序

所長　脇田隆字

国立感染症研究所（感染研）の目的は感染症を征圧するために、予防医学の立場から広く感染症に係わる研究を総合的に行い、国の保健医療行政の科学的根拠を明らかにすることにある。今回の新型コロナウイルス感染症のパンデミック対応において、危機対応、サーベイランス、検査、感染管理、病原体分析、ワクチン品質管理など感染研の担う感染症対応能力の更なる強化が必要であることが明らかとなった。新型コロナウイルス感染症対応のみならず、本年度も感染症研究、レファレンス、サーベイランス、国家検定および検査、国際協力、研修、アウトリーチ活動など広範囲の業務を実施した。感染研の機能は多岐にわたるが、その機能を支えているのは職員の基盤的な研究能力である。研究部からは多くの研究業績が出された。各部の報告で確認されたい。

感染研機能強化のために、組織および定員が大幅に改組・強化された。定員は令和2年度の362名から本年度は716名となった。組織としては、研究企画調整センターと実地疫学研究センターが新設された。また、免疫部は治療薬・ワクチン開発研究センターに、インフルエンザウイルス研究センターがインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターにそれぞれ改組された。人事面では、本年度は部長センター長等において、以下の異動があった。4月1日、中平純一が総務部長、明田幸宏が細菌第一部長、深澤征義が細胞化学部長に就任した。また、砂川富正が新設された実地疫学研究センター長に就任した。同日、多屋馨子が感染症疫学センター予防接種総括研究官、影山努が感染症危機管理研究センター検査対応総括研究官、渡士幸一が治療薬・ワクチン開発研究センター治療薬開発総括研究官に就任した。5月1日、見理剛が細菌第二部長に就任、8月1日、海老原秀喜がウイルス第一部長に就任した。令和4年3月31日、多屋馨子感染症疫学センター予防接種総括研究官が定年退職となった。同日、大西真副所長が退職された。退官された方のこれまでの感染研業務への貢献に感謝したい。

東京オリンピック・パラリンピック2020大会が1年延期となり、本年度開催された。大会開催前に特定一種病原体検査体制確立のための業務を行った。村山庁舎の高度封じ込め施設は昭和56年に竣工し、平成27年に特定一種病原体取扱施設として厚生労働大臣から指定され、BSL4施設として稼働した。令和元年に特定一種病原体の輸入に関して厚生労働大臣の指定を受け、特定一種病原体が輸入・所持され、施設内に保管された。本年度も村山庁舎施設運営連絡協議会を開催して情報公開に努めるとともに、委員からの意見を伺った。感染研村山庁舎では引き続き安全対策、災害・事故対策及び避難対応の強化に取り組んでいる。また、感染症危機管理研究センターにより、緊急時対応センター（EOC；Emergency Operations Center）が設置され、前後期間を含む大会期

間中に稼働した。EOC の活動は感染症危機管理研究センターが統括し、主に感染症疫学センター、実地疫学研究センター及び病原体ゲノム解析研究センターと協働して実施し、所内、厚労省、組織委員会及び関係自治体とも連携し、感染症発生情報の集約、分析と評価、共有を行った。

さて本年度も、新型コロナウイルスの流行という、わが国において近年経験しなかった公衆衛生上の危機への対応をおこなった。全国的な流行が継続し、アルファ株、デルタ株の変異株による流行に続き、年末以降はオミクロン株による流向が急速に拡大した。新型コロナウイルス感染症の検査対応、疫学対応、病原体解析、ウイルスゲノム解析、ワクチンの承認前検査・国家検定対応などを全所あげておこなった。また、全国の地方衛生研究所や検疫所、自治体、保健所、医療機関等の支援をおこなった。その詳細は各部の報告を参照されたい。

感染症対策には国際連携が重要である。しかし、本年度も新型コロナウイルス感染症の流行のため、海外への渡航と海外からの来日はともに困難となった。このため海外の国立研究機関との連携・共同研究は、オンラインの開催となったが、感染研と台湾 CDC による第 18 回日台感染症シンポジウム（10 月 29 日）が開催された。新型コロナウイルス感染症と実地疫学専門家養成コースを題材に、両機関における取り組みなどについて意見交換を行い、情報を共有した。また、感染研、中国 CDC 及び韓国 KDCA との共同研究シンポジウムと第 15 回日中韓感染症フォーラム（12 月 9-10 日）もオンラインで開催された。これら三機関から感染症対策、研究等に携わる専門家が参加し、同シンポジウムでは、ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の現状と今後について、また感染症フォーラムでは、薬剤耐性（AMR）研究の発表と討議を行った。

さらに感染研は WHO インフルエンザ協力センターとして世界のインフルエンザ対策において大きな役割を果たした。また、麻疹排除の維持およびポリオ根絶計画についても国内外においてその役割を果たした。WHO 世界麻疹風疹実験室ネットワーク並びに西太平洋地域のレファレンスラボラトリーとしての役割を果たした。ポリオ根絶計画に関しては、世界特殊専門ラボラトリーとして、また WHO 西太平洋地域の指定ラボラトリーとしての活動を行った。さらに、JICA の集団研修への協力として、「21 世紀のための日本・シンガポールパートナーシッププログラム（JSPP21）」、「感染症対策とアウトブレイク」、「ASEAN 感染症対策センターにおける公衆衛生危機管理」、「HIV を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」の 4 研修をオンラインで行った。新型コロナウイルス感染症のパンデミック下であるが、研修を通して国際的に大きな貢献を行った。

感染研は情報公開に努めているが、令和 3 年度も新型コロナウイルス感染症流行のためにアウトリーチ活動の実施が一部困難となった。令和 3 年 12 月 15 日に、武蔵村山市立雷塚小学校出前授業を 6 年生 2 クラスを対象として実施した。研修、見学および高校からの取材依頼では、1 件の高校の新聞委

員会からの取材依頼､2 件のオンライン研修、そして 1 件の見学に対応した。また、例年実施している一般公開において、村山庁舎開設 60 周年特別企画と題して､村山庁舎の一般公開をオンラインで開催した。戸山庁舎でも一般公開をオンラインで開催した。さらに､かつて「知の市場」として開催されていた市民講座の後継企画として、国立感染症研究所感染症公開講座を開催した。前期 10 回、後期 10 回のシラバスを組み、感染症を分かりやすく国民に解説する機会を設けた。今後も可能な方法でアウトリーチ活動を推進する。

１．ウイルス第一部

部長　　海老原　秀喜

概　要

ウイルス第一部では、特定一種病原体を含む出血熱ウイルス、ポックスウイルス、節足動物媒介性ウイルス（アルボウイルス）、神経系ウイルス、ヘルペスウイルス、リケッチア、クラミジア、コクシエラ等の病原体を所掌とし、これらの病原体と病原体によって引き起こされる疾患に関する研究、リファレンス、検査業務及び痘そう、日本脳炎、狂犬病、水痘ワクチン等の生物製剤検定業務を遂行している。さらに本年度は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の国内及び世界的な流行を受けて、COVID-19 の病原体である severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）に関するリファレンス・行政検査業務及び流行対策に迅速に対応した。

第一室においては、主にエボラウイルス等の特定一種病原体や出血熱ウイルス等によって引き起こされる病原性の高い感染症の基礎研究、新規診断法の開発、予防・治療法の開発およびそれら感染症の検査・診断業務を行なっている。また、痘そうワクチンの国家検定、高病原性ウイルス感染症の国際協力に取り組んでいる。

第二室（節足動物媒介性ウイルス室）では、アルボウイルス感染症、特に日本脳炎、ダニ媒介性脳炎、デング熱、ジカウイルス病、チクングニア熱の研究を行なっている。アルボウイルス感染症の診断法確立、アルボウイルスの分子疫学的研究、アルボウイルス感染の動物モデルの確立とアルボウイルスにより誘導される免疫応答に関する研究を行なっている。また、日本脳炎ワクチンの国家検定と品質管理に関する研究および黄熱ワクチンの行政検査と品質管理に関する研究を実施している。さらにアルボウイルス感染症におけるレファレンス業務に従事している。

第三室（神経系ウイルス室）では、ヒトに神経疾患を引き起こす病原体に関する研究を行っている。ヒト用狂犬病ワクチンの国家検定及びヒトの狂犬病の検査、狂犬病ウイルスの病原性に関する研究、狂犬病ベクターに関する研究、狂犬病ワクチンの品質管理に関する研究を行っている。また、進行性多巣性白質脳症の実験室診断および検査系の開発や病原メカニズムに関する研究を行っている。神経親和性のラブドウイルス及びブニヤウイルスに関する基礎的研究、診断法開発、治療薬探索等の研究を行っている。

第四室（ヘルペスウイルス室）では、ヘルペスウイルスに起因する感染症の病因及び病原の検索、予防・診断・治療法の研究を行っている。単純ヘルペスウイルス(HSV-1, HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)の薬剤耐性に関する検査、薬剤耐性のメカニズムに関する研究、Epstein-Barr ウイルスの核蛋白質の機能に関する研究および、ヘルペス B ウイルス新規診断法の開発を行っている。また、ヘルペスウイルス検出法に関するレファレンス業務および、乾燥弱毒生水痘ワクチン、水痘抗原および、乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの国家検定と、これらの品質管理に関する研究を行っている。

第五室は、ウイルスと細菌の中間体とされていた偏性細胞内寄生細菌（リケッチア、クラミジア、コクシエラ他）を中心に、それらを原因とする疾患（国内ではつつが虫病、日本紅斑熱、性器クラミジア感染症、肺炎クラミジア、オウム病など）に関し、血清及び病原体診断法の確立、ベクターや野生動物の野外調査を含む分子及び血清疫学的研究、病態形成機序に関する研究、検査業務並びにレファレンス業務、等を実施している。

上記のウイルス第一部及び各室所掌に関わる研究活動に対して、厚生労働省、日本医療研究開発機構（AMED）、文部科学省、等から研究費の助成を受けた。

COVID-19 への対応として各研究部、センターと協力して SARS-CoV-2 ウイルス分離、ウイルスストックの作製と国内外への分与を担当した。さらに、血清疫学調査、抗ウイルス薬による治療効果、ワクチン開発研究等、日本の新型コロナウイルス対策に資する研究も実施された。

2021 年度には痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチン、帯状疱疹ワクチンおよび水痘抗原の国家検定と黄熱ワクチンの行政検査を担当した。ウイルス第一部が担当するウイルスやリケッチア等による感染症および患者検体に関する行政検査、依頼検査を担当した。各病原体に関するレファレンス活動、各種国際協力活動を行った。また、協力研究員と大学や研究機関等から研究生、実

習生を受け入れた。

業 績

調査・研究

I. ウイルス性出血熱および新興・再興感染症に関する研究

1. 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）に関する研究

1) SFTSV の治療用抗体に関する研究

SFTS は症状が重篤で致命率も 20%前後と高い。効果が認められ承認された治療法は存在しない。しかしカニクイザルで作製した抗 SFTS ウイルス抗血清（精製抗体）の投与が SFTS の霊長類モデルおよびマウスモデルにおいて治療として有効であることを示す結果が得られていることから、大量調製を考慮し単クローン抗体での治療が可能か研究を行なった。ヒトやマウスの単クローン抗体（抗 Gn 抗体 16 種、抗 Gc 抗体 16 種の計 32 種）を収集し比較した結果、抗 Gn 抗体で中和活性が高いものにマウスモデルで治療効果が見られることが判明した。今後より活性の高い抗体を得る際の指標になると考えられた。[下島昌幸、杉元聡子、髙松由基、黒須剛、吉河智城、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜]

2) SFTS ウイルスの病原性解析

SFTS ウイルスの基本性状や病原性発現機序を理解し SFTS の予防や治療に役立てるため、SFTS ウイルスを培養細胞で継代しマウスモデルで低病原性株を得て、遺伝子操作系で責任変異を絞り込んだところ、ウイルス GP 遺伝子への変異で病原性低下が起こることが判明していた。更に解析を進め、C 型レクチンによる感染増強と関連する部位への変異であることを明らかにした。[下島昌幸、杉元聡子、髙松由基、黒須剛、吉河智城、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜]

3) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）に対し抗ウイルス効果を示す化合物の探索 その1

In vitro における先行研究により、抗 SFTSV 活性に重要な基本構造が o-dihydroxybenzene であることを明らかにした。本研究では、o-dihydroxybenzene 構造をもつパーキンソン病の治療薬である 3-hydroxy-L-tyrosine（L-DOPA）およびその光学異性体である 3-hydroxy-D-tyrosine（D-DOPA）の抗 SFTSV 効果を評価した。L-および D-DOPA 共に顕著な抗 SFTSV 活性を示すことが示された。今後、ドラッグリポジショニングにより SFTS 治療への応用の可能性を検討する。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、西條政幸（札幌市保健所）; 白砂圭崇、深澤征義（細胞化学部）]

4) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）に対し抗ウイルス効果を示す化合物の探索 その2

パーキンソン病治療薬の L-DOPA は、体内で代謝を受けたことによる効果の低下を防ぐ目的で、代謝阻害剤の脱炭素酵素阻害剤（DCI）やカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)阻害剤などとともに処方される。主要な DCI および COMT 阻害剤は、抗 SFTSV 活性に重要な基本構造が o-dihydroxybenzene をもつことから、抗 SFTSV 活性を評価した。結果、DCI の一つが顕著に抗 SFTSV 活性を示した。引き続き、L-DOPA と併用した場合のシナジー効果について検討する。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、西條政幸（札幌市保健所）; 白砂圭崇、深澤征義（細胞化学部）]

5) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの迅速検査系の構築

これまでの研究で、病院の検査室等でも SFTS ウイルスの検査実施可能とすることを目的とし、血清検体の簡易前処理法を開発し、これを応用した Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法による SFTS ウイルス検出系を構築した。 簡易前処理法による RT-LAMP は、103.5copies/mL のウイルス RNA を含む臨床検体から検出可能であり、現行 PCR と比較し感度 84.9%であった。さらに、乾燥試薬を用いて簡便化した系を確立し、迅速検出法として検討中である。また、イムノクロマトによる SFTSV 抗原検出系の改良も行った。これらの検出系は、迅速で簡便な SFTS ウイルス検査を可能とするものであり、実用化に向けた検討を進める予定である。 [福士秀悦、木下一美、原田志津子、山田壮一、 黒須剛、 吉河智城、 下島昌幸、西條政幸（札幌市保健所）]

6) ヒト化マウスにおける重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルスの病原性解析

SFTS ウイルスは感染したヒト体内では血球細胞に感染し、重症例では形質芽細胞への感染が特異的に認められる。ヒト造血幹細胞を移植することで血球細胞を

ヒト化したマウスを用いて、SFTS ウイルスの生体内における感染病態の評価を行った。SFTS ウイルス感染後、ヒト化していないマウスは顕著な症状を示さなかったのに対し、20%のヒト化マウスで体重減少を認めた。また、ヒト化マウスの脾臓、肝臓、腎臓、肺組織では、ヒト化していないマウスと比較してウイルス遺伝子量が多く、ヒト化マウスの脾臓、骨髄、肺、肝臓、膵臓、副腎等の組織でウイルス抗原陽性細胞を認めた。また、重症患者で認められる形質芽細胞への感染がヒト化マウスでも認められたことから、本ヒト化マウスモデルは患者病態を一部模倣していることが明らかとなった。 [中山絵里、下島昌幸、林昌宏、海老原秀喜; 手塚健太（血液・安全性研究部）、濱口功（血液・安全性研究部）; 逸見拓矢（感染病理部）、飯田俊（感染病理部）、佐藤由子（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）]

2. 出血熱ウイルス感染モデルを用いた病原機序の解析

1) 出血熱ウイルス感染モデルを用いた病原機序の解析

ウイルス性出血熱は重篤な疾患を起こす。重症ウイルス性出血熱の病態機序の解明、効果的な治療法の開発、治療法検定系の開発を目指し、感染動物モデル系を用いた解析を行った。樹立した3型デングウイルス DV3P12/08 株とインターフェロン系ノックアウトマウスを用いた解析により、血漿漏出を伴う重症化には特殊な T 細胞集団が関与し、過剰なサイトカイン産生、血漿漏出へと誘導していることを明らかにしていた。血漿漏出が激しい臓器は肝臓と腸管であるが、さらなる解析により網羅的な解析と詳細な実験から腸管の傷害が重要であると明らかにした。このモデル系では TNF 阻害によりマウスが生存することから、サイトカイン産生異常亢進が重症化に重要であるが、TNF 阻害は腸管を防御することが判明した。感染により腸管には免疫細胞が浸潤するが、TNF 阻害は浸潤に対してよりも NF-κB を介した転写レベルでの IL-6 阻害効果が強いことが明らかになった。また IL-17A 阻害でも同様な効果が認められ、IL-17A が TNF と協調して IL-6 産生を増強し、その結果 STAT-3 などを介してエフェクター細胞が活性されていることが重症化のサイトカインレベルでの原因であることを明らかにした。[黒須剛、下島昌幸、吉河智城、奥崎大介（大阪大学微生物病研究所）]

3. ウイルスの配列決定法に関する研究

1) 次世代シークエンシングを用いた RNA ウイルスの両末端配列を含めた全ゲノム配列迅速決定法の開発

RNA ウイルスの全ゲノム配列決定は感染症の診断や研究に必要かつ重要である一方で一定の労力と時間を要する。今年度は去年度に引き続き、分離された RNA ウイルスであれば如何なるゲノム構造でも両末端配列を含めた全ゲノム配列を迅速に決定できる方法の確立を行った。サンプルは全ての RNA ウイルスゲノム構造を網羅するために、マイナス鎖分節 RNA ゲノムを保持する、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV、2 分節ゲノム）と重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV、 3 分節ゲノム）、A 型インフルエンザウイルス（IFV、 8 分節ゲノム）、非分節マイナス鎖 RNA ゲノムを保持するイヌジステンパーウイルス（CDV）、プラス鎖 RNA ゲノムを保持する SARS-CoV-2、そして分節二本鎖 RNA ゲノムを保持するプテロパインオルソレオウイルス（PRV、10 分節）を感染させた細胞の培養上清を用いた。次世代シークエンシング用のライブラリー調製の最適化により、今回検討した全てのウイルスについて全ゲノム配列決定に成功した。シークエンスの正確性についても検討したところ、これらの全てのウイルスについてサンガー法により決定したゲノム配列、または GenBank に登録されているリファレンス配列と100%一致する事が確認できた。[三須政康、吉河智城、黒須剛、杉元聡子、高松由基、下島昌幸、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜]

4. 組換えワクシニアウイルスに関する研究

1) 組換えワクシニアウイルスに関する研究

現行の m8-BAC システムでは、既報の BAC 組換えで使用されるファージλ（Red）タンパク質と専用のプラスミドを用いた相同組換え法を用いている。この方法は非常に画期的である一方で、鋳型となるプラスミドがポジティブセレクションにしか使えないため、カウンターセレクションによって真の組換え体を選択できないという改善余地があった。そこで本研究では蛍光タンパク質遺伝子を利用してカウンターセレクションを可能とす

る、改良型 m8-BAC システムの確立を行った。この方法を用いて pLC16m8.8S-BAC にラッサウイルス遺伝子の導入を行ってみたところ、蛍光蛋白質遺伝子発現の有無よるシグナルと、抗生物質耐性遺伝子によりポジティブセレクションとカウンターセレクションの両方が効率よく行えることが確認された。今回新たに確立した改良型 m8-BAC システムに、より簡便に短時間で BAC プラスミドに遺伝子導入を行えることが明らかとなった。[吉河智城、三須政康、黒須剛、杉元聡子、高松由基、下島昌幸、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜]

5. エボラウイルス等の特定一種病原体に関する研究

1) ウイルス抗原検出法の検証

エボラウイルス病等に対し整備されていた抗原検出 ELISA はウイルスの組換え抗原を用いてのものであった。そこで、整備されていたエボラウイルス用抗原検出 ELISA により感染性エボラウイルスの抗原が検出可能か検証したところ、特にザイールエボラウイルスを感度良く検出でき、他のウイルス（マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス）への陽性反応は認められず高い特異性があることが確認できた。[下島昌幸、黒須剛、吉河智城、海老原秀喜]

2) フィロウイルスの複製機構に関する研究

フィロウイルスのウイルス転写因子であるウイルスタンパク質 VP30 は、可逆的リン酸化を介して転写・複製機構を制御することが知られている。しかし、VP30 のヌクレオカプシドにおける局在や、VP30 がどの様にヌクレオカプシドとアセンブルするのか不明であった。そこでリン酸化の状態が異なるエボラウイルス VP30 変異体を用いて生化学的解析と各種顕微鏡解析を行ったところ、VP30 はヌクレオカプシドの辺縁部にリン酸化を介して結合することがわかった。この VP30 の局在はポリメラーゼタンパク質の局在とは異なるものであり、転写と複製におけるウイルスタンパク質間相互作用の違いを反映していることが示唆された。[髙松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜]

3) ライブイメージング法を用いた高病原性ウイルスの細胞内動態に関する研究

エボラウイルスで構築した非感染性のライブセルイメージングシステムを他の高病原性ウイルスに応用した。具体的にはマールブルグ出血熱を起こすマールブルグウイルスについて、エボラウイルスと同様にタンパク質発現系を用いたライブセルイメージングシステムを構築し、ヌクレオカプシドの輸送に必須なウイルスタンパク質を同定した。またエボラウイルスとマールブルグウイルスを比較解析し、フィロウイルスで共通するヌクレオカプシド形成機構の一端を明らかにした。他に、国際公衆衛生上の最重要課題である新型コロナウイルス(SARS-CoV2)について、ウイルスタンパク質の輸送機構を欠損変異体を用いて解析した。最終的にウイルス粒子の形成を阻害する分子機構を解明することで、抗ウイルス薬の基盤を構築したい。[髙松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜]

II. フラビウイルスに関する研究

1. 日本脳炎ウイルスに関する研究

1) 日本脳炎ウイルス遺伝子型 V 型に対する組換え弱毒生ワクチンの作製

近年韓国で流行している遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルス（JEV）は、主要遺伝子型（I 型および III 型）とは遺伝学的に遠縁にあたり、血清学的にも異なる性状を示すことなどから、III 型株で製造されている現行の日本脳炎ワクチンは V 型に対して効果が低い可能性が指摘されている。本研究では、V 型株に対して効果的な日本脳炎ワクチン（組換え JEV）の開発を試み、その性能を評価した。V 型株の E 蛋白質をコードする I-V キメラ型組換え JEV の E 蛋白質に弱毒化アミノ酸置換を導入した I-V キメラ型変異導入組換え JEV を作製し、マウスを使用して中和抗体誘導能および病態発症抑制能を調べた。変異組換え JEV は V 型 JEV に対する中和抗体を誘導することが確認され、さらに強毒 V 型 JEV 感染による致死的病態発症を抑制できることも確認された。これより本変異組換え JEV を生ワクチンとして活用できる可能性が示された。[田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

2) 日本脳炎患者剖検組織から分離された日本脳炎ウイルスの性状解析

日本脳炎(JE)は、日本脳炎ウイルス(JEV)が原因で生じる蚊媒介性の中枢神経感染症である。JEV は豚

や水鳥などの増幅動物と、蚊（主にコガタアカイエカ）との間で生活環が形成されている。

JE 患者が意識障害などの中枢神経症状を呈し、臨床医によって脳炎を疑われた段階では、JEV は血液中から脳内に移行した後であるため、急性期に採取された血清や髄液中であっても JEV 遺伝子はほとんど検出されることはない。そのため、JE 患者検体から JEV が分離されるのは極めて稀である。

原因不明脳炎の診断で亡くなり、大学病院で病理解剖を行われた患者の脳組織検体がウイルス第一部と感染病理部に送付された。解析の結果、診断は JE であることが確定し、さらに、剖検脳組織から JEV の分離を試みたところ、JEV の分離に成功した。

今後は分離した JEV の塩基配列決定および性状解析を行う予定である。[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、西條政幸（札幌市保健所）、 海老原秀喜]

3) 日本脳炎ウイルス NS1 抗原検出による日本脳炎診断法の確立

日本脳炎(JE)は、日本脳炎ウイルス(JEV)が原因で生じる中枢神経感染症である。患者が脳炎を発症した場合、患者から採取された髄液あるいは血清から JEV 遺伝子が検出されることは極めて稀であるため、JE は、主に、抗 JEV 抗体を検出することによって診断される。JEV などのフラビウイルスに対する抗体は、他のフラビウイルスに交差反応を示すことが報告されているため、抗 JEV 抗体検出検査を用いて正確に JE を診断するためには、特異性の高い中和試験を実施する必要がある。しかし、中和試験は手技が煩雑であり、判定までに日数を要する。そこで、本研究では、迅速でより特異性の高い JE の診断法の開発を目的として、JEV の NS1 抗原検出系の構築を試みる。

JEV の NS1 抗原検出系を構築するにあたり、NS1 タンパク質に対するモノクローナル抗体を樹立する必要がある。昨年度までに、昆虫細胞と組換えバキュロウイルスとを用いて細胞内に NS1 タンパク質を発現させ、可溶化することに成功していた。今年度は、哺乳類細胞を用いて培養上清中に NS1 タンパク質を発現させる系を構築し、免疫するために必要な量の抗原を調製することに成功した。

今後、精製した NS1 タンパク質をマウスに免疫することでモノクローナル抗体の樹立を目指す予定である。[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、西條政幸（札幌市保健所）、 海老原秀喜]

2. ジカウイルスに関する研究

1) ジカウイルスを用いた神経膠腫に対するウイルス療法

神経膠細胞が腫瘍化することで起きる神経膠腫（グリオーマ）に対してジカウイルスを用いたがんのウイルス療法を試みた。まず、ジカウイルスがマウスグリオーマ（GL261）細胞で増殖するかどうか、感染後に腫瘍細胞を傷害するかどうかを評価するため、ジカウイルス MR766 株または PRVABC59 株を GL261 細胞に接種した後、経時的に培養上清中のウイルス力価および乳酸脱水素酵素活性を測定した。MR766 と PRVABC59 の GL261 細胞における増殖性に差は認められなかったが、MR766 感染細胞と比較して PRVABC59 感染細胞で高い細胞傷害性が認められた。次に、末梢投与したジカウイルスが脳血液関門を超えて腫瘍が形成される脳実質に到達するかどうかを評価するため、マウスにジカウイルスを末梢感染させた後、脳組織中のウイルス量を経時的に測定した。感染 2－4 日目からマウスの脳組織でウイルスが検出され、末梢から脳にウイルスが到達することが確認できた。[中山絵里、勝田奈穂子、林昌宏、海老原秀喜; 高橋健太（感染病理部）、佐藤由子（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）; 中村恭平（QIMR Berghofer Medical Research Institute）]

3. クンジンウイルスに関する研究

1) クンジンウイルス OR393 株の性状解析

クンジンウイルスはウエストナイルウイルスの 1 系統であり、オーストラリア特異的に蔓延している。北米やヨーロッパで検出されるウエストナイルウイルスと遺伝学的に近縁にもかかわらず、ヒトに対する病原性は低い。我々はクンジンウイルスを改変して組換え弱毒生ワクチンを開発することを最終目的とし、まずはそのバックボーンとなるクンジンウイルス OR393 株の性状解析を行った。本株は Vero 細胞において明らかに大き

さの異なる 2 種類のプラークを形成した。ウイルスクローニングにより、大型（LP）および小型（SP）プラーク型亜株を分離した。ゲノム配列を決定したところ、E 領域内に 2 か所のアミノ酸配列の差異が見つかった。両亜株のマウス病原性を調べたが、亜株間で顕著な差異は観察されず、またいずれも病原性が低かった。今後リバースジェネティクスを確立し、性状解析等を進めてゆく予定である。［田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

4. ダニ媒介脳炎ウイルスに関する研究

1) フラビウイルスに起因する脳炎の調査

原因不明急性脳炎、脳症症例の中に、日本脳炎およびダニ媒介脳炎の症例が含まれているか否かを解析することを目的としてその検討を行った。ダニ媒介脳炎はヒトがダニ媒介脳炎ウイルスに感染することにより発症する急性脳炎である。平成 31/令和元～令和 3 年までに 45 例の脳炎患者から得られた 117 検体について日本脳炎およびダニ媒介脳炎の実験室診断検査（IgM 捕捉 ELISA）を行ったところいずれの症例も日本脳炎およびダニ媒介脳炎に対しては否定的であった。したがって今回解析の対象とした、原因不明の急性脳炎・脳症と診断された患者には日本脳炎およびダニ媒介脳炎の患者は含まれていないと考えられた。今後も不明脳炎患者におけるフラビウイルスの調査は必要であると考えられた。［前木孝洋、林昌宏、田島茂、中山絵里、谷口怜、海老原秀喜；多屋馨子（感染症疫学センター）］

5. ヨコセウイルスに関する研究

1) ヨコセウイルスの性状解析

ヨコセウイルスは分子系統学的解析からは蚊媒介性フラビウイルスに属すると推測されるものの、他の蚊媒介性フラビウイルスと異なり、蚊由来細胞 C6/36 細胞での増殖能が著しく低い。この原因を探るため、ヨコセウイルスを C6/36 細胞と Vero 細胞で交互に繰り返し継代を繰り返すことにより、両方の細胞で効率的に増殖可能なウイルスの分離を試みた。ヨコセウイルス交互継代株は C6/36 細胞での増殖性が顕著に向上していた。交互継代株の全ゲノム配列を調べたところ、5’NCR に 1 か所、 C 領域に 1 か所、E 領域に 1 か所、3‘NCR 領域に 2 か所の計 5 か所に変異が認められた。今後これらの変異部位のなかから、蚊培養細胞での増殖性向上に関与する部位の同定を試みる。［田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

III. 神経系ウイルスに関する研究

1. 狂犬病ウイルスに関する研究

1) 狂犬病ワクチン力価試験法の代替法の検討

狂犬病ワクチンの有効性を確認する力価試験に関して、動物を使用しない代替法への変更を目的として、欧州医薬品品質理事会（EDQM）主催の抗原 ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）開発のための国際共同プロジェクトに参加している。国際標準品および試験品について抗原 ELISA 試験を行い、試薬や実施方法の調整後本試験を行った。結果について CombiStats を用いて解析し、EDQM に送付した。今後導入に向けて日本で使用されているワクチンについても同様の方法で試験を行う予定である。［伊藤（高山）睦代、河原円香、仲山紀子、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜］

2. JC ウイルスに関する研究

1) 脳脊髄液中 JC ウイルス検査による進行性多巣性白質脳症の診断支援および発生動向に関する臨床・疫学的解析

進行性多巣性白質脳症(PML)は免疫不全患者等において発生する予後不良の神経脱髄疾患であり、JC ウイルス(JCV)によって引き起こされる。その診断では、脳脊髄液中の JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。ウイルス第一部では、医療機関への診断支援および PML の実験室サーベイランスを目的として同検査を継続している。平成 19 年度から令和 3 年度までの 15 年間において合計 2770 件の PML 疑い患者の検査を実施し、371 名の患者の脳脊髄液検体から JCV ゲノム DNA を検出した。また、PML の専門家委員会と連携しながら症例の登録および情報の分析を進めた。本年度においては 35 名の患者が脳脊髄液 JCV 陽性を呈し、PML と診断された。検査時の臨床情報を集積したデータベースを解析したところ、陽性者の基礎疾患としてはびまん性大細胞型 B 細胞リ

ンパ腫や濾胞性リンパ腫等の血液疾患、もしくは全身性エリテマトーデスや多発性硬化症等の自己免疫疾患が高い割合を示した。近年では、基礎疾患に対して比較的新しい製剤による治療を受けた患者においてPML が散見されており、継続的なサーベイランスの重要性が示唆された。さらに、PML と診断された患者については長期間のフォローアップを継続し、主治医等との間で診断、治療、経過および予後に関する症例研究を実施した。[中道一生、海老原秀喜]

2) 非典型的な病態を呈した進行性多巣性白質脳症患者から検出された JC ウイルスの解析

JC ウイルス(JCV)は多くの健常人の末梢部位において非病原性のアーキタイプとして持続感染しており、ウイルスゲノムの配列は宿主の終生にわたって安定している。しかし、宿主の免疫能が低下した際には、ウイルスゲノムの一部に変異を有するプロトタイプ JCV が脳内で増殖することで進行性多巣性白質脳症(PML)を生じる。また、PML 患者は一般的に亜急性かつ進行性の神経学的症候を呈する。医療機関における PML の診断支援および実験室サーベイランスとして脳脊髄液中 JCV の PCR 検査を継続していたところ、同検査にて陽性反応が認められて PML と診断されたものの、PML としては非典型的な病態を示す症例が認められた。当該患者においては神経症状が穏やかであり、フォローアップ中に病態の進行が停止した。患者の脳脊髄液から検出された JCV のゲノム DNA の塩基配列を解析した結果、脳病変から脳脊髄液中に放出された JCV は PML に特徴的なプロトタイプではなく、アーキタイプに極めて近いことが分かった。これらの知見より、JCV の変異と病原性における関連性が示唆された。[中道一生]

3) データサイエンスおよび統計学的手法に基づく JC ウイルスゲノムの転写因子結合配列パターンの解析

JC ウイルス(JCV)のゲノムは環状二本鎖 DNA であり、前期遺伝子および後期遺伝子の間に転写調節領域が存在している。健常人の末梢部位に持続感染しているアーキタイプ JCV が宿主の免疫能の低下によって再活性化し、病原性のプロトタイプ JCV に変異する際には、調節領域の配列に欠失や重複といった変異が生じる。プロトタイプ JCV の転写調節領域における塩基配列は患者個人レベルで異なるほどに複雑かつ多様であり、変異機序の詳細は不明である。そこで、健常人および PML 患者から検出された多数の JCV を対象として転写調節領域の塩基配列のデータベースを構築した後、コンピューターシミュレーションによって同領域に存在する転写因子結合配列(TFBS)を網羅的に同定した。TFBS の種類や位置を付加したデータベースの情報を統計学的に解析したところ、JCV がアーキタイプからプロトタイプに変異する際には、一部の TFBS が共通して欠失もしくは重複することを見出した。加えて、それらの TFBS のカウンターパートの体内発現プロファイルを解析することで、JCV の末梢部位における持続・潜伏感染、あるいは脳での病態発現に関与しうる転写因子群を明らかにした。[中道一生]

3. 昆虫媒介性の脳炎ウイルスに関する研究

1) 国内野生動物におけるオルソブニヤウイルス・シンブ血清群の感染状況の調査

節足動物媒介性のオルソブニヤウイルスは、国内の家畜にアカバネウイルスやサシュペリウイルス等複数のシンブ血清群のウイルスが検出されている。一方この血清群のうち主に南米に分布するオロプーシュウイルス（OROV）はヒトに急性熱性疾患や髄膜炎、脳炎を引き起こすことが知られているが、現在国内で検出の報告はない。日本における OROV を含むシンブ血清群について、様々な動物種に利用可能な競合 ELISA 系を構築した。競合 ELISA において陽性となった検体の中和アッセイの結果、国内の野生動物に OROV または OROV に近縁なウイルスを含む複数のシンブ血清群ウイルス感染の可能性が示された。[河原円香、伊藤（高山）睦代、加藤博史、吉河智城、北浦慧、佐藤正明、海老原秀喜]

2) オロプーシュウイルス核蛋白質における新核局在機構の解析

オルソブニヤウイルスは細胞質内で RNP 複合体を形成することが既に知られているが、各蛋白質の細胞内での詳細な挙動については、よく分かっていない。我々は OROV の核蛋白質(N)に対するモノクローナ

ル抗体を用いた観察によって、N 蛋白質が OROV 感染の初期および後期に感染細胞の核に局在することを確認した。今後 N 蛋白質の核局在と OROV 感染サイクルの詳細な解析を行う予定である。［河原円香、伊藤（高山）睦代、吉河智城、佐藤正明、北浦 慧、海老原秀喜］

3) チャンディプラウイルスの薬剤評価マウスモデルの探索

チャンディプラウイルス（Chamdipura Virus、CHPV）はラブドウイルス科に属するウイルスであり、ヒトはサシチョウバエを媒介して感染する。インドでは小児における致死的脳炎の原因の一つとして知られている。現時点で有効な治療法はなく、in vivo 薬剤評価系は確立されていない。本研究では免疫不全マウスで致死モデルの探索を行い、C.B-17 SCID マウスの CHPV 静脈内投与感染が致死モデルになることを明らかにした。感染時の生存曲線、臨床スコア、体重変動、腫瘍臓器のウイルス量変動・病理学的評価を行い、神経指向性も観測された。同モデルを利用してファビピラビルが in vivo で抗 CHPV 作用を示すか検証した。発症前・発症後投与の両群でコントロール群と比較して有意な生存曲線の改善を認めた。また、血液、腎・副腎、脳においてもウイルス抑制効果が推察された。本研究では、ファビピラビルが CHPV に対して有効な薬剤候補であることが示唆された。［伊藤（高山）睦代、北浦慧、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜］

4) 薬剤ライブラリスクリーニングによるチャンディプラウイルスに対する抗ウイルス薬の探索

FDA 承認を受けている薬剤ライブラリーを用いて薬剤スクリーニングを行い、候補薬剤を抽出した。1次スクリーニングでは細胞の生存率、2 次スクリーニングではウイルス増殖抑制効果でスクリーニングした。結果的に 4 つの候補薬が検出された。いずれも用量依存的なウイルス抑制効果を示し、Time of addition assay で post-entry step に作用していることが判明した。また、IC90 が報告されている最大血中濃度（Cmax）の範囲内に収まっている 2 つの候補薬を選定した。これらの薬剤相互作用について解析したところ、シナジー効果があることが判明し、今回のスクリーニングで指摘された薬剤の組み合わせは有望な候補であることが示唆された。今後は同薬剤を in vivo で検証する必要があると考えられる。［伊藤（高山）睦代、北浦慧、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、西條政幸（札幌市保健所）、海老原秀喜］

5) カリフォルニア脳炎ブニヤウイルス感染症に対する血清診断法の確立

カリフォルニア脳炎ブニヤウイルス感染症はカリフォルニア脳炎オルソブニヤウイルスによって引き起こされる感染症である。この疾病は蚊によって感染が伝播する。日本においては未だこの疾病の報告はないが、これらのウイルスを媒介する蚊が日本にも生息しており、将来的に国内での感染拡大の可能性が否定できないことや輸入感染症対策の一環として、ウイルス感染細胞を用いた血清診断用のスライドプレートの作製を行った。代表的なカリフォルニア脳炎ブニヤウイルスであるラクロスウイルス（LACV）、ジェームスタウンキャニオンウイルス（JCV）を Multiplicity of Infection (MOI)=0.01~0.0001 になるよう浮遊させた Vero 細胞と混合し、12 ウェルマルチスライドグラスに滴下した。24 時間後、細胞を固定し抗 LACV モノクローナル抗体、抗 JCV ポリクローナル血清を用いて蛍光免疫染色を行った。MOI=0.001 で感染細胞／非感染細胞を明確に区別でき、その結果以後の血清診断プレート作成における MOI は 0.001 で行うこととした。その他、ウイルス第一部第 3 室で保有しているブニヤムウェラウイルス、オロプーシュウイルス、キャッシュバレーウイルスについても同様の方法で血清診断用のスライドプレートを作成した。［佐藤正明、河原円香、伊藤（高山）睦代、海老原秀喜］

IV. ヘルペスウイルスに関する研究

1. 単純ヘルペスウイルスに関する研究

1) 臨床検体より分離された単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）株の薬剤感受性能解析

HSV-1 の ACV 耐性は、Thymidine kinase（TK）または DNA polymerase（DNApol）遺伝子に変異が導入される事により獲得される。我々は、レファレンス業務の一環としてヘルペスウイルスの薬剤耐性検査を引き受けている。その中で、鼻腔、口腔及び頬病変のぬぐい

液からそれぞれHSV-1が分離された症例があり、口腔及び頬病変由来分離株は、遺伝子解析により TK 遺伝子に既報に無い変異を持っていた。一方、鼻腔病変由来分離株は、既報の ACV 耐性変異を持つ ACV 耐性株であった。そこで、既報にない変異を持った口腔及び頬分離株に対しても、その薬剤感受性能の解析を試みた。鼻腔分離株(ACV 耐性株)、ACV 感受性株及び口腔及び頬分離株を用い、Vero 細胞におけるプラークリダクションアッセイによる薬剤感受性試験を行った。その結果、IC50 は、鼻腔分離株(ACV 耐性株):7.49、ACV 感受性株:0.3、口腔分離株:7.7 及び頬分離株:6.5 であった。鼻腔分離株は、遺伝子解析結果が示すように、確かに ACV 耐性を示した。更に、口腔及び頬分離株で認められた変異は、新規 ACV 耐性変異であることが分かった。［山田壮一、 福井良子、福士秀悦、 海老原秀喜］

2) 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(TK)遺伝子終止コドン変異による TK 発現およびウイルス増殖性、病原性に及ぼす影響

HSV-1 はアシクロビル(ACV)存在下で増殖する過程で、ウイルスチミジンキナーゼ(TK)遺伝子または DNA ポリメラーゼ(DNApol)遺伝子に変異が入ることにより、ACV に耐性となる。 TK 遺伝子の最初の開始コドン(1st position)と二つ目の開始コドン(46th position)間の 8th position にアンバー終始コドンが存在する HSV-1 I4-2 株(N 末端の 45 アミノ酸が欠損する TK が発現)が ACV に対して感受性を示すことが報告された（Saijo ら J. Med.Virol. 1999）。一方、44th position にアンバー終始コドンが挿入された HSV-1 KG111 株は 39℃で ACV 耐性を示す(Irmiere ら Virology 1989)。これまで、 我々は TK 遺伝子の 8 番目と 44 番目のそれぞれの位置に終止コドンを挿入させた組換え HSV-1[HSV-1-TK(8AUG)および HSV-1-TK(44AUG)を用いて、ACV と BVdU に対する感受性を解析し、HSV-1-TK(8AUG)は感受性を示すが、HSV-1-TK(44AUG)は耐性であることを見出してきた(Phu Hoang Anh ら 2020)。さらに、これらの組換えウイルスを用いてマウスにおける増殖性、病原性を解析した。HSV-1-TK(8AUG)は wild type の HSV-1 と同等に高い病原性を示し、HSV-1-TK(44AUG)はこれらよりも病原性が低かった。一方、マウス脳内接種後の増殖性は HSV-1-TK(8AUG)、HSV-1-TK(44AUG)および wild type HSV-1 で同等であり、脳内 TK mRNA の発現も同様であった。これらの結果から、 TK 遺伝子の最初の開始コドンと二つ目の開始コドンの間の終止コドン挿入によりウイルスの増殖性、TK の mRNA 量には影響しないが、 in vivo における病原性に影響を及ぼすことが明らかになり、その違いは終止コドンの位置に依存すると考えられた。［Phu Hoang Anh Nguyen(東京大学)、 西條政幸(札幌市保健所)、山田壮一、 原田志津子、 木下一美、 福士秀悦、 海老原秀喜］

3) 感覚神経オルガノイドを用いたヘルペスウイルス感染性の解析

生体内の運動神経組織を形成するために、運動神経細胞の培養系として微小流路を用いる手法が提案された(Kawada et al., Stem Cell Rep 2017)。この手法では、微小流路が軸索の伸長方向を一方向に制御するガイドとして機能することで、生体内の運動神経組織と似た束状の形態を持つ運動神経オルガノイドの形成が可能となる。運動神経オルガノイドは、 束状組織内に細胞体が含まれておらず、軸索と細胞体を個別に RNA-seq 解析をすることができる(T. Akiyama et al., EBioMedicine 2019)。本研究は、運動神経と同じ末梢神経系の感覚神経オルガノイドの形成を目的とし、形成したオルガノイドをヘルペスウイルス感染性の解析に応用する。R3 年度は分化誘導培養条件と微小流路形状の検討を中心に行なった結果、細胞非接着表面を持つ V 底ウェル内で iPS 細胞凝集体の分化誘導培養を行い、I 字型の微小流路(幅・高さは 150 μm)を用いて軸索伸長培養を 30 日間程度行うことで、長さが 6 mm を超える感覚神経束状組織を得ることができた。今年度はその再現性を確認後、論文化に取り組む。［今井勇也(工学院大)、 西條政幸(札幌市保健所)、山田壮一、原田志津子、福士秀悦、海老原秀喜］

2. ヘルペス B ウイルスに関する研究

1) ヘルペス B ウイルス膜糖タンパク質を保持した組換え HSV-1 の構築

ヘルペス B ウイルス（Macacine alphaherpsvirus 1, B ウイルス）は、主に東南アジアに生息するマカクザル

（rhesus monkey、cynomolgus monkey、Japanese macaque など）が保有するヘルペスウイルスである。宿主であるアジア産マカクザルにおいては、基本的に不顕性感染であるが、ヒトに感染すると致死的な神経症状を引き起こし、回復しても神経学的後遺症が残る。B ウイルス感染は、主にサルを用いた研究の従事者に起こり、咬傷や針刺し事故等により感染する。世界的に、これまで約 50 例近くが確認されている。2019 年には、日本において、また 2021 年には中国において初めて B ウイルス病患者が報告された。このように、その潜在的脅威は続いており、病原性解析や検査体制の構築は重要である。しかしながらBウイルスに関する研究は、BSL4 施設での取り扱いが必要であるため進展していない。我々は、B ウイルスの膜糖タンパク質や他遺伝子をHSV-1ゲノム上のホモログ遺伝子と置き換え、HSV-1 に保持させることにより、BSL2 でワクチンのチャレンジ試験や病原性を解析する系の構築を試みた。マウスに B ウイルスの膜糖タンパク質を発現する LC16m8 を接種し、チャレンジウイルスとして HSV-1 に B ウイルスの膜糖タンパク質を搭載させた組換え体を用いる B ウイルスに対するワクチンの効果を判定する系の構築を試みた。HSV-1BAC を用いた Red/ET 組換えにより、BVgH 遺伝子を保持した HSV/BVgH ウイルスを構築した。また、B ウイルスの、gB,gL,gD,gI を発現するLC16m8を構築した。今後更に他の膜糖タンパク質を搭載した組換え HSV を作製し、系の構築を行う。［山田壮一、 福士秀悦、 木下一美、 海老原秀喜］

2) ヘルペス B ウイルスのチミジンキナーゼに関する研究

ヘルペス B ウイルス（Macacine alphaherpsvirus 1, B ウイルス）は、主に東南アジアに生息するマカクザル（rhesus monkey、 cynomolgus monkey、 Japanese macaque など）が保有するヘルペスウイルスである。 B ウイルスはヒトに感染すると重篤な神経症状を引き起こすことが知られている。ヒトの B ウイルス感染に対する措置として、早期のアシクロビル、ガンシクロビル等の抗ヘルペス薬剤の投与が推奨されているが、発症予防効果は明らかでない。培養細胞およびウサギを用いた感染実験では、アシクロビル、ガンシクロビルの抗ウイルス効果が示されているが、ウイルス株による感受性の違いも指摘されている。一方、 B ウイルスの組換え蛋白質として発現・精製したチミジンキナーゼ(TK)の生化学的な解析では、アシクロビル、ガンシクロビルに対する感受性は HSV-1 の TK に比べて低く、さらに抗ヘルペスウイルス効果を示す他の薬剤（5-Ethyl-2-deoxyuridone(Et-dU)）に対する感受性が高いことが報告されている。本研究では、B ウイルスの TK に着目し抗ヘルペス剤の効果を培養細胞で解析するため、HSV-1 の TK 遺伝子を欠損させ、代わりに B ウイルスの TK を挿入した組換え HSV-1 の作製に着手した。B ウイルスの株による違いも同時に解析するため、アカゲザル由来 B ウイルスの TK 遺伝子および、ヒト感染事例から検出された B ウイルスの TK 遺伝子を挿入した組換えウイルスを作製することができた。今後、これらを用いて各ヘルペスウイルス薬剤による阻害効果を解析予定である。［Phu Hoang Anh Nguyen(東京大学)、山田壮一、 原田志津子、 木下一美、 福士秀悦、 海老原秀喜］

3) ヘルペス B ウイルス感染症の新規診断法に関する研究

マカク属サルの咬傷などによりヘルペスBウイルス(B ウイルス)がヒトに感染すると致死的な疾患(B ウイルス感染症)となる場合がる。日本における症例では、発症から 1 年以上経って、B ウイルス病との診断に至った経緯から考えると、B ウイルス病に罹患していながら正確に診断されていない患者がいる可能性が高い。

サル取扱い従事者の B ウイルス感染リスクを評価するためには、血清中抗体検出法が必須であるが、B ウイルスは HSV と近縁なため、特異的抗体検出法が未整備である。本研究では B ウイルス特異的抗体検出法の開発を目的として①B ウイルスの各種糖タンパク質のモノクローナル抗体の作製に着手した。また、②B ウイルスの糖タンパク質による細胞融合活性測定系を開発するため、細胞融合に関わる糖タンパク質遺伝子のクローニングと発現を行った。［木下一美、山田壮一、福士秀悦］

3. Epstein-Barr ウイルスに関する研究

1) Epstein-Barr ウイルス核タンパク質 EBNALP が相互作用因子に及ぼす影響に関する研究

Epstein-Barr ウイルス（EBV）はヒトに広く蔓延してい

るヘルペスウイルスであり、バーキットリンパ腫や上咽頭癌などの発がんに関与する。EBV の核タンパク質 EBNALP は感染最初期に EBBNA2 と共に発現し、EBV の造腫瘍性機能に不可欠である。我々はこれまでに、EBNALP が EBNA2 の転写活性化能に対して補因子機能を持つこと、C 末端 10 アミノ酸欠損変異体 EBNALPd10 は補因子機能を欠きドミナントネガティブ活性を持つことを報告した。さらにドミナントネガティブ変異体の発現制御を施した実験系で EBNALP が LCL など EBV 感染細胞の増殖に重要かつ必須の役割を持っている事を明らかにした。我々は EBNALP と相互作用する細胞性因子の探索を行い、HAX-1 (hematopoietic-substrate-1 associated protein X-1)を同定した。我々はこの相互作用因子が EBNALP との共発現で修飾を受けること、ドミナントネガティブ変異体との共発現ではその修飾が見られないことを発見した。EBNALP の蛋白修飾機能と細胞増殖との関連をさらに追及している。[原田志津子]

V. リケッチアに関する研究

1. リケッチア症対策の総合的研究

1) リケッチア・レファレンスセンター活動に関する研究（令和 3 年（2021 年）度）

COVID-19 パンデミック下、多くの感染症の患者が減少傾向を示したのと対極に、国内の代表的なリケッチア症、日本紅斑熱とつつが虫病は 2020 年に続き増加した。日本紅斑熱は過去最高の届出数（暫定 486 例）、つつが虫病の発生状況は 2020 年に続き 500 例を超えた（暫定 534 例）。検査を実施している地方衛生研究所への聞き取りから、2019 年に更新した診断マニュアルの導入を始める施設が増えているものの、いまだ十分な体制が整っていない地域もあり、COVID-19 パンデミックなどの状況では、希少感染症とも言われるリケッチア症の十分な対応体制を全国的にそろえることは難しい。近年、国内のダニ媒介感染症は多様化している。また、日本紅斑熱を含む多様な紅斑熱群リケッチアが国内に分布していることも明らかになってきていることからも、医療関係者、公衆衛生関係者、一般住民に、それぞれ必要な情報とその適切な提供方法、情報の有機的な連続性を検討していく必要がある。[安藤秀二；鈴木理恵(福島県衛生研究所)；菩提寺誉子(青森県環境保健センター)；平良雅克、太田茉里(千葉県衛生研究所)；新開敬行(東京都健康安全研究センター)；楠原一、小林章人(三重県保健環境研究所)；佐賀由美子、嶌田嵩久 (富山県衛生研究所)；寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター)；押部智宏(兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター)；木田浩司(岡山県環境保健センター)；島津幸枝(広島県立総合技術研究所保健環境センター)；戸梶彰彦(高知県衛生研究所)；成田翼（宮崎県衛生環境研究所）；眞鍋佳月、山本真実(鹿児島県環境保健センター)]

2) ダニ媒介性細菌感染症の総合的な対策に向けた研究

マダニ媒介感染症の総合的な対策の構築を目的に、国内の研究者と共同し、令和 3 年度からウイルス性疾患も含めリケッチアをはじめ、ボレリア、アナプラズマ等の各種病原体と疾患について、①診断法・治療法の開発に資する疾患サーベイランス、情報共有プラットフォームの構築、②早期治療を可能とする検査・診断・鑑別法の確立、③病原体ゲノム情報の収集、病原体バンクの基盤構築、④病原体の性状および病態形成機序等の解明を行った。[安藤秀二；川端寛樹（細菌第一部）；今内覚（北海道大学）；山藤栄一郎（福井県立医科大学、北福島医療センター）；高野愛（山口大学）；林哲也（九州大学）；有吉紅也、好井健太朗（長崎大学）]

2. リケッチア症の基礎的研究

1) ツツガムシ病リケッチアの病原性に関する研究

つつが虫病の病態発現機序を解明するため、マウスに対する病原性の異なるつつが虫病リケッチア強毒株および弱毒株の培養細胞における増殖を比較した。強毒株および弱毒株は病原性に関わらず、用いた培養細胞における増殖がほとんど変わらないことが示された。引き続き、病原性発現機序に関する解析を続けている。[小川基彦、安藤秀二、海老原秀喜]

2) つつが虫病の媒介ダニ・ツツガムシの共生細菌に関する研究

宿主のダニや昆虫に影響を与えることが知られてい

る Wolbachia 属の菌が、日本国内の複数の地域のツツガムシに共生していることを発見した。他の節足動物では、共生細菌の種類と宿主となる節足動物の遺伝子型が密接に関連することが報告されている。我々は、ツツガムシの DNA 型別法を確立した。形態学的に同種と分類されたものの中に、遺伝学的には異なる亜種が存在することが示された。つつが虫病リケッチア、Wolbachia 属の菌とツツガムシとの関連について、さらに詳細に解析を進める。[小川基彦; 高橋守(埼玉医大); 松谷峰之介(東京農大); 高田伸弘(福井大); 野田伸司(鹿児島大)]

VI. 新型コロナウイルスに関する研究

1) 痘そうワクチン LC16m8 株を土台とした新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発

我々は m8 の全ゲノムを組込んだ人工細菌染色体(bacterial artificial chromosome; BAC)、pLC16m8.8S-BAC を用いて、任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入し、ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム(m8-BAC システム)を確立している。本年度は去年度に引き続きこの m8-BAC システムを用いて、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質(S)内にある特定の領域 2 カ所または 6 カ所をプロリンに置換して免疫原性を高めたもの(S-S2P または S-HexaPro)を保持する組換え m8 を作製し、それらのワクチン効果を SARS-CoV-2 に高感受性であるハムスターを用いて検討した。ハムスターに m8-S、m8-S-2P、または m8-S-HexaPro を免疫した後に SARS-CoV-2 を経鼻接種し、その 4 日後に肺を回収してウイルス量を測定した。対照である野生型 m8 免疫群と比較して、m8-S、m8-S-2P、m8-S-HexaPro 免疫群は有意かつ大幅なウイルス量の減少が確認された。特に m8-S 免疫ハムスター群と比較して m8-S-2P や m8-S-HexaPro 免疫群は群内の肺中ウイルス量のばらつきが少ない傾向が見られたことから、S タンパク質内特定領域のプロリン置換には免疫原性の増強効果がある事が示唆された。[吉河智城、三須政康、黒須剛、杉元聡子、高松由基、下島昌幸、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

2) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対するカテキン類の抗ウイルス効果

SARS-CoV-2 に対するカテキン類の抗ウイルス効果を評価した。緑茶由来および紅茶由来のカテキンに抗ウイルス作用があることが示された。今後、処理方法や時間についてさらに検討を進める。[小川基彦、海老原秀喜; 深澤征義(細胞化学部)]

3) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染とカルパインに関する研究

細胞内プロテアーゼであるカルパインは、基質タンパク質を限定切断しその機能や構造を調節・変換させることを介して、さまざまな生命現象に関与する。広範な病態に細胞内カルパインの機能調節不全が関連することが報告されている。SARS-CoV-2 感染とカルパインに注目した解析を行ったところ、カルパイン阻害剤が SARS-CoV-2 増殖を抑制することが明らかとなった。さらに、詳細な解析を続けている。[小川基彦; 深澤征義(細胞化学部); 大内史子、小野弥子(東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野・カルパインプロジェクト)]

4) SARS-CoV-2 の変異株分離に関する研究

これまでの研究で VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いた効率の良い SARS-CoV-2 ウイルス分離手法を確立した。この手法を応用することにより日本国内 COVID-19 流行の第 1～第 4 波の流行主流株(武漢株、欧州株、歌舞伎町流行株、西日本株等)や種々の variant of concern (VOC)株(アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン等)のウイルス分離を行った。R3 年度は 2024 検体分離を試み、483 株の分離に成功した。これらのゲノム配列を解析し、分離株ウイルスデータベースを作成した。これらのウイルス株リソースは国内外の研究開発に有効利用されている。また、デルタ株は検体を細胞に接種後 1–2 日で分離可能であるのに対し、オミクロン株は分離まで 3–4 日を要することが明らかになった。VeroE6/TMPRSS2 細胞におけるオミクロン株の増殖は他の変異株に比べて遅い傾向があり、分離およびワーキングウイルス液調製に注意を要する。[福士秀悦、木下一美、 山田壮一、 原田志津子、 福井良子、海老原秀喜](獣医科学部、 感染症危機管理センター、感染病理部と共同)

5) SARS-CoV-2 のシュードタイプ作製と血清診断法に関する研究

SARS-CoV-2 の抗体測定には SARS-CoV-2 そのものを使った中和試験がゴールドスタンダードであるが、ウイルスそのものを入手できない、または、検体から分離できない場合は SARS-CoV-2 のスパイク(S)遺伝子をクローニングし、これをもとに作製した VSV シュードタイプを用いた擬似感染系を応用することにより中和抗体測定が可能となる。本研究では唾液、鼻咽頭拭い液等から直接 S 遺伝子をクローニングし、迅速に VSV シュードタイプを作製する系を確立した。本方法を用いてワクチン接種者、ブレークスルー感染者の中和抗体測定を行った。さらに、本方法はウイルス感染を阻止する抗ウイルス剤のスクリーニング法としての活用が期待される。[木下一美、 山田壮一、 福士秀悦、 原田志津子、 海老原秀喜](獣医科学部、 感染症危機管理センター、治療薬・ワクチン開発センター、 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、 感染病理部と共同)

レファレンス業務

1. 行政検査

1) 黄熱ワクチンに対する行政検査

2021年度は2ロットの黄熱ワクチンの行政検定を実施し、合格と判定した。[前木孝洋、中山絵里、谷口怜、田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

2) 日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ジカウイルスおよびチクングニアウイルスに対する行政検査

日本脳炎ウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルス、デングウイルスおよびチクングニアウイルスに対する行政検査を実施した。[田島茂、前木孝洋、谷口怜、中山絵里、勝田奈穂子、柴崎謙一、林昌宏、海老原秀喜]

3) SARS-CoV-2に対する行政検査

検疫所から送られてきたCOVID-19の患者から採取された臨床検体に対する行政検査を実施した。[林昌宏、田島茂、前木孝洋、谷口怜、中山絵里、勝田奈穂子、柴崎謙一、海老原秀喜;藤本嗣人(感染症疫学センター)、加藤孝宣(ウイルス第二部)、草川茂(エイズセンター)、大西真(副所長)]

4) SFTSに対する行政検査

3件のSFTSに関する行政検査を実施した。[下島昌幸、髙松由基、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

5) リケッチア感染症の行政検査

37症例のリケッチア症に関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

6) クラミジア感染症の行政検査

5症例のオウム病疑いと1件の鳥材料に関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

7) Q熱の行政検査

7症例のQ熱疑いに関する行政検査を実施した。[安藤秀二]

2. 一類感染症の実験室診断法の整備

1) ウイルス性出血熱のウイルス抗原検出法の検証

エボラウイルス病等に対し整備されていた抗原検出ELISAはウイルスの組換え抗原を用いてのものであった。そこで、整備されていたエボラウイルス用抗原検出ELISAにより感染性エボラウイルスの抗原が検出可能か検証したところ、特にザイールエボラウイルスを感度良く検出でき、他のウイルス(マールブルグウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス)への陽性反応は認められず高い特異性があることが確認できた。[吉河智城、黒須剛、高松由基、西條政幸(札幌市保健所)、下島昌幸]

3. 病原体および病原体由来RNAの配布

1) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の分与

国立感染症研究所において臨床検体より分離されたSARS-CoV-2およびその変異株に関して、安全実験管理部、獣医科学部および総務部と連携して国内外への分与を行った。本年度の実績は以下の通りである。国内研究機関等への分与:39件。ウイルスゲノムRNA:2件。国外研究機関等への分与:5件。[伊藤(高山)睦代、福士秀悦、佐藤正明、河原円香、海老原秀喜;河合康洋、伊木繁雄、村松美香、花木賢一(安全実験管理部)]

4. 品質管理に関する業務

1) 乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定

2021年度は1ロットの乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定を実施し合格と判定した。[下島昌幸、髙松由基、吉河智城、黒須剛、緒方もも子、海老原秀喜]

2) 乾燥細胞培養痘そうワクチンの参照品制定

次期参照品を制定するためKMバイオロジクスと協議し、候補品の力価等のデータ取得を行なった。[下島昌幸、吉河智城、黒須剛、緒方もも子、海老原秀喜]

3) 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

2021年度は27ロット(取り消し1ロットを除く)の日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、27ロットすべてを合格と判定した。[田島茂、前木孝洋、中山絵里、谷口怜、柴崎謙一、勝田奈穂子、伊藤睦代、中道一生、林昌宏、村松正道、海老原秀喜]

4) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

1件の国家検定を実施し、合格と判定した。[伊藤(高山)睦代、佐藤正明、河原円香、北浦慧、村松正道、海老原秀喜]

5) 水痘ワクチンの検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定14ロットを実施し、 全ロットとも合格と判定した。 [原田志津子、山田壮一、福士秀悦、福井良子、木下一美、 海老原秀喜]

6) 乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの検定

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン3ロットを検定し、合格と判定した。[原田志津子、山田壮一、福士秀悦、福井良子、木下一美、 海老原秀喜]

5. その他のレファレンス業務

1) アルボウイルス検査コントロールRNA配布

デングウイルス(1－4型)、ジカウイルス、日本脳炎ウイルス、チクングニアウイルスの検査に用いるコントロールRNAを要望のあった地方衛生研究所および保健所に配付した。[田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、林昌宏]

2) アルボウイルス遺伝子検査用新規陽性コントロールの作製

地方衛生研究所等におけるデングウイルス遺伝子検査(リアルタイムRT-PCR法)の改良型新規陽性コントロールを作製した。リアルタイムRT-PCR標的部位を含むデングウイルス1型～4型ゲノムcDNA(300ヌクレオチド)をクローニングプラスミドに挿入後、さらにそのcDNA中に陽性コントロール特異的配列(26ヌクレオチド)を組みこんだプラスミドクローンを作製した。得られたプラスミドを鋳型にしてウイルスゲノム－特異的配列領域RNAをin vitroで合成した。リアルタイムRT-PCR法により合成RNAが陽性コントロールとして使用可能であることを確認した。今後、チクングニアウイルスおよびジカウイルスについても同様のクローンを作製する予定である。[田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、柴崎謙一、勝田奈穂子、海老原秀喜、林昌宏]

3) 急性脳炎および出血熱に関する検査業務

日本脳炎、デング熱、ジカ熱、ダニ媒介脳炎およびチクングニア熱に関する行政検査以外の実験室診断を実施した。[田島茂、前木孝洋、中山絵里、谷口怜、勝田奈穂子、柴崎謙一、海老原秀喜、林昌宏]

4) 感染症流行予測調査事業(日本脳炎)に係る業務

感染症流行予測調査事業(日本脳炎)に用いる標準血清および一次抗体を要望のあった地方衛生研究所に配付した。[林昌宏、田島茂;新井智、森野紗衣子、多屋馨子(感染症疫学センター)]

5) HSV-1、HSV-2、VZV及びHCMVの薬剤耐性検査

薬剤耐性検査としてHSV-1 1検体、HSV-2 1検体、VZV 2検体及びHCMV 5検体の検査を行った。また、帯状疱疹患者から検出されたVZVについて、野生株とワクチン株の判別検査を3検体行った。[福士秀悦、山田壮一、津田美穂子、福井良子、 海老原秀喜]

6) リケッチア臨床分離株の収集および標準抗原の分与

リケッチア関連の臨床分離株の収集を行うとともに、レファレンスセンター等に血清診断用標準抗原、標準株の配布・分与を行った。また、抗原やコントロールの供給に関しては、各ブロックのリケッチアセンターと必要とする地方衛研との調整を行い、各地域内の連携強化を試みた。[安藤秀二]

7) リケッチアバイオリソースのリスク分散

保管トラブルに対処するリスク分散を考慮し，マイコプラズマフリーの特定病原体の増殖，教育機関とのバックアップ保存を進めた．[安藤秀二]

8) リケッチアならびにクラミジアに関する検査業務

リケッチアならびにクラミジアに関する実験室診断(病原体と血清抗体)と相談対応を、行政検査以外の依頼により、リケッチア症(つつが虫病、日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症、発疹チフス群リケッチア症等輸入症例も含む)、オウム病、Q熱の疑い症例、また、不明疾患ならびにマダニのヒト刺咬症例のリケッチ

ア症との関連を多数検討した。[安藤秀二]

6. 国際協力関係業務

1) GHSAG-LN会議

今年度はGHSAG-LN会議が複数回WEB開催された。今年度の議題は主にCOVID-19対策に関するものであった。[海老原秀喜;前田健(獣医科学部)]

2) WHO西太平洋地域日本脳炎研究室ネットワークにおけるレファレンスパネルの評価

WHO西太平洋地域(WPRO)では日本脳炎研究室ネットワークが維持されており、第2室は世界特別研究室(GSL)に指定されている。日本脳炎研究室ネットワークにおける検査品質の維持向上のためにもう1つのGSLである米国CDCより、フィリピンWPRO本部を介して配布された日本脳炎IgM捕捉ELISA法およびデングウイルスIgM捕捉ELISA法に対する各血清およびCSFパネルの評価を実施した。[林昌宏、勝田奈穂子、田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、海老原秀喜]

3) 狂犬病ワクチンの品質検査に関する国際連携研究への参加

欧州医薬品品質理事会(EDQM)による狂犬病ワクチン力価試験の代替法開発プロジェクト(BSP148)に参加している。[伊藤(高山)睦代、河原円香、仲山紀子、西條政幸(札幌市保健所)、海老原秀喜]

4) ラッサウイルスに対する抗体の国際標準品制定への貢献

WHO が取り組みとして行われた抗ラッサウイルス国際標準抗体の制定プログラムに参加し、組換え蛋白質および感染性ウイルスを用いて抗体パネルの力価測定を行ない、国際標準品の制定に貢献した。[下島昌幸、髙松由基、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. Viruses 13(11):2314, 2021

2) Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. J Neurovirol 27(6):917-922, 2021

3) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. Mod Rheumatol Case Rep 5(2):272-277, 2021

4) Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. Intern Med 60(24):3991-3993, 2021

5) Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. Cytopathology 32(6):831-835, 2021

6) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. Neuropathology 41(6):484-488, 2021

7) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 28(8): taab151, 2021

8) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kawahara M, Kitaura S, Yoshikawa T, Fukushi S, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Favipiravir treatment prolongs the survival in a lethal mouse model

intracerebrally inoculated with Jamestown Canyon virus. PLoS Negl Trop Dis. 15(7):e0009553, 2021

9) Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M. Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. Biologicals. 70:59-63, 2021

10) Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene. Jpn J Infect Dis. 75(4):368-373, 2021

11) Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Longitudinal trends of neutralizing antibody prevalence against human cytomegalovirus (HCMV) over the past 30 years in Japanese women. Jpn J Infect Dis. Apr 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.726. 2022

12) Ohka S, Yamada S, Nishizawa D, Fukui Y, Arita H, Hanaoka K, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Fukushi S, Saijo M, Ikeda AK. Heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 4 is genetically associated with herpes zoster and enhances varicella-zoster virus-mediated fusogenic activity. Mol Pain 17:17448069211052171. 2021

13) Okumura N, Ishikane M, Fukushi S, Yamada S, Ochi W, Iwamoto N, Yamamoto K, Ujiie M, Ohmagari N. Varicella pneumonia in an immunocompetent, unvaccinated man: A case report. IJID Reg 6;2:60-62, 2021

14) Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein. Virology. 556:124-132. 2021

15) Lombe BP, Miyamoto H, Saito T, Yoshida R, Manzoor R, Kajihara M, Shimojima M, Fukushi S, Morikawa S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M, Tang Q, Masumu J, Hawman D, Feldmann H, Takada A. Purification of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and its utility for serological diagnosis. Sci Rep. 11(1):2324. 2022

16) Tani H, Kimura M, Tan L, Yoshida Y, Ozawa T, Kishi H, Fukushi S, Saijo M, Sano K, Suzuki T, Kawasuji H, Ueno A, Miyajima Y, Fukui Y, Sakamaki I, Yamamoto Y, Morinaga Y. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a vesicular stomatitis virus possessing SARS-CoV-2 spike protein. Virol J. 18(1):16. 202

17) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. Med (N Y). 3(4):249-261.e4. 2022

18) Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. Immunity. 54(10):2385-2398.e10. 2021

19) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki

T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 54(8):1841-1852.e4. 2021

20) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Horimoto Iwatsuki-K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, HattoriI SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA, O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proc Natl Acad Sci U S A. 118(27):e2106535118. 2021

21) Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. Front Microbiol. 12:651403. 2021

22) Shirato K, Tomita Y, Katoh H, Yamada S, Fukushi S, Matsuyama S, Takeda M. Performance Evaluation of Real-Time RT-PCR Assays for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. Jpn J Infect Dis. 74(5):465-472. 2021

23) Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kinoshita H, Sugimoto S, Yoshikawa T, Kurosu T, Takamatsu Y, Shimojima M, Toda S, Hamada Y, Fujisawa N, Sugimoto T, Saijo M. Development of an RT-LAMP Assay for the Rapid Detection of SFTS Virus. Viruses. 13(4):693. 2021

24) Taniguchi S, Inagaki T, Tajima S, Suzuki T, Yoshikawa T, Fukushi S, Park ES, Fujii H, Morikawa S, Tani H, Nakayama E, Maeki T, Shimojima M, Lim CK, Saijo M. 2022. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. J Virol 96:e0004922.

