

1 2. 獣医科学部

部長 森川 茂

概要

獣医科学部は、戸山庁舎に配置され、第一室、第二室、第三室の3室で構成される。動物由来ウイルス感染症、動物由来細菌感染症のリファレンス・研究業務を行っている。第一室はブルセラ症、カブノサイトファーガ感染症、鼠咬症、新興ウイルス感染症を、第二室は狂犬病、リッサウイルス感染症、ニパウイルス感染症、炭疽を、第三室は野兔病及び近縁菌等に関するリファレンス業務、研究業務を行っている。また、室横断的に重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの研究業務を遂行した。第一室では、前年度に報告した *Brucella suis* biover 5 近縁のブルセラ属菌による新たな患者が、1例目と同じく長野県内で見つかった。*B. suis* biover 5 感染者は、推定感染経路を猫とする症例が旧ロシアであるのみである。元来の自然宿主がげっ歯目である事から、国内でも媒介動物としての猫の調査も必要と思われる。カブノサイトファーガ感染症、鼠咬症に関しては継続して依頼検査および調査研究を実施している。出血熱患者から検出された Bas-Congo ウイルスに関しては、ウイルス学的解析を行い、ワクチン候補の開発を行った。また、開発した動物の SFTS 実験室診断法を用いて、ネコおよびイヌの SFTS 検査を行った。さらに、ネコにおける SFTSV のワクチン開発を試みた。痘瘡ワクチンの安全性に関する評価方法の改良を行った。第二室では、地方自治体と共に国内の狂犬病対策及び危機管理対応に関わる調査と診断系の開発研究、台湾・ベトナム・フィリピン・タイ等の感染症研究機関と連携した共同研究を継続して行った。さらに狂犬病ウイルスの細胞内での増殖を阻止する抗 P 蛋白細胞内発現抗体のエピトープを同定した。炭疽については炭疽菌と近縁なセレウス菌の分子遺伝学的解析、市販食品添加物に炭疽菌並びにセレウス菌の芽胞発育阻止活性を見出した。更には、炭疽菌を用いたバイオテロ対策に係る講習等を行った。また、ヘニパウイルスについては簡易抗体検査系の開発と診断法の研修を行った。第三室は、野兔病の弱毒生ワクチン株を作成し、サルでの効果を確認した。更に、各種 *Francisella* 菌の抗原性の比較をおこない、*F. hispaniensis* の 27kDa 蛋白が特異的抗原であることが判明した。野兔病菌の弱毒化の指標となる可能性の高い単クローナル抗体を見出した。*Francisella* 属菌6種2亜種の MALDI biotyper の解析データを作成し、菌種の鑑別をな可能にした。ウエストナイルウイルスなどの侵入を監視するために死亡野鳥のモニタリングシステムを改良し運用を始めた。ノウサギにおけるダニ媒介脳炎ウイルスの疫学調査を実施した。

当該年度は、協力研究員 2 名：松田麻里(東京都動物愛護相談センター城南島出張所)、佐瀬友紀奈(東京都動物愛護相談センター城南島出張所)、研究生 2 名：北條実由紀(麻布大学 生命・環境科学部)、阿崎美佳(日本大学大学院 総合基礎科学研究科)、実習生 1 名：佐藤来美(東京農業大学 農学部 動物科学科)が入所した。また、客員研究員 2 名：本道栄一(名古屋大学 農学部資源生物化学科 教授)、畠山薫(東京都健康安全研究センター)、協力研究員 3 名：田口由紀(東京大学大学院 総合

文化研究科)、松田麻里(東京都動物愛護相談センター城南島出張所)、佐瀬友紀奈(東京都動物愛護相談センター城南島出張所)、研究生 2 名：阿崎美佳(日本大学大学院 総合基礎科学研究科)、君付和範(北里大学 獣医学部獣医病理学部)、実習生 1 名：佐藤来美(東京農業大学 農学部動物科学科)が年度をもって退所した。

当部は、岐阜大学大学院連合獣医学研究科の連携大学院講座(教授：森川茂、准教授：井上智)及び東京大学大学院農学生命科学研究科(連携教授：森川茂)として学生指導を行っている。

業績

調査・研究

I. ブルセラ症に関する研究

1. ブルセラ症の疫学的調査研究

ブルセラ症(Brucellosis)は、ブルセラ属菌(*Brucella* spp.)による人獣共通感染症で、1999年4月1日施行の感染症法に基づく感染症発生動向調査では4類感染症として、診断した医師に全数届出が義務付けられている。当室では国内症例について行政検査対応を担当しているが、平成30年度には、患者3例(*B. melitensis*感染1例、*B. canis*感染2例)が届け出られ、1999年度からの累計では、44例(*B. melitensis*または*B. abortus*感染15例、*B. canis*感染29例)となった。前者はすべて輸入症例であり、後者はすべて国内感染例となっている。[今岡浩一、鈴木道雄、朴ウンシル、木村昌伸、森川茂]

2. 既存のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染事例の検討

昨年度報告した事例に続き、同じく長野県内で、2018年に入って新規ブルセラ属菌によるブルセラ症患者を見いだした。本事例も昨年度の事例と同じく不明熱患者の血液培養から菌が分離され、ブルセラ属菌特異的PCRでは*B. suis*と判定された。また、*B. abortus*に対する抗体陽性を示した。さらに、今回の事例では当該患者の家族(3名)も抗体陽性であり、うち2名は当該患者より1ヶ月早く発症し、インフルエンザ様症状で医療機関を受診、有症期間約1ヶ月で自然治癒していた。もう1名は当該患者と同時期に発症していた。すなわち、当該患者が入院し血液培養から菌が分離されなければ、別の患者3名は単に不明熱とされていたことになる。この事実は、不明熱として感染に気がついていない症例が、他にも存在している可能性を否定できないことを示している。分離菌の解析では、まず詳細な遺伝子解析により、当該菌株も昨年度報告の菌株と共にClassic *Brucella* 系統に属する*B. suis* biovar 5に近縁であることが明らかとなった。また、MALDI Biotyperによるデンドログラム解析では2株とも*B. suis*と同一クラスターとなった。[今岡浩一、木村昌伸、鈴木道雄、朴ウンシル、森川茂；小野寺翔、山本智清、内坂直樹、寺川偉

温、清水郁枝、鎌倉明美、栗田敬子(相澤病院)]

II. カブノサイトファーガ感染症に関する研究

1. カブノサイトファーガ感染症の調査研究

イヌ・ネコが保菌する *Capnocytophaga* 属菌 (*C. canimorsus*, *C. cynodegmi* および *C. canis*) は、ヒトがイヌやネコに咬傷・掻傷(以下、咬掻傷)を受けた際に傷口から感染する。継続して実施している患者の発生状況調査では、これまでに国内で計 104 例(うち死亡 21 例)を把握した。(1) 99 例が *C. canimorsus* 感染例でありその大半を占めている、(2) 患者は中高年齢者の男性が中心である、(3) 基礎疾患の有無によらない、(4) ネコ咬掻傷を感染原因とする割合が海外より高い、ことを確認した。また、*C. canimorsus* 国内臨床分離株の莢膜型を調べた結果、莢膜型 A~C が約 93% を占めていた。文献的報告によればイヌ・ネコ口腔内分離株のうち莢膜型 A~C は約 8% にすぎないことから、ヒトに重篤な症状を示す菌株が一部の特定の莢膜型を有する菌株に偏っていることが示唆された。[鈴木道雄、森川茂、今岡浩一]

III. 愛玩動物由来感染症に関する研究

1. 愛玩動物由来感染症の調査研究

厚生労働行政推進調査事業補助金・愛玩動物由来感染症研究班の研究成果を踏まえたアウトプットとして、厚労省が毎年、作成・配布している「動物由来感染症ハンドブック」について、研究班の目的とする、「国内で感染する、より身近な動物由来感染症」に重点を置いた「動物由来感染症ハンドブック 2019」の作成・改訂を行った。[今岡浩一、鈴木道雄; 森嶋康之(寄生動物部)、宇根有美、小野文子(岡山理科大学)、福土秀人、大屋賢司(岐阜大学)]

