

## 7. 感染病理部

部長 鈴木 忠樹

### 概要

#### 1. 人事等

感染病理部の職員数は14名で、内訳は部長1名、室長3名、主任研究官8名、任期付研究員2名となった。戸山庁舎に11名の職員と村山庁舎に3名の職員が在籍している。インフルエンザウイルス研究センター第六室 室長の浅沼秀樹は引き続き感染病理部に併任している。非常勤研究員の新城雄士と宮本翔、非常勤職員の飯田俊が戸山庁舎で感染病理部の研究業務等に従事した。戸山庁舎の電子顕微鏡室では非常勤職員の片岡紀代と小林宏尚が、村山庁舎の電子顕微鏡室で片岡紀代が所全体の業務に対応し、戸山庁舎では非常勤職員の小林和泉が部内の業務補助を行った。

#### 2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

### 調査・研究

#### I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究
2. 感染症の診断に関する研究
3. COVID-19 関連死亡例の病理学的解析
4. インフルエンザ感染症に関する研究
5. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究
6. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
7. 進行性多巣性白質脳症に関する研究
8. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究
9. Mycoplasma 感染症に関する研究

#### II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. ポリオーマウイルスに関する研究
2. 新型コロナウイルスを含む重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究
3. オルソポックスウイルスに関する研究
4. ピコルナウイルスに関する研究
5. 狂犬病に関する研究
6. SFTS ウイルスに関する研究

#### III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発
2. HTLV-1 ワクチンの開発
3. ムンプスワクチンの安全性に関する研究
4. 新型コロナウイルスに対するワクチン開発

#### IV. プリオンに関する研究

1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究
2. ウシ等反芻動物由来原料の基準に関する研究
3. CWD 調査

#### V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. Regulus8220 形走査電子顕微鏡の運用
2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用
3. 見学者対応

#### VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

#### 品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

#### 国際協力関係業務

## 業績

### I. 誌上発表

1. 欧文発表
2. 和文発表

### II. 学会発表

1. 国際学会
2. 国内学会

## 調査・研究

### I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究

国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索している。2020年度人体由来検体数は338症例であった。SARS-CoV19の検索が最も多かったが、SARS-CoV19は28例、JCウイルス3例、他に狂犬病、マイコバクテリウム レプラエ、コクシジオイデス、トレポネーマ等細菌や真菌によるウイルス以外の病原体における感染症例においても分子生物学的、免疫組織化学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。(佐藤由子、片野晴隆、中島典子、飛梅実、高橋健太、飯田俊、鈴木忠樹)

2. 感染症の診断に関する研究

病理切片上での in situ 核酸検出法の検討

組織切片上で病原体を検出する方法には病原体の蛋白抗原を検出する免疫組織化学と遺伝子核酸を検出する in situ hybridization(ISH)法がある。免疫組織化学は安定した検出系となるが、あらたに特異的な抗体を作製しなければならない場合は時間を要し緊急対応は難しい。外来病原体遺伝子を次世代シーケンス法等により同定できるようになった近年、塩基配列情報に基づいて ISH 法用のオリゴヌクレオチドプローブを作成するのは容易である。これまでに我々は、独自に開発した高感度で特異性の高い in situ hybridization-AT tailing(ISH-AT)法を中心に市販の RNA ISH Kit も利用しながら様々な RNA ウイルスゲノムな

らびに宿主因子等の検出を行ってきた。本技術を応用して、新型コロナウイルスのウイルスゲノム・mRNA を剖検肺組織切片上で検出した。(中島典子、佐藤由子、鈴木忠樹)

3. COVID-19 関連死亡例の病理学的解析

国内の COVID-19 関連死亡例の剖検、ネクロプシー、生検、手術切除による組織検体についてウイルス検索を行った。2020 年は 32 例(内、ネクロプシー12 例、生検・手術材料 4 例)解析した。肺病理像は進行度の異なるびまん性肺胞傷害像が混在しており、死亡病日が早いものではウイルス抗原やウイルスゲノムは肺胞上皮細胞と単球・マクロファージに検出された。フィブリン血栓が、毛細血管から比較的大きな肺内血管まで見られた例が散見された。ウイルスは肺炎所見が軽度な部分に多く検出され、ウイルス感染により肺局所の炎症が引き起こされることが示唆された。(中島典子、片野晴隆、佐藤由子、飯田俊、高橋健太、飛梅実、片岡紀代、鈴木忠樹)

4. インフルエンザ感染症に関する研究

インフルエンザの行政解剖例の病理学的・分子生物学的解析

インフルエンザ関連死亡例で、東京都監察医務院で、行政解剖を施行した症例について、病理組織学的及び分子生物学的解析を施行した。H3N2 亜型(以下 H3)感染例と H1N1pdm09 亜型(以下 H1)感染例の肺組織の左右の肺葉において、上葉は中枢側、下葉は末梢側の組織を採取し、ウイルス量をリアルタイム RT-PCR(H1 と H3 の両方を検出する M 蛋白遺伝子を標的としたプライマー・プローブを使用)で測定した。H1 では左右肺の下葉までウイルスゲノムが検出されたが、H3 では下葉末梢部からは検出されない例が多かった。またインフルエンザ NP 抗原の免疫組織化学で、H1 感染例では、肺胞上皮細胞に抗原が検出された例もあった。(中島典子、佐藤由子;林紀乃、濱松明彦[東京都監察医務院])

5. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

(1) ベトナム、バクマイ病院に入院した呼吸器感染症患者の病原体検索

ベトナムのバクマイ病院の集中治療室(ICU)、呼吸器科、感染症科に入院したおよそ 300 人の急性呼吸器感染症患者を対象として、入院時の鼻咽頭ぬぐい液、喀痰、気管支吸引液中の 33 種類の呼吸器感染病原体ゲノムの検出を市販のマルチプレックス Real-time PCR 法を用いて行った。患者臨床情報と合わせた統計学的解析により、H1N1pdm09 亜型インフルエンザウイルス(以下 H1N1pdm09)感染例は、H3N2 亜型、B 型、またインフルエンザウイルス以外のウイルス感染例と比較して、ICU 入室を必要とする重症例が多く、生命予後と有意に関連することが分かった。(中島典子; 齊藤慎二、高山郁代[インフルエンザウイルス研究センター]、Vu VTT[バクマイ病院、ベトナム])

(2) ベトナム国立小児病院における鳥インフルエンザの死因である急性呼吸速迫症候群(ARDS)の病態の解析

ベトナム国立小児病院小児集中治療室(PICU)に入院した呼吸器ウイルス感染が確認された肺炎を伴う小児重症 ARDS 患者 26 名を対象とした。月齢は 1~143(中央値 7)。性別は、男性 15、女性 11。11 名に基礎疾患が認められた。ARDS の原因は肺性 24、肺外性 2。転帰は生存 14、死亡 12(生存率 54%)。生存者と死亡者を比較すると、人工呼吸開始翌日の PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 比が死亡者で低かった(生存者 120±49、死亡者 63±18、P<0.05)。また同日の臓器不全スコアである Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 スコアは、死亡者で高かった(生存者 5~10、中央値 7)、死亡者 6~19、中央値 9)。死亡者において、人工呼吸開始翌日の酸素化指標の悪化と多臓器不全の進行が認められた。(中島典子、相内 章、鈴木忠樹; 中川 聡[成育医療センター]、高山郁代[インフルエンザウイルス研究センター]、Thung TTB、Phan PH[ベトナム国立小児病院])

6. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

重症熱性血小板減少症候群剖検症例(SFTS)の病理学的解析

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は日本を含む東アジアに限局したウイルス性出血熱である。これまでの SFTS 剖検例の解析により、壊死性リンパ節炎・脾炎と血球貪食像が SFTS の病理像の特徴であり、SFTS ウイルス(SFTSV)は主にリンパ器官に見られる異型リンパ球に感染していることが明らかになっている。これまでに我々は、SFTSV のヒト体内における標的細胞は形質芽球に分化傾向を示す B 細胞であり、同細胞が SFTS 発病機構に深く関与している可能性を指摘してきた。そこで、このような細胞が非致死的な患者においても存在するかどうかについて検討を行ったところ患者の末梢血中に一過性にウイルス感染形質芽球が見られることが明らかになった。今後、SFTSV の感染標的となる B 細胞の性状解析を進めていくことにより、SFTS 発病機構が解明され、新たな予防・治療法の開発につながることを期待される。(高橋 徹[山口県立総合医療センター]、鈴木忠樹、佐藤由子、佐野 芳、片野晴隆、中島典子、和田雄治; 長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

7. 進行性多巣性白質脳症に関する研究

進行性多巣性白質脳症の病理組織検体の解析

進行性多巣性白質脳症(PML)の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が有用である。感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検査を行い、令和 2 年 12 月末までに 88 例の PML の検索を行ってきた。令和 2 年は 11 例の検索依頼があり、5 例で PML とされた。5 例の PML 確定時の年齢は平均 66.2 歳で、背景疾患として血液系悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群、サルコイドーシス、慢性腎不全、ネフローゼ症候群が各 1 例認められた。なお、脳の組織学的検索にて PML とされた症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。(高橋健太、鈴木忠樹、佐藤由子、片野晴隆)

## 8. 先天性ジカウイルス感染症に関する研究

先天性ジカウイルス感染症のような感染症による先天性異常は妊娠中に起こった急性感染から数ヶ月後に顕在化してくるという性質上、感染と疾病との因果関係や発病機構を明らかにすることは容易ではない。一方、胎盤組織を使った病理組織解析においては、分娩時に母親の血液などを使った病原体検査で陽性所見を得られない場合においても、組織中に残存する病原体遺伝子が検出されることは稀ではなく、正確な病原体診断に寄与することが報告されている。2016年以降、アメリカ大陸での大流行は終息しつつあるが、2015年からの流行を改めて振り返るとブラジル東北部における先天性ジカ症候群の報告が他の地域に比べ突出して多いことが明らかになってきている。しかしながら、この発生率の高さがジカウイルス感染のアウトブレイクの規模の大きさのみに依存しているのか、他の未知の要因があるのかは未だに明らかになっていない。そこで、我々は先天性ジカ症候群流行地において、病理組織解析手法を用いてジカウイルスを含む先天性感染症の発生状況を調べる疫学調査を開始した。これまでに妊娠中に感染症の既往があるなど先天性感染症の可能性が疑われる妊婦を対象として検索した結果、約1割から何らかの病原体が検出された。病原体が検出された症例については、さらに臨床情報の調査を行った。今後、海外渡航が可能になった段階で、再度、ブラジルに渡航し、それらの臨床情報を収集し、ブラジル東北部における先天性ジカウイルス感染症を含む先天性感染症の実態把握を目指す。(飛梅実、鈴木忠樹、佐藤由子、中島典子、片野晴隆;長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

## 9. Mycoplasma 感染症に関する研究

血液疾患としての *Mycoplasma* 感染症はネコなどの動物ではよく見られるものの、ヒトにおける発症はまれである。今回、原因不明の血液貧食症候群の患者血清より次世代シーケンサーにより *Mycoplasma haemohominis* の遺伝子を同定した。*Mycoplasma haemohominis* は血清、骨髄から検出され、Levofloxacin 等の投与により菌量の減少が見られた。本例は日本で第一例の症例であり、針刺し事故からの感染が考えられる貴重な症例である。(片野晴隆;黒田

誠、関塚 剛史[病原体ゲノム解析研究センター]、長谷川 秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、脇田隆字[所長];服部憲路、詫間隆博、伊藤敬義、二木芳人、中牧 剛他[昭和大学])

## II. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

### 1. ポリオーマウイルスに関する研究

#### (1) Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus の large T 抗原の機能の解明

Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus TSPyV は免疫不全者の毛包異形成(Trichodysplasia spinulosa)に関連するが、その病原性については不明な点が多い。本研究において、TSPyV がコードする Large T 抗原(LT)が核内に発現することをあきらかにし、核移行シグナルを同定した。免疫沈降法により、TSPyV の LT は Rb1 と結合するが、P53 とはほとんど結合しなかった。哺乳類細胞で形質転換能が認められ、発癌に関与する可能性が示唆された。(片野晴隆、奈古利恵、福本 瞳;長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、佐伯秀久[日本医科大学])

#### (2) ポリオーマウイルスが産生するマイクロ RNA に関する研究

主に免疫抑制状態にある患者において、JC ポリオーマウイルス(JCPyV)は進行性多巣性白質脳症(PML)、BK ポリオーマウイルス(BKPyV)はBKPyV 関連腎症の原因となる。マイクロ RNA(miRNA)は生物のゲノムにコードされる 20 塩基ほどの短い RNA で、他の遺伝子の発現を調節する。

本研究では、ウイルス由来 miRNA を標的とした *in situ* hybridization 法により、PML 脳および BKPyV 関連腎症の病理組織標本上で、それぞれ JCPyV、BKPyV 由来の miRNA がウイルス感染細胞の核に明瞭に発現することを示した。PML 脳組織におけるウイルス由来 miRNA の定量では、対照の脳組織と比較してPML脳組織はウイルス由来 miRNA の発現量が有意に高く、測定が診断に有用となることを明らかにした。次世代シーケンサーによる解析では、実際の病理組織ではこれらウイルス由来

miRNA が未成熟な状態で多く存在することを示した。さらに、miRNA をコードする領域が変異した JCV を用いた培養細胞系による実験を行い、ウイルスタンパク質の発現が増加することを明らかにした。

本研究から、ウイルス由来 miRNA を標的とすることで、ウイルス感染症の新しい病理診断法としての応用が期待される。また、ウイルス自身がコードする miRNA によって、ウイルス増殖の自己制御機構が存在することも明らかとなった。(高橋健太、佐藤由子、鈴木忠樹、片野晴隆; 長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、関塚剛史、黒田 誠[病原体ゲノム解析研究センター])