25) Sugimoto S, Suda Y, Nagata N, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M. 2022. Characterization of Keterah orthonairovirus and evaluation of therapeutic candidates against Keterah orthonairovirus infectious disease. Ticks Tick Borne Dis 13:101834.

26) Oshima H, Okumura H, Maeda K, Ishijima K, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Saijo M. 2022. A Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected from a Sick Dog with SFTS Virus Infection. Jpn J Infect Dis 75(4):423-426, 2022.

27) Fujikawa T, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M, Yokota K. Co-infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and Rickettsia japonica after tick bite, Japan. Emerg Infect Dis, 27(4):1247-1249, 2021.

28) Kanda K, Kinoshita N, Kutsuna S, Nakamura K, Okuhama A, Shimomura A, Inagaki T, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M, Ohmagari N. Residual and late onset symptoms appeared in a patient with severe fever with thrombocytopenia in a convalescence stage. Viruses, 13(4):657, 2021.

29) Yamada H, Taniguchi S, Shimojima M, Tan L, Kimura M, Morinaga Y, Fukuhara T, Matsuura Y, Komeno T, Furuta Y, Saijo M, Tani H. M segment-based minigenome system of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus as a tool for antiviral drug screening. Viruses, 13(6):1061, 2021.

30) Inagaki T, Taniguchi S, Kawai Y, Maeki T, Nakayama E, Tajima S, Takeyama H, Lim CK, Saijo M. Leu-to-Phe substitution at prM146 decreases the growth ability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. Sci Rep. 11(1):19635, 2021.

31) Tajima S, Taniguchi S, Nakayama E, Maeki T, Inagaki

T, Saijo M, Lim CK. Immunogenicity and Protective Ability of Genotype I-Based Recombinant Japanese Encephalitis Virus (JEV) with Attenuation Mutations in E Protein against Genotype V JEV. Vaccines (Basel). 9(10):1077, 2021.

32) Azami NAM, Moi ML, Ami Y, Suzaki Y, Taniguchi S, Tajima S, Saijo M, Takasaki T, Kurane I, Lim CK. Genotype-Dependent Immunogenicity of Dengue Virus Type 2 Asian I and Asian/American Genotypes in Common Marmoset (Callithrix jacchus): Discrepancy in Neutralizing and Infection-Enhancing Antibody Levels between Genotypes. Microorganisms. 9(11), 2196, 2021.

33) Nakayama E, Kawai Y, Taniguchi S, Hazlewood JE, Shibasaki KI, Takahashi K, Sato Y, Tang B, Yan K, Katsuta N, Tajima S, Lim CK, Suzuki T, Suhrbier A, Saijo M. Embryonic Stage of Congenital Zika Virus Infection Determines Fetal and Postnatal Outcomes in Mice. Viruses. 13(9):1807, 2021.

34) Suzuki Y, Tanaka A, Maeda Y, Emi A, Fujioka Y, Sakaguchi S, Vasudevan SG, Kobayashi T, Lim CK, Takasaki T, Wu H, Nakano T. Construction, and characterization of an infectious clone generated from Chikungunya virus SL11131 strain. Virology. 552:52-62, 2021.

35) Changula K, Simulundu E, Lombe BP, Nakayama E, Miyamoto H, Takahashi Y, Sawa H, Simukonda C, Hang'ombe BM, Takada A. Serological Evidence of Filovirus Infection in Nonhuman Primates in Zambia. Viruses. 13(7):1283, 2021.

36) Fros JJ, Visser I, Tang B, Yan K, Nakayama E, Visser TM, Koenraadt CJM, van Oers MM, Pijlman GP, Suhrbier A, Simmonds P. The dinucleotide composition of the Zika virus genome is shaped by conflicting evolutionary pressures in mammalian hosts and mosquito vectors. PLoS Biol. 19(4):e3001201, 2021.

37) Kirino Y, Yamamoto S, Nomachi T, Ngan MT, Sato Y, Sudaryatma PE, Norimine J, Fujii Y, Ando S, Okabayashi T. Serological and molecular survey of tick borne pathogens, severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, spotted fever group rickettsiae, and Orientia tsutsugamushi, in wild boars (Sus scrofa) in Miyazaki prefecture, Japan. Veterinary Medicine and Science, 8: 877-885, 2022

38) Gaowa, Wulantuya, Sato K, Liu D, Cui Y, Yin X, Zhang L, Li H, Wang T, Liu R, Wu L, Lu S, Gao T, Zhang Z, Cao M, Wang G, Li C, Yan D, Ohashi N, Ando S, Kawabata H. Surveillance of Borrelia miyamotoi-carrying ticks and genomic analysis of isolates in Inner Mongolia, China. Parasit Vectors. 14: 368, 2021.

39) Ogawa M, Takahashi M, Matsutani M, Takada N, Noda S. Wolbachia-like bacteria represent major endosymbionts of Leptotrombidium (Acari: Trombiculidae) mites in various areas of Japan. Inter Bacteriol Micol. (2021) volume 8(5)

40) Pope ZC, Weisend CM, Shah A, Ebihara H, Rizza SA. Inactivation of replication-competent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on common surfaces by disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol. 26:1-3. 2022

41) Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Amarasinghe GK, Avšič-Županc T, Ayllón MA, Bahl J, Balkema-Buschmann A, Ballinger MJ, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Bennett AJ, Bente DA, Bergeron É, Bird BH, Blair CD, Blasdell KR, Blystad DR, Bojko J, Borth WB, Bradfute S, Breyta R, Briese T, Brown PA, Brown JK, Buchholz UJ, Buchmeier MJ, Bukreyev A, Burt F, Büttner C, Calisher CH, Cao M, Casas I, Chandran K, Charrel RN, Cheng Q, Chiaki Y, Chiapello M, Choi IR, Ciuffo M, Clegg JCS, Crozier I, Dal Bó E, de la Torre JC, de Lamballerie X, de Swart RL, Debat H, Dheilly NM, Di Cicco E, Di Paola N, Di Serio F, Dietzgen RG, Digiaro M, Dolnik O, Drebot MA, Drexler JF, Dundon WG, Duprex WP, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Elbeaino T, Ergünay K, Ferguson HW, Fooks AR, Forgia M, Formenty PBH, Fránová J, Freitas-Astúa J, Fu J, Fürl S, Gago-Zachert S, Gão GF, García ML, García-Sastre A, Garrison AR, Gaskin T, Gonzalez JJ, Griffiths A, Goldberg TL, Groschup MH, Günther S, Hall RA,

Hammond J, Han T, Hepojoki J, Hewson R, Hong J, Hong N, Hongo S, Horie M, Hu JS, Hu T, Hughes HR, Hüttner F, Hyndman TH, Ilyas M, Jalkanen R, Jiāng D, Jonson GB, Junglen S, Kadono F, Kaukinen KH, Kawate M, Klempa B, Klingström J, Kobinger G, Koloniuk I, Kondō H, Koonin EV, Krupovic M, Kubota K, Kurath G, Laenen L, Lambert AJ, Langevin SL, Lee B, Lefkowitz EJ, Leroy EM, Li S, Li L, Lǐ J, Liu H, Lukashevich IS, Maes P, de Souza WM, Marklewitz M, Marshall SH, Marzano SL, Massart S, McCauley JW, Melzer M, Mielke-Ehret N, Miller KM, Ming TJ, Mirazimi A, Mordecai GJ, Mühlbach HP, Mühlberger E, Naidu R, Natsuaki T, Navarro JA, Netesov SV, Neumann G, Nowotny N, Nunes MRT, Olmedo-Velarde A, Palacios G, Pallás V, Pályi B, Papa A, Paraskevopoulou S, Park AC, Parrish CR, Patterson DA, Pauvolid-Corrêa A, Pawęska JT, Payne S, Peracchio C, Pérez DR, Postler TS, Qi L, Radoshitzky SR, Resende RO, Reyes CA, Rima BK, Luna GR, Romanowski V, Rota P, Rubbenstroth D, Rubino L, Runstadler JA, Sabanadzovic S, Sall AA, Salvato MS, Sang R, Sasaya T, Schulze AD, Schwemmle M, Shi M, Shí X, Shí Z, Shimomoto Y, Shirako Y, Siddell SG, Simmonds P, Sironi M, Smagghe G, Smither S, Song JW, Spann K, Spengler JR, Stenglein MD, Stone DM, Sugano J, Suttle CA, Tabata A, Takada A, Takeuchi S, Tchouassi DP, Teffer A, Tesh RB, Thornburg NJ, Tomitaka Y, Tomonaga K, Tordo N, Torto B, Towner JS, Tsuda S, Tu C, Turina M, Tzanetakis IE, Uchida J, Usugi T, Vaira AM, Vallino M, van den Hoogen B, Varsani A, Vasilakis N, Verbeek M, von Bargen S, Wada J, Wahl V, Walker PJ, Wang LF, Wang G, Wang Y, Wang Y, Waqas M, Wèi T, Wen S, Whitfield AE, Williams JV, Wolf YI, Wu J, Xu L, Yanagisawa H, Yang C, Yang Z, Zerbini FM, Zhai L, Zhang YZ, Zhang S, Zhang J, Zhang Z, Zhou X. Correction to: 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. Arch Virol. 166(12):3567-3579, 2021

42) Muthusinghe DS, Shimizu K, Lokupathirage SMW, Wei Z, Sarathkumara YD, Fonseka GRA, Senarathne P, Koizumi N, Kawakami T, Koizumi A, Wickramasinghe C, Ebihara H, Matsuno K, Tsuda Y, Arikawa J, Gamage CD, Yoshimatsu K. Identification of Novel Rodent-Borne Orthohantaviruses in an Endemic Area of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu) in Sri Lanka. Viruses. 2;13(10):1984, 2021

43) Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Amarasinghe GK, Avšič-Županc T, Ayllón MA, Bahl J, Balkema-Buschmann A, Ballinger MJ, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Bennett AJ, Bente DA, Bergeron É, Bird BH, Blair CD, Blasdell KR, Blystad DR, Bojko J, Borth WB, Bradfute S, Breyta R, Briese T, Brown PA, Brown JK, Buchholz UJ, Buchmeier MJ, Bukreyev A, Burt F, Büttner C, Calisher CH, Cao M, Casas I, Chandran K, Charrel RN, Cheng Q, Chiaki Y, Chiapello M, Choi IR, Ciuffo M, Clegg JCS, Crozier I, Dal Bó E, de la Torre JC, de Lamballerie X, de Swart RL, Debat H, Dheilly NM, Di Cicco E, Di Paola N, Di Serio F, Dietzgen RG, Digiaro M, Dolnik O, Drebot MA, Drexler JF, Dundon WG, Duprex WP, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Elbeaino T, Ergünay K, Ferguson HW, Fooks AR, Forgia M, Formenty PBH, Fránová J, Freitas-Astúa J, Fu J, Fürl S, Gago-Zachert S, Gão GF, García ML, García-Sastre A, Garrison AR, Gaskin T, Gonzalez JJ, Griffiths A, Goldberg TL, Groschup MH, Günther S, Hall RA, Hammond J, Han T, Hepojoki J, Hewson R, Hong J, Hong N, Hongo S, Horie M, Hu JS, Hu T, Hughes HR, Hüttner F, Hyndman TH, Ilyas M, Jalkanen R, Jiāng D, Jonson GB, Junglen S, Kadono F, Kaukinen KH, Kawate M, Klempa B, Klingström J, Kobinger G, Koloniuk I, Kondō H, Koonin EV, Krupovic M, Kubota K, Kurath G, Laenen L, Lambert AJ, Langevin SL, Lee B, Lefkowitz EJ, Leroy EM, Li S, Li L, Lǐ J, Liu H, Lukashevich IS, Maes P, de Souza WM, Marklewitz M, Marshall SH, Marzano SL, Massart S, McCauley JW, Melzer M, Mielke-Ehret N, Miller KM, Ming TJ, Mirazimi A, Mordecai GJ, Mühlbach HP, Mühlberger E, Naidu R, Natsuaki T, Navarro JA, Netesov SV,

Neumann G, Nowotny N, Nunes MRT, Olmedo-Velarde A, Palacios G, Pallás V, Pályi B, Papa A, Paraskevopoulou S, Park AC, Parrish CR, Patterson DA, Pauvolid-Corrêa A, Pawęska JT, Payne S, Peracchio C, Pérez DR, Postler TS, Qi L, Radoshitzky SR, Resende RO, Reyes CA, Rima BK, Luna GR, Romanowski V, Rota P, Rubbenstroth D, Rubino L, Runstadler JA, Sabanadzovic S, Sall AA, Salvato MS, Sang R, Sasaya T, Schulze AD, Schwemmle M, Shi M, Shí X, Shí Z, Shimomoto Y, Shirako Y, Siddell SG, Simmonds P, Sironi M, Smagghe G, Smither S, Song JW, Spann K, Spengler JR, Stenglein MD, Stone DM, Sugano J, Suttle CA, Tabata A, Takada A, Takeuchi S, Tchouassi DP, Teffer A, Tesh RB, Thornburg NJ, Tomitaka Y, Tomonaga K, Tordo N, Torto B, Towner JS, Tsuda S, Tu C, Turina M, Tzanetakis IE, Uchida J, Usugi T, Vaira AM, Vallino M, van den Hoogen B, Varsani A, Vasilakis N, Verbeek M, von Bargen S, Wada J, Wahl V, Walker PJ, Wang LF, Wang G, Wang Y, Wang Y, Waqas M, Wèi T, Wen S, Whitfield AE, Williams JV, Wolf YI, Wu J, Xu L, Yanagisawa H, Yang C, Yang Z, Zerbini FM, Zhai L, Zhang YZ, Zhang S, Zhang J, Zhang Z, Zhou X. 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. Arch Virol. 166(12):3513-3566, 2021

44) Vanderboom PM, Mun DG, Madugundu AK, Mangalaparthi KK, Saraswat M, Garapati K, Chakraborty R, Ebihara H, Sun J, Pandey A. Proteomic Signature of Host Response to SARS-CoV-2 Infection in the Nasopharynx. Mol Cell Proteomics. 2021;20:100134, 2021

45) Coban MA, Morrison J, Maharjan S, Hernandez Medina DH, Li W, Zhang YS, Freeman WD, Radisky ES, Le Roch KG, Weisend CM, Ebihara H, Caulfield TR. Attacking COVID-19 Progression Using Multi-Drug Therapy for Synergetic Target Engagement. Biomolecules. 11(6):787, 2021

46) Zhu B, Wu Y, Huang S, Zhang R, Son YM, Li C, Cheon IS, Gao X, Wang M, Chen Y, Zhou X, Nguyen Q, Phan AT, Behl S, Taketo MM, Mack M, Shapiro VS, Zeng H, Ebihara H, Mullon JJ, Edell ES, Reisenauer JS, Demirel N, Kern RM, Chakraborty R, Cui W, Kaplan MH, Zhou X, Goldrath AW, Sun J. Uncoupling of macrophage inflammation from self-renewal modulates host recovery from respiratory viral infection. Immunity. 54(6):1200-1218.e9, 2021

47) Yamaoka S, Ebihara H. Pathogenicity and Virulence of Ebolaviruses with Species- and Variant-specificity. Virulence. 12(1):885-901, 2021

2. 和文発表

1) 林昌宏. PCR 検査でウイルス遺伝子が検出されても感染していないことはありますか？看護技術 67(9): 72-73, 2021.

2) 林昌宏. デング熱とデングウイルス感染動物モデル. オベリスク 26(2): 33-40, 2021.

3) 林昌宏. ジカウイルスおよびデングウイルスとこれら動物モデルの開発. 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学, 技術情報協会, PP. 242-255, 2021.

4) 野崎康伸, 岩井克成, 斗野敦士, 福井通仁, 伊藤賀代子, 高橋一嘉, 森 章典, 山本 優, 山本恵子, 西條政幸, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 飛梅実, 前田健, 野口章, 加来義浩, 奥谷晶子, 原田倫子, 井上智, 鈴木 基, 松井珠乃, 島田智恵. 日本国内で 2020 年に発生した狂犬病患者の報告. IASR, 42, 81-82, 2021

5) 伊藤(高山)睦代, 西條政幸. ゲノム解析からみる SARS-CoV-2 変異株の疫学. 臨床化学 Vol.50 No.3, 246-254, 2021

6) 伊藤 睦代. 狂犬病の最新の状況と 2020 年の輸入症例の発生について. NEUROINFECTION 26(2) 40-40 2021

7) 安藤秀二, 篠塚(杉森)千恵子. ダニ媒介性感染症の発生動向の変化. 臨床と微生物, 49: 175-182, 2022

8) 安藤秀二. リケッチア, 戸田新細菌学 改訂 35 版, 柳雄介, 山崎晶, 林哲也編(印刷中)

9) 安藤秀二. クラミジア, 戸田新細菌学 改訂 35 版, 柳雄介, 山崎晶, 林哲也編(印刷中)

II. 学会発表

1. 国際学会

該当なし。

2. 国内学会

1) 森村歩, 白野倫徳, 小西啓司, 笠松悠, 後藤哲志, 阿部仁一郎, 安藤秀二. 輸入Queensland tick typhus (クイーンズランドマダニチフス)の一例, 第94回日本感染症学会, 東京都(ハイブリッド開催), 2021年5月
2) 原田倫子, 野崎康伸, 野口章, 加来義浩, 井上雄介, 奥谷晶子, 井上智, 伊藤(高山)睦代, 西條政幸, 飛梅実, 鈴木忠樹, 前田健. 日本国内で発生した狂犬病患者からのウイルス分離及び系統解析. 第164回日本獣医学会学術集会, 北海道, 2021年9月
3) 安藤秀二. リケッチア症の概況～2021年9月11日現在(追加発言), ダニと疾患のインターフェイス神戸大会, 兵庫県, ハイブリッド開催, 2021年9月
4) 佐野栞, 福士秀悦, 山田壮一, 木下一美, 原田志津子, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸. 簡易前処理法を用いたRT-LAMPによるSFTSウイルス迅速検出系の構築第3回SFTS研究会学術集会 WEB開催, 2021年9月
5) 小川基彦, 下島昌幸, 西條政幸, 深澤征義. 緑茶由来フラボノイド類の重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する増殖抑制効果. 第3回SFTS研究会, 東京, 2021年 9月
6) 伊藤(高山)睦代. 狂犬病の最新の状況と2020年の輸入症例の発生について. 第25 回日本神経感染症学会総会・学術大会, ICD講習会, 愛知県, 2021年10月
7) 北原愛弓, 藤田久美子, 青山尚史, 金成元, 青木淳, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 中道一生, 三浦義治. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するリツキサン治療, 臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し, 進行した一例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 2021年10月
8) 伊藤(高山)睦代, 野崎康伸, 佐藤正明, 加藤博史, 河原円香, 野口章, 加来義浩, 奥谷晶子, 原田倫子, 井上智, 飛梅実, 佐藤由子, 前田健, 鈴木忠樹, 海老原秀喜, 西條政幸. 2020年の狂犬病輸入症例の発生について. 人と動物の共通感染症研究会, 2021年10月
9) 藤田久美子, 澤木俊興, 青山尚史, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 船田信顕, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘤性病変が出現し, 脳生検にてdefinite PMLと診断し, ミルタザピン単剤療法が有用であった1例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 2021年10月
10) 加納裕也, 山田健太郎, 吉田眞理, 中道一生, 西條政幸, 松川則之. 塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法に効果を示さず進行した高齢発症の進行性多巣性白質脳症の1例. 第39回日本神経治療学会学術集会, 三重県, 2021年10月
11) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清のELISAと中和試験によるJCポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫県, 2021年11月
12) 山田壮一, 宇根有美,坂井祐介, 森山亜紀子, 石嶋慧多, 木下一美, 原田志津子, 角崎英志, 永田良一, 森川茂, 前田健, 福士秀悦, 西條政幸. Cynomolgus monkey に感染している B ウイルスの遺伝子型解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月
13) 大岡静衣, 西澤大輔, 山田壮一, 長谷川準子, 福井良子, 井関雅子, 有田英子, 花岡一雄, 加藤実, 小川節郎, 平沼彩子, 笠井慎也, 中山京子, 江畑裕子, 林田眞和, 福士秀悦, 西條政幸, 池田和隆. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛に関連する遺伝子Aの発現は, 水痘帯状疱疹ウイルス糖蛋白質存在下,細胞融合を促進する. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月
14) 河原円香, 加藤博史, 吉河智城, 北浦慧, 佐藤正明, 立本完吾, 前田健, 苅和宏明, 西條政幸, 伊藤(高山)睦代. 節足動物媒介性オルソブニヤウイルスであるオロプーシュウイルス特異的な競合ELISA系の確立と国内野生動物における感染状況の調査, 第68回日本ウイルス学会, WEB開催, 2021年11月
15) Satoshi Kitaura, Madoka Kawahara, Masaaki Satoh, Hirofumi Kato, Noriko Nakayama, Mutsuyo Takayama-Ito, Masayuki Saijo, Kyoji Moriya.High-throughput

screening of drug compound library identifies antiviral compounds against Chandipura virus in vitro. 第68回日本ウイルス学会, 兵庫県, 2021年11月

16) 渡辺俊平, 福士秀悦, 村木微香, 原田俊彦, 下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 加来義浩, 森川茂, 西條政幸. 高病原性ウイルスを含む血清検体を効果的に不活化する簡便法の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

17) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濵口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン（コミナティ筋注®）接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

18) 塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若菜, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆字, 渡士幸一. Mefloquine has a potent antiviral activity against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

19) 福士秀悦, 山田壮一, 木下一美, 原田志津子, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸. 簡易前処理法を用いた RT-LAMP による SFTS ウイルス迅速検出系の構築. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

20) 上野朗, 佐野芳, 宮本翔, 齊藤慎二, 相内章, 森山彩野, 福士秀悦, 登内奎介, 逸見拓矢, 高橋宜聖, 竹山春子, 鈴木忠樹. Functional analysis of polymeric monoclonal anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月

21) Phu Hoang Anh Nguyen, Souichi Yamada, Shizuko Harada, Hitomi Kinoshita, Shuetsu Fukushi, Masashi Mizuguchi, Masayuki Saijo. Acyclovir-sensitivity and virulence of herpes simplex virus 1 which expresses truncated thymidine kinase translated from 2 nd AUG codon. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

22) 吉河智城, 三須政康, 黒須剛, 高松由基, 杉元聡子, 下島昌幸, 西條政幸. SFTS ウイルス遺伝子を保持する高度弱毒化痘そうワクチン株 LC16m8 を免疫したマウスで誘導される液性免疫のワクチン効果への寄与. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

23) 黒須剛, 奥崎大介, 下島昌幸, 吉河智城, 髙松由基, 西條政幸. 致死性デング出血熱マウスモデルを用いた高サイトカイン産生誘導による重症化機序の解明. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

24) 下島昌幸, 米満研三, 網康至, 杉元聡子, 髙松由基, 吉河智城, 黒須剛, 西條政幸. SFTS ウイルスの新規病原因子の同定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

25) 三須政康, 吉河智城, 黒須剛, 高松由基, 王寺幸輝, 下島昌幸, 吉川正英, 西條政幸. 迅速・簡便かつ正確なRNAウイルスの全ゲノム配列決定法の確立. 第68回日本ウイルス学会学術集会, WEB開催, 2021年11月

26) 高松由基, Olga Dolnik, 野田岳志, 吉河智城, 黒須剛, 下島昌幸, 西條政幸, Stephan Becker. Revealing the molecular mechanisms of filovirus nucleocapsid assembly. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

27) 杉元聡子, 黒須剛, 吉河智城, 髙松由基, 大場真己, 大松勉, 水谷哲也, 西條政幸, 下島昌幸. ケテラオルソナイロウイルス感染症に対するファビピラビルの有効性. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, WEB 開催, 2021 年 11 月

28) 伊藤（高山）睦代. 非増殖性狂犬病ウイルスベクターをベースとした多価ワクチンの開発, 第25回日本ワクチン学会学術集, シンポジウム, 長野県, 2021年12月

29) 安藤秀二. リケッチア症の概況, 令和3年度希少感染症診断技術研修会, 2022年2月, 東京都, Web開催

30) 小川基彦, 村江真奈, 玄葉隆太郎, 入江拓也, 下島昌幸, 野口耕司, 西條政幸, 深澤征義. パーキンソン病治療薬L-DOPAおよび光学異性体D-DOPAの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する抗ウイルス活性。日本薬学会第142年会, 愛知県, 2022年3月

２．ウイルス第二部

部長　　村松　正道

概　要

ウイルス第二部は、主として消化器系感染症の原因ウイルスを所掌とし、それらのウイルス及びその感染症の研究、検査、リファレンス業務、サーベイランス、研修、国際協力活動を担当としている。生物製剤検定ではA、B型肝炎ワクチン、不活化ポリオワクチン、ロタワクチンを担当している。
以下、令和3年(2021 年)度の活動を紹介する。

第一室は、下痢症ウイルスに関連する基礎研究、レファレンス業務、サーベイランス業務等を担当する。代表的な下痢症ウイルスであるノロウイルスは、慶応大学医学部ならびに米国ベイラー医科大学との共同研究により確立された、ヒト腸管オルガノイドに基づく安定な培養増殖系を用いて、ウイルス複製機構、病原性発現機構解明に向けた基礎的研究に加えて、不活化剤、治療薬、予防薬等の評価を進めている。また、サポウイルスの培養増殖系も確立されている。第一室は「ノロウイルス(下痢症ウイルス)レファレンスセンター」として、地方衛生研究所と協力して、ノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルス等様々な下痢症ウイルスの検査法の開発や検査精度向上などに尽力し、これらの成果を種々の下痢症ウイルスの検出マニュアル作成や改訂に反映させた。

第一室はまた、不活化ポリオワクチン、ロタウイルスワクチンの国家検定業務を担当している。不活化ポリオワクチンのうち、弱毒型セービン株由来不活化ポリオワクチンを含む 4 種混合ワクチン(DPT-sIPV:沈降精製百日せき破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン)は、不活化ポリオワクチン成分の力価試験(ラット免疫原性試験)を実施するとともに、これらの 4 種混合ワクチンに用いる中間段階試験品(不活化ポリオ 3 価混合原液)の国家検定試験として不活化試験を実施する。強毒株に由来するソークワクチン(単独不活化ポリオワクチン製剤)は国家検定試験として D 抗原含量試験を実施する。一方、ロタウイルスワクチンは、単価の経口弱毒生ロタウイルスワクチンと5価経口弱毒生ロタウイルスワクチンの 2 種類の製剤の国家検定試験を実施している。令和 2 年 10 月からロタウイルスワクチンの定期接種が開始されたことに伴い、令和 2 年 4 月からロタウイルス感染症流行予測調査事業が開始された。本事業では、感染源調査として、重症患者便検体中のロタウイルス株の同定を行う。

不活化ポリオワクチンの国家検定業務に関連して、国内の品質管理法変更に向けた検討を継続し、セービン株由来不活化ポリオワクチンの国際標準品制定、WHO ガイドライン改訂、他国における当該ワクチン開発への協力など国際的な活動を行っている。

第二室は WHO 世界ポリオ根絶計画に参画している。WHO の指定をうけて、世界の特殊専門ラボとして、また西太平洋地域の指定ラボとして世界各地で分離されるポリオウイルスの性状解析を続けた。西太平洋地域では 2000 年以来ポリオフリーを維持してきた。西太平洋地域以外でも野生株ポリオ流行国は残り 2 ケ国となり、いよいよ世界的ポリオ根絶達成およびその後の OPV 接種停止が視野に入ってきている。一方、WHO 西太平洋地域でも、ワクチン接種率の低いハイリスク地域(ラオス、パプアニューギニア、フィリピン、マレーシア等)では、ワクチン由来ポリオウイルスの流行が近年発生しており、依然留意が必要とされる。WHO は 2014 年 12 月にポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する新たな WHO 行動指針(GAP III)を公開した。我が国でも本指針に対応し、ポリオウイルス・バイオリスク管理体制の整備を進めている。WHO GAPIII に基づくポリオウイルス取扱い施設(PEF)認証の第一段階である認証参加申請を 2019 年 12 月に、厚生労働省に提出した。国内エンテロレファレンスセンターとしてのレファレンス活動を継続し、2018 年 5 月から感染症法による全数報告対象疾患となった急性弛緩性麻痺症例の検査体制整備に向けた取り組みを進めた。

第三室および第四室ではB型およびC型肝炎ウイルスの行政研究および基礎研究をおこなった。行政研究としては、肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎情報の収集とウイルス第二部のホームページにおいてデータベース構築および情報発信をおこなっている。検診で発見されるキャリアの治療導入が重要であり、肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップに関しては自治体、分担研究者、拠点病院と連携して全国の県、市町村にて、肝炎ウイルス検査陽性者をフォローアップしている。基礎研究促進を目的に、肝炎研究基盤整備事業で肝炎セミナーを開催した。さらに、3 月には国内

の肝炎ウイルス研究者による肝炎ウイルス研修会を開催し、若手研究者の育成に努めた。 B 型肝炎ウイルスの研究では、培養細胞を用いた新たな感染評価系の構築を行った。さらに、ウイルス複製増殖に関わる宿主因子とその機序を明らかにした。C 型肝炎ウイルス研究も様々な研究課題が展開されているが、Direct Active Antiviral (DAA)による画期的な抗ウイルス療法の登場により、今後の研究の方向性を検討する時期にある。より効果的で安価な治療法の開発、感染予防法の開発、動物モデルの開発が求められる。

第五室はA型およびB型肝炎ワクチンの国家検定、A型および E 型肝炎のウイルス検査を担当している。本年度はA型肝炎ワクチン 1 件、 B 型肝炎ワクチン 12 件の国家検定をおこなった。2021 年 12 月の生物学的製剤基準改定により、B 型肝炎ワクチン試験管内力価試験が国家検定に導入された。これに対応して、試験管内力価試験の試験法の確立、SOP の作成、SLP 審査に関わる書類整備を行った。また A 型肝炎および E 型肝炎の国内流行状況について積極的疫学調査による分子疫学的解析を担当しており、全国の地方衛生研究所と協調してウイルス配列情報の収集、解析を行った。研究業務では A 型肝炎ウイルスのウイルス複製機構の解明、ウイルス制御法、新規抗原の開発のための分子ウイルス学的研究を行なっている。また E 型肝炎ウイルスの研究では，様々な遺伝子型の分子クローンの樹立、感染動物モデルの確立と病原性の解析、低分子化合物のスクリーニング等の研究を推進している。

人事面では、第四室に上田竜一、李瑩芳博士が研究員として着任し、深野顕人博士研究員が国立国際医療研究センターへ栄転となった。三氏の今後の活躍を期待する。
以下のような国際的技術協力をおこなった。

国際協力に関する業務

Ⅰ．不活化ポリオワクチンの品質管理

セービン株由来不活化ポリオワクチンの D 抗原量試験に関する WHO 国際共同研究
令和 3 年 7 月～8 月に D 抗原量試験に使用するヒトモノクローナル抗体の有用性ついて評価を行い、得られたデータを英国 NIBSC に提出した。[染谷雄一]

研修に関する業務

Ⅰ．国立保健医療科学院主催ウイルス研修

下痢症ウイルス
国立保健医療科学院主催の令和 3 年度 ウイルス研修において下痢症ウイルスに関する講義を行った。[岡智一郎、藤井克樹、村上耕介]

肝炎ウイルス
国立保健医療科学院主催の令和 3 年度ウイルス研修において肝炎ウイルスに関する講義を行った。また A 型肝炎ウイルスの検査実習を行った。[杉山隆一、松田麻未、李天成、鈴木亮介]

行政検査
第一室:
ノロウイルス 1 件 4 検体

第二室:
急性弛緩性麻痺疑い症例のポリオウイルス分離検査
9 例 16 検体

第五室:
E 型肝炎ウイルス検査
2 件 2 検体

サーベイランス業務

Ⅰ．ロタウイルス感染症流行予測調査事業

(1)ロタウイルスの感染源調査
ア)各地衛研による調査状況
初年度にあたる 2020 年度のロタウイルスの感染源調査は新潟県、大阪府、兵庫県の 3 自治体が参加する形で行った。qPCR によるスクリーニングで、大阪府で 1 例、兵庫県で 1 例の合計 2 例のロタウイルス陽性検体が検出された。患者年齢はそれぞれ 10 歳と 3 歳であり、ロタウイルス感染症患者としてはやや高年齢であった。いずれもワクチン接種歴の無い症例であったため、ワクチンの効果を疑う症例ではなく、2020 年度のロタウイルスワクチン有効性は 100%と算出された。[藤井克樹、染谷雄一]

イ)検出されたロタウイルスの遺伝子解析
大阪府および兵庫県で検出されたロタウイルス検体について、感染研において次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。その結果、大阪府のウイルス株の遺伝子型構成は G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1(典型的な Wa 型 G9 株)、兵庫県のウイルス株は G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E2-H1(NSP4 モノリアソータント株)であった。これらは従来から全国的に検出されていた株に類似しており、2020 年時点で検出されるウイルス株としては特殊なものではなかった。[藤井克樹、染谷雄一]

II. A 型および E 型肝炎の流行調査

(1)国内で発生した A 型肝炎および E 型肝炎の分子疫学調査

各地方衛生研究所、保健所と共同で、国内で発生した A 型肝炎および E 型肝炎患者検体からウイルスの遺伝子を決定し、分子疫学的解析を行うことにより、国内の発生動向を確認する積極的疫学調査を行っている。

A 型肝炎　　20 検体

E 型肝炎　　39 検体

[杉山隆一、清原知子、李天成、石井孝司(品質保証・管理部)、村松正道、鈴木亮介]

業　績

調査・研究

Ⅰ. 下痢症ウイルスに関する研究

1. ノロウイルスに関する研究

(1)ヒト型抗ノロウイルスファージ抗体の性状解析

ノロウイルス VLP を抗原に用い、ヒト由来ファージ抗体ライブラリーをスクリーニングし、遺伝子型特異的、遺伝子群内交叉反応性、遺伝子群間交叉反応性のヒト型抗ノロウイルス抗体を単離した。各抗体の性状解析を、ELISA、Surface Plasmon Resonance によって進めている。[白土東子、守口匡子(藤田医科大学)、奥野良信(阪大微研)、黒澤良和(藤田医科大学)]

(2)ノロウイルスの急激な感染拡大のメカニズムの解明

ノロウイルス流行株の疫学解析と血液型抗原への結合能の in vitro における解析を両立させた研究を進めている。疫学的に劣勢な遺伝子型であっても、血液型抗原結合能の変異により流行株になりうるという証拠の提示は、ノロウイルスに対する公衆衛生戦略を策定する上で大きな意義がある。[白土東子、佐野大輔(東北大学)、中込とよ子(長崎大学)、中込治(長崎大学)]

(3)感染中和能を有するヒト型モノクローナル抗体の探索

高橋らが作製した抗ノロウイルス VLP ヒト型モノクローナル抗体の感染中和能を腸管オルガノイドにより解析した。抗体存在下で GII.2, GII.3, GII.4 感染性粒子を感染させた結果、全てを中和する抗体はなかったものの、GII.2 及び GII.3 を中和するものが見出された。今後はエピトープ解析を通じて感染メカニズムを明らかにする。[村上耕介、山岡曜子、平石依里、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、村松正道]

(4)食品中ノロウイルスの不活化に関する研究

食品内部に存在するノロウイルスを腸管オルガノイドに感染させる系の確立に取り組んだ。モデル食品として、食中毒事例がありスモールスケールで解析可能なシジミを選定した。殻から取り出した身にマイクロシリンジでノロウイルスを注入し、90℃で 5 分間加熱した後、身を均質化してウイルスを抽出した。ウイルス抽出液を腸管オルガノイドに接種したところ、未加熱サンプルで腸管オルガノイドへの感染が成立すること、一方で加熱サンプルでは感染性が失われたことを示した。[林豪士、山岡曜子、伊藤篤、釜石隆(水産技術研究所)、Mary K. Estes(ベイラー医科大学)、村松正道、村上耕介]

(5)ノロウイルス感染における腸内因子の関与

ノロウイルスの腸管オルガノイドの感染には胆汁酸が関与する。このことからノロウイルス感染には他にも腸内因子が関与することが予想されたため、その候補として脂質について検証を行った。その結果、複数の脂質が含まれる市販脂質混合液を添加した際、ノロウイルス感染が促進される傾向を見出した。[小林さくら、村上耕介]

(6)ヒトノロウイルス感染を制御する宿主因子の探索

宿主の抗ウイルス応答に重要な JAK-STAT 経路がヒトノロウイルス感染に関与しているか検証するため、CRISPR/Cas9 法を用いて STAT1 遺伝子が欠損した腸管オルガノイドを樹立した。当該細胞のヒトノロウイルス増殖を評価したが、親株と比較してウイルス増殖に違いは認められなかった。よって、JAK/STAT 経路非依存的な宿主因子・経路によりヒトノロウイルス増殖が制御されている可能性が示唆された。[林豪士、村上耕介、松田麻未、鈴木亮介、村松正道]

(7)ヒトノロウイルス感染を阻害する生薬エキスの探索

腸管オルガノイド培養系を用いて、生薬エキスのヒトノロウイルス増殖抑制効果を評価した。試験した約20種の生薬エキスのうち、1 種の生薬がヒトノロウイルス増殖を抑制した。また、当該生薬は VeroE6/TMPRSS2 細胞内での SARS-CoV-2 増殖も阻害した。今後、本生薬の抗ウイルス活性の作用機序を解析していく予定である。[林豪士、谷川尚(城西大・薬)、北村雅史(城西大・薬)、村上耕介、村松正道]

(8)遺伝子群 I ノロウイルスと組織血液型抗原との相互作用解析

遺伝子群 I に属するノロウイルス(GI.1～GI.9)のウイルス様中空粒子(VLP)を昆虫細胞より調製し、さまざまな組織血液型抗原(HBGA)への結合の有無を ELISA ベースのアッセイ系で解析したところ、すべての GI 株の VLP がルイス b 抗原に結合することが明らかになった。[染谷雄一]

(9)ノロウイルス VLP の X 線結晶構造解析

ノロウイルスチバ株(GI.4)の VLP の X 線結晶構造解析を行い、構造精密化を進めている。[染谷雄一、長谷川和也、熊坂崇(高輝度光科学研究センター)]

(10)ノロウイルス VLP の電子顕微鏡単粒子解析

ノロウイルス GI 株の VLP の電子顕微鏡単粒子解析を行った。抗体との複合体との構造情報も得、構造精密化を進めている。[染谷雄一、染谷友美(理化学研究所)]

2. サポウイルスに関する研究

(1)ヒトサポウイルス株のウイルスストックの調製

ヒト十二指腸由来細胞株(HuTu80)を用いてヒトサポウイルスの genogroup I, II, V の複数の遺伝子型株について、ウイルス増殖に成功した。さらにこれらすべてについてウイルス継代、ウイルスストックの調製を行った。これにより、さらに多くの遺伝子型株について、ウイルス陽性糞便に依存しない研究が可能になった。[岡智一郎、高木弘隆 (安全実験管理部)、三田哲朗(島根県保健環境科学研究所)、小林孝行 (福岡県保健環境研究所)、斎藤博之(秋田県保健環境センター)、八尋俊輔(熊本県保健環境科学研究所)、佐藤重紀(千葉県衛生研究所)、柴田伸一郎(名古屋市衛生研究所)]

(2)ヒトサポウイルスに対する特異抗血清の作製

ヒト十二指腸由来細胞株 HuTu80 を用いて大量調製したサポウイルス GI.2, GII.1 株のウイルス精製を行い、ウサギ、モルモットでの抗血清作成を行い、サンドイッチ ELISA に使用できることを確認した。ウイルス増殖系が構築されるまでは昆虫細胞等で発現させたウイルス様中空粒子を用いて抗血清を調製していたが、ヒトサポウイルスそのものを免疫抗原として特異抗血清を作出できることを示した。[岡智一郎、李天成、片岡紀代(感染病理部)、米満研三、網康至、須崎百合子、高木弘隆 (安全実験管理部)]

(3)リバースジェネティクス系を用いたヒトサポウイルスの作出

in vitro で合成したキャップ構造を持つ全長 HuSaV GII.3 RNA を HuTu80 にトランスフェクションし、ウイルスの作製を試みた。トランスフェクション後、経時的に培養上清を採取し、ウイルス抗原と RNA を ELISA および RT-qPCR により測定し、ウイルス増殖を確認した。[李天成、片岡紀代(感染病理部)、Doan Yen Hai (感染症危機管理研究センター)、村松正道、岡智一郎]

(4)ヒトサポウイルス感受性規定細胞因子の検索

HuTu80 細胞およびそのサブクローン、クローンを用いて Transcriptome 解析および CRISPR/Cas9 を用いたゲノムワイドノックアウトスクリーニング/次世代シークエンサーによる解析を実施し、ヒトサポウイルスの感受性を決定する細胞因子を検索している。[岡智一郎、高木弘隆 (安全実験管理部)、中村優子(細胞化学部)]

(5)細胞培養法を活用した浄水処理工程におけるヒトサポウイルスの除去・不活化特性の評価

ヒトサポウイルスについて細胞培養法を応用した感染性試験法を開発し、飲料水処理プロセスにおける感染性 HuSaV の低減効率評価へ適用した。[胡秋晗、白川大樹、白崎伸隆、松下拓、松井佳彦(北海道大学)、高木弘隆(安全実験管理部)、岡智一郎]

3. ロタウイルスに関する研究

(1)北海道におけるロタウイルス分子疫学研究

北海道の小児科クリニック(札幌市および苫小牧市)で 2010 年から 2018 年の間に採取されたロタウイルス陽性便検体について NGS 解析を実施し、244 検体のロタウイルスゲノム解析に成功した。これによりワクチンが導入される前の 2010 年から近年までのウイルス株の変遷を連続的に把握することができた。2012 年までは典型的な G1 や G2、G3 が多く、2012 年以降は DS-1-like G1、2014 年以降は G8、2016 年以降は equine-like G3 等の非典型的な株の流行が認められた。また、2017 年には G12 が 4 例検出された。[藤井克樹、津川毅(札幌医科大学)]

(2)リアルタイム PCR によるロタウイルス検出方法の検討

ロタウイルスを検出・定量するためのリアルタイム PCR 用プライマー・プローブセットとしては、Freeman らのグループが報告したもの(J Med Virol. 2008)が現在幅広く利用されているが、非特異反応の発生が問題となっている。そこで正確性改善のため NSP3 および NSP5 遺伝子にプライマー・プローブを再設計したが非特異反応の劇的な軽減は認められなかった。一方、反応条件の変更を試みたところ、Freeman らのセットで、フォワードプライマー、リバースプライマー、プローブの終濃度をそれぞれ 0.4 μM、0.2 μM、0.2 μM とすることで非特異反応の軽減が認められた。[藤井克樹]

(3)ロタウイルスのリバースジェネティクス法の確立

ロタウイルスの基礎的研究に活用するため、リバースジェネティクス法によるウイルス作製を試みた。藤田医科大学の河本聡志准教授らが確立した手法(J Virol. 2018)に則り、サルロタウイルス SA11 株の作製に成功した。また、細胞の自然免疫シグナル(STAT1 および IRF3)を抑制した MA104-N*V 細胞(スタンフォード大学の Greenberg 教授より分与)を用いる

ことで、更に効率良くロタウイルス SA11 株を作製できることを確認した。[藤井克樹]

4. その他の下痢症ウイルスに関する研究

(1)ヒトパレコウイルス 1-6 型共通の新規ウイルス受容体因子の同定

胃腸炎患者糞便から分離された 3 型ヒトパレコウイルスが効率的に増殖したHuTu80 細胞を用いてCRISPR/Cas9 を用いたゲノムワイドノックアウトスクリーニングにより同定した新規パレコウイルス受容体候補因子が、パレコウイルス 1-6 型すべての感染・増殖に必須であることを明らかにした。[渡邉香奈子(新潟大学)、岡智一郎、高木弘隆 (安全実験管理部)、Anisimov Sergei、高橋雅彦、(新潟大学)、大桑孝子、樋口雅也(金沢医科大学)、齋藤昭彦、藤井雅寛 (新潟大学)]

II. エンテロウイルスに関する研究

1. 実験室診断およびレファレンス活動

(1)国内エンテロウイルスレファレンスセンターとしての活動

2021 年度のエンテロウイルスレファレンスセンター会議を Zoom で開催した。2021 年度は、細胞を1箇所、抗血清を 2 箇所に分与した。

[吉田弘、有田峰太郎]

(2)病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制の検討

感染症法に基づく病原体検査では、検査部門の自主的な取り組みによる検査結果の信頼性の確保が求められる。検査の各工程でどのような予防可能なリスクがあるか 2019 年 12 ～2020 年 11 月の間、ヒヤリハット事例について収集した。調査期間中、延べ 62 件のヒヤリハット報告があり PCR 検査に関する工程が多くを占めた。新型コロナウイルス検査拡大に伴い他部門から応援要員が参加しヒューマンエラーの増加が懸念されたが、幸い大きな事象は報告されていない。OJT で技術研修を行い、ヒヤリハット事例を文書化し報告することによって「本人の気づき」を促進した可能性がある。今後は参加した職員のヒアリングなどを通して更なる分析が必要である。

[筒井理華(青森県健康福祉部保健衛生課)、小笠原和彦(青森県環境保健センター)、吉田弘]

2. WHO Global Specialized Polio Laboratory (GSL)としての活動

(1) National Polio Laboratory が存在しないラオスおよびカンボジアの National Polio Laboratory として実験室診断を行っている。2021 年度は 80 検体の糞便からポリオウイルスの分離および同定を行った。非ポリオエンテロウイルス 5 株、ポリオウイルス(ワクチン株)が 2 株分離された。

[西村順裕、菊池みなみ、喜多村晃一、吉田弘、有田峰太郎]

3. 世界ポリオ根絶計画に関わる研究

(1) 2 型ワクチン由来ポリオウイルスの NGS 解析

2019–2020 年にフィリピンで流行した 2 型ワクチン由来ポリオウイルス(cVDPV2)、及び同時期のフィリピンで免疫不全患者から見つかった 2 型ワクチン由来ポリオウイルス(iVDPV2)について、網羅的なゲノム情報を得るために次世代シークエンス(NGS)を用いた全長ゲノム配列解析を行っている。フィリピン cVDPV2 は 2021 年 6 月に終息宣言がなされたが、同 iVDPV2 は長期感染によるウイルス排出が続いている。これらのウイルス株に対し、全長配列からの分子疫学情報の整理を行うとともに、時系列による変異頻度の推移、アミノ酸置換を伴う変異の割合、中和抗原部位の変異、quasi-species の変化、cVDPV2 と iVDPV2 の特徴の違い、ウイルス進化についてデータを蓄積し検討を進めている。また、これまで各国から分離され公的データベースに登録されている iVDPV2 の全長あるいは部分配列を取得し、その変異の特徴についてバイオインフォマティクス解析を行った。

[喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎、清水博之]

(2)免疫不全患者から検出された 2 型ワクチン由来ポリオウイルスのゲノム解析

cVDPV2 流行と同時期のフィリピンにおいて、免疫不全患者から 2 型ワクチン由来ポリオウイルス(iVDPV2)が同定された。昨年度にサンガー法による VP1 領域配列決定及び NGS 解析により、この iVDPV2 と流行中の cVDPV2 とは分子系統学的には関連性が低いことが示唆されたが、その後も継続して iVDPV2 が検出されたことから、引き続きこの症例の全長ゲノム配列解析を行っている。時系列による変異頻度、アミノ酸置換を伴う変異の割合、quasi-species の変化についてデータを蓄積し分子疫学的な検討を進めている。

[喜多村晃一、Doan Hai Yen (東京医科歯科大学)、西村順裕、有田峰太郎、清水博之]

(3)疑似ウイルスを用いた抗ポリオウイルス中和抗体価測定系の開発

これまでにワクチン株(Sabin株)カプシドを持ったポリオウイルス疑似ウイルスを作製し、従来法と高い相関を示す新規抗ポリオウイルス中和抗体価の測定法を開発した。しかし、手動による測定では、年間の感受性調査で測定される検体数(およそ1,200検体)の測定を行うことは到底できないため、

測定の自動化を試みた。384-well プレート用の希釈調製装置および分注機、プレート上清除去用遠心機により、ヒト血清の希釈、プレートコピーの作成、上清除去の過程が自動化された。また、データの解析の自動化も行った。従来用いてきた分注機と合わせて、プレートの移動等の過程を除いて、測定の自動化及びハイスループット化に成功した。
［有田峰太郎、板持雅恵（富山県衛生研究所 ウイルス部）］

(4) 2 型経口生ポリオウイルスワクチン接種に対する腸管免疫応答に関する解析

新規2型ポリオウイルス生ワクチン（nOPV2）の2つの候補株（nOPV2-c1および-c2）の感染により誘導されうる腸管内の中和抗体を測定するための材料および方法論を提供した。血清中に誘導された中和抗体価と比べて、腸管内の中和抗体価は非常に低いことが明らかになった。
［有田峰太郎、Peter F. Wright (Department of Pediatrics, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, USA) ］

4. エンテロウイルスおよびその他腸管ウイルスに関する研究

(1) PSGL-1 遺伝子をノックアウトした Jurkat 細胞の樹立

ヒト P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)はエンテロウイルス 71 の受容体である。Jurkat 細胞へのエンテロウイルス 71 感染機構の解明のため、PSGL-1 遺伝子のノックアウトを CRISPR/Cas9 によって試みた。PSGL-1 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 を Jurkat 細胞にエレクトロポレーションし、クローン化した。PSGL-1 のノックアウトはゲノムシークエンシングとフローサイトメトリーにより確認し、ノックアウト細胞株（Jurkat-PSGL-1-KO 細胞）を樹立した。
［西村順裕］

(2) Jurkat-PSGL-1-KO 細胞へのヒト SCARB2 の安定発現

Jurkat-PSGL-1-KO 細胞の樹立の際に、CRISPR/Cas9 のオフターゲット効果によりエンテロウイルス 71 の複製が阻害された可能性を否定するために、ヒト PSGL-1 遺伝子の再発現を試みた。EF1a プロモーターにてヒト PSGL-1 を発現するプラスミドを Jurkat-PSGL-1-KO 細胞にエレクトロポレーションし、遺伝子導入された細胞を抗生物質で選択した。ヒト PSGL-1 蛋白質の発現をフローサイトメトリーで確認し、Jurkat-PSGL-1-KO [+PSGL-1]細胞を樹立した。
［西村順裕］

(3) Jurkat-PSGL-1-KO 細胞におけるエンテロウイルス 71 感染性の解析

Jurkat-PSGL-1-KO 細胞にエンテロウイルス 71 を感染させ、ウイルス増殖を検討した。PSGL-1 をノックアウトしたいずれのクローンにおいても、エンテロウイルス 71 は細胞変性効果を誘導しなかった。したがって PSGL-1 のノックアウトが成功していることと、エンテロウイルス 71 の Jurkat 細胞への感染においては PSGL-1 が必須であることが確認された。
［西村順裕］

(4)宿主因子PI4KB/OSBPに依存しないポリオウイルス変異体の解析

昨年度発見した宿主因子PI4KB/OSBPに依存しないポリオウイルス変異体の解析を引き続き行った。同定された変異のうち、ウイルスタンパク2Bの中に見つかった2B-Q20H変異の役割がこれまで不明であった。 今回の解析で、2B-Q20H変異は、1) 単独では宿主因子へのウイルス複製の依存性に全く影響しないこと、2)上流の変異として3A-R54W, 2B-F17L変異の2つがある場合にのみ、宿主因子へのウイルス複製の依存性を下げること、3) 2B-Q20H変異はPI4KB/OSBPのない細胞の間でのウイルス伝播の効率を上げること、を見出した。これらの結果から、ポリオウイルスは宿主因子PI4KB/OSBPに高次の依存（ウイルス複製、ウイルス粒子形成、ウイルス伝播）をしており、その依存性が解除されるためには少なくとも3つの変異が必要とされることが示唆された。
［有田峰太郎］

(5)小胞体関連分解機構に関与するエンテロウイルス A71 宿主因子の探索

昨年度に作成した EV71-GFP を用いて、エンテロウイルス A71 の生活環に関与することが予想される小胞体関連分解機構の遺伝子群を評価し、候補遺伝子の評価を進めた。
［平野順紀、西村順裕、岡本徹(大阪大学微生物病研究所)、林豪士、豊嶋孝恵、喜多村晃一、吉田弘、清水博之、有田峰太郎、村松正道］

(6)急性弛緩性麻痺サーベイランスと検査体制の整備

2018年5月より、AFPが五類感染症全数報告対象疾患となり、国内検査体制の整備が進められている。「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」では、糞便検体からのポリオウイルス検査は必須であり、エンテロウイルスA71やAFP発症への関与が強く疑われているEV-D68を含むNPEVについても、可能な限り検査を実施することが推奨されている。2021年度から、WHO標準法によるポリオウイルス検査について、国内唯一のWHO認定ポリオウイルス実験施設である感染研ウイルス第二部で実施を開始した。
［菊池みなみ、喜多村晃一、西村順裕、吉田弘、有田峰太郎、村松正道］

5. ポリオウイルスのバイオセーフティ及びバイオセキュリティシステムに関する調査研究

(1)感染症流行予測事業・感受性調査(2型ポリオウイルス中和抗体価測定)への対応

現在、PEF 候補施設として感染性 2 型ポリオウイルスを取扱うことが出来るのは、ワクチン製造施設を除くと、国内では感染研村山庁舎のみである。これまで、感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は地衛研で実施されてきたが、すべての地衛研で、2 型ポリオウイルスを廃棄したことから、2017 年度調査から、2 型ポリオウイルス中和抗体価測定試験は、感染研ウイルス第二部で実施している。地衛研で、従来通り 1 型および 3 型ポリオウイルスに対する中和抗体価測定を実施し、感染研ウイルス第二部で 2 型中和抗体価測定を行った。2021 年度は、5 地衛研からの計 1,185 血清検体について、2 型ポリオウイルス中和抗体価測定を実施し、試験結果を各地衛研に報告送付した。

［西村順裕、喜多村晃一、菊池みなみ、有田峰太郎］

III. 肝炎ウイルスに関する研究

1. A 型肝炎ウイルス（HAV）に関する研究

(1) レポーター遺伝子を持つ HAV を用いた抗 HAV 低分子化合物の探索

HAV の増殖を抑制する低分子化合物を探索する為に、ウイルスゲノム中にルシフェラーゼ遺伝子が挿入された HAV を Huh7.5.1 細胞に感染させ、1280 種類の生理活性物質ライブラリーのスクリーニングを実施した。細胞毒性を示さずに HAV の増殖を用量依存的に抑制する化合物を複数得た。そのうちの半数の化合物は subgenomic replicon の複製を抑制した。最も強い抗ウイルス作用を示した化合物は、異なる遺伝子型の HAV においても増殖抑制効果が認められた。この化合物存在化で HAV を継代すると、薬剤に対して耐性を獲得したウイルスが得られた。引き続き耐性を獲得したウイルスの変異部位と薬剤耐性の関連を解析を進めている。

［鈴木亮介、松田麻未、結城（平井）明香（動物管理室）、鈴木祐成、山根大典（東京都医学総合研究所）、村松正道］

(2) A 型肝炎ウイルスの DNA ベースのサブゲノムレプリコンの構築

国内で主に流行している遺伝子型 IA の HAV の中で、培養細胞で増殖効率の良い株を選択し、このウイルス遺伝子をクローニングし、構造領域を欠損させてルシフェラーゼ遺伝子を挿入した HAV ゲノムを、RNA polymerase I プロモーターとターミネーターの間に挿入したプラスミドを構築した。プラスミドを細胞に導入させると、一過性にルシフェラーゼの発現が認められた。DNA ベースのサブゲノムレプリコンは、HAV の生活環の解析に役立つ事が期待される。

［鈴木亮介、西山直子、松田麻未、村松正道］

(3) A 型肝炎の国内発生動向調査

国内における A 型肝炎の流行状況について、各地方衛生研究所、保健所と共同で分子疫学的解析を行った。例年 A 型肝炎は年間 300～400 件程度の報告があるが、2020 年の 119 件に引き続き、2021 年も 71 件の報告に留まった。そのうち、10 検体の遺伝子情報を収集し、解析を行った。その内訳は遺伝子型 IA: 90.0%、遺伝子型 IIIA: 10.0%であった。得られた遺伝子配列から各症例の多くは広域的な散発例と考えられたが、一部で相同性の高いクラスターが認められた。

［清原知子、杉山隆一、鈴木亮介、村松正道］

2. B 型肝炎ウイルス（HBV）に関する研究

(1) HBV cccDNAの変異頻度を増減させる宿主因子の解析

ウイルスゲノムにC-to-Uの変異を導入する抗ウイルス因子APOBEC3タンパク質群（APOBEC3s）と、その変異を修復する機能が推定される宿主DNA修復因子UNGが、HBV複製の基点となるcccDNAに作用することを、培養細胞を用いた実験系で明らかにした。HBVを安定発現するHepG2.2.15.7細胞へインターフェロンγを添加すると、内在性APOBEC3遺伝子群の発現が誘導され、cccDNAに変異が導入された。さらにその条件下でUNGによる修復を阻害すると変異が高頻度に蓄積されウイルス複製能が低下することが明らかになった。また、公的データベースを用いた遺伝子発現データ解析から、慢性B型肝炎患者の肝臓において実際にAPOBEC3sの発現上昇が起きていることが確認され、培養細胞での結果が実際の患者肝臓でも起きている可能性が示唆された。

［喜多村晃一、深野顕人、Lusheng Que、Yingfang Li、若江亨祥、村松正道］

(2) HBV 陽性検体パネル候補検体の HBV 配列解析

HBV 陽性検体パネル候補検体 20 検体の HBV の配列解析を行った. これらの検体からDNAを分離し, PCR法でHBVの全長を増幅した後に, その塩基配列を決定した. HBV 遺伝子型はイムニス HBV ゲノタイプ EIA（特殊免疫研究所）を用いて判定し, さらに塩基配列の結果と比較することで確認した. HBV 陽性検体パネル 20 検体の遺伝子型の内訳は, 遺伝子型 A 株 7 例, B 株 6 例, C 株 7 例であった. 全長配列の確認により, 20 検体中 4 検体で preS 領域から HBs 領域の欠損が見られた. また 20 検体中 2 検体で HBe 抗原が産生されなくなる nt. 1838 への A の挿入が見られた。

［山田典栄, 加藤孝宣］

(3) B 型慢性肝炎患者における HBV 全長の次世代シーケンス解析

テノホビル・アラフェナミド(TAF)投与中の B 型慢性肝炎患者 7 例の HBV 全長の次世代シーケンス解析を行った。患者血清より HBV DNA を抽出し HBV の全長を重複する 8 フラグメントに断片化する PCR を行った後、各サンプル識別のためのインデックスとフローセル結合領域を含んだプライマーを用いて PCR を行い、DNA ライブラリーを作成し次世代シーケンス(New Generation Sequencing: NGS)を行った。NGS 解析データの平均カバレッジレベルは 149,892 リードであった。解析の結果、いずれの症例も核酸アナログ耐性変異として報告されている変異は認めなかったが、RT 領域に複数のアミノ酸変異が確認された。

[山田典栄、安田清美 (清川病院)、加藤孝宣]

(4) TAF 投与後 DNA 陰性化に 1 年以上要した B 型肝炎患者の RT 領域アミノ酸変異の解析

症例は 30 歳代、女性、遺伝子型 C の B 型慢性肝炎患者であり、TAF 投与開始後 HBV DNA は緩やかに低下したが開始から 12 カ月時点では HBV DNA の陰性化は得られず 1.5 logIU/ml 前後で経過し、その後 15 カ月で陰性化が得られた。治療開始前、開始後の 2 ポイントの NGS 解析を行ったところ、既報の核酸アナログ耐性変異は認めなったが、治療開始前より rtS106C、rtI224V、rtQ215H の変異が確認された。これらの変異の比率はそれぞれ 21%から 30%、16%から 30%、12%から 30%に上昇しており、治療反応不良性に関与している可能性が示唆された。

[山田典栄、安田清美 (清川病院)、加藤孝宣]

(5) TAF 投与下にて低レベル DNA 陽性で経過する B 型肝炎患者の RT 領域アミノ酸変異の解

症例は 60 歳代、女性、遺伝子型 C の B 型慢性肝炎患者であり、TAF 投与開始後 HBV DNA は緩やかに低下したが、3 年以上経過後も 1.5 – 2.0logIU/ml 前後で浮動し経過しており未だ陰性化が得られていない。治療開始前、開始後の 2 ポイントの NGS 解析を行ったところ、既報の核酸アナログ耐性変異は認めなったが、治療開始前より rtT118A、rtL220I の変異が確認された。これらの変異の比率はそれぞれ 58%から 69%、56%から 67%に上昇しており、治療反応不良性に関与している可能性が示唆された。

[山田典栄、安田清美 (清川病院)、加藤孝宣]