IV. Bas-Congo ウイルスの調査研究

1. Bas-Congo ウイルスのウイルス学的解析

Bas-Congo ウイルス(BASV)は、コンゴ民主共和国で 3 名のウイルス性出血熱患者から検出された。患者血清中のウイルス遺伝子の次世代シーケンズ解析から、BASV はラブドウイルス科のウイルスと同定されたが、既知のラブドウイルスとはゲノム構造が異なっており、属分類は未定である。患者からウイルスは分離されていないため、ウイルス学的性状など基礎データが乏しい。昨年度まで BASV のウイルス学的性状解析から、VSV 同様に広い宿主域を持つこと、他のラブドウイルス同様受容体結合後にエンドソーム内の低 pH 環境下で膜融合を起こし、細胞質内へ侵入することが分かった。さらに、BASV の細胞内侵入は BASV の G 蛋白質が pH 依存性に構造変化を起こし、膜融合能が活性化することによるもので、その至適 pH は pH5 であることが分かった。

この結果を踏まえて、BASV 感染における clathrin などを含む細胞内侵入経路を調べた。その結果、Huh7 細胞においては chlorpromazine や dynasore 等の clathrin 介在性経路阻害剤及び genisteine や nystatin 等の caveolae 介在性経路阻害剤の処理に BASV の感染が影響を受けないことが分かった。一方、tunicamycin を用いて Huh7 細胞に処理すると、BASV の感染が 40% 程度抑制されることから、BASV の感染に糖鎖が係る可能性が示唆された。また、HeLa 細胞を clathrin 介在性経路阻害剤である dynasore で処理すると、BASV の感染が抑制された。この結果から、細胞により BASV の細胞内侵入経路が異なることが示唆された。[朴ウンシル、今岡浩一、木村昌伸、森川茂]

2. Bas-Congo ウイルスの有効なワクチン候補開発

BASV の遺伝子配列は 97% 程が患者血清中のウイルス遺伝子から決定されているが、ウイルスは分離されていないため自然宿主、病原性、感染経路など全く不明である。流行時には医療スタッフへの二次感染もあったことから、BASV 感染によるウイルス性出血熱患者が発生した際に、医療スタッフ、疫学調査対応者や実験室診断検査対応者等への感染リスクを考慮すると、有効なワクチン候補を事前に用意しておくことは重要である。昨年度まで BASV-G タンパク質発現ベクター DNA 及び G タンパク質発現ワクシニアウイルスが効率よく中和抗体を誘導できることが分かった。今年度はそれに加えて、抗原性を維持できる不活化ワクチンの開発を試みた。BASV の G タンパク質を外套するシュードタイプウイルスを過酸化水素により不活化し、PBS に置換後、超遠心処理を行った。108 TU/mL 及び 109 TU/mL の二つの濃度を用意し、ウサギに免疫したところ、109 TU/mL 群は 2 回目で、108 TU/mL 群は 3 回接種から 51,200 倍まで中和抗体が誘導でき、プラトーに達した。最も高い場合は、204,800 倍まで達した。この結果から、BASV の G タンパク質発現ワクシニアウイルスの結果と同等、あるいは、それ以上高く中和抗体が誘導できることが示唆された。[朴ウンシル、野口章、今岡浩一、木村昌伸、森川茂]

V. 痘そうワクチンに関する研究

1. 細胞培養弱毒性痘そうワクチンの特性解析および品質試験法に関する研究

Lister 株から低温馴化により LC16 株、LC16mO 株を経由して樹立された安全性の高いワクチン株である LC16m8 株は、継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型 (medium size plaque; MSP) のウイルスが出現する。これまでの解析から、MSP は b5r 遺伝子の一塩基欠失を相補する変異ウイルスであり、その変異のパターンが複数あることが分かっている。これまでに、バイオアッセイで得られる MSP の出現頻度やパターンの解析が次世代シーケンズ (NGS) 解析により得られることを示した。さらに、MSP 特異的プライマーを用いた qPCR により、ワクチン中、出現頻度の高い 3 種類を含有率 0.01~1% まで検出でき、バイオアッセイよりも遥かに簡便に含有率を算出でき。昨年までは痘そうワクチンの MSP 検出に mutation specific primer による qPCR と次世代シーケンズ解析により MSP 検出および定量化に有用であることが考えられた。それに加えて、今年度は痘そうワクチンの複数のロットを Vero E6 細胞で継代培養することによって出現する MSP の解析をバイオアッセイ法、qPCR および次世代シーケンズ解析により行った。その結果、3 回継代で MSP 出現率が 100% に達した。出現する MSP の頻度を qPCR および次世代シーケンズで調べた結果、昨年度同様 L1 (267A) 型、L4 (271T) 型及び L5 (274ATAC) 型が検出されたが、L6 (268T) 型が最もメジャーで頻度が高かった (6 個のロット中 5 個)。一つのロットにおいては L5 (274ATAC) 型が最も高く検出された。また、qPCR と次世代シーケンズの MSP 頻度は類似し、相同性が確認された。これらの結果から、細胞培養痘そうワクチンを Vero E6 細胞で継代すると L6 (268T) 型が増えやすいこと、細胞培養痘そうワクチン品質管理のための指標として L1, L4, L5 および L6 型が適すること、qPCR と次世代シーケンズ解析により、MSP が検出できることが分かった。[森川茂、朴ウンシル、奥谷晶子; 吉河智城、下島昌幸、西條政幸(・ウイルス第一部)、倉根一郎(元所長)、金原知美、丸野真一、新村靖彦(KM バイオロジクス)]

VI. SFTSV 不活化ワクチンの有効性実験

1. ネコにおける SFTSV ワクチンの開発

昨年度までにネコは SFTSV 感染によりヒト同様重症化することが証明された。また、これまでに流行地で 100 頭以上の SFTSV がネコにおいて診断され、ヒトへの感染も報告されていることからネコの SFTSV ワクチンの開発は公衆衛生学上も重要であると考え、不活化ワクチン開発を試みた。ワクチン候補としては UV 不活化 SFTSV および組換えワクシニアウイルス由来の SFTSV VLP を用いた。Imject Alum アジュバント混合ワクチンを 4 回接種後に SFTSV をチャレンジした。その結果、二種類のワクチン接種群も体重減少、発熱、白血球および血小板減少などの症状は現れたが、SFTSV チャレンジ 4~9 日目から回復し、ワクチン無接種群と比べて、生存率が有意に上昇した。また、中和抗体力価も 4 回ワクチン接種後 40 倍まで上昇し、SFTSV チャレンジ 9 日目では 80 倍まで検出された。しかし、ワクチン無接種群で中和抗体は検出されなかった。この結果から、ワクチン接種群において生存率が有意に高く、ワクチンによる中和抗体誘導が回復に寄与したと考えられるが、力価は高いとは言えず、発症は防げなかったため、更なる検討が必要であることが分かった。[朴ウンシル、野口章、今岡浩一、森川茂; 下島昌幸、渡辺俊平、黒須剛、吉河智城、西條政幸(ウイルス第一部)、永田典代、岩田(吉河)奈緒子、和田雄治、鈴木忠樹、長谷川秀樹(感染病理部)、網康至、花木賢一(動物管理室)]

VII. 狂犬病に関する研究

1. アジアの狂犬病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等に関する研究

ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)、フィリピン熱帯医学研究所(RITM)、台湾動物衛生研究所(AHRI)、チェンマイ大学(CMU)等とラボラトリーネットワークを構築して、狂犬病対策の強化を目的とした検査法の開発(RT-LAMP法、realtime RT-PCR法、免疫組織化学法、ELISA法、安全な解剖法の確立と普及)、レファレンス強化、疫学調査等を自治体の狂犬病担当および大学等の関係専門家と協働して継続した。[井上智、野口章、堀田明豊、奥谷晶子、加来義浩、森川茂; 朴天鎬(北里大学)、八田一(京都女子大学)、河合明彦(生産開発科学研究所)、小西良子(麻布大学)、兼子千穂(宮崎大学)、好井健太郎(北海道大学)、加藤卓也(日本獣医生命科学大学)、佐藤克(狂犬病臨床研究会)、畠山薫(東京都)、水越文徳(栃木県)、浦口宏二(北海道)、喜屋武尚子、柿田徹也(沖縄県)、大迫英夫(熊本県)、柴田伸一郎(名古屋市)、田原研司、藤澤直輝(島根県); 矢野さやか(徳島県)、Nguyen Vinh Dong、Nguyen Tuyet Thu、Ngo Chau Giang、Hoan Thi Thu Ha(ベトナム NIHE); Daria Manalo(フィリピン熱帯学研究所)、胡書佳、(台湾 AHRI)、楊志元、黃頌恩(台湾 CDC); 費昌勇(台湾大学獣医大学院)、Wilaiwan Petsophonakul(タイ CMU)、Boldbaatar Bazartseren(モンゴル獣医学研究所)]

