1)、他 2 種は中東呼吸器症候群(MERS)と重症急性呼吸器症候群(SARS)の病原体である。これらのうち、229E, NL63, MERS, SARS コロナウイルスについては、細胞侵入の際にエンドソーム経路を通り、エンドソームのプロテアーゼを利用して活性化してウイルス膜とエンドソーム膜を融合させ、感染を成立させることが報告されている。現在までに MERS コロナウイルスの膜融合に関与する様々な宿主プロテアーゼが報告されているが、その一つとしてゴルジ体に存在するプロテアーゼ Furin により活性化されることが、2015 年に米国のグループにより報告された。しかしながら、我々の実験結果は、Furin は MERS コロナウイルスに利用されないことを示しており、米国グループの結論は、Furin 阻害剤(dec-RVKR-CMK)の非特異的で幅広いプロテアーゼ阻害効果によりもたらされた、間違えた結果に基づくものであると考えられた。

我々は研究分野のミスリードを修正するための論文を作成し、報告した。[松山州徳、川瀬みゆき、白戸憲也:福士秀悦(ウイルス第一部)、神谷亘(大阪大学微生物病研究所)]

3. 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]

4. ニューモウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の同定

ヒトメタニューモウイルス(HMPV)及びヒト RS ウイルスは共に

ニューモウイルス科に分類され、ほぼ全ての小児が幼少期に罹患するウイルスである。これらのウイルスに対する免疫応答は再感染を予防することができず、発症を繰り返す。また、特に乳児及び高齢者において重篤な下気道感染を引き起こすことが知られている。しかし、これらのウイルス感染症に対する有効なワクチンや抗ウイルス薬は現在存在しない。そこで我々は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、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ている。現在 HMPV の感染・増殖に必要な宿主因子を 50 程度同定しており、その中にはへパラン硫酸の生合成に関与する因子が複数含まれている。HMPV の細胞吸着にへパラン硫酸が重要であることは既に報告されているが、へパラン硫酸の詳細構造と HMPV の細胞吸着については全く不明であった。本研究により、へパラン硫酸生合成過程における、6-O-sulfation が HMPV 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]

5. ヒトメタニューモウイルスの G 遺伝子進化

HMPV の G 蛋白はウイルスの細胞への吸着や、宿主の免疫応答抑制に関与していることが示唆されているが、その機能には不明な点が多い。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)が横浜市で複数検出されており、横浜市衛生研究所の七種美和子博士らとともに報告している。近縁の RS ウイルスでも近年 G 遺伝子に 72 塩基及び 60 塩基の重複配列を持つ株が検出されており、G 遺伝子の重複配列の機能的意義は不明な点が多いものの、G 遺伝子に重複配列を持つ RS ウイルス株は現在主要な流行株の一つとなっている。HMPV においても、その後のサーベイランスの結果、G 遺伝子に 111 塩基挿入を有するウイルスが現在の主要な流行株であることを明らかにした。臨床ウイルスを用いた HMPV の細胞向性解析では、G 遺伝子の重複配列はウイルスの培養細胞への感染性に大きな違いを生じなかった。しかし G 遺伝子の重複配列の有無にかかわらず、臨床株ごとの培養細胞への感染性の違いが大きく、詳細な評価は困難であった。そこで、我々は G 遺伝子に重複配列を有する組

換ウイルスを作出した。本組換ウイルスはこれまでに報告されていない、HMPV A2b 亜型の組換ウイルスである。また、作出したウイルスゲノム配列は臨床検体中のウイルスゲノム配列と完全に一致しているため、本組換ウイルスは分離や継代の影響を受けていないウイルスといえる。

[直亨則:七種美和子(横浜市衛生研究所)、山岸潤(北海道大学)、也西村秀一(仙台医医療センター)、竹田誠]