(6) TAF 投与下にて中レベル DNA 陽性で経過する B 型肝炎患者の RT 領域アミノ酸変異の解析

症例は 40 歳代、男性、遺伝子型 C の B 型慢性肝炎患者であり、TAF 投与開始後 HBV DNA は緩やかに低下したが、3 年以上経過後も 2.5 – 3.5logIU/ml 前後で浮動し経過しており未だ陰性化が得られていない。治療開始前、開始後の 2 ポイントの NGS 解析を行ったところ、既報の核酸アナログ耐性変異は認めなったが、治療開始前には確認されなかった rtH156Y の変異が治療開始後に出現し 30%を占めた。また治療開始前より rtL269I の変異が確認され治療開始前 44%から治療開始後 71%に上昇した。これらの変異は治療反応不良性に関与している可能性が示唆された。

[山田典栄、安田清美 (清川病院)、加藤孝宣]

(7) TAF 反応良好 B 型肝炎患者の RT 領域アミノ酸変異の解析

B 型慢性肝炎患者において TAF 投与開始から1年後に HBV DNA が陰性であった症例を反応良好例と定義し、反応良好例 4 例の治療開始前、開始後の 2 ポイントの NGS 解析を行った。いずれの症例も既報の核酸アナログ耐性変異は認めなった。4 例中 1 例で反応不良例においても認められた rtQ215H の変異が確認され、4 例中 3 例で rtL269I の変異が確認された。HBV 遺伝子型 C の rt269 は国立感染症研究所ウイルス第二部の肝炎ウイルス配列情報データベースデータベース上、約半数がイソロイシンであり rtL269I の TAF 反応性との関与はさらなる検討が必要であると考えられた。

[山田典栄、安田清美 (清川病院)、加藤孝宣]

(8) HBV Core 領域 I97L 変異が HBV 感染に与える影響についての検討

HBV Core 領域 I97L 変異は HBe 抗原陰性化後の B 型慢性肝炎患者において HBV DNA の低下と HBsAg の陰性化に関与することが報告されている。その機序を明らかにするため培養細胞を用いた HBV 感染系を用いて検討を行った。HBV 遺伝子型 C 株の I97 野生型と I97L 変異型の 1.38 倍長の HBV 複製コンストラクトを構築し HepG2 細胞への導入により得られたウイルスの感染力価について検討した。その結果、I97L 変異を持つ HBV では感染力の低下が認められた。そこでウイルス粒子に内包されている HBV ゲノムについて解析を行ったところ、I97L 変異型では I97 野生型と比較し、single-stranded DNA (SS)が relaxed circular DNA (RC)よりもより多く検出され、I97L 変異による感染力の低下は不完全二本鎖 DNA ゲノムの合成が低下していることによるものと考えられた。

[山田典栄、本多隆 (名古屋大学)、加藤孝宣]

(9) Core 領域 I97L 変異が HBV 感染後の cccDNA 合成に与える影響についての検討

培養細胞で作製した HBV Core 領域 I97 野生型と I97L 変

異型のウイルスの感染後の cccDNA の合成能に与える影響について検討を行った。これらの HBV を HepG2-NTCP 細胞に感染させ 12 日後の cccDNA 量をリアルタイム PCR で測定した。その結果、I97L 変異型では I97 野生型と比較し有意に cccDNA 合成量が低下していた。
[山田典栄、本多隆（名古屋大学)、加藤孝宣]

（10）Core 領域 I97L 変異がリサイクル依存性の cccDNA 合成に与える影響についての検討

さらに HBV Core 領域 I97L 変異がリサイクル依存性の cccDNA の合成能に与える影響についても検討を行った。I97 野生型と I97L 変異型の HBV 複製コンストラクトを HepG2 細胞に導入後、7 日後の cccDNA をサザンブロット法で検出した。その結果、I97L 変異型は I97 野生型と比較しリサイクル依存性の cccDNA 合成においてもその効率が低下していることが明らかとなった。
[山田典栄、本多隆（名古屋大学)、加藤孝宣]

（11）I97L 変異を持つ Core 蛋白質と L-HBs 抗原の結合能に関する検討

HBc と L-HBs 蛋白質の相互作用に対する I97L 変異の影響について NanoLuc Binary Technology (NanoBiT)を使用して解析を行った。HBc と LgBiT の融合タンパク質を発現するプラスミドと、SmBiT と L-HBs の融合タンパク質を発現するプラスミドを作製し、HBc を発現するプラスミドについては I97L を持つものと持たないものを準備した。これらのプラスミドを培養細胞に導入し、相互作用で得られる NanoLuc シグナルを測定したところ、I97L 変異を持つ HBc-LgBiT 発現プラスミドでは、この変異を持たないプラスミドと比較して、L-HBs 蛋白質と強い相互作用を認めた。
[村山麻子、山田典栄、本多隆（名古屋大学)、加藤孝宣]

（12）HBV ウイルス株による HBs 抗原発現効率の違いについての検討

異なる増殖能を持つ HBV-C1 株、HBV-C2 株を用いて増殖能に関わる遺伝子領域、変異について検討した。HBV-C1 株は、感染性ウイルスの産生能は高いが、培養上清に分泌する HBs 抗原は少なかった。一方で、HBV-C2 株は感染性ウイルスの産生は HBV-C1 株に劣るが、培養上清に 10 倍程度多くの HBs 抗原を分泌した。
[村山麻子、加藤孝宣]

(13)HBs 抗原の分泌効率の違いに関わる HBV の変異の同定

異なる増殖能を持つ HBV-C1 株、HBV-C2 株のそれぞれの領域の配列を入れ替えたコンストラクトを用いて、HBs 抗原の分泌量の違いの原因となるウイルス領域を同定した。さらに、その領域内の配列を比較し、変異導入ウイルスを用いて、原因となる変異を同定した。
[村山麻子、加藤孝宣]

（14）DMSO が HBV 感染効率に及ぼす影響の検討

HBV の培養細胞へ感染させる場合、DMSO を添加することにより感染効率の上昇が認められるが、一方で DMSO は濃度により細胞増殖阻害や細胞毒性を示すことが知られている。そこで HBV レポーターウイルスを用いて HBV 感染における至適の DMSO の濃度を検討した。HepG2/NTCP 細胞では、DMSO 濃度 2%と比較して 2.5%、3%と上昇させるに従って感染効率が上昇したが、3%では細胞増殖速度の低下が見られ、3.5%では感染効率は 3%と同等であったが、細胞毒性が見られた。
[村山麻子、加藤孝宣]

（15）HBV の遺伝子導入後のタイムコースでのウイルス産生の検討

HBV レポーターウイルスのコンストラクトを HepG2/NTCP 細胞に導入し、遺伝子導入後 1-8 日の培養上清中の HBs 抗原量と、感染性を調べた。培養上清に分泌される HBs 抗原量は時間経過とともに増加した。一方で、レポーターウイルスの感染性は、2 日目の培養上清から検出可能となり、6 日目がピークで、その後減少した。
[村山麻子、加藤孝宣]

(16) L-HBs 抗原を用いた新規 HB ワクチンの抗体誘導能の検討

現在、HB ワクチンとして酵母で作られた S-HBs 抗原が用いられている。この HB ワクチンは安全で感染予防効果が期待できる優れたワクチンであるが、その一方で抗体が十分に誘導されない不応者が 10%程度存在し、さらに中和エピトープに特定の変異を持つ株（ワクチンエスケープ変異株）では感染阻止が不能な場合があることが知られている。L-HBs 抗原は HBV の感染レセプターである NTCP への結合領域を含み、現行の S-HBs 抗原を用いたワクチンとは異なるエピトープに対する抗体誘導が期待できる。そこで霊長類であるマカクに L-HBs 抗原を K3-SPG および Addavax のアジュバントと共に接種し、その安全性と抗体誘導能について検討を行った。その結果、L-HBs 抗原と K3-SPG を組み合わせた HB ワクチンでは十分な抗体誘導が見られなかったが、L-HBs 抗原と Addavax を組み合わせた HB ワクチンでは、現行の S-HBs 抗原ワクチンであるビームゲンと同程度の抗体誘導が認められた。
[村山麻子、山田典栄、清原知子、鈴木亮介、明里宏文（京

都大学)、加藤孝宣]

(17) L-HBs 抗原を用いた新規 HB ワクチンの感染中和活性の検討

L-HBs 抗原と Addavax を用いた新規 HB ワクチンの接種による感染中和活性を培養細胞を用いた HBV 感染系を用いて評価した。その結果、L-HBs 抗原と Addavax を用いた HB ワクチンを接種したマカクの血清では、ビームゲン接種マカクから得られた血清よりも強い感染中和活性が観察された。L-HBs 抗原と K3-SPG を用いた HB ワクチン接種マカクの血清では十分な感染中和活性が観察されなかった。

[村山麻子、山田典栄、明里宏文(京都大学)、加藤孝宣]

(18) L-HBs 抗原を用いた新規 HB ワクチンのワクチンエスケープ変異株に対する感染中和活性の検討

HB ワクチンを接種したマカクの血清から抗体を精製し、その感染中和活性を HBV レポーターウイルス感染系を用いて定量的に評価した。その結果、L-HBs 抗原と Addavax を用いた HB ワクチン接種により得られた抗体では、ビームゲン接種により得られた抗体よりも強い感染中和活性が観察され、さらにビームゲン接種により得られた抗体では感染中和が難しいワクチンエスケープ変異株に対しても通常の HBV 株と同様の感染中和活性が観察された。

[村山麻子、山田典栄、明里宏文(京都大学)、加藤孝宣]

(19) L-HBs 抗原を用いた新規 HB ワクチンの HBV 各種遺伝子型株に対する感染中和活性の検討

HB ワクチンにより誘導された抗体による感染中和活性について遺伝子型依存性の評価を行った。遺伝子型 C の HB ワクチンであるビームゲン接種により得られた抗体では、HBV 遺伝子型 A 株、B 株、C 株に対して同様に強い感染阻害活性が観察されたが、遺伝子型 D 株に対しては感染中和活性がやや低下していた。一方、L-HBs 抗原(遺伝子型 C)と Addavax を用いた HB ワクチン接種により得られた抗体では、遺伝子型 A 株、C 株、D 株に対して強い感染阻害活性が見られたが、遺伝子型 B 株に対する感染中和活性が低下していた。

[村山麻子、山田典栄、明里宏文(京都大学)、加藤孝宣]

(20) BCL3 a new host factor required for HBV infection.

To identify new host factors affecting HBV life cycle, we performed loss of function experiment using gene-specific siRNA to identify the factors that are important for HBV replication. Silencing one of these factors, BCL3, showed a significant suppression of intracellular and extracellular HBV-DNA levels, with no effect on HBeAg and cccDNA levels after infection. Overexpression experiment also confirmed the role of BCL3 in HBV DNA levels. These data suggest a role of BCL3 on HBV replication. The mechanism is under investigation.

[Hussein H Aly, Saied Hussein, Takanobu Kato]

(21) DHX35 is a new anti-viral host factor.

In 2016, we reported the host helicases that suppress HBV replication in HepAD38.7 cells. One of these helicases was DHX35. In 2021, we analyzed the role of DHX35 on HBV infection in HepG2-NTCP cells. We found that silencing of DHX35 significantly induced HBV-eAg, pgRNA, and HBV-DNA levels. Suggesting an anti-viral effect of DHX35 on HBV life cycle. These results were reproduced when silencing of DHX35 was performed after HBV infection, suggesting that the effect of DHX35 mainly regulate the stages after HBV entry and establishment of cccDNA. Overexpression experiment showed that higher levels of DHX35 is correlated with significant suppression of HBV-pgRNA and HBV replication. The mechanism by which DHX35 affect HBV life cycle is under investigation.

[Hussein H Aly, Saied Hussein, Takanobu Kato]

(22) RXR agonists suppress HBV infection

In 2021 we found that KIF4a is a pro-HBV host factor that supports HBV infection by inducing NTCP translocation to the surface hepatocytes (HepG2-hNTCP) where it acts as a receptor for HBV virus and induce its internalization. In 2021, we found that pan RXR agonists, Bexarotene, but not other RAR agonists significantly suppressed HBV infection. Mechanistic analysis found that Bexarotene inhibited the early stages of HBV infection by suppressing KIF4 levels Bexarotene suppressed HBV-preS1 and NTCP interaction and blocked HBV entry. These data were confirmed by analyzing the surface protein levels of NTCP which was significantly suppressed after the administration of Bexarotene.

[Hussein H Aly, Sameh Aly Gad, Takanobu Kato]

(23) Bexarotene suppressed KIF4 expression and HBV infection by targeting FOXM1 levels.

After identifuying that Bexarotene suppressed HBV infection by the reduction of KIF4 expression, we further analyzed the mechanism. FOXM1 is a main regulator of KIF4 expression. We found that Bexarotene suppressed FOXM1 levels, leading to the subsequent reduction of KIF4 expression and HBV infection. These data were confirmed by western blot analysis

which showed that FOXM1 levels were suppressed after Bexarotene treatment. The importance of the transcriptional activity of FOXM1 was confirmed by adding Bexarotene to the cells followed by the transfection of WT FOXM1, or dominant negative FOXM1 mutant. Interestingly transfection with WT FOXM1 rescued the surface expression of NTCP while the DN FOXM1 mutant increased the suppressive effect of Bexarotene.
[Hussein H Aly, Sameh Aly Gad, Takanobu Kato]

(24) Identification of NTCP sequence required for its transportation to cell surface.

The interaction between NTCP and KIF4 requiered for the surface transport of NTCP was analyzed. While NTCP was found to interact with KIF4 in cell lysate, it was not detected by using recombinant NTCP and KIF4 proteins in vitro. These data suggest that the interaction between NTCP and KIF4is indirect and is mediated by an adapter protein complex. We aimed to identify the adapter protein. First we analyzed the NTCP sequence required for the interaction with KIF4 through the construction of several NTCP deletion mutants. We identified a sequence at the C-terminal transmembrane domain of NTCP which is required for the interaction with KIF4. Further analysis is undergoing to clarify the role of this specific sequence to the transporter activity of KIF4 and to identify the adapter protein.
[Hussein H Aly, Sameh Aly Gad, Takanobu Kato]

(25) Identification of a new HBV entry blocker.

Based on our previously published work showing the negative effect of RXR agonists on HBV entry; we speculated that a new RXR agonist with a better pharmacokinetics could be used as HBV entry inhibitor drug. Although Bexarotene is approved by FDA in cancer treatment, however its poor solubility, non-specificity, and poor pharmacokinetics are preventing its broad use as an anti-viral drug. We searched for newly developed RXR agonists and identified S169 compound as a new RXR agonist which suppressed HBV infectioin. Further analysis is undergoing to confirm the mechanism and analyze its in vivo effect.
[Hussein H Aly, Sameh Aly Gad, Takanobu Kato]

(26) NTCP多量体化が誘導するB型肝炎ウイルス内在化機構の解析

HBVの感染受容体であるNTCPの多量体形成がHBVの細胞内侵入に重要だということを明らかにしてきた。NTCP 多量体化に重要なアミノ酸残基を決定し、HBV 侵入過程におけるNTCP多量体化の位置づけを解析した。NTCPのアラニンスキャニングにより、NTCP 多量体形成に重要なアミノ酸残基として 274 番目のフェニルアラニンを同定した。さらに、HBV 細胞内侵入に必須とされる上皮成長因子受容体とNTCPの相互作用の下流にNTCP多量体化が位置することを明らかにした。
[深野顕人、大嶋美月、朴三用 (横浜市立大学)、若江亨祥、渡士幸一、村松正道]

(27) 上皮成長因子受容体によるB型肝炎ウイルス制御機構の解析

HBV は細胞膜上で感染受容体 NTCP と結合した後に上皮成長因子受容体(EGFR)を介して細胞内へ侵入する。その後、HBV-NTCP-EGFR を含むエンドソームは初期エンドソーム・後期エンドソーム・リソソームへと局在が時間依存的に変化することを明らかにした。そこで EGFR と NTCP の相互作用様式を解析している。
[岩本将士、塩野谷果歩、佐宗若奈、渡士幸一]

(28) エンテカビル耐性 B 型肝炎ウイルスポリメラーゼの生化学的および構造学的研究

既存薬であるエンテカビル(ETV)の耐性発現メカニズムを理解するために、生化学的手法と構造的手法を併用してETV 耐性変異を持つ HBV 逆転写酵素(RT)を解析した。構造解析は ETV 感受性を獲得した HBV RT 模倣ヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)RTをモデルとした。これら解析より、ETV が HBV RT を標的とするメカニズムとして、HBV RT の M171 が重要であると示唆した。さらに現在、M171 変異体の解析を進めている。
[中嶋章悟、渡士幸一、加藤孝宣、村松正道、脇田隆字、安武義晃(産業技術総合研究所)、豊田哲也(福祉村病院)]

(29) HBV 感染阻害コレステロール誘導体の同定

コレステロール誘導体は HBV の感染阻害効果を持つことが明らかになったため、更なる誘導体展開により HBV 感染阻害活性の強いコレステロール誘導体を同定した。興味深いことに、得られたコレステロール誘導体は HBV の侵入を阻害する新規作用機序を持つことが明らかとなった。また薬物動態試験の結果、コレステロール誘導体は肝臓に蓄積することがわかった。近年コレステロール誘導体は骨粗鬆症や他のウイルスへの治療薬候補として研究開発されていることから、新規抗 HBV 薬シーズとなることが期待される。
[大嶋美月、深野顕人、岩本将士、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

(30) NTCP-EGFR 相互作用を標的とした HBV 感染阻害戦

略

HBV 感染受容体 NTCP と上皮増殖因子受容体(EGFR)との相互作用を阻害するペプチド(デコイペプチド)を用いてHBV 感染阻害を試みた。デコイペプチドは、EGFR のエンドサイトーシス機能やシグナル伝達系の活性化といった代表的な生理機能に影響を与えることなく、NTCP-EGFR 結合を阻害し、HBV の細胞内侵入を阻害した。このペプチドは、エンテカビル耐性株を含む複数の HBV genotype に対して感染阻害効果を示した。これらの結果は、NTCP-EGFR 相互作用が HBV 感染阻害の新規標的となることを示唆する。

[塩野谷果歩、岩本将士、村松正道、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

(31) HBV 感染阻害効果を示す天然化合物の同定

HBV に対して抗ウイルス活性を持つ化合物 Exophillic acid を、天然化合物ライブラリのスクリーニングにより同定した。Exophillic acid は HBV だけでなく、HDV の感染も阻害した。さらなる解析の結果、この化合物の標的因子は HBV の感染受容体である NTCP であり、NTCP に直接結合することでHBV の細胞内への侵入を阻害していることがわかった。今後の誘導体展開により、より強い HBV 感染阻害活性を持つ化合物を同定し、創薬開発を目指す。

[小林ちさ、岩本将士、大島美月、山崎雅子、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

(32) Role of th host RNase, MCPIP1, as an anti-HBV effector downstream of an inflammatory cytokine, IL-1β

The mechanism underlying IL-1β-mediated viral RNA reduction remains incompletely understood. In this study, we report that MCPIP1 can reduce HBV RNA in hepatocytes. MCPIP1 expression level was higher in the liver tissue of HBV-infected patients and mice. Overexpression of MCPIP1 decreased HBV RNA, whereas ablating MCPIP1 in vitro enhanced HBV production. The domains responsible for RNase activity or oligomerization, were required for MCPIP1-mediated viral RNA reduction. The epsilon structure of HBV RNA was important for its antiviral activity and cleaved by MCPIP1 in the cell-free system. Lastly, knocking out MCPIP1 attenuated the anti-HBV effect of IL-1β, suggesting that MCPIP1 is required for IL-1β-mediated HBV RNA reduction. Overall, these results suggest that MCPIP1 may be involved in the antiviral effect downstream of IL-1β.

[李瑩芳、闕路晟、深野顕人、喜多村晃一、若江亨祥、村松正道]

(33) 新規 HBV 薬の有効性、安全性の評価のための動物モデルの構築

HBV 創薬研究では多くの治療ターゲットとなりうる分子が見出されている。しかしながら、培養細胞レベルでの抗 HBV 効果を示しているものはあるものの、動物レベルで薬効が確認できているものは少ない。これは動物実験が高価で、難しいことによる。我々は安定的に簡便なヒト肝キメラマウス作成系を構築し、HBV 阻害剤の評価を行うことを目指している。

[楊光、青柳東代、若江亨祥、村松正道、脇田隆字、相崎英樹]

(34) B型肝炎ワクチン試験管内力価試験の国家検定導入

2021 年 12 月の生物学的製剤基準改定により、B型肝炎ワクチン試験管内力価試験が国家検定に導入された。これにあわせて「組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)の試験管内力価試験に関する SOP」を新規作成し、既存 SOP を修正した。また付属書類の整備や検定コンピュータの再設定等も行った。

[清原知子、鈴木亮介、杉山隆一、村松正道]

(35) B型肝炎ワクチン in vitro 力価試験法の検討

これまで行ってきた in vitro 試験(試験管内力価試験)のデータをまとめ、検定・検査業務委員会および検定検査協議会に報告し、実用化の承認を得た。

[清原知子、鈴木亮介、李天成、杉山隆一、佐藤知子、松田麻未、村松正道]

(36) 宿主因子 APOBEC による HBV cccDNA 変異蓄積機構の解明

宿主因子 APOBEC が HBV cccDNA に変異を蓄積する事を明らかにした。APOBEC3B,3C,3G の発現は慢性 B 型肝炎検体で正常肝より発現が高く、インターフェロンγ(IFN–γ)で発現が誘導されることが細胞培養実験で示された。cccDNA への変異蓄積は IFN-γにより正に、宿主 DNA 修復因子 UNG により負に制御されており、これらの活性のバランスがウイルス遺伝子破壊や多様性創出に寄与している事が示唆された。

[喜多村晃一、李瑩芳、闕路晟、深野顕人、若江亨祥、村松正道]

3. C 型肝炎ウイルス(HCV)に関する研究

(1) HIV 合併 C 型急性肝炎症例の HCV 遺伝子型および薬剤耐性変異の解析

近年、都内の男性間性交渉者において HIV 合併 C 型急性肝炎が散見される。これらの症例の中に本邦では稀な遺伝子型 2C の HCV 株が検出され、配列解析および直接作

用型抗ウイルス薬（DAA)に対する薬剤耐性変異の解析を行った。都内 3 施設より 12 例の HIV 合併、遺伝子型 2C の C 型肝炎症例を収集し解析した。HCV Core 領域の塩基配列を決定し系統解析を行ったところ、これらの株はクラスターを形成した。NS3、NS5A 領域の遺伝子増幅が可能であった症例のアミノ酸配列の解析では既報の DAA 薬剤耐性変異は検出されなかった。

[山田典栄、畠山修司（自治医科大学)、鈴木智彦（大久保病院)、岡本耕（東京大学)、潟永博之（国立国際医療研究センター)、村松崇（東京医科大学)、加藤孝宣]

（2）抗 HCV 抗体検出用体外診断薬の評価

HCV 感染のスクリーニングには抗 HCV 抗体の検出キットが用いられる。そこで、HCV 陰性および陽性検体からなる HCV 検体パネルを用いて、市販の 12 種類の抗 HCV 抗体検出キットの性能を評価した。すべてのキットにより、HCV 陰性検体パネルの検体は全て陰性、HCV 陽性検体パネルの検体は全て陽性と診断された。このうち 7 種類のキットでは、抗体価が高、中、低の 3 段階の力価分類が可能であるが、これらのキットによるHCV陽性検体の抗体価の分布はこれらのキット間で一致していなかった。

[村山麻子、百瀬暖佳（血液安全性研究部)、浜口功（血液安全性研究部)、加藤孝宣]

（3）HCV RNA 検出用体外診断薬の評価

HCV 感染の確定診断に用いられる HCV RNA 定量キットは、3 つのメーカーから 5 種類のキットが販売されている。そこで HCV RNA 国際標準品と HCV 陰性および陽性検体パネルを用いて、これらのキットの性能を評価した。HCV RNA 国際標準品はすべてのキットでほぼ正確に定量できた。また、すべてのキットにおいて、HCV 陰性検体パネルの検体は陰性と診断され、HCV 陽性検体パネルの検体は、すべて陽性と診断された。検体の定量値はそれぞれのキット間での高い相関がみられ、R2 値はいずれのキットの組み合わせにおいても 0.95 以上であった。測定値において、遺伝子型による影響は見られなかった。

[村山麻子、百瀬暖佳（血液安全性研究部)、浜口功（血液安全性研究部)、加藤孝宣]

（4）HCV コア抗原検出用体外診断薬の評価

HCV コア抗原の国際標準品と、HCV 陽性および陰性の検体パネルを使用して、CLEIA 法と CLIA 法の 2 種類の HCV コア抗原定量キットの性能評価を行った。国際標準品の測定では、2 つの HCV コア抗原キット間では測定値が一致しておらず、キット間の標準化がなされていなかった。また HCV 検体パネルを用いた検討では、陰性パネルの検体はすべて陰性、陽性パネルの検体はすべて陽性と診断されたが、一部のキットでは HCV 陽性検体の測定値がキットの測定下限を下回るものがあった。HCV 陽性検体パネルの測定値の 2 つのキット間の相関は相関係数が 1.384、R2 値が 0.8754 であった。

[村山麻子、百瀬暖佳（血液安全性研究部)、浜口功（血液安全性研究部)、加藤孝宣]

（5）HCV RNA 検出用およびコア抗原検出用体外診断薬の測定値の相関の評価

HCV RNA 検出用体外診断薬と HCV コア抗原検出用体外診断薬を用いて HCV 陽性検体パネルを測定し、その測定値の相関を評価した。HCV RNA と HCV コア抗原の測定値は、ほとんどの検体で良い相関が得られたが、一部の検体では HCV コア抗原の測定値が RNA の測定値と比較して低値となるものがあった。その多くはコア領域 48 番目または 49 番目のアミノ酸に変異を持つ検体であった。

[村山麻子、百瀬暖佳（血液安全性研究部)、浜口功（血液安全性研究部)、加藤孝宣]

（6）HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究

C 型慢性肝炎に対する治療は IFN/DAA の治療で9割以上の患者に SVR が期待できる。しかしながら、発癌リスクの高い線維化進展例や高齢者の多くが SVR となる一方、IFN と異なり DAA の肝発癌抑制作用については不明であり、今後 SVR 後の肝障害や発癌が増加することが懸念される。そこで、今後増加する SVR 後症例の肝障害・肝発癌のリスク評価と抑制法の開発のため、SVR 後の肝病態の解明と新たな検査系・対処法の確立を目指している。

[青柳東代、相崎英樹、小池和彦（東京大学)、平松直樹（大阪大学)、黒崎雅之（武蔵野赤十字病院)、林和彦（名古屋大学)、飯島尋子（兵庫医科大学)、坪田昭人（東京慈恵会医科大学)、鈴木哲朗（浜松医科大学)、考藤達哉（国立国際医療研究センター)、丸澤宏之（京都大学)、福原崇介（大阪大学)、和氣健二郎（ミノファーゲン製薬)、市野瀬志津子（東京医科歯科大学)、脇田隆字、村松正道]

（7）HCV に伴う細胞微細構造変化の解析

SVR 症例の肝組織の電顕観察を進め、ER 異常が改善しない症例で優位に発がんを認めた。また、SVR 後も長期にわたりオルガネラ異常が観察され、「post-SVR syndrome」というような病態を見出した。

[青柳東代、市野瀬志津子（東京医科歯科大)、和氣健二郎（ミノファーゲン製薬)、相崎英樹、脇田隆字、村松正道]

(8)肝星細胞の HCV 感染性の解析

肝星細胞の活性化が肝線維化と密接に関連していることから、HCV が肝星細胞に感染増殖するかを明らかにすることは重要な課題である。HCV 感染細胞と星細胞共培養すると HCV が星細胞に移行した。HCVRNA が複製活性を維持したまま、細胞間をエクソゾームを介して移動することを見いだした。

[上田竜大、青柳東代、相崎英樹、松浦知和(慈恵医大)、鈴木哲朗(浜松医科大学)、脇田隆字、村松正道]

(9)HCV 生活環に関与する HCV-NS5A 結合膜蛋白の同定と解析

NS5A 発現細胞から pull-down 法により NS5A に結合する膜蛋白を精製し、プロテオーム解析、siRNA screening を行ったところ、翻訳、複製過程に関与するタンパクとして ELAVL1 を見出した。HCV RNA と結合する ELAVL1 は NS タンパク質と結合の有無により、HCV 翻訳・複製を調整しているものと考えられる。

[ガオ ユーティン、後藤耕司(東大感染症内科)、山越智(真菌部)、小池和彦(東大消化器内科)、鈴木哲朗(浜松医科大学)、相崎英樹、脇田隆字、村松正道]

(10)肝炎検査陽性者のフォローアップシステムの構築

肝炎ウイルス感染を知りながら治療を続けていない人も57−120万人も存在すると推定されている。そこで、肝炎ウイルス検査により見いだされた陽性者を専門医療機関へ導き、フォローアップすることを目的にしている。県・市(A 県、東京都 A 市、神奈川県 A 市、愛知県 A 市)をモデル地区として、陽性者をフォローアップした。

[菊池みなみ、相崎英樹、飯島尋子(兵庫医大)、石上雅敏(名古屋大学)、片野義明(名古屋大学)、菊池嘉(国立国際医療研究センター)、工藤正俊(近畿大学)、坂本穣(山梨大学)、島上哲朗(金沢大学)、正木尚彦(国立国際医療研究センター)、吉岡健太郎(藤田保健)、米田政志(愛知医大)、渡邊綱正(名古屋市立大学)、脇田隆字、村松正道]

(11)肝炎情報の収集とデータベース構築及び情報発信

肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎ウイルス感染、病態等を含む国内外の情報等の収集とデータベースの構築、および情報の提供を行って来た。感染研ウイルス第二部のホームページから、一般のヒト、家庭医、専門家向けに、それぞれ適切な内容の情報を発信している。

[相崎英樹、田中純子(広島大)、脇田隆字、村松正道]

(12)本邦における急性 C 型肝炎のサーベイランス

感染症法に基づくサーベイランス事業で、1999 年から 2020 年の急性 C 型肝炎の発生動向を調べ報告した。急性 C 型肝炎の発生は 2010 年ころから約 50 症例以下に抑制されていたものの、性的感染が増加傾向を示した。

[菊池みなみ、相崎英樹、砂川富正(感染症疫学センター)、田中純子(広島大)、脇田隆字、村松正道]

(13) HIV 陽性者における急性 C 型肝炎の集団発生について

2012 年、HIV 陽性同性愛者から 5 人の急性 HCV 感染例が見出された。解析の結果、感染源を共有している可能性及び、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられたため、全国の保健所を通じて、HIV 陽性者に対し HCV 感染予防について啓発を行ったところ、一時的であるが急性肝炎の発生を抑制できた。2014、2016 年に再び発生したことから、継続的な啓発の必要性が示された。

[青柳東代、井戸田一朗(しらかば診療所)、相崎英樹、脇田隆字、村松正道]

(14)HCV 感染、ウイルス排除後の遺伝子発現変化

蛍光で HCV 感染がモニター可能な実験系を用いて HCV 未感染細胞(赤)、HCV 感染細胞(緑)、HCV 排除細胞(緑)のそれぞれ 3 種類の RG 細胞を樹立した。これら 3 種類の RG 細胞について、網羅的な遺伝子発現解析を行った。HCV 感染により約 580 遺伝子、HCV 排除により約 360 遺伝子に発現変化があった。HCV 排除により感染前の状態に回復する可逆的な遺伝子、回復しない不可逆的な遺伝子があった。これらの遺伝子のうち感染により遺伝子発現が増加する 20 遺伝子(排除後に回復しないものが 12 遺伝子)、減少する 12 遺伝子(排除後に回復しないものが 4 遺伝子)に注目して解析を進める。

[渡邉則幸、鈴木貴也、青柳東代、杉山真也(国立国際医療研究センター)、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(15)1b 型の感染性 HCV 樹立の試み

KT9 株の Subgenomic replicon(SGR)の RNA 複製を上昇させるアミノ酸変異(PL、QRLF、PLEK)を導入した 3 種の KT9-SGR プラスミドに、更に NS5a/NS5b 切断部位近傍のアミノ酸変異 D2415G 変異を導入した。このアミノ酸変異は他の 1b 型においてウイルス複製を上昇させる報告があることから、おそらく NS5a/NS5b 切断効率をあげることで結果的に HCV RNA 複製を上昇させると予想できる。SGR コロニー形成実験の結果、R2415G 変異が有ることで、SGR コロニー数が増加した。この変異は KT9 株においても RHV 複製を上昇させる結果だった。更にアミノ酸変異を組み合わせることで感染性 1b 型 HCV 株の樹立を試みる。

[工藤隆一、渡邉則幸、鈴木貴也、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(16) E2 モノクローナル抗体の樹立

前年度は E2-ferritin 融合タンパク質を抗原として 4 種類のハイブリドーマを樹立した。2 種の抗体(#33、#155)に注目して解析を進め結合領域を同定した。今年度は同じ抗原を用いて更に 4 種類の E2 抗体産生ハイブリドーマを樹立した。その内、1 つの E2 抗体にについて#33 ほどではないが感染阻害効果を示した。4 種の抗体ついてもエピトープマッピングを行い、これらの抗体も#33 と#155 の結合領域に分類されることから、E2-ferritin 免疫では主に 2 領域に対する E2 抗体が誘導されるようだ。

[渡邉則幸、鈴木貴也、青柳東代、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(17) Rodent Hepacivirus (RHV) RNA が複製する sub-genomic replicon (SGR)細胞の樹立とアミノ酸変異の解析

RHV-SGR RNA を、Hepa1-6 細胞、MCA-RH7777 細胞に遺伝子導入して Hepa1-6-SGR 細胞を 15 クローン、MCA-RH7777-SGR 細胞を 7 クローン樹立した。遺伝子配列解析の結果、Hepa1-6-SGR についてはすべてのクローンでアミノ酸変異が検出されたが、MCA-RH7777-SGR については 7 クローンのうち 1 クローンでのみアミノ酸変異が検出された。更に、Hepa1-6 と比較して RH7777 細胞では多くの SGR コロニーが形成されたことから、RH7777 細胞は RHV 複製に適した細胞内の環境があると考えられる。

[園部円、渡邉則幸、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(18) RHV-SGR 細胞から cured 細胞の作製

2 クローンの RH7777-SGR 細胞(#6、#7)からウイルス排除をすることで cured 細胞の作製を行った。ラットインターフェロンまたは抗 HCV 薬である Sofosbuvir(SOF)の存在下で継代培養することでウイルス排除を行った。インターフェロン処理では十分なウイルス量の低下が観察できなかったが、SOF 処理については、20 日処理以降でウイルスが検出限界以下まで減少して、その後 SOF を除いても 2 週間以上ウイルス量は検出されなかった。これらの細胞に RHV RNA を遺伝子導入することで、作製した cured 細胞の RHV 複製を観察する。同時に残りの RH7777-SGR クローンについても cured 細胞を作製している。

[園部円、渡邉則幸、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(19) HCV 粒子形成に関与する脂肪滴周辺膜蛋白の同定と機能解析

脂肪滴周辺膜のプロテオーム解析、siRNA によるスクリーニングで、HCV 粒子形成に関与する生体膜蛋白として HSD を見出した。HSD は NS5A と結合し、HCV 粒子形成の場である脂肪滴へ導くことが示された。さらに、HSD は脂肪滴の産生にも影響を与えることが判明した。

[楊光、相崎英樹、深澤征義、花田賢太郎(細胞化学部)、本島清人(明治薬科大学)、鈴木哲朗(浜松医科大学)、脇田隆字、村松正道]

(20)抗 HCV 活性を示す新規天然化合物の同定

抗HCV新規化合物を同定するため、Huh7-mCherry-NLS-IPSレポータースクリーニングシステムを用いて、110種の天然薬物より単離された化合物および１７９種の合成化合物から抗HCV化合物を同定した。そのうち、山査子から単離した化合物 threo-2,3-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -3-butoxypropan-1-ol および medioresinol はHCV複製を抑制し、合成化合物である Flavonoid-triazolyl hybrids はウイルス侵入を阻害することが明らかになった。

[鄭シン、若江亨祥、鈴木亮介、村松正道]

(21) C型肝炎ウイルス産生および肝細胞内脂質代謝メカニズムの解析

HCV感染実験により、真菌二次代謝産物由来ネオエキヌリンB(NeoB)の誘導体から、NeoBと同等またはより強いHCV増殖抑制効果を示す化合物を同定した。またこれらの化合物は主に感染性HCV粒子産生を抑制することが示された。また感染性粒子構築の足場として利用される脂肪滴を退縮させることが観察された。

[山崎雅子、大橋啓史、倉持幸司(東京理科大学)、渡士幸一]

(22)新規 HCV 薬の有効性、安全性の評価のための動物モデルの構築

HCV 創薬研究では、動物レベルで薬効が確認できているものは少ない。これは動物実験が難しいことによる。我々は安定的に簡便なヒト肝キメラマウス作成系を構築し、HCV 阻害剤の評価を行うことを目指している。

[楊光、青柳東代、園部円、闕路晟、上田竜大、若江亨祥、村松正道、脇田隆字、相崎英樹]

(23)ステロール誘導体及び脂質関連リガンドの抗 HCV 効果

Huh7.5.1 細胞、ステロール誘導体及び脂質関連リガンドライブラリーを用いた HCV RNA 定量によるスクリーニングにより、抗 HCV 産生効果を示す新規化合物が得られた。これらの化合物の中から粒子放出過程に効果がある化合物が得られたので、これを用いて感染性粒子産生制御機構を解析している。

[栗原僚己、大橋啓史、渡士幸一]

4．E 型肝炎ウイルス（HEV）に関する研究

⑴ HEV 持続感染ウサギの長期観察

Rabbit HEVを感染させたウサギは一定の比率で持続感染を呈することが明らかになった。持続感染ウサギを経時的に採血、採便し、血中および便中のウイルス量、血中 ALT を測定し、持続感染を長期間にわたって観察した。その結果、持続感染は3年以上続いたが、明らかな臨床症状が見られなかった。また、持続感染とともにウイルス遺伝子の変異を随時継続的に解析したが、明らかな変異は認められなかった。

[張文静、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、網康至（動物管理室）、須崎百合子（動物管理室）、村松正道、李天成]

⑵ Rabbit HEV 持続感染ウサギを用いた抗ウイルス製剤の評価

Rabbit HEV を感染させた一部のウサギは持続感染を呈するので rabbit HEV 持続感染ウサギは抗ウイルス製剤の評価の動物モデルとして有用である。リトナビルは抗 HIV 薬であるが、HEV の複製を抑制することが報告された。本実験は rabbit HEV 持続感染ウサギにリトナビルを経口投与してその抗 HEV 作用を評価した。リトナビルを餌と混合して経口投与し、週に一回の採血および週に二回の採便を行なった。血液中および便中のウイルス遺伝子を定量することにより、抗ウイルス作用を評価した。リトナビルを 100mg/匹/day, 150mg/匹/day, 200mg/匹/day 二週間連続投与したが、明らかな抗ウイルス効果が見られなかった。

[李天成、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、網康至（動物管理室）、須崎百合子（動物管理室）、村松正道]

⑶ HEV に対するスナネズミの感受性の検討

G1 と G4 HEV がスナネズミに感染する報告がいくつかあった。スナネズミの HEV 感染モデルとしての可能性を確かめるために遺伝子型の異なる HEV(G1, G3, G4, G5, G7, G8, rabbit HEV, rat HEV)をスナネズミに接種しその感受性を検討した。遺伝子型によってスナネズミにおける HEV の増殖能が異なるが、多くの遺伝子型 HEV に感受性を有することが明らかになった。今後さらにスナネズミにおける HEV の病原性を検討する。

[張文静、網康至、須崎百合子（動物管理室）、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、村松正道、李天成]

⑷ Rat HEV の霊長類への感染性の検討

Rat HEV はラット由来の HEV であるが、ヒトからも分離されたことが報告された。霊長類への感染性を確認するため、rat HEV をカニクイザルとアカゲザルに接種した。接種後、便中にウイルスの排出が確認された。抗 rat HEV 抗体も検出され、ratHEV に対するアカゲザルの感受性を有することが示唆された。

[Yang Fengmai（昆明中国科学院医学生物学研究所）、張文静、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、網康至（動物管理室）、須崎百合子（動物管理室）、村松正道、李天成]

⑸ G1 HEV の複製および感染性に対する ORF4 の影響

遺伝子上に G1 HEV は ORF4 を有するがその機能が不明である。本実験では ORF4 を無くした G1 HEV 変異体を作製し、その複製をリバースジェネティック法で解析した。その結果 ORF4 が G1 HEV の複製に影響しないことが明らかになった。

[張文静、網康至、須崎百合子（動物管理室）、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、村松正道、李天成]

⑹家畜おけるにおける HEV 感染の調査

最近、牛や羊などの家畜から HEV が感染され、そのミルクからも HEV が検出された報告があった。牛や羊などにおける HEVの感染状況を把握するのは重要である。HEVの感染実態を明らかにするために、日本と中国の牛、馬、羊の血清を採取し、抗体及び HEVRNA を検査した。これまでの結果では牛から HEV 陽性例がまだ見つからなかったが、馬および羊に抗体陽性検体が存在した。現在、サンプルを採取し、HEVRNA の検査を検討している。

[白慧敏、柯昌文（中国広東 CDC）、村松正道、李天成]

⑺中国雲南省の献血者における HEV 保有状況の調査

中国雲南省ではウシにおける HEV の高頻度な感染が報告され、特に牛乳における HEV RNA 陽性の報告があった事から、この地域における健常人の HEV の保有状況を調査する必要がある。1864 人の献血者を対象に血中の抗 HEVI 抗体を検査した。その結果、抗 HEVIgG, IgM, IgA 抗体の陽性率はそれぞれ 13.4%, 1.1%, 1.8%で他の地域に比べて高いものではなかったことが明らかになった。

[Ping Fu, Ling Ke, Bingting Wu, LiShan Cheng, yu Liu (中国輸血研究所), 李天成]

⑻低分子化合物ライブラリーを用いた HEV 複製阻害物質の探索

HEV レプリコンの複製を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行い、ウイルス複製阻害活性を持つ低分子化合物 16 種類を同定した。さらにこれらの化合物について日本での

検出が多い遺伝子型 3 および 4 の HEV 細胞複製系を用い評価したところ、6 種類の化合物で細胞毒性を示さない濃度において HEV の増殖を抑制した。
[杉山隆一、石井孝司(品質保証・管理部)、鈴木亮介、脇田隆宇、村松正道]

⑼ E 型肝炎ウイルス G1 の分離

国内で発生する E 型肝炎は主に遺伝子型 3 および遺伝子型 4 の HEV が原因であり、遺伝子型1（G1）の報告は稀である。インドで感染した事が疑われる G1 の感染例が報告されたため、この検体から PLC/PRF/5 細胞の亜種を用いてウイルス分離を行った。便乳剤を感染させた細胞でウイルスの増殖が認められた。増殖したウイルスの全長遺伝子配列を決定したところ、サブタイプ 1g である事が明らかとなった。
[小林さくら、森愛（神戸市健康科学研究所）、杉山隆一、李天成、岩本朋忠（神戸市健康科学研究所）、村松正道、鈴木亮介]

⑽ E 型肝炎の国内発生動向調査

国内における E 型肝炎の流行状況について、各地方衛生研究所、保健所と共同で分子疫学的解析を行った。2021 年の E 型肝炎報告数 452 件のうち、59 検体の遺伝子情報を収集し、解析を行った。その内訳は遺伝子型 3 が 89.3%、遺伝子型 4 が 10.2%であった。国内での流行はこれまでと同様に主に遺伝子型 3 であった。得られた遺伝子配列から各症例の多くは広域的な散発例と考えられたが、一部で相同性の高いクラスターが認められた。
[杉山隆一、李天成、清原知子、村松正道、鈴木亮介]

その他のウイルスに関する研究

1.新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する研究

⑴宿主のシアロ糖鎖は新型コロナウイルスの感染増殖に重要な役割を持つ

宿主のシアロ糖鎖が SARS-CoV-2 の効率的な感染に重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。α2-6 結合型シアル酸含有化合物および細胞表面に局在するシアル酸の欠如により SARS-CoV-2 の感染が有意に低下した。一方で、別のコロナウイルスである SARS-CoV の感染に対する影響はわずかであった。また、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の S1 サブユニットがα2-6 結合型シアロ糖鎖に直接結合し、宿主細胞表面に効率よく付着することが示された。
[佐宗若奈、山崎雅子、中北慎一（香川大学）、福士秀悦（ウイルス第一部）、土本佳奈、Nongluk Sriwilaijaroen（Thammasat University）、蟹江治（東海大学）、村松正道、高橋宜聖、俣野哲朗（エイズ研究センター）、竹田誠（ウイルス第三部）、鈴木康夫（静岡県立大学）、渡士幸一]

⑵下水検体からの SARS-CoV-2 RNA 検出方法の検討

下水沈殿物を使用することで効率よく SARS-CoV-2 RNA が検出できることをこれまでに示したが、新しい手法であるため事例の蓄積が必要である。そこで新たに 2 か所の下水処理場から採取された下水を用いて、ウイルス RNA を沈殿物から回収する手法（沈殿物抽出法・仮称）と、上清から回収する既存の手法（PEG 沈殿法）について比較した。1 年以上にわたり採取された下水検体での比較の結果、沈殿物抽出法が統計学的に有意に高い陽性率を示したが、PEG 沈殿法でのみ陽性となった検体も複数あった。このことから下水調査では処理場ごとに両手法を試行し事前検討することが重要だと考えられる。また、PCR 法では CDC N1/N2 プライマープローブセットを duplex で使用することで高感度に検出できることが確認された。さらに PCR 法の比較では 1-step 法と 2-step 法の間に検出感度の有意差はなく、cDNA を他のウイルス検出にも使うなど用途に応じて使い分けが可能であることが示された。
[北川和寛（福島県衛生研究所）、喜多村晃一、吉田弘]

⑶高齢者介護施設排水中の新型コロナウイルス調査手法の検討

新型コロナウイルスは上気道由来分泌物や糞便に含まれるため、高齢者施設などを対象とした排水調査により非侵襲的に感染者の有無を検知できる可能性がある。中部圏の特別養護老人ホーム（A,B,C 施設）の協力を得て、令和 3 年 1～6 月まで週 1～月 1 回、トラップ法、グラブ法により施設排水を約 100ml 採取した。排水は沈殿物抽出法にてウイルス RNA を精製し N1N2 領域を増幅するリアルタイム PCR 法にてウイルスゲノムを検出した。A 施設は令和 2 年 11 月、C 施設は令和 3 年 1 月にクラスターが発生したことがわかっており、排水調査の結果、A,C 施設は少なくとも約 2 か月間排水中でウイルスゲノムが検出された。グラブ法に比べトラップ法の方が検出効率は高い傾向であった。施設排水の状況に合わせた採水法を選択することで、ウイルスゲノム検出が可能であることを示した。
[吉田弘]

2. シュードウイルスを用いたヒトコロナウイルス（HCoV）中和抗体測定系の構築

レンチトランスファーベクターにレポーターとして NanoLuc 遺伝子を挿入したプラスミド，gag および pol 発現プラスミド，各 HCoV の S タンパク質遺伝子発現プラスミド（HCoV -229E，HCoV -NL63，HCoV -HKU1，HCoV -OC43，SARS-CoV，SARS-CoV-2，MERS-CoV)を 293T 細胞へ導入し，それぞれ

のシュードウイルス(pv)を作製した．感染細胞には 293T，Huh7.5.1，Vero E6，Vero E6 TMPRSS2，MRC5，A549，Calu3，LLC-MK2，Hela229 細胞を用い，各 HCoV pv の感染を検討した。
[松田麻未、渡邉則幸、林豪士、政木隆博、宮﨑和雄（マイキャンテクノロジーズ）、松山州徳（ウイルス第三部）、松浦知和（慈恵医大）、村松正道、鈴木亮介]

3．Significance of APOBEC-signature mutations in Merkel cell polyomavirus, during tumorigenesis.

MCV is the causative agent of a highly aggressive skin tumor, the truncated LTAg viral genome is integrated into the tumor genome; While the molecular mechanisms by which the viral genome gains the tumor-specific mutations remain to be elucidated. By using in vitro assay, sequence analysis, and bioinformatics analysis, we find that (1) A3A/B/G introduces A3-specific mutations into episomal MCV genomes in vitro. (2) The viral DNA isolated from tumors contained mutated cytosines. (3) IFN-γ and CTLs markers were positively correlated with A3A/B/G in MCV(+) MCC.
These results suggest that the interferon-γ-A3B axis plays pivotal roles in evolutionally shaping MCV genomic sequences and generating tumor-specific TAg mutations during MCC carcinogenesis.
[闕路晟, 李瑩芳, 若江亨祥, 村松正道]

4. Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染による発癌機構の解明

EBV は上咽頭癌などの原因となる発癌ウイルスであるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。本研究では、宿主の遺伝子改変酵素群 APOBEC3B が、ウイルス遺伝子 LMP1 により発現誘導され、宿主ミトコンドリアゲノムに変異を導入していることを示した。LMP1 および APOBEC3B の上咽頭癌での発現は頸部リンパ節転移と相関しており、APOBEC による宿主遺伝子変異が、癌進化に寄与する可能性が示唆された。
[若江亨祥、近藤悟（金沢大学）、闕路晟、李瑩芳、鄭シン、深野顕人、喜多村晃一、村松正道、吉崎智一（金沢大学）]

5．１回感染性ポリオーマウイルス中和試験系の確立

ヒトポリオーマウイルスの BKV、JCV、MCV は、多くが若年期までに感染するものの、健常人ではほとんどが不顕性である。一方で免疫抑制状態では、BKV は泌尿器疾患、JCV は PML、MCV は皮膚癌を発症することがあるため、免疫抑制剤の使用時などに、あらかじめ既感染を知ることが重要である。そこで、簡易に BKV、JCV、MCV の感染中和抗体を測定するために、レポーターを持つ1回感染性粒子を利用した中和試験を確立した。
[松田麻未、李天成、中西章（近畿大学）、中道一生（ウイルス第一部）、三浦善治（駒込病院）、村松正道、鈴木哲朗（浜松医大）、鈴木亮介]

6. Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染による発癌機構の解明

EBV は上咽頭癌などの原因となる発癌ウイルスであるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。本研究では、宿主の遺伝子改変酵素群 APOBEC3B が、ウイルス遺伝子 LMP1 により発現誘導され、宿主ミトコンドリアゲノムに変異を導入していることを示した。LMP1 および APOBEC3B の上咽頭癌での発現は頸部リンパ節転移と相関しており、APOBEC による宿主遺伝子変異が、癌進化に寄与する可能性が示唆された。
[若江亨祥、近藤悟(金沢大学)、闕路晟、李瑩芳、鄭シン、深野顕人、喜多村晃一、村松正道、吉崎智一（金沢大学）]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ.誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Achadu O, Abe F, Li TC, Khoris IM, Lee D,; Lee J, Suzuki T, Park Enoch. Molybdenum Trioxide Quantum Dots-encapsulated Nanogels for Virus Detection by Surface-enhanced Raman Scattering on a 2D Substrate. ACS Appl Mater Interfaces. 2021 Jun 23;13 (24):27836-27844

2） Akane Y, Tsugawa T, Fujii Y, Honjo S, Kondo K, Nakata S, Fujibayashi S, Ohara T, Mori T, Higashidate Y, Nagai K, Kikuchi M, Sato T, Kato S, Tahara Y, Kubo N, Katayama K, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y: Molecular and clinical characterization of the equine-like G3 rotavirus that caused the first outbreak in Japan, 2016. J Gen Virol. 2021 Mar;102(3).

3） Arita M. High-order epistasis and functional coupling of infection steps drive virus evolution toward independence from a host pathway. Microbiology Spectrum, ***2021,*** doi: 10.1128/Spectrum.00800-21. (2021)

4) Bai H, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. Immunogenicity and Antigenicity of Rabbit Hepatitis E Virus-Like Particles Produced by Recombinant Baculoviruses. Viruses. 2021 Aug 9; 13 (8):1573.

5） Elbahrawy A, Ibrahim MK, Eliwa A, Alboraie M, Madian A, Aly HH. Current situation of viral hepatitis in Egypt. Microbiol Immunol. 2021 Sep; 65(9): 352-372. doi: 10.1111/1348-0421.12916.

6） Fu P, Lin B, Wu B, Ke L, Yang T, Du Y, Cheng L, Li Z, Li TC, Liu Y. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. Virol J. 2021 Jul 7;18(1):141.

7） Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M. NTCP Oligomerization Occurs Downstream of the NTCP-EGFR Interaction during Hepatitis B Virus Internalization.J Virol.

2021 Nov 23;95(24):e0093821.

8）Ganganboina AB, Takemura K, Zhang W, Li TC, Park EY. Cargo encapsulated hepatitis-E virus like particles for ultrasensitive HEV antibody detection. Biosens Bioelectron. 2021 Aug 1;185:113261. doi: 10.1016/j.bios.2021.113261. Epub 2021 Apr 22.

9）Gad SA, Sugiyama M, Tsuge M, Wakae K, Fukano K, Oshima M, Sureau C, Watanabe N, Kato T, Murayama A, Li Y, Shoji I, Shimotohno K, Chayama K, Muramatsu M, Wakita T, Nozaki T, Aly HH. The kinesin KIF4 mediates HBV/HDV entry through the regulation of surface NTCP localization and can be targeted by RXR agonists in vitro. PLoS Pathog. 2022 Mar 21; 18(3): e1009983. doi: 10.1371/journal.ppat.1009983.

10）Hayashi T, Murakami K, Hirano J, Fujii Y, Yamaoka Y, Ohashi H, Watashi K, Estes MK, Muramatsu M. Dasabuvir Inhibits Human Norovirus Infection in Human Intestinal Enteroids. mSphere e0062321 (2021)

11）Honda T, Yamada N, Murayama A, Shiina M, Aly HH, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Ishigami M, Murakami Y, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Ishikawa T, Fujishiro M, Muramatsu M, Wakita T, Kato T. Amino Acid Polymorphism in Hepatitis B Virus Associated With Functional Cure. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021; 12(5): 1583-1598. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.07.013.

12）Hosoi H, Murata S, Suzuki T, Li TC, Hatanaka K, Tanaka-Taya K, Mushino T, Kuriyama K, Tamura S, Hanaoka N, Sonoki T. A cluster of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2021 Sep 21:e13736.

13）Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, Wakae K, Sugiyama M, Tsuge M, Ito M, Watashi K, El Kassas M, Kato T, Murayama A, Suzuki T, Chayama K, Shimotohno K, Muramatsu M, Aly HH, Wakita T. MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter.J Virol. 2021 Jul 12;95(15):e0076721.

14）Imagawa T, Ito M, Matsuda M, Nakashima K, Tokunaga Y, Ohta I, Li TC, Suzuki R, Suzuki T. Virus-like particles with FLAG-tagged envelope protein as a tetravalent dengue vaccine candidate. Sci Rep. 2021 Sep 2;11(1):17542.

15）Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, Aizaki H, Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Viruses. 2021 Oct 18;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101. PMID: 34696531

16）Kikuchi M, Sawabe M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshioka K, Tanaka J, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H.Development of an intervention system for linkage-to-care and follow-up for hepatitis B and C virus carriers.Hepatol Int. 2022 Feb;16(1):68-80.

17）Kimura-Someya T, Kato-Murayama M, Katsura K, Sakai N, Murayama K, Hanada K, Shirouzu M, Someya Y. Lewis fucose is a key moiety for the recognition of histo-blood group antigens by GI.9 norovirus, as revealed by structural analysis. FEBS Open Bio, 2022, 12(3), 560-570.

18）Kitamura K and Shimizu H. The Molecular Evolution of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses in Individuals with Primary Immunodeficiency Diseases. Viruses. 2021. 13(7): 1407. 10.3390/v13071407

19）Kitamura K, Fukano K, Que L, Li Y, Wakae K, Muramatsu M.Activities of endogenous APOBEC3s and uracil-DNA-glycosylase affect the hypermutation frequency of hepatitis B virus cccDNA. J Gen Virol. 2022 Apr;103(4).

20）Kitamura K, Sadamasu K, Muramatsu M, Yoshida H. Efficient detection of SARS-CoV-2 RNA in the solid fraction of wastewater. Science of The Total Environment. 2021. 763: 144587. 10.1016/j.scitotenv.2020.144587

21） Kitamura K, Takagi H, Oka T, Kataoka M, Ueki Y, SakagamiA.IntertypicreassortmentofmammalianorthoreovirusidentifiedinwastewaterinJapanSciRep.11(1):12583(2021)

22）Kobayashi C, Watanabe Y, Oshima M, Hirose T, Yamasaki M, Iwamoto M, Iwatsuki M, Asami Y, Kuramochi K, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Sunazuka T, Watashi K. Fungal Secondary Metabolite Exophillic Acid Selectively Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses. Viruses. 2022 Apr 6;14(4):764.

23）Kobayashi S, Mori A, Sugiyama R, Li TC, Fujii Y, Yato K, Matsuda M, Shiota T, Katsumata M, Iwamoto T, Muramatsu M, Suzuki R. Isolation and genome sequencing of hepatitis E virus genotype 1 imported from India to Japan. Jpn J Infect Dis. 2022 Jun 30.

24）Li P, Li Y, Wang Y, Liu J, Lavrijsen M, Li Y, Zhang R, Verstegen MMA, Wang Y, Li TC, Ma Z, Kainov DE, Bruno MJ, de Man RA, van der Laan LJW, Peppelenbosch MP, Pan Q. Recapitulating hepatitis E virus–host interactions and facilitating antiviral drug discovery in human liver–derived organoids. Sci Adv. 2022 Jan 21;8(3):eabj5908. doi: 10.1126/sciadv.abj5908. Epub 2022 Jan 19.

25）Murayama A, Kato T. Inhibition of Hepatitis C Virus by Vitamin D. Vitam Horm. 2021;117:227-238. doi: 10.1016/bs.vh.2021.06.006. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34420582.

26）Murayama A, Momose H, Yamada N, Matsubayashi K, Muramatsu M, Hamaguchi I, Kato T. Performance Evaluation of In Vitro Screening and Diagnostic Kits for Hepatitis C Virus Infection. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 11: 793472. doi: 10.3389/fcimb.2021.793472.

27）Nagashima M, Kawakami M, Hayashi M, Kumagai R, Kasuya F, Yoshida I, Kashihara N, Morita K, Yamada K, Fujiwara T, Kitamura K, Yoshida H, Chiba T, Sadamasu K. RNA detection by RT-qPCR and non-isolation of SARS-CoV-2 in concentrated wastewater (June–August 2020, Tokyo). Japanese Journal of Infectious Diseases. Epub 2021 Oct 29. 10.7883/yoken.JJID.2021.055

28）Nakajima S, Watashi K, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Tamura N, Hattori SI, Maeda K, Mitsuya H, Yasutake Y, Toyoda T. Biochemical and Structural Properties of Entecavir-Resistant Hepatitis B Virus Polymerase with L180M/M204V Mutations. J Virol. 2021 Jul 26;95(16):e0240120. doi: 10.1128/JVI.02401-20. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34076480

29）Okamoto K, Yamada N, Suzuki T, Muramatsu T, Uemura H, Gatanaga H, Kato T, Hatakeyama S. Emergence of Hepatitis

C Virus Genotype 2c Infection Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in Tokyo, Japan. Sex Transm Dis. 2022; 49(1): e29-e33.

30）Sekiguchi K, Koba R, Oka T, Tohya Y. Caliciviruses induce mRNA of tumor necrosis factor α via their protease activity. Virus Res. 306:198595 (2021)

31）Shi S, Zheng X, Suzuki R, Li Z, Shiota T, Wang J, Hirai-Yuki A, Liu Q, Muramatsu M, Song SJ. Novel flavonoid hybrids as potent antiviral agents against hepatitis A: Design, synthesis and biological evaluation. Eur J Med Chem. 2022 Aug 5;238:114452.

32）Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, Wang PH, Moriyama S, Sax N, Ono C, Yamanaka A, Adachi Y, Onodera T, Sato T, Shinkai M, Suzuki R, Matsuura Y, Hashii N, Takahashi Y, Inoue T, Yamashita K, Kurosaki T. Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses. J Exp Med. 2021 218(12):e20211003.

33） Shimoike T, Hayashi T, Oka T, Muramatsu M. The predicted stem-loop structure in the 3'-end of the human norovirus antigenomic sequence is required for its genomic RNA synthesis by its RdRp. J Biol Chem. 297(4):101225 (2021)

34） Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K: Mefloquine, a Potent anti-Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) drug as an entry inhibitor in vitro, Frontiers in Microbiology, 12:651403, 2021

35）Sun L, Li Y, Misumi I, González-López O,Hensley L, Cullen JM, McGivern DR, Matsuda M, Suzuki R, Sen GC, Hirai-Yuki A, Whitmire JK, Lemon SM. IRF3-mediated pathogenicity in a murine model of human hepatitis A. PLoS Pathog. 2021 17(9):e1009960.

36） Takagi T, Oka T, Ami Y, Suzaki Y, Saito H. A human intestinal cell line suitable for the propagation of Type 1-6 human parechovirus with a clear cytopathic effect. Jpn J Infect Dis. (2021)

37） Tanikawa T, Hayashi T, Suzuki R, Kitamura M, Inoue Y. Inhibitory effect of honokiol on furin-like activity and SARS-CoV-2 infection. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 12(1):69-72 (2022)

38） Tenge VR, Murakami K, Salmen W, Lin SC, Crawford SE, Neill FH, Prasad BVV, Atmar RL, Estes MK. Bile Goes Viral. Viruses 13(6) (2021)

39） Tsugawa T, Fujii Y, Akane Y, Honjo S, Kondo K, Nihira H, Kimura H, Kawasaki Y: Molecular characterization of the first human G15 rotavirus strain of bovine origin. J Gen Virol. 2021 Apr;102(4).

40） Wu FT, Oka T, Kuo TY, Doan YH, Liu LTC. Sapoviruses detected from acute gastroenteritis outbreaks and hospitalized children in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association. 120(8):1591-1601 (2021)

41） Xuanwu Pang, Pu Li, Lifeng Zhang, Lusheng Que, Min Dong, Bo Xie, Qihui Wang, Yinfeng Wei, Xing Xie, Lanxiang Li, Chunyue Yin, Liuchun Wei, Kexin Huang, Yiming Hua, Qingniao Zhou, Yingfang Li, Lei Yu, Weidong Li, Zengnan Mo, Maosheng Zhang, Jing Leng, Yanling Hu. Emerging Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Mutation Hotspots Associated with Clinical Outcomes and Transmission. Front Microbiol. 2021 Oct 18; 12:753823.

42）Yamanaka A, Matsuda M, Okabayashi T, Pitaksajjakul P, Ramasoota P, Saito K, Fukasawa M, Hanada K, Matsuura T, Muramatsu M, Shioda T, Suzuki R. Seroprevalence of Flavivirus Neutralizing Antibodies in Thailand by High-Throughput Neutralization Assay: Endemic Circulation of Zika Virus before 2012. mSphere. 2021 6(4):e0033921.

43） Yato K, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Suzuki R. Induction of neutralizing antibodies against hepatitis C virus by a subviral particle-based DNA vaccine. Antiviral Res. 2022 Mar;199:105266. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105266. Epub 2022 Feb 20.

44）Yato K, Onodera T, Matsuda M, Moriyama S, Fujimoto A, Watashi K, Aizaki H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Takahashi Y, Wakita T, Muramatsu M, KatoT, SuzukiR. Identification of Two Critical Neutralizing Epitopes in the Receptor Binding Domain of Hepatitis B Virus preS1. J Virol. 2021 95 (5):e01680-20

45）Yang F, Li Y, Li Y, Jin W, Duan S, Xu H, Zhao Y, He Z, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Takeda N, Zhang W, Muramatsu M, Li TC. Experimental Cross-Species Transmission of Rat Hepatitis E Virus to Rhesus and Cynomolgus Monkeys. Viruses. 2022 Jan 29;14(2):293.

46） Zhang W, Kataoka M, Doan YH, Oi T, Furuya T, Oba M, Mizutani T, Oka T, Li TC, Nagai M. Isolation and characterization of mammalian orthoreovirus type 3 from a fecal sample from a wild boar in Japan. Arch Virol. 166(6):1671-1680 (2021)

47） Zheng X, Guo R, Liu Q, Wakae K, Watanabe N, Fukano K, Que L, Li Y, Aly HH, Watashi K, Suzuki R, Murayama A, Kato T, Aizaki H, Wakita T, Huang X, Yan Y, Song SJ, Muramatsu M. Identification of natural compounds extracted from crude drugs as novel inhibitors of hepatitis C virus. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Aug 27; 567: 1-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.06.022.

48）Zhang H, Zheng X, Li JC, Liu QB, Huang XX, Ding HWd, Suzuki R, Muramatsu M, Song SJ. Flavonoid-triazolyl hybrids as potential anti-hepatitis C virus agents: Synthesis and biological evaluation. Eur J Med Chem. 2021 Jun 5;218:113395.

49）Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Kataoka M, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. A Cross-Species Transmission of a Camel-Derived Genotype 8 Hepatitis E Virus to Rabbits. *Pathogens* **2021**, *10* (11), 1374

50）Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. Generation of a Bactrian Camel Hepatitis E Virus by a Reverse Genetics System. J Gen Virol. 2021 Jul;102(7).

51）Zhang W, Kataoka M, Doan HY, Wu FT, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. Isolation and Characterization of a Subtype 4b of Hepatitis E Virus Using a PLC/PRF/5 cell-derived Cell Line Resistant to Porcine Sapelovirus Infection. Jpn J Infect Dis. 2021 Apr 30. 10.7883

52）Zhang W, Kataoka M, Doan YH, Oi T, Furuya T, Oba M, Mizutani T, Oka T, Li TC, Nagai M. Isolation and characterization of mammalian orthoreovirus type 3 from a fecal sample from a wild boar in Japan. Arch Virol. 2021 Jun;166 (6):1671-1680.