## 2. 新型コロナウイルスを含む重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究

### (1) 新型コロナウイルスの D614G スパイク変異による ACE2 結合親和性および細胞内侵入効率の増強

我々が先頃樹立したレンチウイルスベクター系(Ozono et al., J Biol Chem, 2020)を用いて、新型コロナウイルスのスパイク(S)蛋白質(SARS2-S)によるシュードウイルスの感染効率を検討した。その結果、[1]2003 年流行の SARS コロナウイルスの S(SARS1-S)に比べて SARS2-S では遥かに感染性が低いこと; [2]SARS1-S と異なり SARS2-S のシュードウイルス感染には ACE2 受容体のみならず膜貫通型プロテアーゼ TMPRSS2 の発現を必要とすること; [3]世界で流行中の S 変異型のうち圧倒的多数を占める D614G 型が非常に高い感染性(武漢型の 3.5 倍)を示すこと; [4]その結果に矛盾せず D614G 型は武漢型に比べて高い ACE2 結合性を示すこと; [5]しかし D614G の中和抗体感受性は武漢型のそれと変わらないこと; を明らかにした。(大園誠也、張 延昭; 大出裕高[名古屋医療センター]、佐野 芳; Toong Seng Tan[熊本大学]、今井一男[自衛隊中央病院]、三好和康[自衛隊中央病院]、岸上哲士[山梨大学]、上野貴将[熊本大学]、岩谷靖雅[名古屋医療センター]、鈴木忠樹、徳永研三)

### (2) SARS-CoV-2 マウス継代株の作製とそれを用いた SARS-CoV-2 BALB/c マウス致死モデルの確立

SARS-CoV-2 に対する候補ワクチンあるいは治療薬の評価について野生型マウスを用いて行うため、SARS-CoV-2 の欧州株からマウス継代株を作製し、BALB/c マウス致死モデルを確立した。このマウス継代株は感受性に週齢差があり、4 週齢と半年齢の BALB/c マウスで比較すると、マウス継代株の接種により 4 週齢は体重減少などの臨床症状を示したが重症化することなく生存し、半年齢のマウスではウイルス接種から 4 から 6 日目で重症肺炎を起こし致死となった。肺の病理像はびまん生肺胞障害を示しており、COVID-19 患者で報告されている病理像と一致した。また、半年齢マウスではウイルス接種後、炎症生サイトカインが高値を示していた。そしてマウス継代株の感受性はマウスの系統によっても差が見られ、C57BL/6 マウスでは 4 週齢、半年齢共にウイルス接種後、一過性の体重減少は見られたが呼吸器症状は確認できず全て生存した。現在、このマウスモデルを用いて SARS-CoV-2 候補ワクチンの感染防御効果や副反応の評価、治療薬候補の評価が行われている。(岩田奈織子、志和 希; 関塚 剛史[病原体ゲノム解析研究センター]、佐野 芳、相内 章、片岡紀代、逸見拓矢; 黒田 誠[病原体ゲノム解析研究センター]、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、鈴木忠樹、永田典代)

### (3) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異ウイルスの病原性に関する検討

SARS-CoV-2 の感染・伝播の長期化に伴い、変異ウイルスの出現が問題となっている。疫学的に当初のウイルス株と比べて感染性・伝播性および病原性の変化が示唆されており、適切な評価系が求められている。一方、シリアンハムスターは SARS-CoV-2 に対して比較的高い感受性を有していることから、in vivo 評価系として有用である。そこで、すでに疫学的に感染・伝播力が異なるとされている武漢由来(Pango lineage A)と欧州由来(Pango lineage B.1)の国内分離株を用いてハムスターモデルの有用性について検証した。その結果、体重減少、肺重量比およびウイルス特異的抗体の上昇の点で二つの分離株のハムスターに対する病原性の相違が示唆された。今後は、ハムスターモデルによる変異ウイルスの病原性評価系を確立し、変異ウイルス

の感染性・伝播性および病原性の変化について検証を行う。(志和 希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹; 渡邊真治、白倉雅之、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

#### (4) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対する抗体応答測定系の構築

2019 年末に中国武漢で発症した新型コロナウイルス感染症に関して、感染者等の血清中 SARS-CoV-2 と特異的な抗体応答を評価することを目的として、SARS-CoV-2 感染細胞と非感染細胞の不活化破砕液を抗原とした ELISA 系の構築を行った。PCR 陽性者血清ならびに COVID-19 流行前血清を用いて Cut-off 値を決定した。(相内 章、佐野 芳; 森川 茂[岡山理科大学]、永田典代、岩田奈織子; 長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、鈴木忠樹)

### 3. オルソボックスウイルスに関する研究

新興感染症に対する新規ワクチンとしてワクシニアウイルス株 LC16m8 を利用した組換えワクチンの開発が行われている。そこで、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する組換えワクチンの有効性と安全性について病理学的評価を行った。作出された SFTS ウイルスと LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、攻撃接種を行った I 型インターフェロン  $\alpha$  レセプター欠損マウスのリンパ系組織を観察したところ、SFTS ウイルスの GP タンパクおよび GP+N タンパクを発現する組換えワクチン免疫群では、その免疫効果が認められた。一方、非免疫群および N 免疫群で認められた組織病変はいずれも SFTS ウイルス抗原の局在と一致しており、ボックスウイルスに関連すると示唆される結節性壊死性病変は観察されなかった。今後はこの組換えウイルスに特有な副反応の可能性についてさらに検討する必要がある。(永田典代、岩田奈織子; 吉河智城、西條政幸[ウイルス第一部])

### 4. ピコルナウイルスに関する研究

(1) コクサッキーウイルス B2 の病原性に関する動物モデルを用いた研究

コクサッキーウイルス B2 のプロトタイプ株 Ohio-1 は新生仔マウス的大脑皮質に強い感染性をもち、大脑皮質欠損を引き起こす。このモデル動物において、ウイルス抗原とウイルスゲノムは血清中の中和抗体上昇後にも脳の組織病変部位に一致して持続的に存在した。ウイルスの長期的な存在は慢性的な炎症を引き起こす刺激となり、免疫介在性の脳炎の原因となり得ると考えられている。また、患児のウイルス関連脳病変には微小石灰沈着が認められることが報告されており、類似の所見がモデル動物でも観察されたことから、新たな疾患動物モデルとして提示できると考えられた。(永田典代、岩田奈織子; 長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、清水博之[ウイルス第二部])

#### (2) エンテロウイルス D68 の神経病原性に関する動物モデルを用いた研究

作出したエンテロウイルス D68 ポリクローナル抗体の特異性について感染動物標本を用いて評価した。現在問題となっている新型コロナウイルス感染症 COVID-19 はエンテロウイルス D68 と同様に重症呼吸器感染症を引き起こすため、鑑別診断が必要である。同じ手法で作出した抗 SARS-CoV-2 抗体と抗エンテロウイルス D68 抗体の特異性を感染動物陽性対照組織標本で確認した。(岩田奈織子、永田典代)