2. 狂犬病の危機管理に関わる調査・研究

狂犬病対応ガイドラインに基づいて行われている動物の狂犬病に係る体制整備の現状分析、検査技術や器具等の改良、発生時を想定した対応強化について、国・自治体・獣医系大学の協力を得て行った。特に、動物の狂犬病調査と鑑別診断、これに付随する外部寄生体及び寄生虫疾患調査を利用した施設衛生管理について研修等を

利用して強化方法の検討を行った。[野口章、堀田明豊、井上智; 兼子千穂、三澤尚明、桐野由美、目堅博久(宮崎大学)、好井健太郎(北海道大学)、常盤俊大、加藤卓也(日本獣医生命科学大学)、朴天鎬(北里大学)、山田健太郎(大分大学)、佐藤克(狂犬病臨床研究会)、森嶋康之(寄生動物部)、伊藤睦代(ウイルス第一部)、長井彰吾、安田千登勢(東京都)、水越文徳、鈴木尚子(栃木県)、浦口宏二(北海道衛生環境研究所)、喜屋武尚子、柿田徹也(沖縄県)、田原研司、藤澤直輝(島根県)、矢野さやか(徳島県)、Daria Manalo(フィリピン熱帯学研究所)、楊志元(台湾 CDC)、費昌勇(台湾大学獣医大学院)]

3. 狂犬病ウイルスの迅速遺伝子診断(DLAMP)法に関する研究

ベトナム国立疫学衛生研究所(NIHE)との共同研究で構築している Directリアルタイム RT-LAMP 法による狂犬病ウイルス検出法について発生年と分離地域の異なるベトナム分離株を利用した反応条件等の追加検討を行った。[井上智、野口章; 影山努、高山郁代(インフルエンザウイルス研究センター)、Nguyen Vinh Dong、Nguyen Tuyet Thu、Ngo Chau Giang、Hoan Thi Thu Ha(ベトナム NIHE)、栄研化学]

4. 野生動物等の狂犬病に関わる検査およびサーベイランス手法に関する研究

台湾で発生した野生動物の狂犬病を受けて、野生動物を含めた診断法とサーベイランスの強化についてアジアの感染症研究機関と構築している狂犬病ネットワークを活用した検討を行っている。台湾で開催された狂犬病に係る OIE 連携プロジェクト 2018 年会議に参加して、アジア各国の狂犬病専門家と各国の現状について情報共有等を行った。また、台湾で行われている野生動物検査とサーベイランスを現地視察して現状の把握と課題等の共有を行い、帰国後に自治体の担当専門家と国内で簡易検査法等を利用した狂犬病サーベイランスの強化について検討を行った。[井上智、堀田明豊、野口章; 藤澤直輝(島根県)、矢野さやか(徳島県)、Daria Manalo(フィリピン熱帯学研究所)、Nguyen Vinh Dong、Nguyen Tuyet Thu、Ngo Chau Giang、(ベトナム NIHE)]

5. 狂犬病ウイルスの増殖を阻害する抗 P 蛋白質 intrabody が認識するエピトープの決定

狂犬病ウイルス(Rabies virus: RABV)は、主に感染動物の咬傷により伝播し、潜伏期を経て神経上行性に中枢神経に侵入後、狂犬病を発症する。感染しても、速やかに予防的なワクチンを接種することで発症を阻止できるが、ひとたび発症すると確実な治療法はなく、致死率はほぼ 100%である。我々はこれまでに RABV の P 蛋白質(RABV-P)に対する抗体の single chain variable fragment(scFv)を、マウス神経芽腫由来 MNA 細胞に細胞内発現抗体(intrabody)として発現させ、RABV の感染細胞内での増殖阻害効果を確認した。本研究では、抗 RABV-P scFv の増殖阻害効果の機構を詳細に解析するために scFv の認識するエピトープを解析した。昨年度までに、エピトープの一部または全体が、RABV-P の N 末端から 19~52 残基の間に含まれることを明らかにしていた。今年度は、同領域内の配列を段階的に欠失した RABV-P を、pCAG ベクターにより HEK293T 細胞で transient に発現させた。これらを抗原とした間接蛍光抗体法により抗 RABV-P scFv の認識するエピトープを解析した。その結果、エピトープの一部または全体を含む部位は、同領域内の 6 アミノ酸残基の幅に絞り込むことができた。同部位につい

ては、過去に L 蛋白質との相互作用に関与する可能性を示唆する報告がなされているが、現時点では scFv-P19 による P-L 蛋白質間の結合阻害作用を示す結果は得られていない。今後、他のウイルス蛋白質または細胞蛋白質との結合に関与していないか、解析を進める。

[加来義浩、野口章、井上智、森川茂]

VIII. 炭疽菌およびその類縁菌に関する研究

1. 国内に分布するセレウス菌グループ菌種の分離とその分子遺伝学的解析について

国内土壌、野生動物糞便、食中毒および院内感染由来セレウス菌の全ゲノムから、病原性遺伝子および core genome SNP による分子系統解析および病原性遺伝子の有無による主成分分析と無次元解析を行ったところ、動物由来の菌株は土壌由来株と一部は近縁であることと、食中毒由来セレウス菌は独自の遺伝型に分類されることが明らかとなった。セレウリド毒素遺伝子オペロン、*hbl* 溶血性遺伝子オペロンを構成する遺伝子の有無が菌株のクラスター構成に有意に関与していることが明らかとなった。

[奥谷晶子、加来義浩、野口章、井上智、森川茂]

2. 炭疽菌およびセレウス菌芽胞および栄養型細胞に対する抗菌活性の検証

市販食品で芽胞菌増殖抑制に用いられている甘草抽出物、グリシンを用いて炭疽菌芽胞に対する抗芽胞活性を確認したところ、芽胞発芽阻止活性が確認された。またこれらの物質は炭疽菌芽胞発芽後の栄養型細胞の増殖阻止活性も認められた。これらの化合物によるセレウス菌芽胞に対しても同等の芽胞発芽阻止および栄養型細胞の増殖抑制活性が確認された。

[奥谷晶子、加来義浩、野口章、井上智、森川茂]

IX. ヘニパウイルス及びその他のラブドウイルスに関する研究

1. シュードタイプ VSV によるニパ患者血清中の中和抗体の性状解析

ニパウイルス(NiV)、ヘンドラウイルス(HeV)は致死率が高いうえ、治療法・ヒト用ワクチンが開発されていないことから、国際的に BSL4 病原体に分類されている。昨年度までの研究で NiV-F/G および HeV-F/G 蛋白質を外套したシュードタイプ VSV (VSVp) を用いて、ヘニパウイルスの鑑別診断が可能な中和抗体測定法(SNT)を構築した。本年度は、NiV 患者において惹起される中和抗体の性状解析に資するため、HeV-F と NiV-G 蛋白質を外套した VSVp を作製した。NiV-F/G 外套、HeV-F/G 外套、HeV-F/NiV-G キメラ外套の各 VSVp を用いて、2014 年のフィリピンにおけるニパ患者血清8検体に対し、比較中和試験を実施した。その結果、全8検体において、NiV-F/G 外套および HeV-F/NiV-G キメラ外套 VSVp で得られた中和抗体価はほぼ同等であった。これに対し、HeV-F/G 外套 VSVp により得られた中和抗体価は、6検体で検出限界以下、残り2検体も NiV-F/G 外套および HeV-F/NiV-G キメラ外套 VSVp で得られた中和抗体価を大幅に下回っていた。このことから、ニパ患者で惹起される中和抗体の標的蛋白質は、主に NiV-G であることが示唆された。一方、DNA 免疫により作製した NiV-F、-G および HeV-F、-G ウサギ抗血清に対して、同様に比較中和試験を実施したところ、両ウイルスの F、G 蛋白質抗血清に十分な中和抗体価があることが確認された。これらの結果は、自然感染と DNA 免疫により惹起される中和抗体の性状が異なることを示しており、