2. 和文発表

1）相崎英樹、C型肝炎ウイルスの感染増殖と病原性発現メカニズム、創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学、技術情報協会、東京、2021，3-11

2）青柳東代、村松正道、脇田隆宇、相崎英樹、C 型肝炎のウイルス学と病態、C 型肝疾患の今後の課題―肝炎、肝硬変、肝がん―、消化器内科、東京、2021，6-13

3）小林孝行、中村麻子、上田紗織、芦塚由紀、岡智一郎、高木弘隆．福岡県内の終末処理場流入水および胃腸炎患者検体からのヒトサポウイルス検出率向上に向けた取り組み．IASR Vol. 42 p124-126: 2021 年 6 月号.

4）高木弘隆，岡智一郎．汎用培養細胞によるヒトサポウイルスの培養法について．食品衛生学雑誌. 2021. 62 (3): J53-55.

5）塩野谷果歩、渡士幸一：HBV 培養細胞系を利用したウイルス侵入メカニズムの解析と創薬研究の進展、医学のあゆみ、281(3): 243-246, 2022

6）杉山隆一、石井孝司．食中毒の現状と微生物検査 A 型肝炎ウイルスと E 型肝炎ウイルス．臨床検査 66 (1), 26-31, 2022

7）鈴木亮介、李天成、塩田智之 E型肝炎ウイルスの感染増殖系「創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学」 25-31. 2021

8）村上耕介、染谷雄一「ノロウイルス増殖機構と創薬への応用」創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学．技術情報協会 2021 年 8 月

9）村上耕介「ノロウイルス」創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術．技術情報協会 2021 年 8 月．

10）小澤広規、吉田弘．横浜市における新型コロナウイルスの下水調査．環境浄化技術 第 21 巻第 1 号, p21-25, 2022 年

11）吉田弘．ポリオ環境水サーベイランスと下水中の新型コロナウイルス調査．月刊下水道 45 巻 1 号，p82-84，2022 年

12）吉田弘．ポリオ環境水サーベイランスと新型コロナウイルス調査．水環境学会誌 第 44 巻（A） 第 11 号,379-382,2021

13）吉田弘．下水中のポリオウイルスと新型コロナウイルス検査．YAKUGAKU ZASSHI 142(1), 11-15, 2022

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Aoyagi H, Iijima H, Kikuchi M, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, MasakiT, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Tsutsumi T, Okushin K, Moriya K, Koike K, Muramatsu M, Kenjiro Wake, Wakita T, Aizaki H. The 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Toronto, Canada, 06-09/7/2021.

2) Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M. NTCP oligomerization is initiated downstream of the NTCP-EGFR interaction during HBV internalization. 2021 International HBV Meeting. 2021/9/26-30. Toronto.

3) Gad SA, Sugiyama M, Tsuge M, Wakae K, Fukano K, Watanabe N, Kato T, Murayama A, Li Y, Shoji I, Shimotohno K, Chayama K, Muramatsu M, Wakita T, Nozaki T, Aly HH. Kinesin KIF4 is a key regulator for surface localization of NTCP, and HBV/HDV infection. 2021 International Meeting, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Sep. 26 - 30, 2021. Toronto, Canada.

4)Kikuchi M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshioka K, Tanaka J, Muramatsu M, Wakita T, Sawabe M, Aizaki H, Development of a community-based intervention system for linkage to care and follow-up for hepatitis virus-positive individuals cooperating with health care providers, Global Heapatitis Summit, The 17th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Taipei, Taiwan, June 17 - 20, 2021.

5) Yingfang Li, Lusheng Que, FukanoK, KouraM, KitamuraK, WakaeK, MuramatsuM. MCPIP1 reduces HBV-RNA by targeting its epsilon structure. HBV international meeting. Canada/Web. September. 2021.

2. 国内学会

1） 小林淳、有田峰太郎、加藤龍一. OSBP-ORD変異体とエンテロウイルス増殖阻害剤を用いたOSBP機能の評価系. 第68回日本ウイルス学会学術集会. 令和3年11月16日、神戸、口頭

2）石坂彩、古賀道子、水谷壮利、林阿英、安達英輔、池内和彦、上田竜大、青柳東代、清野宏、俣野哲朗、相崎英樹、由雄祥代、村松正道、考藤達哉、堤武也、四柳宏. HIV 陽性者における A 型肝炎ウイルス罹患による急性炎症と腸内細菌叢の動態解析、第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京、2021 年 11 月 21-23 日

3） 渕野裕之、有田峰太郎、河上仁美、川原信夫、吉松嘉代. 植物エキスライブラリーを用いた抗エンテロウイルス活性化合物の探索. 日本生薬学会第67回年会. 令和3年9

月20日、東京、ポスター

4）岩本将士、柴田ゆき野、川崎純菜、小嶋将平、Yung-Tsung Li、岩見真吾、村松正道、Hui-Lin Wu、和多和宏、朝長啓造、渡士幸一、堀江真行．新規デルタウイルスの同定と性状解析により明らかとなったデルタウイルス伝播戦略の多様性について．第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸／オンライン 2021 年 11 月）

5）Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2021 年. Identification of an oxysterol derivative that inhibits HBV infection by interrupting NTCP oligomerization. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸／オンライン 2021 年 11 月）

6）Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2022 年. 新規作用機序により B 型肝炎ウイルス感染を阻害する酸化ステロール合成誘導体の同定．日本薬学会第 142 年会（オンライン 2022 年 3 月）

7）胡秋晗、白川大樹、白崎伸隆、高木弘隆、岡智一郎、松下拓、松井佳彦 浄水処理工程におけるヒトサポウイルスの除去・不活化特性の評価: in vitro 細胞培養法の活用. 第 56 回日本水環境学会年会. 2022 年 3 月 16～18 日

8）高木弘隆、岡智一郎．腸管系ウイルス培養における新知見-ヒトの生理からウイルス増殖を考える- ウイルス性下痢症研究会第 32 回学術集会. 2021 年 11 月 15 日

9）坂上亜希恵、神尾彩楓、佐々木美江、植木洋、高木弘隆、岡智一郎、上間匡 流入下水における胃腸炎関連ウイルスの新型コロナウイルス感染症流行前後での挙動 第55回日本水環境学会年会、ウェビナー、 2021 年 3 月 10-12 日

10）大嶋美月、岩本将士、大橋啓史、倉持幸司、村松正道、渡士幸一. 2022 年. 新型コロナウイルス及び B 型肝炎ウイルス感染実験系を用いた抗ウイルス材評価への応用, 化学工学会第 87 回年会 (オンライン 2022 年 3 月)

11）渡邉香奈子、岡智一郎、高木弘隆、Anisimov Sergei、高橋雅彦、大桑孝子、樋口雅也、藤井雅寛 ヒトパレコウイルスの受容体遺伝子の同定．日本ウイルス学会第 68 回学術集会（神戸）2021 年 11 月 16-18 日

12）加藤孝宣、明里宏文．コモンマーモセットを用いた C 型肝炎ウイルスワクチン研究．第 11 回日本マーモセット研究会大会. 2022 年 2 月 2 日，オンライン開催.

13）加藤孝宣、山田典栄、本多隆．Functional cure に関与するコア領域のアミノ酸変異が HBV ライフサイクルに与える影響の解析．第 57 回日本肝臓学会総会． 2021 年 6 月 17 日 - 18 日，札幌.

14）政木隆博、川口憲治、松本喜弘、松浦知和、加藤孝宣、村松正道、脇田隆字．C 型肝炎ウイルスによる癌抑制性マイクロ RNA の機能障害とその分子機構．第 57 回日本肝臓学会総会． 2021 年 6 月 17 日 - 18 日，札幌.

15）喜多村晃一、貞升健志、吉田弘．下水沈殿物を用いた新型コロナウイルスRNA検出方法の検討.第80回日本公衆衛生学会総会．令和3年12月21–23日、東京（ハイブリッド開催）、ポスター.

16）菊池みなみ、川部直人、青柳東代、服部悟、若江亨祥、渡士幸一、吉岡健太郎、佐竹正博、是永匡昭、田中純子、村松正道、脇田隆字、沢辺元司、相崎英樹．自治体と医療関係者が連携した肝炎ウイルスキャリアの動向調査および陽性者 のフォローアップシステムによる行動変容の解析、第 57 回日本肝臓学会総会、札幌ハイブリッド開催、2021 年 6 月 17-18 日

17）清原知子、村松正道．B型肝炎ワクチン定期接種化の効果（感染症流行予測調査より）．第57回日本肝臓学会総会，北海道札幌(オンライン参加), 2021.6.17-18.

18）闕路晟、李瑩芳、若江亨祥、村松正道. APOBEC3B inducing by Interferon-gamma contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. 第 94 回日本生化学会大会, Web 開催、20211103-20211105.

19）闕路晟、李瑩芳、若江亨祥、村松正道. Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, Web 開催、20211116-20211118.

20）小山舞子,浦野日峰,吉田進也,青柳東代,大崎由喜,渡士幸一,若江亨祥,村松正道,相崎英樹、脂肪由来幹細胞(ASC)を用いた肝細胞様細胞の解析．第 20 回日本再生医療学会総会.2021/3/11-13 神戸.

21）塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若奈, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆字, 渡士幸一、 2021 年, 抗マラリア薬メフロキンの強力な新型コロナウイルス感染阻害活性, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, (神戸/オンライン開催 2021 年 11月)

22）伊藤英里子、清水咲子、岩瀬陽一郎、染谷雄一「ラット用皮内注射デバイスを用いたセービン株由来不活化ポリオワクチンの皮内投与による免疫誘導効果」第25回日本ワクチン学会学術集会、軽井沢、2021 年 12 月 3-5 日

23）Balingit JC, Nguyen CT, Suzuki R, Matsuda M, Nguyen TTT, Takemura T,Vu BTH, Hasebe F, MaiLTQ, Morita K, Moi ML. Antibody-dependent enhancement in the long-term humoral immunity against dengue virus serotype 1 infection. 第 27 回トガ・フラビペスチウイルス研究会（オンライン開催） 2021/12/10,

24）Balingit JC, Nguyen CT, SuzukiR, Matsuda, M Nguyen TTT, Takemura T, Vu BTH, Hasebe F, Mai LTQ, Morita K, Moi ML. DENV-1 Genotype Variance Drives Discrepancies in Homotypic Neutralizing and Enhancing Activities of Antibodies during Natural Infections. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

25）逸見拓矢、相内章、橋口隆生、飛梅実、宮本翔、菅野隆之、上野朗、佐野芳、田村浩二、鈴木亮介、鈴木忠樹.

SARS-CoV-2 S 組換えタンパクを抗原としたワクチンの経鼻接種によって誘導される免疫応答とワクチン効果の解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

26) 逸見拓矢、相内章、橋口隆生、飛梅実、宮本翔、菅野隆之、上野朗、佐野芳、田村浩二、鈴木亮介、鈴木忠樹 SARS-CoV-2 スパイクタンパクを抗原とする経鼻組換えタンパクワクチンによる免疫応答とワクチン効果の評価. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 軽井沢、2021.12.3-5.

27) 今川稔文, 伊藤昌彦, 高林秀次, 田中一雄, 記野秀人, 松田麻未, 鈴木亮介, 宮本和慶, 小杉伊三夫, 高崎智彦, 鈴木哲朗. Zika virus infection causes damage in reproductive organs of a pregnant common marmoset. 第68回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

28) 山中敦史、Pimploy Rattanaamnuaychai、松田麻未、鈴木亮介、楠木俊江、丹賀直美、山口諒也、糸井清恵、齋藤結愛、清水淳、宮﨑和雄. A rapid and high-throughput method for detecting antibody-dependent infection-enhancing activity against dengue virus. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

29) 杉山隆一、石井孝司、鈴木亮介、脇田隆宇、村松正道. 低分子化合物ライブラリーを用いた HEV 増殖阻害物質の探索. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

30) 鈴木亮介、松田麻未、西山直子、小林さくら、鈴木祐成、結城（平井）明香、山根大典、村松正道 レポーター遺伝子を持つ組換え A 型肝炎ウイルスを用いた抗ウイルス低分子化合物の探索. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

31) 齊藤恭子、深澤征義、鈴木亮介、高崎智彦、花田賢太郎. Vero 細胞における黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンの持続的な複製の性状解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

32) Zheng X、Shi S、Suzuki R、YukiA、Wakae K、Liu Q、Jiang S、Muramatsu M. A 型肝炎ウイルスにおける新規抑制剤の開発. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

33) 中嶋章悟, 大橋啓史, 竹田誠, 渡士幸一. 2021 年. 新型コロナウイルス感染細胞実験を用いたハイスループット化合物スクリーニング系の構築. 第 44 回日本分子生物学会年会（横浜 2021 年 12 月）

34) 林豪士、村上耕介、平野順紀、松田麻未、鈴木亮介、村松正道 腸管オルガノイド培養系を用いたヒノロウイルス感染に対する宿主免疫機構の解析. 第 7 回 デザイン生命工学研究会 2022 年 3 月（オンライン）

35) 林豪士、村上耕介、平野順紀、藤井克樹、山岡曜子、大橋啓史、渡士幸一、Mary Estes、村松正道 Screening of an antiviral compound library identifies dasabuvir as a novel anti-human norovirus inhibitor 第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2021 年 11 月 16-18 日

36) Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M. Functional relevance between NTCP oligomerization and EGFR during hepatitis B virus internalization. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸. 2021/11/16-18

37) Gad SA, Kato T, Muramatsu M, Chayama K, Wakita T, Aly HH. KIF4a, a new host factor required for surface localization of NTCP, and HBV/HDV infection. 第 17 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム. July. 10, 2021.

38) Gad SA, Sugiyama M, Wakae K, Fukano K, Watanabe N, Kato T, Murayama A, Li Y, Shoji I, Shimotohno K, Chayama K, Muramatsu M, Wakita T, Aly HH. Kinesin KIF4 is a possible therapeutic host target and key regulator for surface localization of NTCP, and HBV/HDV infection. The 68th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Nov. 16 - 18, 2020. Kobe.

39) 深野顕人、九十田千子、大嶋美月、大木規央、朴三用、若江亨祥、相崎英樹、脇田隆宇、渡士幸一、村松正道. 感染受容体 NTCP の多量体化が導く B 型肝炎ウイルス細胞内侵入機構の解明. 日本薬学会第 142 年会. 名古屋. 2022/3/25-28

40) 深野顕人、大嶋美月、九十田千子、相崎英樹、大木規央、朴三用、脇田隆宇、若江亨祥、渡士幸一、村松正道. SLC10A1/NTCP 多量体形成が制御する B 型肝炎ウイルス細胞内侵入機構の解析. 第 94 回日本生化学会大会. オンライン. 2021/11/3-5

41) 津川毅、藤井克樹、赤根祐介、本庄紗帆、近藤謙次 ウシ由来ロタウイルス G15 株のヒト初感染例の分子的特徴（Molecular characterization of the first human G15 rotavirus strain of zoonotic origin from the bovine species）第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2021 年 11 月 16-18 日

42) 藤井克樹、津川毅、中田修二、村松正道 札幌市において小規模な流行を起こしたロタウイルス G12 株の全遺伝子解析（Full-genome analysis of rotavirus G12 strains that caused a small epidemic in Sapporo） 第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2021 年 11 月 16-18 日

43) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 齋藤誠, 松浦知和, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清の ELISA と中和試験による JC ポリオーマウイルス抗体測定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

44) 村山麻子, 山田典栄, 村松正道, 加藤孝宣. HBs 抗原の preS1 領域の N 末端アミノ酸欠損による高感染性 B 型肝炎ウイルスの産生. 第 57 回日本肝臓学会総会. 2021 年 6 月 17 日 - 18 日, 札幌.

45) Yamasaki M, Ohashi H, Nishiuchi K, Muramatsu M, Kamisuki S Kuramochi K, Watashi K. Neoechinulin B and its derivatives, a potent antiviral agents against hepatitis C virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会（神戸／オンライン 2021 年 11 月）

46) 矢藤慶悟、深野顕人、松田麻未、田中智久、森石恆司、西辻裕紀、下遠野邦忠、田村浩二、加藤孝宣、村松正道、鈴木亮介. B 型肝炎ウイルス preS2 領域に対する抗体はウ

イルス感染を抑制する. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸 (オンライン開催)、2021.11.16-18.

47）吉田弘、上田真稔、服部泰臣、森都美子、横江公美. 高齢者介護施設排水中の新型コロナウイルス調査手法の検討. 第80回日本公衆衛生学会. 東京.令和3年12月21－23日.

48） 吉田弘.「水環境における病原性ウイルスモニタリング技術の動向」.第 66 回日本水環境学会セミナー（オンラインセミナー）.2021.01.22、口頭.

49） 吉田弘.下水中のポリオウイルスと新型コロナウイルス検査.日本薬学会.第 141 年会環境・衛生部会衛生試験法シンポジウム:微生物検査による食品・環境衛生管理の新展開」（オンラインシンポジウム）.2021.03.29、口頭.

50）小澤広規、吉田弘、大久保一郎. 横浜市における採水頻度を増やした下水中の新型コロナウイルス調査. 第80回日本公衆衛生学会. 東京.令和3年12月21－23日.

51）須賀原千明、小澤広規、吉田弘. 新型コロナウイルス感染動態予測に向けたモデル構築に関する検討. 第80回日本公衆衛生学会. 東京. 令和3年12月21－23日.

52）大久保一郎、吉田弘、北島正章、濱崎光宏、佐々木顕、上田真稔. 自由集会 13「環境水中の新型コロナウイルス調査の今後」. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 東京. 令和 3 年 12 月 21－23 日

53）筒井理華、吉田弘. 病原体等検査における検査プロセスの改善に向けた自主管理体制の検討. 第80回日本衆衛生学会. 東京. 令和3年12月21－23日.

54）北川和寛、末永 美知子、金成 由美子、吉田弘. 福島県における下水中の新型コロナウイルス調査 第80回日本公衆衛生学会. 東京. 令和3年12月21－23日.

55）濱崎光宏、吉田弘. 終末処理場の流入水沈査からの新型コロナウイルスRNA抽出方法の検討. 第80回日本公衆衛生学会. 東京.令和3年12月21－23日.

56） 李瑩芳、村松正道. The role of MCPIP1 in HBV-infected hepatocytes. 第 57 回日本肝臓学会総会、オンライン、2021.6.17. ワークショップ.

57） 若江亨祥、柊元巌. ”APOBEC3s mutate Merkel cell polyomavirus genome in Merkel cell carcinoma” 第 80 回日本癌学会、横浜、(2021/9/30-10/2)

58）渡士 幸一、村松 正道、脇田 隆字. 感染受容体 NTCP の多量体化を標的とした新規 B 型肝炎ウイルス感染阻害戦略. 第 57 回日本肝臓学会総会（札幌／オンライン 2021 年 6 月）

59 渡士幸一. “Drug discovery research against COVID-19 under interdisciplinary collaboration” : 日本薬学会第 141 年会国際シンポジウム: web, March 28, 2021

III. その他

1.研究会

1）林豪士, 村上耕介, 平野順紀, 松田麻未, 鈴木亮介, 村松正道. 腸管オルガノイド培養系を用いたヒトノロウイルス感染に対する宿主免疫機構の解析. 第 7 回デザイン生命工学研究会 （オンライン）2022. 3.10.

2)松田麻未, 渡邉則幸, 林豪士, 政木隆博, 松浦知和, 村松正道, 鈴木亮介. シュードウイルスを用いた新型コロナウイルス中和抗体測定系 第 7 回デザイン生命工学研究会 （オンライン）2022. 3.10.

2.新聞取材

1）相崎英樹、鈴木亮介 肝炎ウイルスなお警戒を 2022.2.28 山口新聞、2022.3.30 佐賀新聞

3. ウイルス第三部

部長　竹田　誠

概 要

令和 3 年度から組織が一部再編された。令和 2 年度まで当部は、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）で構成されていたが、これまでの第四室（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）が担当していた所掌事務の内、病原体（インフルエンザ以外の呼吸器ウイルス）に関するサーベイランスならびにリファレンス業務、サイトカインに関する業務は所掌事務から外れ、第四室（令和 3 年度より第五室）では、新型コロナワクチンなどの呼吸器ウイルスワクチンの品質管理業務が主な所掌事務となった。また、これまでインフルエンザウイルス研究センター第三室が担当していたインフルエンザワクチンに関する業務が、ウイルス第三部の所掌事務となり、ウイルス第三部の新たな第四室となった。それら組織再編に伴う人事異動が行われた。その結果、令和 3 年度からは、第一室（麻疹）、第二室（風疹）、第三室（ムンプス）、第四室（インフルエンザワクチン）、第五室（インフルエンザワクチン以外の呼吸器ウイルスワクチン）の 5 室体制となった。

当部は、麻疹、風疹、ムンプス（おたふく風邪）、インフルエンザ、新型コロナウイルス（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型）感染症（COVID-19）に対するワクチン、γ-グロブリン製剤に関する国家検定、検査、研究業務等を担当している。品質管理体制に関しては、ワクチン国家検定の標準手順書（SOP）や標準品等の整備を行い、試験法の標準化と精度管理に努めている。また、国家検定における各種品質管理の試験の実施に加えて、ワクチン製剤の国家検定に製造・記録等要約書（SLP）の審査を実施している。国際協調の観点からも、国際的にも通用する品質管理体制を取っている。感染症対策やワクチン政策に対する社会的要求が一層高まる中で、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保と国家試験機関（NCL）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・分子疫学的手法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や容易にウイルスの感染を確認できる細胞の確立に関する研究、麻疹ウイルスの脳内持続感染により引き起こされることのある亜急性硬化性全脳炎に関する研究を行っている。

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、風疹ウイルスのリバースジェネティクス技術の改良に関する研究、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の感染・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、新規ワクチンおよび治療薬の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。

インフルエンザでは、インフルエンザウイルスの性状に関する研究やインフルエンザワクチンの品質管理手法の開発研究を行なっている。

呼吸器ウイルスワクチン(インフルエンザワクチンを除く)の検定・検査、並びにその検定に必要な標準品の製造・維持・管理及び交付、並びにこれらに関する研究、さらに呼吸器ウイルス(インフルエンザウイルスを除く)の病因及び病原の検索、予防診断及び治療方法の研究を行っている。特に新型コロナワクチンについてはこれまで申請されたすべての製剤について承認前検査に携っており、アデノウイルスベクターワクチンの国家検定を行っている。また、膜型セリンプロテアーゼ発現細胞やヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気相培養系を用い、臨床検体から急性呼吸器ウイルスを分離して収集し、全長配列解読を行っている。これまでにヒトコロナウイルス、ヒトボカウイルスやパラインフルエンザウイルス 4 型など、通常の株化培養細胞では分離が困難なウイルス株を多数分離し、遺伝子検出による検査系の評価用に用いるとともに、これらについて増殖機構や病態解明に関する研究を行っている。

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。インフルエンザでは、WHO-ERL (Essential Reguratory Laboratory)の1つとして、国際標準試薬の制定作業や、品質管理試験の精度向上に関する共同研究に携わっている。

業 績

調査・研究

I. 麻疹ウイルスに関する研究

1. 麻疹検査診断ネットワークの構築に関する研究

WHO 等が中心となり進めている麻疹排除計画では、検査診断に基づいた麻疹サーベイランス体制の確立を求めている。これに従い、日本では、「麻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 西太平洋地域麻疹排除認証委員会により麻疹排除状態にあると認定され 2020 年までの排除維持が確認されている。2021 年においても麻疹患者の報告は 6 例のみであり国内での継続的な発生がある状態でなく麻疹の排除状態は維持されていると考えられた。

また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、田原舞乃、大倉喬、山田裕加里、竹田誠、森嘉生、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. ポリオウイルスレセプター (PVR) をノックアウト(KO)した PVR KO Vero/huSLAM 細胞の開発

近い将来に達成されると考えられるポリオ根絶に向けて、世界保健機関 (WHO)は各研究施設におけるポリオウイルスの取扱いに関する厳格な管理を求めている (Global Action Plan III: GAP III)。そのため、ポリオウイルス非感受性の培養細胞を作製することは、今後のウイルス学的研究を進めるために重要と考えられる。これまでに我々は、細胞化学部との共同研究で、ポリオウイルスレセプター機能をノックアウトした Vero 細胞 (Vero ΔPVR1/2)を作製した。本研究では、レトロウイルスベクターを用いて Vero ΔPVR1/2 細胞に SLAM 遺伝子を導入した Vero ΔPVR1/2 hSLAM+細胞を作出し、その性状を広汎に使用されているVero/SLAM細胞と比較した。野外株ベースの組換え麻疹、風疹ウイルス株に対する感受性、及び麻疹疑い、風疹疑いの患者より採取した臨床検体からのウイルス分離能を比較すると、本細胞は、Vero/SLAM 細胞と同等以上のであることを確認できた。本細胞は、JCRB 細胞バンクに寄託されており、近日中に譲渡可能になる予定である。[染谷健二、竹田誠:中村優子、花田賢太郎(細胞化学部)]

3. ウイルス感染に伴い色素発現する培養細胞の開発

ウイルスを培養細胞に感染させた場合、使用する培養細胞

と感染させるウイルスの組み合わせにより、様々な形態の CPE が観察される。一方で、ウイルスが感染したにもかかわらず、CPE が形成されない、あるいは CPE が視認しにくい事象があることも知られている。そのため、培養細胞のウイルス感染成立を顕微鏡下で容易に視認できれば、これまで検出を逃れてきたウイルスの分離も可能になると考えられる。本研究では、ウイルス感染により活性化するプロモーター下流に色素遺伝子を組み込んだウイルスベクターを構築し、アフリカミドリザル由来株化細胞に色素遺伝子を導入した。色素遺伝子導入細胞にウイルスを感染させたところ、色素の発現は確認できなかった。現在、本細胞に色素遺伝子を発現させるための改良を試みている。[染谷健二、竹田誠]

4. 麻疹ウイルス HNT 株エンベロープタンパク質に関する研究

麻疹ウイルスの脳内持続感染により生じる亜急性硬化性全脳炎(SSPE)患者から分離されたウイルスは、ウイルスエンベロープタンパク質である F タンパク質及び M タンパク質のアミノ酸置換による細胞融合活性の上昇と細胞遊離ウイルス産生の減少という特徴が知られており、高い細胞融合活性により H タンパク質に依存せずに脳内受容体 CADM1 と CADM2 を利用して感染拡大することが報告されている。麻疹ウイルスの中枢神経系での増殖について理解を深めるため、ハムスターの中枢神経系に順化させた HNT 株のエンベロープタンパク質について解析を行った。HNT 株 F タンパク質発現プラスミドにより細胞融合活性を解析したところ、HNT 株 F タンパク質は SSPE 患者由来株と同程度の高い細胞融合活性を示した。また、組換えウイルスにより HNT 株 M タンパク質のウイルス産生能を解析したところ、ハムスター細胞において細胞遊離ウイルスの増加を示した。このことから HNT 株は SSPE 株と同様に高い細胞融合活性を持つ一方で、M タンパク質の機能を維持しており SSPE 株と異なる特徴を持つことが明らかとなった。さらに HNT 株 H タンパク質について解析を行ったところ、CADM2 陽性細胞株において野外株 H タンパク質より高い感染性を示し、HNT 株 H タンパク質が CADM2 を利用する可能性が示唆された。今後は、HNT 株 H タンパク質の CADM2 受容体利用能について解析を行う予定である。[關文緒、竹田誠]

5. 麻疹風疹混合ワクチンの品質管理に関する研究

麻疹風疹混合ワクチンは1970年代に樹立されたワクチン株を用いて製造される生ワクチンである。生ワクチンはその開発過程や製造工程の特性上、単一クローンのウイルスで構成されている可能性は低く、ワクチンの中には解析・決定されているワクチン株遺伝子配列とは異なる遺伝子配列を有するバリアントウイルスが一定の割合で含まれることが予想されている。本研究では次世代シークエンス技術(NGS)を用い、国内で販売されている3社の麻疹風疹混合ワクチン中に含まれる麻疹ウイルス及び風疹ウイルスのバリアント配列の検出を試みた。この結果麻疹・風疹ウイルスともに一定のバリアントが存在することが確認できた。このうち麻疹ウイルスでは10%以上の混入率を有すると考えられるバリアント配列は麻疹ウイルス遺伝子全長約15Kbpに対し2～10箇所であった。風疹ウイルスにおいては10%以上の混入率を有すると考えられるバリアント配列は風疹ウイルス遺伝子全長約10Kbp に対し2～11箇所であったものの、混入比率が38%以上ある箇所があり混入比率の高いバリアントが存在することが示唆された。風疹ウイルスではワクチン株の特性として温度感受性を有することが明らかとなっており、今回検討した3製剤のうち2製剤のワクチン株は温度感受性決定領域遺伝子が特定されているが2株とも当該配列にはバリアント配列を有さないことが明らかとなった。また異なるロットのMRワクチンを用いてロット間でのバリアントの構成比率の比較を行った。この結果各社のワクチンともにロット間でのバリアント構成比率の大きな違いはなかったものの、1製剤の風疹ウイルスの配列に1箇所のみロット間での差があった。今後より詳細な検討を行う予定である。[大槻紀之、山田裕加里:石井孝司(品質保証管理部)]

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

風疹の排除を達成し国際的に認証されるためには、同一ウイルスによる流行が1年以上継続せず、伝播が遮断されていることを明らかにしなくてはならない。2012 年から 2021 年までに国内で検出された風疹ウイルス 1,540 株について系統樹解析を行い、流行の変遷を解析した。この期間に検出されたウイルスはすべて遺伝子型 1E もしくは 2B に分類された。また、米国 CDC(Rivailler et al. 2017)の提案した Lineage 分類では、

これらは 1E-L2、2B-L1 および 2B-L2c に細分類された。2012-2014 年には、1E-L2 および 2B-L1 のウイルスが1年以上継続して検出され、土着伝播を引き起こしたと考えられた。2015 年以降は同一の株による流行は発生せず、土着流行は遮断されたと考えられた。2018-2020 年には 1E-L2 のウイルス(2012-2014 年の株とは別系統)が 1 年 8 ヶ月の間継続的に検出され、土着伝播を引き起こしたものと考えられた。この株は同時期に中国でも大規模流行を引き起こし、国境を越えた流行であったことが示唆される。本ウイルスは 2020 年第 12 週以降国内では検出されておらず、伝播が遮断されたものと考えられる。今回の解析により、米国 CDC の提案した風疹ウイルスの細分類法によって従来の遺伝子型分類より多くの情報を得ることができることを実証した。一方、国内のウイルスについては、分類の基準となる Lineage 内の平均 pairwise distance に当てはまらないケースも認められたことから、分類もしくは基準の見直しが必要であることが示唆された。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、全国地方衛生研究所]

2. 地方衛生研究所における風疹検査の調査研究

風疹の排除認定を受けるためには、国内のサーベイランス体制が国際的な基準を満たしていることが前提となる。国内の感染症サーベイランス情報登録システムである NESID では検査陽性の情報しか登録されず、検査実施数ならびに検査陰性数の情報は得ることができない。そのため、麻疹風疹リファレンスセンターのネットワークを介して 2016 年以降、全国地方衛生研究所における検査実績を調査している。風疹の全国流行があった 2019 年には、全国で 6,839 件の検査が実施され、1,289 件が陽性であったが、2020 年は 788 件の検査実施ならびに 50 件の陽性、2021 年は 341 件の検査実施ならびに 1 件の陽性と、検査数と陽性数の大幅な減少が見られた。5 日以内に施設に搬入された症例割合および検体搬入後、検査が4日以内に実施された症例割合は、2019 年以前と比較して 2020 年以降は減少傾向が見られた。これは 2020 年から生じた COVID-19 の流行に伴うサーベイランス体制への影響を示している可能性があり、今後も注視する必要がある。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、全国地方衛生研究所]

3. 麻疹風疹同時検査に使用可能なマルチプレックスリアルタイム RT-PCR 法の開発

麻疹および風疹は鑑別が必要な発熱発疹性疾患であり、同時に検査がされることが多い。しかし、それぞれの病原体検出マニュアルに記載された方法では、同一のプレートで検査することは可能であるが、同一のウェルで検査することはできなかった。検査の簡便化、効率化を図るため、麻疹風疹検査を同一ウェルで実施できるマルチプレックス realtime RT-PCR 法の開発をおこなった。麻疹ウイルス検出用プローブの蛍光色素を FAM-TAMRA から VIC-QSY に変更した以外、現行の realtime RT-PCR 法の試薬等を使用した。構築したマルチプレックス realtime RT-PCR 法を、それぞれの参照 RNA 並びに代表ウイルス株を用いて検討を行ったところ、単独検出法と同等の感度、高い特異度があることが示された。既に麻疹ウイルスまたは風疹ウイルスが陽性であることが明らかとなっている臨床検体を用いて検討を行った場合でも単独検出法と同等の感度特異度を示した。開発したマルチプレックス realtime RT-PCR 法は、麻疹風疹それぞれの単独検出 realtime RT-PCR 法と遜色ない性能を示すことから、地方衛生研究所における麻疹風疹検査に有用であることが期待される。[森嘉生、大槻紀之、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、山形県衛生研究所、千葉県衛生研究所、富山県衛生研究所、愛知県衛生研究所、大阪健康安全基盤研究所、鳥取県衛生環境研究所、沖縄県衛生環境研究所]

4. CPER 法による風疹ウイルスリバースジェネティクス系の構築

Circular polymerase extension reaction (CPER)法によるリバースジェネティクス系はPCRを技術基盤としており、ウイルスゲノムの全長 cDNA を PCR で幾つかの断片として増幅し、再度 PCR により宿主細胞に適切な発現プロモーター下に断片を連結して感染性全長 cDNA を増幅する。その増幅産物を直接細胞へ導入することで感染性ウイルスを作製する手法である。既知ウイルスの中でゲノムの GC 含量が最も高い風疹ウイルスにおいて、CPER 法によるリバースジェネティクス系の構築が可能か検討した。以前に作製した風疹ウイルス感染性 cDNA クローン(pcHHR-HS)を鋳型として、全長 cDNA を断片として増幅した。HS の 5'と 3'の UTR 配列を付加した CMV プロモーター配列と増幅断片を鋳型にして PCR を行い、アガロース電

気泳動により全長 cDNA に相当する増幅産物(CPER-HS)が得られたことを確認した。CPER-HS と陽性コントロール(pcHHR-HS)をそれぞれ BHK 細胞へ導入し、培養上清を回収した。二次感染の有無とウイルス産生を確認するため、その培養上清を Vero 細胞へ接種した。7 日後に培養上清を回収してプラーク法により力価を測定したところ、CPER-HS を接種した上清は 10^7PFU/ml を越える力価を示し、pcHHR-HS のそれと同等のウイルス産生が認められた。ゲノムの GC 含量が高い風疹ウイルスにおいても、CPER 法により既存の感染性 cDNA と同様にウイルスの作製が可能であった。CPER 法を用いることで、全長 cDNA を増幅する際の鋳型を置換する、あるいは断片増幅時のプライマーに変異を導入することで様々なキメラウイルスや点変異ウイルスの作製が可能であることが示唆された。

［坂田真史、中津祐一郎、加藤文博、加藤大志、竹田誠、森嘉生］

5. 風疹ウイルスの細胞内増殖を制御する宿主因子の解明

我々はこれまでに、風疹ウイルスに対する感受性の高い培養細胞を作製することを目標とし、CRISPR-Cas9 法によるゲノム編集技術を用いて、宿主インターフェロン(IFN)応答の誘導に関わるアダプター分子である IPS-1 を欠損させたヒト肺がん由来 A549 細胞を作出し、その細胞において風疹ウイルスの複製効率が飛躍的に向上することを見出している。また、IPS-1 の上流に存在する宿主の病原体認識レセプターである RIG-I および MDA5 の両方が風疹ウイルスの認識に関与し、その増殖を抑制することも明らかにしている。一方で、実際に風疹ウイルスを直接的に抑制するエフェクター分子に関しては未解明のままであった。そこで、風疹ウイルスの増殖が亢進することが明らかとなっている IPS-1 欠損 A549 細胞を用いて、IFN 応答において多くのウイルスを抑制することが知られているインターフェロン応答遺伝子群(IFN-stimulated genes; ISGs)を、ドキシサイクリンにより発現制御が可能な状態で導入し、風疹ウイルスを抑制しうる ISGs の同定を試みた。その結果、転写因子である IRF1 や、既に多くのウイルスを抑制することが知られている BST2(別名 Tetherin)などが、風疹ウイルスの増殖を抑制しうる ISGs として同定できた。一方で、BST2 などの ISGs 単独では、IPS-1 欠損によるウイルス増殖の亢進の全てを十分に説明できないことから、複数の ISGs が細胞における風疹ウイルスの抑制に協調的に寄与している可能性が考えられた。また、今回の解析では解明できていない、他のウイルスではまだ報告されていない ISGs が、風疹ウイルスの抑制に関与している可能性も考えられた。今後は、それらの可能性について詳細に解析していく予定である。［中津祐一郎、坂田真史、竹田誠、森嘉生］

6. 風疹ウイルスの細胞侵入に必須な宿主因子の探索

風疹ウイルスの細胞侵入に必要とされる宿主因子の探索を行うため、CRISPR/CAS9 による網羅的ノックアウトスクリーニングを行なったところ、脂質代謝に関する宿主因子が同定された(未公開)。本遺伝子をノックアウトした細胞では、風疹ウイルスの細胞侵入が著しく低下していることを前年度までに明らかにした。このノックアウト細胞では、ウイルスの膜融合過程における脂質の混合は生じるが、その後のヌクレオキャプシドの細胞質への放出がほとんど生じないことを明らかにした。このことは同定した宿主因子が風疹ウイルスの膜融合による膜孔の形成に重要であることを示唆するものであり、ウイルスの膜融合の理解に新たな知見を示すものと考えられた。［森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、酒井祥太(細胞化学部)、花田賢太郎(品質保証・管理部):岡本徹、松浦善治(大阪大学微生物病研究所)］

III. ムンプスウイルスに関する研究

1. ムンプスウイルスの迅速かつ簡便なリバースジェネティクス法の開発

ムンプスウイルスのリバースジェネティクスを行うには約 15kb の全長ゲノムをプラスミドに導入し、大腸菌を用いて、クローニングする必要がある。そのため、変異導入に時間がかかることや、配列によっては大腸菌での維持が難しい場合があることが問題となっていた。本研究では PCR または OriCiro Cell-Free Cloning System を用いて、大腸菌を使用せず、従来法よりも迅速にムンプスウイルスの全長ゲノムを構築する手法の確立を目指した。ウイルスゲノム断片を、PCR または OriCiro Cell-Free Cloning System を用いて、5 末端に T7 プロモーター配列を付加した上で連結させた。得られた全長ゲノムをヘルパープラスミドと共に T7 ポリメラーゼ発現 BHK 細胞に導入

した。その結果、従来のプラスミドを用いた場合と同様に、感染性ウイルスを得ることができた。一方、全長ゲノムの構築にかかった時間は従来法に比べて有意に短縮された。迅速かつ簡便にウイルスの全長ゲノムを構築することは新興感染症が発生した際に、より早く研究に着手できるという点でも非常に有用であると考える。[裵彩元、加藤大志、若田愛加、坂田真史、加藤文博、竹田誠]

2. 鳥居株感染性クローンを用いた、ムンプスワクチンに含まれるバリアントの神経病原性解析

ワクチン株に含まれるどのバリアントが神経毒性に影響を及ぼしているか明らかにするために、ワクチン株である鳥居株の感染性分子クローンにバリアントに含まれるいくつかの変異を挿入した変異体を作製し、プラークサイズや増殖能を解析した。また新生ラットを用いた神経病原性の解析により、性状に影響を及ぼす責任変異の箇所をある程度絞り込むことに成功した。[加藤文博、加藤大志：須崎百合子、網康至(動物管理室)、木所稔(品質保証管理部)、竹田誠]

3. ムンプスワクチン接種非ヒト霊長類における自然免疫系の解析

ムンプスワクチン接種カニクイザルにおいて、自然免疫系の解析系を行った。様々な種のワクチンを接種した計 20 頭のカニクイザルから末梢血単核球細胞（PBMC）を分離し、フローサイトメトリーにてリンパ球サブセットの解析を行った。また、ワクチン接種後に野生株にて攻撃接種し、PBMC からウイルスの N および HN 抗原を標的とした抗体を用いフローサイトメトリーにて抗原検出を試みた。その結果、防御に相関し T 細胞サブセットの割合がやや上昇していることが認められた。[加藤文博、加藤大志、裵彩元：須崎百合子、網康至(動物管理室)、木所稔(品質保証管理部)、竹田誠]

4. ムンプスウイルス感染における USE1 の役割

ムンプスウイルスの感染後期過程に関与する宿主因子を明らかにするため、F タンパク質および HN タンパク質の細胞質領域に近接する宿主因子を近接依存性標識法によって、網羅的に同定した。質量分析の結果、638 個の宿主タンパク質が得られ、それらのタンパク質間相互作用ネットワークを描出した。siRNA スクリーニングおよび免疫沈降の結果から、SNARE サブファミリータンパク質である USE1 が F タンパク質に特異的に結合し、膜融合およびウイルス増殖に必須であることを見出した。さらに、USE1 は F タンパク質の N 型糖鎖の付加に重要な役割を担っていることが明らかになった。[劉亜軽、加藤大志、裵彩元、若田愛加、加藤文博、坂田真史、竹田誠、関塚剛史（病原体ゲノム解析研究センター）、山地俊之(細胞化学部)]

5. 抗ムンプスウイルス薬候補 CD437 の性状解析および抗ウイルスメカニズム解明

ムンプスウイルスに対し、抗ウイルス活性を有する化合物探索のために、GFP 発現組換えムンプスウイルスを用いた高効率スクリーニング系を構築した。1120 種からなる薬理活性既知の化合物ライブラリーからスクリーニングを行った結果、レチノイド受容体アゴニストである CD437 が抗おたふくかぜウイルス活性を有することが明らかになった。またムンプスウイルス以外のパラミクソウイルスとして麻疹ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型および 3 型、RS ウイルスについて抗ウイルス活性を測定したところ、いずれのウイルスに対しても効果が確認された。CD437 はレチノイド受容体アゴニストとして報告されているが、他のレチノイド受容体アゴニストにおいて抗ウイルス活性が認められなかったこと、および、関連因子である RIG-I を欠損させた細胞株において抗ウイルス活性を発揮したことから、従来考えられていた機序とは異なる機序で抗ウイルス活性を発揮していることが推測された。また、ウイルス複製過程の後期過程に作用していることが明らかとなった。[加藤文博、中津祐一郎、村野けい子：山地俊之(細胞化学部)、若田愛加、久保田耐、木所稔(品質保証管理部)、加藤大志、竹田誠]

6. ウイルス-宿主インタラクトーム解析結果に基づく新規抗ウイルス化合物探索

インタラクトーム解析によりムンプスウイルス複製に関与すると考えられる宿主因子を標的とした化合物を探索するために、宿主因子に相互作用があると目される化合物の情報を収集し、構造活性相関により候補化合物の絞り込みを行った。得られた候補化合物の抗ムンプスウイルス活性を評価したところ、HSP90 やサイクリン依存性キナーゼ（CDK）に対し薬理活性

を示す化合物がヒット化合物として得られた。これら化合物について半数阻害濃度および半数細胞毒性濃度を測定した結果、それらの比(選択域)が 1000 以上のものが複数含まれることが明らかになった。さらに一部を麻疹ウイルスおよびセンダイウイルスにおいて抗ウイルス活性を評価した結果、CDK 阻害剤においてはムンプスウイルスと同等の抗ウイルス活性を示すことが明らかになった。一方、HSP90 阻害剤においてはセンダイウイルスに対し若干効果の弱化が見られた。［加藤文博、中津祐一郎、坂田真史、関塚剛史(病原体ゲノム解析研究センター)、山地俊之(細胞化学部)、裵彩元、若田愛加、加藤大志、竹田誠］

7. ムンプスウイルス感染における核小体タンパク質の役割

パラミクソウイルス科の Matrix(M)タンパク質は、主に細胞質においてウイルスの粒子形成や出芽時に中心的な役割を担う。また M タンパク質は核局在・核外輸送シグナルを持つことから、核小体に局在する特徴をもっている。核小体はリボソーム生合成の場であるが、B23 をはじめとする核小体タンパク質が様々なウイルスタンパク質との相互作用を介して、ウイルス感染制御に関与することが明らかになってきた。ムンプスウイルス(MuV)の感染細胞では M タンパク質が核小体に局在することから、ウイルスが増殖する過程で核小体を利用している可能性が高い。そこで本研究では、核小体が MuV 感染にどのように関わっているのかを調べるために、これまでにウイルス感染との関与が報告された 6 種類の核小体タンパク質の siRNA を用いて、MuV の増殖性に影響する因子を調べた。その結果、トリーチャーコリンズ症候群の主な原因遺伝子である TCOF1 がコードする Treacle の発現を抑制すると、培養上清中のウイルス力価が 10〜100 倍低下することがわかった。さらに、single-step growth assay により Treacle の発現を抑制した細胞ではウイルス RNA やタンパク質合成能は正常であるにも関わらず、最終的な上清中のウイルス力価が低下していることから、ウイルス粒子形成や出芽過程に異常を来していることが示唆された。興味深いことに、MuV 感染細胞の核小体では、一部の M タンパク質が Treacle と共局在していた。また、M タンパク質および Treacle の発現ベクターをコトランスフェクションした細胞を用いてプルダウンアッセイを行ったところ、Treacle は M タンパク質と共沈殿した。以上の結果より、核小体タンパク質である Treacle は MuV 感染の後期過程に重要な宿主因子であり、このメカニズムには M タンパク質および Treacle の相互作用が関与する可能性が示唆された。［若田愛加、加藤文博、加藤大志、竹田誠］

8. イヌジステンパーウイルスに対する抗ウイルス薬剤探索

パラミクソウイルス科モリビリウイルス属に属するイヌジステンパーウイルス（CDV）は、犬に対して致死的な病気を引き起こす。将来的なヒトへの伝播の可能性が示されていることから、あらかじめ対策を強化するべきウイルスである。本研究では、将来的な流行時にも迅速に対応できるよう、すでに他の病気に対して承認されている FDA 承認化合物ライブラリーにおいて、抗 CDV 活性の有無について細胞変性効果を指標としたスクリーニング法で評価した。その結果、10 化合物が一次ヒット化合物として見出された。次に化合物の抗ウイルス活性における濃度依存性を評価したところ、4化合物が濃度依存的に抗ウイルス活性を示した、［加藤文博、關文緒、大槻紀之、裵彩元、若田愛加、加藤大志、竹田誠］

Ⅳ. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

1. リアルタイム RT-PCR 法による SARS-CoV-2 検出法(感染研法)のプライマー・プローブ配列における VOC に対するミスマッチ検索

2019 年 12 月末に中国武漢で重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)による肺炎が発生して間もなく、2020 年 1 月中には Corman らが開発した N タンパク質を標的とするセット(N1 セット)と我々で開発した N2 セット(NIID-N2)を用いたリアルタイム RT-PCR 法による検出法をセットアップし、病原体検出マニュアルを公開した。Corman の N1 セットは感度があまりよくなく WHO 法から削除されたため、新たに S タンパク質領域を対象とするセット(NIID-S2)を開発し、地衛研・感染研用として病原体検出マニュアルを更新し、現在の感染法は NIID-N2、NIID-S2 の 2 つのセットを用いることになっている。2020 年末に変異株(Variant of Concern, VOC)であるアルファ株が出現して以来、次々と新たな VOC が発生し、流行の置き換わりが発生してる。武漢株はアルファ株に置き換わったが、2021 年半ばにはデルタ株に置き換わり、2022 年初頭にオミクロン株に置き換わっており、現在はオミクロン株の中で亜型

の置き換わりが進んでいる。リアルタイム RT-PCR による検出系の性能を担保するためには、プライマー・プローブの対象配列におけるミスマッチの存在をモニタリングする必要がある。公的データベースである GISAID に登録されている配列を用いて解析を行い、変異導入テンプレートを用いた解析を行ったところ、いくつかのミスマッチは感度に影響するが、ほとんどのミスマッチは感度に影響しないと考えられた。武漢株の末期には全体登録配列の 2-3%にミスマッチがみられる状況になっていたが、アルファ株への置き換わりとともにミスマッチ率も減少し、1%程で推移していた。デルタ株でもおおむね 1%程で推移していたが、2021 年末に国内で N2 セットのフォワードプライマーの 3'末端がTに置き換わったもの(N2F_C20T)の流行がみられた。このミスマッチは検出感度を 10~100 倍低下させるものであり、一時 NIID-N2 のみでの運用では検出できない時期もあったが、オミクロン株への置き換わりが進み、このミスマッチを持つデルタ株は存在しなくなった。一方でオミクロン株の中でも N2F_C20T のミスマッチを持つウイルスがみられるようになり、確実な検出のためには NIID-S2 セットとの併用が望ましい。また、プローブ領域のミスマッチは、マニュアル記載の反応条件では影響がないが、使用する PCR マスターミックスによっては検出できない場合もあるため注意が必要である。［白戸憲也、川瀬みゆき、柿崎正敏、松山州徳(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター第 2 室)、冨田有里子(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター第 2 室)、竹田誠］

2. SARS-CoV-2 のウイルス分離とリアルタイム RT-PCR 法による検出の関連に関する研究

SARS-CoV-2 の検出はリアルタイム RT-PCR によるが、リアルタイム RT-PCR 法は検体中に存在する対象領域の遺伝子断片の有無を確認する試験であり、検体の感染性を直接検出する試験ではない。しかしながら、臨床的には特に退院確認時など、リアルタイム RT-PCR の結果から検体や患者の感染性を推測する必要性があり、様々な議論がなされていた。

SARS-CoV-2 はコロナウイルスであるため、複製の際にコードしているタンパク質とほぼ同数の subgenomic mRNA (sgmRNA)が作られる。sgmRNA は一番5′側にコードされているタンパク質のみが翻訳されるが、すべての sgmRNA は 3′側にN遺伝子配列を含むことになる。したがってコロナウイルス検出系が構築される際はN遺伝子が標的に選ばれることが多い。近年の研究で、通常の sgmRNA は転写調節因子(TRS)の制御下で合成される正規の sgmRNA(canonical sgmRNA)であるが、TRS の制御によらないランダムな sgmRNA(non-canonical sgmRNA)が数%存在することがわかってきた。しかし canonical sgmRNA が全体の 90%以上を占め、依然として N 遺伝子等の構造タンパク質領域を標的とする検出系のほうが検出率が高く、N遺伝子の陽性は sgmRNA 存在、すなわちウイルス複製の形跡を示すことになり、ウイルスゲノム RNA の存在を示す可能性は低いとされる。そこでウイルスゲノム RNA を検出する可能性を上げるために ORF1a 遺伝子を標的とするプライマー・プローブセット(NIID-ORF1a)を開発し、VeroE6/TMPSS2 細胞を用いて、低コピー数の検体からのウイルス分離と併せて評価を行った。結果として、ウイルス分離が成功したのはすべて NIID-ORF1a 陽性を示す検体であり、NIID-ORF1a 陰性の検体からは分離されなかった。以上のことから遺伝子検査系を目的に応じて使い分けることが重要であり、NIID-ORF1a による検出はウイルス分離の可能性を示唆する指標となりうることが示された。［白戸憲也、川瀬みゆき、柿崎正敏、松山州徳(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター第 2 室)、冨田有里子(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター第 2 室)、竹田誠］

3. 新型コロナウイルスにおける懸念される変異株（VOCs）の性質解析

これまで日本で確認されている懸念される変異株（Variants of Concern: VOCs）は、アルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株、オミクロン株である。これらの VOC の持つ変異が VOC の性質にどのような影響を与えているかを調べることは、今後発生し得る VOCs へ対応するために必須であると考えられる。そこで、本研究では、これまで本国で確認されている VOC の性質を解析することを目的とした。VOCs の増殖効率を比較するために、VeroE6/TMPRSS2 細胞と Calu-3 細胞を用いて増殖アッセイを行った。また、S タンパク質の開裂性を比較するために、S1 並びに S2 に対する抗体を用いてウエスタンブロットを行なった。S タンパク質の開裂性は、TMPRSS2 の利用能と密接に関係していることが報告されている。さらに、細胞侵入経路を検討するために、セリンプロテアーゼ阻害薬

である Nafamostat とカテプシン阻害薬である E-64d を用いてエントリーアッセイを行った。VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いた増殖アッセイでは、オミクロン株（BA.1）は他の VOC と比較して増殖効率が有意に低いことが明らかになった。また、ウエスタンブロットの結果から、武漢株と比較してアルファ株とオミクロン株（BA.1）は 2 倍の開裂性、デルタ株は 3 倍の開裂性であることが明らかになった。さらに、Nafamostat と E-64d を用いたエントリーアッセイでは、Calu-3 細胞において、オミクロン株（BA.1）のみがエンドサイトーシス経路を主として細胞侵入に使用していることが明らかになった。以上から、オミクロン株（BA.1）は、S タンパク質の開裂性の高い他の VOCs（アルファ株とデルタ株）とは異なり、S タンパク質の開裂性が向上しているにもかかわらず TMPRSS2 の利用能が低下しているという性質を持つことが明らかとなった。現在もオミクロン株のサブバリアントが発生し続けていることを鑑みると、サブバリアントを含め今後さらに詳細に解析を進めていく必要がある。[柿崎正敏、岩田（吉河）奈織子（感染病理部）、志和希（感染病理部）、大倉喬、田原舞乃、福士秀悦（ウイルス第一部）、前田健、川瀬みゆき、冨田有里子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、高山郁代（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、松山州徳（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、白戸憲也、鈴木忠樹（感染病理部）、永田典代（感染病理部）、竹田誠]

4. 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）(CDC 法①)が推奨され、2016-2018 年に行われていた 1st phase パイロットサーベイランスでは CDC法①が用いられていた。CDC 法①はサブグループA，Bに共通するプライマー・プローブを用いることで、両方を 1 つのセットで検出する方法である。サブグルーピングは別途行う必要があった。一方、2019 年から始まった 2nd phase パイロットサーベイランスでは 1 組のプライマーと、A、Bそれぞれに特異的なプローブを用いる方法(CDC法②)に変更された可能性があり、CDC法②の検証も行う必要が生じた。検出感度、特異性は特に問題ないと思われるが、CDC 法①との検出に齟齬がみられた。CDC 法②の開発の経緯として、サブグループ B に 2014 年頃から進化がみられ、既存の検出セットが対応できなくなっているという報告もあり、国内での検出例について、CDC法①の対象領域配列の経時的変化を解析した。確かに 2016 年頃からサブグループ B のウイルスの中でリバースプライマーの 3´末端から 5 番目の塩基が T から C になるミスマッチをもつものが主流になっている。しかし点変異導入テンプレートを用いて解析する限り、このミスマッチは感度に影響しないため、CDC 法①と②の間の感度差は別の原因と考えられた。患者検体におけるウイルス RNA コピー数の存在を模擬的に解析するため、ヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気相培養系でウイルスを複製させ、その気相面の細胞洗浄液を検体と見立てて次世代シークエンサーによる解析を行うと、CDC法②の検出領域のリード数が多いことがわかり、これらウイルスRNAの存在比が感度差になっていると想定される。従って CDC 法②を追記した検出マニュアルの改訂を進めている。[白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、久米庸平(福島県立医科大学)、知識美奈(福島県立医科大学)、小野貴志(福島県立医科大学)、則藤桜子(福島県立医科大学)、佐藤晶論(福島県立医科大学)、橋本浩一(福島県立医科大学)、細矢光亮(福島県立医科大学)、岡本道子(仙台医療センター)、久間木悟(仙台医療センター)、永井幸夫(永井小児科医院)、西村秀一(仙台医療センター)、竹田誠]

5. 小児入院患者検体を用いたリアルタイム PCR 法による他呼吸器ウイルス解析およびウイルス分離

RSウイルスのグローバルサーベイランスではリアルタイムPCRベースでウイルス検出を行う事になっている。対象は全年齢で、症例定義は急性呼吸器感染(ARI)、重症急性呼吸器感染(SARI)それぞれから発熱を引いたものである。また先進国にはRSウイルスのみならず、他呼吸器ウイルスについても感染を行い、それぞれの症例定義におけるウイルス検出割合を示すことも期待されている。本研究ではAMED研究班で同班の分担研究者である福島県立医科大学(橋本浩一准教授)で保管されている小児のSARI検体を用い、16 種の呼吸器ウイルスについてリアルタイム PCR による検出を行った。R2 年度

は SARS-CoV-2 流行の影響のためか、RSV の流行がほとんど見られなかったが、R3 年度に大流行がみられている。検体は2017-2021年に採取されているが、RSVの存在比率は期間を通して全体の 3 割ほどであった。ついで多いのはライノウイルス、ヒトボカウイルスであった。インフルエンザウイルスおよび人メタニューモウイルスは SARS-CoV-2 発生以後は検出されなかった。これらの検査で陽性となったものを用い、ヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気相培養を用いてウイルス分離も行った。これまでに通常の株化培養細胞では分離が極めて困難であるヒトコロナウイルス、ヒトボカウイルスなどを分離し、次世代シークエンサーを用いて全長遺伝子配列を解析するとともにGenBankへの登録を行っている。[白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、柿崎正敏、久米庸平(福島県立医科大学)、知識美奈(福島県立医科大学)、小野貴志(福島県立医科大学)、則藤桜子(福島県立医科大学)、佐藤晶論(福島県立医科大学)、佐久間弘子(星総合病院)、鈴木重雄(大原総合病院)、橋本浩一(福島県立医科大学)、細矢光亮(福島県立医科大学)、竹田誠]

6.臨床検体からのヒトパラインフルエンザウイルス4分離とゲノム配列の解析

ヒトパラインフルエンザウイルス 4(HPIV4)はパラミクソウイルス科 *Orthorubulavirus* 属に属する一本鎖のマイナス鎖RNAウイルスであり、肺炎や気管支炎を呈することもある小児の主な気道感染症原因ウイルスの一つである。これまでウイルス分離が困難であったことから登録されているHPIV4ゲノム配列は少数であった。当室ではリアルタイムPCRによりHPIV4陽性と同定された小児入院患者の鼻咽頭スワブ検体から、ヒト気管支および気管上皮細胞の気液界面培養 (HBTEC-ALI) を用いてウイルス分離を行い、10 分離株のほぼ完全なゲノム配列を報告した。これらの内 3 検体は単感染で 7 検体は別の呼吸器ウイルスとの同時感染であった。臨床検体からの呼吸器ウイルス分離及びウイルスストック作製とゲノム情報の解析を行っている。[杉元聡子、諏訪麗子、川瀬みゆき、柿崎正敏、江川和孝、竹田誠、白戸憲也]

7. アルファコロナウイルス NL63 のスパイク蛋白質に固有な領域の機能解析

アルファコロナウイルス NL63 の馴化株 Amsterdam1 は、ベータコロナウイルス SARS-CoV-2 と同様にヒト宿主細胞の ACE2 蛋白質をレセプターとし、HeLa/ACE2 細胞で増殖することが可能である。一方、NL63 の臨床分離株はこれまで HeLa/ACE2 細胞を含む培養細胞系を用いた増殖の成功例がなく、プライマリーヒト気管支上皮細胞の気相液相界面培養系(トランズウェルを用いた系)を用いる他に増殖の手段がない。NL63 と SARS-CoV-2 や他のヒトコロナウイルスのスパイク蛋白質のアミノ酸配列を比較すると、NL63 のスパイク蛋白質の N 末端には、他コロナウイルス種には存在しない固有の領域が存在する(Zhang et al. 2020 QRB Discovery 1: e11, 1-9)。この領域は、スパイク蛋白質の他領域と異なり、同定されている糖鎖修飾サイトが極端に少ないこと、またβシート構造を取り蛋白質表層に露出していることから、未知の宿主因子と結合する可能性が考えられた。そこで NL63 の馴化株 Amsterdam1 と臨床分離株(Tokyo 株 3 種、Fukushima 株 7 種)についてスパイク蛋白質のアミノ酸配列を比較したところ、ドメイン0に臨床分離株特有のバリエーションが集中していることが分かった。これらのことから、当該領域がアルファコロナウイルス特有の因子と結合し、NL63 馴化株と臨床分離株の宿主選択制の違いに関与している可能性が考えられるため、検討を進めている。[後藤麻子・白戸憲也・竹田誠]

8. ヒトボカウイルスが他の呼吸器系ウイルスと共感染する意義

ヒトボカウイルス(Human bocavirus: HBoV)は、2005 年にスウェーデンの呼吸器感染症患者の鼻咽頭液から分離された全長約 5.5kb の DNA ウイルスであり、パルボウイルス科パルボウイルス亜科ボカウイルス属に分類される。HBoV は、1 型から 4 型まで確認されおり、特に 1 型(HBoV1)は急性気道炎患者の鼻咽頭部の検体から検出される。HBoV1 が検出される呼吸器感染症の症例では、HBoV1 以外のウイルスが同時に検出されることが多く、HBoV1 が多くのウイルスと相互作用している可能性が考えられる。その頻度は報告によってばらつきはあるが、約半数の HBoV1 検出症例から HBoV1 以外のウイルスが同時に検出されている。そこで本研究では、生理的環境を再現する気相液相境界面(Air-liqid interface: ALI)培養法による in vitro 気道上皮培養モデルを用いて、HBoV1 が他の呼吸器系ウイルスと共感染する意義を解析することを目

的とした。これまでに、SARS-CoV-2 のデルタ株・オミクロン株（BA.1）と共感染をさせ解析した。その結果、デルタ株との共感染では、デルタ株単独感染時と比較してウイルス増殖に差は見られなかった。一方、オミクロン株（BA.1）との共感染では、オミクロン株（BA.1）単独感染時と比較してウイルス増殖が低下した。このことから、HBoV1 が共感染することでオミクロン株（BA.1）の増殖に対して影響を与えることが明らかになった。今後は、HBoV1 がオミクロン株（BA.1）の増殖に対して影響を与えるメカニズムを詳細に解析するとともに、他の呼吸器系ウイルスを用いて同様の解析を進める予定である。[柿崎正敏、杉元聡子（安全実験管理部）、川瀬みゆき、白戸憲也]

9. 抗 SARS-CoV-2 薬剤の探索

脂質代謝に影響を与える約 30 種類の薬剤や化合物の抗 SARS-CoV-2 活性を解析した。その結果、核内受容体 PPARγ を阻害する Ciglitazone が、SARS-CoV-2 に強い増殖阻害効果を発揮することが明らかとなった。また、SARS-CoV-2 と同じベータコロナウイルス（β-CoV）に属するヒトコロナウイルス HCoV-OC43 に対しても増殖阻害効果を示した。次に Ciglitazone 類縁化合物を約10種入手し、β-CoV 増殖阻害効果を解析したところ、同様の効果を示すものは無かった。Ciglitazone の作用は多岐にわたるため、その効果が脂質代謝への影響によるものであるかは、現在のところ不明である。今後、類縁化合物の結果と RNA 複製小胞形成への影響、ウイルス増殖の抑制点などの解析から、ciglitazone による β-CoV 増殖阻害機構を明らかにする予定である。[田原舞乃：花田賢太郎（細胞化学部）、渡士幸一（治療薬・ワクチン開発研究センター）、竹田誠]

10. コロナウイルスゲノム内に重複してコードされる疎水性アルファヘリックスペプチド群の機能解析

コロナウイルスの主要なウイルスタンパク質全ての ORF 領域に、コドンの読み枠を変えてアルファヘリックス構造を主体とした多数の疎水性ペプチド（hydrophobic alpha-helical peptide (HAHP)）がコードされていることを見出した。これらの HAHP は、transcription-regulating sequence（TRS）非依存的に合成される non-canonical subgenomic RNA から翻訳される可能性がある。この HAHP の機能解析を行ったところ、+2 フレームにおいて、コロナウイルスゲノム全体に多数の HAHP がコードされており、さらに、このゲノム特性は、HCoV、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 だけでなくニドウイルス目の多くのウイルスに共通していることが判明した。また、HAHP の一つであるペプチド（2c と命名）と各ウイルスタンパク質を共発現させたところ、SARS-CoV-2、MERS-CoV の S タンパク質と特異的に共局在し、さらに S タンパク質による膜融合を特異的に抑制した。また、レプリコン細胞内で 2c を発現させると、SARS-CoV-2 RNA の合成をも抑制した。これらの結果より、コロナウイルスのゲノムには、主要なウイルスタンパク質以外にも機能的なタンパク質やペプチドが多数存在し、コロナウイルスの複製に関与している可能性が示唆された。現在、膜融合およびウイルス RNA 合成抑制メカニズムについて詳細に解析するとともに感染細胞内における HAHP の発現を確認している。[大倉喬、白戸和也、柿崎正敏、杉元聡子、松山州徳（インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センター）、田中智久（山梨大学）、久米庸平（福島県立医科大学）、知識美奈（福島県立医科大学）、小野貴志（福島県立医科大学）、森石恆司（山梨大学）、園山正史（群馬大学）、細矢光亮（福島県立医科大学）、橋本浩一（福島県立医科大学）、前仲勝実（北海道大学）、竹田誠]

11. SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を発現する組換えパラミクソウイルスの開発

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による世界的なパンデミックにより感染者・死亡者は依然増加し続けている。COVID-19 の原因ウイルスである SARS コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）は、ヒトに対して高い病原性と伝搬性を示すことから、BSL3 以上に対応していない研究施設では使用が制限されている。本研究では、SARS-CoV-2 を研究する上で高い安全性を保障するために、SARS-CoV-2 のスパイク（S）タンパク質のみを発現する組換えセンダイウイルス（rSeV）あるいは牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス（rBPIV3）を作製する。これら組換えパラミクソウイルス内のマトリックスタンパク質（M）遺伝子を欠損（ΔM）させ、ウイルス粒子形成能を著しく低下あるいは消失させる。あるいは、青色光照射時にのみウイルスが増殖する光応答性機能を付与する。SARS-CoV-2-S（Wuhan 株）全長あるいは Cytoplasmic tail を C 末端側から 19