### 5. 狂犬病に関する研究

輸入狂犬病疑い患者の行政検査により狂犬病ウイルスに罹患していることを確認した。死後の剖検にも参加し、解頭を含む全身解剖を行った。本症例はこれまでに報告された輸入狂犬病症例に比べ、発症後の経過が長い症例であり、各臓器における狂犬病ウイルス遺伝子量はこれまでの症例に比して低く、中枢神経系での炎症性細胞浸潤が高度に認められた。浸潤する炎症性細胞は B および T 細胞であり、特異的な免疫が誘導された結果と考えられた。ウイルスの排除が進むと同時に神経細胞の脱落も顕著に認められており、暴露前および暴露後ワクチン接種の重要性が改めて示された。(飛梅 実、佐藤由子、鈴木忠樹)

### 6. SFTS ウイルスに関する研究

SFTS 患者のリンパ組織及び末梢血中には B 細胞系の表現型を有する特徴的な異型リンパ球が出現する。この異型リンパ球は形質芽球に分化しつつある活性化した B 細胞であり、ヒト体内における SFTS ウイルスの感染標的細胞であることが明らかとなっている。SFTS の発病・重症化機構の解明には、この標的細胞がどのように誘導されて増殖するのかを理解する必要がある。本研究ではヒト末梢血単核球への SFTS ウイルス感染を行い、活性化 B 細胞が誘導されるかどうかを検証し、その誘導に必要な細胞種や分泌因子を探索した。その結果、末梢血 B 細胞への SFTS ウイルスを感染することで活性化 B 細胞が増殖することから、活性化 B 細胞の誘導には SFTS ウイルスの B 細胞感染が重要であると考えられた。また、B 細胞感染によって分泌されるサイトカイン・ケモカインが活性化 B 細胞の増殖を促すことが示唆された。(宮本 翔、和田雄治、相内 章、片野晴隆、佐野 芳、鈴木忠樹)

### III. ワクチンに関する研究

#### 1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発

##### (1) 経鼻インフルエンザワクチンで誘導された広域中和抗体の多量体化による活性増強

経鼻インフルエンザワクチン接種によりヒト体内で誘導される抗体をモノクローナル抗体レベルで解析するために経鼻インフルエンザワクチン接種者の末梢血から形質芽細胞を単離した。単離した形質芽細胞の抗体遺伝子を解析したところ、インフルエンザウイルスに対する広域中和抗体でよく見られる遺伝子座由来の抗体が含まれていることを見出した。そこで、既報の広域中和抗体と同じ遺伝子座由来の抗体遺伝子をクローニングし、IgG もしくは IgA の骨格を有するリコンビナント抗体を作製した。その結果、インフルエンザウイルスに対する中和活性を有し、インフルエンザ広域中和抗体の標的部位であるインフルエンザウイルスの抗原性タンパク質であるヘマグルチニン(HA)のステム領域に結合する抗体クローン、F11 を得た。F11 クローンおよび既報の抗 HA ステム抗体の IgA 状態における抗ウイルス活性と IgA 抗体定常領域上の糖鎖構造を詳細に解析したところ、IgA 多量体化による抗 HA ステム抗体の活性変化は、抗体の可変領域と HA ステム上のエピトープとの間の結合

だけでなく、IgA 抗体定常領域上に存在する糖鎖も関係していることが明らかになった。(佐野 芳、鈴木忠樹;齊藤 慎二[インフルエンザウイルス研究センター]、小谷 治、横山 勝、佐藤裕徳[病原体ゲノム解析研究センター];上野 智規、多賀祐喜[株式会社ニッピ]、van Riet E、相内 章、大原有樹、田畑耕史郎、藤井 信;高橋宜聖[免疫部]、後藤希代子[株式会社ニッピ]、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

##### (2) 経鼻インフルエンザワクチンにおける細菌由来の外膜小胞(Outer membrane vesicle, OMV)の粘膜アジュバント活性の評価

プロバイオティクスとして海外で使用実績がある E. coli Nissle1917 株由来 OMV (EcN OMV)の、経鼻インフルエンザワクチンにおける粘膜アジュバント活性の可能性を既に見出している。EcN OMV は実験室株大腸菌由来の OMV と比較して、炎症誘導が低く抑えられる傾向があった。このことから、自然免疫細胞である樹状細胞の活性化に関わる因子の同定のため、TLRs あるいはそのアダプター遺伝子欠損マウスの骨髄細胞から誘導した樹状細胞(BMDC)を用いて各 OMV 刺激による炎症性サイトカインの産生を評価した。TLR4 欠損 BMDC を用いた際に、TNF- $\alpha$  の産生は、実験室株 OMV 刺激では TNF- $\alpha$  の産生は半減するのに対し、EcN OMV 刺激では完全に消失した。以上から、TNF- $\alpha$  の産生は、実験室株 OMV は TLR4 に加えて他のシグナル経路を刺激するのに対して、EcN OMV は TLR4 のみに依存する可能性が示唆された。(齋藤訓平、逸見拓矢、相内章、鈴木忠樹;平山 悟、中尾龍馬[細菌第一部];根岸英雄、石井 健[東京大学医科学研究所]、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

#### 2. HTLV-1 ワクチンの開発

##### 組換え Env タンパク質を抗原とした母子免疫を利用した HTLV-1 ワクチンの開発

HTLV-1 感染症のコントロールのために、HTLV-1 感染予防ワクチンの開発が求められている。実用的なワクチン抗原製造系として実績のある昆虫細胞タンパク質合成系を用い、既に組換え Env タンパク質(rEnv)の作製に成功して

いる。母から仔への移行抗体による HTLV-1 感染防御効果を検討した。rEnv のワクチンを施した母マウスを交配し、出産後、その仔マウスに HTLV-1 感染 MT-2 細胞を腹腔内に投与した。その後、MT-2 細胞投与後約 1 ヶ月後に脾臓ならびに腸間膜リンパ節を回収し、Real-time PCR を用いてプロウイルス量の測定を行った。その結果、ワクチン接種群からの仔マウスでは感染個体数が有意に少なく、移行抗体により感染防御が可能であることが示唆された。(齋藤訓平、相内 章、鈴木忠樹;長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

### 3. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

マーモセットモデル系を用いたムンプスワクチンの安全性評価に必要な病理学的評価法を確立した。昨年度に引き続き、この評価系を用いて、弱毒ウイルス株等の評価を行い、評価系の有用性について検討を重ねた。(永田典代、岩田奈織子、鈴木忠樹、高橋健太;長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、木所 稔[品質保証・管理部])