今後ヘニパウイルスのワクチン開発に向けて重要な基礎知見となる。[加来義浩、朴ウンシル、野口章、井上智、森川茂]

2. ニパウイルス N 蛋白質を抗原とした ELISA の構築および地衛研への技術移転

地衛研で実施可能なヘニパウイルスの血清診断法として、組換え NiV-N 蛋白質を抗原とした ELISA の構築を行った。NiV-N 発現バキュロウイルスを Tn5 細胞に接種し、48-60 時間後に回収した細胞 lysate を 2M urea および 0.1% NP40 添加 PBS で処理することにより、NiV-N 抗原を調製した。ポリヘドリンプロモーター欠損(delta-P)バキュロウイルスを接種した Tn5 細胞からも、同様の処理により陰性対照抗原(delta-P 抗原)を調製した。これらを適宜段階希釈したうえで、イムノプレートに固相化し、NiV-N 免疫サル血清を用いて反応性を確認した。

同法を地衛研に技術移転するためには、NiV-N/delta-P 抗原を安定した状態で輸送、保存する必要があることから、凍結乾燥による力価への影響を検証した。また感染研・獣医科学部における抗原調製法では、2M urea および 0.1% NP40 添加 PBS で処理後に超音波処理を行っているが、地衛研では困難であるため、超音波処理の有無が抗原力価へ影響するかどうかを合わせて検証した。その結果、凍結乾燥した抗原を、2M urea および 0.1% NP40 添加 PBS で懸濁後、超音波処理を行わない場合でも、抗原力価に大きな影響はないことがわかった。これにより、地衛研への技術移転に向け、NiV-N/delta-P 抗原を安定的に分与する技術的基盤が整備された。

[加来義浩、朴ウンシル、野口章、井上智、森川茂]

X. 野兎病菌の予防法に関する研究

1. 野兎病に関する研究

カニクイザルを用いた野兎病菌 $\Delta pdpC$ のワクチン効果に関する検討

野兎病菌 $pdpC$ 遺伝子破壊株 ($\Delta pdpC$) のワクチン効果について、カニクイザルを用いて検討した。生食を皮下投与した3週間後に、強毒性野兎病菌 SCHU P9 株を気管内投与した2頭のカニクイザルは、7および11日目に重篤な症状を示したことから安楽殺した。病理学的解析の結果、SCHU P9 株が肺胞マクロファージおよび II 型上皮細胞で増殖し、壊死を伴う重度の肺炎を引き起こしていた可能性が示唆された。一方で、 $\Delta pdpC$ を皮下免疫した2頭のカニクイザルは、SCHU P9 株の致死感染を回避した。2頭のカニクイザルのうちの1頭は、軽度の野兎病を発症したが、野兎病菌の増殖は肺の一部に限定されていた。以上の結果から、 $\Delta pdpC$ が弱毒生ワクチンとして有効である示唆された。

[田徳雨、宇田晶彦、堀田明豊、朴ウンシル、阿崎美佳、古山祐樹、森川茂; 網康至(動物管理室)、永田典代、岩田奈織子(感染病理部)、山田章雄、平山和宏、三浦こずえ(東京大学)]

2. *Francisella* 属菌の抗原性状解析

Francisella 属菌感染症の血清診断法の開発を目的に *Francisella novicida*、および *Francisella hispaniensis* 感染血清を作製した。得られた感染ラット血清はそれぞれの菌体抗原と凝集せず、野兎病の血清診断法である凝集反応法はこれらの菌の感染の血清診断には適当でないと考えられた。またこれら菌のマウス感染血清と、*Francisella tularensis*、*Francisella philomiragia*、*Francisella noatunensis* および *Francisella halotiocida* を供試し、抗原

性解析を実施したところ、マウスおよびラット由来の *F. hispaniensis* 抗血清が *F. hispaniensis* 抗原の 27-kDa に現れるバンドに特異的に反応した。これより *F. hispaniensis* の 27-kDa 抗原が本菌特異的である可能性が示唆された。
[堀田明豊、藤田修、宇田晶彦、森川茂]

3. 野兎病菌継代株の抗原性状変化に関する研究

野兎病菌 KU-1 継代株の抗原性相異がモノクローナル抗体 (MAb) の反応から検出された。MAb L12D7 の反応はウエスタンブロットにおいて、KU-1 original 株抗原に対し 17-kDa の単一バンドに、KU-1 Eugon 寒天培地 80 代継代 (EP80) 株抗原に対し 10 および 17-kDa の 2 本のバンドとして検出された。抗原転写後のメンブランを 0.2N NaOH または 50mM NaIO₄ で処理したところ、MAb の反応は KU-1 original および EP80 株抗原にて同一の 10-kDa の単一バンドとして認められた。これより KU-1 EP80 株は original 株と LPS の抗原性が異なり、original 株では MAb L12D7 のエピトープがエステル結合された糖鎖分子などにより覆われていると推測された。この抗原性相異は病原性が弱まった KU-1 の Eugon 寒天培地 20 代継代株でも認められたため病原性評価の指標のひとつとなる可能性がある。
[堀田明豊、宇田晶彦、藤田修、森川茂]

4. *Francisella* 属菌の菌種同定に関する研究

野兎病菌 (*Francisella tularensis*) の菌種同定には、通常特異的遺伝子領域の PCR 法あるいはリアルタイム PCR 法が用いられている。臨床検査現場では近年、MADLI biotyper など質量分析法を用いた菌種同定は広く用いられているが、*Francisella* 属菌では *F. philomiragia* 菌しかデータベースに登録されておらず、他の *Francisella* 属菌の菌種同定はこの手法では不能である。感染研・獣医科学部にて所持する野兎病菌を含む他の *Francisella* 属菌 6 種 2 亜種の MALDI biotyper の解析データを菌種の鑑別同定用として作成した。
[藤田修、堀田明豊、鈴木道雄、宇田晶彦、森川茂：鈴木仁人(薬剤耐性研究センター)]

XI. ウエストナイル熱に関する研究

1. 死亡動物調査システムの構築と運用

ウエストナイル熱の早期流行を予測することを目的として、2005 年からカラスとその他鳥類の死亡個体数動向を調査している。本年度は、調査に用いている Web システムの老朽化に伴い、システム再構築およびウエストナイル熱以外の感染症対策への適用するためのシステム拡張を試みている。この調査において、2005 年から 2017 年に報告されたカラス死亡個体数の四半期平均 +2SD は 42.1 (24.6+17.5) だった。一方で、2018 年第 3 四半期 (2018/7/1 ~ 2018/9/30) のカラス死亡個体数は、140 羽に上った。このカラスの死亡個体数の急増は、特定の 1 地点で観察され、9 月をピークに 11 月には例年と変わらない水準まで低下した。このことから、カラスの死亡個体数の急増は、一過性の増加であった可能性が示唆された。
[宇田晶彦、森川茂]

XII. ダニ媒介脳炎ウイルスの疫学調査

1. 国内生息ノウサギにおけるダニ媒介性脳炎ウイルスの血清疫学調査

昨年度、全国的な野生動物におけるダニ媒介性脳炎 (TBE) の疫学調査は実施したところ、ツキノワグマ 401 検体中 37 検体、猟犬 383 検体中 33 検体が ELISA 法にて抗ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) 抗体陽性であり、TBEV も

しくは TBEV に極めて近縁なウイルスが本州に広く分布していると考えられた。本年度はノウサギ血液由来検体について同様の試験を試みた。秋田、岩手、福島、新潟、高知、宮崎および鹿児島県由来の全 224 検体は陰性であった。ツキノワグマや猟犬の陽性率との相異は、ノウサギが比較的に短命であり、活動範囲が狭いことや、ノウサギと TBEV の親和性などが関与するかもしれない。
[堀田明豊、朴ウンシル、木村昌伸、宇田晶彦、藤田修、森川茂]