アミノ酸欠損(SΔ19)させ、SeV-F の CT を付加したキメラ S タンパク質(SΔ19-FCT)遺伝子を SeV-F、HN 遺伝子と置換した完全長 cDNA をそれぞれ作製したところ、リバースジェネティクス法によりSΔ19-FCT 発現 rSeV のみ作出することに成功した。この rSeV を VeroE6/TMPRSS2 細胞に感染させたところ、培養上清中にウイルス粒子はほとんど放出されず、巨細胞を形成しながら cell-to-cell 感染様式で増殖することが判明した。一方、BPIV3 完全長 cDNA の構築および rBPIV3 作製の系を新たに構築した。同様に S 発現 rBPIV3 の作出も試みている。今後は、その他SARS-CoV-2のvariantのSを発現するrSeV、rBPIV3 を作出し、SARS-CoV-2-S に対する各種中和モノクローナル抗体からのエスケープミュータントを解析し、中和エピトープマッピングを行う予定である。[大倉喬、田原舞乃、大槻紀之、入江崇(広島大学)、坂口剛正(広島大学)、竹田誠]

V. インフルエンザウイルスに関する研究

1. 一次標準抗原の不活化方法の評価

ワクチンの力価試験である一元放射免疫拡散(SRD)試験用標準抗原は、精製ウイルスである一次標準抗原(Primary Liquid Standard [PLS])を基準に HA 含有量を制定する。PLS は作製段階でウイルスを不活化する必要があるが、ウイルス不活化とその手法の違いによる SRD 試験への影響が懸念事項となる。

そこで、A(H1N1)pdm09 および A(H3N2)型ウイルスについて、不活化していない生 PLS、ホルマリンで不活化した PLS、β-プロピオラクトン(BPL)で不活化した PLS を用い、PLS 製造後 0〜4 ヶ月で SDS-PAGE と SRD 試験を行い、SDS-PAGE の泳動像や、PLS 中の HA 含量を経時的に測定することにより、不活化方法による PLS の性状への影響を検証した。その結果、SDS-PAGE では、ホルマリンで不活化した PLS において、高分子領域に顕著に多くのバンドが検出された。これは、ホルマリンでの不活化が、より高頻度にウイルスタンパク質を凝集させるためではないかと考えられた。また、この現象は、0 ヶ月の時点でも認められたが、時間の経過とともに、さらに助長される傾向にあり、4ヶ月では、SDS-PAGE 上の総タンパク質に占める HA 含有率に影響が及ぶ場合もあった。SRD 試験においては、解析に使用した全てのロットにおいて、生 PLS と比較して、ホルマリン不活化 PLS では、HA 含量が BPL 不活化 PLS よりも低く、その差は時間の経過とともに大きくなる傾向が認められた。以上の結果から、PLS を不活化する際には、ホルマリンよりも BPL の方が PLS への影響が軽微である可能性が示唆された。[桑原朋子、嶋崎典子、佐藤佳代子、原田勇一;中村一哉(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター);板村繁之、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、竹田誠]

2. インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチン接種後の抗体応答と感染伝播、ならびに参照抗血清を用いた中和試験の標準化に関する研究

インフルエンザや新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では、ワクチン接種者での抗体応答と感染伝播の関係は必ずしも完全には理解されておらず、さらにウイルス変異によるワクチン効果への影響についても同様である。特に、医療従事者にとっては、院内感染対策を行う上でワクチン効果として何が期待できるのか知ることは重要と思われる。

本研究では、2022 年 3 月から、国内 3 施設(各施設の倫理承認済み)の、インフルエンザおよび COVID-19 に対するワクチンを 1 回以上接種した健常人で、任意で研究に参加した人を対象として、経時的に中和抗体価を測定している。また、参加者の中で、ブレイクスルー感染の事例が生じた場合には、任意でご提供頂く抗血清や検体中のウイルスのゲノム解析等の性状解析を行うことによって、ワクチンによる抗体応答やウイルスの感染伝播動態に関わる因子を探索している。

また、得られた抗血清の中から、変異ウイルスに対しても中和抗体価の高い抗血清を選択し、In-house 参照抗血清の候補を作製して、中和抗体価の標準化を検討している。[嶋崎典子、板村繁之、浜本いつき、浅沼秀樹、長谷川秀樹、竹田誠;石井淳子(神戸市立医療センター中央市民病院);森裕紀子、関根麻理子、若杉安希乃、遠藤真理 (北里大学 東洋医学総合研究所)]

3. 一元放射免疫拡散試験用抗血清作製のための抗原調製法の検討

インフルエンザ HA ワクチンの力価測定は、一元放射免疫拡散(SRD)試験により、抗原抗体反応による沈降輪を生じさせ、その面積を計測することで検体中の HA 含有量を定量化している。それ故、精度の高い試験を実施するためには、明

瞭な沈降輪を形成する抗血清が必要になる。SRD 試験に使用する抗血清は、インフルエンザウイルスから精製した HA を免疫抗原とし、ヒツジに免疫して作製している。HA の精製方法として Triton-X を用いて HA をウイルス膜から抽出する方法（Triton 法）や、Bromelain を用いて酵素的に HA のウイルス膜外領域を切離する方法（Bromelain 法）などがある。B/Phuket/3073/2013 株を用いて抗原の調製方法により産生誘導される抗体の性状について検討した。その結果 Bromelain 法で精製した HA で免疫した抗血清では明瞭な沈降輪が形成されたのに対し、Triton 法で精製した HA では不明瞭な沈降輪が形成されるという結果を得、免疫抗原の精製法の違いにより産生誘導される抗体に質的違いがあることが明らかとなった。[佐藤佳代子、嶋崎典子；高橋仁（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；桑原朋子、原田勇一、竹田誠]

4. 全粒子ワクチン、スプリットワクチンにより誘導される免疫応答のレパトア解析

全粒子ワクチンとスプリットワクチンにより産生誘導された抗体は質的に異なっていることをこれまでに報告してきたが、B 細胞レパトア解析を行い、その詳細について解析を行なった。スプリットワクチンで免疫した場合と全粒子ワクチンの場合とではBCRVh遺伝子の多様性に違いがあるがわかった。[佐藤佳代子；築地信（星薬科大学）]

VI. インフルエンザワクチンに関する研究

1. インフルエンザワクチン国家検定の見直し

現在、ワクチンの国家検定試験は、製造されるすべてのロットについて実施されているが、SLP の導入、製造所における GMP 導入など、ワクチンの品質向上が図られているため、国家検定の内容を見直し、全ロット検定の要否について検討が行われている。インフルエンザワクチンについても本見地に立ち、特に重要な力価（SRD）試験について、令和3年度を含む過去3年の検定成績から評価を行なった。検定成績と製造所の成績は概ねよく一致しており、過去のトレンドからも大きな乖離は認められなかった。しかしながら、標準品の安定性や、標準品と人的要因の複合的な問題などには未だ予測困難な部分が大きいため、引き続き年毎の試薬及び試験の確認作業が必要であると示唆された。[原田勇一、嶋崎典子；中村一哉（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；板村繁之、竹田誠]

サーベイランス業務

1. 令和2年度感染症流行予測調査における麻しん感受性調査結果を解析し、報告した。[大槻紀之、感染症疫学センター]
2. 令和3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。令和二年度の調査結果を解析し、報告した[坂田真史、感染症疫学センター、森嘉生]
3. ヒトコロナウイルス OC43 に関する依頼検査を 1 件行った。[白戸憲也]
4. RSウイルスに関する依頼検査を1件行った。[白戸憲也]

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 4 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 3 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 2 ロット、乾燥弱毒生風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 27 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 31 ロットの検定を行った。[染谷健二、關文緒、田原舞乃、大倉喬、大槻紀之、中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、久保田耐、加藤大志、加藤文博、若田愛加、竹田誠]
2. 人免疫グロブリン製剤 134 ロットの検定（麻疹抗体測定試験）を行った。[關文緒、大槻紀之、田原舞乃、竹田誠]
3. 風疹抗体測定用体外診断用医薬品の承認前試験を 1 件実施した。[中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、竹田誠]
4. 日本赤十字社から譲渡を受けた病原体陰性血漿 20 検体について風疹 IgG 抗体を含む種々の感染症抗原または抗体の測定を行い、感染症検体パネル候補を設定した [森嘉生、永井美智、竹田誠、国立感染症研究所感

染症検体パネル委員会]

5. インフルエンザHAワクチンの力価試験の精度管理及び規格確認

インフルエンザHAワクチンは毎年ワクチン株が見直しされるため、ワクチンの国家検定の力価試験として実施されている一元放射免疫拡散(SRD)試験の測定精度が一定の範囲内にあるように毎年確認して調整する必要がある。更に、平成 27 年度からの 4 価ワクチン導入にともない、生物学的製剤基準の一部改正が実施され、B 型株のSRD試験方法の実施区分が制定された。このような状況に対応するため、本年度の参照インフルエンザ HA ワクチン(含有ワクチン株:A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1)pdm09 、 A/Tasmania/503/2020(IVR-221) (H3N2)、B/Phuket/3073/2013 、B/Victoria/705/2018 (BVR-11) を使用してSRD試験の測定精度、また、各製造所の測定値との乖離についての検討を実施した。[原田勇一、嶋崎典子;中村一哉(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター);桑原朋子、板村繁之、竹田誠]

6. 季節性インフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株の品質管理試験の実

2022-23 年シーズンのインフルエンザワクチン製造用候補ウイルス A(H3N2)亜型 7 株、B 型 Victoria 系統 4 株について抗原分析を実施し、A(H3N2)亜型 7 株、B 型 Victoria 系統 5 株についてHA、NA遺伝子の遺伝子解析を実施して、遺伝的・抗原的安定性を解析し、ワクチン製造用株としての適性を確認した。また、インフルエンザワクチン製造用に試験交付及び仮交付された株の無菌試験を実施した。解析結果は、インフルエンザワクチン株選定のための検討会議等を通じて関係各機関と情報を共有した。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子、桑原朋子、板村繁之、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、竹田誠]

7. ワクチン国家検定

インフルエンザHAワクチン小分け製品 65 ロットの国家検定を行った。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子、桑原朋子、村野けい子、板村繁之;中村一哉、白倉雅之、鈴木康司、藤崎誠一郎、高山郁代、浜本いつき、高下恵美、高橋仁、有田知子、中内美名(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター);竹田誠]

8. アストラゼネカ バキスゼブリア筋注の承認前検査を行った。[白戸憲也、松山州徳*、竹田誠 *インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター第 2 室]

9. ヤンセンファーマ ジェコビデン筋注の承認前検査を行った。[柿崎正敏、白戸憲也、竹田誠]

10. ノババックス ヌバキソビッド筋注の承認前検査を行った。[柿崎正敏、白戸憲也、竹田誠]

11. アストラゼネカ バキスゼブリア筋注 80 ロットの検定を行った。[柿崎正敏、後藤麻子、中津祐一郎、加藤文博、白戸憲也、竹田誠]

レファレンス業務

1. 麻疹遺伝子検査に用いる遺伝子検査用参照 RNA を 3 ヶ所の地方衛生研究所に配布した。[山田裕加里、大槻紀之]

2. WHO による麻疹・風疹 IgM 検出ならびに麻疹・風疹ウイルス遺伝子検査の外部精度管理を受けた。[大槻紀之、山田裕加里、森嘉生、永井美智、竹田誠]

3. 風疹遺伝子検査に用いる参照 RNA を 4 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]

4. インフルエザワクチンの力価測定用標準抗原国際キャリブレーション

WHO ERLとして、ワクチンの力価測定用標準抗原に関する国際キャリブレーションを実施した。具体的には、A/Darwin/11/2021-cell (H3N2) [CBER] 、A/Tasmania/503/2020(H3N2)_cell [CBER] 、A/Tasmania/503/2020 rHA [CBER] 、A/Washington/19/2020 (H1N1)pdm09_cell [CBER]、A/Wisconsin/588/2019(H1N1)pdm09_rHA [CBER] 、B/Michigan/01/2021 [CBER]、B/Michigan/01/2021 [NIBSC] (追加ロット)、B/Singapore/WUH4618/2021-cell [CBER]、B/Phuket/3073/2013 [NIBSC](追加ロット) 、B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) [TGA]、A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1)pdm09 [NIID] 、A/Tasmania/503/2020 (IVR-221) (H3N2) [CBER]、

A/Tasmania/503/2020（IVR-221）[NIBSC]（追加ロット）、A/Cambodia/e0826360/2020(IVR-224)[NIBSC]、A/Darwin/6/2021（IVR-227）[TGA]、A/Darwin/9/2021（IVR-228）[NIBSC]、A/Darwin/9/2021 (SAN-010) [CBER]について、新規ロットの標準インフルエンザ HA 抗原に含有される HA 抗原の含有量の設定を、英国、豪州、米国の生物製剤に関する国立試験研究機関である NIBSC、TGA、CBER と共同で実施した。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子；中村一哉（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；桑原朋子、板村繁之、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、小栗麻帆、竹田誠]

5. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための標準抗原・参照抗血清の作製

令和 3 年度のインフルエンザ HA ワクチンのワクチン製造株である A/Victoria/1/2020（IVR-217）(H1N1)pdm09、A/Tasmania/503/2020（IVR-221）(H3N2)、B/Phuket/3073/2013、B/Victoria/705/2018（BVR-11）の 4 株について、国家検定の力価試験に使用する参照抗インフルエンザ HA 抗血清と標準インフルエンザ HA 抗原（一元放射免疫拡散試験用）を作製し、標準抗原に含有される HA 抗原の含有量、及び参照抗血清の至適濃度の設定を実施し、本年度国内標準品として制定した。また、B 型ウイルスの 2 株については、SRD 試験方法の評価研究結果に基づき、SRD 試験の実施区分を制定した。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子；中村一哉（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；桑原朋子、板村繁之、村野けい子、小栗麻帆、竹田誠]

6. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための参照インフルエンザ HA ワクチンの作製

国家検定の力価試験として一元放射免疫拡散（SRD）試験あるいは卵中和試験を行うこととされているが、通常は SRD 試験が力価試験として実施されている。SRD 試験で HA 含量が規定されたワクチンのマウスにおける免疫原性を確認することを主な目的として、卵中和試験に使用するウイルス株 ごとに 15μg/ドーズの HA 抗原を含有する参照インフルエンザ HA ワクチンを作製している。本年度の参照ワクチンとして、令和 3 年度のワクチン製造株である A/Victoria/1/2020（IVR-217）(H1N1)pdm09、A/Tasmania/503/2020(IVR-221)(H3N2)、B/Phuket/3073/2013、B/Victoria/705/2018（BVR-11）の 4 株のワクチンを含有するものを作製した。参照ワクチンの作製に使用する原液について HA 価測定及び分画試験を実施して原液の品質規格を確認した。また、SRD 試験によって原液の HA 含量を測定して、ウイルス株ごとに 15μg/ドーズの HA 抗原を含有する参照インフルエンザ HA ワクチンを調製した。得られた参照ワクチンについて、たん白質含量試験、マウス白血球数減少試験を実施して規格に適合していることを確認し、卵中和試験によってその力価を測定した。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子、桑原朋子、板村繁之、村野けい子、小栗麻帆；浅沼秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；谷生道一、楠英樹、浜口功（血液・安全性研究部）；持田恵子、蒲地一成、見理剛（細菌第二部）；竹田誠]

7. 標準インフルエンザワクチン(CCA 用)の作製

標準インフルエンザワクチン(CCA 用)は毎年新規ロットを作製している。令和 3 年度は令和元年度に調製、納品された B/大阪/2/70 株を用いた原液ロットから、令和 3 年度用の標準インフルエンザワクチン(CCA 用)を調製し、ロット制定を行った。[佐藤佳代子；鈴木康司、岸田典子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；桑原朋子、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、小栗麻帆、原田勇一、竹田誠]

8. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用陽性コントロール RNA(N2 セット用)配布　国内 4 件

9. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用陽性コントロール RNA(S2 セット用)配布　国内 45 件

10. MERS コロナウイルス遺伝子検査評価用 RNA 国内配布 1 件

11. RS 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

12. RS ウイルス配布　国内 4 件

13. RS ウイルス RNA 配布　国内 1 件

14. ヒトコロナウイルス NL63 配布　国内 1 件

15. ヒトコロナウイルス OC43 配布　国内 1 件

国際協力業務

1. 19th WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting（2021 年 6 月 28 日−7 月 2 日、オンライン開催）に参加し、情報交換をおこなった。［竹田誠、森嘉生、大槻紀之］
2. Annual Atlanta Winter Summit of the WHO Global Measlese Rubella Laboratory（2022 年 1 月 31 日〜2 月 11 日、web 開催）に参加し、WHO 各地域における麻疹風疹の流行状況などについて情報収集を行うとともに意見交換を行った。［竹田誠、大槻紀之、森嘉生］
3. インフルエンザワクチンの品質管理に関する WHO 関連会議への出席と国際協力に関する協議、技術改良への参画：WHO ERL の一員として 7 月及び 1 月に web 会議として開催されたインフルエンザワクチンの品質管理に関する国際会議に出席し、技術改良にかかる ERL 間の共同研究結果を報告すると共に、ワクチンの品質管理における課題等について協議した。また、WHO 主催によるワクチン製造所と ERL を含む関係者の電話会議に参加して情報提供を行った。［原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子、中村一哉、桑原朋子、板村繁之、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、小栗麻帆；長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；竹田誠］
4. WHO−ERL ID−MS 法技術会議への参加
   細胞培養インフルエンザワクチンの国際標準抗原制定のため、WHO−ERL 及び米国 CDC の間で定期的に開催されている Isostope Dilution Mass Spectrometory (ID−MS)法技術会議（web 会議）に参加し、試験成績の共有並びに技術的な議論を行った。［原田勇一、赤堀ゆきこ；長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；竹田誠］
5. Pandemic Influenza Vaccine Response (PIVR)関連会議への出席と国際協力に関する協議、技術改良への参画
   インフルエンザパンデミックに対する国際共同研究として、WHO が主催する PIVR に ERL の一員として取り組み、PIVR 会議及び付随する技術的ワーキンググループに参加し、パンデミック対応に関する議論、研究結果の共有を行なった。［原田勇一；長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；竹田誠］
6. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID−19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity, online meeting オブザーバー参加［白戸憲也］2021 年 10 月 26 日
7. 第 15 回日中韓感染症フォーラム(オンライン) オブザーバー参加［白戸憲也］2021 年 12 月 9 日~10 日

研修業務

1. 地方衛生研究所所属の麻疹風疹検査担当者5名に風疹ウイルス遺伝子解析法の研修を実施した。［森嘉生、岡本貴世子（感染症危機管理研究センター）］(2021 年 11 月 24 日〜11 月 26 日)
2. 第 372 回 ICD 講習会において「新型コロナウイルスワクチンについて」の講演を行った。［白戸憲也］ 2021 年 11 月 18 日

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

欧文発表

1. Ichimura Y, Yamauchi M, Yoshida N, Miyano S, Komada K, Thandar MM, Tiwara S, Mita T, Hombhanje FW, Mori Y, Takeda M, Hachiya M. (2022) Effectiveness of immunization activities on measles and rubella immunity among individuals in East Sepik, Papua New Guinea: A cross-sectional study. IJID Regions 3:84-88, 2022.
2. Ikegame S, Hashiguchi T, Hung CT, Dobrindt K, Brennand KJ, Takeda M, Lee B: Fitness selection of hyperfusogenic measles virus F proteins associated with neuropathogenic phenotypes. Proc Natl Acad Sci U S A 118:e2026027118, 2021.
3. Itsuki Hamamoto and Noriko Shimasaki. The Importance

of Monitoring Viral Respiratory Infections During the COVID-19 Crisis. J. Disaster Res., 17(1), p73-81, 2022.

4. Kakizaki M, Kume Y, Suwa R, Kawase M, Ono T, Chishiki M, Norito S, Sato M, Sakuma H, Suzuki S, Hosoya M, Takeda M, Hashimoto K, Shirato K: Thirteen nearly complete genome sequences of human bocavirus 1 isoated from pediatric inpatients in Fukushima, Japan. Microbiol Resour Announc 11:e0102721, 2022.

5. Kanai M, Kamiya H, Okuno H, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Matsui T, Oishi K, Kitajima H, Takeda M, Mori Y: Epidemiology of congenital rubella syndrome related to the 2012-2013 rubella epidemic in Japan. J Pediatric Infect Dis Sco doi: 10.1093/jpids/piac043. Online ahead of print.

6. Kato F, Nakatsu Y, Murano K, Wakata A, Kubota T, Hishiki T, Yamaji T, Kidokoro M, Katoh H, Takeda M. Antiviral activity of CD437 against mumps virus. Front Microbiol 12:751909, 2021.

7. Kitai Y, Sato K, Shirato K, Ohmiya S, Watanabe O, Kisu T, Ota R, Takeda M, Kawakami K, Nishimura H: Variation in thermal stability among respiratory syncytial virus clinical isolates under non-freezing conditions. Viruses 14:679, 2022.

8. Kitamura T, Bouakhasith V, Phounphenghack K, Pathammavong C, Xeuatvongsa A, Kobayashi A, Norizuki M, Okabayashi H, Miyano S, Mori Y, Takeda M, Sugiyama M, Mizokami M, Machida M, Hachiya M. Vaccine temperature management in Lao People's Democratic Republic: A nationwide cross-sectional study. Heliyon, 2021, 7, e07342.

9. Kume Y, Hashimoto K, Chishiki M, Norito S, Suwa R, Ono T, Mochizuki I, Mashiyama F, Ishibashi N, Suzuki S, Sakuma H, Takahashi H, Takeda M, Shirato K, Hosoya M: Changes in virus detection in hospitalized children before and after the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. Influenza Other Respir Viruses 2022 Apr 29. doi: 10.1111/irv.12995. Online ahead of print.

10. Kume Y, Hashimoto K, Shirato K, Norito S, Suwa R, Chishiki M, Ono T, Mashiyama F, Mochizuki I, Sato M, Ishibashi N, Suzuki S, Sakuma H, Takahashi H, Takeda M, Hosoya M: Epidemiological and clinical characteristics of infections with seasonal human coronavirus and respiratory syncytial virus in hospitalized children immediately before the coronavirus disease 2019 pandemic. J Infect Chemother 28:859-865, 2022.

11. Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K, Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Kawai Y, Inagaki T, Taniguchi S, Le TT, Tang B, Prow NA, Uda A, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. (2021) Neuroinvasiveness of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR-/- mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. PLoS Pathog. 17: e1009788.

12. Okura T, Otomo H, Suzuki S, Ono Y, Taneno T, Oishi E. (2021) Efficacy of a novel in-ovo-attenuated live vaccine and recombinant vaccine against a very virulent infectious bursal disease virus in chickens. Journal of Veterinary Medical Science, 1:0319.

13. Ohashi H, Wang F, Stappenbeck F, Tsuchimoto K, Kobayashi C, Saso W, Kataoka M, Yamasaki M, Kuramochi K, Muramatsu M, Suzuki T, Sureau C, Takeda M, Wakita T, Parhami F, Watashi K: Identification of anti–severe acute respiratory syndrome–related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Oxysterol derivatives in vitro. Int J Mol Sci 22:3163, 2021.

14. Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T: Potential anti–COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. iScience

24:102367, 2021.

15. Okemoto–Nakamura Y, Someya K, Yamaji T, Saito K, Takeda M, Hanada K. Poliovirus–nonsusceptible Vero cell line for the World Health Organization global action plan. Sci Rep 11:6746, 2021.
16. Okura T, Otomo H, Taneno A, Oishi E. (2021) Replication kinetics of turkey herpesvirus in lymphoid organs and feather follicle epithelium in chickens. Journal of Veterinary Medical Science, 21:0247
17. Okura T, Taneno A, Oishi E. (2021) Cell-to-cell transmission of turkey herpesvirus in chicken embryo cells via tunneling nanotubes. Avian Diseases, 65(3):335-339.
18. Ryotaro Ota, Daichi Karasawa, Mizuki Oshima, Koichi Watashi, Noriko Shimasaki and Yoshinori Nishii. Asymmetric total synthesis of four bioactive lignans using donor–acceptor cyclopropanes and bioassay of (-)- and (+)-niranthin against hepatitis B and influenza viruses. RSC Advances, 2022, 12, 4635-4639.
19. Saito M, Tsukagoshi H, Sada M, Sunagawa S, Shirai T, Okayama K, Sugai T, Tsugawa T, Hayashi Y, Ryo A, Takeda M, Kawashima H, Saruki N, Kimura H. Detailed evolutionary analyses of the F gene in the respiratory syncytial virus subgroup A. Viruses. 13:2525, 2021.
20. Saso W, Yamasaki M, Nakakita S, Fukushi S, Tsuchimoto K, Watanabe N, Sriwilaijaroen N, Kanie O, Muramatsu M, Takahashi Y, Matano T, Takeda M, Suzuki Y, Watashi K: Significant role of host sialylated glycans in the infection and spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. PLOS Pathog 18:e1010590, 2022.
21. Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K: Mefloquine, a potent anti–severe acute respiratory syndrome–related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) drug as an entry inhibitor *in vitro*. Front Microbiol 12:651403, 2021.
22. Shirato K, Kakizaki M, Tomita Y, Kawase M, Takeda M: Detection of the ORF1 gene is an indicator of the possible isolation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. Pathogens 11:302, 2022.
23. Shirato K, Matsuyama S, Takeda M: Less frequent sequence mismatches in variants of concern (VOCs) of SARS-CoV-2 in the real–time RT–PCR assays developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. Jpn J Infect Dis 75:96-101, 2022.
24. Shirato K, Tomita Y, Katoh H, Yamada S, Fukushi S, Matsuyama S, Takeda M: Performance evaluation of real–time RT–PCR assays for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus–2 developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. Jpn J Infect Dis Online ahead of print, DOI:10.7883/yoken.JJID.2020.1079, 2021.
25. Sugimoto S, Kume Y, Suwa R, Kawase M, Kakizaki M, Egawa K, Ono T, Chishiki M, Okabe H, Norito S, Sato M, Sakuma H, Suzuki S, Hosoya M, Takeda M, Hashimoto K, Shirato K: Ten Nearly complete genome sequences of human orthorubulavirus 4 isolated from pediatric inpatients in Fukushima, Japan. Microbiol Resour Announc 9:e0041122, 2022.
26. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Halfmann P, Nagai H, Saito M, Adachi E, Sullivan D, Pekosz A, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y: Efficacy of antibodies and antivirals against a SARS-CoV-2 omicron variant. N Engl J Med 386:995-998, 2022.
27. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann P, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y: Efficacy of antiviral

agents against the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant. N Engl J Med 386:1475-1477, 2022.

28. Takeda M: Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. Microbiol Immunol 66:15-23, 2022.

29. Tamura N, Sakai S, Martorell L, Colomé R, Mizuike A, Goto A, Ortigoza-Escobar JR, Hanada K. (2021) Intelectual-disability-associated mutations in the ceramide transport protein gene CERT1 lead to aberrant function and subcellular distribution. J Biol Chem. 297(5) 101338. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101338

30. Tomita Y, Matsuyama S, Fukuhara H, Maenaka K, Kataoka H, Hashiguchi T, Takeda M: The physiological TMPRSS2 inhibitor HAI–2 alleviates SARS-CoV-2 infection. J Virol 95:e00434–21, 2021.

31. Tomita Y, Takeda M, Matsuyama S. (2021) The anti–influenza virus drug favipiravir has little effect on replication of SARS-CoV-2 in cultured cells. Antimicrob Agents Chemother 65:e00020–21, 2021.

32. Yamamoto Y, Nakano S, Seki F, Shigeta Y, Ito S, Tokiwa H, Takeda M: Computational analysis reveals a critical point mutation in the N–terminal region of the signaling lymphocytic activation molecule responsible for the cross–species infection with canine distemper virus. Molecules 26:1262, 2021.

和文発表

1. 新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、林愛、北本理恵、多屋馨子、鈴木基、森嘉生、坂田真史、竹田誠 2020 年度風疹感受性調査実施都道府県、2020 年度感染症流行予測調査における風疹の予防接種状況および抗体保有状況(暫定結果). 病原微生物検出情報. 43(1):9-11

2. 加藤大志 (2021) パラミクソウイルスの RNA 合成におけるシャペロンタンパク質の役割 生体の科学 72(4): 344-347.

3. 加藤大志 (2021) ムンプスウイルス増殖に関わる宿主因子の機能解析 ウイルス 71(1): 71-78

4. 嶋崎典子 ウイルス性呼吸器感染症の基礎知識と感染対策、クリーンテクノロジー, 31(6):39-44(2021).

5. 白戸憲也 SARS-CoV-2 検出法(感染研法)の現状と変異ウイルス(variant of concern, VOC)への対応力 病原微生物検出情報(IASR) Vol.42 2021 年 7 月号 p143-145。

6. 白戸憲也 ヒトのコロナウイルスについて。臨床とウイルス 2021 年 Vol.49 No. 4 p185-191。(臨床ウイルス学会)

7. 染谷健二、大槻紀之、竹田誠(2021) 海外の麻疹 2020 年の流行状況について 病原微生物検出情報 42:183-184

8. 明神翔太、庄司健介、梅原永能、金子佳代子、安岡圭子、森嘉生、多屋馨子 (2022) 妊娠中に風疹 IgM 抗体陽性であったが風疹 HI 抗体、風疹 IgG 抗体陰性であった症例について 病原微生物検出情報. 43(1):7-9

9. 竹田誠 SARS-CoV-2 のウイルス学 周産期医学 51:319-317, 2021

10. 竹田誠 海外における新型コロナワクチンの開発-世界の治験状況と展望 感染と抗菌薬 24:200-206, 2021

11. 竹田誠 パンデミック感染症としての COVID-19 と SARS-CoV-2 の特性 病理と臨床 39:1182-1189, 2021

12. 竹田誠 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、変異ウイルスの出現 JBSA Newsletter 11:42-50, 2021

13. 竹田誠 SARS-CoV-2 とヒトコロナウイルスのウイルス学的特徴 小児内科 54:12-17, 2022.

14. 田原舞乃, 竹田誠 麻疹ウイルスベクターワクチン 医学のあゆみ 279:1010-1014, 2021

15. 田原舞乃, 竹田誠(2021) 麻疹ウイルスを創る 医学のあゆみ 280:905-910, 2021

16. 田原舞乃, 竹田誠(2021) Reverse genetics:2) 麻疹ウイルス 臨床とウイルス 50:53-59, 2022

17. 多屋馨子、森野紗衣子、新井智、鈴木基、大槻紀之、竹田誠、2020 年度麻しん感受性調査実施道府県 (2021) 麻疹の抗体保有状況-2020 年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原微生物検出情報 42:181-182

II. 学 会 発 表

国際学会

1. Takeda M: Are emerging infections caused by morbilliviruses a potential or real threat to humans? The Neo-Virology Symposium. The 19th Awaji International Forum on Infection and Immunity (AIFII) @ Awaji Island, Hyogo, Japan, September 28- September 30, 2021

国内学会

1. 白戸憲也 国立感染症研究所における SARS-CoV-2 検出法開発の経緯と最近の話題 第 95 回日本感染症学会学術講演会／第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会 スポンサードセミナー24 （共催:サーモフィッシャーサイエンティフィック） 2021 年 5 月 7-9 日（オンライン公開 5 月 17 日-6 月 18 日）

2. 久米庸平, 橋本浩一, 竹田誠, 佐藤晶論, 細矢光亮 小児入院患者における季節性コロナウイルスと RSV 感染症の臨床的特徴 第 62 回日本臨床ウイルス学会 オンライン開催, 2021 年 6 月 12-13 日

3. 白戸憲也 ヒトのコロナウイルスについて， 第 62 回日本臨床ウイルス学会 シンポジウム 2 「風邪のコロナウイルスと小児の COVID-19ーインフルエンザを含めてー」 2021 年 6 月 13 日

4. 知識美奈, 橋本浩一, 久米庸平, 小野貴志, 鈴木重雄, 佐久間弘子, 佐藤晶論, 竹田誠, 細矢光亮 COVID-19 拡大下における福島県での RS ウイルス検出状況 第 53 回日本小児感染症学会学術集会 京王プラザホテル（東京）, 2021 年 10 月 9-10 日

5. 久米庸平, 橋本浩一, 知識美奈, 佐久間弘子, 増山郁, 鈴木重雄, 竹田誠, 佐藤晶論, 細矢光亮 SARS-CoV-2 流行前の福島県における季節性コロナウイルスと RSV 感染症の臨床的特徴 第 53 回日本小児感染症学会学術集会 京王プラザホテル（東京）, 2021 年 10 月 9-10 日

6. 竹田誠 SARS-CoV-2 と宿主プロテアーゼによる活性化 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

7. 若田愛加, 加藤文博, 劉亜軽, 加藤大志, 竹田誠 核小体タンパク質である Treacle はムンプスウイルスの効率的な増殖に寄与する 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

8. 森嘉生, 坂田真史, 岡本徹, 中津祐一郎, 田鍬修平, 大槻紀之, 松浦善治, 竹田誠 Sphingomyelin Synthase 1 欠損細胞において風疹ウイルスの侵入は hemifusion 状態で停止する 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

9. 嶋崎典子, 大嶋美月, 渡士幸一, 信澤枝里, 竹田誠, 太田凌太郎, 西井良典 植物由来成分の鏡像異性体を用いた抗ウイルス活性の評価 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

10. Liu Y, Katoh H, Sekizuka T, Wakata A, Bae C, Kato F, Takeda M: Search for host factors involved in the late stages of mumps virus propagation. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

11. 塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若菜, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆字, 渡士幸一 抗マラリア薬メフロキンの強力な新型コロナウイルス感染阻害活性 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

12. 直亨則, 七種美和子, 佐藤光, 関塚剛史, 宇宿秀三, 田中伸子, 西村秀一, 竹田誠 近年の HMPV の分子進化と A2 亜型の細分類 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

13. 坂田真史, 中津祐一郎, 加藤文博, 大槻紀之, 竹田誠, 森嘉生 哺乳類細胞遺伝子発現ベクターを用いた風疹

ウイルスリバースジェネティクス系の構築　第 68 回日本ウイルス学会学術集会　神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

14. 大橋啓史, Feng Wang, Frank Stappenbeck, 土本佳奈, 小林ちさ, 佐宗若奈, 片岡紀代, 山﨑雅子, 倉持幸司, 村松正道, 鈴木忠樹, Camille Sureau, 竹田誠, 脇田隆字, Farhad Parhami, 渡士幸一　新型コロナウイルスの RNA 複製を阻害する新規酸化ステロールの同定　第 68 回日本ウイルス学会学術集会　神戸国際会議場（ハイブリッド開催）, 2021 年 11 月 16-18 日

15. 中嶋章悟, 大橋啓史, 竹田誠, 豊田哲也, 渡士幸一　新型コロナウイルス感染細胞実験を用いたハイスループット化合物スクリーニング系の構築　第 44 回日本分子生物学会年会　パシフィコ横浜, 2021 年 12 月 1-3 日

16. 加藤文博, 中津祐一郎, 関塚剛史, 山地俊之, 劉亜軽, 裵彩元, 若田愛加, 久保田耐, 加藤大志, 竹田誠　ウイルス-宿主インタラクトーム解析を元にした抗パラミクソウイルス化合物の探索と性状解析、第 44 回日本分子生物学会年会、横浜、2021 年 12 月 1-3 日

17. 佐藤佳代子, 嶋崎典子, 高橋仁, 桑原朋子, 原田勇一, 竹田誠　異なる精製法により調整した免疫抗原により誘導された抗血清の質的違い　第 25 回日本ワクチン学会学術集会　軽井沢プリンスホテル, 2021 年 12 月 3-5

18. Kayoko Sato, Hideki Asanuma, Makoto Tsuiji Evaluation of immune responses induced by influenza vaccines using antibody repertoire analysis　第 50 回日本免疫学会学術集会（2021 年 12 月、奈良）

19. 嶋崎典子　感染対策としてのマスクに関する解説とワクチン国家検定の基礎知識、防菌防黴学会　第 37 回 GMP とバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム、2022 年 3 月.

1.　III. そ の 他

1. 竹田誠　新型コロナウイルスの感染機構の理解とコロナ対応への応用　COVID 特別シンポジウム　本邦における感染症研究の今後を考える　ウェブ開催　2021 年 8 月 20 日

2. 竹田誠　新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の特性、変異ウイルスの出現　第 7 回バイオセーフティシンポジウム　ウェブ開催　2021 年 9 月 16 日

４．細菌第一部

部長　　明田　幸宏

概　要

細菌第一部では、多種多様な病原細菌に対する菌種内多様性の解析、病原機構の解明、新規検査法の開発等に関する研究を行っている。また、肺炎球菌感染症に対するワクチン、4 価髄膜炎菌コンジュゲートワクチンの検定検査、梅毒体外診断薬の承認前試験を担当するとともに、病原細菌に対する行政検査あるいは臨床現場からの直接の検査依頼、レファレンス活動、病原体サーベイランスに係る業務を担当している。

腸管出血性大腸菌(EHEC)に関しては、地方衛生研究所から送付された菌株の多様性解析を実施した。EHEC O157, O26, O111, O103, O121, O145, O165 および O91 菌株に関しては、迅速性、多検体処理に秀でている MLVA 法によって解析し、結果を速やかに返送するとともにデータの蓄積につとめ、広域食中毒事例の調査に活用されている。EHEC 感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の原因診断につながる血清診断、EHEC 分離同定も行われた。また富山市で発生した大規模食中毒事例にて分離された大腸菌 OgGp9:H18 のゲノム解析や病原性解析を実施し、その原因解明に協力している。

感染症研究国際ネットワーク推進プログラムやその他海外共同研究等の枠組みのもと、海外の研究拠点との連携を深めた。特に、大阪大学タイ拠点、岡山大学インド拠点、長崎大学ベトナム拠点、新潟大学ミャンマー拠点、東京医科歯科大学ガーナ拠点、中国内モンゴル自治区 CDC および Hetao 大学とのプロジェクトを実施している。

レファレンス業務として、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、レジオネラ症、腸管出血性大腸菌感染症に関する活動が進められた。赤痢菌、サルモネラ属菌、ビブリオ属菌、肺炎球菌、ボレリア属菌、薬剤耐性淋菌に関するサーベイランス等が進められ、感染症対策における基盤的情報の蓄積が進められている。また地方自治体等に対する研修業務として、腸管出血性大腸菌とレジオネラ属菌に対する研修・講義を実施している。

研究面においては、全六室から構成される細菌第一部の各室が担当する細菌（腸管出血性大腸菌、サルモネラ、赤痢菌、チフス菌、ビブリオ等の腸管感染症原因菌、レジオネラ、レンサ球菌、肺炎球菌、ボレリア、髄膜炎菌、レプトスピラ、淋菌、梅毒スピロヘータ、口腔細菌等）の検査法の開発、分子疫学的手法の確立とその応用、薬剤耐性菌の疫学・耐性機序の解明、病原性因子の発現制御、菌と宿主との相互作用および感染過程の分子機構の解明を目指した研究を従来に引き続いて行った。特に、カンピロバクターの抗原多様性に関する研究やグローバルな梅毒ゲノム解析研究に進捗を見た。

また新型コロナウイルスの蔓延に伴う国立感染症研究所でのウイルス検査業務の増加から、細菌第一部においても SARS-CoV-2 検査業務を実施した。

人事異動は以下の通りである。R3 年 4 月より細菌第一部部長として明田幸宏が着任した。また R3 年 10 月より石嶋希、R3 年 11 月より窪村亜希子、R3 年 12 月より山口雄大がそれぞれ研究員として着任した。また佐久間智里は R4 年 3 月末をもって国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構へ転出した。

業　績

調査・研究

Ⅰ．腸管感染症に関する研究

1. 腸管出血性大腸菌（EHEC）に関する研究

(1) EHEC の多様性解析

ア．EHEC の血清型別と重症例由来株

2021 年に全国から受け付けた EHEC は 2,119 株であった。頻度の高い O 血清群（O 群）の順に O157（54%）、O26（17.1%）、O103（5.1%）、O111（5%）で、その他は 77 の O 群、100 以上の血清型（O:H 型）に分類された。ヒトの重症例（血便、溶血性尿毒症症候群 [HUS]、脳症、死亡例など）由来株はこのうちの 659 株で、上記の 4 血清群に O121, O145, O165 を加えた重症例由来の主要 7 血清群で重症例由来株全体の 96%を占めた。[伊豫田淳、小澤さお美、竹本歩、中島雪絵、李謙一、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ．大規模食中毒由来大腸菌 OgGp9:H18 の解析

2021 年 6 月に富山市で発生した大規模食中毒由来大腸菌 OgGp9:H18 の解析を行った。患者および食品由来株それぞれ 1 株について、全ゲノム配列解析を行い、両株が同一クローンであることを明らかにした。また、培養細胞への感染実験等から、HEp-2 細胞への定型的な付着性は認められないこと、HeLa 細胞への傷害性は認められないことを明らかにした。[李謙一、窪村亜希子、伊豫田淳、明田幸宏、瀧波賢治、（富山市保健所）、鈴木富勝（同左）、水上克己（同左）、大石和徳（富山県衛生研究所）、木全恵子（同左）、磯部順子（同

左)、綿引正則(同左)、工藤由起子(国立医薬品食品衛生研究所)、廣瀬昌平(同左)、大屋賢司(同左)、大西貴弘(同左)]

ウ. 腸管出血性大腸菌 O156:H25 の全ゲノム配列解析

腸管出血性大腸菌 O156:H25 は、例年数株が報告されるのみであったが、2021 年以降は 90 株以上が 20 以上の地衛研・保健所から感染研・細菌第一部に送付されている。このうち半数以上が同一の PFGE 型(156pt1)を示した。そこで、27 株の 2021 年分離株を含む 35 株の同血清型菌株の全ゲノム配列解析を行った。その結果、156pt1 の株はいずれも単一塩基多型数が最大で 3 か所であるクラスターを形成し、近縁株が全国的に分離されていることが明らかとなった。[李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、大西真、全国の地方衛生研究所・保健所]

エ 腸管出血性大腸菌 O172:H25 の全ゲノム配列解析

2021 年に前橋市で重症例を含む集団感染が報告された、O172:H25 について全ゲノム配列解析を行った。2012～2020 年に全国で分離された 10 株の EHEC O172:H25 と併せて全ゲノム配列解読を行った。同血清型の株と感染研・細菌第一部内で全ゲノム配列解析を行った他血清型の株と比較したところ、O165:H25 と近縁であることが明らかとなった。O172:H25 菌株内の解析では、前橋市の集団感染由来株間に差異は認められず同一株であることが示唆された。また、他の菌株との間には 45 カ所以上の SNP が存在し、近縁株は存在しなかった。[李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、羽鳥徹(前橋市保健所)、西子枝里(同左)、関大輔(同左)、茂木望(同左)、関沼恭美(同左)、藤田明弘(同左)、大西一徳(同左)]

(2) 分子疫学的解析

ア. MLVA 解析

2021 年に当研究所に送付され解析された腸管出血性大腸菌は 2,118 株であった。このうち血清群 O157、O26、O111、O103、O121、O145、O165、O91 に該当した 1,802 株について MLVA による型別を行った。また 316 株について PFGE による解析を実施した。MLVA については 792 の型が同定された。上位 5 型は 21m2017、18m0282、21m0012、20m2094、21m0166 であった(23-37 株)。21m2017 は 6 月上旬から 9 月上旬にかけて関東から関西にかけて分離された広域株であった。18m0282、21m0012、21m0166 は集団事例関連株を含んでいた。[泉谷秀昌、伊豫田淳、李謙一、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、大西真、明田幸宏]

イ. 腸管出血性大腸菌の分子疫学解析(データベースサーバー)

VPN サーバーにデータセンターを設置し、腸管出血性大腸菌の MLVA 結果に関するデータベースを構築した。上記データベースを用いて MLVA 型を付与するシステムを検討した。2021 年に当該システムで処理した件数は延べ 698 件であった。[泉谷秀昌、伊豫田淳、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、大西真、明田幸宏;岩渕香織(岩手県環境保健研究センター)、横山敬子(東京都健康安全研究センター)、山田和弘(愛知県衛生研究所)、河合高生(大阪健康安全基盤研究所)、狩屋英明(岡山県環境保健センター)、濱崎光宏(福岡県保健環境研究所)]

(3) EHEC 感染による HUS 症例(EHEC-HUS)の血清診断

EHEC が不分離の HUS 発症例は全体の約 30%を占め、患者血清中の大腸菌 O 抗原に対する凝集抗体の検出(血清診断)で EHEC-HUS の確定診断となる。血清診断依頼があった HUS 症例 9 例のうち、大腸菌 O 抗原に対する抗体陽性となったのは 7 事例あった。このうち O157 抗体陽性が 3 例、O172, OgN3, O55, O80 抗体陽性がそれぞれ 1 例ずつあり、これらの事例ではいずれも以下(4)で述べる EHEC の分離・同定と併せて EHEC-HUS 症例と確定した。[伊豫田淳、李謙一、小澤さお美、明田幸宏]

(4) HUS 患者からの EHEC の分離同定

EHEC が分離されない HUS 症例の一部は非典型的 HUS(atypical HUS: aHUS)と診断される可能性があり、EHEC-HUS と aHUS の鑑別は重要である。当初 EHEC が不分離とされた HUS 発症 7 例について患者便を当部にて再検査したところ、このうちの 3 例では *stx2* 陽性の血清群 O172, OgN3, O80 の大腸菌がそれぞれの便検体から分離され、EHEC 感染による HUS 症例と確定した。[伊豫田淳、李謙一、小澤さお美、明田幸宏]

2. 赤痢菌に関する研究

(1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

ア. 赤痢菌の分子疫学解析

2021 年に当研究所に送付された赤痢菌 3 株について multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)およびパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)法による分子疫学解析を行った。菌種の内訳は *S. sonnei* 1 株、*S. flexneri* 2 株であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真、明田幸宏]

3. サルモネラ属菌に関する研究

(1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

ア. チフス菌、パラチフス A 菌のファージ型別

2021 年に国内で分離され、地方衛生研究所、保健所等から送付されたチフス菌、パラチフス A 菌についてファージ型別試験を行った。チフス菌は 3 株送付されたが、パラチフス A 菌は送付されなかった。チフス菌のファージ型はそれぞれ A、E9、DVS であった。[森田昌知、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ. チフス菌、パラチフス A 菌の各種抗菌薬に対する感受性試験

2021 年に国内で分離されたチフス菌の各種抗菌薬に対する感受性を検討した。ニューキノロン系薬剤 3 薬剤、第 3 世代セファロスポリン系薬剤 2 剤、その他従来の治療薬等合計 16 剤を用いた。感受性試験の結果、ニューキノロン薬に対して非感受性となるナリジクス酸耐性チフス菌が 2 株検出された。その他の薬剤に関してはチフス菌 3 株とも感受性であった。[森田昌知、泉谷秀昌、明田幸宏]

ウ. サルモネラの血清型別、遺伝子型別、ファージ型別

2021 年に当研究所に送付されたサルモネラ株は 31 株であった。血清型は 8 種類からなり、上位 3 位は Infantis、Enteritidis、Schwarzengrund であった。集団事例由来の血清型 Enteritidis 2 株についてファージ型別を実施した結果、ファージ型 47 であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真、明田幸宏]

4. ビブリオ属細菌に関する研究

(1) 菌株の多様性および遺伝子水平伝播に関する研究

ア. ビブリオ属細菌のゲノム解析

国内及び海外、主にアジア地域で分離されたビブリオ属細菌のゲノム配列を次世代シーケンサーにより解読し、データベース化を進めている。今年度は腸炎ビブリオのパンデミック株に特徴的なゲノム領域を同定した。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ. 令和 3 年度に同定、血清型別などを依頼された *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株

令和 3 年度に同定、血清型別、生物型、遺伝子型別および病原因子の検索の依頼を受けた *Vibrionaceae* および *Aeromonadaceae* 菌株は 5 株で、国内例は下痢症由来 *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 が 1 例、血液及び胆汁から分離された白糖分解性の *V. vulnificus* が 3 例であった。また、インドの淡水魚から分離された白糖非分解であるが、ゲノム解析から *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 と決定された株が 1 株であった。その他に *Vibrionaceae* ではないが、オキシダーゼ陽性菌である *Plesiomonas shigelloides* の国内例 3 例の O 血清型を決定した。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

ウ. コレラ菌

コレラ菌を含むビブリオ属細菌の染色体数は従来まで2本と考えられていたが、近年我々の研究により2本の染色体が融合して1本になった染色体を持つコレラ菌株が同定されつつある。昨年度は染色体2特異的な複製因子RctBの必須性を基にしてコレラ菌の染色体数をモニターするためのレポーター系を確立した。本年度はこの系を用いて1本の染色体が2本に分離したバリアントをスクリーニングすることに成功した。また, スクリーニングの過程においてRctBに依存しない染色体2複製機構の存在を明らかにした。[山本章治、東孝真（北里大学）、明田幸宏]

(2) 検査法開発に関する研究

ア. *V. cholerae* の LPS 合成遺伝子領域の解析および比較

O 血清群は現在 205 種類あり、全ての O 血清群参照株の全ゲノム塩基配列を解読し、そこから O 抗原合成遺伝子領域を抽出して解析を行っている。これら 205 種類の O 血清群の遺伝子領域中に大腸菌の 4 群莢膜の輸送に関連する *ymcABCD* のホモログがコレラ菌 O139 にあり、これを指標にそれを持たないコレラ菌 O1、O1 タイプと O139 タイプの複合タイプの3つに大別される事がわかった。また3つのタイプに *wzm-wzt*、あるいは *wzx-wzy*、*pglK* 輸送系がそれぞれあり、これら遺伝子は各 O 抗原相互には相同性が低く、相同性が高いものについては、交差関係が認められた。O 抗原特異性の高い配列であることから、遺伝子検出による O 抗原型の推定に応用することを検討している。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、大西真;村瀬一典(京都大)]

イ. *V. cholerae* の LPS の SDS-PAGE による構造解析

O 抗原 LPS の解析において、抗原性のもとになる構成糖の解析は非常に重要である。コレラ菌 O1 の LPS は修飾ペロサミンのホモポリマーであることがすでに報告されており、*wzm-wzt* 輸送系で合成されている。また、大腸菌の O 抗原での解析では、そのほとんどが *wzx-wzy* 輸送系で数種の異なる糖の繰り返し配列によるポリマーでできているため、SDS-PAGE によりラダー構造が観測されている。*V. cholerae* の LPS について、SDS-PAGE による構造解析を行うことで、ラダー構造が認められればホモポリマー構造でないことが明らかとなる。*V. cholerae* のゲノム解析で得られた O 抗原合成遺伝子領域に、*wzx-wzy* 輸送系を持つ O 群について、SDS-PAGE 解析を行ったところラダー構造が認められた。すなわち、その O 抗原 LPS が複数糖の繰り返しで構成されていることを強く示唆する結果であった。

[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、明田幸宏;一色恭徳(城西大)]

5. カンピロバクターに関する研究

(1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

ア. 主要血清型参照株における CPS 生合成遺伝子領域の解析

カンピロバクターの Penner 血清型は莢膜多糖 CPS の多様性に基づいており, ギランバレー症候群の発症リスクを判断するための指標の一つとなっているが、型別不能になる頻度が非常に高い。この要因として、CPS 生合成遺伝子領域に存在する超可変 polyG/C リピート配列群の phase variation が挙げられる。本年度は 47 血清型のうち、重症化リスクが高い 7 血清型の参照株ゲノムを解読し、CPS 遺伝子領域における polyG/C の分布を明らかにした。[山本章治、伊豫田淳、明田幸宏]

6. エルシニア属菌に関する研究

(1) 検査法開発に関する研究

ア. エルシニアの血清型別

2021 年に当研究所の送付されたエルシニア属菌は 5 株であり、すべて *Yersinia enterocolitica* O:3 であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、大西真、明田幸宏]

II. 呼吸器感染症ならびに侵襲性感染に関する研究

1. *Streptococcus* 属に関する研究

(1) 菌株の多様性解析と疫学的解析

ア. 日本における 2020 年の非侵襲性 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の T 型別

2020 年に全国の衛生研究所に収集された A 群レンサ球菌 353 株に対して T 型別が行われた。分離頻度の高かった T 型は、T1 (60/353, 17.0%)、TB3264 (55/353, 15.6%)、T4 (49/353, 13.9%)、T12 (44/353, 12.5%)であった。T1 型の分離比率は、2016 年以降 20%を超えていたが、2020 年減少した(2016 年, 23.5%、2017 年, 20.9%、2018 年, 22.1%、2019 年, 21.5%、2020 年, 17.0%)。TB3264 型の分離比率は、2019 年と比較して増加した (2019 年, 14.7%、2020 年, 15.6%)。T4 型は、2019 年と比較して増加した (2019 年, 12.0%、2020 年, 13.9%)。T12 型の分離比率は、2019 年と比較して減少した(2019 年, 18.9%、2019 年, 12.5%)。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

イ. 日本において 2020 年に分離された劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の T 型別、*emm* 遺伝子型

2020 年、A 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)の報告が 102 症例あった。94 例が *S. pyogenes*、8 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例であった。

最も多かったのは、型別不能であり、48.9%であった。次いで、TB3264 型が多く、その分離比率は昨年と比較して減少した(2019 年, 16.5%; 2020 年, 14.9%)。昨年最も多かった T1 型は、分離比率が減少した(2019 年, 39.4%; 2020 年, 13.9%)。

STSS の確定診断例 102 例中、*emm81* 型が 23 例(22.5%)と最も多く、次いで *emm89* 型が 18 例(17.6%)、*emm1, emm49* 型が 13 例(12.9%)と多かった。

2019 年と比較し、*emm81* 型は、3.7%から 22.5%に増加した。*emm1* 型は、39.0%から 12.9%に減少した。*emm89* 型は 16.5%から 17.6%に増加した。また、*emm49* 型は、3.3%から 12.9%に増加した。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

ウ. 日本における劇症型/重症溶血性 A 群レンサ球菌感染症患者分離株の薬剤感受性試験

2020 年に劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症患者から分離された A 群レンサ球菌 102 株について薬剤感受性試験を行った。全ての株において、ペニシリン G、アンピシリン、セファゾリン、セフォタキシム、メロペネム、リネゾリドに対して感受性を示した。クリンダマイシンに対して 5.9% (6/102)の株が耐性を示した。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

エ. 日本における劇症型 G 群レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の遺伝子型別

2020 年、G 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 102 例あった。菌種は、101 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*、1 例が *S. canis* であった。劇症型感染症患者分離株の *emm* 遺伝子型別を行った結果、*stG6792* 型が 23 例(22.8%)と最も多く、次いで、*stG485* が 21 例(20.8%)と多かった。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

オ. A 群、G 群以外の劇症型レンサ球菌感染症のサーベイランスと起因株の血清型、遺伝子型

2020 年、B 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 47 例あった。菌種はすべて、*S. agalactiae* であった。血清型は、III 型が最も多く 12 例(25.5%)であり、次いで Ib 型が 11 例(23.4%)、V 型が 10 例(21.3%)であった。2020 年、C 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 3 例あった。菌種は、*S.constellatus* ssp. *pharyngis* が 2 例、*S. ruminatorum* が 1 例であった。2020 年、F 群レンサ球菌に

よる劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 1 例あった。菌種は、*S. constellatus* ssp. *constellatus* であった。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

カ. 小児侵襲性感染症由来原因菌の疫学調査

日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究)の研究分担者として、日本国内 10 道県の小児の侵襲性感染症より分離された肺炎球菌および GBS の血清型別、薬剤感受性試験、シークエンスタイピングを行った。[常彬;菅秀(国立病院機構三重病院)]

キ. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 由来原因菌の疫学調査

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究)の研究分担者として、日本国内 10 道県の成人 IPD 由来肺炎球菌の血清型別、薬剤感受性試験、シークエンスタイピングを行った。[常彬;大石和徳(富山県衛生研究所)]

(2) 肺炎球菌の病原因子・宿主応答に関する分子基盤構築

ア. 細胞内に侵入した肺炎球菌と宿主細胞との相互作用

肺炎球菌はヒトの上気道部に常在する日和見感染菌であり、小児や高齢者では重篤な侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす。近年、血清型交代現象によりワクチンが効かない血清型の肺炎球菌が増加している。また、臨床分離される肺炎球菌の 50%以上がペニシリン耐性であり、多剤耐性肺炎球菌の出現も報告されている。このことから、本研究では血清型に依存しない新規予防法・治療法の開発が必要とされている。そこで、細胞内に侵入した肺炎球菌と宿主細胞との相互作用についてオートファジーに焦点を当てて解析を行った。

その結果、菌体表層のコリン結合タンパク質 CbpC が、Atg14-CbpC- p62 複合体を形成し、肺炎球菌を排除しようとするオートファジーの誘導に必要な Atg14 を選択的に分解・枯渇させることを見いだした。CbpC による Atg14 分解は、オートファジー抑制、さらには肺炎球菌の細胞内生残性の促進に寄与していた。本研究から、肺炎球菌の病原因子が、オートファジー抑制という高度な細胞内生存戦略を持つことが明らかになり、さらに詳細を検討している。[小川道永、雫石早矢佳、大西真;梁明秀(横市・医)]

2. レジオネラ属菌に関する研究

(1) *Legionella pneumophila* のゲノム研究

ア. *L. pneumophila* のマルチプレックス PCR による血清型別法の開発

L. pneumophila は 15 血清群に分けられるが、血清群特異的配列プライマーを用いたマルチプレックス PCR(M-PCR)により、血清群をグループ分けする方法を開発した。この M-PCR は 2 段階から成り、1 段階目の M-PCR で、血清群 1、血清群 2、血清群 3/15、血清群 5、血清群 6/12、血清群 7、血清群 8、血清群 9、血清群 11、血清群 13、血清群 14 の判定ができる(血清群 3 と 15、血清群 6 と 12 は区別することができない)。いずれの血清群のバンドも得られなかった場合は、血清群 4/10 プライマーを用いた 2 段階目の PCR を行い、バンドを確認する(バンドが得られた場合、血清群 4 か 10 と判定される。血清群 4 と 10 は区別できない)。供試菌株が *L. pneumophila* である場合には、1 段階目か 2 段階目のいずれかで血清群特異的なバンドが確認できる。スライド凝集反応でいずれの免疫血清にも凝集せず、UT と判定される菌株も M-PCR ではいずれかに分類される。免疫血清による群別と区別するため、PCR による血清型別は、SG の後に g を加えて、SGg1 のように記載することとする。[中植竜大(東大病院・検査部);前川純子、森田昌知、大西真;村井美代(埼玉県立大学)]

イ. *L. pneumophila* 80-045 株の全ゲノム配列

日本で最初に臨床から分離された *L. pneumophila* 80-045 株の全ゲノム配列を決定した。*L. pneumophila* 80-045 株から継代により派生した弱毒株は、*dotO* 遺伝子内の 1 塩基置換で生じた終止コドンにより、コードされているタンパク質の長さが 1009aa から 441aa と短くなっていて、これが病原性低下の原因と思われた。[前川純子、森田昌知、明田幸宏]

(2) 公衆浴場におけるレジオネラ症対策に資する検査・消毒方法等の衛生管理手法の開発のための研究

ア. モノクロラミンと遊離塩素による *Mycobacterium phlei* の試験管内不活化試験

アルカリ性の温泉では遊離塩素消毒の効果が低下し、レジオネラ属菌の増殖が抑えきれず問題となることから、代替の方法としてモノクロラミン消毒が提案され、レジオネラをよく抑えられることが実地試験で確認されている。モノクロラミン消毒は遊離塩素消毒に比べれば穏やかな消毒方法であり、モノクロラミンを連続的に使用していると、*Mycobacterium phlei* が従属栄養細菌数測定用の R2A 培地で検出されるようになり、バイオフィルムの生成が懸念される場面があった。本研究では、モノクロラミン消毒における必要な消毒の程度や対策の検討を目的として、実地試験で増殖した *M. phlei* 単離株を用いて、遊離塩素とモノクロラミンによる不活化を試験管内で試験した。

M. phlei に対する消毒効果は、得られた不活化曲線から同じ CT 値で比較した場合、遊離塩素よりモノクロラミンの方が高く、想定とは逆の傾向であった。当初意図していなかった結果ではあるが、アルカリ泉におけるモノクロラミン消毒の優位性が改めて支持された。モノクロラミンを連続使用している浴槽では、モノクロラミンに弱い *M. phlei* がどうして増加してしまうのか。一連の実験結果をふまえて実地における *M. phlei* の挙動を推測すると、*M. phlei* はバイオフィルム中にあることで、モノクロラミン消毒に対する抵抗性を発揮しているものと考えられた。モノクロラミン消毒で *M. phlei* を制御するには、こまめな浴槽清掃はもとより、配管洗浄、高頻度の高濃度消毒、オーバーナイト洗浄等のバイオフィルム対策を徹底することの必要性や重要性が改めて示唆された。[森康則、永井佑樹、大市真梨乃、佐藤大輝、小林章人（三重県保健環境研究所）、枝川亜希子（地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所）、藤井明（株式会社ヘルスビューティー）、泉山信司（寄生動物部）、前川純子（細菌第一部）]

イ. 携帯型フローサイトメーターによる環境水中レジオネラリスクの現地評価技術の標準化

循環浴槽で再発を繰り返すレジオネラ汚染の迅速検出法の一つとして、フローサイトメトリー法（FCM 法) を開発し、その技術の標準化と普及を目的に共同調査を実施した。地方衛生研究所の 3 機関と民間企業の 1 機関が共同調査に参画した。当該技術の開発機関から参加機関に対して技術研修を実施し、*Legionella pneumophila* の模擬試料、試薬、使用するプロトコルおよび装置を配布した。自家調製した模擬試料の添加回収実験は、全参加機関で回収率 80~130%と良好な成績を示し、市販の模擬試料でも同等の成績が得られた。営業入浴施設の調査における、レジオネラ培養検査結果に対する FCM 法の感度と特異度は、全試料(N=267)で感度 83.1%、特異度 79.6%を示した。機関ごとでは感度 91.7%、特異度 95.3% (N=55) から感度 55.6%、特異度 75.3% (N=90)とばらつきがあり、検体輸送の影響や装置の器差ならびに研修時間の不足が考えられた。レジオネラ定量値と生菌数にはやや相関が認められ ($y = 32.547x0.2577$、$R^2 = 0.2091$)、培養法の定量下限近くで FCM 値が高い値を示す傾向にあった。オゾンで逆洗処理した、循環ろ過器の逆洗液に FCM 法を適用したところ、全細菌数が逆洗前後で有意に減少し ($p<0.01$)、オゾンを用いた逆洗方法の有効性を確認した。[田栗利紹、蔡国喜（長崎県環境保健研究センター）、中西典子、田中忍（神戸市健康科学研究所）、平塚貴広（広島県立総合技術研究所保健環境センター）、井上浩章、縣邦雄（アクアス株式会社）、新道欣也、鳥井良太（株式会社お風呂のシンドー）、齋藤利明、木村哲也、小森正人（株式会社ヤマト）、泉山信司（寄生動物部）、倉文明、前川純子（細菌第一部）]

3. 髄膜炎菌に関する研究

(1) 菌株の多様性、薬剤感受性および疫学解析

ア.令和 3 年度に発生した髄膜炎菌性感染症の起因菌株の疫学的解析

令和 3 年度も昨年度同様に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のために侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) の発生数が昨年度に比べても更に減少し、IMD の起因菌株はわずか 1 株のみ回収された。その血清学的解析の結果は B 群であった。更に分子疫学的解析を実施した結果、新規遺伝子型 ST-15947 (ST-213 complex)であることが明らかとなった。一方、非侵襲性由来株は 2 株回収された。それらの血清学的及び分子疫学的解析の結果は B ; ST-437 (ST-41/44 complex)、 NT ; ST-11026 (ST-32 complex)であった。また、NESID に IMD 症例として登録され、髄膜炎菌として病院から送られてきた二例に関してはいずれも感染研で再同定を行った結果、*Neisseria subflava* と同定された。2020 年に開催予定だった東京オリンピックが 2021 年に開催されたが、COVID-19 対策が功を奏して危惧されていた IMD 流行は全くの杞憂に終わった。COVID-19 による IMD 症例の激減は日本のみならず、世界的にも報告され始めており、COVID-19 を警戒している間は IMD は沈静化を続けると考えられる。一方で、その警戒が解かれたアフターコロナと呼ばれる時期においては髄膜炎菌に免疫を持たない日本人にとって IMD は COVID-19 に代わる脅威として迫る可能性は十分にあり、引き続き注視していく必要があるであろう。[高橋英之、明田幸宏、小林美保、神谷元 (FETP、実地疫学研究センター)]

イ. 過去 6 年間に国内で分離された髄膜炎菌株のペニシリン G 及びシプロフロキサシンに対する感受性の解析

2016～2021 年の 6 年間に日本国内で分離された 156 株の髄膜炎菌の薬剤感受性に関して、侵襲性髄膜炎菌感染症治療に使用される PCG 及び予防内服の第一選択薬である CPFX の非感受性及び耐性菌の出現の可能性が指摘された為、PCG、CPFX、そして CTRX、予防内服第二選択薬 RFP に関して薬剤感受性試験を行なった。その結果、PCG は 31 %（48 株）が非感受性 (MIC; 0.094 - 0.25 μg/mL)、2%（3 株）が耐性（MIC; ≥0.5 μg/mL）であることが明らかとなった。一方で、侵襲性細菌感染症の治療薬として広く使用されている CTRX は約 98%の株が感受性で、1.8%（3 株）が微弱な非感受性（MIC; 0.016 - 0.032 μg/mL）を示すことが明らかとなった。また、予防内服薬として使用される薬剤においては CPFX は 25.5%（39 株）が非感受性（MIC; 0.004 - 0.064 μg/mL）、21%（32 株）が耐性（MIC; 0.094 - 0.19 μg/mL）と全