### 4. 新型コロナウイルスに対するワクチン開発

#### (1) 新型コロナワクチン開発に必要な非ヒト霊長類および中・小動物モデルの評価系の構築

COVID-19 に対する新規治療薬およびワクチン開発に必要な非ヒト霊長類および中・小動物モデルの評価系を構築した。まず、カニクイザル、ネコ、フェレット、ハムスター、マウス(ウイルスレセプターヒト ACE2 発現マウスを含む)に対して国内で分離された SARS-CoV-2 を接種し、感染動態・ウイルス排泄・病態および病理像を明らかにした。カニクイザルを用いた SARS-CoV-2 感染モデルでは感染前の末梢血 T 細胞数が感染後の免疫応答に影響し、その重症度に相関することを示した。また、ワクチン評価に必要なウイルスストックの整備と評価系に必要なプロトコルを決定した。(永田典代、岩田奈織子、志和 希、相内 章、佐野芳、鈴木忠樹;岡村匡史[国立国際医療研究センター]、清水博之[ウイルス第二部];網 康至、須崎百合子[安全実験管理部]、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター])

#### (2) 組換え SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を抗原としたワクチンで誘導される免疫応答の評価

新型コロナウイルス感染症に対するワクチンで誘導される免疫応答を評価するため、組換え SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を抗原とし、Alum もしくは ODN2006 をアジュバントとした皮下ワクチン接種で誘導される T 細胞応答の評価系構築を行った。新型コロナワクチン接種では、Th2 を主とする免疫応答の結果、ワクチン接種関連疾病増悪が引き起こされる懸念がある。BALB/c マウスでは、Th2 応答により IgG1 産生が、Th1 応答により IgG2a 産生が起こるとされる。このため、IgG1/IgG2a 比を算出することで T 細胞応答の簡易的な評価が可能になる。それぞれの IgG サブクラスに関して標準抗体を作製し、血清中の IgG1 ならびに IgG2a 応答を評価した。この結果、Alum をアジュバントとした場合には Th2 応答による IgG1 産生が主となるのに対し、ODN2006 をアジュバントした場合には Th1 応答による IgG2a 産生も強く誘導し、Th2 応答が顕著になることを防ぐ効果が認められた。(逸見拓矢、相内 章、佐野 芳;橋口隆生[京都大学]、鈴木忠樹)

## IV. プリオンに関する研究

### 1. 定型・非定型 BSE 由来プリオンに関する研究

定型 BSE 罹患牛の発生頻度は世界的に収束傾向にある。しかしながら、その生化学的特徴が定型 BSE とは異なる非定型 BSE が報告されている。本邦においても 2 頭の L-type に分類される非定型 BSE 罹患牛が摘発されている。定型および L-type 非定型 BSE をカニクイザルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、L-type BSE 由来プリオン接種サルでは、プリオン病を発症し、その病理像はヒトの sCJD と同様の組織像を示した。一方、経口投与サルではプリオンの伝播は確認できず、L-type BSE 由来プリオンのヒトへの経口感染の可能性は低いことが示された。また、非定型 BSE に分類される H-type についてサルへの接種実験、安楽殺後の病理学的検討を行った結果、脳内接種、経口投与ともにプリオンの伝播は確認できなかった。(飛梅 実、佐藤由子)



## 2. ウシ等反芻動物由来原料の基準に関する研究

生物由来原料を用いる医薬品等については、最終製品の安全性を確保するため、薬事法に基づき、当該生物由来原料に対して細菌やウイルス安全性に係る基準(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号生物由来原料基準)を定めている。当該基準に関して現状を反映した提言を行い、反芻動物原料基準が一部改正された。また、特定危険部位とされる臓器のリスク評価ならびに、生物由来原料のプリオン安全性評価を行うため、高感度の *in vitro* プリオン検出方法の改良、高感度化を進めている。(飛梅 実、佐藤由子;萩原健一、中村優子[細胞化学部])

## 3. CWD 調査

プリオン病の自然発生が知られている動物種として、ヒトや羊などに加えシカが知られている。シカにおけるプリオン病は慢性消耗性疾患(Chronic wasting disease:CWD)として知られており、水平ならびに垂直感染を誘導することが示唆されている。本邦での報告は無いが、北米ならびに韓国での摘発例が知られている。本邦の CWD 清浄確認のため、関東地方に生息するシカの一種であるキョンを対象とし疫学調査を行った。捕獲、殺処分を行った 86 頭のキョン中枢神経にプリオンは検出されなかった。検査範囲を拡大するため、関東周辺に生息するキョンの捕獲、検査体制を確立した。(飛梅 実、佐藤由子)

## V. 厚生労働省共同利用機器の運用

### 1. Regulus8220 形走査電子顕微鏡の運用

本年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は282検体で、その内訳は感染研内部191検体(戸山庁舎:159検体、村山庁舎:19検体、ハンセン研:13検体)、共同研究91検体であった。(小林宏尚)

### 2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

本年度中の依頼数は52件で、樹脂包埋検体数118検体、ネガティブ染色数95検体であった。(片岡紀代)

### 3. 見学者対応

本年度の電顕室見学者はコロナ禍の大臣視察等5回、53名であった。(片岡紀代、小林宏尚)

## VI. 機器管理運営委員会機器の運用

### 1. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の透過型電子顕微鏡利用は79件(ネガティブ染色数317、樹脂包埋検体数37)であった。検索依頼者は、ウイルス第一部、ウイルス第二部、感染病理部、安全実験管理部であった。

また、本年度も Robert Koch 研究所主催の電子顕微鏡学的ウイルス診断の外部評価(External Quality Assurance Scheme in EM Virus Diagnosis EQA-EMV)に参加した。(片岡紀代、志和 希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹)

## 品質管理に関する業務

### 1. 検定検査

なし

### 2. 行政検査

(1) 伝達性海綿状脳症(TSE)スクリーニング検査に関する精度管理試験の実施

ウシ TSE の病理学的確認検査のための抗体をはじめとする試薬等の性能評価ならびに手技の精度管理を行った。TSE 陽性牛由来の検体は限りがあるため、ヒト CJD 症例、BSE 由来プリオンの伝播試験を行ったサル脳組織切片を用い、プリオンの検出試験を行った。結果、これまでと同様の感度でプリオンが検出できることを確認した。(飛梅 実、佐藤由子;長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター];萩原健一、中村優子、花田賢太郎[細胞化学部])

(2) 疑似症症例の解析、及び、新型コロナウイルスの PCR 検査の実施

原因不明感染症例の検体について、原因微生物の同定を目的に行政検査を行った。地方衛生研究所等で検索したにもかかわらず、有意な病原体が検出されなかった症例の血液、髄液、病理組織などについて、リアルタイム PCR を応用したウイルス、細菌、真菌等の網羅的検索を行った。また、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の PCR 検査

も行ない、行政から依頼のあった検体の一部についてPCR検査を行った。2020年は原因不明感染症例と合わせて9例の行政検査を行った。(片野晴隆、中島典子、菅野隆行、鈴木忠樹)

### (3) 輸入狂犬病症例の確定検査

狂犬病が疑われた海外からの入国者の唾液、髄液および後頸部皮膚生検を用いて狂犬病確定検査を行い、輸入狂犬病症例であることを確認した。リアルタイム RT-PCR法を用いた検索により唾液から狂犬病ウイルス遺伝子が検出され、後頸部皮膚生検において狂犬病ウイルス抗原が毛根周囲神経組織中に確認された。また、検出された狂犬病ウイルスの遺伝子配列からフィリピン流行株であることが確認された。(飛梅実、佐藤由子、鈴木忠樹、獣医科学部、ウイルス第一部)