レファレンス業務

I. 行政検査・依頼検査等

今年度は以下の行政検査・依頼検査等を実施した。

- 1) ブルセラ症疑い患者検体または分離株の行政検査: 3 件(行)、1 件(依) [今岡浩一]
- 2) カプノサイトファーガ感染症疑い患者検体または分離菌株の依頼検査: 5 件(依) [鈴木道雄]
- 3) 鼠咬症疑い患者検体の行政検査: 3 件(行)、2 件(依) [今岡浩一]
- 4) SFTS 疑い犬・猫検体の依頼検査: 61 件(依) [朴ウンシル、木村昌伸、藤田修、森川茂]
- 5) 野兎病疑い患者検体の行政検査: 2 件 [堀田明豊]
- 6) 炭疽に関する行政検査: 1 件 [奥谷晶子]

品質管理に関する業務

I. 奥谷晶子 地方衛生研究所等 (38 機関) を対象に、炭疽菌の遺伝子検査に関する External Quality Assurance (EQA) を行った。

国際協力関係業務

I. 加来義浩 コンゴ民主共和国 (DRC) の国立生物医学研究所 (Institut National de Recherche Biomédicale: INRB) において、JICA 国際緊急援助隊 感染症対策チームとして、エボラ出血熱の実験室診断の支援業務を行った。2018 年 6 月

研修業務

- 1) 獣医科学部員一同 家畜衛生・公衆衛生獣医師インターンシップ (文部科学省獣医学アドバンス教育プログラム構築推進委託事業)、2018.8.27~31
- 2) 今岡浩一 ブルセラ症の最近の話題。平成 30 年度希少感染症診断技術研修会、東京、2019 年 2 月
- 3) 今岡浩一 人獣共通感染症の動向とリスク評価について。平成 30 年度中央畜産技術研修会、白河、2018 年 6 月
- 4) 奥谷晶子 動物由来感染症。FETP18 期生対象初期研修、2018 年 4 月、国立感染症研究所
- 5) 宇田晶彦 野生動物の死亡状況の把握方法について。平成 30 年度狂犬病予防業務担当者会議プログラム、2019 年 2 月、厚生労働省講堂 (東京都)
- 6) 堀田明豊 「動物由来感染症と One Health の概念」。平成 30 年度食肉衛生検査研修、2018 年 6 月 14 日、国立保健医療科学院 (埼玉県和光市)
- 7) 堀田明豊 「生物剤に関する基礎知識 炭疽菌を中心に」。NBC テロ対策専科、平成 30 年 11 月 27 日、警察大学校 (東京府中市)
- 8) 堀田明豊 「検体の移送・解剖・除染・廃棄における

- バイオセーフティについて」。第 6 回九州・沖縄地区 狂犬病診断研修会、2018 年 12 月 3-4 日、宮崎大学 獣医棟(宮崎県宮崎市)
- 9) 好井健太郎、小林進太郎、井上智 ワールドカフェ形式による演習:狂犬病の発生時を想定した獣医系専門家の役割について。獣医公衆衛生学演習北海道大学獣医学部公衆衛生学教室、2018 年 4 月 19 日、獣医学部本館 4F428 号室(札幌市)
 - 10) 井上智 平成 30 年度 第 1 回動物由来感染症対策検討会、徳島県危機管理部県民くらし安全局安全衛生課、2018 年 10 月 31 日、徳島県庁 7 階 707 会議室(徳島市)
 - 11) 井上智、堀田明豊、野口章、伊藤睦代、兼子千穂 第 6 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会及び平成 30 年度狂犬病予防業務地方ブロック技術研修会、主催:宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・厚生労働省健康局結核感染症課、2018 年 12 月 3-5 日、宮崎大学(宮崎県)
 - 12) 井上智 平成 30 年度狂犬病予防業務担当者会議、厚生労働省健康局結核感染症課、2019 年 2 月 22 日、中央合同庁舎第 5 号館 講堂(千代田区)
 - 13) 井上智 平成 30 年度 2 回動物由来感染症対策検討会、徳島県危機管理部県民くらし安全局安全衛生課、2019 年 3 月 27 日、徳島県庁 7 階 707 会議室(徳島市)
- ## 発表業績一覧
- ### I. 誌上発表
- 欧文発表
- 1) Tsutsumi,R., Yoshida,Y., Suzuki,M., Imaoka,K., Yamamoto,O. Image Gallery: Annular erythema related to *Capnocytophaga canimorsus* bacteraemia after a dog bite. *British Journal of Dermatology*, 179(5):e196, 2018
 - 2) Suzuki,M., Imaoka,K., Haga,Y., Mohri,M., Nogami,A., Shimojima,Y., Irie,Y., Sugiura,S., Morikawa,S. Characterization of three strains of *Capnocytophaga canis* isolated from patients with sepsis. *Microbiology and Immunology*, 62(9):567-573, 2018
 - 3) Fukushima,K., Yanagisawa,N., Imaoka,K., Kimura,M., Imamura,A. Rat-bite fever due to *Streptobacillus notomytis* isolated from a human specimen. *The Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(4):302-304, 2018
 - 4) Yumi Kumagai, Kozue Sato, Kyle R. Taylor, Aya Zamoto-Niikura, Koichi Imaoka, Shigeru Morikawa, Makoto Ohnishi, Hiroki Kawabata. A Relapsing fever group *Borrelia* sp. similar to *Borrelia theileri* is widely distributed among wild deer in Japan. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(3):465-470, 2018
 - 5) Kei Yamamoto, Yasuyuki Kato, Yoshikazu Mutoh, Satoshi Kutsuna, Koichi Imaoka, Norio Ohmagari. Photo Quiz: A Traveler from Africa with Fever and Aggravated Chronic Back Pain. *Clinical Infectious Diseases*, 66(5):805-807, 2018
 - 6) Okutani A., Inoue S., Morikawa S. Comparative genomics and phylogenetic analysis of *Bacillus anthracis* strains isolated from domestic animals in Japan. *Infection, Genetics and Evolution*. 2019. 71:128-139.
 - 7) Shih, T.H., Chiang, J.T., Wu, H.Y., Tu, W.J., Inoue, S., Tsai, C.T., Kuo, S.C., Yang, C.Y. and Fei, C.Y. (2018) An Analysis of Spillover Infection and Risk Factors for Human Exposure to Taiwan Ferret-badger Rabies in Taiwan. *J. Prob. Health* 6:1 doi:10.4172/2329-8901.1000196
 - 8) Shiwa N., Kimitsuki K., Manalo DL, Inoue S., Park C-H. A pathological study of the tongues of rabid dogs in the Philippines. (2018) *Arch Virol*. doi:10.1007/s00705-018-3785-y.
 - 9) Shih T-H, Chiang J-T, Wu H-Y, Inoue S., Tsai C-T, Kuo S-C, Yang C-Y, Fei C-Y. (2018) Human exposure to ferret badger rabies in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 15 1347; doi:10.3390/ijerph15071347.
 - 10) Nguyen T.T., Nguyen V.D., Ngo C.G., Inoue S., Nguyen T.T.H., Pham N.T., Nguyen D.T., Nguyen H.D., and Nguyen T.K.A. (2018) Genetic characteristics of rabies virus cause endemic in Quang Nam and Quang Ngai, 2016-2017. *Vietnam J. Prevent. Med*. 28:102 – 110.
 - 11) Shiwa N., Nakajima C., Kimitsuki K., Manalo D.L., Noguchi A., Inoue S. and Park C-H. (2018) Follicle sinus complexes (FSCs) in muzzle skin as postmortem diagnostic material of rabid dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 80:1818-1821.
 - 12) Inoue S., Park C-H. Hatta H. (2018) Production of monospecific polyclonal rabies virus antibodies in birds. *Laboratory techniques in rabies*. Fifth edition. Eds: Rupprecht CE., Fooks AR. and Abela-Ridder B. World Health Organization 2018.
 - 13) Tian D., Uda A., Ami Y, Hotta A., Park ES., Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Yamada A, Hirayama K, Miura K, Koyama Y., Azaki M., Morikawa S. Protective effects of the Francisella tularensis ΔpdpC mutant against its virulent parental strain SCHU P9 in *Cynomolgus macaques*. *Scientific reports*, 2019, 9(1), 9193
 - 14) Shimizu T, Otonari S, Suzuki J, Uda A., Watanabe K, Watarai M. Expression of Francisella pathogenicity island protein intracellular growth locus E (IglE) in mammalian cells is involved in intracellular trafficking, possibly through microtubule organizing center. *MicrobiologyOpen*, 2018, 8(4), e00684
 - 15) Saha SS, Uda A., Watanabe K, Shimizu T, Watarai M. RtxA like protein contributes to infection of Francisella novicida in silkworm and human macrophage THP-1. *Microbial pathogenesis*, 2018, 123, 74-81.
 - 16) Matsuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, Shimoda H, Orba Y, Muramatsu M, Sakada Y, Takada A, Minami S, Une Y, Morikawa S., and Maeda K. Fatal Tickborne Phlebovirus Infection in Captive Cheetahs, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24(9): 1726-1729.
 - 17) Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S. Saijo M, Shinomiya H. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J Infect Chemother.* 2018, (10):802-806.
 - 18) Saasa N, Kajihara M, Dautu G, Mori-Kajihara A, Fukushi S, Sinkala Y, Morikawa S., Mweene A, Takada A, Yoshimatsu K, Arikawa J. Expression of a Recombinant Nucleocapsid Protein of Rift Valley Fever Virus in Vero Cells as an Immunofluorescence Antigen and Its Use for Serosurveillance in Traditional Cattle Herds in Zambia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2018, 18(5):273-277.