6. 呼吸器ウイルス遺伝子検査のための検査コントロール収集 WHO が進めている RS ウイルスのグローバルサーベイランスの第1の目的はRSウイルス感染症の疾病負荷の算出にある。そのためにインフルエンザ様疾患(ILI)、重症呼吸器感染症(SARI)の各症例定義から発熱を引いたものを用い、集まった症例の中でRSウイルス感染症の比率がいくらであるのかを明らかにする必要がある。併せて、先進国にはマルチプレックスアッセイ等により、RSウイルスが陰性であった場合にこれらの疾患が何に起因するものであったかを明らかにすることが求められている。そこでRSウイルス以外の呼吸器ウイルスに対しても検査法を整備する一方、検査用のコントロールウイルスを収集しておく必要が生じた。リアルタイム RT-PCR 法、RT-LAMP 法の各プライマーセットに対する陽性コントロールについては、合成核酸を用いることで賄えるが、両者に共通するコントロールとしてはウイルス核酸が望ましい。これら検査コントロールは地衛研等への配布の可能性も将来的にありうるが、ATCC 等から入手した標準株は二次配布が禁止されている。また各種ウイルスが陽性と判定されている臨床検体はコントロールとして利用可能であるが、倫理面の観点から検体や検体由来核酸を配布することは望ましくない。そこで権利関係がフリーであるウイルス株を収集することが求められた。アメリカの Discovery Life Science 社から各種ウイルス陽性の臨床検体を購入し、ウイルス分離、配列解析を行った。RSウイルスについては HEp-2 細胞を用いたサブタイプ A を 3 株、サブタイプ B を 2 株分離することができ、全長遺伝子配列の解読を行い、GenBank への登録を行った(LC474556-60)。さらに Vero/TMPRSS2 細胞を用いてアデノウイルス 1 株、パラインフルエンザウイルス 1 型 2 株、パラインフルエンザウイルス 2 型 2 株、パラインフルエンザウイルス 3 型 1 株の分離に成功し、配列解読を行う予定である。

[白戸憲也、直亨則、松山州徳]

7. マウスパラインフルエンザウイルスの生体内での Tmprss2 利用能と病理学的解析

パラミクソウイルス科のマウスを宿主とするマウスパラインフルエンザウイルス(センダイウイルス、SeV)の生体内でのウイルス増殖性や病原性発現における、Tmprss2 の関与について、Tmprss2 遺伝子欠損マウスを用いて解析した。これまでの解析では、TMPRSS2 を発現している野生型マウスでは著しい体重減少や致死性が認められたが、TMPRSS2 遺伝子欠損マウスでは顕著な体重減少や致死性は認められなかった。これら感染条件について、病理学的解析も実施した。マウス感染肺では、ウイルス学的解析結果と異なり、病理学的解析では、炎症性病巣数に顕著な差は認められなかった。これら所見は、病原性発現が Tmprss2 に依存的なインフルエンザ A ウイルスとは異なり、SeV が効率よく宿主免疫応答を抑制し、病原性を発現することに起因するのではないかと考えられた。[酒井宏治:入江崇(広島大)、神田浩明(埼玉県立がんセンター)、網康至(動物管理室)]

8. 非病原性マウスパラインフルエンザウイルスを用いたウイルス性ワクチンアジュバントの検証

これまでに、マウスに致死的な病原性を示すマウスパラインフルエンザウイルス(センダイウイルス)の Cantell 株から、IFN β 誘導因子である copyback 型 DI ゲノムを恒常的に産生し、マウスに非病原性の cCdi 株をクローニングした。RNA ウイルスの quasispecies は既知のことであるが、この非病原性の極めて稀な cCdi 株の自然界での存在意義は不明である。この copyback 型 DI ゲノムは、優れた RIG-I 作動剤として機能していることが考えられたため、市販の季節性インフルエンザ HA ワクチンを免疫抗原とし、アジュバントに、cCdi 株(試験群)、ウイルス RNA を模倣した合成二本鎖 RNA の Poly I:C(陽性対照群)、生理食塩水(陰性対照群)を設置し、ワクチンアジュバントとしての機能の検証を試みた。

2回の免疫後、致死的なインフルエンザウイルスの感染実験を行った。陰性対照群では、生存率が 0%であったが、Poly I:C の陽性対照群では 83%、cCdi 株のワクチンアジュバント群では 67%のマウスが生存した。季節性インフルエンザ HA ワクチンを免疫抗原なしの cCdi 株単独投与群でも、生存率が 0%で

あったため、cCdi 株のワクチンアジュバント機能が考えられた。今後、免疫後の経鼻 IgA 抗体や血中 IgG 抗体やサイトカイン応答を詳細に解析する。[酒井宏治、入江崇(広島大)、網康至(動物管理室)]