## 国際協力関係業務

### 1. 永田典代、鈴木忠樹

WHO R&D Blueprint novel coronavirus COVID-19 Animal Models WHO Working Group に召喚され、参加した。当該グループの目的は COVID-19 に対するワクチン、治療法及び薬剤の開発の加速化を図ることである。令和二年2月に発足し、毎週木曜日に開催される Web meeting に参加した。

<https://www.who.int/publications/m/item/who-working-group-animal-models>

### 2. 中島典子

ベトナム国立小児病院において百日咳の診断および病理学的解析に関する連携研究・技術指導を行った。

エジプトのスエズ大学(スエズ)において、急性呼吸器感染症患者の鼻腔スワブとペア血清(外来受診時と4週間後)を採取保存することを指導した。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

1) Nakamura K, Morioka S, Kutsuna S, Iida S, Suzuki T,

Kinoshita N, Suzuki T, Sugiki Y, Okuhama A, Kanda K, Wakimoto Y, Ujiie M, Yamamoto K, Ishikane M, Moriyama Y, Ota M, Nakamoto T, Ide S, Nomoto H, Akiyama Y, Miyazato Y, Hayakawa K, Saito S, Ohmagari N. Environmental surface and air contamination in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patient rooms by disease severity. Infect Prev Pract. 2(4):100098. 2020.

2) Morioka S, Nakamura K, Iida S, Kutsuna S, Kinoshita N, Suzuki T, Suzuki T, Yamamoto K, Hayakawa K, Saito S, Ohmagari N. Possibility of transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a tertiary care hospital setting: A case study. Infect Prev Pract. 2(3):100079. 2020.

3) Li Y, Que L, Fukano K, Koura M, Kitamura K, Zheng X, Kato T, Aly HH, Watashi K, Tsukuda S, Aizaki H, Watanabe N, Sato Y, Suzuki T, Suzuki HI, Hosomichi K, Kurachi M, Wakae K, Muramatsu M. MCP1P1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. Sci Rep. 10(1):20763. 2020.

4) Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd, Leist SR, Schäfer A, Nakajima N, Takahashi K, Lee RE, Mascenik TM, Graham R, Edwards CE, Tse LV, Okuda K, Markmann AJ, Bartelt L, de Silva A, Margolis DM, Boucher RC, Randell SH, Suzuki T, Gralinski LE, Kawaoka Y, Baric RS. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. Science. 370(6523):1464-1468. 2020.

5) Kusaba Y, Izumi S, Takasaki J, Suzuki M, Katagiri D, Katsuno T, Matsumoto S, Sakamoto K, Hashimoto M, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hojo M, Sugiyama H. Successful Recovery from COVID-19-associated Acute Respiratory Failure with Polymyxin B-immobilized Fiber Column-direct Hemoperfusion. Intern Med. 59(19):2405-2408. 2020.

6) Kutsuna S, Suzuki T, Hayakawa K, Tsuzuki S, Asai Y, Suzuki T, Ide S, Nakamura K, Moriyama Y, Kinoshita

- N, Hosokawa N, Osawa R, Yamamuro R, Akiyama Y, Miyazato Y, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Saito S, Ishikane M, Morioka S, Yamamoto K, Ujiie M, Terada M, Nakamura-Uchiyama F, Sahara T, Sano M, Imamura A, Sekiya N, Fukushima K, Kawana A, Fujikura Y, Sano T, Suematsu R, Sakamoto N, Nagata K, Kato T, Katano H, Wakita T, Sugiyama H, Kokudo N, Ohmagari N. SARS-CoV-2 Screening Test for Japanese Returnees From Wuhan, China, January 2020. *Open Forum Infect Dis.* 7(7):ofaa243. 2020.
- 7) Okuhama A, Ishikane M, Katagiri D, Kanda K, Nakamoto T, Kinoshita N, Nunose N, Fukaya T, Kondo I, Katano H, Suzuki T, Ohmagari N, Hinoshita F. Detection of SARS-CoV-2 in Hemodialysis Effluent of Patient with COVID-19 Pneumonia, Japan. *Emerg Infect Dis.* 26(11):2758-2761. 2020.
- 8) Okuya K, Eguchi N, Manzoor R, Yoshida R, Saito S, Suzuki T, Sasaki M, Saito T, Kida Y, Mori-Kajihara A, Miyamoto H, Ichii O, Kajihara M, Higashi H, Takada A. Comparative Analyses of the Antiviral Activities of IgG and IgA Antibodies to Influenza A Virus M2 Protein. *Viruses.* 12(7):780. 2020.
- 9) Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 26:annrheumdis-2020-218281. 2020.
- 10) Nakano T, Ohara Y, Fujita H, Ainai A, Yamamura ET, Suzuki T, Hasegawa H, Sone T, Asano K. Double-Stranded Structure of the Polyinosinic-Polycytidylic Acid Molecule to Elicit TLR3 Signaling and Adjuvant Activity in Murine Intranasal A(H1N1)pdm09 Influenza Vaccination. *DNA Cell Biol.* 39(9):1730-1740. 2020.
- 11) Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujiie M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Armbrust T, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJS, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori SI, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117(28):16587-16595. 2020.
- 12) Tonouchi K, Adachi Y, Moriyama S, Sano K, Tabata K, Ide K, Takeyama H, Suzuki T, Takahashi Y. Stereotyped B-cell response that counteracts antigenic variation of influenza viruses. *Int Immunol.* 32(9):613-621. 2020.
- 13) Kumata R, Ito J, Takahashi K, Suzuki T, Sato K. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol.* 18(1):55. 2020.
- 14) Ishikane M, Miyazato Y, Kustuna S, Suzuki T, Ide S, Nakamura K, Morioka S, Katano H, Suzuki T, Ohmagari N. A Case of COVID-19 Patient with False-Negative for SARS-CoV-2 of Pharyngeal Swab, from a Chinese Traveller Returning from Wuhan, Hubei Province, China, January 2020. *Jpn J Infect Dis.* 73(6):462-464. 2020.
- 15) Adachi T, Chong JM, Nakajima N, Sano M, Yamazaki J, Miyamoto I, Nishioka H, Akita H, Sato Y, Kataoka M, Katano H, Tobiume M, Sekizuka T, Itokawa K, Kuroda M, Suzuki T. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis.* 26(9):2157-2161. 2020.
- 16) Okamoto K, Shirato K, Nao N, Saito S, Kageyama T, Hasegawa H, Suzuki T, Matsuyama S, Takeda M. Assessment of Real-Time RT-PCR Kits for SARS-CoV-2 Detection. *Jpn J Infect Dis.* 73(5):366-368. 2020.
- 17) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. High expression of JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues and its repressive role in virus replication. *PLoS Pathog.*