- 19) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. *PLoS One*. 2018, 13(2): e0192725.
- 20) Zamoto-Niikura A, Tsuji M, Qiang W, Morikawa S, Hanaki KI, Holman PJ, Ishihara C. Babesia divergens Asia lineage is maintained between Ixodes persulcatus and sika deer in Hokkaido, Japan. *Appl Environ Microbiol*. 2018, pii: AEM.02491-17.
- 21) Tani H, Komeno T, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Shimojima M, Uda A, Morikawa S, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. *PLoS One*. 2018, 13(10):e0206416.
2. 和文発表
- 1) 鈴木道雄 カブノサイトファーガ感染症について. In 獣医公衆衛生研究, 21(2):11-15, 2019.
- 2) 今岡浩一 ブルセラ症—人と動物の共通感染症の最新情報(VI). 日本獣医師会誌, 日本獣医師会, 72(1): 6-12, 2019
- 3) 田中智奈美, 鈴木道雄, 今岡浩一 東京都内で収容された猫の *Capnocytophaga canimorsus* 保有状況. 獣医畜産新報, 71(7):499-503, 2018 (Abstract in English)
- 4) 小野寺翔, 山本智清, 内坂直樹, 寺川偉温, 清水郁枝, 鎌倉明美, 栗田敬子, 今岡浩一, 木村昌伸, 鈴木道雄 家族内に複数人の感染者を見た既存のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染事例. 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所 厚生労働省健康局, 39(7): 123-124, 2018
- 5) 今岡浩一 フランシセラ属. 獣医微生物学 第4版 (関崎勉, 遠矢幸伸 他編), 文永堂出版, pp133-135, 2018
- 6) 仲野惟, 池添正哉, 岡田邦彦, 嶋崎剛志, 井出京子, 加藤亮介, 上野雅江, 小林広記, 小林良清, 今岡浩一, 木村昌伸, 鈴木道雄 新規ブルセラ属菌によるブルセラ症と診断された日本人男性の一例. 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所 厚生労働省健康局, 39(5): 84-86, 2018
- 7) 水越文徳, 井上智, 野口章, 島山薫, 船渡川圭次, 桐谷礼子 狂犬病ウイルスのリアルタイム PCR の精度向上に関する検討. 日本獣医師会雑誌, 71:318-319, 2018
- 8) 重本達郎, 小野田淳一, 鈴木航, 花田知史, 江平俊治, 上田泰史, 糸井正人, 野口章, 奥谷晶子, 井上智, 安藤正郎, 政田敏裕, 笠松美恵 国際航空貨物を介したコウモリ迷入事案への対応事例. 日本検疫医学会誌(J. J. Quarantine Med Assoc.), 21:7-12, 2019
- 9) 井上智, 常盤俊大, 森嶋康弘 動物由来感染症(知ってきたい感染源動物等への侵淫と健康危害防止に必要な“One Health”). 平成29年度 感染症及び結核後援会, 愛知医報, 第2061号, p17-21, 2018
- 10) 井上智 II 各論編/4. 四類感染症/(38)リッサウイルス感染症. 東京都 感染症マニュアル 2018, 監修・東京都新たな感染症対策委員会 東京都福祉保健局, 228-229, 2018
- 11) 猪又明日香, 村越稔泰, 齊藤健, 上杉晶, 大関桂子, 阿部久司, 町田章生, 村中幹宏, 常盤俊大, 井上智 特集 人と動物の共通感染症最前線 15. 新潟県における動物由来感染症サーベイランス体制の整備に向けた取り組み. 獣医畜産新報(JVM), 71:266-268, 2018
- 12) 井上智, 兼子千穂, 好井健太郎, 堀田明豊, 費昌勇 狂犬病をめぐる最近の状況. 第51回 獣医疫学会学術集会 シンポジウム: 獣医疫学会20年の歩み—畜産・公衆衛生領域の重要疾病対応に見る疫学の役割(Current issues of rabies prevention in Japan), 獣医疫学雑誌(J.Vet.Epidemiol.), 22:8-14, 2018
- 13) 井上智, 堀田明豊 特集: 人獣共通感染症—獣医衛生領域から見た対策/狂犬病とその対策(日本の狂犬病対策に必要な「One Health」の実践と継続). 公衆衛生, 第83巻(第1号)28-33, 2019(2019年1月15日発行)
- 14) 朴天鎬, 志和希, 君付和範, 井上智 レポートコーナー—動物の顔面洞毛組織を用いた狂犬病の新規診断法の開発. MPアグロジャーナル, 2019年1月号, No.36, 41-44(2019年1月1日発行)
- 15) 奥谷晶子 人と動物の共通感染症の最新情報(VIII)炭疽. 2019年3月, 日本獣医師会雑誌 72(3) 130-134.
- 16) 井上智, 堀田明豊 狂犬病とその対策 日本の狂犬病対策に必要な「One Health」の実践と継続. 公衆衛生, 2019年1月, Vol.83 No.1 医学書院
- 17) 堀田明豊 人と動物の共通感染症の最新情報(VII)野兎病. 日本獣医師会雑誌, 2019 72(2):71-74
- 18) 井上智, 兼子千穂, 好井健太郎, 堀田明豊, 費昌勇 狂犬病をめぐる最近の状況. J. Vet. Epidemiol. 2018 22(1)8-14
- II. 学会発表
- 国際学会
- 1) Takahiko Fukuchi, Nobue Yanagihara, Kazuhiko Nose, Koichi Imaoka. Brucellosis: An anecdotal experience in a nonendemic country. 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection & 8th International Infection Control Conference, Hong Kong, China, Aug 30-Sep 2, 2018
- 2) Zamoto-Niikura, A., Imaoka, K., Morikawa, S., Hagiwara, K., Ishihara, C., Holman, J.P., Hanaki, K. Molecular analysis of Bd37 of Babesia divergens in Japan. The 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain, April 21-24, 2018
- 3) Zamoto-Niikura, A., Imaoka, K., Morikawa, S., Hagiwara, K., Ishihara, Hanaki, K. Genetic polymorphism and amino acid sequence variation of Babesia divergens Bd37 in Ixodes persulcatus and Cervus nippon in Japan. The first Human Babesiosis Meeting, Connecticut, USA, April 12-13, 2018
- 4) Kubo N., Inoue S., Noguchi A., Hatta H. Development of specific IgY to rabies N protein by plasmid immunization. 16-17 Oct, 2018. The international egg symposium in Kyoto 2018. Mielparque Kyoto 6F, Kyoto, Japan. Kyoto women's University.
- 5) Nguyen T.T., Nguyen D.V., Ngo G.C., Demetria C., Bazartseren B., Noguchi A., Inoue S. Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for rabies virus isolated in Vietnam. Rabies in the America 2018 (RITA 2018). 28 October to 1 November, 2018. Hotel Emperor Buenos Aires, Buenos Aires City, Argentina.