9. 変異型 H3N2 インフルエンザウイルスのマウス生体内での病原性発現機序の解明

インフルエンザ A ウイルス(IAV)が感染性を獲得するには、膜蛋白質 HA が、宿主プロテアーゼにより、蛋白質分解性の修飾(HA の開裂)を受け、膜融合能を獲得する過程が必須である。これまで、季節性 H1N1 や H3N2 の生体内 HA 開裂プロテアーゼが Tmprss2 であること、HA の 8 位糖鎖を欠損した季節性 H3N2 は Tmprss2 遺伝子欠損マウス生体内で Tmprss2 以外のプロテアーゼ利用能を新たに獲得し、Tmprss2 遺伝子欠損マウスに致死的な病原性を発現することを明らかにした。しかし、季節性 H3N2 に対しては、Tmprss2 は必須の宿主因子でないという報告もあるため、ウイルス株により Tmprss2 利用能に差があると考えられた。また、季節性 H3N2 HA の 8 位糖鎖付加の保存性は高かった。一方、北米豚由来 IAV やそれらが豚から人に感染した事例の変異型 H3N2 (H3N2v、季節性 H3N2 とは区別するために変異型と呼ばれる)で HA の 8 位糖鎖欠損が多く認められた。この HA の 8 位糖鎖の有無が、TMPRSS2 依存性を決定しているウイルス側の共通原理であるかを明らかにするために、自然界に存在する 8 位糖鎖欠損株である H3N2v の TMPRSS2 利用能について検証した。

H3N2v マウス馴化株では、野生型マウスで著しい体重減少と致死が認められたが、Tmprss2 遺伝子欠損マウスでは体重減少や致死は認められなかった。また、高力価ウイルス感染時においても、Tmprss2 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと異なり、致死は全く認められなかった。感染肺のウイルス力価では、Tmprss2 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比べ低かった。野生型マウスでは効率的な HA の開裂が認められたが、Tmprss2 遺伝子欠損マウスでは、低効率ながら HA 開裂が認められた(Tmprss2 以外の他のプロテアーゼで H3N2v の HA が開裂された)。しかし、その HA 開裂は低効率のため、野生型マウスのような致死的な病原性発現まで至らなかった。つまり、H3N2v の Tmprss2 以外の他のプロテアーゼによる HA 開裂能は認められたが、マウスでの病原性発現因子は Tmprss2

であると考えられた。[酒井宏治、網康至(動物管理室)]

10. インフルエンザウイルスと肺炎球菌による二次性感染型肺炎感染モデルの作成と重症化機序の解明の試み

A 型インフルエンザウイルス(IAV)感染後の肺炎には、ウイルスそのものによる原発性ウイルス性肺炎と細菌感染が関与する二次性感染型肺炎に分けられる。これまで、申請者は、季節性 IAV による原発性ウイルス性肺炎には、ウイルスを活性化(HA タンパク質の開裂を促進)させる宿主セリンプロテアーゼ Tmprss2 が必須の酵素であることを証明した。一方、死亡例の大部分を占める二次性感染型肺炎は、ウイルスと細菌の相乗的な増悪作用の関与は報告されているが、その重症化機序の全容解明には至っていない。原発性ウイルス性肺炎の延長として、(細菌性)プロテアーゼによるウイルス活性化(HA の開裂促進)という視点で、解明を試みている。第一段階として、比較的低い菌量で効率よく肺炎を引き起こす肺炎球菌マウス感染モデルを作出した。第二段階として、細菌性プロテアーゼによるウイルス活性化(HA の開裂促進)を明らかにするために、第一段階で作出した近交系マウスに Tmprss2 遺伝子欠損を導入した。今後は、これらマウスと季節性 IAV と肺炎球菌の混合感染モデルを用いて、重症化因子の検索を試みる。[酒井宏治、網康至(動物管理室)]

サーベイランス業務

1. 平成 30 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。また市販の抗風疹抗体測定用 HI 試薬キットの本事業に対する有用性評価を行い、本年度より本事業への導入が可能であることを確認した。[大槻紀之、感染症疫学センター、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 3 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 1 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 2 ロット、乾燥弱毒生風

ウイルス第三部

- しんワクチン小分け製品 2 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 48 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 26 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]
- 人免疫グロブリン製剤 184 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、田原舞乃、染谷健二、大槻紀之、竹田誠]
- 人免疫グロブリン製剤の承認前検査(麻疹抗体価測定試験)を1件実施した。[關文緒、田原舞乃、染谷健二、大槻紀之、竹田誠]
- 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1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