- 16(4):e1008523. 2020.
- 18) Arima Y, Shimada T, Suzuki M, Suzuki T, Kobayashi Y, Tsuchihashi Y, Nakamura H, Matsumoto K, Takeda A, Kadokura K, Sato T, Yahata Y, Nakajima N, Tobiume M, Takayama I, Kageyama T, Saito S, Nao N, Matsui T, Sunagawa T, Hasegawa H, Ohnishi M, Wakita T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection among Returnees to Japan from Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 26(7):1596–1600. 2020.
- 19) Okuya K, Yoshida R, Manzoor R, Saito S, Suzuki T, Sasaki M, Saito T, Kida Y, Mori-Kajihara A, Kondoh T, Sato M, Kajihara M, Miyamoto H, Ichii O, Higashi H, Takada A. Potential Role of Nonneutralizing IgA Antibodies in Cross-Protective Immunity against Influenza A Viruses of Multiple Hemagglutinin Subtypes. *J Virol.* 94(12):e00408-20. 2020.
- 20) Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, Katoh H, Kato F, Sakata M, Tahara M, Kutsuna S, Ohmagari N, Kuroda M, Suzuki T, Kageyama T, Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117(13):7001-7003. 2020.
- 21) Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with primary amyloid light-chain amyloidosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 192:105709. 2020.
- 22) Nakamura-Hoshi M, Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H, Ishii H, Matano T. Inefficient Tax-Specific T-Cell Responses in Mice after Syngeneic Transplantation with tax-Transgenic Mouse-Derived Adult T-Cell Leukemia Cells. *Jpn J Infect Dis.* 73(3):221-225. 2020.
- 23) Ainai A, van Riet E, Ito R, Ikeda K, Senchi K, Suzuki T, Tamura SI, Asanuma H, Odagiri T, Tashiro M, Kurata T, Multihartina P, Setiawaty V, Pangesti KNA, Hasegawa H. Human immune responses elicited by an intranasal inactivated H5 influenza vaccine. *Microbiol Immunol.* 64(4):313-325. 2020.
- 24) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, Shimojima M, Kataoka M, Takahashi K, Wada Y, Morikawa S, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections. *J Clin Invest.* 130(2):799-812. 2020.
- 25) Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N. Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1. *J Neuropathol Exp Neurol.* 79(2):209-225. 2020.
- 26) Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Tani H, Kataoka M, Suzuki T, Hasegawa H, Niikura K, Arai K, Nagata N. Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiol Immunol.* 64(1):33-51. 2020.
- 27) Emi-Sugie M, Shoda T, Futamura K, Takeda T, Ainai A, Hasegawa H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Robust production of IL-33 and TSLP by lung endothelial cells in response to low-dose dsRNA stimulation. *J Allergy Clin Immunol.* 146(6):1449-1452.e2. 2020.
- 28) Matsumura T, Nishiyama A, Aiko M, Ainai A, Ikebe T, Chiba J, Ato M, Takahashi Y. An anti-perfringolysin O monoclonal antibody cross-reactive with streptolysin O protects against streptococcal toxic shock syndrome. *BMC Res Notes.* 13(1):419. 2020.

- 29) Shirato K, Nao N, Katano H, Takayama I, Saito S, Kato F, Katoh H, Sakata M, Nakatsu Y, Mori Y, Kageyama T, Matsuyama S, Takeda M. Development of Genetic Diagnostic Methods for Detection for Novel Coronavirus 2019(nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 73(4):304-307. 2020.
- 30) Nako T, Fukumoto H, Hasegawa H, Saeki H, Katano H. Functional Analysis of Trichodysplasia Spinulosa-Associated Polyomavirus-Encoded Large T Antigen. *Jpn J Infect Dis.* 73(2):132-139. 2020.
- 31) Nakamura R, Chong PF, Haraguchi K, Katano H, Tanaka-Taya K, Kira R. Disseminated cortical and subcortical lesions in neonatal enterovirus 71 encephalitis. *J Neurovirol.* 26(5):790-792. 2020.
- 32) Kakuwa T, Ariga A, Takasaki J, Kato M, Igari T, Shida Y, Okafuji T, Nakamura S, Miyazaki Y, Katano H, Iikura M, Izumi S, Sugiyama H. Mucor pulmonary embolism in a patient with myelodysplastic syndrome. *Respir Med Case Rep.* 30:101035. 2020.
- 33) Hattori N, Kuroda M, Katano H, Takuma T, Ito T, Arai N, Yanai R, Sekizuka T, Ishii S, Miura Y, Tokunaga T, Watanabe H, Nomura N, Eguchi J, Hasegawa H, Nakamaki T, Wakita T, Niki Y. Candidatus *Mycoplasma haemohominis* in Human, Japan. *Emerg Infect Dis.* 26(1):11-19. 2020.
- 34) Abe M, Katano H, Nagi M, Higashi Y, Sato Y, Kikuchi K, Hasegawa H, Miyazaki Y. Potency of gastrointestinal colonization and virulence of *Candida auris* in a murine endogenous candidiasis. *PLoS One.* 15(12):e0243223. 2020.
- 35) Ngan LT, Takayama I, Binh NG, Phuong Truong T, Tuong VVT, Vuong BM, Co DX, Dung LT, Phuong PT, Cuong DD, Thach PT, Van TD, Phuong Thuy PPT, Chau NQ, Tuan DQ, Takasaki J, Semba S, Odagiri T, Nakajima N, Kageyama T. A clinic-based direct real-time fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for influenza virus. *J Virol Methods.* 277:113801. 2020.
- 36) Nishimura K, Iwai Y, Yabuki M, Fuse H, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Saijo M, Fukushima T, Kuwabara S. Lenalidomide - associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol.* 12(1):63-65. 2020.
- 37) Imai M, Yamashita M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Murakami J, Yasuhara A, Takada K, Ito M, Nakajima N, Takahashi K, Lopes TJS, Dutta J, Khan Z, Kriti D, van Bakel H, Tokita A, Hagiwara H, Izumida N, Kuroki H, Nishino T, Wada N, Koga M, Adachi E, Jubishi D, Hasegawa H, Kawaoka Y. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol.* 5(1):27-33. 2020.
- 38) Abbas AT, El-Kafrawy SA, Sohrab SS, Tabll AA, Hassan AM, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Azhar EI. Anti-S1 MERS-COV IgY Specific Antibodies Decreases Lung Inflammation and Viral Antigen Positive Cells in the Human Transgenic Mouse Model. *Vaccines (Basel).* 8(4):634. 2020.
- 39) Saito T, Maruyama J, Nagata N, Isono M, Okuya K, Takadate Y, Kida Y, Miyamoto H, Mori-Kajihara A, Hattori T, Furuyama W, Ogawa S, Iida S, Takada A. A Surrogate Animal Model for Screening of Ebola and Marburg Glycoprotein-Targeting Drugs Using Pseudotyped Vesicular Stomatitis Viruses. *Viruses.* 12(9):923. 2020.
- 40) Imura A, Sudaka Y, Takashino A, Tamura K, Kobayashi K, Nagata N, Nishimura H, Mizuta K, Koike S. Development of an Enterovirus 71 Vaccine Efficacy Test Using Human Scavenger Receptor B2 Transgenic Mice. *J Virol.* 94(6):e01921-19. 2020.