体の 54%（85 株）のみが感受性を示すことが明らかとなった。一方で RFP に関しては全てが MIC 0.19 μg/mL 以下であり、CLSI が示す感受性の域値（M I C<0.5 μg/mL）を大きく下回り、全て（100%）感受性を示すことが明らかとなった。[高橋英之、志牟田健、明田幸宏；齋藤良一（東京医科歯科大）]

ウ. 2003~2020 年の 17 年間に分離された国内分離髄膜炎菌株の全ゲノム塩基解読 (WGS) による分子疫学的解析

2004 年に 1979～2003 年の約 25 年間に国内で分離された髄膜炎菌株の血清学的及び Multi Locus Sequence Typing (MLST) 法を用いて遺伝子型 (Sequence type:ST) による分子疫学的解析を行い、日本では血清群 B と Y が大多数で、遺伝子型では 1）海外株、2）日本固有株、3）海外株から派生した日本固有株の 3 種類に分類されることを明らかにした。しかし、2003 年以降、総括的な解析を実施されておらず、また、近年では WGS による分子疫学的解析が主流となってきたため、2003 年から 2020 年までの 17 年間に国内で分離された髄膜炎菌株を WGS による分子疫学的解析を血清学的解析と共に実施した。その結果、血清群 Y と B が大多数を占める状況に変化は認められなかったが、血清群 Y の報告数が B の 2 倍に及ぶほど、血清群 Y が優勢になってきていることを確認した。更にその変化を WGS により詳細に解析すると、B 群髄膜炎菌株の ST プロファイルに大きな違いは認められなかったが、Y 群に関しては前回解析した 25 年間（1979 年～2003 年）で主流であった ST-23 は依然として認められるが、当時認められなかったが現在の主流である ST-1655 が、非常にクローナルであることが明らかとなった。ST-1655 は世界的にも 2009 年に初めて検出され、日本でも同年から検出され始め、現在では国内の主流の株となっていることを考慮すると、ST-1655 が日本国内に流入して急速に伝播したことが推測され、また血清群 Y が優勢である日本の特徴もその株の遺伝学的バックグラウンドは過去 25 年間（1979 年～2003 年）と比べて大きく変化していることが明らかとなった。また、IMD の起因菌株だけでなく、健康保菌者や尿道炎由来株等の非侵襲性髄膜炎菌株も収集し、同様の解析を行った結果、B 群に属する ST-32 の無莢膜型派生株となる ST-11026 が非常に多く分類された。ST-11026 は、昨年度明らかにした ST-2057 complex 髄膜炎菌株同様、日本以外で分離例が報告されていないことから、本系統株が非侵襲性髄膜炎菌株において日本固有であることを明らかにした。[高橋英之、森田昌知、志牟田健、大西真、明田幸宏；神谷元 、福住宗久、砂川富正（FETP、実地疫学研究センター）]

(2) 病原機構に関する研究

ア. 非天然アミノ酸を用いた髄膜炎菌外膜タンパク TspA を介したシグナル伝達系の解析

昨年度ヒト内皮培養細胞への侵襲にも関与する髄膜炎菌の一回膜貫通外膜タンパク TspA の機能解析を行なったが、本年度は TspA の C 末部分に相互作用する髄膜炎菌タンパク質を非天然アミノ酸型クロスリンカーを用いて検索することにより、それらの分子機序の更なる解明を試みた。その結果、TspA は機能不明の ResA と相互作用していることを明らかにした。更に、抗 ResA 抗体を作成し、解析を進めた結果、ResA はペリプラズムに局在していることを明らかにし、TspA-ResA 相互作用を介した細胞外から細胞内へのシグナル伝達経路の存在が示唆された。[高橋英之、志牟田健、明田幸宏；柳沢達男、横山茂之、堂前直（理研）、Kwang Sik Kim（Johns Hopkins Univ）]

III. ボレリアならびにレプトスピラ感染症に関する研究

1. ボレリア感染症に関する研究

(1) 回帰熱ボレリアに関する研究

ア. 新興回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の比較ゲノム解析

日本ならびにモンゴルでマダニより分離した、新興回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* のゲノム配列の比較解析を実施した。得られた配列から、我が国を含むアジア地域で分離される *B. miyamotoi* ならびにロシア西部で分離された *B. miyamotoi* の SNiP はわずかであり、近年、野生動物の移動に随伴して、病原体の広域拡散が起こった可能性が考えられた。[川端寛樹、佐藤梢；高野愛（山口大学）、林哲也（九州大学））]

イ. ザンビアにおけるボレリア属細菌分布状況

ザンビアで収集した環境由来サンプル（野生動物，マダニ）を広汎に用い、ボレリア属細菌の分布状況の探査を実施した。研究成果として、マダニの遺伝情報取得と保菌微生物の包括的な遺伝情報の取得を継続的に実施した。またコウモリを対象とするバイオロギング調査に必要なデータロガーの実装実験を行い、GIS 情報からアフリカ南部でコウモリが広範囲で移動していること、また隣国への越境性も確認された。これら試みは、今後、感染症の発生予測などへの応用が期待される。[川端寛樹、佐藤梢；邱永晋（北海道大学）、中尾亮（北海道大学）、梶原将大（北海道大学）、飛龍志津子（同志社大学）]

2. レストスピラ症に関する研究

(1) 運動制御機構に関する研究

ア レプトスピラ光応答メカニズムの解明

トランスポゾン挿入変異法により光応答がみられなくなった *Leptospira kobayashii* 変異体 Prd の責任遺伝子 *lprA* は、光センサーと考えられる N 末端側領域とアデニル酸シクラーゼ

の C 末端側領域から構成されおり、大腸菌内で光に応答して cAMP を合成することが明らかとなった。また LprA-GFP 融合タンパク質を *L. kobayashii* で発現した結果、LprA はべん毛が存在する菌体末端に局在することが明らかとなった。また *L. kobayashii* E30 株の2つの環状染色体と1つのプラスミドから構成される完全長ゲノム配列を決定した。[小泉信夫、明田幸宏：中村修一（東北大院）、森本雄祐（九工大院）、中尾亮（北大院）]

(2) ヒトおよび宿主動物由来レプトスピラの解析

ア 奄美大島および沖縄本島の動物由来レプトスピラの解析

奄美大島におけるレプトスピラ保有動物調査を行い、アマミノクロウサギ（1/1）、クマネズミ（2/42）、リュウキュウイノシシ（3/12）からレプトスピラを分離した。MLST および MLVA による分子タイピングにより、クマネズミが本島でのイヌのレプトスピラ症の原因となっていること、また分離株は九州本島よりも沖縄県で分離されたレプトスピラが遺伝的に近縁であることが明らかとなった。また沖縄県のネコの 17%からレプトスピラ血清群 Javanica に対する抗体が検出され、7%の尿から *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica と同じ ST が検出された。さらに過去にネコから分離された *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica の全ゲノム解析からネコ分離株は県内のヒトとおよび野生動物から分離された *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica と遺伝的に近縁であることが明らかとなり、本菌の重要な保有動物である可能性が示唆された。[小泉信夫、森田昌知、明田幸宏：新屋惣（ゆいの島どうぶつ病院）、柿田徹也（沖縄衛研）]

イ インドネシア・ボゴールの *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica のゲノム解析

インドネシア・ボゴールのドブネズミから分離された *L. borgpetersenii* 血清群 Javanica の全ゲノム比較解析を行った結果、インドネシア分離株は他の東アジア分離株と遺伝的に関連しているものの独立したクラスターを形成した。またフィリピンのドブネズミ分離株よりも台湾のコキバラネズミ分離株に遺伝的に近縁であることが明らかとなった。これらのことは本菌の遺伝的多様性は宿主によってではなく、地理的に依存していることが示唆された。[小泉信夫、森田昌知、大西真；三浦こずえ（東京大学大学院）]

IV 泌尿生殖器感染症に関する研究

1. 淋菌に関する研究

(1) 菌株の多様性と薬剤耐性に関する解析

ア. 淋菌サーベイランス

昨年度に引き続き 2021 年 4 月から 2022 年 3 月の間に、京都市内 2 ヶ所および大阪府内 3 ヶ所のクリニックより送付された臨床検体のうち、本研究所にて淋菌と分離同定した 301 株について penicillin G、cefixime、ceftriaxone、ciprofloxacin、azithromycin、spectinomycin に対する MIC 測定を実施した。その結果、それぞれ上記の薬剤に対して 4.7 %, 54.5 %, 93.4 %, 18.6 %, 84.1%, 100% が感受性株であった。昨年度と比較して 100% 感受性が続いている spectinomycin 以外の 5 剤では ciprofloxacin での感受性率が一昨年度 40%台に迫るほどに改善した後、昨年度その傾向に一旦歯止めがかかり若干の悪化が見られたことを報告したが、今年度はさらに感受性率が低下し、 20%を下回った。azithromycin に関しても感受性率が若干低下している。近年危惧されている ceftriaxone 耐性株について、2015 年1月分離株で ceftriaxone MIC=0.5 のものが1株検出されたこと、H29 年度にはこのサーベーランスでもこの株と同系統と推定される同程度の ceftriaxone 耐性を示す株1株が 5 月に検出された他、同様の型の耐性遺伝子を持つ株の分離報告が国内外で相次いだことを報告してきたが、以降は我々のサーベーランスではこれに相当する株は検出されない状況が継続している。[中山周一、吉田愛、志牟田健、大西真；飛田収一（飛田病院）、伊東三喜雄（伊東泌尿器科）、石川和弘（京都市衛生環境研究所）、古林敬一（そねざき古林診療所）、亀岡博（亀岡クリニック）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）、安本亮二（安本クリニック）]

(2) 迅速検査法に関する研究

ア. 淋菌の非モザイク型 *penA* の簡易検出系の開発

淋菌において Penicillin-binding protein 2 (PBP2)をコードしている *penA* 遺伝子の変異は、第三世代セファロスポリン剤(セフィキシム等)の MIC 値上昇に強く関与している。セフィキシムの 400mg 単回経口投与では、淋菌株の MIC が 0.06mg/L 以下を示す株（感受性株)について、その治療効果が認められる。本研究では、セフィキシムの MIC 値が 0.06mg/L 以下を示す株を同定可能な検出法の開発を計画した。*in silico* 解析による PenA の比較解析により 323-349 番目のアミノ酸配列において、セフィキシム感受性株は、多くのセフィキシム非感受性株（MIC: > 0.06mg/L)には存在しない特徴的な配列が保存されており、これらの配列の SNP を利用したセフィキシム感受性株（非モザイク型 *penA* 保持)を検出可能な Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法によるアッセイ系の構築を行った（NG-*penA*-LAMP3)。淋菌、127 株及び非病原性ナイセリア属菌、103 株の精製ゲノム DNA を用いて評価を行った。その結果、構築したアッセイ系では、1)淋菌の非モザイク型 *penA* とモザイク型 *penA* を区別することが可能であり、更に 2)非病原性ナイセリア属菌（1 株を除く)に対しては、反応しなかった。[志牟田健、高橋英之、大西真、明田幸宏]

イ. NG-*penA*-LAMP3 を使用した臨床検体での検証

尿道炎疑い患者より得られた尿道分泌物検体（n=101)を対象とした。この内、95 検体が淋菌陽性検体であった（Cobas 4800 System)。これまでに構築している淋菌の *penA* 特異的検出系である NG-*penA*-LAMP1 アッセイ（Shimuta et al. 2019. Antimicrob Agents Chemother.)では、これら、淋菌陽性検体は全て陽性となった。また、これら陽性検体の内、39 検体は、NG-*penA*-LAMP3 アッセイ陽性となり、残り 56 検体及び Cobas 陰性検体（n=6)は陰性となった。更に、上記 Cobas 陽性検体（n=95)からは淋菌が分離され、これら分離株の *penA* 配列の決定並びに薬剤感受性試験を行った。その結果、39 株が非モザイク型、56 株がモザイク型 *penA* を保持していることが分かった。非モザイク型 *penA* を保持する淋菌株（n=39）の内、38 株はセフィキシムの MIC 値が 0.06mg/L 以下を示した。これらの結果より、臨床検体を使用した場合においても、淋菌の非モザイク型 *penA* の検出に NG-*penA*-LAMP3 アッセイが有効であることが示された。更に今回の検証により、セフィキシムの MIC 値が 0.06mg/L 以下を示す淋菌株の検出に、NG-*penA*-LAMP3 アッセイ陽性結果がサポートとなる可能性を示した。ただし、NG-*penA*-LAMP3 アッセイでは髄膜炎菌で陽性となるため、臨床検体に含まれるセフィキシムの MIC 値が 0.06mg/L 以下を示す淋菌株を検出するためには、NG-*penA*-LAMP1 アッセイ及び NG-*penA*-LAMP3 アッセイの結果を合わせて用いることが必要であることが示唆された。[志牟田健、高橋英之、大西真、明田幸宏]

ウ. 淋菌の変異型 *gyrA* 遺伝子の簡易検出系の開発

淋菌のフルオロキノロン（シプロフロキサシン)に対する耐性は、主に DNA gyrase subunit A (*gyrA*)をコードする遺伝子における Ser-91（TCC）および Asp-95（GAC)のミスセンス変異により生じる。これらの変異により、シプロフロキサシンの最小生育阻害濃度（MIC)が上昇することが報告されている。更に、近年分離されるシプロフロキサシンに耐性を示す国内分離のほぼ全ての株は Ser-91、Asp-95 変異を保持しており、これらの変異を検出することは、シプロフロキサシン耐性株の同定に繋がる。本研究では、QProbe 法（Kurata S et al. Nucleic Acids Res, 2001)を利用した上記の変異を特異的に検出する検査法の開発に着手した。QProbe 法では、異なる PCR 産物間での配列の違い(SNP)による、プローブとの親和性の違いで生じる Tm 値の差異を比較解析することで、野生型と変異型の PCR 産物を区別する（融解曲線分析)。今年度は、QProbe 法による、野生型 *gyrA* 遺伝子 PCR 産物と変異型 *gyrA* 遺伝子（S91、S95 を含む）PCR 産物を識別可能なアッセイ系の開発を行った（QProbe プローブ、及び PCR 産物産生のためのプライマーセットの構築)。開発したアッセイ系では、GyrA の Ser-91 及び Ser-95 に対応する一塩基変異の有無を精緻に区別した。[志牟田健、高橋英之、明田幸宏]

2. 梅毒トレポネーマに関する研究

(1) 菌株の多様性解析

ア. 梅毒トレポネーマの分子タイピング

昨年度に続いて連携クリニックとして、4つの STI クリニック（東京都 3、大阪府 1)と共同で、皮膚病変が有り、梅毒を疑う場合の病変漿液からの梅毒トレポネーマ DNA 検出、分子タイピングを実施した。

2021 年 4 月～2022 年 3 月の総計で、67 例の PCR 陽性検体が有った。67 例中タイピングに成功したものは 59 例で、このうち 58 例までが最頻検出率が続いている 14d/f であった。他は 14d/g が 1 例であった。[中山周一、大西真;井戸田一朗(しらかば診療所)、澤村正之(新宿さくらクリニック)、濱田貴(新宿レディースクリニック)、亀岡博(亀岡クリニック)]

イ. マクロライド耐性梅毒トレポネーマの 2016 年度からの急激な増加に対するフォローアップ解析

国内ガイドラインにおいて azithromycin 等マクロライド製剤は梅毒治療に推奨されていないが、海外での耐性型の増加報告や、現実に期待される治療効果評価の観点から耐性型サーベーランスを行ってきた。2012 年から 2015 年の期間で 23S rRNA A2058G 変異解析が可能であったもののうち、11.1%が耐性型であったが、2016 年から 2017 年 3 月までの期間では、同じく解析ができた検体の 58.3%が耐性型であり、2016 年からの急激な増加をこれまで報告している。今年度もサーベーランスを続行し、67 例の PCR 陽性検体中 23S rRNA 解析に成功した 58 例について 23S rRNA A2058G 変異解析をおこなったところ、全例が耐性型であった。梅毒治療に azithromycin が無効と判断すべき状態が依然継続しているが、今年度は感受性例が検出されないという深刻な状況が明らかとなった。[中山周一、大西真;井戸田一朗(しらかば診療所)、澤村正之(新宿さくらクリニック)、濱田貴(新宿レディースクリニック)、亀岡博(亀岡クリニック)]

ウ. 国内梅毒トレポネーマ株の体系的ゲノム解析

昨年度、2014～2018 年の期間に国内で検出された国内梅毒トレポネーマ株のうち分子型別、23S rRNA 解析ともに成功した 49 株につき、検体からの非培養 DNA 増幅及びキャプチャーRNA を用いた梅毒トレポネーマゲノム画分濃縮処理を行い、全ゲノム解析をおこなった。その結果、21 株でゲノム解析に成功し、結果として国内株は中国株と最も近縁であること、但し、この2国株群は詳細には国により系統が細分化できるこ

と、両国株群の共通祖先と考えられる株は2006年頃に生じたと推定されること、を見出した。

今年度はこれとは別に、Washington大 L. Giacani主導の梅毒ワクチン開発を目指したグローバルな梅毒トレポネーマゲノム解析プロジェクトに参加して2019年1月～2020年2月までの日本国内陽性例82サンプルを共有し、共同でデータ解析を行い、結果を公表した。日本株のうち、Heterosexuals患者由来株は全て中国株群と最近縁関係に有り、「SS14-East asia」と命名したSub-cladeを形成することと、このSub-cladeを簡便に検出するマーカーとして有用と思われる1塩基置換とを見出した。また日本株のうち、MSM株は、同Sub-cladeのものを含む計4つの系統に分けられることと、これら国内流通株群4系統を簡便に同定区分できる可能性の有る1塩基置換3ヶ所の組み合わせを見出した。今後その検証が課題と目される。[中山周一、錦信吾、李謙一、大西真;井戸田一朗(しらかば診療所)、澤村正之(新宿さくらクリニック)、濱田貴(新宿レディースクリニック)、亀岡博(亀岡クリニック)]

V 口腔内細菌に関する研究

1. 口腔細菌感染症の病因解明と制御方法の開発

(1) 抗菌物質による歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) のデフォーメーションと抗菌機序の分子機構

ある膜作用型抗菌物質の添加による歯周病原細菌Pgの経時的な形態変化を、高速原子間力顕微鏡でナノイメージングした。抗菌物質添加後、菌体表層には膜小胞が多数形成され、さらに高濃度の抗菌物質添加により菌体容積は膨張して破裂した。過剰産生された膜小胞には、生育に必須の外膜トランスポータRagA/Bを多く含んでいたことから、膜小胞形成に伴う外膜からの同分子の枯渇が、抗菌機序に関与する可能性が示された。[中尾龍馬;吉野七海(エスビー食品)、池田剛(崇城大学)]

(2) 抹茶抽出物によるPgの生育と付着に対する阻害

14種19株の口腔細菌に対する抹茶抽出物のMICを調べたところ、Pgは最も高い感受性を示す口腔細菌の一つであることが明らかとなった。また、Pgを抹茶抽出物で処理すると、Pgのメジャー線毛FimAを介した自家凝集を認めた。以上より、抹茶によるPgの生育と付着の阻害効果に基づいた歯周病治療薬への応用可能性が示唆された。[中尾龍馬;成澤直規(日本大学)]

(3) Pgに対する抗菌作用を示す抹茶由来化合物の探索

抹茶エキス由来カテキン類のメジャー成分としてEpigallocatechin-3-O-gallate, Epigallocatechin, Epicatechin-3-O-gallate, Epicatechin, マイナー成分として、Catechin, 1, 4, 6-tri-O-galloyl-glucose, Epigallocatechin-3-O-(3”-O-Methyl)-gallateを単離した。このうちEpigallocatechin-3-O-gallate, Epigallocatechin, Epicatechin-3-O-gallate, 1, 4, 6-tri-O-galloyl-glucose, Epigallocatechin-3-O-(3”-O-Methyl)-gallateにおいて、Pgに対する増殖阻害活性を認めた。化合物の構造と活性の相関から、抗菌活性におけるガロイル基の重要性が示唆された。[中尾龍馬、池田剛(崇城大学)]

2. 細菌由来膜小胞に関する研究

(1) Pgと *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)の外膜小胞を用いた経鼻ワクチンの研究

PgとAaの2種類の膜小胞をマウスへ経鼻免疫すると、血中および唾液中にPgとAaの菌体に特異的な抗体産生が誘導された。PgとAaの口腔感染実験においては、ワクチンの接種により、Pgと Aaを口腔から排除することができた。[平山悟(新潟大学)、中尾龍馬、山口雄大、泉福英信(日本大学)、大西真]

(2) マウスにおけるPg外膜小胞の血行動態

Pgの菌体、および外膜小胞をマウス尾静脈内へ投与した際の体内分布、およびその経時的変化について解析した。多くの臓器において、Pg菌体は、接種後6時間から24時間という比較的早い段階でwash out、または臓器内で分解されることが示唆された。一方で、Pg外膜小胞の一部は脳に蓄積することが明らかとなった。[内山大樹、山口雄大、菊池亨、明田幸宏、工藤敏史(東京医科歯科大学)、中尾龍馬]

(3) 犬の歯周病ワクチン候補となる細菌由来外膜小胞の探索

歯周病を自然発症するイヌに対する外膜小胞ワクチンの安全性と効果を調査する研究に先立ち、マウスモデルを用いて複数の歯周病原細菌の外膜小胞による液性免疫応答を調べた。ヒトとイヌに共通の歯周病原細菌であるPgと *Treponema denticola* (Td)に対する液性免疫を最も強く誘導できる3種類の外膜小胞ワクチンの組み合わせを決定した。[中尾龍馬、山口雄大、石原和幸(東京歯科大学)、明田幸宏]

(4) プロバイオティクス大腸菌Nissle 1917 (EcN) 株由来膜小胞ワクチンの医療応用に向けた取組み

これまでに、EcN株を用いた膜小胞ワクチンの増産技術開発、外来性莢膜多糖の発現によるキメラ型EcN膜小胞の構築を行ってきた。今回、肺炎球菌血清型14の莢膜多糖抗原(CPS14)を発現するEcN膜小胞ワクチンの効果に関し、エイジングによる宿主免疫応答への影響をマウスモデルで調べた。比較対象に使用した現行2種類の肺炎球菌ワクチン(13価の結合型ワクチン、23価の多糖体ワクチン)は、いずれも加

齢とともに液性免疫誘導が著しく低下したのに対し、EcN 膜小胞ワクチンは、幅広い週齢のマウスにおいて(特に高齢マウスにおいても) 液性免疫誘導能を高く維持していたことから、EcN ワクチンの既存ワクチンに対する優位性が示唆された。[中尾龍馬、明田幸宏、大西真]

(5) ウシ型結核菌弱毒株 BCG 由来膜小胞の結核ワクチンへの応用

Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo 株 I 型から精製した膜小胞でマクロファージ様培養細胞を刺激すると、種々の炎症性サイトカインが産生されることが確認され、この現象が TLR2 欠失細胞では消失することから、膜小胞は TLR2 依存的な免疫誘導性があることが明らかとなった。また、BCG の膜小胞をマウスに経鼻または経皮免疫することによって、BCG 特異的な抗体産生が確認された。BCG の膜小胞によって免疫済みのマウスへ BCG 感染実験を実施したところ、膜小胞による免疫は有意な肺内の菌量を減少させ、BCG 生菌での免疫と同等の感染防御能を示した。[山口雄大、中尾龍馬、明田幸宏]

(6) 緑膿菌の膜小胞の免疫誘導能に関する研究

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 株が産出する膜小胞の宿主免疫誘導特性を解析した。浮遊状態の膜小胞に比べて、バイオフィルム状態で産出される膜小胞は、マクロファージ細胞における IL-1β、IL-6、IL-12p40 などのサイトカイン産生誘発効果が高いことが示された。また、どちらの膜小胞ともマウスの鼻腔内に接種すると、血中、口腔、上・下気道において、同病原体特異的抗体の産生を認めた。[田代陽介、高原翠夏人、竹井奎太、明田幸宏、中尾龍馬]

(7) 病原性腸内細菌が産生する膜小胞を用いた免疫原性の検討

腸管の疾患に関連する病原細菌である *Clostridioides difficile*, *Fusobacterium nucleatum* が産生する細胞外膜小胞を精製し、その免疫原性に関する検討を行った。*C. difficile* については膜小胞の高度精製を可能とするため、遺伝子改変系を用いてフラジェリン遺伝子 *fliC* 欠損株を作製した。両細菌の膜小胞をマウスマクロファージ様細胞に添加したところ、炎症性サイトカイン産生を誘導し。また、*C. difficile* と *F. nucleatum* の膜小胞をそれぞれマウスに鼻腔粘膜接種および腹腔接種したところ、各細菌に特異的な抗体産生が誘導された。以上より、腸内細菌が産生する膜小胞はワクチン抗原として有用である可能性が示された。[尾花望(筑波大学)、中尾龍馬]

(8) 細菌、及び細菌由来膜小胞の微細構造の理解

ア. 細菌、及び細菌由来膜小胞の凍結割断面の観察

細菌及び細菌由来膜小胞内部の構造、および分子の局在はほとんど明らかになっていない。本研究では、菌体や膜小胞の割断面の FE-SEM による観察手法の確立を目指した。サンプルの包埋材として、5%アガーは比較的細かい網目構造を有しており、大腸菌の菌体や大きめの膜小胞であれば保持でき、それらの割断面の観察が可能であった。[中尾龍馬、小林宏尚(感染病理部)、明田幸宏]

イ. 未処理細菌の電子顕微鏡観察手法開発

電子顕微鏡による高分解能観察は細菌などの詳細な構造を調べるために用いられる一方、試料にオスミウムコーティングするなど真空に耐性を持たせる処理が必要である。そこで、濡れた細菌をそのまま直接電子顕微鏡観察する手法の確立を目指した。炭素原子 1 層からなるグラフェン 2 枚の間に大腸菌懸濁液を挟むことで、化学固定や染色を行うことなく走査型電子顕微鏡観察することに成功した。[佐々木祐生(一般財団法人ファインセラミックスセンター)、平山悟(新潟大学) 、中尾龍馬]

レファレンス業務

Ⅰ. 大腸菌に関するレファレンス業務

1. 腸管出血性大腸菌(EHEC)に関する研究 (1)EHEC の多様性解析、(2)分子疫学的解析 の項に記載の通り。[伊豫田淳、泉谷秀昌、小澤さお美、竹本歩、中島雪絵、齊藤康憲、李謙一、明田幸宏]

2. 国立感染症研究所ホームページからダウンロード可能な「EHEC 検査・診断マニュアル」を改訂した。[原田哲也(大阪健康安全基盤研究所)、井口純(宮崎大学)、勢戸和子(細菌第一部・客員研究員)、伊豫田淳]

II. 劇症型/重症レンサ球菌感染症に関するレファレンス業務

地方衛生研究所および病院から送られた 358 症例分の劇症型/重症レンサ球菌感染症患者分離菌株の血清型別、*emm* 遺伝子の塩基配列による型別、*spe* 遺伝子の保有状況等の検査及び結果および流行状況の報告、および、患者分離株の血清型別の流行に関する全国集計を行った。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

III. レジオネラ症に関するレファレンス業務

地方衛生研究所、保健所、病院等から送られたレジオネラ属菌株の菌種同定、血清群別を行っている。*L. pneumophila* については、遺伝子型別を行っている。個別の結果は分与元に還元するとともに、集計し、経年変化等を確認している。[前

川純子、レジオネラ・レファレンスセンター]

IV. チフス菌・パラチフス A 菌に関するレファレンス業務

令和 3 年度厚生労働省外部精度管理事業として、チフス菌、パラチフス A 菌の同定について、全国 56 カ所の地衛研または保健所を対象に精度管理を実施した。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

品質管理に関する業務

I. 4価髄膜炎菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [志牟田健、高橋英之、明田幸宏]

II. 13 価結合型肺炎球菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [常彬、小川道永、明田幸宏]

III. 23 価肺炎球菌ワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [前川純子、小川道永、明田幸宏]

国際協力関係業務

I. 中国内モンゴル自治区 CDC ならびに Hetao 大学との共同研究

ライム病、BMD、アナプラズマ症、リケッチア症に関する共同研究を 2014 年より継続して実施している。ボレリア感染症の検査法、ボレリア細菌の分離技術指導とあわせ、疫学情報解析のためのツールの導入を継続的に行った。2021 年度はマダニが媒介する病原体の網羅的検出法の開発研究を実施した。[川端寛樹、佐藤梢]

研修業務

I. 腸管出血性大腸菌に関する研修

1. 令和 3 年度 国立保健医療科学院・細菌研修・講義「EHEC 総論・その他大腸菌」、2022 年 1 月、東京 [伊豫田淳]

2. 令和 3 年度 北海道・東北・新潟ブロック 腸管出血性大腸菌 MLVA 技術研修会、2022 年 1 月、オンライン [泉谷秀昌]

3. 令和 3 年度希少感染症診断技術研修会「分子疫学解析の現状と問題点、課題など（総括）」、2022 年 2 月オンライン [泉谷秀昌]

4. 令和 3 年度 希少感染症診断技術研修会. [事例紹介 腸管出血性大腸菌（EHEC）関係] 2022 年 2 月 オンライン [李謙一]

II. レジオネラ属菌に関する研修

1. 令和 3 年度 国立保健医療科学院・短期研修 新興再興感染症技術研修・講義 「レジオネラ検査法」、2021 年 10 月、東京 [前川純子]

2. 令和 3 年度 国立保健医療科学院・短期研修 環境衛生監視指導研修・講義「レジオネラ属菌の検査と対策」、2021 年 11 月、オンライン [前川純子]

3. 日本環境衛生センター・第 7 回保健所環境衛生監視員講座・講義「レジオネラ対策の基礎知識」、2021 年 11-12 月、e-ラーニング [前川純子]

4. 令和 3 年度 静岡県・レジオネラ属菌検査研修会「レジオネラ症とレジオネラ属菌検査法」、2021 年 12 月、静岡県 [前川純子]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Nguyen TTH, Kikuchi T, Tokunaga T, Iyoda S, Iguchi A. Diversity of the Tellurite Resistance Gene Operon in *Escherichia coli*. Front Microbiol. 2021; 12: 681175.

2) Sudo N, Lee K, Sekine Y, Ohnishi M, Iyoda S. RNA-binding protein Hfq downregulates locus of enterocyte effacement-encoded regulators independent of small regulatory RNA in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Mol Microbiol. 2022; 117(1): 86-101.

3) Tsunoi M, Iyoda S, Iwase T. Collateral effects of deletion of *nlpD* on *rpoS* and *rpoS*-dependent genes. J Clin Invest. 2021; 131(18): e152693.

4) Kashima K, Sato M, Osaka Y, Sakakida N, Kando S, Ohtsuka K, Doi R, Chiba Y, Takase S, Fujiwara A, Shimada S, Ishii R, Mizokoshi A, Takano M, Lee K, Iyoda S, Honda A. An outbreak of food poisoning due to *Escherichia coli* serotype O7:H4 carrying *astA* for enteroaggregative *E. coli* heat-stable enterotoxin1 (EAST1). Epidemiol Infect. 2021; 149: e244.

5) Yahiro K, Ogura K, Tsutsuki H, Iyoda S, Ohnishi M, Moss J. A novel endoplasmic stress mediator, Kelch domain containing 7B (KLHDC7B), increased Harakiri (HRK) in the SubAB-induced apoptosis signaling pathway. Cell Death Discov. 2021; 7(1): 360.

6) Nishida R, Nakamura K, Taniguchi I, Murase K, Ooka T, Ogura Y, Gotoh Y, Itoh T, Toyoda A, Mainil JG, Piérard D, Seto K, Harada T, Isobe J, Kimata K, Etoh Y, Hamasaki M, Narimatsu H, Yatsuyanagi J, Kameyama M, Matsumoto Y, Nagai Y, Kawase J, Yokoyama E, Ishikawa K, Shiomoto T, Lee K, Kang D, Akashi K, Ohnishi M, Iyoda S, Hayashi T. The global population structure and evolutionary history of the

acquisition of major virulence factor-encoding genetic elements in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O121:H19. Microb Genom. 2021; 7(12): 000716.

7) Tsutsuki H, Zhang T, Yahiro K, Ono K, Fujiwara Y, Iyoda S, Wei FY, Monde K, Seto K, Ohnishi M, Oshiumi H, Akaike T, Sawa T. Subtilase cytotoxin from Shiga-toxigenic *Escherichia coli* impairs the inflammasome and exacerbates enteropathogenic bacterial infection. iScience. 2022; 25(4): 104050.

8) Das L, Deb S, Arakawa E, Yamasaki S, Das SK. Pufferfish (*Tetraodon cutcutia*) Sampled from a Freshwater River Serves as an Intermediate Reservoir of a Sucrose Nonfermenting Variant of *Vibrio cholerae* PS-4. Microbiol Spectr. 2022; 10(1): e0122121.

9) Sekiya N, Sunagawa T, Takahashi H, Kamiya H, Yoshino S, Ohnishi M, Okabe N, Taniguchi K. Serogroup B invasive meningococcal disease (IMD) outbreak at a Japanese high school dormitory: An outbreak investigation report from the first IMD outbreak in decades. Vaccine. 2021; 39(15):2177-2182.

10) Fujita M, Ueno T, Horiuchi M, Mitsuhashi T, Yamamoto S, Arai A, Tomiyama M. *Campylobacter coli* infection causes spinal epidural abscess with Guillain-Barré syndrome: a case report. BMC Neurol. 2022; 22(1): 9.

11) Yamamoto S, Iyoda S, Ohnishi M. Stabilizing Genetically Unstable Simple Sequence Repeats in the *Campylobacter jejuni* Genome by Multiplex Genome Editing: a Reliable Approach for Delineating Multiple Phase-Variable Genes. mBio. 2021; 12(4): e0140121.

12) Hanao M, Aoki K, Ishii Y, Shimuta K, Ohnishi M, Tateda K. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected through a national surveillance programme in Japan, 2013: evidence of the emergence of a ceftriaxone-resistant strain from a ceftriaxone-susceptible lineage. J Antimicrob Chemother. 2021; 76:1769-1775.

13) Yahara K, Ma K, Mortimer T, Shimuta K, Nakayama SI, Hirabayashi A, Suzuki M, Jinnai M, Ohya H, Kuroki T, Watanabe Y, Yasuda M, Deguchi T, Eldholm V, Harrison O, Maiden M, Grad Y, Ohnishi M. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes and mutations in *Neisseria gonorrhoeae*. Genome Med. 2021; 30; 13:51.

14) Kakita T, Okano S, Kyan H, Miyahira M, Taira K, Kitashoji E, Koizumi N. Laboratory diagnostic, epidemiological, and clinical characteristics of human leptospirosis in Okinawa Prefecture, Japan, 2003–2020. PLoS Negl Trop Dis. 2021; 15(12): e0009993.

15) Nakao R, Masuzawa T, Nakamura S, Koizumi N. Complete genome sequence of *Leptospira kobayashii* strain E30, isolated from soil in Japan. Microbiol Resour Announc. 2021; 10: e00907-21.

16) Yasuda I, Saito N, Suzuki M, Umipig DV, Solante RM, de Guzman F, Sayo AR, Yasunami M, Koizumi N, Kitashoji E, Sakashita K, Ng CFS, Smith C, Ariyoshi K. Unique characteristics of new complete blood count parameters, the immature platelet fraction and the immature platelet fraction count, in dengue patients. PLoS ONE 2021; 16(11): e0258936.

17) Muthusinghe DS, Shimizu K, Lokupathirage SMW, Wei Z, Sarathkumara YD, Amanda Fonseka GR, Senarathne P, Koizumi N, Kawakami T, Koizumi A, Wickramasinghe C, Ebihara H, Matsuno K, Tsuda Y, Jiro Arikawa J, Gamage CD, Yoshimatsu K. Identification of novel rodent-borne orthohantaviruses in an endemic area of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka. Viruses 2021; 13:1984.

18) Mukadi Kakoni P, Munyeku Bazitama Y, Nepomuceno JR, Pukuta-Simbu E, Kawhata Mawika F, Kashitu Mujinga G, Palla L, Ahuka-Mundeke S, Muyembe Tamfum J-J, Koizumi N, Kubo Y, Ariyoshi K, Smith C. Leptospirosis as a cause of fever associated with jaundice in the Democratic Republic of the Congo. PLoS Negl Trop Dis 2021; 15(8): e0009670.

19) Kamani J, Harrus S, Ocholi RA, Yague II, Nyango PG, González-Miguel J, Koizumi N. Molecular detection and characterization of pathogenic *Leptospira* species in bats (Chiroptera) roosting in human habitats in Nigeria, West Africa. Zoonoses Public Health 2021; 68:908-916.

20) Kakita T, Kuba Y, Kyan H, Okano S, Morita M, Koizumi N. Molecular and serological epidemiology of *Leptospira* infection in cats in Okinawa Island, Japan. Sci. Rep. 2021; 11: 10365.

21) Shinya S, Muraoka Y, Negishi D, Koizumi N. Molecular epidemiology of *Leptospira* spp. among wild mammals and a dog in Amami Oshima Island, Japan. PLoS ONE 2021, 16(4): e0249987.

22) Huy HL, Koizumi N, Nuradji H, Susanti, Noor SM, Dharmayanti NLPI, Haga T, Hirayama K, Miura K. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from brown rats and house shrews in markets, Bogor, Indonesia. J Vet Med Sci. 2021, 83(3): 531–534.

23) Kuronuma K, Bunya N, Chang B, Fujiya Y, Oishi K, Narimatsu E, Takahashi S, Chiba H. Invasive pneumococcal

disease affected the fatal outcome in a COVID-19 patient. J Infect Chemother. 2021; 27:1108-1111.

24) Nagano K, Kawasaki S, Moro H, Chang B, Bamba Y, Yamamoto A, Morita M, Ohnishi M, Shibata S, Koizumi T, Aoki N, Honma Y, Abe T, Koya T, Aoki N, and Kikuchi T. An outbreak of serotype 19A pneumococcal pneumonia in a relief facility in Japan. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021; 30:1-3.

25) Nakano S, Fujisawa T, Chang B, Ito Y, Akeda H. Fujita J. Matsumura Y, Yamamoto M, Suga S, Nagao M, Ohnishi M. Whole-genome analysis-based phylogeographic investigation of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A sequence type 320 isolates in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66: e0139521.

26) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Sci Rep. 2022; 12:3066.

27) Takeshita K, Takeuchi N, Ohkusu M, Hishiki H, Shiko Y, Kawasaki Y, Chang B, Ishiwada N. Epidemiological characteristics in serotype 24 paediatric invasive pneumococcal disease according to an 11-year population-based study in Japan. Epidemiol Infect, 2022; 150: e66.

28) Tsuchiya M, Miyazaki H, Takata M, Shibuya R, Chang B, Ubukata K, Matsumoto T, Nakamura S. Comparative characteristics of the background and blood test findings in adults with pneumococcal pneumonia and invasive pneumococcal disease: A retrospective study. J Infect Chemother. 2022; 28:420-425.

29) Takahashi E, Ochi S, Mizuno T, Morita D, Morita M, Ohnishi M, Koley H, Dutta M, Chowdhury G, Mukhopadhyay AK, Dutta S, Miyoshi SI, Okamoto K. Virulence of cholera toxin gene-positive *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains isolated from environmental water in Kolkata, India. Front Microbiol. 2021; 12: 726273.

30) Gaowa, Wulantuya, Sato K, Liu D, Cui Y, Yin X, Li H, Wang T, Liu R, Wu L, Lu S, Gao T, Cao M, Wang G, Li C, Yan D, Ohashi N, Ando S, Kawabata H. Surveillance of *Borrelia miyamotoi*-carrying ticks and genomic analysis of isolates in Inner Mongolia, China. Parasites Vectors 2021; 14: 368.

31) Qiu Y, Squarre D, Nakamura Y, Lau ACC, Moonga LC, Kawai N, Ohnuma A, Hayashida K, Nakao R, Yamagishi J, Sawa H, Namangala B, Kawabata H. Evidence of *Borrelia theileri* in Wild and Domestic Animals in the Kafue Ecosystem of Zambia. Microorganisms 2021; 9(11):2405.

32) Nakao R, Kasama K, Bazartseren B, Ogura Y, Kawabata H, Toyoda A, Hayashi T, Takano A, Maeda K. The evolution of hard tick-borne relapsing fever borreliae is correlated with vector species rather than geographical distance. BMC Ecology and Evolution 2021; 21(1): 105.

33) Sato K, Kumagai Y, Sekizuka T, Kuroda M, Takano A, Hayashi T, Ohnishi M, Kawabata H. Vitronectin binding protein, BOM1093, confers serum resistance on *Borrelia miyamotoi*. Scientific Report. 2021; 11: 5462.

34) Mans BJ, Kelava S, Pienaar R, Featherston J, de Castro MH, Quetglas J, Reeves WK, Durden LA, Miller MM, Laverty TM, Apanaskevich D, Shao R, Takano A, Kawabata H, Moustafa MAM, Nakao R, Matsuno K, Greay TL, Evasco K, Barker D, Barker SC. Nuclear (18S-28S rRNA) and mitochondrial genome markers of *Carios* (*Carios*) *vespertilionis* (Argasidae) support Carios Latreille, 1796 as a lineage embedded in the Ornithodorinae: re-classification of the Carios sensu Klompen and Oliver (1993) clade into its respective subgeneraa. Ticks and Tick-borne Diseases. 2021; 12(4): 101688.

35) Moriyama Y, Kutsuna S, Toda Y, Kawabata H, Sato K, Ohmagari N. Three cases diagnosed not Lyme disease but "tick-associated rash illness (TARI)" in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy. 2021; 27(4): 650-652.

36) Seto J, Tanaka S, Kawabata H, Ito Y, Ikeda T, Mizuta K. Detection of Tick-Borne Pathogens in Ticks from Dogs and Cats in the Yamagata Prefecture of Japan in 2018. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2021; 74(2): 122-128.

37) Barker SC, Kelava S, Mans B, Shao R, Moustafa M, Matsuno K, Takano A, Kawabata H, Sato K, Fujita H, Ze C, Plantard O, Hornok S, Apanaskevich D, Barker D, Nakao R. Phylogenies from mitochondrial genomes of 120 species of ticks: Insights into the evolution of the families of ticks and of the genus *Amblyomma*. Ticks and Tick-borne Diseases. 2021; 12(1): 101577.

38) Bugayong MP, Izumiya H, Bilar JM, Morita M, Arakawa E, Saito-Obata M, Oshitani H, Ohnishi M. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates obtained from outbreaks in the Philippines, 2015-2016. J Med Microbiol. 2021; 70.

39) Wakabayashi Y, Harada T, Kawai T, Takahashi Y, Umekawa N, Izumiya H, Kawatsu K. Multilocus variable-number tandem-repeat analysis of enterohemorrhagic *Escherichia coli*

serogroups O157, O26, and O111 based on a *de novo* look-up table constructed by regression analysis. Foodborne Pathog Dis. 2021; 18: 647-654.

40) Nakaue R, Qin T, Morita M, Ren H, Chang B, Murai M, Amemura-Maekawa J, Ohnishi M. Development of a Multiplex-PCR Serotyping Assay for Characterizing *Legionella pneumophila* Serogroups Based on the Diversity of Lipopolysaccharide Biosynthetic Loci. J Clin Microbiol. 2021; 59: e0015721.

41) Morita M, Harada N, Shinohara Y, Murai M, Ishii N, Amemura-Maekawa J, Akeda Y. Complete Genomic Sequence of the Clinical Isolate *Legionella pneumophila* Serogroup 1 Strain 80-045 from Japan. Microbiol Resour Announc. 2021; 10: e0082221.

42) Seto J, Amemura- Maekawa J, Sampei M, Araki K, Endo M, Kura F, Ikeda T, Kato T, Ohnishi M, Mizuta K. Investigation of a Legionnaires' disease outbreak using direct sequence-based typing in Yamagata City, Japan, 2019. Jpn J Infect Dis. 2021.

43) Kanatani JI, Watahiki M, Kimata K, Kato T, Uchida K, Kura F, Amemura-Maekawa J, Isobe J. Detection of *Legionella* species, the influence of precipitation on the amount of *Legionella* DNA, and bacterial microbiome in aerosols from outdoor sites near asphalt roads in Toyama Prefecture, Japan. BMC Microbiol. 2021, 21(1):215.

44) Ikebe T, Okuno R, Kanda Y, Sasaki M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Suzuki M, Ohya H, Uchida K, Ohnishi M; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Molecular characterization and antimicrobial resistance of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2013 to 2018. Int J Med Microbiol. 2021; 311(3):151496.

45) Lieberman NAP, Lin MJ, Xie H, Shrestha L, Nguyen T, Huang ML, Haynes AM, Romeis E, Wang QQ, Zhang RL, Kou CX, Ciccarese G, Dal Conte I, Cusini M, Drago F, Nakayama SI, Lee K, Ohnishi M, Konda KA, Vargas SK, Eguiluz M, Caceres CF, Klausner JD, Mitjà O, Rompalo A, Mulcahy F, Hook EW 3rd, Lukehart SA, Casto AM, Roychoudhury P, DiMaio F, Giacani L, Greninger AL. *Treponema pallidum* genome sequencing from six continents reveals variability in vaccine candidate genes and dominance of Nichols clade strains in Madagascar. PLoS Negl Trop Dis. 2021; 15(12):e0010063.

46) Yoshino N, Ikeda T, Nakao R. Dual Inhibitory Activity of Petroselinic Acid Enriched in Fennel Against *Porphyromonas gingivalis*. Front Microbiol. 2022; 13:816047.

47) Sasaki Y, Hirayama S, Nakao R. Scanning electron microscopy of *Escherichia coli* encapsulated in a spacerized graphene sandwich. Microscopy (Oxf). 2022; 71(3):175-180.

48) Hirayama S, Nakao R. Glycine Induction Method: Effective Production of Immunoactive Bacterial Membrane Vesicles with Low Endotoxin Content. Methods Mol Biol. 2022; 2414:207-226.

49) Nakao R, Tsuyoshi Ikeda, Soichi Furukawa, Yasushi Morinaga. Curry leaf triggers cell death of *P. gingivalis* with membrane blebbing. Pathogens. 2021; 10(10):1286.

50) Hirayama S, Nakao R. Intranasal vaccine study using *Porphyromonas gingivalis* membrane vesicles: isolation method and application to a mouse model. Methods in Molecular Biology, 2021; 2210: 157-166.

51) Iwabuchi Y, Nakamura T, Kusumoto Y, Nakao R. Effects of pH on the properties of membrane vesicles including glucosyltransferase in *Streptococcus mutans*. Microorganisms. 2021; 9 (11):2308.

52) Nakao R, Ueno T. Effects of oral moisturizing gel containing propolis following head and neck radiotherapy: randomized controlled pilot trial. BDJ Open, 2021; 7: 12.

53) Lee K., Iguchi A., Uda K., Matsumura S., Miyairi I., Ishikura K., Ohnishi M., Seto J., Ishikawa K., Konishi N., Obata H., Furukawa I., Nagaoka H., Morinushi H., Hama N., Nomoto R., Nakajima H., Kariya H., Hamasaki M., and Iyoda S. Whole-genome sequencing of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* OX18 from a fatal hemolytic uremic syndrome case. Emerg. Infect. Dis. 2021; 27:1509-1512.

54) Nishiki S., Lee K., Kanai M., Nakayama S. I., and Ohnishi M. Phylogenetic and genetic characterization of *Treponema pallidum* strains from syphilis patients in Japan by whole-genome sequence analysis from global perspectives. Sci. Rep. 2021; 11:3154.

55) Shimuta K., Lee K., Yasuda M., Furubayashi K., Uchida C., Nakayama S. I., Takahashi H., and Ohnishi M. Characterization of 2 *Neisseria gonorrhoeae* strains with high-level azithromycin resistance isolated in 2015 and 2018 in Japan. Sex. Transm. Dis. 2021; 48:e85-e87.

56) Miyakawa K, Nishi M, Ogawa M, Matsunaga S, Sugiyama M, Nishitsuji H, Kimura H, Ohnishi M, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Ryo A. Galectin-9 restricts hepatitis B virus replication via p62/SQSTM1-mediated selective autophagy of viral core proteins. Nat Commun. 2022; 13:531. doi: 10.1038/s41467-022-28171-5.

57) Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Kawahara R, Yamamoto N, Tomono K, Iida T, Hamada S.

Enhanced Carbapenem Resistance through Multimerization of Plasmids Carrying Carbapenemase Genes. mBio. 2021 Jun 29;12(3):e0018621.

58) Abe R, Oyama F, Akeda Y, Nozaki M, Hatachi T, Okamoto Y, Yoshida H, Hamaguchi S, Tomono K, Matsumoto Y, Motooka D, Iida T, Hamada S. Hospital-wide outbreaks of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* horizontally spread through a clonal plasmid harbouring blaIMP-1 in children's hospitals in Japan. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3314-3317.

2. 和文発表

1) 小林亜由香、中島淳、大塚武、飯草正実、酒井雄一郎、佐多章、大城健哉、菊地孝司、菊池俊、松本裕、宮原聖奈、宮平勝人、神谷元、高橋英之、東田修二、齋藤良一. 市販輸送培地における *Neisseria meningitidis* 生菌数の経時的変動. 日本臨床微生物学雑誌. 2021; 31: 52-56.

2) 今野貴之、山田和弘、赤瀬悟、坂田淳子、尾羽根紀子、森美聡、横山敬子、山本章治、朝倉宏. 国内の *Campylobacter jejuni* 血清型別に対応した改良 Penner PCR 型別法. 日本食品微生物学会雑誌. 2021; 38:123–128.

3) 泉谷秀昌、李 謙一、伊豫田 淳、大西 真. 2020 年に分離された腸管出血性大腸菌の MLVA 法による解析. 2021. Infectious Agents Surveillance Report 42:96-97.

4) 李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、大西真. 国内で分離された腸管出血性大腸菌の全ゲノム配列データベース化と食中毒事例の解析. 2021. Infectious Agents Surveillance Report 42:97-98.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Shinya S, Yoshimura H, Yamamoto M, Koizumi N, Sato K, Muraoka Y, Negishi D, Torimoto R, Yamato O. Clinical and pathological characteristics in an Amami rabbit (Pentalagus furnessi) with *Leptospira interrogans* infection in Amami Oshima Island, Japan. 14th ASCM/27th JSZWM 2021, Sapporo, September, 2021.

2) Chang B, Kinjo Y, Oishi K, the Adult IPD study group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium, Karuizawa Town, Nagano, Japan, December, 2021.

3) Yoshino N, T. Ikeda T, Nakao R. Dual inhibitory effects of fennel seeds against *Porphyromonas gingivalis*. World Microbe Forum. June, 2021. Online.

4) Nakao R, Iwabuchi Y, Kimura S, Hirayama S, Morino S, Suzuki M, Ohnishi M. Intranasal vaccine development using probiotic *E. coli*-derived membrane vesicles carrying pneumococcal capsular polysaccharides. 15th Vaccine Congress. Oct. 2021. Online.

5) Nakao R. Prospective vaccine strategy using bacterial membrane vesicles delivered into nasal cavity. EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

6) Yamaguchi T, Samukawa T, Nakao R, Tomita S. Development of anti-TB vaccine using mycobacterial membrane vesicles EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

7) Iwabuchi Y, Nakamura T, Kusumoto Y, Nakao R, Iwamoto T, Shinozuka O, Senpuku H. Effect of initial pH conditions on the membrane vesicles produced by *Streptococcus mutans*. EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

8) Nakamura T, Narisawa N, Takenaga F, Nakao R, and Senpuku H. Study on glucosyltransferase of *Streptococcus mutans*. EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

9) Okuda M, Obana N, Okuwaki H, Nakao R, Senpuku H, Nomura N. Effects of mucosal immunization of Clostridium perfringens membrane vesicles on humoral immunity and gut microbiota. EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

10) Takahara M, Hirayama S, Nakao R, Futamata H, Tashiro Y. Characterization of immunomodulatory membrane vesicles derived from *Pseudomonas aeruginosa* biofilm (Fee Waiver Award). EMBO Workshop: Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, functions, and medical applications. Nov. 2021. Online and On-site at Tsukuba, Ibaraki.

11) Lee K.. WGS analysis of STEC in Japan for national surveillance. Enabling Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Food Safety and Public Health through Whole-Genome Sequencing. Online, 2021.

12) Michinaga Ogawa, Sayaka Shizukuishi, Yukihiro Akeda,

Akihide Ryo, Makoto Ohnishi, Evasion of autophagy by intracellular *Streptococcus pneumoniaei,* The 3rd Asian Pneumococcal Symposium, Karuizawa, Dec. 2021.

13) Kazuko Yamamoto, Shuhei Ideguchi, Nobuyuki Ashizawa, Kazuak Takeda, Naoki Iwanaga, Takahiro Takazono, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Yuichi Fukuda, Kazuhiro Yatera, Bin Chang, Michinaga Ogawa, Hiroshi Mukae. Relationship between the Opacity Variance of *Streptococcus pneumoniae* Colonies and the Clinical Features of Adult Pneumococcal Pneumonia. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium, Karuizawa, Dec. 2021.

2. 国内学会

1) 井口純、Thi Thu Huong Nguyen、菊地泰生、伊豫田淳. 大腸菌における亜テルル酸耐性オペロンの多様性、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月.

2) 宮田達弥、谷口愛樹、中村 佳司、後藤恭宏、小椋義俊、大西真、伊豫田淳、林哲也. 完全長配列を用いた EHEC O157 clade 8 のゲノムと Stx2 ファー ジの多様性解析、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月.

3） 八尋錦之助、小倉康平、津々木博康、伊豫田淳、大西真. SubAB により発現する KLHDC7B は Harakiri を誘導し細胞死を引き起こす、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月.

4） 高橋英之、大西真、志牟田健、横山茂之、柳沢達男. Genetic incorporation of non-canonical amino acid photocrosslinkers in *Neisseria meningitidis* provides insights into the physiological function of the function-unknown protein. 第 95 回日本細菌学会総会、オンライン、2022 年 3 月.

5) 山本章治. カンピロバクター表現型の多様性が菌株解析に及ぼす影響とその対策. 第 41 回衛生微生物協議会シンポジウム、オンライン開催、2021 年 6 月.

6) 山本章治, 伊豫田淳, 大西真. マルチプレックスゲノム編集を用いて *Campylobacter jejuni* の表現型を制御する. 第 95 回日本細菌学会総会シンポジウム、オンライン開催、2022 年 3 月.

7) 矢原耕史、志牟田健、中山周一、平林亜希、鈴木仁人、安田満、 陳内理生、大屋日登美、黒木俊郎、渡辺祐子、出口隆、Kevin C. Ma、Tatum D. Mortimer、Vegard Eldholm、Odile B. Harrison、Martin C. J. Maiden、Yonatan H. Grad、大西真. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes and mutations in *Neisseria gonorrhoeae*、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月

8) 阿部圭吾、小泉信夫、中村 修一. 腎臓細胞上でのレプトスピラ運動における菌体外膜成分の役割. 第 95 回日本細菌学会総会、東京、2022 年 3 月.

9) 阿部圭吾、小泉信夫、中村修一. 背景分離法を利用した培養細胞上での細菌運動解析. 生物物理学会東北支部会、2022 年 3 月.

10) 菊池達也、鈴木哲也、佐藤ルブナ、野本英俊、山元佳、森岡慎一郎、早川佳代子、忽那賢志、小泉信夫、大曲貴夫. 東京都都市部でのネズミ咬傷を契機としたレプトスピラ症. 第 669 回日本内科学会関東地方会、2021 年 6 月.

11) 村瀬一典、森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、中川一路、大西真. Genomic dissection of the Vibrio cholerae O-serogroup global reference strains、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン、2022 年 3 月.

12) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、大西真、明田幸宏:腸管出血性大腸菌の MLVA による分子疫学解析(2018-2020 年)。第 42 回日本食品微生物学会学術総会、2021 年 9 月、オンライン.

13) 淀谷雄亮、佐々木麻里、増輪文治、井原基、田栗利紹、緒方喜久代、武藤千恵子、田中奈緒美、湯澤栄子、小嶋由香、前川純子、岡部信彦:新規酵素基質培地キットであるレジオラート/QT 法の有効性の検討. 日本防菌防黴学会第 48 回年次大会. Web 開催. 2021 年 9 月.

14) 奥田真由、尾花望、奥脇響、中尾龍馬、泉福英信、野村暢彦. 腸内細菌由来メンブレンベシクルによる宿主免疫を介した腸内細菌叢制御(若手優秀発表賞)。日本バイオフィルム学会。2021 年 8 月、オンライン開催.

15) 平山悟、中尾龍馬. グリシンにより誘導された細菌メンブレンベシクルの性質とアジュバント活性の解析(歯科基礎医学会賞受賞講演)。第 63 回歯科基礎医学会。2021 年 10 月、オンライン開催.

16) 奥田真由、尾花望、奥脇響、中尾龍馬、泉福英信、野村暢彦. 腸内細菌由来メンブレンベシクルによる宿主免疫を介した宿主微生物叢制御。第 34 回微生物生態学会 2021 年 10-11 月、オンライン開催.

17) 中尾龍馬, 池田剛. Inhibitory activity of mahanimbine against *Porphyromonas gingivalis*. 第 44 回日本分子生物学会年会。2021 年 12 月、横浜.

18) 中尾龍馬、小林宏尚、岩淵佑介、佐々木祐生、Madeleine Ramstedt、平山悟、大西真. 外来性莢膜多糖を発現するプロバイオティクス大腸菌が作る膜小胞ワクチンの特性評価. 第 15 回 日本ワクチン学会。2021 年 12 月、軽井沢市.

19) 中尾龍馬、吉野七海、池田剛。*Porphyromonas gingivalis* への二重の阻害効果を示すフェンネル中の化合物 X。 第 95 回日本細菌学会総会。2022 年 3 月、オンライン開催.

20) 山口雄大、寒川訓明、尾関百合子、松本壮吉、冨田修平. Mycobacterial protease clp is a promising anti-TB drug target、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月.

21) 西山 晃史、古寺 哲幸、清水 将裕、Anna Savitskaya、尾関 百合子、真柳 浩太、山口 雄大、立石 善隆、松本 壮吉. Inactivation of DNA function by intrinsically disordered histone-like protein in mycobacteria、第 95 回日本細菌学会総会、オンライン開催、2022 年 3 月.

22) 寒川訓明、山口雄大、尾関百合子、松本壮吉、徳留健太郎、松永慎司、冨田修平. CRISPR Interference-based Screening for Prediction of Synergistic/Additive Effects of Novel Combinations of Anti-Tuberculosis Drugs、第 95 回日本薬理学会年会、オンライン開催、2022 年 3 月.

23) 伊澤和輝、李謙一、泉谷秀昌、伊豫田淳、大西真、明田幸宏. MLVA 結果と機械学習モデルを用いた腸管出血性大腸菌の遺伝的距離の予測. 第 42 回日本食品微生物学会学術総会. オンライン、2021 年 9 月.

24) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、大西真、明田幸宏. 腸管出血性大腸菌の MLVA による分子疫学解析（2018-2020 年）. 第 42 回日本食品微生物学会学術総会. オンライン、2021 年 9 月.

25) 赤坂龍矢、松本裕子、李謙一、小泉充正、佐藤寿夫、明田幸宏、大西真、伊豫田淳. 腸管出血性大腸菌 O157 における変異型亜テルル酸耐性遺伝子 tehA による耐性増強. 第 95 回日本細菌学会総会. 東京、2022 年 3 月

26) 小川道永、雫石早矢佳、明田幸宏、梁明秀、大西真. 化学発光を用いた肺炎球菌の細胞付着・侵入効率を定量化する方法の開発とその応用、第 95 回日本細菌学会総会、東京（オンライン）、2022 年 3 月 30 日

27) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. ルシフェラーゼ二分子技術を応用して肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数を定量化する方法の開発、第 95 回日本細菌学会総会、東京（オンライン）、2022 年 3 月 30 日

28) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. NanoBiT システムを応用した肺炎球菌の細胞付着からエンドソーム膜損傷までに関与する病原因子の探索、第 95 回日本細菌学会総会、東京（オンライン）、2022 年 3 月 30 日

29) 本庄優子、小川道永、〇古屋瑠菜、齋藤良一、明田幸宏、竹山春子、大西真. 肺炎球菌が産生する過酸化水素に対する宿主細胞のストレス応答解析、第 95 回日本細菌学会総会、東京（オンライン）、2022 年 3 月 30 日.

30) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. 宿主細胞への細菌の付着・侵入効率を化学発光で定量的に評価する方法の開発、第 94 回日本生化学会（オンライン）、2021 年 11 月 3-5 日.

31) 本庄優子、小川道永、明田幸宏、竹山春子、大西真. 肺炎球菌が産生する H2O2 が宿主オートファジー誘導に与える影響の解析、第 94 回日本生化学会（オンライン）、2021 年 11 月 3-5 日.

32) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. ルシフェラーゼ二分子技術を応用した肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数モニタリングアッセイの構築、第 104 回日本細菌学会関東支部総会、オンライン、2021 年 10 月 21 日.

33) 本庄優子、小川道永、明田幸宏、竹山春子、大西真. 肺炎球菌が産生する H_2O_2 と宿主との相互作用に関する解析. 第 104 回日本細菌学会関東支部総会、オンライン、2021 年 10 月 21 日.

34) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. 肺炎球菌の細胞付着・侵入菌数を簡便に測定する方法の開発、第 15 回細菌学若手コロッセウム（オンライン）、2021 年 8 月 31 日

35) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. 肺炎球菌感染時に p62-CbpC-Atg14 が誘導する選択的オートファジーの分子メカニズム解析、第 73 回日本細胞生物学会（オンライン）、2021 年 7 月 2 日.