- 麻疹の行政検査 2 件を実施した。[關文緒、山田裕加里、大槻紀之、竹田誠]
- 麻疹遺伝子検査に用いるリアルタイムPCR用参照RNAを19ヶ所の地方衛生研究所・保健所に配布した。また、RT-PCR用参照RNAを16カ所の地方衛生研究所・保健所に、サイズマーカーを2ヶ所の地方衛生研究所に配布した。[關文緒、山田裕加里、大槻紀之、竹田誠]
- 風疹に関する行政検査11件を行った[大槻紀之、坂田真史、永井美智、森嘉生、竹田誠]。
- 風疹遺伝子検査に用いる参照RNAを32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]。
- 平成30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検出検査の外部精度管理を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、森嘉生、酒井宏治、竹田誠、外部精度管理事業事務局]
- AMED 研究班の研究の一環として、風疹ウイルス遺伝子解析検査の外部精度管理を47の地方衛生研究所に対して実施した。[森嘉生:村田祥子、調恒明(山口県環境保健センター)、大槻紀之、坂田真史、竹田誠]

- 第39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を行い、情報共有を行った。[森嘉生、關文緒]2018年7月5日
- ムンプスの行政検査を1件実施した。[木所稔、村野けい子]
- 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]
- 1ヶ所の地方衛生研究所にムンプスウイルス検出用に陽性コントロールRNAを送付した。[木所稔、村野けい子]
- 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2件 国外1件
- RS ウイルス、メタニューモウイルス遺伝子検査用ウイルスRNA配布 国内1件
- HMPV 遺伝子検査用ウイルスRNA配布 国内1件
- HMPV 行政検査 国内1件
- HMPV 依頼検査委 国内1件

国際協力業務

- Technical Consultation of the WHO Global Measles Rubella Laboratory Network(2019年1月31日-2月1日、米国、アトランタ市)に参加してグローバル麻疹風疹実験室ネットワークの活動について話し合った。[竹田誠]
- 16th WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting(2018年6月25-29日、ポルトガル、カスカイス市)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、中津祐一郎]一部のセッションのChairを務めた。[竹田誠]
- 8th Meeting on Vaccine-Preventable Diseases Laboratory Network in the Western Pacific Region(2019年3月18日-22日、フィリピン、マニラ市)に参加し、日本の活動内容、ならびに麻疹、風疹の状況を報告し、また、ネットワーク機能の向上に関する議論を行った[森嘉生、竹田誠]。本会議の議長(Chair)を務めた。[竹

田誠]、遺伝子検査ワークショップの講師として講義を行った[森嘉生]。

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 (2018 年 12 月 3 日～12 月 6 日) [田原舞乃]
5. Informal consultation on WHO guidelines on the quality, safety and efficacy of Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccines 18-19 September 2018 Domaine de Penthes, Geneva, Switzerland に参加 (白戸)

研修業務

1. JICA 研修「ポリオ及び麻疹風疹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」において、アジア、アフリカ、中東等の研修生 7 名に麻疹 IgM 抗体測定法、real-time RT-PCR 法、RT-PCR 法等の実習を行った。[田原舞乃、染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、山田裕加里、大槻紀之] 2019 年 1-2 月
2. JICA 研修「ポリオ及び麻疹風疹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」において、アジア、中東、アフリカ諸国の研修生 11 名に、風疹の実験室検査に関する講義を行うとともに、風疹ウイルスリアルタイム RT-PCR、コンベンショナル RT-PCR の実習を行った。[坂田真史、中津祐一郎、森嘉生] 2019 年 1-2 月
3. 平成 30 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](2019 年 2 月 19 日)
4. 4ヶ所の地方衛生研究所に風疹ウイルス遺伝子解析法の研修を実施した。[森嘉生、坂田真史、永井美智、木村博一(群馬パース大学)、岡本貴世子(感染症疫学センター)](2019 年 2 月 25 日～2 月 27 日)
5. 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 平成 30 年度 国立保健医療科学院ウイルス研修 2018 年 11 月 19 日に講演 (白戸)

欧文発表

1. 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* 10:1470
2. Tahara M, Takishima Y, Miyamoto S, Nakatsu Y, Someya K, Sato M, Tani K, Takeda M. (2019) Photocontrollable mononegaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:11587-9.
3. Otsuki N, Sakata M, Mori Y, Okamoto K, Takeda M. (2018) Analysis of effect of SMase treatment on rubella virus infectivity. *Bio Protoc* 8:e2992.
4. Otsuki N, Sakata M, Saito K, Okamoto K, Mori Y, Hanada K, Takeda M. (2018) Both sphingomyelin and cholesterol in the host cell membrane are essential for rubella virus entry. *J Virol* 92:e01130-17.
5. Katoh H, Sekizuka T, Nakatsu Y, Nakagawa R, Nao N, Sakata M, Kato F, Kuroda M, Kidokoro M, Takeda M. The R2TP complex regulates paramyxovirus RNA synthesis. *PLoS Pathogen* 15:e1007749.
6. Matsuyama S, Shirato K, Kawase M, Terada Y, Kawachi K, Fukushi S, Kamitani W. (2018) Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein is not activated directly by cellular furin during viral entry into target cells. *J. Virol.* 92(19): e00683-18.
7. Shirato K, Semba S, El-Kafrawy SA, Hassan AM, Tolah AM, Takayama I, Kageyama T, Notomi T, Kamitani W, Matsuyama S, Azhar EI. (2018). Development of Fluorescent Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) using Quenching probes for the detection of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol. Methods.* 258:41-48.
8. Shirato K, Chang HW, Rottier PJM. (2018). Differential