- 6) Petsophonakul W., Aronthippaitoon Y., Atuntee T., Thongkorn K., Pongsopawijit P., Jaisuda S., Yodgomleo A., Srijun M., Phornwisedsirikun S., Noguchi A., Kawai A., Sato M. and Inoue S. Monitoring anti-rabies antibody in sera of stray dogs living at borders between the forest and city. iCOMOS 2019 (4th international conference on one medicine one science). University of Minnesota & Chiang Mai University. 11-14 February, 2019. Chiang Mai, Thailand. .
 - 7) Aronthippaitoon Y., Samer W., Thananchai H., Thongkorn K., Inoue S., Noguchi A., Park U-S., Kawai A., Petsophonakul W. Serological response in veterinary students after annual rabies vaccination program. iCOMOS 2019 (4th international conference on one medicine one science). University of Minnesota & Chiang Mai University. 11-14 February, 2019. Chiang Mai, Thailand.
 - 8) Hojo M., Noguchi A., Inoue S., Konish Y. Induction of autophagy in mouse neuroblastoma cells by rabies lyssavirus infection. SOT 58th annual meeting and ToxExpo. 10-14 March, 2019. Baltimore Convention Center, Baltimore, USA.
 - 9) Inoue S., Hotta A., Park C-H., Shiwa N., Kimitsuki K., Manalo D.L. The enhancing of rabies prevention in Japan by strengthening of the intra- and inter-national network. Updates on Rabies Research, Diagnosis and Guidelines. 18 March, 2019. Research Institute for Tropical Medicine – Department of Health. RITM Training Center. Muntinlupa, Philippines.
 - 10) Park C-H., Shiwa N., Kimitsuki K., Inoue S., Manalo D.L. Follicle Sinus Complexes (FSCs) in Facial (muzzle) Skin as diagnostic material of rabid dogs. Updates on Rabies Research, Diagnosis and Guidelines. 18 March, 2019. Research Institute for Tropical Medicine – Department of Health. RITM Training Center. Muntinlupa, Philippines.
2. 国内学会
- 1) 鈴木道雄 カブノサイトファーガ感染症の現状と課題~動物由来感染症としてのカブノサイトファーガ感染症。平成30年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会、神奈川、2019年2月
 - 2) 加藤亮介、井出京子、上原雅江、仲野惟、池添正哉、岡田邦彦、嶋崎剛志、鈴木道雄、今岡浩一 渡航歴のない日本人男性の血液培養から新規 *Brucella* 属菌を検出した一症例。第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会、東京、2019年2月
 - 3) 鈴木道雄、芳賀由美、廣永道隆、野上綾子、入江由美、今岡浩一 *Capnocytophaga canimorsus* 国内臨床分離株の莢膜型遺伝子タイピング。第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会、東京、2019年2月
 - 4) Park E-S., Shimajima M., Yoshikawa T., Nagata N., Iwata N., Fukushi S., Watanabe S., Ami Y., Kurosu Y., Maeda K., Imaoka K., Saijo M., Morikawa S. SFTS virus causes lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome in cats. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 5) Kaku Y., Park E-S., Noguchi A., Imaoka K., Inoue S., Morikawa S. Generation of VSV pseudotypes bearing Nipah virus G and Hendra virus F proteins. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 6) Morikawa S., Park E-S., Yoshikawa T., Kaku Y., Imaoka K. Development and evaluation of Bas-Congo virus vaccines which elicit neutralizing antibody. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 7) Hikaru Fujii, Hideki Tani, Kazutaka Egawa, Satoshi Taniguchi, Tomoki Yoshikawa, Chang-Kweng Lim, Mutsuyo Takayama-Ito, Takahiro Maeki, Takeshi Kurosu, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo Establishment of an animal model of Heartland virus infection and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 in vitro and in vivo (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 8) Tadaki Suzuki, Takeshi Arashiro, Kaori Sano, Yuko Sato, Harutaka Katano, Noriko Nakajima, Yuji Wada, Shigeru Morikawa, Hideki Hasegawa Characterization of SFTS virus susceptible cells in humans (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 9) Keita Noguchi, Kango Tatemoto, Shohei Minami, Kenzo Yonemitsu, Supriyono Supriyono, Tran Thuy Bao Ngo, Junko Mizuno, Ryusei Kuwata, Ai Takano, Hiroshi Shimoda, Takehisa Soma, Shigeru Morikawa, Ken Maeda Occurrence situations of SFTS among cats and dogs in Japan (2017) (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 10) Kango Tatemoto, Keita Noguchi, Shohei Minami, Kenzo Yonemitsu, Supriyono Supriyono, Tran Thuy Bao Ngo, Junko Mizuno, Ryusei Kuwata, Ai Takano, Hiroshi Shimoda, Masami Suenaga, Kazuo Suzuki, Shigeru Morikawa, Ken Maeda Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) infection among wild animals in Japan (2018) (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 11) Tomoki Yoshikawa, Satoshi Taniguchi, Hirofumi Kato, Hikaru Fujii, Miho Shibamura, Shumpei Watanabe, Kazutaka Egawa, Takuya Inagaki, Satoko Sugimoto, Supraanee Phanthanawiboon, Shizuko Harada, Takeshi Kurosu, Shuetsu Fukushi, Masayuki Shimojima, Souichi Yamada, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo Protection of mice from a lethal challenge with SFTS virus by immunization with a novel recombinant LC16m8 expressing SFTS virus genes (第66回日本ウイルス学会学術集会)、京都、2018年10月
 - 12) 朴ウンシル、下島昌幸、吉河智城、永田典代、岩田奈織子、福士秀悦、黒須剛、渡辺俊平、網康至、木村昌伸、前田健、今岡浩一、西條政幸、森川茂 SFTSV はネコに致死感染を起こす。第161回日本獣医学会学術集会、つくば、2018年9月
 - 13) 藤田修、今岡浩一、朴ウンシル、鈴木道雄、宇田晶彦、森川茂 日本各地で採取したシカシラミバエ (*Lipoptena* spp.) が保有する細菌叢について。第161回日本獣医学会学術集会、つくば、2018年9月
 - 14) 今岡浩一、谷川力、鈴木仁人、木村昌伸、朴ウンシル、鈴木道雄、森川茂 鼠咬症原因菌 (*Streptobacillus* 属菌) の特異的検出法の開発。第161回日本獣医学会学術集会、つくば、2018年9月