５．細菌第二部

部長　　見理　剛

概　要

細菌第二部は、百日咳菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ属、バルトネラ属、ジフテリア菌、破傷風菌、ディフィシル菌、ボツリヌス菌、結核菌、ヘリコバクター属、鼻疽・類鼻疽菌などの病原細菌について、感染メカニズムや病原因子の解明など細菌学的な基礎研究を行うとともに、これらが起こす感染症の分子疫学調査、予防・診断・治療技術の開発、レファレンス関連業務を担当している。また、感染症の予防・診断・治療に重要な生物学的製剤である、百日せきワクチン、Hib ワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、BCG ワクチン、精製ツベルクリン、抗毒素類などの国家検定、検査、およびこれに必要な標準品の管理、無菌性保証に関する業務を所掌している。さらに、細菌第二部の業務に関連する分野で、全国の地方衛生研究所ならびにアジアの感染症研究機関との連携、および国際協力を行っている。

2021 年度は、基礎的な研究として、国内外で新たに分離された百日咳菌、インフルエンザ菌、バルトネラ菌、コリネバクテリウム属菌、ボツリヌス菌、ディフィシル菌などについて遺伝子型や薬剤耐性の解析が行われた。また、百日咳菌の新規検査法の評価や、鼻疽・類鼻疽菌の検査法の改良など、検査診断に関する研究が行われた。病原因子に関する研究では、マイコプラズマの細胞接着因子、ピロリ菌以外のヘリコバクター属菌の病原性などの研究が進められた。また、抗結核薬の開発をめざす基礎研究も進められた。さらに百日咳菌、破傷風菌、ウルセランス菌、ボツリヌス菌においてはゲノム解析に基づく分子疫学調査や系統分析も実施された。

生物学的製剤の品質管理に関連する研究は、動物愛護（3Rs）の観点から、マウスに苦痛を与えない破傷風トキソイドの力価測定法の開発、BCG ワクチンの力価測定を迅速に行う ATP 測定法の検討などが前年度から継続して行われた。

COVID-19 パンデミックの長期化により、細菌第二部が担当する感染症も検体収集や調査が困難となっているものがある。疫学調査の継続性に少なからず影響が出始めている。また、学術集会の多くもオンラインでの開催、参加となった。

人事では 4 月 1 日付けで妹尾充敏が第三室長に着任、5 月 1 日付けで見理 剛が部長に着任、12 月 1 日付けで油谷雅広研究員が第三室に着任した。12 月 31 日付けで小宮貴子研究員が退職した。

業　績

調査・研究

I. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

1. HIV 感染者の血液培養から分離された百日咳菌の解析

今般 HIV 感染者の血液培養から百日咳菌が分離され、分離菌の菌株解析を行った。菌株は各種抗菌薬に感受性を示し、遺伝子型別等においても特徴的な所見は認められなかった。一方、イムノブロットにより百日咳菌の主要抗原の産生を調べたところ、接着因子として知られる繊維状赤血球凝集素(FHA)および線毛(FIM)の産生を欠損していることが判明した。また、ゲノム 解析によりこれらの原因となる遺伝子変異が特定された。患者は断続的な激しい咳症状を示した他、胸部 X 線では左上葉の肺炎および左下葉に多発の経気道的結節影を認めており、肺病巣が百日咳菌の血流への侵入門戸となった可能性が指摘された。

[大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成、脇本優司、柳川泰昭（国立国際医療研究センター）]

2. 百日咳菌抗原欠損株の質量分析菌種同定装置による同定精度

百日咳菌の菌分離・同定を伴う病原体検出では、質量分析菌種同定装置（MALDI-TOF MS）を用いた菌種同定法が広く利用されている。MALDI-TOF MS は非常に有用な検査法ではあるが、百日咳菌の同定ではしばしば難渋することが臨床で報告されていた。本研究では、百日咳菌の抗原欠損が MALDI-TOF MS による菌種同定の精度に与える影響を解析した。その結果、百日咳菌が主要抗原である繊維状赤血球凝集素(FHA)の産生を欠損すると、本法による同定精度が低下し、百日咳類縁菌である気管支敗血症菌と誤同定される確率が上昇することが明らかになった。

[大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成]

3. 東京都で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析

2018 年に東京都で国内 2 例目となるマクロライド耐性百日咳菌が分離された。本研究では、東京都で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析を行い、同年に国内 1 例目として大阪府で分離された耐性菌のゲノム情報と比較した。その結果、2 つの耐性菌は異なるゲノム構造をもち、複数の

遺伝子上に一塩基変異があることが確認された。このことは、東京都と大阪府で分離された 2 つの耐性菌が異なる菌株であることを示しており、マクロライド耐性百日咳菌が日本国内で広がっている可能性が示唆された。[小出健太郎、内谷友美（都健安研）、山口貴弘（大安研）、大塚菜緒、蒲地一成]

4. 新規承認された百日咳抗原検査法の精度評価

2021 年にイムノクロマト法による百日咳抗原検査が新規承認され、感染症発生動向調査における届出基準（検査所見）に追加された。本抗原検査キットは百日咳菌以外にパラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* に交差することが知られており、本研究では *Bordetella* 属細菌に対する交差反応性を評価した。その結果、本検査キットは百日咳菌と同等な感度で百日咳類縁菌の 6 菌種（パラ百日咳菌、気管支敗血症菌、*B. holmesii*, *Bordetella trematum*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella avium*）を検出し、百日咳菌と百日咳類縁菌の感染を鑑別できないことを確認した。[蒲地一成、小出健太郎]

II. インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）に関する研究

1. 成人由来侵襲性インフルエンザ菌の解析

侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告が義務化された 2013 年 4 月以降に分離された成人由来のインフルエンザ菌について、10 道県から報告された 357 症例について、分離された起因菌の同定、莢膜型別、抗菌薬感受性試験、遺伝子型別を実施。無莢膜型（NTHi）が 95%を占め、その他血清型 b（0.6%）、e（1.4%）、f（3.4%）が分離された。MLST 解析では、特定のＳＴによる発症の偏りは認められなかった。アンピシリンに対しては BLNAR 株が 13%を占めた。 [久保田眞由美：平井晋一郎、村上光一（感染症危機管理研究センター）、大石和徳（富山県衛生研究所）]

2. 小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者由来菌株の解析

小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の起因菌について莢膜型と主要抗菌薬に対する感受性調査を 1 道 9 県の 15 歳未満児を対象に 2007 年以降実施している。莢膜菌については、b 型インフルエンザ菌(Hib)が近年では、2020 年に 1 症例、2021 年に 1 症例から分離された。非 b 型の莢膜菌としては、2017 年以降、f 型菌、e 型菌が散見されたが、それに加え、a 型菌が 2020 年に 1 症例、2021 年に 2 例から分離された。また Non-typable *H. influnezae* (NTHi)が 2020 年に 5 症例、2021 年に 3 例から分離された。薬剤感受性検査結果については、2021 年の分離株における感性株の割合は、アンピシリン感性株が 50%、メロペネム感性株が 88% 、セフォタキシム、セフトリアキソン感性株がそれぞれ 100%であった。[佐々木裕子、久保田眞由美]

III. マイコプラズマに関する研究

1. 肺炎マイコプラズマ株の収集と遺伝子解析

M. pneumoniae の臨床分離株を収集し、遺伝子型と薬剤耐性の動向を調査している。しかし、COVID-19 パンデミックの影響により、マイコプラズマ肺炎の発生数が激減し、今年度は分離株が得られなかった。過去の分離株を利用して、遺伝子型別法の改良を行った。

[山崎勉（若葉こどもクリニック）、大屋日登美（神奈川県衛生研究所）、見理剛]

2. 肺炎マイコプラズマの細胞接着を阻害する抗 P1 モノクロ抗体の作用機序

P1 タンパク質は *M. pneumoniae* の細胞接着に必須な接着タンパク質複合体（Nap）の構成成分である。細胞接着阻害活性を示す抗 P1 モノクロ抗体（P1/MCA4）の作用機序を調べるため、P1/MCA4 が認識するエピトープの分析を行った。また P1 と P1/MCA4 の Fab の結合体の構造解析を進めた。[David Aparicio、Ignacio Fita（IBMB-CSIC, Spain）、川本晃太、難波啓一（大阪大学）、宮田真人（大阪公立大学）、見理剛、森茂太郎]

IV. バルトネラ菌に関する研究

路上生活者のバルトネラ菌に関する疫学調査：東京都内で救急搬送された路上生活者に着目し、服に付着したシラミおよび採血時の血液から、培養、PCR、IFA によりバルトネラ菌感染を評価し、報告した。[久保田眞由美：佐々木年則（昆虫医科学部）山岸拓哉（薬剤耐性研究センター）、足立智英（東京都済生会中央病院）]

V. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. *Corynebacterium ulcerans* 菌株の解析

ジフテリア類似の人獣共通感染症の原因菌である *C. ulcerans* の各種動物における分布を解析している。本年度はネコ由来の 12 菌株を収集した。また、カニクイザルからの菌分離（詳細は安全実験管理部年報参照）を継続した。[岩城正昭、妹尾充敏：結城明香、米満研三、網康至、須崎百合子（安全実験管理部）]

2. *C. ulcerans* 実験室診断法の開発

C. ulcerans と 2 類感染症ジフテリアの原因菌 *C. diphtheriae* とを迅速に鑑別し、毒素遺伝子の有無を判別することは行政上極めて重要である。今回、島根県保健環境科学研究所感

染症疫学部 川瀬遵細菌科長らと共同で、リアルタイム PCR により *C. ulcerans* 、*C. diphtheriae* および *C. pseudotuberculosis* の鑑別と毒素遺伝子の有無の判別を同時に迅速に行なうことができる実験系を開発した。[岩城正昭、川瀬遵(島根県保健環境科学研究所)、酒井智健(島根県浜田保健所)、梅田薫(大阪健康安全基盤研究所)]

3. *C. rouxii* 菌株の解析

ネコ前腕皮膚病変から単離され、当初、質量分析により *Corynebacterium diphtheriae* と判定された菌株について検査および詳細な解析を行なった。本菌株はジフテリア毒素遺伝子陽性であったが毒素を産生せず、また、*rpoB* 遺伝子の相同性検索の結果から *C. rouxii* であることがわかった。*C. rouxii* は 2020 年に新たに提唱され *C. diphtheriae* から独立した種であるが、ジフテリア毒素遺伝子を有する菌株の報告はない。本件で単離された菌株は、世界初のジフテリア毒素遺伝子陽性 *C. rouxii* であった。[油谷雅広、岩城正昭、森田昌知(細菌第一部)、妹尾充敏]

VI. 破傷風に関する研究

1. 破傷風菌株の時間経過に伴う変化

約 10 年前に破傷風のアウトブレイクが起こったサル園の当時の環境分離株(サル分離株 1 株含む)と今年度、同一地域から分離した菌株の全ゲノム解析を行い、菌株の遺伝子レベルでの時間経過に伴う変化について検討することを目的とした。本年度は当該サル園の土壌の採取を行い、破傷風菌株の分離を行った。[金玄、妹尾充敏、山本明彦 (安全実験管理部)、岩城正昭]

2. 動物種の異なる抗体による破傷風神経毒素の中和に関する影響

標準抗破傷風ヒト免疫グロブリン及び抗破傷風ウマ抗血清の効果並びに詳細な作用機序を明らかにするため、各抗体を用いて中和した破傷風神経毒素のマウスでの症状を観察する。そのための動物実験計画書を申請し、承認を受けた(承認番号:121131)。また、毒素抗毒素の結合部位について調べるため、エピトープマッピングを行った。現在、データの解析を行っている。[金玄、妹尾充敏、岩城正昭]

VII. ボツリヌス症に関する研究

1. 国内症例から単離されたボツリヌス菌のゲノム解析

これまでに日本国内で発生したボツリヌス症例の検査過程で単離されたボツリヌス菌のうち、23 菌株のゲノム DNA について次世代シークエンサーによる解析を行なった。[油谷雅広、見理剛、森田昌知(細菌第一部)、妹尾充敏]

2. ベトナム・ハノイでの食餌性ボツリヌス症

ハノイにおいて、これまでに食餌性ボツリヌス症は一例も報告されていない。本年度、ハノイで食餌性ボツリヌス症と診断された症例について、分離菌株のゲノム解析を行い、ハノイにおける食餌性ボツリヌス症の初の症例報告を行った。[妹尾充敏、Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)、見理剛、森田昌知(細菌第一部)]

VIII. *Clostridioides difficile* 感染症に関する研究

1. *Clostridioides difficile* 感染症分子疫学研究

1996 年から 2016 年までの日本の CDI 疫学調査についてまとめ、論文化した。また、ベトナムでの CDI 疫学調査を継続しており、2020 年度の臨床分離株の型別を行った。[妹尾充敏、加藤はる(薬剤耐性研究センター)、Nguyen Thuy Tram (NIHE, Vietnam)]

2. *Clostridioides difficile* 感染症(CDI)の新規治療法の開発

抗菌薬に頼らない治療法を開発するため、健常人の糞便中に存在する *C. difficile* の増殖を抑制する成分の同定を試みており、本年度はいくつかの精製ステップを確定した。 [妹尾充敏]

IX. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 抗結核薬に対する新規耐性獲得機構の解明

抗結核薬のイソニアジド (INH) やピラジナミド (PZA)、キノロン系抗菌薬に対する結核菌の新規耐性獲得機構について明らかにすることを目標としている。INH は結核菌の菌体内において KatG タンパク質によって活性化されることから、KatG 上のアミノ酸変異と INH 耐性との関連について特に解析を進めている。今年度は、これまでに台湾で分離された INH 耐性結核菌から見出された KatG 上の新規アミノ酸変異の情報に基づいて、10 種類の KatG 変異体を大腸菌内で組換え体として発現させ、粗精製を行った。予備的な検討結果から、一部の変異体では KatG が示すカタラーゼ活性が低下していることが示唆された。 [森茂太郎]

2. *Mycobacterium ulcerans* 由来 DNA ジャイレースの変異体解析

M. ulcerans 由来 DNA ジャイレースの変異体(A91V、D95G)を作製し、キノロンによる阻害活性を測定した。その結果、変異体はキノロンによる阻害を受けにくくなっていた。さらに MOE を用いたドッキングシミュレーションを行い、詳しい相互作用について検討を行った。その結果、上記の変異が入ることによって立体構造の変化が認められ、キノロンとの結合

に影響を与えることが示唆された。[金玄、森茂太郎]

3. 新規抗結核薬の開発に関する研究

これまでに、結核治療のキードラッグであるリファンピシン(RFP) や INH に耐性を示す結核菌に対して顕著な抗菌活性を示す 18 品目の化合物を新規抗結核薬のリード化合物候補として見出しており、本年度はリード化合物候補の薬剤化を進めた。18 品目のリード化合物候補の中から新規抗結核薬の候補として有望な化合物を絞り込むため、マクロファージ内の結核菌に対する抗菌活性の測定を行った。その結果、化合物 A～C は 10 μM (3～5 μg/mL) の濃度で 85～88%の生育抑制効果を、30 μM (10～16 μg/mL) の濃度で 100%の生育抑制効果をそれぞれ示すことを明らかにした。また、化合物 D～F は 30 μM (8～11 μg/mL) の濃度で 97～99%の生育抑制効果を示した。また本実験の結果から、化合物 A～F は結核菌に対して上記の濃度において静菌的ではなく殺菌的に作用していることが示唆された。これらの結果から、化合物 A～F を新規抗結核薬の有望なリード化合物として同定した。 [森茂太郎、田村敏生（ハンセン病研究センター）、前田百美（ハンセン病研究センター）]

X. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. *Helicobacter suis* の病原性に関する研究

H. suis の Autotransporter protein である HsvA について、AlphaFold2 による立体構造予測解析を行った。得られた結果を元に、Passenger domain を 3 つに分けて大腸菌を用いた発現系を構築し、それぞれを抗原としたポリクローナル抗体を作製した。今後 HsvA の局在を明らかにするため解析を行う。また、*H. suis* 感染 AGS 細胞のトランスクリプトームを *H. pylori* などの他の Helicobacter 属菌感染の場合と比較する解析を行った。また *H. suis* 感染マウス胃粘膜の病態を *H. pylori* 感染マウス胃粘膜と比較した。[林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎、鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）、松井英則（北里大）]

2. Non-*H. pylori Helicobacter* 感染に関する臨床研究

H. suis などのヒト胃に感染する *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌（non-*H. pylori Helicobacter*: NHPH）について、臨床分離株を用いた分子疫学的解析と薬剤感受性解析を行っている。これまでに収集した臨床分離株のゲノムを解読し、豚由来株および猿由来株のゲノムと比較するため系統樹解析を行った結果、これまでに分離されたヒト由来株は全て豚由来株から構成される Clade に分布していた。従って、これまでに分離されたヒト由来 *H. suis* 株は豚を起源とすることが確認された。また、これまでの臨床分離株の薬剤感受性を測定した結果、*H. pylori* で問題となってるクラリスロマイシン耐性株はこれまでに分離されていない。今後も継続して菌株を収集し解析を進める。さらに、日本ヘリコバクター学会と AMED 研究班の共同で NHPH 感染実態調査のための多施設臨床研究を開始した。感染実態を把握するとともに、これまでに企業との共同研究で開発した NHPH 感染診断法の大規模評価を行う。

[林原絵美子、鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）、松井英則（北里大）、柴山恵吾（名古屋大学）、徳永健吾（杏林大学）]

3. *Helicobacter cinaedi* の病原性に関する研究

H. cinaedi の autotransporter protein（*H. cinaedi* autotransporter protein A: HcaA）について、HcaA の細胞外排出領域を大腸菌で発現させ、立体構造解析を実施するために十分な精度でのタンパク質精製条件について検討を行った。今後、得られるタンパク質が構造解析に適しているか確認するため、引き続き検討を行う。また、*H. cinaedi* の *in vitro* 感染実験で菌体の免疫染色により感染菌数を評価した結果、HcaA 欠損株において細胞への接着菌数の減少が認められた。さらに、マウスを用いた感染実験においても、HcaA 欠損株において定着菌数に有意な減少が認められた。 [林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎]

4. *H. cinaedi* における新規ゲノム修飾に関する研究

H. cinaedi の clonal complex 9 に属する菌株群に特異的に存在する DNA の phosphorothioate modification（PT 化修飾）の役割を明らかにすることを目的にしている。これまでに PT 化修飾を行う *dnd* 遺伝子群のノックアウトにより発現変動が認められる遺伝子をトランスクリプトーム解析により明らかにしたことから、リアルタイム PCR での発現変動の確認と関連するフェノタイプの探索を行った。

[林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎]

XI. *Burkholderia mallei* ならびに *Burkholderia pseudomallei* に関する研究

薬剤感受性試験とオキシダーゼ試験による *B. pseudomallei* スクリーニング法の報告があった。この方法は同定体制が整っていない検査室を対象とし、培養法に併用すると *B. pseudomallei* の検出経験のない検査室で同定の一助になると考えられた。このため保有する *B. pseudomallei* 株のうち 20 株を用いて検討した。その結果、報告通りアモキシシリン・クラブラン酸に感性、ゲンタマイシンとコリスチンに耐性でオキシダーゼ陽性であった。ヒトから分離される可能性のある *Burkholderia* 属は異なる薬剤感受性パターンを示しており、

この方法は適用可能であると考えられる。
[堀野敦子]

XII. 流行予測事業に関する業務・研究

1. 破傷風流行予測事業に関する研究

破傷風抗体価測定キット(KPA)の代替品としてデンカ株式会社と共同研究で新しく開発しているキットの市販化に向け、検討を進めた。 [妹尾充敏、岩城正昭]

レファレンス業務

1. ジフテリア毒素遺伝子検出用陽性コントロールの供与

質量分析計で *Corynebacterium diphtheriae* と同定された菌株がジフテリア毒素遺伝子を有するかを判別するための陽性コントロールを地方衛生研究所 7 施設、医療機関 1 施設に供与した。[妹尾充敏]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関 1 施設からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 48 件実施した。遺伝子検査により 1 検体から百日咳菌、2 検体からパラ百日咳菌を検出した。
[小出健太郎、柴田美幸、蒲地一成]

品質管理に関する業務

I. 生物学的製剤の品質管理に関する研究

1. ヘモフィルス インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンの多糖含量試験の検討

混合ワクチンおける Hib ワクチン成分の品質管理に用いる HPLC による多糖含量試験を検討した。[久保田眞由美、森茂太郎、見理 剛]

2. 破傷風トキソイド力価試験における代替法の開発

破傷風トキソイドワクチン力価試験において、マウスに苦痛を強いる毒素攻撃法を避ける代替法の開発を目指している。ELISA 法は代替法として考慮されてこなかったが、ELISA で得られた吸光度をレンジ分けしスコア化して統計処理することにより、攻撃法と非常によく整合する結果が得られた(令和 2 年度年報参照)。今回さらに検討を重ねた結果、吸光度のスコア化は必要なく、攻撃法スコアと吸光度そのものの間に、吸光度をスコア化した時以上の高い相関が得られることが判明した。今後はさらに検討を進め、代替法としての実用化を目指す。[岩城正昭、妹尾充敏]

3. ジフテリアトキソイド無毒化試験の代替法の開発

ウサギを用いて行っているジフテリアトキソイド無毒化試験の代替法として、発育鶏卵を用いた方法の開発を試みている。10 日卵にジフテリアトキソイドを接種し、20 日卵の胎仔を観察したところ、コントロールとは胎仔の卵黄の回収に違いが認められた。[妹尾充敏、岩城正昭、嶋崎典子(ウイルス第三部)]

4. BCG 力価試験における ATP 測定法の検討

BCG 力価試験での現行法(コロニーカウント法)に替わる迅速な試験方法として、ATP 測定法の検討を引き続き行った。
[堀野敦子、森茂太郎]

II. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験について

細菌第二部では細菌製剤、抗毒素製剤などの非常に多くの製剤について国家検定、検査を担当している。令和 2 年度は総務部作成の II 国家検定・検査に示されている所掌の試験を実施した。ここでは、II 国家検定・検査に記載されていない承認前検査、標準品の制定、依頼検査や、厚生労働省の依頼により特別に実施した試験などについて記載する。

1. 標準品、参照品の制定

今年度は標準品、参照品の制定を行ったものはなかった。

2. 依頼検査

(1) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン(皮内用)関連

ア. 17 ロットの書類審査を行った。 [森茂太郎、持田恵子]

イ. 依頼試験として 1 ロットの力価試験を行った。
[堀野敦子、林原絵美子、金玄、森茂太郎、持田恵子]

国際協力関係業務

I. WHO 関係

編纂にかかわった WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections 3rd ed.が刊行された。World Health Organization. 2021. https://apps.who.int/iris/handle/10665/352275. (M. Iwaki listed among contributors) [岩城正昭]

研修業務

I. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

第 8 回ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を 2021 年 11 月 10 日から 12 日まで行った。北海道、福島県、大阪府、愛媛県から計 4 名の参加があった。[妹尾充敏、岩城正昭]

II. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

国立保健医療科学院における「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」コースにおいて「微生物管理と試験法」の講義を行なった（2021 年 5 月 18 日）. [佐々木裕子]

その他

I. 日本薬局方関連

日本薬局方生物試験法委員会に出席し（4 回）、日本薬局方第十八改正以降の原案作成に携わった。 [佐々木裕子]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Wakimoto, Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, et al. The First Reported Case of *Bordetella pertussis* Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. Open Forum Infect Dis. 2022; 9(3):ofac020.
2) Kenzaka T, Goda K., Kubota M, Takayanagi K, Kenri T, Shibayama K, Akita H. Invasive *Haemophilus influenzae* type a infection and polyarthritis in a 72-year-old Japanese man. J Infect Chemother. 2021 Jul 27(7):1084-1088.
3) Sasaki T, Adachi T, Itoh K, Kubota M, Yamagishi T, Hirao M, Isawa H, Oishi K, Shibayama K, Sawabe K. Detection of *Bartonella quintana* Infection among the Homeless Population in Tokyo, Japan, from 2013-2015. Jpn J Infect Dis. 2021 Sep 22;74(5):411-415.
4) Ishiguro N, Sato R, Kikuta H, Nakanishi M, Aoyagi H, Mori T, Nagano N, Tabata Y, Hazama K, Konno M, Yamanaka T, Azuma K, Tanaka H, Narita M, Morita K, Odagawa Y, Ishizaka A, Tsuchida A, Sasaki S, Horino A, Kenri T, Togashi T, Manabe A. P1 gene of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from 2016 to 2019 and relationship between genotyping and macrolide resistance in Hokkaido, Japan. J Med Microbiol. 2021 Jun;70(6). doi: 10.1099/jmm.0.001365.
5) Nakane D, Murata K, Kenri T, Shibayama K, Nishizaka T. Molecular ruler of the attachment organelle in *Mycoplasma pneumoniae*. PLoS Pathog. 2021 Jun 10;17(6):e1009621. doi: 10.1371/journal.ppat.1009621.
6) Wake, K,. Kikuchi, J., Uchida, M., Nemoto, M., Kaji, Y., Yokoyama, T., Suzuki, H., Fukushima, A., Yamamoto, A., Iwaki, M., Ono, K. Transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection with airway obstruction from cats to humans: A case report. Acute Medicine & Surgery. 2021: 8, e705. DOI: 10.1002/ams2.705.
7) Kawase, J., Sakai, T., Iwaki, M., Umeda, K., Fukuma, A., Fujisawa, N., Kawakam,i Y., Hayashi, H., Wada, M. Rapid detection and discrimination of potentially toxigenic *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudotuberculosis* by multiplex real-time PCR and amplicon melting curve analysis. J. Microbiol. Methods. 2022 Apr;195:106454. doi: 10.1016/j.mimet.2022.106454.
8) Hoang LH, Nga TT, Tram NT, Trang LT, Ha HTT, Hoang TH, Anh DD, Yen PB, Nguyen NT, Morita M, Kenri T, Senoh M. First report of foodborne botulism due to *Clostridium botulinum* type A(B) from vegetarian home-canned pate in Hanoi, Vietnam. Anaerobe. 2022 Jan 8:102514. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102514.
9) Senoh M, Kato H. Molecular epidemiology of endemic *Clostridioides difficile* infection in Japan. Anaerobe. 2022 Apr;74:102510. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102510.
10) Hamabata T, Senoh M, Iwaki M, Nishiyama A, Yamamoto A, Shibayama K. Induction and Resuscitation of Viable but Nonculturable *Corynebacterium diphtheriae*. Microorganisms. 2021 Apr 26;9(5):927. doi: 10.3390/microorganisms9050927.
11) Park J-H, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Pachanon R, Chizimu JY, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. Interaction of quinolones carrying new R1 group with *Mycobacterium leprae* DNA gyrase. Micob Drug Resist. 2021. 27(12):1616-1623.
12) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, Katoh H, Ishibashi Y, Yamagata Murayama S, Matsui H, Masuda H, Rimbara E, Sakurazawa N, Suzuki H, Yoshida H, Seto Y, Ishikawa S, Jeon SW, Nakamura M, Nomura S. Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep. 2022 Mar 21;12(1):4811.

2. 和文発表

1) 見理 剛. マイコプラズマ肺炎の分子疫学:P1 タンパク質に focus して.日本マイコプラズマ学会雑誌 第 47･48 合併号、39-41、2021.
2) 加藤はる、妹尾充敏:日本の *Clostridioides difficile* 感染症の分子疫学 日本臨床微生物学雑誌 31:66-74. 2021.
3) 園田有里、一宮優子、鳥尾倫子、實藤雅文、酒井康成、

入江剛史、田中弘二、塚本あすみ、山本信太郎、 衣笠有紀、阿部有利、日髙千恵、加藤はる、妹尾充敏:急性脳症との鑑別を要した乳児ボツリヌス症の 1 例 病原微生物検出情報 42:26. 2021.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Oishi T, Kenri T, Ouchi K. Recent Trend of Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan. The XXIII Biennial Congress of the International Organization for Mycoplasmology (IOM) November 1-4, 2021, Tel Aviv, Israel. Online.
2) Iwaki M, Yano H, Senoh M, Kenri T. Botulinum antitoxin, Equine: Standardization of Japanese National Standard and factors affecting potency. 57th Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC). 2021/10/25-26, virtual.
3) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Characterization of *Helicobacter suis* isolated from human stomach. World Microbe Forum June 2021, Online.

2. 国内学会

1) 小出健太郎、山口貴弘、大塚菜緒、蒲地一成. 日本で分離されたマクロライド耐性百日咳菌の全ゲノム解析.第 104 回日本細菌学会関東支部総会(オンライン開催)、2021 年 10 月
2) 見理 剛. マイコプラズマ肺炎の分子疫学:P1 タンパク質に focus して. 第 48 回日本マイコプラズマ学会学術集会、2021 年 5 月 22-23 日、東京(オンライン)
3) 見理 剛. 肺炎マイコプラズマの遺伝子型、薬剤耐性と近年の国内分離株の動向. 衛生微生物技術協議会第 41 回研究会、2021 年 6 月 9-10 日(オンライン)
4) 岩城正昭、矢野裕子、妹尾充敏、見理剛. A 型ボツリヌスウマ抗毒素標準品の更新. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021/12/4-6, 軽井沢.
5) 岩城正昭、小澤賢介、細野 嘉史、山崎誠、見理剛、妹尾充敏. 毒素攻撃を行わない破傷風トキソイド力価試験代替法. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021/12/4-6, 軽井沢.
6) 中村幸嗣、小林茉保、文元礼、森内巧、新谷亮、勝田知博、妹尾充敏. 乳児ボツリヌス症の 1 例. 第 18 回日本小児消化管感染症研究会. 2022/2/5. 中央区.
7) 春藤和代、石村さおり、小林敦子、妹尾充敏、加藤はる. 3 病棟で発生した *Clostridioides difficile* アウトブレイクの経緯. 第 36 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2021/9/19-20. 名古屋.
8) 森茂太郎、田村敏生、前田百美、阿戸学、見理剛. 丹参由来天然化合物の tanshinones が示す抗結核菌活性. 日本農芸化学会 2022 年度大会. 2022 年 3 月, オンライン
9) 森茂太郎、田村敏生、前田百美、阿戸学、見理剛. 丹参由来天然物である tanshinones による抗結核菌活性. 第 23 回天然薬物の開発と応用シンポジウム. 2021 年 10 月, オンライン
10) 林原絵美子. ヒト胃に感染するヘリコバクター・スイスについて. 第 91 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 64 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 69 回日本化学療法学会西日本支部総会. 2021 年 11 月, 岐阜.
11) 林原絵美子, 鈴木仁人, 徳永健吾, 間部克裕, 南條宗八, 松井英則, 青木沙恵, 森茂太郎, 大野耕一, 柴山恵吾, 見理剛. *Helicobacter suis* などの Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* の細菌学的特徴およびゲノム比較. 第 27 回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2021 年 9 月, オンライン
12) 青木沙恵、鈴木仁人, 森茂太郎, 柴山恵吾, 大野耕一, 見理剛, 林原絵美子. イヌおよびネコの胃生検組織から分離された 2 つの新種 *Helicobacter* 属菌. 第 27 回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2021 年 9 月, オンライン
13) 青木沙恵、鈴木仁人, 森茂太郎, 柴山恵吾, 大野耕一, 見理剛, 林原絵美子. イヌおよびネコの胃生検組織から分離された 2 つの新種 *Helicobacter* 属菌. 第 104 回日本細菌学会関東支部総会. 2021 年 10 月, オンライン

3. その他(紀要・ホームページ等)

病原体検出マニュアル「侵襲性インフルエンザ菌感染症 2021 年 12 月版」追加
https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Invasive_Haemophilus_influenzae_disease20211228.pdf

６．寄生動物部

部長　　久枝　一

概　要

当部は、原虫及び蠕虫による感染症全般に係る基礎ならびに応用研究を行っている。疾患対象としては、赤痢アメーバ、ジアルジア、クリプトスポリジウムなどの腸管寄生性の原虫、トキソプラズマ、マラリア原虫などのアピコンプレクサ類原虫、アカントアメーバ等自由生活性アメーバを含む単細胞真核生物である原生生物による感染症と、アニサキス、トキソカラ、肺吸虫、条虫など多細胞真核生物である蠕虫による感染症が挙げられる。これら寄生虫感染症の検査・診断法の開発・評価、治療法の創成に繋がる基盤的な研究や国内外の現況把握のために、疫学・分子疫学調査を継続的に行った。また、これらの寄生虫症に関する依頼検査、レファレンス業務、研修、国際協力活動を行った。

第一室では、腸管原虫症、特に赤痢アメーバ症・ジアルジア症・クリプトスポリジウム症・サルコシスチス症の診断法開発や疫学・分子疫学研究を行った。また、トキソプラズマの感染機構や植物様代謝経路の解明を行った。同時に、原虫特異的代謝経路を標的とした創薬研究を行った。また、自由生活性アメーバの起こす角膜炎ならびにこれに媒介される細菌感染症に関する疫学・分子疫学・病因学的な研究を行った。

第二室においては、食品由来寄生蠕虫症（アニサキス症、肺吸虫症）、ならびに動物由来寄生蠕虫症（エキノコックス症など）を対象とし、遺伝子診断法や血清診断法開発のための基礎的研究、ならびに疫学的研究を行った。アニサキス症に関しては、感染源となる海産魚類に寄生するアニサキス種の地理的分布を調査した。肺吸虫症に関しては、国内外の症例に係わる感染源の調査を進めた。さらに、国内外の医療研究機関から送付された臨床検体については、血清検査ならびに遺伝子検査などを行い、診断のサポートを行った。

第三室ではマラリアやシャーガス病など、海外からの流入が問題とされる寄生虫症の病原・免疫機構に関する基礎的研究や診断・対策に関わる応用研究、寄生原虫の薬剤耐性に関する研究を実施している。特に、原虫の細胞内侵入や病原性と関連する膜輸送に関する研究や原虫の増殖と休眠を規定する分子メカニズムの解析などの基礎研究を進めた。また、これらの寄生虫症の診断や治療に関する相談にあたるとともに、熱帯地域を中心として問題となっている外来寄生虫症防疫のため、国内連携の強化と、国際連携の強化を積極的に行っている。研究成果の一部は、実際に検疫業務や途上国での寄生虫症対策にも応用されている。

部長室では、原虫と蠕虫に対する宿主応答の研究を行なっている。特に、マラリアの最大の死因である脳マラリアの病態の解析に関わる免疫系の関与、腸管寄生性蠕虫の免疫回避機構およびそれに派生する宿主免疫応答抑制のメカニズムに関して精力的に解明を進めている。

研究費としては日本医療研究開発機構補助金、厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会二国間交流事業費、日本予防医学協会委託事業費等を取得した。

人事面では、再任用職員として八木田健司、杉山広、客員研究員として野崎智義、山﨑浩、山本徳栄、大前比呂志、荒井俊夫、川中正憲、荒木潤、小川和夫、加瀬哲男、野地元子、高宮信三郎，熊澤秀雄，記野秀人、川中正憲、協力研究員として川合覚、朝妻貴博、岡本宗裕、吉冨徹、林恭子、黒滝大翼、小林正規、中西裕美子、竹内直志、渡辺恒二、柳川泰昭、Ghulam Jeelani、 Herbert Santos、渡辺菜月、川原史也、松崎素道、別所知明、二瓶浩一、吉田奈穂子、長谷川光子、坂西梓里、石川敬、岡本憲明、荒川京子、流動研究員として花館有希、研究生・実習生として、川本亮、村上正樹、窪田理恵、Nguyen Thi Nga、高木綾湖、多久和泉、川瀬航が在籍し、研究等に従事した。任期付き研究員として荒木球沙、Olia Alex、非常勤職員として伊藤薫平、梅木優子、臨時研究補助員として下河原理江子、中曽根英子、賀川千里、山本郁代、荒井絢子、長谷川早悠里、原史絵、立石祐樹が在籍し、研究等に従事した。

業 績

調査・研究

I. 検査法・診断法・不活化法の開発

1. 原虫症診断法・検出法・不活性化法の開発

(1) 国内赤痢アメーバ症検査整備の取り組み

2017 年末以降、保険適用による赤痢アメーバ抗体検査中止により顕著に低下した赤痢アメーバ症届出数は、2021 年末現在回復の傾向がみられない。赤痢アメーバ症による死亡者数増加はないものの、医療上の問題は残る。問題の主因が検査法にあることから、新たに保険適用となった抗原検出キットに続き抗体検査の保険適用（再適用）を目指すべく、引き続き遺伝子検査データの収集と ELISA による抗体検査法の評価を進めている。また遺伝子検査では、感染症法上赤痢アメーバと区別されない *E.dispar* の感染が少なからず存在することから、両者の鑑別の重要性が示唆された。

[八木田健司、下河原理江子、柳川泰昭、渡辺恒二（国立国際医療研究センター）]

(2) バラムチア脳炎の診断法開発

致死的なアメーバ脳炎の原因となるバラムチア *Balamuthia* の検査法として、臨床的に利用可能な髄液を用いたバラムチア抗原検査法を考案した。Avidin-Biotin 反応を用いた高感度 ELISA では、PCR、免疫組織検査でバラムチア陽性を確認した患者髄液は 50％希釈の条件で明確な陽性反応を示し、陰性髄液では同条件で陰性であった。昨年度試作した抗原検査用イムノクロマト法でも、前述の ELISA 法と同様の結果を得た。感染性の脳炎が疑われる症例では一般的に行われる髄液検査で、バラムチア抗原検査がアメーバ性脳炎の迅速診断の一助となる可能性が示された。

[八木田健司、花館有希]

(3) 耐塩素性病原微生物の顕微鏡検査における精度管理の例

水道におけるクリプトスポリジウム等の耐塩素性病原微生物の検査は、水道原水 10L 中のわずか 1 つを顕微鏡で検出する容易ではない検査が行われている。手順が複雑かつ熟練を要する試験操作を伴い、検査結果は原水水質、検査手法、検査者の技量等により変動する懸念がある。しかし、他の試験検査と異なり、外部精度管理が導入されておらず、日頃から試験精度を把握している検査機関は少ないと推察される。本研究は、耐塩素性病原微生物の検査における精度管理を例示し、精度管理の環境が向上することを目的とした。河川表流水を水源とする某水道事業体では、検査技能の維持や精度の把握を目的とした訓練が年1回実施されており、その内容は参考になると言えた。陽性コントロールは、安価に頻回に使えるよう、Alexa594 標識した固定試料を用意した。試験精度を高めるため、陽性コントロールの取り扱い方法を統一した。施設間の比較には、同じ河川水試料を試験試料として統一して使用した。陽性コントロールを計数した結果、変動係数は概ね 20％以内であった。5 水道事業体の間で添加回収試験を行い、いずれも回収率は 50％以上、変動係数も 20％以内と良好であった。5 事業体は同一水系で取水しており、信頼性良く原水水質を共同監視できる体制が整っていると言えた。

[鎌田智子（神奈川県内広域水道企業団浄水部）、大杉由利子（神奈川県企業庁企業局）、宮本雅史（横浜市水道局）、藤瀬大輝、古口健太郎（川崎市上下水道局）、森山富美（横須賀市上下水道局）、古川紗耶香（青森市企業局水道部）、安原雄作（九十九里地域水道企業団浄水課）、橋本温（県立広島大学生命環境学部）、黒木俊郎（岡山理科大学獣医学科）、井上亘（神戸大学大学院農学研究科）、中嶋直樹（神奈川県衛生研究所）、泉山信司]

(4) 水道原水におけるクリプトスポリジウム等検査法の向上に係る研究

クリプトスポリジウムやジアルジア等の耐塩素性病原微生物は、塩素消毒に抵抗性があり、ろ過除去等の対策が不十分であれば、水道水を介した感染事故が心配になる。クリプトスポリジウム等は様々な動物に感染し地域に関わらず流行するもので、実際に影響を受けたと思われる水道原水からの検出報告が日本全国に分布することを確認した。以前は汚染がないと考えられてきた山間部に由来する河川水であっても、ジアルジアの遺伝子が検出され、上流の野生動物が由来と考えられた。この検出は顕微鏡検査の形態観察が容易ではなく、遺伝子検査によって補われた例であった。顕微鏡検査の安定に向け、訓練と施設間の精度管理を例示した。10L にわずか 1 個を検出しなければならない困難さについては、より濃度が高い下水放流水を検査することが有用と考えられた。

[井上亘（神戸大学大学院農学研究科）、古川紗耶香（青森市企業局水道部）、鎌田智子（神奈川県内広域水道企業団浄水部）、大杉由利子（神奈川県企業庁企業局）、宮本雅史

（横浜市水道局）、藤瀬大輝、古口健太郎（川崎市上下水道局）、森山富美（横須賀市上下水道局）、安原雄作（九十九里地域水道企業団浄水課）、橋本温（県立広島大学生命環境学部）、黒木俊郎（岡山理科大学獣医学科）、中嶋直樹（神奈川県衛生研究所）、泉山信司]

(5) モノクロラミン消毒下のバイオフィルムを対策する省力化洗浄方法の開発

アルカリ性の温泉では遊離塩素消毒の効果が低下し、レジオネラ属菌や自由生活性アメーバ等の増殖が抑えきれずバイオフィルムが問題となることから、代替の方法としてモノクロラミン消毒が提案され、レジオネラをよく抑えられることが実地試験で確認されている。ところがモノクロラミンを連続的に使用していると、*Mycobacterium phlei* が検出されるようになり、バイオフィルムの生成が懸念される場面があった。そこで本研究では、*M. phlei* のモノクロラミン消毒に必要な Ct 値（濃度×時間、すなわち消毒の程度）を確認するとともに、対策のひとつとして新たな洗浄方法を検討した。*M. phlei* に対する消毒効果は、得られた不活化曲線から同じ CT 値で比較した場合、遊離塩素よりモノクロラミンの方が高く、改めてアルカリ泉におけるモノクロラミン消毒の優位性が支持された。試験管内試験ではモノクロラミン消毒の方が消毒効果が高いにも関わらず、実地においてはモノクロラミンを連続使用している浴槽で *M. phlei* の増殖が観察されてきた。その理由として、浴槽水の連続使用にはやはり問題が有り、汚染の蓄積、例えば *M. phlei* がバイオフィルム中にあるといったことで、モノクロラミン消毒に対する抵抗性が生じるものと考えられた。消毒だけに依存せず、バイオフィルム除去を目的とした定期的な洗浄の必要性が改めて指摘された。現状において、ろ過器や配管は、ブラシを使った物理的な洗浄ができず、過酸化水素や過炭酸ナトリウムを使用した化学的な洗浄が行われている。しかし、これらの物質は劇物や危険物としての管理を要し、多量の薬剤を使った定期的かつ頻回の洗浄は容易ではない。そこで、使用する薬剤量の低減を目的として、過炭酸ナトリウムに助剤を併用する新規の洗浄方法に着目した。まず、ステンレス製試験片上に生成したバイオフィルムを効率よく除去できる洗浄条件を検討し、次に最適条件による実地試験を行った。その結果、薬剤の使用量が重量にして従来の 3 割と低減したにも関わらず、9 割以上の微生物が除去される洗浄効果が確認された。洗浄後のすすぎの回数も多くなく、これまでより少ない労力で洗浄することが可能となった。この方法により、洗浄頻度と衛生の向上が期待される。

[森康則、永井佑樹、大市真梨乃、佐藤大輝、小林章人（三重県保健環境研究所）、栁本恵太（山梨県衛生環境研究所）、長岡宏美（静岡県環境衛生科学研究所）、枝川亜希子（地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所）、山本哲司、細川賢人、田中孝典（花王株式会社）、杉山寛治、田中慶郎（株式会社マルマ）、市村祐二、茶山忠久（ケイ・アイ化成株式会社）、藤井明（株式会社ヘルスビューティー）、斎藤利明（株式会社ヤマト）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、前川純子（細菌第一部）、泉山信司]

(6) 雑菌や自由生活性アメーバ等のバイオフィルムを抑える、オゾン消毒と酸性側モノクロラミン消毒の検討

公衆浴場等における循環式ろ過器はレジオネラ属菌の汚染源の 1 つであり、週 1 回以上の頻度で、高濃度塩素を用いた洗浄消毒が推奨されている。しかし、この方法は多量の薬液を必要とし、後処理も含め、多くの労力・コスト負担が避けられない。アルカリ泉におけるモノクロラミン消毒は、レジオネラに効果的でも、従属栄養細菌数が高くなることがあり、ろ過器を高濃度モノクロラミンで消毒してもこれを抑えきれず、バイオフィルムの蓄積が疑われる。浴槽水でレジオネラ属菌が検出されなければよいということではなく、そもそもレジオネラの増殖を避けるよう、バイオフィルムの蓄積や雑菌の増殖を抑えたい。本研究では、ろ過器をオゾンで強く消毒する方法、消毒効果が高まると期待される酸性側 pH の浴槽水をモノクロラミンで消毒する方法、の 2 つを検討した。毎日のろ過器逆洗に電解オゾン水を供給した結果、逆洗水に含まれていた雑菌は減少し、開始前に検出されていた逆洗水のレジオネラ属菌は、3 ヶ月以上継続して不検出となった。弱酸性の人工炭酸泉をモノクロラミンで消毒した結果、数ヶ月以上継続して浴槽水中の雑菌の濃度は低く抑えられ、レジオネラも不検出だった。いずれの方法を用いても、雑菌とレジオネラを抑えることが可能であった。

[泉山信司、田栗利紹（長崎県環境保健研究センター）、栁本恵太（山梨県衛生環境研究所）、森康則（三重県保健環境研究所）、長岡宏美（静岡県環境衛生科学研究所）、枝川亜希子（地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所）、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、斎藤利明、木村哲也、小森正人（株式会社ヤマト）、杉山寛治、田中慶郎（株式会社マルマ）、

市村祐二、茶山忠久、青木信和（ケイ・アイ化成株式会社）、山本哲司、細川賢人、田中孝典（花王株式会社）、藤井明（株式会社ヘルスビューティー）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、前川純子（細菌第一部）]

(7) 高 pH 温泉、有機物を含む温泉におけるモノクロラミン消毒

高 pH の温泉や有機物を多く含む温泉では、遊離塩素消毒の効果の減弱や、濃度の低下が知られている。そのような泉質でも、モノクロラミンは安定的にレジオネラを抑制できると期待されている。ただし、モノクロラミン消毒は浴用水中の従属栄養細菌数を増加させることがあり、また有機物を多く含む温泉水を利用した公衆浴場での実績に乏しい。そこで本研究では、そのような泉質の 3 営業施設の協力を得て、モノクロラミン消毒の実証試験を行った。高 pH の温泉施設では、全ての浴用水でレジオネラ、アメーバ、大腸菌群は陰性であったが、従属栄養細菌数は増加し、週 1 回、1 時間の高濃度モノクロラミンを用いた配管の消毒では抑制しきれなかった。高 pH の温泉であっても、モノクロラミン消毒はレジオネラの制御に有用だが、従属栄養細菌数が増加する問題が再現され、より強力な洗浄や対策が必要と考えられた。有機物を含む温泉施設でも、レジオネラは陰性と、モノクロラミンの消毒効果が得られたが、従属栄養細菌数が高かった。菌叢解析の結果、*Methylomonas* 属菌、*Cloacibacterium* 属菌が優占菌種で、一見 *Mycobacterium phlei* はモノクロラミン消毒時に減少傾向にあったが、消えることはなかった。有機物が含まれている温泉においてもモノクロラミン消毒は有効であったが、繰り返し従属栄養細菌数増加への対策が必要と考えられた。

[栁本恵太、山上隆也、植松香星、久田美子、望月映希、大森雄貴（山梨県衛生環境研究所）、森康則、　赤地重宏、永井佑樹（三重県保健環境研究所）、長岡宏美（静岡県環境衛生科学研究所）、田中慶郎、杉山寛治（株式会社マルマ）、茶山忠久、市村祐二（ケイ・アイ化成株式会社）、枝川亜希子（地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所）、山本哲司（花王株式会社）、藤井明（株式会社ヘルスビューティー）、斎藤利明（株式会社ヤマト）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、前川純子（細菌第一部）、泉山信司]

2. 蠕虫症診断法・検出法の開発

(1)わが国に分布する旋毛虫 *Trichinella* T9 の殺滅に有効な加熱条件の検討（続報）

わが国で最近発生した旋毛虫食中毒の原因物質である *Trichinella* T9 の幼虫に対して、75℃で 1 分間の加熱（厚労省が野生鳥獣の安全な喫食に求める条件）を直接的に加えた上で、好適終宿主のマウスに経口投与したところ、一部の幼虫はマウスに感染するとの結果が得られたことから、調理の現場を想定した実験系を設定して、この加熱条件での虫体殺滅効果を調べた。その結果、感染マウスの筋肉を豚肉のブロックに埋め込み、中心温度を 75℃にして 1 分間の加熱したところ（ローストビーフの調理の要領）、処理筋肉を経口摂食させたマウスは、全く感染しなかった。75℃で 1 分間の加熱は、調理の現場で適用されると、旋毛虫 T9 の感染性消失に有効であることが検証された。

[杉山広、森嶋康之、村上正樹、常盤俊大（日獣大）]

(2)有鉤嚢虫症イムノクロマトキットの開発

検出感度の向上を目指し、カイコ-バキュロウイルス発現系にて作製した地理的由来の異なる 2 種の遺伝子組換え抗原を用いて、イムノクロマトキットのプロトタイプを試作、血清パネルを用いて両キットの評価試験を行った。その結果、キットは嚢虫症患者血清に対してはすべて陽性反応を示したが、健常人血清や有鉤嚢虫症以外に対しても偽陽性反応が認められた。これら非特異的な反応の原因として、抗体検出系に用いた金コロイド標識抗体の種類や濃度、あるいは非特異反応を抑えるブロッキング剤に問題があると考えられた。現在、非特異的反応を軽減させるための改善を検討中である。

[山﨑浩、森嶋康之、杉山広]

(3)寄生蠕虫の遺伝子検査

寄生蠕虫症における原因種の正確な鑑別や同定は、確定診断の根拠を与え、適切な治療を行うためにきわめて重要である。しかし、形態学的鑑別は、形態が類似した寄生虫の鑑別に高度な専門知識が要求される。さらに虫体が変性、あるいは石灰化した場合には、寄生虫の形態的特徴が失われ、同定・鑑別は一層困難となる。そこで、遺伝子解析に基づき寄生虫種を同定・鑑別する方法が最も正確であるために、臨床検体を研究材料として、網羅的な遺伝子鑑別法の確立も目的として実施してきた。今年度標的遺伝子として選択したのは、ミトコンドリア DNA の cytochrome c

oxidase subunit 1（cox1）や 12S ribosomal RNA、リボソーム DNA の ITS-1 や ITS-2 などで、塩基配列に関する基礎的な情報を蓄積した。材料は国内外から検査依頼目的で送付された臨床検体とし、寄生虫の種類ごとにプライマーの設定を含めた PCR 条件を詳細に検討した。解析した寄生虫の詳細はレファレンスの項に記載した。

[森嶋康之、杉山広、山﨑浩]

II. 疫学・型別・分子疫学的研究

1. 原虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1)日本におけるトキソプラズマの分子疫学

ア. 日本の先天性トキソプラズマ症患者由来原虫の性状解析

日本の先天性トキソプラズマ症由来の原虫株の分離に成功した。これは日本での由来の明らかな初の分離報告となる。母体の妊娠中に抗体陽転化が認められ、児は頭蓋内石灰化、脳室拡大、両網脈絡膜炎があり、トキソプラズマ IgM 陽性が確認されていた。なお、母親の妊娠 1 年前以降の海外渡航歴はなかった。確立できた分離株からゲノム DNA を精製し、Ilumina Hiseq を用いて全ゲノム配列を決定した。得られた配列を、既知の全世界の分離株のゲノムと比較した結果、本分離株は日本で見出された特異な遺伝型ではなく、欧米で広く認められる Type II と同一のものであった。一方で、本分離株をマウス CD1 に接種し病原性を確認したところ、10^5 虫体/マウスの大量投与条件においてもマウスに対する臨床的な症状をまったく示さず、また致死活性も確認できず、マウスに対する致死活性を弱いながらも有する欧米の Type II とは表現型が異なっていることが明らかとなった。また本分離株においてヒトに対する病原性とマウスの致死活性の間に相関関係が認められなかったことから、日本分離株の病原性を評価するための新たな実験系の確立が必要であると考えられた。

[川原史也、松崎素道、永宗喜三郎、山元佳（国立国際医療研究センター）、兼重昌夫（国立国際医療研究センター）、丸山治彦（宮崎大学）]

イ. 日本由来トキソプラズマのゲノムワイド SNPs 解析

トキソプラズマは非常にクローナルな生物であり、世界中で 16 の遺伝型（ハプロタイプ）の存在が知られており、またハプロタイプと地理的分布や病原性が非常に相関していることも報告されている。我々は最近、日本のトキソプラズマは世界の他の地域とは異なる独自の進化を遂げている可能性を見出した。そこで日本由来トキソプラズマを多数分離して全ゲノム配列を決定、さらに病原性を調べることにより、日本におけるトキソプラズマの特異性の調査を試みている。これまでにゲノム情報を得た日本分離株 12 株について全ゲノム解読を行ったところ、日本特有の 3 パターンの新奇な遺伝子型が存在していることが判明した。1 つは既知の HG2 とよく似ているが一部の染色体に北米大陸の HG12 との共通性があるもの（日本型）、1 つは一部の染色体の由来が既知 6 系統のいずれとも異なる独特のもの（新規 HG）、もう 1 つはこの両者が混血したようなものであった。特に沖縄県に見出される新規 HG や混血型は、マウスに対して比較的高い病原性を示した。これらのことは、日本におけるヒトおよび家畜のトキソプラズマ症の臨床像を議論する上で、これまで欧米で蓄積された遺伝子型や病原性ついての知見だけでは不足することを意味する。今後はさらなるサンプリングを進めるとともに、日本分離株それぞれの特性を明らかにしていく必要性があると考えられる。

[川原史也、松崎素道、永宗喜三郎]

(2)日本におけるトリコモナスのメトロニダゾール耐性の疫学調査

嫌気性の原虫トリコモナスによる性感染症は、WHO の推定では毎年 2 億人以上が世界で感染しており、海外ではメトロニダゾール（MTZ）耐性原虫が問題となっている。わが国では感染症法に基づく届出基準に含まれていないため、国内の流行状況は不明であるが、今日でもトリコモナス膣炎は典型的な性感染症である。国内における MTZ 耐性原虫の流行を明らかにするために、産婦人科を受診する患者を対象に、トリコモナス感染の有無の調査を行った。先ず、協力病院を受診し細胞診を受ける女性患者からインフォームドコンセントを得た後、子宮頸部の細胞検体を採取した。検体からのトリコモナス感染の有無は、トリコモナス培地での培養、ITS 領域を標的とする PCR と配列決定で確定診断を行った。昨年度 1 年間に 119 人の患者から検体を採取し、そのうち 5 検体がトリコモナス陽性であり、陽性率は 4.2%となった。3 人のトリコモナス患者はトリコモナス感染を疑う症状は示さず、無症侯性であった。また全てのトリコモナス陽性患者はヒトパピローマウイルスにも重複感染していた。次に 5 株の純粋培養株を樹立し、MTZ 耐性試験を行った。これまで MTZ 耐性試験として、MTZ 存在下で細胞の運動性を鏡検で確認する手法が用いられているが、鏡検では生存の評価としては不十分と考え、生

細胞が産生するNADHを定量する手法を樹立した。その結果、全ての臨床単離株はMTZ感受性であったが、IC_{50}の測定により野生型よりも耐性度が高くなっている臨床単離株があることがわかった。現在のところMTZでの薬剤治療には問題がないが、今後もMTZ難治療性の株が出現しないかどうか注視する必要がある。

[中野由美子、梅木優子、下川周子、久枝一、小林浩一（東京山手メディカルセンター）、橋本耕一、髙田恭臣、牧井千波、長谷部里衣、吉田友里、中島理子、小林正規（慶應大学）]

2. 蠕虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1)北東北 3 県のツキノワグマおよび北海道のヒグマにおける旋毛虫の寄生状況調査

舌を検査対象とする旋毛虫の検査を目的に、青森県で 15 頭および秋田県で 70 頭のツキノワグマの舌、また北海道で206頭（令和2年度捕獲分95頭、令和3年度捕獲分111頭）のヒグマの舌を確保した。現在消化法による検査を進めているが、陽性個体は決して多くないとの印象を得ている。

[杉山 広、森嶋康之、村上正樹、常盤俊大（日獣大）]

(2)富山県で発生したアニサキス食中毒事例に由来する虫体の分子同定（続報）：富山産マサバにおけるアニサキス寄生状況調査

富山県で2018年1月から6月の間に29例のアニサキス食中毒事例が発生したが、そのうちの 10 例は原因食品がサバ（だけ）であると、患者により記憶されていた。そこで富山湾の黒部地区において定置網で漁獲されたマサバを入手し、アニサキスの寄生状況を調べた。その結果、検査したマサバ13尾のうち、6尾からアニサキス幼虫が検出された（検出率46%）、そのうちの 2 尾では筋肉にも合計 30 隻の虫体が寄生していた（内臓も含めて6尾からの総検出虫体数は63隻）。合計63隻のアニサキス幼虫は、分子同定の結果、58 隻（92%）が *A. simplex* sensu stricto で、*A. pegreffii* は 5 隻（8%）のみであった。なお筋肉から検出された30隻（48%）はすべて*A. simplex* sensu stricto であった。日本海・東シナ海産のマサバには *A. pegreffii* の寄生が多いと報告されているが、今回の富山産マサバの調査では、全く異なる成績が得られ、喫食にあたってはアニサキス症中毒が発生せぬように十分な注意が必要であるとの結果が得られた。

[綿引正則、内田薫、金谷潤一、加藤智子、木全恵子、磯部順子、大石和徳（富山衛研）、東崎香奈（富山県厚生部）關口健治、堀田和（富山県新川厚生センター）、森嶋康之、杉山広]

(3)愛知県におけるエキノコックス流行調査

2014 年 3 月、愛知県阿久比町において捕獲されたイヌ 1 頭からエキノコックス（多包条虫）虫卵が検出され、北海道以外の都府県からは第二例目となる「犬のエキノコックス症」として届出がなされた。当該犬は知多半島において野生化したイヌであり、これらの個体群におけるエキノコックスの浸淫状況を知る目的で 2015 年度より流行調査を実施している。2021 年度は2市町で陽性を検出し、同半島での監視開始以降、最も高い陽性率（4%）を認めた。

[森嶋康之、杉山広、八木欣平（北海道大学）、塚田英晴（麻布大学）]

III. 分類・同定・臨床

1. 国内の Microsporidia 感染症に関する研究

微胞子虫症 Microsporidiosis は細胞内寄生性真核生物である microsporidia による感染症で、近年新興感染症として認識されている。ヒトの場合は脳炎、消化器症状等を示し、臓器移植感染例も知られるが、国内ではその感染実態は明らかではない。これまで国内例として *Encephalitozoon* ならびに *Enterocytozoon* 感染例をみているが、今回世界的にも希少な *Pleistophora sp.*（下痢症検体）また *Brachiola algerae*（角膜炎検体）感染例を得た。国内でも多様なMicrosporidiaの検出の可能性が想定され、その感染実態を明らかにする必要がある。

[八木田健司]

2. 赤痢アメーバの国内臨床単離株の動物モデルを用いた病原性評価

赤痢アメーバ症は感染者の 10%でしか発症せず、90%が腸アメーバ症や無症候性感染、10%が肝膿瘍を主とする腸管外アメーバ症となる。病態を規定する因子については、赤痢アメーバの病原性や感染宿主の免疫応答など、複雑な相互作用が影響しており、不明な点が多い。我々は国立国際医療研究センターとの共同研究から新たな無症候性・腸アメーバ症・肝膿瘍由来の国内臨床分離株の樹立に成功した。臨床単離株は長期間 in vitro 培養を行っても病原性を維持していることを

動物実験によって確認した。また、in vitro 継代株と臨床単離株から回収した RNA を用い、RNAseq 解析を行った。肝膿瘍分離株は、他の無症候性・腸アメーバ症分離株と比較してストレス応答に関与する遺伝子発現が異なっていることがわかった。

[柳川泰昭、渡辺恒二（国立国際医療研究センター）、吉田菜穂子（順天堂大学）、津久井久美子、八木田健司、小林正規（慶応大学）、野崎智義（東京大学）、中野由美子]

IV. 生理・生化学・分子生物学

1. 原虫症の病原機構・生物学にかかる研究

(1)トキソプラズマの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究

ア. トキソプラズマの新規ミトコンドリア・リクルート因子の同定

細胞内寄生原虫トキソプラズマにおいて、宿主のミトコンドリアや小胞体を寄生胞に引き寄せる現象 (リクルート) が知られている。しかし、その作用機序や生物学的意味は不明である。近年、ミトコンドリアに対する誘導因子 MAF1 が同定された (Pernas, L. et al., 2014) が、我々は最近 MAF1 以外の別の誘導因子として ROP39 を同定した。本年度はリクルート因子の更なる探索を行った結果、既報の 2 つとは異なる新たに2種類のリクルート因子候補の同定に成功した。現在、これらの因子について逆遺伝学的手法を用いて、リクルート能の確認を行っている。

[福本隼平（長崎大学）、永宗喜三郎]

イ. 樹状細胞分化におけるトキソプラズマ感染防御関連遺伝子座を含むクロマチン高次構造の事前確立

古典的樹状細胞（cDC）は、免疫反応に不可欠な細胞であり、造血幹細胞から単球-DC 前駆細胞（MDP）などの中間前駆細胞を経て分化する。トキソプラズマ等の病原体感染時には、cDC は活性化され、サイトカインやケモカインなどの宿主防御関連遺伝子を速やかに発現する。近年、3 次元クロマチン構造が遺伝子制御に関与することが示唆されているが、cDC の分化・活性化過程において、防御関連遺伝子のクロマチン構造がどのように再編成されるかは不明であった。そこで、DC 前駆細胞および cDC を対象に Hi-C を行い、宿主防御関連遺伝子座におけるクロマチン構造の変化を明らかにした。今回得られた分解能において、核コンパートメントやトポロジカル・アソシエイティング・ドメイン（TAD）を観察することが可能であった。その結果、感染誘導性遺伝子座を含むゲノム領域は、cDC 分化期を通じて活性型核コンパートメントに属していることがわかった。これらのゲノム領域は、MDP 期から H3K27ac レベルの上昇を示し始めた。興味深いことに、これらのゲノム領域における TAD 内相互作用と TAD ループ形成は、非感染 DC で既に確立されており、感染によって強化されることはなかった。これらの結果は、感染前の高次クロマチン構造の形成が、トキソプラズマ等の病原体に対する迅速な反応に寄与していることを示唆している。

[黒滝大翼（横浜市大）、永宗喜三郎]

(2)赤痢アメーバの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究

ア. トロゴサイトーシス誘導分子の解析

赤痢アメーバは生きた細胞をちぎり切りながら取り込み(トロゴサイトーシス)、死んだ細胞は丸呑みする（ファゴサイトーシス）。さらに若い赤血球と古い赤血球がトロゴサイトーシスとファゴサイトーシスに対応する形態で取り込まれることを見出した。この変化が赤血球表面の糖鎖に依存したことから、この糖鎖結合分子として、Gal/GalNac 特異的レクチン170kDa サブユニット (Hgl)に高い相同性を示す分子を見出した。これらの分子の性状解析を行うため、タグ融合タンパク質の高発現株の作出を試みた。シグナル配列と一つの膜貫通ドメインを持つため、C 末端、シグナル配列直下、膜貫通ドメイン直上に HA または myc タグを挿入した発現ベクターを都合 14 種類作成し、形質転換体の作成とタグ抗体を用いた局在解析を行った。しかしすべての融合タンパク質において Hgl と赤血球糖鎖結合タンパク質は細胞内のオルガネラに局在し、細胞膜表面への局在が認められなかった。ツニカマイシン処理により糖鎖修飾を阻害したところ、タグ融合タンパク質は野生型同様に糖鎖修飾を受けていた。よってゴルジ体以降で野生型と異なる輸送が起きていることが考えられた。細胞膜への輸送や局在効率は異なるが、モデルとして引き続き機能解析を行う。

[津久井久美子、柴田久美子、野崎智義（東京大学）]

イ. 赤痢アメーバにおける Rac 低分子量 GTPase の貪食への関与

赤痢アメーバの多様な貪食に関与する、アクチン細胞骨格制御分子である Rac 低分子量 GTPase のスクリーニングを行った。ゲノムに26存在する Rac のうち、栄養体で発現のある10種類について遺伝子発現抑制株を作成した。薬剤耐性となった赤痢アメーバ株における Rac 発現を reverse-transcriptase

PCR (RT-PCR)にて検討し、3 種類の特異的遺伝子発現抑制株の樹立を確認した。これらについてファゴサイトーシス、トロゴサイトーシス効率を評価したところ、一つの遺伝子発現抑制株でファゴサイトーシス効率の低下が示唆された。よって、赤痢アメーバにおいても Rac 依存的アクチン骨格制御機構が存在する可能性が示唆された。

[山下美怜（東京大学）、野崎智義（東京大学）、津久井久美子]

ウ. 赤痢アメーバオートファジーの解析

オートファジーは真核生物に広く保存する細胞内大規模分解機構の一つである。このマーカー分子である Atg8 は赤痢アメーバにも保存されているが、これまでの解析から貪食胞膜に動員され、貪食胞の成熟に関与することが示されている。Atg8 は可溶型タンパク質であり、膜への局在は一連のユビキチン様コンジュゲーション機構により膜脂質へコンジュゲートされることにより起こる。Atg8 の脂質修飾に必要な E3 酵素複合体である Atg5-12/16 複合体はモデル生物では 3 種類の分子から成るが、以前我々が赤痢アメーバにおける相同分子を同定したところ、これら 3 分子に加え *Entamoeba* 属にユニークな分子が同定された。しかしこの分子には保存されたドメインが存在せず、機能が不明であった。そこで HA タグ融合高発現株を作成し、抗 HA 抗体による免疫沈降と質量分析から結合タンパク質の同定を試みた。コントロールとしたベクター導入株と高発現株と比較し、Atg5-12/16 複合体の相同分子が同定され、E3 酵素複合体との結合が再確認された。さらに赤痢アメーバで転写因子として報告のあるカルシウム結合タンパク質である URE3BP との結合が示唆された。先行研究から URE3BP は核内から細胞膜まで多様な局在を示し、転写因子として機能する。そこでタグ融合 URE3BP 発現株を作成したが、細胞質でドット状の局在を示した。タグ融合タンパク質を用いた検討が困難と考え、先行研究を行ったグループから URE3BP 抗体の供与を受け、免疫沈降とウエスタンブロットにより特異的結合を検証した。しかし特異的結合を見出すことができなかった。URE3BP 以外の結合分子候補との結合を評価し、*Entamoeba* に特異的なオートファジー分子の機能を明らかにしていく。

[津久井久美子、柴田久美子]

エ. 薬剤耐性赤痢アメーバの迅速単離法の開発

これまで薬剤耐性研究のためのツールとして、DNA 複製酵素の校正機能（error-prone）に変異を導入することにより、赤痢アメーバのミューテーター化に成功している。この赤痢アメーバのミューテーターの全ゲノム解析を行い置換の種類を計測したところ、プリン塩基・ピリミジン塩基間の置換である transition 変異は殆ど検出されず、プリン塩基→ピリミジン塩基あるいはピリミジン塩基→プリン塩基の変異である transversion 変異が検出され、変異の導入効率に隔たりが見られた。より効率的にミューテーターに変異を蓄積させるために、DNA 複製酵素の正確性 (fidelity) を担うアミノ酸にも変異を導入した三重変異 DNA 複製酵素を赤痢アメーバ内で発現させた。三重変異株に変異が効率よく蓄積していることを全ゲノム解析によって確認した。また、ウルソール酸やパロモマイシンに対する薬剤選択も二重変異株よりも短期間で達成可能であったことから、三重変異 DNA 複製酵素を発現させた新たなミューテーター株も薬剤選択に利用できることを示した。

[中野由美子、平井誠（順天堂大）、泉山信司、中曽根英子、Sandipan Ganguly (インド NICED)、野崎智義（東京大学）]

オ. 新規糸状菌代謝産物 ovalicin の赤痢アメーバにおける標的の探索

将来的なアメーバ赤痢新薬の開発のために約7,000 種の微生物培養液から、ヒト細胞に対する毒性が低く、かつ強力な殺赤痢アメーバ活性を示すものを探した結果、糸状菌の代謝産物ovalicin を見出した。Ovalicin はメトロニダゾールよりも20倍選択性に優れていた。ハムスターの肝膿瘍モデルによって、ovalicinは皮下投与ではメトロニダゾールよりも高い治療効果を示した。しかし、経口投与では治療効果が得られなかったため、ovalicinの誘導体の合成とスクリーニングを行なった。約100化合物の誘導体について、ヒト培養細胞における毒性評価と赤痢アメーバに対するIC_{50}と照らし合わせ、赤痢アメーバ特異的に活性を示す誘導体の構造を評価した。

[中野由美子、柴田哲男（名古屋工業大）、森美穂子（北里大）、梅木優子、中曽根英子、柘植聡志、大村智、塩見和朗（北里大）、中野賢太郎（筑波大）、野崎智義（東京大学）]

カ. 金属キレーターを利用した抗原虫薬の開発

微量な金属元素は生物の生命維持に必須である。赤痢アメーバは宿主内で細菌や赤血球を捕食し、鉄源の添加は in vitro 培養条件に必須とされている。殺赤痢アメーバ活性を示

し、かつヒト培養細胞に毒性を示さない金属キレーターライブラリーを約 60 種スクリーニングした。その結果、二価鉄を標的とするキレーター化合物を得た。標的は銅や亜鉛ではないことを確認した。熱帯熱マラリア原虫には毒性を示さず、赤痢アメーバ特異的であった。ハムスターの肝膿瘍モデルで治療効果があることを証明した。よって、金属を標的とする化合物が、将来の殺アメーバ薬として有望であることを示した。