発表業績一覧

1. 誌上発表

- susceptibility of macrophages to serotype II feline coronaviruses correlates with differences in the viral spike protein. *Virus Res.* 255:14-23.
9. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. (2018) Wild-type human coronaviruses prefer cell-surface TMPRSS2 to endosomal cathepsins for cell entry. *Virology.* 517:9-15.
 10. Nao N, Sato K, Yamagishi Y, Tahara M, Nakatsu Y, Seki F, Katoh 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.
 11. 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.* doi:10.1292/jvms.19-0098.
 12. 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* 68:587-591.
 13. 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.
 14. 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 SLAM of different species. *Viruses* (in press)
 15. Fukushi S, Fukuma A, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Melaku SK, Sentsui H, Saijo M. (2018) Characterization of novel monoclonal antibodies against the MERS-coronavirus spike protein and their application in species-independent antibody detection by competitive ELISA. *J Virol Methods.* 251:22-29.
 16. Hachiya M, Miyano S, Mori Y, Vynnycky E, Keungsaneth P, Vongphrachanh P, Xeuatvongsa A, Sisouk T, Som-Oulay V, Khamphongphane B, Sengkeopaseuth B, Pathammavong C, Phounphenghak K, Kitamura T, Takeda M, Komase K. (2018) Evaluation of nationwide supplementary immunization in Lao People's Democratic Republic: population-based seroprevalence survey of anti-measles and anti-rubella IgG in children and adults, mathematical modelling and a stability testing of the vaccine. *PLoS One* 13:e0194931.
 17. 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.
 18. 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:e01815-18.
 19. 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:e01818-18.
 20. Kitamura T, Bouakhasith V, Phounphenghak K, Pathammavong C, Xeuatvongsa A, Norizuki M, Okabayashi H, Mori Y, Machida M, Hachiya M. (2018) Assessment of temperatures in the vaccine cold chain in two provinces in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional pilot study. *BMC Res Notes* 11:261.
 21. Matsuno K, Kajihara M, Nakao R, Nao N, Mori-Kajihara A, Muramatsu M, Qiu Y, Torii S, Igarashi M, Kasajima

- N, Mizuma K, Yoshii K, Sawa H, Sugimoto C, Takada A, Ebihara H. (2018) The Unique Phylogenetic Position of a Novel Tick-Borne Phlebovirus Ensures an Ixodid Origin of the Genus Phlebovirus., *mSphere* 3: e00239-183.
22. Ohishi K, Maruyama T, Seki F, Takeda M. (2019) Marine Morbilliviruses: The diversity and interaction with receptors. *Viruses* 11:606
23. 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
24. 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 111-nucleotide duplication in Yokohama City, Japan in 2018. *Jpn J Infect Dis.* Doi:10.7883/yoken.JJID.2019.124.
25. Saito K, Otsuki N, Takeda M, Hanada K. (2018) Liposome floatation assay for studying interaction between rubella virus particles and lipid membranes. *Bio Protoc* 8:e2983.
26. Sangsriratanakul N, Toyofuku C, Suzuki M, Komura M, Yamada M, Alam MS, Ruenphet S, Shoham D, Sakai K, Takehara T. (2018) Virucidal Efficacy of Food Additive Grade Calcium Hydroxide against Surrogate of Human Norovirus. *J Virol. Methods.* 251:83-87
27. 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(1) 1158.
28. Suzuki T, Okamoto T, Katoh H, Sugiyama Y, Kusakabe S, Tokunaga M, Hirano J, Miyata Y, Fukuhara T, Ikawa M, Satoh T, Yoshio S, Suzuki R, Saijo M, Huang DCS, Kanto T, Akira S, Matsuura Y. Infection with flaviviruses requires BCLX_L for cell survival. *PLoS Pathog.* 14(9), e1007299. 2018
29. 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) Biophysical characterization and single-chain Fv construction of a neutralizing antibody to measles virus. *FEBS J* doi:10.1111/febs.14991.
30. Torii S, Matsuno K, Qiu Y, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Nakao R, Nao N, Okazaki K, Sashika M, Hiono T, Okamoto 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(2) 328-335.
31. 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. *PLOS One* (in press)
32. Yoshida A, Kawabata R, Honda T, Sakai K, Ami Y, Sakaguchi T, Irie T. (2018) A single amino acid substitution within the Paramyxovirus Sendai virus nucleoprotein is a critical determinant for production of IFN-beta-inducing copyback-type defective interfering genomes. *J Virol.* 92(5). pii: e02094-17.