- 月
- 15) 鈴木道雄、今岡浩一、木村昌伸、森川茂 *Capnocytophaga canis* のイヌにおける保有状況。第 161 回日本獣医学会学術集会、つくば、2018 年 9 月
 - 16) 堤玲子、吉田雄一、山元修、鈴木道雄、今岡浩一 犬咬傷後に生じた *Capnocytophaga canimorsus* 菌血症の 1 例。第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018 年 6 月
 - 17) 谷直樹、中村啓二、隅田幸祐、吉村大輔、井上久子、鈴木道雄、今岡浩一 イヌ咬傷後の *Capnocytophaga canimorsus* による敗血症を契機に血栓性微小血管障害症(TMA)を発症した一例。第 92 回日本感染症学会総会、岡山、2018 年 6 月
 - 18) 川上直樹、齊藤和人、今岡浩一 19 年間におよぶ罹患期間であった慢性ブルセラ症の一例。第 92 回日本感染症学会総会、岡山、2018 年 6 月
 - 19) 福地貴彦、柳原伸江、野瀬和彦、今岡浩一 ブルセラ症輸入症例からの教訓。第 92 回日本感染症学会総会、岡山、2018 年 6 月
 - 20) 木村洋平、野村哲彦、鈴木道雄、今岡浩一 対照的な経過を示した *Capnocytophaga canimorsus* による敗血症の 2 症例。第 92 回日本感染症学会総会、岡山、2018 年 5 月
 - 21) 志和希、君付和範、Daria Llenaresas Manalo、井上智、朴天鎬 狂犬病発病犬の鼻口部洞毛組織の死後診断への応用。第 17 回狂犬病研究会、2018 年 4 月 6 日、国立感染症研究所(新宿区)
 - 22) 佐瀬友紀奈、蓮池陽子、佐藤克、井上智 猫を用いた新たな脳適法の開発と保定方法等の検討。平成 30 年度全国動物管理関係事業所協議会・関東甲信越静岡ブロック会、調査研究発表会・研修会、総会・会議。2018 年 7 月 12-13 日、ホテルプリランテ武蔵野(柏市・さいたま市)
 - 23) 佐倉由美、志和希、君付和範、Daria Llenaresas Manalo、井上智、朴天鎬 狂犬病発症犬の脳におけるネグリ小体に関する病理学的研究。第 161 回日本獣医学会学術集会、日本生物科学研究所、2018 年 9 月 11-13 日、つくば国際会議場(つくば市)
 - 24) 志和希、君付和範、Daria Llenaresas Manalo、井上智、朴天鎬 イヌ以外の狂犬病発症動物における鼻口部洞毛組織の死後診断材料としての有用性。第 161 回日本獣医学会学術集会、日本生物科学研究所、2018 年 9 月 11-13 日、つくば国際会議場(つくば市)
 - 25) 久保庭清華、志和希、君付和範、Daria Llenaresas Manalo、井上智、朴天鎬 狂犬病発症犬の鼻前庭腺、鼻粘膜および鼻鏡部皮膚に関する病理学的研究。第 161 回日本獣医学会学術集会、日本生物科学研究所、2018 年 9 月 11 日-13 日、つくば国際会議場(つくば市)
 - 26) 佐瀬友紀奈、蓮池陽子、佐藤克、井上智 猫を用いた新たな脳摘法の開発と保定方法の検討。平成 30 年度狂犬病予防等及び動物愛護管理調査研究発表会、平成 30 年度(第 28 回)全国動物関係事業所協議会全国会議(10 月 30-31 日)、2018 年 10 月 31 日、ホテル アウイーナ(大阪市)
 - 27) 久保七彩、八田一、井上智、野口章 プラスミド DNA 免疫法を用いた安価でかつ簡易な抗-Rabies virus N protein IgY 抗体作製法の開発。第 161 回日本獣医学会学術集会、日本生物科学研究所、2018 年 9 月 11-13 日、つくば国際会議場(つくば市)
 - 28) 重本達郎、小野田淳一、鈴木 航、花田知史、江平俊治、上田泰史、糸井正人、野口章、奥谷晶子、井上智、安藤正郎、政田敏裕、笠松美恵 国際航空貨物を介したコウモリ迷入事案への対応事例。日本検疫医学会第 21 回学術大会、2018 年 11 月 16 日、丸善インテックアリーナ大会議室(大阪市)
 - 29) 長井彰吾、安田千登勢、佐藤克、井上智 ニッパーを用いた小型動物の開頭方法の検討。第 43 回動物愛護相談センター調査研究発表会、東京都動物愛護相談センター、2019 年 3 月 1 日、東京 23 区清掃一部事務組合千歳清掃工場見学者説明室(世田谷区)
 - 30) 加来義浩、朴ウンシル、野口章、今岡浩一、井上智、森川茂 ニパウイルス G 蛋白質とヘンドラウイルス F 蛋白質を外殻したシュードタイプ VSV の作製 Generation of VSV pseudotypes bearing Nipah virus G and Hendra virus F proteins.第 66 回日本ウイルス学会、2018 年 10 月
 - 31) 宇田晶彦 野兎病菌の安定性と不活化に関する包括的な検討。第 18 回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会、東京、2018 年 11 月
 - 32) 藤田修、今岡浩一、朴ウンシル、鈴木道雄、宇田晶彦、堀田明豊、森川茂 日本各地で採取したシカシラミアエ(*Lipoptena* spp.)が保有する細菌叢について。第 161 回日本獣医学会学術集会、つくば、2018 年 9 月
 - 33) 阿崎美佳、宇田晶彦、田徳雨、堀田明豊、森川茂 野兎病菌の不活化条件に関する調査。第 161 回日本獣医学会学術集会、つくば、2018 年 9 月
 - 34) 稲垣文弥、渡邊健太、宇田晶彦、清水隆、度会雅久 カイコモデルを用いた野兎病菌の病原遺伝子の探索。第 161 回日本獣医学会学術集会、つくば、2018 年 9 月
 - 35) 宇田晶彦、阿崎美佳、田徳雨、中里勝芳、堀田明豊、森川茂 野兎病菌の不活化条件に関する調査。第 161 回日本獣医学会学術集会、つくば市、2018 年 9 月 11-13 日
 - 36) 宇田晶彦、阿崎美佳、田徳雨、中里勝芳、堀田明豊、森川茂 野兎病菌の安定性と不活化に関する包括的な検討。第 18 回日本バイオセーフティ学会総会、新宿区、2018 年 11 月 14-15 日
- 3.セミナー・講演等
- 1) 鈴木道雄 カプノサイトファーガ感染症等の犬・猫咬傷感染症について。平成 30 年度人獣共通感染症講演会、秋田、2019 年 3 月
 - 2) 今岡浩一 ブルセラ症の現状と対応。感染症 TODAY・ラジオ NIKKEI/インターネットライブ、「http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday_pdf/kansenshotoday-190109.pdf」、2019 年 1 月 9 日
 - 3) 今岡浩一 動物由来感染症－愛玩動物、ネズミ由来感染症－。平成 30 年度感染症対策講習会(ペストコントロール協会)、札幌、2018 年 11 月 15 日
 - 4) 今岡浩一 動物由来感染症－愛玩動物、ネズミ由来感染症－。平成 30 年度感染症対策講習会(ペストコントロール協会)、東京、2018 年 11 月 7 日
 - 5) Inoue S. and Hotta A. Preparedness of rabies in Japan by strengthening of surveillance and laboratory network in Asia. 2018 Launching meeting of OIE twinning project for rabies between ANSES-NANCY and AHRI. 17th Oct., 2018. Animal Health Institute, Council of Agriculture, Executive, New Taipei City,

- Taiwan.
- 6) Inoue S. The role of laboratory in Surveillance for the outbreak prediction. The second conference on preventive medicine – Hanoi, 2018. 3rd Nov., 2018. Hanoi CDC, La Thanh Hotel, Hanoi, Vietnam.
 - 7) Inoue S., Hotta A., Park C-H, Shiwa N., Kimitsuki K., Manalo D.L. The enhancing of rabies prevention in Japan by strengthening of the intra- and inter-national network. Updates on Rabies Research, Diagnosis and Guidelines. 18 March, 2019. Research Institute for Tropical Medicine – Department of Health. RITM Training Center. Muntinlupa, Philippines.
 - 8) Park C-H, Shiwa N., Kimitsuki K., Inoue S., Manalo D.L. Follicle Sinus Complexes (FSCs) in Facial (muzzle) Skin as diagnostic material of rabid dogs. Updates on Rabies Research, Diagnosis and Guidelines. 18 March, 2019. Research Institute for Tropical Medicine – Department of Health. RITM Training Center. Muntinlupa, Philippines.
 - 9) 井上智 狂犬病の現状と課題: Rabies in Japan, Go or no-go as a rabies free country? 第14回日仏獣医学セミナー、2018年10月13日、共立製薬株式会社・本社会議室(千代田区)
 - 10) 井上智 最近の狂犬病事情について。平成30年度山形県獣医師会狂犬病予防業務研修会、山形県獣医師会、2018年12月14日、山形ビッグウイング(山形県)
 - 11) 井上智 狂犬病を通して見た獣医師の意義と価値 (One Health 実践に欠かせないその役割)。北里大学獣医学科-特別講義(学部3年次)、2018年12月20日、北里大学十和田キャンパス(青森県)
 - 12) 井上智 海外渡航で注意したい動物由来感染症(感染の予防と阻止したい侵入と侵淫)。阪神地区感染症談話会(大阪検疫所・神戸検疫所・関西空港検疫所)、2019年1月7日、大阪府病院年金会館コンベンションルーム(大阪市)
 - 13) 井上智 狂犬病: 清浄地域の課題(台湾に侵淫していた野生動物の狂犬病)。第2回人獣共通感染症公開セミナー、主催: 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター特定共同研究・宮崎大学人獣共通感染症教育・研究プロジェクト/共催: 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎 One Health 研究会、2019年1月15日。宮崎大学農学部獣医学科獣医研究棟 1階獣医師聴覚室(宮崎県)