- 41) Zhang Y, Tada T, Ozono S, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K (Corresponding author). MARCH8 inhibits viral infection by two different mechanisms. *eLife*. 9:e57763. 2020.
- 42) Ozono S, Zhang Y, Tobiume M, Kishigami S, Tokunaga K (Corresponding author). Super-rapid quantitation of the production of HIV-1 harboring a luminescent peptide tag. *J Biol Chem*. 295(37):13023-13030. 2020.
2. 和文発表
- 1) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. COVID-19 の病態・免疫. *ウイルス*. 70(2):167-174. 2020.
- 2) 高橋 健太, 鈴木 忠樹, 片野 晴隆, 長谷川 秀樹. 中枢神経感染症の病理. *NEUROINFECTION*. 25(1):125-132. 2020.
- 3) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. 新型コロナウイルス感染症の診断と治療. *新型コロナウイルス感染症の迅速診断キット. 臨床と研究*. 97(12): 1480-1485. 2020.
- 4) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. 新型コロナウイルス感染症の抗体検査. *臨床と微生物*. 47(6): 679-685. 2020.
- 5) 定本 聡太, 三上 哲夫, 鈴木 忠樹, 緒方 公平, 大路 斐子, 片野 晴隆, 与田 仁志, 中田 雅彦, 長谷川 秀樹, 渋谷 和俊. *Listeria monocytogenes* の垂直感染による新生児全身性リステリア症の 1 剖検例. *診断病理*. 37(4): 361-365. 2020.
- 6) 中島 典子, 鈴木 忠樹, 足立 拓也, 鄭 子文. 第 6 回 COVID-19. *病理と臨床*. 38(9): 845-851. 2020.
- 7) 今泉 恭, 西井 友教, 顧 然, 藤本 陽, 宮本 和慶, 鈴木 忠樹, 佐野 芳, 永田 典代, 佐藤 英雄, 小島 哲, 北村 由之, 金子 敦, 八木 慎太郎, 青柳 克己. 化学発光酵素免疫測定法を用いた高感度新型コロナウイルス SARS-CoV-2 抗原測定試薬の開発. *医学と薬学*. 77(8): 1201-1208. 2020.
- 8) 山川 賢太郎, 藤本 陽, 宮本 和慶, 大島 拓真, 鈴木 忠樹, 永田 典代, 白戸 憲也, 佐藤 英雄, 長谷川 晃, 金子 敦, 八木 慎太郎, 青柳 克己. イムノクロマト法を用いた新型コロナウイルス

SARS-CoV-2 抗原検出試薬の開発. *医学と薬学*. 77(6): 937-944. 2020.

- 9) 鈴木 忠樹, 片野 晴隆, 佐藤 由子, 長谷川 秀樹. 非腫瘍性・全身性疾患への応用 2. *感染症 ウイルス. 病理と臨床*. 38(臨時増刊): 298-306. 2020.
- 10) 中島 典子, 鈴木 忠樹, 足立 拓也, 鄭 子文. COVID-19 剖検例の解析と病理組織像. *IASR*. 41(7):118-119. 2020.
- 11) 北崎 佑樹, 岩崎 博道, 北井 隆平, 高橋 健太, 中道 一生, 濱野 忠則. 脳脊髄液中の JCV-DNA 遺伝子検査が 2 回とも陰性であったが, 開頭脳生検で診断確定した HIV 関連進行性多巣性白質脳症の 1 例. *BRAIN and NERVE*. 72(5):541-546. 2020.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Aritomi Y, Himeno H, Soejima S, Chiwata H, Menezes JCJMDS, Uto T, Shoyama Y, Fujii Y, Motokawa T, Tokunaga K, Fujita H. Identification of a triterpene that has a promotional effect on the melanogenesis in B16 melanoma cells. IPCC2020. (WEB 開催) 2020.6.

### 2. 国内学会

- 1) 飛梅 実, 佐藤 由子, 鈴木 良夫. An autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease 10 days after the hospitalization. 第 109 回日本病理学会総会. (WEB 開催) 2020.7.
- 2) 飯田 俊, 峰 宗太郎, 長谷川 秀樹, 片野 晴隆. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は HHV-8 感染細胞株において細胞死とウイルス再活性化を誘導する. 第 109 回日本病理学会総会. (東京) 2020.7.
- 3) 砂川 恵伸, 乳井 美樹, 片野 晴隆. 分子・遺伝子学的手法による真菌性副鼻腔症の病理学的検討. 第 109 回日本病理学会総会. (東京) 2020.7.
- 4) 鈴木 忠樹, 佐藤 由子, 佐野 芳, 片野 晴隆, 中島 典子, 片岡 紀代, 和田 雄治, 高橋 健太, 長谷川 秀樹. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) における SFTS ウイルス感染標的細胞は形質芽球へ分化傾向を

示す B 細胞である。第 109 回日本病理学会総会。  
(WEB 開催) 2020.7.

- 5) 鈴木 忠樹. PML の病理と発病機構. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. (WEB 開催) 2020.10.
- 6) 永田 典代. 急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルス:動物モデルから得られた知見. 第 32 回神経免疫学会学術集会. (WEB 開催) 2020.10.
- 7) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理学的解析と剖検時の感染予防. 日本病理学会関東支部会. (大宮) 2020.10.
- 8) Ozono S, Tokunaga K. Establishment of HiBiT-based HIV-1 proviral DNA/lentiviral vector system and its application for COVID-19 studies. 21th Kumamoto AIDS Seminar. (WEB 開催) 2020.11.
- 9) Tan TS, Toyoda M, Pizzato M, Tokunaga K, Ueno T. A single amino acid change in SERINC5 abrogates the infectivity restriction function against retroviruses including HIV-1. 21th Kumamoto AIDS Seminar. (WEB 開催) 2020.11.
- 10) Ozono S, Zhang Y, Kishigami S, Tokunaga K. Luminescent peptide tag-based lentiviral vector system and its application for COVID-19 research. 発光ペプチドタグを有するレンチウイルスベクター系の樹立と COVID-19 研究への応用. 第 43 回日本分子生物学会. (WEB 開催) 2020.12.
- 11) 鈴木 忠樹. 病理学的アプローチによる新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発. 第 3 回 Translational and Regulatory Sciences Symposium. (WEB 開催) 2021.1.
- 12) 鈴木 忠樹. COVID-19 の抗原検査. 第 32 回日本臨床微生物学会総会. (WEB 開催) 2021.1.
- 13) 鈴木 忠樹. 病理医として:COVID-19 の病理解析による病態形成機構の理解. 第 40 回日本画像医学会. (東京) 2021.2.
- 14) 鈴木 忠樹. Pathology and Pathogen Testing for Viral Myocarditis. 日本循環器学会. (横浜/WEB 開催) 2021.3.