和文発表

1. 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
2. 染谷健二、竹田誠 (2018) 海外の麻疹の状況 病原微生物検出情報 39:62-64
3. 酒井宏治 (2018) 『宿主プロテアーゼTMPRSS2とインフルエンザウイルス』、獣医畜産新報 71(6): 414-424
4. 中津祐一郎、竹田誠 (2018) 抗パラミクソウイルス薬 臨床と微生物 45:739-43.

5. 森嘉生 風疹ウイルスに関する最新情報・風しん含有ワクチンの製造方法、臨床とウイルス 46(5):346-352, 2018
6. 森嘉生、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、竹田誠 (2018) 風疹の検査法 病原微生物検出情報 39:35-36
7. 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
8. 坂田真史、森嘉生、竹田誠 海外の風疹の現状、臨床とウイルス 46(5):402-409, 2018
9. 木所 稔 ムンプス髄膜炎の発症機序とその頻度、Vaccine Digest, 17, 8, 2018.
10. 木所 稔 ムンプス髄膜炎と実験室診断, IASR, 39(6), 99-101, 2018.
11. 木所 稔 おたふくかぜワクチンの展望, ウイルス, 62(2), 125-136, 2018.
12. 木所稔 『ウイルス検査法』II 各論、1-3) ムンプス、98-104、春恒社(日本臨床ウイルス学会編集), 2018
13. 松山州徳 2018年の韓国 MERS 患者の事例について, 獣医学雑誌, 2018年 22巻 2号 p. 110-111
14. 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。病原微生物検出情報 (IASR) Vol. 39 2018年 12月号 (Infectious Agents Surveillance Report). No.466: p220-22
15. 直亨則、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
16. 庵原俊昭、木所稔 『ワクチン - 基礎から臨床まで -』第 III 部ウイルスワクチン、19.おたふくかぜワクチン、147-157、朝倉書店(日本ワクチン学会編), 2018.
17. 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
18. 金井瑞恵、砂川富正、神谷元、奥野英雄、多屋馨子、大石和徳、森嘉生、竹田誠、倉田貴子、上林大起、加瀬哲男、駒野淳、北島博之 2012-2014年に出生した先天性風疹症候群 45例のフォローアップ調査結果報告、病原微生物検出情報 39:33-34, 2018
19. 駒瀬勝啓、小林祐介、砂川富正、大石和徳、關文緒、染谷健二、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、竹田誠 (2018) 麻疹ウイルスの遺伝子解析による2016年における日本の麻疹排除状態の解析 病原微生物検出情報 39:60-61
20. 佐藤弘、多屋馨子、大石和徳、森嘉生、竹田誠 2017年度風疹予防接種状況および抗体保有状況—2017年度感染症流行予測調査(暫定結果)、2017年度風疹感受性調査実施都道府県、病原微生物検出情報 39:40-41, 2018
21. 多屋馨子、竹田誠、駒瀬勝啓(分担執筆) (2018) 麻疹ワクチン、MRワクチン ワクチン 基礎から臨床まで、日本ワクチン学会編集、朝倉書店
22. 多屋馨子、佐藤弘、大石和徳、竹田誠 (2018) 麻疹の抗体保有状況—平成29(2017)年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原微生物検出情報 39:61-62

II. 学会発表

国際学会

1. Kouji Sakai, Takashi Irie, Naoya Nagata, Kazuaki Takehara, Yasushi Ami, The serine protease Tmprss2 plays a major role for in vivo replication of sendai virus in a natural host. The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Hyogo, Japan, Sep 2018.
2. Kouji Sakai, Naoya Nagata, Kimie Nomura, Takashi Irie, Kazuaki Takehara, Hiroaki Kanda, Yasushi Ami, Role of an oligosaccharide in the hemagglutinin protein on the pathogenesis of H3N2 influenza A virus. The 1st Influenza and other Infections, Tokyo, Japan, Feb 2019
3. Tahara M, Sato M, Nakatsu Y, Tani K, Takeda M. (2018 June 17-22. Verona, Italy) A new optically controllable measles virus vector. The 17th Negative Strand Virus Meeting (NSV2018)
4. Noriyuki Otsuki, Masafumi Sakata, Kyoko Saito, Kentaro Hanada, Makoto Takeda, Yoshio Mori, Current situation of rubella in Japan/ Entry mechanism of rubella virus. The 15th Taiwan-Japan symposium on communicable diseases and prevention, and collaborative project reports, Taipei, Taiwan, Sep 2018
5. Shirato K, Semba S, El-Kafrawy SA, Hassan AM, Tolah AM, Takayama I, Kageyama T, Notomi T, Kamitani W,

- Matsuyama S, Azhar EI. Development of Fluorescent Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) using Quenching probes for the detection of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. American Society for Virology 37th Annual Meeting, College Park, MD, USA, July 14-18, 2018
6. Nao N, Sato K, Seki F, Yamagishi J, Nishimura H, Takeda M. (2018 June 17-22. Verona, Italy) The characteristics of recent clinical isolates of human metapneumovirus in Japan. The 17th Negative Strand Virus Meeting (NSV2018)
7. Nao N, Sato K, Saikusa M, Nishimura H, Takeda M. (2018 Jan 8-11. Shenzhen, China) The evolution of human metapneumovirus. 20th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim
8. Naganori Nao, Ko Sato, Fumio Seki, Junya Yamagishi, Maino Tahara, Yuta Shirogane, Hidekazu Nishimura, Makoto Takeda, Characterization of clinical and laboratory strains of human metapneumovirus, THE 9TH ASIAN CONGRESS OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, Fukuoka, Japan, 2018
9. Asuka Yoshida, Kouji Sakai, Ryoko Kawabata, Takemasa Sakaguchi, Takashi Irie, Characterization of a Sendai virus isolate producing copyback-type defective viral RNA and its potential as a vaccine adjuvant. The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Hyogo, Japan, Sep 2018
10. Asuka Yoshida, Kouji Sakai, Ryoko Kawabata, Takemasa Sakaguchi, Takashi Irie, Characterization of a Sendai virus isolate producing copyback-type defective viral RNA and its potential as an effective vaccine adjuvant. The 1st Influenza and other Infections, Tokyo, Japan, Feb 2019.
11. Hashimoto K, Norito S, Sato M, Maeda H, Maeda R, Sakuma H, Suzuki S, Shirato K, Kagayama T, Takeda M, Hosoya M. (31 October - 4 November 2018, Omni Grove Park Inn, Asheville, NC USA) Detection of RS virus and multiple respiratory viruses in inpatients with respiratory tract infection by direct real-time RT-LAMP. 11th International Respiratory Syncytial Virus Symposium.
12. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Takeda M, Hasegawa H, Nagata N. (2018 October 14-18, Pok Fu Lam, Hong Kong) The severity of Middle East respiratory syndrome in human dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)-bearing transgenic mice. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology
13. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Takeda M, Hasegawa H. (2018 October 14-18, Pok Fu Lam, Hong Kong) TMPRSS2 plays a role in replication and pathogenesis of SARS-CoV and MERS-CoV in mice. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology
14. Liao J, Kohara H, Hiramoto T, Tahara M, Sugawara A, Miura Y, Hirose L, Takashima Y, Miyamoto S, Takeda M, Tani K. (2018 May 16-19. Chicago, Illinois, USA) Evaluation of non-integrating RNA measles virus vectors for reprogramming of human hematopoietic subsets. The 21st American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT) Annual Meeting

国内学会

1. 竹田誠、關文緒、中津祐一郎、駒瀬勝啓 麻疹ウイルスワクチン株特異的 real-time PCR 法の検討 第 22 回日本ワクチン学会、戸、2018 年 12 月 8-9 日
2. 竹田誠、關文緒、直亨則 ヒトメタニューモウイルス株の感染性に関する解析 第 121 回日本小児科学会、福岡、2018 年 4 月 20-22 日
3. 酒井宏治 ヒトRSウイルス感染症及びヒトメタニューモウイルス感染症のマウス重症化モデルの作出、第 121 回日本小児科学会学術集会、福岡、2018 年 4 月
4. 酒井宏治、永田直也、須崎百合子、竹原一明、網康至 変異型インフルエンザウイルス H3N2 の HA 開裂における TMPRSS2 利用能と病原性解析、第 161 回日本獣医学会学術集会、茨城、2018 年 9 月
5. 酒井宏治 センダイウイルスの宿主マウスでの病原性発現機序と宿主免疫系への貢献、8th Negative Strand

Virus-Japan Symposium、沖縄、2019年1月

回日本再生医療学会、横浜、2018年3月21-23日

6. Kouji Sakai, Takashi Irie, Naoya Nagata, Yuriko Suzaki, Kazuaki Takehara, Yasushi Ami, The serine protease TMPRSS2 plays a major role for in vivo replication of mouse parainfluenza viruses in a natural host. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月
7. Tahara M, Sato M, Takayama-Ito M, Saijo M, Tani K, Takeda M. Optically controllable rabies virus. (光制御性狂犬病ウイルス) 第66回日本ウイルス学会、京都、2018年10月28-30日
8. Katoh H, Sekizuka T, Sakata M, Nakatsu Y, Nakagawa R, Kidokoro M, Kuroda M, Takeda M. The R2TP complex modulates viral RNA synthesis of mumps virus. (R2TP複合体はムンプスウイルスのRNA合成を制御する) 第66回日本ウイルス学会、京都、2018年10月28-30日
9. Shirato S, Melaku SK, Kawachi K, Nao N, Matsuyama S, Kamitani W, Tessema TS, Sentsui H. Characterization of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in dromedary camels in Ethiopia. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月 ポスター
10. Nao N, Sato K, Seki F, Yamagishi J, Shirogane Y, Nishimura H, Takeda M. Characterization of recently isolated clinical and commonly used recombinant laboratory strains of human metapneumoviruses. (ヒトメタニューモウイルス臨床分離ウイルス株及び組換えウイルス株の性状解析) 第66回日本ウイルス学会、京都、2018年10月28-30日
11. 樋口玲爾、關文緒、中野祥吾、伊藤創平、丸山正、大石和恵、竹田誠、常盤広明 第四次革新的手法を用いたモルビリウイルスと感染哺乳動物との共進化に関する理論的研究 第62回日本薬学会関東支部大会、2018年9月15日
12. 廖紀元、小原洋志、平本貴史、田原舞乃、小川由恵、唐澤伸明、坂本千香、滝島佑人、宮本将平、竹田誠、谷憲三朗 Reprogramming efficiency of human hematopoietic subsets by measles virus vectors 第17

III. その他

1. 竹田誠 呼吸器ウイルス活性化酵素 TMPRSS2 平成30年度「感染・免疫・ガン・炎症」シンポジウム、札幌、2019年3月27日
2. 竹田誠 麻疹 松本市小児科・内科夜間急病センター登録医・スタッフ勉強会、松本、2018年8月25日
3. 竹田誠 麻疹ウイルスと人ー日常・地球・進化 第188回東京六稜倶楽部、東京、2018年8月16日
4. 竹田誠 麻疹(ましん・はしか) 国立感染症研究所 村山庁舎一般公開 感染症基礎知識セミナー、2018年7月28日
5. 竹田誠 麻疹ウイルスを科学する:病態理解から新次元の応用へ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 ウイルス研究の潮流シリーズセミナー 京都、2018年7月18日
6. 森嘉生 感染研村山庁舎一般公開サイエンスカフェ「もりあげよう! 2020年東京オリンピックと風疹排除」、東京、2018年7月28日
7. 森嘉生 平成30年「地域保健総合推進事業」に係る関東甲信静ブロック地域レファレンスセンター連絡会議「ましん・風しん検査標準化の課題」、埼玉、2018年10月16日
8. 森嘉生 AMED シンポジウム:「わが国の風しん排除を目指して」、風しんウイルスと分子疫学、東京、2018年11月25日
9. 森嘉生 岐阜大学応用生物学部 新興・再興感染症制御学特別講義「風疹の制御:なぜ風疹は流行を繰り返すのか?」、岐阜、2018年12月14日
10. 木所稔 おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けた課題、公益財団法人日本感染症医薬品協会 メディカル・サイエンスセミナー、東京、2018年11月8日
11. 松山州徳 市民講座一知の市場「中東呼吸器症候群コロナウイルス」、国立感染症研究所、2018年7月3日
12. 白戸憲也 日本大学生物資源科学部 平成30年度大学院特別講義「コロナウイルスによる新興感染症」で講演、2018年7月26日