[中野由美子、梅木優子、中曽根英子、案浦健、和田章（理化学研究所）]

(3)マラリア原虫の分子細胞生物学・生化学・病態解明に係わる分子基盤研究

ア. マラリア原虫の核・オルガネラなどの増殖分子基盤の解明

マラリア原虫の増殖は、一細胞内に多数の核を有する「多核体形成」を行った後に、細胞分裂を行うユニークな増殖様式を行うことが知られている。特に肝内型マラリア原虫は、短時間で最大数万もの原虫に増殖し、一方で、休眠期では単核のまま長期間宿主内に留まることが知られているが、そのオルガネラ制御・分子基盤に関する情報は全く明らかとなっていない。これまでに我々は、これらの分子基盤・制御機構を明らかにするため、様々な変異株の作製とその表現型解析を実施してきた。その結果、特定の遺伝子欠損は肝内型原虫に移行した後に増殖を停止することが明らかとなり、また休眠期を有するマラリア原虫種の特定遺伝子を用いて、休眠期を有しない原虫種で過剰発現させる事で肝内型原虫特異的に増殖を停止・休止させる可能性を見出した。現在、これらの特異的な分子の詳細な機能解析を行うと共に、肝内型原虫の *in vitro* 感染細胞を用いて、各種の電子顕微鏡を用いた2D あるいは3D での解析を展開している。これまでの様々な条件検討から、感染肝細胞を用いてマラリア原虫の核、ミトコンドリア、アピコプラストなど原虫の増殖に重要な役割を担うことが考えられる各種オルガネラの三次元構造解析にも成功し良好な結果が得られている。

[案浦健、荒木球沙、梅木優子、荒井絢子、原史絵、角田宗一郎（順天堂大）、立石祐樹、久枝一]

イ. 肝内型マラリア原虫の生存に重要な原虫特異的分子メカニズムの解明

肝内型マラリア原虫が寄生する肝細胞は、核を持たない赤血球よりも様々な原虫排除応答が可能となるため、より特異的な宿主への分子応答・宿主内生存戦略が必要であると考えられるが、その詳細はほとんど明らかとなっていない。我々は、Loss-of-function スクリーニング解析から、肝内型原虫に特異的に必須な機能が発揮される新規機能分子 NG2 を見出し、これまでの我々の解析から、NG2 はトランスポーターである可能性が強く示された。この NG2 に特異的な基質や機能解析を行うため、培養細胞を用いて各種の NG2 強制発現細胞の作製を試みた。複数の培養細胞を用いて、NG2 の遺伝子導入ならびに、一過性に NG2 の高発現の誘導に成功した。この一過性に NG2 を発現する細胞株を用いて、条件検討を行ったが、NG2 を過剰発現させると短時間で大幅に細胞がダメージを受け細胞が委縮変性してしまうことが明らかとなり、NG2 の輸送基質の同定などが困難であることが明らかとなった。今後、さらなる条件検討、異なる発現系の確立などを検討することで、NG2 の原虫細胞内局在性や輸送基質の同定を試みることで、肝内型原虫の宿主内生存に果たす NG2 の役割を明確にする。

[案浦健、荒木球沙、梅木優子、長谷川早悠里、荒井絢子、今井賢一郎、富井健太郎（産総研）、久枝一]

ウ. 休眠期マラリア原虫の解析にむけた分子基盤の解明と新たな感染実験系の作出

マラリアは、原虫種に応じて肝臓内に休眠体を形成することが知られており、根治しない限り再発を繰り返すため撲滅の大きな障害となっている。休眠期を生じる三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)は、感染できる宿主動物が極めて限定的であるため感染モデルが限られており、新たな休眠期対策・研究開発を行う上で大きな障害となっている。そこで本研究では、*P. vivax* と様々な点で類似するサルマラリア原虫 *P. cynomolgi*（ゲノムの相同性が 90%以上、肝内型休眠体の形成や赤内期増殖サイクルなど生物学的性状も極めて類似）を用いて、霊長類を用いた新たなマラリア感染モデル作出を試みた。これまでに、*P. cynomolgi* をハマダラカ体内で高効率に増殖できる実験系の作出に成功し、休眠期の解析に必須であるスポロゾイトを大量に産生できる系の確立に成功した。またこれらの実験系を用いて、肝内型休眠期に関する *in vivo* 系を確立することができ、更にこれらの材料を用いて、電子顕微鏡を用いた詳細な解析を実施し報告した。また本研究をさらに発展させるため、*P. cynomolgi* を用いて遺伝子導入を行うことで、恒常的に蛍光タンパク質と発光タンパク質を同時に発現する原虫の作製を

試みた。その結果、蛍光タンパク質と発光タンパク質を恒常的に発現するリポーター原虫の作出に成功した。今後、本原虫の詳細な表現型解析などを実施し、*in vitro* あるいは *in vivo* における定量化解析を実施する。これらの定量解析を明確にすることで、本原虫を用いた革新的な新薬開発や新たなワクチン開発が可能となる事が示唆され、休眠期における分子基盤の解明に大きく貢献することが期待される。

[案浦健、荒木球沙、荒井絢子、原史絵、川合覚（独協医大）、保富康宏（霊長類医科学研究センター）、角田宗一郎（順天堂大）、久枝一]

エ．マラリア原虫のヒストン制御機構と分子基盤の解明

真核生物の増殖には様々な制御機構が報告されているが、ヒストンのエピジェネティックな制御はその中心的な役割を担うことが知られている。一方で、マラリア原虫においては、ヒストン修飾酵素の阻害剤を用いた複数の研究から、発育ステージ間に応じて異なる制御を担う可能性が示唆されているが、詳細はほとんど明らかとなっていない。これまでに我々は、特にマラリア原虫の肝内型に特化した制御機構を、ヒストン修飾酵素の側から主に解析を実施してきた。その結果、原虫の発育期の違いにより、ヒストン制御機構の重要性などが大きく異なることが示唆された。そこで、本研究ではマラリア原虫の全発育期での解析が比較的容易に行うことができ、また遺伝子導入に関しても様々な手法を用いることができるネズミマラリア原虫を用いて、各種解析を展開した。これまでの解析から、マラリア原虫のヒストンは、一般的な真核生物のヒストンとはアミノ酸の保存性や 2 次構造において異なる箇所が複数存在することが明らかとなった。また、代表的なヒストン分子であるH3に着目し、遺伝子導入によるタグ付加分子として発現させることを検討しており、良好な結果が得られている。今後、これらのタグ付加原虫の作製と、エピジェネティックな制御に重要とされるアミノ酸残基に変異を加えることを検討し、その制御機構の重要性と各発育期における違いなどを明確にすることを試みる。

[案浦健、立石祐樹、荒木球沙、荒井絢子、川合覚（独協医大）、久枝一]

オ．非ヒト霊長類を用いたマラリア病態機構の解明

マラリア原虫の感染に起因する重症マラリアの病態は、増悪化へのプロセスには様々な要因が複雑に関連することが示唆されているが、その詳細は未だ不明な点が多い。特に感染赤血球の接着分子などの原虫側の要因のみならず、サイトカインストームなどに代表される宿主側応答と複雑に関連することから、各種の実験動物を用いた感染 *in vivo* モデルの作製や解析が必要となる。そこで本研究では、ニホンザルやアカゲザルなどのマカク類のみならず、リスザル・ヨザル・マーモセットなどの新世界ザルを用いたマラリア感染実験、その病態機構の解明を試みた。人獣共通感染症として重要な *P. knowlesi* を用いて、コモンマーモセットを用いた感染実験を実施した。その結果、*P. knowlesi* 原虫の感染と増殖が観察され、テレメトリーシステムを用いた体温の変動と活動性に与える影響も観察することができた。今後、既存のマラリア治療薬などを用いて、治療モデルの条件検討を試みると共に、論文としての発表の準備を行う。また異なる新世界ザルであるリスザルを用いた感染実験も検討する。今後、これらの新規マラリア感染モデルを用いた病態機構の解明のみならず、*in vivo* における新規化合物の抗マラリア効果の判定や新規ワクチン候補分子の効果を判定することで、より有益な実験系としての発展を試みる。

[案浦健、荒木球沙、立石祐樹、梅木優子、荒井絢子、長谷川早悠里、原史絵、川合覚（独協医大）、岡本宗裕（京大霊長研）、横田伸一（東大医科研）、真下知士（東大医科研）、水上修作（長大熱研）、久枝一]

カ．マラリア原虫を標的とした新規薬剤開発、新規ターゲット分子の探索、重症化回避機構の解明

全く新しい抗マラリア対策のため、原虫を標的とした新規薬剤スクリーニングのみならず、新規の重症化回避機構の探索など、マルチアングルなアプローチにより、新たな対策と候補化合物の検討を実施した。新規の抗原虫薬の開発を目指して理化学研究所と、宿主側の重症化機構の解明と候補化合物の検討を筑波大学とNIMS（国立研究開発法人　物質・材料研究機構）との共同研究として実施した。新規化合物のスクリーニングから、既存の抗マラリア薬よりも低濃度で殺原虫効果を示す化合物を複数得ることができた。また特定のユニークな機能を有する化合物を用いた実験から、マラリアの重症化を軽減できる可能性がある化合物が見出された。また興味深いことに、これらの化合物は *in vitro* において殺原虫効果は示さないことが示唆され、これらの化合物を基軸に病態分子メカニズムの解明につながる知見が得られる可能性が示唆された。現在、本化合物を用いたマラリア感染時の宿主応答に与える

変化など、詳細な解析を展開している。

[案浦健、吉冨徹（NIMS）、林恭子、荒木球沙、中野由美子、梅木優子、多久和泉、長谷川早悠里、荒井絢子、菊地正樹（理研）、梅原崇史（理研）、長崎幸夫（筑波大）、久枝一]

キ. 赤内型マラリア原虫の感染赤血球経への輸送機構の解析

赤血球の中に寄生するマラリア原虫は、感染赤血球に多くの抗原タンパク質を輸送するが、感染赤血球への抗原タンパク質の輸送機構は十分に解明されていない。マラリア原虫を含むアピコンプレクサ門原虫には、N 末端側がアシル化された特殊な Rab5b GTPase が存在する。PfRab5b に制御される特殊な輸送経路の同定を目指し、共免疫沈降法による結合タンパク質の網羅的探索を試みたところ Arf1 と Rab1 GTPase を得ており、すでに両者の GTPase が異なる積荷タンパク質の輸送に関与していることを報告した。共免疫沈降では、Arf GTPase の活性化因子である PfSec7 も得られている。また他種生物では Sec7 は複数個ゲノムに存在するのに対し、マラリア原虫には1つしか存在しない。マラリア原虫の Sec7 の機能を明らかにするために、ネズミマラリア原虫での局在を評価した。400 kDa の Sec7 のうち、C 末端領域を欠失させると致死となった。C 末端に GFP を融合させ、細胞内局在を観察すると、核に近傍の領域に局在しており、Rab5b と共局在していることが示唆された。マラリア原虫における小胞体―ゴルジ体間の輸送に、Sec7 も必要であると提示された。

[多久和泉、荒木球沙、梅木優子、案浦健、中野由美子]

V. 免疫学的検討

1. 脳マラリアの病態形成に関わる宿主因子の探索

マラリアの死亡の原因の大部分は熱帯熱マラリアで見られる合併症の脳マラリアである。脳マラリアは感染のごく初期のマラリア原虫が少ない時期に発症することから、宿主の免疫応答も病態に関与していることが知られている。本研究では、脳マラリアの病態に関連する宿主因子を検討した。ウガンダで得た脳マラリア患者、軽症マラリア患者、健常者の血清サンプル中の 106 種の宿主タンパク質を、HQ-PLEX 法という蛍光ビーズとフローサイトメーターを用いる方法で網羅的に定量した。多くのタンパク質が感染により著しく増減していることがわかり、マラリアの炎症の強力さが見て取れた。その中でも、脳マラリア患者血清中で増加し、軽症患者や健常者で変化しない 28 のタンパク質を同定した。これらのいずれもが、脳マラリア患者の治療後の血清中では元のレベルに戻ることも確認でき、重症化因子あるいは脳マラリアのバイオマーカー候補であることを見出した。

(1)Myeloperoxidase (MPO)の脳マラリア病態形成への関与

脳マラリアの患者で増加が著しかった分子に Myeloperoxidase(MPO)が含まれる。この分子の脳マラリアの病態への関与を検討するために MPO 遺伝子欠損マウスに実験的脳マラリアを生じるネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA を感染させた。これまでにも同様のアプローチで検討を行なったが、その際には野生型マウスと同様に脳マラリアを発症することを認めた。すなわち、感染後6～8日後の原虫血症率モデルであるこれら分子に含まれるインターロイキン 28a (IL-28a)、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)について、ヒトで得られた知見がマウスモデルでも見られるのか、また、脳マラリアの病態形成に関わっているのかについて検討を行った。C57BL/6 マウスに *Plasmodium berghei* ANKA(PbA)を感染させると感染後 10 日ほどで中枢神経症状を呈し死に至り、脳マラリアモデルとなる。感染マウスでは血清中に IL-28a、TSLP が検出されることはなかった。ついで、IL-28a 欠損マウスおよび TSLP 欠損マウスに PbA を感染させたところ、野生型マウスと同様に脳マラリアを起こし、速やかに致死性となることが明らかとなった。以上の結果から、IL-28a も TSLP も脳マラリアの発症にはほとんど関与しないことが明らかとなった。

[下川周子、Olia Alex、伊藤薫平、案浦健、久枝一]

2. 腸管内寄生性蠕虫の宿主免疫変調効果の検討

腸管内寄生性蠕虫は、我々寄生虫学者の絶え間ぬ努力により、我が国を含め先進国で見られることはほとんどなくなった。一方で、衛生環境の向上による蠕虫感染症をはじめとする感染症との暴露の減少がアレルギー疾患などの炎症性疾患の増加の原因とする「衛生仮説」も広く認知されるようになってきた。中でも腸管内寄生性蠕虫は長期間に渡って無症候性感染を起こし、自らの生存のために宿主の排除機構を回避するため免疫を抑制することが知られており、衛生仮説の主役であることが想定されている。そこで、我々は腸管内寄生性蠕虫の炎症性疾患抑制効果をマウスモデルで検証することとした。

(1)*Heligmosomoides polygyrus* の自己免疫性糖尿病の抑制効果

Heligmosomoides polygyrus (Hp) はネズミの小腸に寄生する線虫であるが、宿主免疫を抑制することが知られている。Hpの免疫抑制効果の一環として、自己免疫性糖尿病の抑制効果も検討した。前年度までに ストレプトゾトシン投与による自己免疫性糖尿病モデルにおいて、Hp が高血糖、インスリン値低下、膵臓ベータ細胞の破壊を抑えることを見出した。さらに、その現象は Hp が出すトレハロースによって増加した *Ruminococcus gnavus* (Rg)という腸内細菌によって誘導されたCD8Treg 依存的であることを明らかにした。今年度は、Hp → トレハロース → Rg → CD8Treg という一連の流れについて、より詳細に検討した。

まずは、トレハロース が直接 Rg を増加させるのかどうか、in vitro で Rg と、ネガティブコントロールとして Rg と共に Hp 感染マウスから単離した *Faecalibacterium prausnitzii* (Fp)にトレハロースを加えて培養した。すると Fp では増殖に変化が認められなかったが、Rg はトレハロースを加えると増殖した。このことから、トレハロース は Rg の増殖に直接関与していることが明らかになった。さらにその時の細菌の代謝物を測定するために、培養上清を GC/MS を用いて、短鎖脂肪酸と水溶性代謝物を網羅的に測定した。すると、Rg にトレハロースを入れると、複数の代謝物が増加していた。そこで野生型マウスのCD8Treg を単離し、増加していた代謝物を1つずつ添加すると、酢酸を添加した場合でのみ、CD8Treg が増殖した。これらの結果から、CD8Treg の増殖には、トレハロースによって増加した Rg が代謝した際に分泌した酢酸が重要であることが示唆された。現在、CD8Treg に酢酸の受容体があるかどうかを解析中である。

[下川周子、Olia Alex、伊藤薫平、久枝一]

(2)腸管内寄生性条虫 *Hymenolepis microstoma* の自然発症 SLE 抑制効果

Hymenolepis microstoma（Hm）は頭節をマウスの胆管に吸着させ体節を小腸から大腸へと伸ばす条虫で、無症状で長期間に渡って寄生する。この条虫の免疫抑制効果も検討し、昨年度までに自然発症 SLE モデルである NZBWF1 マウスを用いて、Hm が自然発症 SLE を抑制することを見出した。NZBWF1 マウスは8ヶ月齢になると、自己抗体が出現し、タンパク尿などの腎症状を呈するようになり、10ヶ月齢程度になると死に至る。2ヶ月齢時に Hm を感染させるとほとんどの症状がみられず、80％近くのマウスが15ヶ月齢を超えても生存するようになる。そのメカニズムとしてはB細胞の活性化の抑制、CD4+Treg と CD8+Treg の増加が考えられた。今年度は Hm の SLE の抑制メカニズムをさらに検討した。まずは、腸内細菌の関与を検討するために、Hm を感染させたマウスに抗生物質を飲水にて投与し、腸内細菌を減少させた。Hm を感染をしていない NZBWF1 マウスでは抗生物質投与の有無に関わらず、SLE を発症した。Hm 感染マウスでは SLE の発症が抑えられることが繰り返し確認できた。抗生物質を投与したHm 感染 NZBWF1 マウスでも抗生物質を投与していないマウスと同様の SLE 抑制効果が見られた。Hm 感染マウスではCD4+Treg と CD8+Treg の増加を認めるが、抗生物質を投与すると、CD8+Treg の増加は見られなくなるが、CD4+Treg は依然として増加していることが明らかとなった。これらの結果は、Hm の SLE 抑制効果には腸内細菌の関与、およびCD8+Treg の貢献は少ないことを示している。一方で、抗生物質投与でも残存している CD4+Treg の防御的役割を示唆するものである。

ついで、CD4+Treg とCD8+Treg の関与を詳細に検討するために、Hm を感染させたマウスから CD4+Treg と CD8+Treg を採取し、非感染マウスに移入する実験を行った。CD8+Treg を移入した群では、非移入群と同様に SLE を発症したのに対して、CD4+Treg を移入すると Hm 感染がなくても同等に SLE を抑制することが明らかとなった。以上のことから、Hm の SLE 抑制には腸内細菌非依存的に増加する CD4+Treg が重要な役割を果たすことが明らかとなった。今後は、Hm 感染マウスにおける腸管内の代謝産物を解析し、Hm による CD4+Treg の増加に関わるメカニズムを検討する。

[Olia Alex、下川周子、伊藤薫平、久枝一]

3. アレルギーとしての胃アニサキス症の免疫学的解析

アニサキス症はアニサキス亜科(Anisakidae)の線虫の幼虫による食品由来の寄生虫感染症である。アニサキス幼虫が感染しているアジやサバなどの生食により感染する。アニサキスを摂食後、数時間内に激しい心窩部痛、嘔吐、吐き気を呈する、胃アニサキス症が主な病態である。一方で、内視鏡による健診が一般的になったことで、無症候性のアニサキス感染も多く見られるようになった。アニサキス幼虫が胃壁に突き刺さっているにも関わらず、症状を出さないヒトがいるということである。また、胃アニサキス症を発症するヒトは繰り返し発症する。これらの事実は、胃アニサキス症がアレルギーである可能性を示唆するものである。

昨年度までに作成したアニサキスアレルギーのマウスモデルを使用し、アニサキス虫体の分泌抗原(ES)と粗抗原(CA)で免疫した時の血中におけるアニサキス特異的 IgE の濃度を測定した。すると、CA よりも ES で免疫したマウスで特異的 IgE が高く誘導された。IgE の産生に重要な形質細胞の数も ES で免疫したマウスで多く認められた。形質細胞は形質芽細胞から分化する細胞であり、その分化には形質細胞様樹状細胞(pDC)が必須である。また、pDC は腸内細菌によって活性化することがこれまでに知られていたことから我々はアニサキスアレルギーの IgE 産生増加には腸内細菌が関与している可能性を考え、ES と CA で免疫したマウスの胃内細菌叢を次世代シーケンサーで解析した。すると、ES で免疫したマウスでは 95%以上が *Lactobacillus* に置き換わっていた。現在は、*Lactobacillus* とアニサキス特異的 IgE の産生の関連を解析中である。

[下川周子、杉山 広、久枝一]

レファレンス業務

I. 衛生微生物技術協議会・レファレンスセンター会議

第 42 回衛生微生物技術協議会研究会に関連して寄生虫に関するレファレンスセンター会議をメールベースで行った。

[永宗喜三郎、八木田健司、森嶋康之、杉山広]

II. 原虫類のリファレンス活動

感染研および医療機関、地方衛生研究所等外部研究機関からの検査依頼を通じて得られる各種原虫類の検体、即ち固定標本、DNA あるいは培養可能な場合は病原体として、また診断用血清等の臨床検体の保存を行い、これらの遺伝子型、抗原性、抗体価等の情報を収集している。一方で、これらのリファレンス材料は、依頼に応じて外部研究機関への分与が行われている。令和 3 年度の依頼検査および相談対応に関しては、トキソプラズマ 7 例、アメーバ赤痢等消化管寄生原虫症 7 例、アメーバ性脳炎 4 例、その他 2 例(歯肉アメーバ症、ミクロスポリジア角膜炎)であった。また外部からの病原体分与依頼は 2 件(*Acanthamoeba* sp.)であった。

[八木田健司、泉山信司、津久井久美子、永宗喜三郎]

台湾 CDC・陽明大学との共同研究として、台湾でアメーバ性角膜炎および環境中から分離されたアカントアメーバ株の系統解析とその共生細菌について解析を進めた。細菌共生が見いだされた2つのアカントアメーバ株より共生細菌のリボソーム DNA 配列を同定し系統解析を行った。この結果 *unclassified Holosporaceae* と *Candidatus Paracaedibacter* を同定した。しかし 16S rDNA の解析だけでは系統的な位置を示す十分な解像度が得られておらず、別の遺伝子を用いた解析も行う予定である。これらの系統の細菌は原生生物への共生細菌として知られているが、既知の菌種と同一であるか明らかにする必要がある。

[津久井久美子、Lau Jie Yu(陽明大学)、Dar-der Ji(陽明大学)]

III. 蠕虫類のレファレンス活動

令和 3 年度には計 51 件の寄生虫症依頼検査があり、うち 32 件が寄生虫症と確定診断された。

(1)免疫学的方法による寄生虫症検査

線虫 8 種(ドロレス顎口虫、犬回虫、犬鉤虫、アニサキス、豚回虫、犬糸状虫)、条虫 4 種(有鉤嚢虫、マンソン弧虫、多包虫、単包虫)、吸虫 6 種(ウェステルマン肺吸虫、宮崎肺吸虫、肝蛭、肝吸虫、日本住血吸虫、マンソン住血吸虫)の抗原を用いた抗体検査が可能であるが、エキノコックス症と有鉤嚢虫症、旋毛虫症については、それぞれウェスタンブロット法による市販キットを用いた。トキソカラ症、肺吸虫症、およびマンソン孤虫症に関しては、当部で開発したイムノクロマト迅速血清検査キットを用いた。免疫学的検査依頼件数 17 件のうち、アニサキス症 3 件、単包性エキノコックス症・多包性エキノコックス症・顎口虫症各 1 件に特異抗体が検出され、陽性と判定された。

[森嶋康之、杉山広、山﨑浩]

(2)遺伝子解析等による寄生虫症検査

各種臨床検体中に見出された虫体(様物)の同定依頼数は 34 件あり、遺伝子の塩基配列解析結果もしくは形態学的観察に基づいて種の同定を行った。その結果 26 件が寄生虫で、条虫:*Dibothriocephalus nihonkaiensis*(9)、*Taenia saginata*(3)、*Diphyllobothrium balaenopterae*(1)、*Echinococcus granulosus* sensu stricto(1)、線虫:*Anisakis simplex* sensu stricto(6)、*Anisakis pegreffi*(1)、*Pseudoterranova azarasi*(1)、*Pseudoterranova desipiens*(1)、*Necator americanus*(1)、*Gnathostoma spinigerum*(1)吸虫:*Fasciola gigantica*(1)であった。

[森嶋康之、杉山広、山﨑浩]

研修業務・審議会など

「令和 3 年度水道クリプトスポリジウム法に係る技術研修に関するオンライン講座」国立保健医療科学院 令和 3 年 5 月, オンライン開催, 7月, 集合実習.
[八木田健司、泉山信司]

「令和 3 年度短期研修 新興再興感染症技術研修―環境中のアメーバとレジオネラ感染症」 令和 3 年 10 月, オンライン開催.
[八木田健司]

「令和 3 年度食肉衛生検査研修」動物由来感染症講習会 令和 3 年 6 月, オンライン開催.
[杉山広]

「令和 3 年度食品衛生危機管理研修」国立保健医療科学院 令和 3 年 10 月
[杉山広]

「令和 3 年度シンガポール向け冷蔵豚肉の輸出に係る旋毛虫検査研修」国立感染症研究所戸山庁舎, 令和 4 年 2 月, ハイブリッド開催.
[森嶋康之、杉山広]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 原著論文、総説（欧文）

1) Nagaraja S, Cai MW, Sun J, Varet H, Sarid L, Trebicz-Geffen M, Shaulov Y, Mazumdar M, Legendre R, Coppee JY, Beagley TJ, Dedon PC, Gourinath S, Guillen N, Saito-Nakano Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Ankri S. Queuine is a nutritional regulator of *Entamoeba histolytica* response to oxidative stress and a virulence attenuator. mBio. 12: e03549-20; 2021.

2) Ngo-Thanh H, Thuy TD, Suzue K, Kamitani W, Yokoo H, Isoda K, Shimokawa C, Hisaeda H, Imai T. Long-term acrylamide exposure exacerbates brain and lung pathology in a mouse malaria model. Food Chem Toxicol. 151:112132; 2021.

3) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saito M, Maeda K, Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. BMJ Open Respir Res. 151:112132; 2021.

4) Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Watanabe K. Clinical Features and Gut Microbiome of Asymptomatic *Entamoeba histolytica* Infection. Clin Infect Dis. 73(9):e3163-e3171; 2021.

5) Hirakata S, Sakiyama Y, Yoshimura A, Ikeda M, Takahata K, Tashiro Y, Yoshimura M, Arata H, Yonezawa H, Kirishima M, Higashi M, Hatanaka M, Kanekura T, Yagita K, Matsuura E, Takashima H. The application of shotgun metagenomics to the diagnosis of granulomatous amoebic encephalitis due to *Balamuthia mandrillaris*: a case report. BMC Neurol. 21(1):392; 2021.

6) Matsuo T, Saito A, Kawai F, Ishikawa K, Hasegawa R, Suzuki T, Fujino T, Kinoshita K, Asano T, Mizuno A, Yagita K, Komiyama N, Uehara Y, Mori N. Use of PCR in the diagnosis of pericardial amebiasis: a case report and systematic review of the literature. BMC Infect Dis. 21(1):960; 2021.

7) Edagawa A, Matsuda N, Ogura T, Uezono K, Izumiyama S, Fujii A. Microbial Contamination of Rubber Ducks Floating in Bathtubs of Bathing Facilities, and an Evaluation of Their Washing Methods. Biocontrol Sci. 26(4):187-192; 2021.

8) Nakada-Tsukui K#, and Nozaki T#. Trogocytosis in Unicellular Eukaryotes. Cells. 10:2975; 2021. (# correspondence)

9) Sakamoto H, Nakada-Tsukui K, and Besteiro S. The Autophagy Machinery in Human-Parasitic Protists; Diverse Functions for Universally Conserved Proteins. Cells.r 10:1258; 2021.

10) Watanabe N, Nakada-Tsukui K, and Nozaki T. Diversity of phosphoinositide binding proteins in Entamoeba histolytica. Parasitol Int., 83:102367; 2021.

11) Fukumoto J, Sakura T, Matsubara R, Tahara M, Matsuzaki M, Nagamune K. Rhoptry kinase protein 39 (ROP39) is a novel factor that recruits host mitochondria to the parasitophorous vacuole of *Toxoplasma gondii.* Biol. Open, 10(9) bio058988; 2021.

12) Kinouchi T, Morishima Y, Uyama S, Miyamoto T, Horiguchi H, Fujimoto N, Ueta H. Neurocysticercosis in a Japanese woman with lung cancer who repeatedly visited endemic countries. BMC Infect Dis. 21(1):1077; 2021.

13) Makino T, Sugiyama H, Oshima M, Mizawa M, Shimizu T, Cutaneous gnathostomiasis caused by *Gnathostoma spinigerum.* Br J Dermatol. 186(5) :e198-e199; 2022.

14) Morita S, Sato S, Maruyama S, Miyagawa A, Nakamura K, Nakamura M, Asakura H, Sugiyama H, Takai S, Maeda K, Kabeya H. Prevalence and whole-genome sequence analysis of *Campylobacter* spp. strains isolated from wild deer and boar in Japan. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 82: 101766; 2022.

15) Fredes F, Mercado R, Salas IP, Sugiyama H, Kobayashi H, Yamasaki H. Morphological observation and molecular phylogeny of *Spirometra decipiens* complex 1 (Cestoda: Diphyllobothriidae) found in cat from Chile. Parasitol Int. 84: 102493; 2022.

16) Calvopiña M, Bastidas-Caldes C, Romero F, Villacrés-Granda I, Pointier JP, Takagi H, Sugiyama H**.** Molecular identification of the human pathogen *Amphimerus* sp. in the freshwater snail *Aroapyrgus* sp. in Ecuador. Am J Trop Med Hyg. 106: 222-228; 2021.

17) Morita S, Sato S, Maruyama S, Nagasaka M, Murakami K, Inada K, Uchiumi M, Yokoyama E, Asakura H, Sugiyama H, Takai S, Maeda K, Kabeya H. Whole-genome sequence analysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 strains isolated from wild deer and boar in Japan. J Vet Med Sci. 83: 1860-1868; 2021.

18) Das K, Sardar SK, Ghosal A, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Multilocus sequence typing (MLST) of *Entamoeba histolytica* identifies kerp2 as a genetic marker associated with disease outcomes. Parasitology International. 83:102370; 2021.

19) Sardar SK, Ghosal A, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Molecular identification of *Cryptosporidium viatorum* infection in a patient suffering from unusual Cryptosporidiosis in West Bengal, India. Korean J Parasitol. 59(4): 409-413; 2021.

20) Saito-Nakano Y, Makiuchi T, Tochikura M, Gilchrist CA, Petri WA, and Nozaki T. ArfX2 GTPase regulates trafficking from the trans-Golgi to lysosomes and is necessary for liver abscess formation in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. Front Cell Infect

Microbiol. 11:794152; 2021.

21) Araki T, Lin JW, Prudêncio M, Cunningham D, Annoura T*. Editorial: Malaria Targeting Toolkit: Host-Parasite Interactions. Front Cell Infect Microbiol. 11:795494; 2021.

22) Nurkanto A, Jeelani G, Santos HJ, Rahmawati Y, Mori M, Nakamura Y, Goto K, Saikawa Y, Annoura T, Tozawa Y, Sakura T, Inaoka DK, Shiomi K, Nozaki T. Characterization of *Plasmodium falciparum* Pantothenate Kinase and Identification of Its Inhibitors from Natural Products. Front Cell Infect Microbiol. 11:639065; 2021.

2. 原著論文、総説（和文）

1) 井上亘, 萩田堅一, 藤瀬大輝, 橋本温, 泉山信司. 小規模下水処理場放流水の塩素抵抗性原虫調査. 水道協会雑誌. 90(11), 23-27; 2021.

2) 栁本恵太, 堀内雅人, 山上隆也, 植松香星, 久田美子, 杉山寛治, 田中慶郎, 茶山忠久, 市村祐二, 泉山信司. 山梨県のアルカリ性（pH10 程度）温泉におけるモノクロラミン消毒の有効性の検討. 日本防菌防黴学会誌. 49(6), 261-267; 2021.

3) 橋本温, 柳下真由子, 小林謙介, 泉山信司. 水道水質関連調査データを用いた水源のクリプトスポリジウム等検出状況とその定量的微生物リスク評価. 水道協会雑誌. 90(4), 1-9; 2021.

4) 津久井久美子, 野崎智義. 赤痢アメーバのトロゴサイトーシス分子機構　臨床免疫・アレルギー科特集 II　ファゴサイトーシスとトロゴサイトーシス. 77(2), 160-167; 2022.

5) 津久井久美子, 野崎智義. 寄生性原生生物から見えるトロゴサイトーシスの新しい分子機構　今知りたい！！「かじる？呑み込む？貪食の多様性トロゴサイトーシスとエフェロサイトーシス」企画　森岡翔実験医学　39, 2233-2236; 2021.

6) 永宗喜三郎.「寄生性原生生物トリパノソーマおよびトキソプラズマの分子生物学的研究 」原生生物 4：14-22; 2022.

7) 永宗喜三郎.「トキソプラズマ症」Infectious Agents Surveillance Report　43: 49-50; 2022.

8) 永宗喜三郎, 森嶋康之.「レセプトデータを用いた日本国内におけるトキソプラズマ症発生動向の推定」Infect Agents Surveill Rep.　43: 51-52; 2022.

9) 村田理恵, 神門幸大, 前野愛, 鈴木淳, 横山敬子, 新開敬行, 貞升健志, 舘山優乃, 西野孝洋, 永宗喜三郎.「トキソプラズマ等の寄生原虫が原因と推定されたクジラ肉の喫食による都内有症事例」Infect Agents Surveill Rep.　43: 54-56; 2022.

10) 森嶋康之, 杉山広, 山﨑浩, 高﨑元宏, 生野博, 石川敬. 食中毒としての日本海裂頭条虫症. Clin Parasitol. 32,　46-48, 2021.

11) 森嶋康之. エキノコックス症：国内の発生動向と対策. 獣医公衆衛生研究. 24, 13-17; 2022.

12) 綿引正則, 金谷潤一, 加藤智子, 木全恵子, 磯部順子, 大石和徳, 内田薫, 東崎香奈, 關口健治, 堀田　和, 森嶋康之, 杉山広. 富山県で漁獲されたマサバにおけるアニサキス幼虫の寄生状況調査. Clin Parasitol. 32, 49-52, 2021.

13) 巖城隆, 勝俣悦子, 依田貴之, 武津かほり, 森嶋康之, 杉山広. シロイルカ *Delphinapterus leucas* の腎臓への長期間の寄生が疑われた線虫 *Crassicauda giliakiana*. 日本野生動物医学会誌. 26, 135-141; 2021.

14) 真屋由佳, 藤田靖幸, 宮本航大, 水上卓哉, 清水聡子, 児玉文宏, 森嶋康之, 杉山広, 長野功. 旋

毛虫の診断に至った中毒症の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌. 131, 543; 2021.

15) 真屋由佳, 藤田靖幸, 宮本航大, 水上卓哉, 清水聡子, 児玉文宏, 森嶋康之, 杉山広, 長野功. クマ肉摂取後に皮疹を生じた旋毛虫症の 1 集団. 日本皮膚科学会雑誌. 131, 377; 2021.

3. 書籍（和文）

1) 杉山広, 大前比呂思.【呼吸器症候群(第 3 版)-その他の呼吸器疾患を含めて-[IV]】 呼吸器感染症 寄生虫感染症(肺蠕虫症) 肺吸虫症. 日本臨床別冊呼吸器症候群 IV. 日本臨牀社. 235-239, 2021.

II. 学会発表

1． 国際学会

1) Nagamune K. “Genetic diversity of Japanese Toxoplasma population based on genome-wide SNP analysis” Invited speaker, The 19th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Sep. 2021, online.

2) Watanabe N, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Diversification and Isotype-specific Functions of Vps26 and Vps35 of the Retromer Complex in the Parasitic Protozoan *Entamoeba histolytica* Cell Bio Virtual 2021 an online ASCB|EMBO Meeting. Dec. 2021, online.

3) Nakada-Tsukui K, Shibata K, Nozaki T. Atg8ylation of Atg5 and contribution in Atg8 recruitment to phagosomes in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* Cell Bio Virtual 2021 an online ASCB|EMBO Meeting, Dec. 2021, online.

4) Taku I, Hirai T, Makiuchi T, Shinzawa N, Iwanaga S, Annoura T, Nagamune K, Nozaki T, Saito-Nakano Y. Rab5b associated proteins regulate the transport of N-myristoylated AK2 from the endoplasmic reticulum in *Plasmodium falciparum*. Woods Hole Molecular Parasitology Meeting MPM XXXII. Oct. 2021, online.

2． 国内学会、シンポジウム、ワークショップ、市民公開講座など

1) 下川周子, 竹内直志, 加藤完, 金谷高史, 大野博司, 久枝一. Intestinal microbiota in mice infected with helminth suppress type I diabetes by inducing CD8+ Tregs via production of acetic acid. 第 90 回日本寄生虫学会学術集会. 2021 年 4 月, 奈良市.

2) Shimokawa C, Takeuchi T, Kato T, Kanaya T, Ohno H, Hisaeda H, Microbiota-derived acetic acid suppresses Type 1 diabetes via a G-protein-coupled receptor on CD8+ Tregs. 第 50 回日本免疫学会学術集会. 2021 年 12 月, 奈良市.

3) 松崎素道, 川原史也, 永宗喜三郎. “トキソプラズマ日本分離株の遺伝的多様性と分子疫学” 第 90 回日本寄生虫学会第 32 回日本臨床寄生虫学会合同大会. シンポジウム, 2021 年 4 月, 奈良市, ハイブリッド開催.

4) 村田理恵, 神門幸大, 前野愛, 鈴木淳, 横山敬子, 貞升健志, 永宗喜三郎. “クジラ肉の喫食による有症事例” 第 90 回日本寄生虫学会第 32 回日本臨床寄生虫学会合同大会. 2021 年 4 月, 奈良市, ハイブリッド開催.

5) 川原史也, 山元佳, 兼重昌夫, 松崎素道, 丸山治彦, 永宗喜三郎. “日本の先天性トキソプラズマ症患者由来原虫の分離と解析” 第 90 回日本寄生虫学会第 32 回日本臨床寄生虫学会合同大会 2021 年 4 月, 奈良市, ハイブリッド開催.

6) 泉山信司, 古川紗耶香, 油川一紀, 山本貢平, 今健亘, 赤坂遼平, 山﨑朗子. 東北地方のある浄水場上流山間部における げっ歯類の *Giardia* 流行調査. 日本寄生虫学会東日本大会. 2021 年 10 月, 栃木県, オンライン開催.

7) 井上亘，泉山信司．*Cryptosporidium* のオーシスト壁の透過性に関する研究　日本水処理生物学会 2021 年 10 月，神奈川県，オンライン開催．

8) 泉山信司．消化管寄生性原虫のクリプトスポリジウム・ジアルジアへの対応　日本水処理生物学会 2021 年 10 月，神奈川県，オンライン開催．

9) 泉山信司，古川紗耶香，油川一紀，山本貢平，今健亘，赤坂遼平，山﨑朗子．山間部のげっ歯類が汚染源と推定される、腸管寄生性原虫による水道原水の汚染検出と対策の事例．日本防菌防黴学会．2021 年 9 月，大阪市，オンライン開催．

10) 泉山信司，古川紗耶香，油川一紀，今健亘，赤坂遼平，山﨑朗子.「耐塩素性病原微生物の顕微鏡検査を遺伝子検査で補い，浄水場の対策に反映された例」環境技術学会. 2021 年 6 月，オンライン開催．

11) 泉山信司.「環境水（河川、畜舎排水、下水放流水）中のクリプトスポリジウム、ジアルジア調査についての研究意義と将来展望より、国内の検出状況等について」水道微生物問題研究会　令和 3 年 4 月，神奈川県，オンライン開催．

12) Nakada-Tsukui K, Shibata K, Watanabe N, Itsuji S, Uesugi Y, Shimoyama M, Nozaki T.　Molecular mechanisms of trogocytosis in univellular eukaryotes. シンポジウム「貪食によって築かれる細胞機能の多様性と進化―貪食細胞転換」オーガナイザー・シンポジスト　第 44 回日本分子生物学会年会　2021 年 12 月，横浜市，ハイブリッド開催．

13) 津久井久美子，柴田久美子，渡辺菜月，野崎智義．赤痢アメーバにおける脂質化 Atg8 制御機構　文部科学省新学術領域「マルチモードオートファジー」第 3回班会議　第 14 回オートファジー研究会. 2021 年 10 月，足柄下郡湯河原町，ハイブリッド開催．

14) Kadri S, Nakada-Tsukui K, Jeelani G, Nozaki T. PTEN plays an important role in the proliferation and phagocytosis of the human protozoan parasite *Entamoeba histolytica.* 第 73 回日本細胞生物学会大会．2021 年 6 月，オンライン開催．

15) 津久井久美子，渡辺菜月，柴田久美子，野崎智義．腸管寄生性原虫赤痢アメーバのファゴソーム・トロゴソームの貪食胞初期成熟過程．第 73 回日本細胞生物学会大会．2021 年 6 月，オンライン開催．

16) 津久井久美子，渡辺菜月，柴田久美子，野崎智義．腸管寄生性原虫赤痢アメーバの二種類の貪食胞は異なる過程で成熟する．第 90 回日本寄生虫学会・第 32 回日本臨床寄生虫学会　合同大会．2021 年 4 月，京都市，ハイブリット開催．

17) 多久和泉，平井智浩，牧内貴志，新澤直明，岩永史朗，案浦健，永宗喜三郎，野崎智義，中野由美子．熱帯熱マラリア原虫 Rab5b の結合タンパク質は N-ミリストイル化 adenylate kinase 2 を小胞体から選別輸送する. BPA セッション．第 90 回日本寄生虫学会大会. 2021 年 4 月，奈良市.

18) 荒木球沙，川合覚，角田宗一郎，小林宏尚，中野由美子，久枝一，案浦健．電子顕微鏡 3D 構造解析を用いたマラリア原虫のオーシスト期・核分裂様式の解明．第 90 回日本寄生虫学会大会. 2021 年 4 月，奈良市.

19) 荒木球沙，川合覚，角田宗一郎，小林宏尚，中野由美子，久枝一，案浦健．電子顕微鏡三次元構造解析を用いたマラリア原虫内部オルガネラ構造の解明．第 80 回日本寄生虫学会東日本支部会. 2021 年 10 月，オンライン開催．

20) 立石祐樹，荒木球沙，川合覚，中野由美子，久枝一, Coban Cevayir，案浦健．マラリア原虫におけるヒストン H3 の制御機構の解明．第 80 回日本寄生虫学会東日本支部会. 2021 年 10 月，オンライン開催．

21) 荒木球沙，川合覚，角田宗一郎，小林宏尚，中野由美子，久枝一，案浦健．電子顕微鏡 3D 構造

解析を用いたマラリア原虫のオルガネラ分配機構の解明 第 5 回日本共生生物学会 2021 年 11 月，オンライン開催

22) 荒木球沙，川合覚，角田宗一郎，小林宏尚，中野由美子，久枝一，案浦健. FIB-SEM 解析を用いたマラリア原虫内部オルガネラ構造の解明． 第 44 回日本分子生物学会. 2021 年 12 月，横浜，ハイブリッド開催.

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 17 名で、内訳は部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 8 名、任期付主任研究官 2 名、任期付研究員 3 名となった。戸山庁舎に 13 名の職員と村山庁舎に 4 名の職員が在籍している。ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ第三室 室長の浅沼秀樹と感染症疫学センターの任期付研究員の新城雄士は引き続き感染病理部に併任している。非常勤職員の平田雄一郎、大園誠也、Milagros Virhuez Mendoza、佐高明子が戸山庁舎で、非常勤職員の尾崎みどりが村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. 病理検体における真菌感染症の形態的、遺伝子学的同定
10. 新型コロナウイルス感染症の抗体検査に関する研究
11. 新型コロナウイルス感染症に関する積極的疫学調査における病原体解析研究

Ⅱ. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. 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
2. オルソポックスウイルスに関する研究
3. ピコルナウイルスに関する研究
4. 狂犬病に関する研究
5. SFTS ウイルスに関する研究
6. 抗ウイルス宿主因子に関する研究
7. ヘルペス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
5. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究

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. 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

Ⅶ. 新興・再興感染症データバンク事業の運営

1. 病原体解析業務

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

発表業績一覧

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。2021 年度人体由来検体数は 300 症例であった。SARS-CoV-2 の検索が最も多かったが、ほかに JC ウイルス 4 例、日本脳炎 1 例、アデノウイルス、SSPE(麻疹)、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クエ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)法ならびに市販の RNA ISH Kit を使用して SARS-CoV-2 などのウイルスゲノムならびにサイトカイン・ケモカイン等の mRNA の検出を行た。(中島 典子、佐 藤由子、大園 誠也、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 2 月から 2021 年 9 月までに 73 例(内、ネクロプシー15 例、生検・手術材料 6 例)の肺組織を解析した。COVID-19 肺炎は ARDS を併発して死亡することが多く、その肺病理像は、びまん性肺胞傷害(DAD)像を呈し、肺小葉ごとに進行度の異なる DAD 病変が混在して見られた。肺微小血栓塞栓は、COVID-19 の治療なしの例で特に多く見られ、血栓と COVID-19 重症化との関連が示唆された。肺炎球菌等、細菌の重複感染も重症化の原因になることが示唆された。また、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、真菌などが検出され、免疫低下状態の関与が示唆された例もあった。死亡病日が早いほど検出されるウイルス量は多く、ウイルスゲノムの検出率は発症後 28 日(4 週間)、ウイルス抗原の検出率は発症後 21 日(3 週間)を超えると減少した。COVID-19 の病態は、ウイルスの直接障害と患者(宿主)のウイルス感染に対する免疫応答(炎症)により形成される。

ウイルスは早期の病変部位で多く検出され、ウイルス感染が炎症反応に先行していることが示唆された。ウイルス感染に続発する宿主応答により後期の病変が形成されると考えられた。肺組織において、ウイルスゲノムやウイルス抗原は気管支～肺胞上皮細胞、単球/マクロファージに検

出されたが、血管内皮細胞には検出されなかった。ウイルスゲノムは、血液や呼吸器官以外の組織からも検出されたが微量であり、ウイルスの複製を示唆するエビデンスは得られなかった。免疫不全の COVID-19 患者で心臓、肝臓の実質細胞でウイルスが検出され、ウイルスの全ゲノム解析の結果から長期にわたる免疫不全下では各組織でウイルスが複製増殖しう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、平田 雄一郎、大園 誠也、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、大園 誠也；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の小児 ARDS 患者 31 名(生存率 52%)において、生存群と死亡群を比較すると人工呼吸開始翌日の PaO2/FiO2 比、oxygenation index、Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score 2 で有意差が見られた。ARDS 重症度のバイオマーカーについては、人工呼吸開始翌日の血清 IFN-γ、IP10、IL-10 値が致死例で有意に高値であった。気管吸引液中の各バイオマーカー濃度はアルブミン値で標準化すると臨床経過をより敏速にかつ特異的に反映する可能性が示唆された。ARDS の原因病原体の種類と死亡転帰との関連は認められなかったが、H1N1pdm インフルエンザウイルス(H1N1pdm)およびアデノウイルス 7 型(ADV-7)陽性 ARDS 患者の死亡率が高かった。H1N1pdm 感染と ADV-7 感染患者の気管上皮細胞の mRNA 発現パターンに違いがあることが判明し病原体特異的な ARDS の発症機構が示唆された。(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・呼吸器系ウイルス研究センター]、Thung TTB、Phan PH[ベトナム国立小児病院])

(2) ベトナム国立小児病院における小児百日咳の重症化因子に関する研究

ベトナム小児の百日咳患者において、年齢が低いこと、白血球数の高値、そして、PCR 法による Ct 値が低いことが、重症度と関与していた。これらの結果から、PCR 法による Ct 値が、患者の予後予測の指標となることが明確となった。薬剤耐性百日咳菌については、百日咳患者 129 名において、14 検体からマクロライド耐性 Bordetella pertussis を検出した。 (中島 典子、相内 章、齋藤 昭彦[新潟大学医学部小児科]、蒲池 一成、小出 健太郎[細菌第二部]、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。猫咬傷後に壊死性リンパ節炎・脾炎と血球貪食像を発症し死亡した症例の剖検検体を用いた病原体検索により SFTSV を同定し、猫咬傷による SFTS の病理像が、典型的な SFTS と同一であることを明らかにした。(鶴 政俊、村上 知之 [国立病院機構関

門医療センター]、鈴木 忠樹;長谷川 秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ]、西條 政幸[ウイルス第一部])

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 3 年 12 月末までに 91 例の PML の検索を行ってきた。令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML とされた。背景疾患として全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌が各 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。調査には、インフラの未整備な地域での疫学調査を行うため、室温で検体中の核酸と抗原の良好な維持が可能なホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いることとした。調査委に先立ち、胎盤組織に最適なホルマリン固定条件を検索し、厚さ 5mm の組織に対し 20%ホルマリン溶液で 48 時間から 1 週間の固定により良好な核酸と抗原の維持が可能であることを確認した。

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[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ])

9. 病理検体における真菌感染症の形態的、遺伝子学的同定

病理組織標本において真菌は光学顕微鏡を用いて観察可能であるが、その形態から菌種まで同定することは困難である。今回、病理組織標本からの真菌種を鑑別することが可能な網羅的真菌遺伝子検出法の開発を行った。75 検体を検討したところ、53 検体で糸状菌が、22 検体で酵母型真菌が認められ、その多くの検体で遺伝子的に菌種の同定が可能であった。これらの菌体は多くは形態的に菌種の判定をすることは不可能であることが分かった。本研究で開発された網羅的真菌遺伝子検出法は形態的に真菌が検出された病理組織標本において菌種の同定に有効である。(砂川 恵伸;中村 茂樹[真菌部、東京医大]、佐藤 由子、飯田 俊;宮崎 義継[真菌部]、鈴木 忠樹、片野 晴隆)

10. 新型コロナウイルス感染症の抗体検査に関する研究

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)においては、無症状病原体保有者の存在などから全ての感染者が診断されないため、これまでに診断された症例の累積報告数よりも実際の累積感染者数が多い可能性が指摘されている。また、2021年2月以降、我が国においても新型コロナワクチンの接種が開始され広く普及しているが、一般人口においてワクチン接種により誘導された抗体の保有状況は調査されていない。そこで、厚生労働省と国立感染症研究所では、我が国における新型コロナウイルス感染症の疾病負荷の把握と新型コロナワクチン接種で誘導された抗体の保有状況を検討することを目的として、5 都府県をおいて大規模な血清疫学調査を実施した。感染病理部では、所内各部と連携し、本調査における抗体検査結果の解析と中和試験を担当した。今後、調査結果を取りまとめ、報告書を作成する予定である。(感染症疫学センター、ウイルス第一部、治療薬・ﾜｸﾁﾝ開発研究ｾﾝﾀｰ、獣医科学部、ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ、血液安全性研究部の多数の職員等との共同作業、感染病理部の担当者:宮本 翔、菅野 隆行、飯田 俊、飛梅 実、相 内章、齊藤 慎二、徳永 研三、佐高 明子、小島 朝人、鈴木 忠樹)

11. 新型コロナウイルス感染症に関する積極的疫学調査における病原体解析研究

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、新規変異株感染例やブレイクスルー感染例といった新たな特徴をもった感染者が一気に増加することにより感染流行の波を形作っており、そのような特徴をもった症例の最初の数百例に関する情報を迅速に収集する調査が、その後の感染対策に重要となる。そこで、国立感染症研究所(感染研)では、(1)ワクチン接種後感染の実態把握、(2)ワクチンにより選択された(可能性のある)変異株の検出、(3)ワクチン接種後感染者間でのクラスターの探知を目的として、感染症法第 15 条第 2 項の規定に基づいた積極的疫学調査として、新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と検査診断された症例(ワクチン接種後感染症例)に関する調査を実施し、迅速に疫学的・ウイルス学的特徴を解析し報告した。また、2021 年 11 月末以降、感染・伝播性や抗原性が従来株から大きく変化した変異株であるオミクロン株が出現し、我が国を含む全世界で主流となったが、オミクロン株感染者(オミクロン株症例)のウイルス学的特徴と血清学的特徴を迅速に把握することを目的に、感染症法第 15 条第 2 項の規定に基づき積極的疫学調査を実施し、迅速にウイルス学的・血清学的特徴を解析し報告した。これらのデータは、感染症対策の基盤的知見として活用され、日本の新型コロナ感染症対策に大きく貢献した。(新城 雄士[感染症疫学センター]、高橋 健一郎[感染症危機管理研究センター]、片野 晴隆、佐藤 由子、菅野 隆行、田中 道子、飯田 俊、平田 雄一郎、中島 典子、相内 章、飛梅 実、齊藤 慎二、徳永 研三、宮本 翔、高橋 健太、大園 誠也、Milagros Virhuez Mendoza、佐高 明子、鈴木 忠樹)

Ⅱ. ウイルス感染症の発生機序に関する研究

1. 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) ヒトアンギオテンシン I 転換酵素 2 (hACE2)トランスジェニックマウスの SARS-CoV-2 感受性について

SARS-CoV-2 の病原性や治療薬、ワクチンの評価を行うために、SARS-CoV-2 の受容体である hACE2 遺伝子をマウスに導入した 1 系統と CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて作製したノックインマウス2系統を作出し、これらのマウスについて SARS-CoV-2 の感受性をそれぞれ調べた。

変異株を含む数種類の SARS-CoV-2 臨床分離株をこれらの 3 系統のマウスに接種した結果、どの系統のマウスも臨床症状を示さず、一部の臨床分離株で軽度の体重減少を示したのみで、どの週齢においても重症化には至らなかった。しかし、感染後の肺のウイルス価を調べると全ての臨床分離株でウイルス増殖が確認された。そして肺組織では感染 3 日で軽度の肺炎が見られ、ウイルス抗原は感染 1 日目では細気管支、感染 3 日目には肺胞上皮細胞に拡がった。作製した 3 系統で、肺病変の程度やウイルス増殖に差は見られなかった。これらの結果から、作製した 3 系統のトランスジェニックマウスは SARS-CoV-2 への感受性があり、肺のウイルス価で治療薬やワクチンの評価を行うこ

とができることが確認された。SARS-CoV-2 は定期的に変異株が出現することから、それらに即、対応できるマウスモデルは非常に有用である。(岩田 奈織子; 岡村 匡史[国立国際医療研究センター]、志和 希、坂井 祐介、鈴木 忠樹、永田 典代)

(2) 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

2019 年末から発生した新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の感染拡大に伴い、それぞれの流行地域では変異ウイルスが出現し、その感染性・病原性の変化、また、宿主域拡大が疑われている。そこで、これらの新規変異株の感染性・病原性を in vivo 評価するためにヒト ACE2 発現マウス、近交系マウスあるいはハムスター等の各種実験動物を用いて各種変異ウイルスの病原性と病態の変化を検討した。いずれの動物種においても従来株とその後の変異株、また、オミクロン株感染群ではウイルス増殖性に関して一定の変化が示唆された。また、ハムスターモデルにおいて感染 6 日目の血清中の中和抗体価を測定したところ、A 系統(WK-521 株)を攻撃ウイルスに用いた場合、オミクロン株感染群では抗体価の上昇が確認されず、抗原性の大きな変化が示唆された。(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[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ])

2. オルソポ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の LC16m8 株を利用した組換えワクチンの開発が行われており、その有効性と安全性の評価が必要とされている。今年度は、SARS-CoV-2 と LC16m8 の組換えウイルスを皮下免疫後、攻撃接種を行ったシリアンハムスターの肺組織について病理学的解析を行った。その結果、スパイク(S)全長の免疫によって一定の感染抑制効果が認められた。一方、S1 および S2 のみの免疫では感染防御に十分な免疫は成立しておらず、非免疫群に較べてやや強い炎症像が観察された。(永田 典代、志和 希、岩田 奈織子;吉河 智城、西條 政幸[ウイルス第一部])

3. 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 は新生仔マウスの大脳皮質に強い感染性をもち、大脳皮質欠損を引き起こす。このウイルスの宿主側のレセプターである Coxsackie virus and adenovirus receptor, CAR の発現は海馬と視床で特に強く、次いで大脳皮質で発現している。ウイルスレセプター発現について感染・病変部位と矛盾があったことから、大脳皮質と視床の組織病変について比較した。その結果、大脳皮質では視床に比べて感染細胞周囲のアポトーシス誘導が強いことが判明した。(永田 典代、岩田 奈織子、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

国内で分離されたエンテロウイルス D68 を用いて動物実験に使用可能な株の選定と基礎検討を行っている。ヒト由来培養細胞に継代し馴化に成功した株は新生仔マウスと成マウスの脊髄に親和性を示した。一方で、サルに対する親和性を確認する目的で、サル由来腎細胞 LLCMK2 細胞における増殖性を確認した。今後、in vivo 試験を行う予定である。(永田 典代、志和 希、岩田 奈織子;清水 博之[ウイルス第二部])

4. 狂犬病に関する研究

狂犬病疑い患者の行政検査により輸入狂犬病症例 1 例、陰性症例 1 例を確認してきた。輸入狂犬病症例では死後の剖検にも参加し、開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ており、暴露前および迅速な曝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)

5. 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)

6. 抗ウイルス宿主因子に関する研究

抗ウイルス宿主因子 MARCH8 の様々なウイルスエンベロープ糖蛋白質に対する抗ウイルス活性を検討した。狂犬病ウイルス G、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス GP、SARS コロナウイルス及び新型コロナウイルスのスパイク、ロスリバーウイルス及びチクングニアウイルス E2 の各細胞質領域にあるリジン残基が、MARCH8 の標的となってユビキチン化され、ダウンレギュレーション後にリソソーム分解されること、さらに一部のウイルスエンベロープ糖蛋白質は MARCH8 のチロシンモチーフ依存的にダウンレギュレーションされることを明らかにした。本研究結果は MARCH8 が幅広い抗ウイルススペクトラムを有することを示すものである。(大園 誠也、張 延昭;多田 卓哉[ニューヨーク大学]、飛梅 実;亀岡 正典[神戸大学]、岸上 哲士[山梨大学]、藤田 英明[長崎国際大学]、徳永 研三)

7. ヘルペスウイルスに関する研究

我々は以前、HDAC 阻害薬の一種であるスベロイルビス-ヒドロキサム酸 (SBHA) がカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) の再活性化を効率良く誘導することを見出したが、その作用機序は不明であった。そこで SBHA の作用機序について検討した結果、SBHA がウイルスの溶解遺伝子のプロモーターにおけるヒストン修飾の変化を通じて KSHV を再活性化させることを解明した。また、SBHA は KSHV 感染細胞において p53 やミトコンドリア経路の活性化を介してアポトーシスを誘導することも明らかとなり、SBHA が KSHV 研究におけるツールや KSHV 関連疾患に対する新規治療薬候補として有望である可能性が示唆された。(飯田 俊、峰 宗太郎;上田 啓次[大阪大学]、鈴木 忠樹;長谷川秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ]、片野 晴隆)

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

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;小谷 治、横山 勝、佐藤 裕徳[病原体ｹﾞ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[治療薬・ﾜｸﾁﾝ研究ｾﾝﾀｰ]、後藤 希代子[株式会社ニッピ]、長谷川 秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系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ている。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かった。本結果の再現をみる実験を実施した。腸管膜リンパ節におけるプロウイルス量を測定したところ、同様の結果が得られた。以上のことから、rEnv ワクチン接種個体から生まれた仔マウスは、移行抗体により HTLV-1 感染を防御できる可能性を見出した。(齋藤 訓平、相内 章、逸見 拓矢、鈴木 忠樹;長谷川 秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系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。今年度は、野生株・弱毒株に対する神経病理像の相違について明らかにした。髄膜炎・脳室周囲炎所見部位にはリンパ球浸潤の他、Iba-1 陽性ミクログリアを中心とした炎症反応が認められるが、弱毒株接種個体においては GFAP 陽性アストログリアにより囲まれる脳室周囲の構造が維持されており、強毒株接種個体においては脳室周囲炎が広範囲に認められ、アストログリアによる支持構造は破綻し、Iba-1 陽性ミクログリアの浸潤が優位であった。これらの所見はムンプスウイルス感染症における髄膜炎について宿主応答と病態から理解する上で、有用な情報と考えられる。(永田 典代、岩田 奈織子、鈴木 忠樹、高橋 健太;長谷川 秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系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ールを決定した。(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[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ])

(2) SARS-CoV-2 のワクチン開発に関する小動物モデルを用いた研究

SARS-CoV-2 感染動物モデルを確立し、ワクチンの有効性とワクチンによる疾患増悪を検討するための評価系を構築した。具体的には、SARS-CoV-2 マウス継代株を用いたマウスモデルと SARS-CoV-2 従来株を用いたサルモデルにおいて感染、発症予防、疾患増強リスクの検討を行った。いずれのモデルにおいてもアジュバント添加と十分な抗原量による免疫は、感染、発症予防、疾患増強リスクの抑制の点で有効であることが示された。(永田 典代、岩田 奈織子、志和 希、相内 章、逸見 拓矢;長谷川 秀樹[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ]、鈴木 忠樹)

(3) 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、ODN2006 を粘膜アジュバントとした経鼻ワクチンによる感染防御効果をマウスにおいて検討した。ODN2006 をアジュバントとした経鼻接種は、血清中の S 特異的 IgG 抗体だけでなく、上気道と肺に S 特異的 IgA 抗体を誘導し、SARS-CoV-2 マウス馴化株の感染において顕著な体重減少を示すことなくすべての個体が生存した。感染 3 日目の鼻腔洗浄液ならびに肺洗浄液中に含まれるサブゲノミック RNA は、ODN2006 を経鼻接種した群で有意な減少が認められた。ODN2006 を添加した経鼻ワクチン接種群は、血清 S 特異的 IgG1/IgG2a 比が Alum を添加した皮下接種群に比べて低く、Th1 有意な免疫応答を示し、かつ肺での好酸球数が少ないことが明らかとなった。(逸見 拓矢、相内 章、佐野 芳;橋口 隆生[京都大学]、飛梅 実、菅野 隆行、宮本 翔、鈴木 忠樹)

5. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究

現在日本で使用されている新型コロナワクチンは、標準的な用法が 2 回接種となっているが、1回目の接種後においても一定の効果が報告されていることから、健康成人を対象として 2 回の接種が必要なファイザー社製ワクチンの1回接種後の免疫原性及び抗体持続を評価する前向き介入のない観察研究を実施している。本研究では、研究対象者から 1 回目の接種前と接種後、経時的に血清を採取し、血清中和抗体価の推移を評価した。さらに、観察期間中に対象者が 2 回目のワクチンを接種した場合は、2 回目接種の接種情報を取得し、2 回目接種後の血清中和抗体価の推移を評価した。その結果、ファイザー社製新型コロナワクチンの接種の接種間隔を 6 ヶ月程度まで延長したとしても、2 回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても 2 回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。(新城 雄士[感染症疫学センター]、宮本 翔、菅野 隆行、飛梅 実、相内 章、齊藤 慎二、徳永 研三、佐高 明子、小島 朝人、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 をカニクイサルに接種し、中枢神経系の感染病理学的な解析を行った。その結果、L-typeBSE 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ており、ヒトプリオン病の診断では病理学的、生化学的なプリオンの検出に加えプリオン遺伝子の遺伝子多型の検索の重要性が示唆された。一方、経口投与サルではプリオンの伝播は確認できず、L-typeBSE 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. 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 310 検体で、その内訳は感染研内部 255 検体(戸山

庁舎:130 検体、村山庁舎:63 検体、ハンセン研:62 検体)、共同研究 55 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 32 件で、樹脂包埋検体数 65 検体、ネガティブ染色数 140 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大臣視察 1 回、11 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 25 件(ネガティブ染色数 107、樹脂包埋検体数 48)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)

Ⅶ. 新興・再興感染症データバンク事業の運営

1. 病原体解析・分離株製造業務

国立研究開発法人国立国際医療研究センターと共同で、新興・再興感染症に関する各種研究・開発の基盤となるナショナル・リポジトリ(REpository of Data and Biospecimen of INfectious Disease。以下、「REBIND」)を構築・運営している。REBIND では新型コロナウイルス感染症に代表される新興・再興感染症、感染症一般、疾病一般について、病態解明の研究ならびに予防法・診断法・治療法の開発等を進めることを目的とし、全国から生体試料・医療情報を収集ならびにゲノム解析の実施をするとともに、収集保管した生体試料・医療情報・ゲノム解析結果を感染症研究・医学研究を実施する研究機関ならびに民間企業に対して提供を実施している。本年度は所内各部と連携して新型コロナウイルス感染症患者の臨床検体を受け入れ、病原体解析業務と分離株製造業務を実施した。(ウイルス第一部、病原体ゲノム解析研究センター、獣医科学部、ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ、安全実験管理部の多数の職員等との共同作業、感染病理部の担当者:片野 晴隆、菅野 隆行、飯田 俊、平田 雄一郎、相内 章、齊藤 慎二、宮本 翔、高橋 健太、大園 誠也、Milagros Virhuez Mendoza、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の脳組織切片を用い、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[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系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。2021 年は原因不明感染症例と合わせて 77 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)

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 Animarl Models WHO Working Goup 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、相内 章、鈴木 忠樹

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において、エジプト人のインフルエンザウイルスに対する既存液性免疫を調査することを試みた。インフルエンザ患者の年齢や鳥類との接触歴によって、H1N1pdm インフルエンザ罹患時に引き起こされる、各亜型に対する抗体値(液性免疫応答)を、インフルエンザウイルス HA 抗原パネル ELISA システムを用いて解析することを試みた。

発表業績一覧

Ⅰ.誌上発表

1. 欧文発表

1) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. PLoS Pathog. 2021. 17(11):e1010126.

2) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic $CD4^+$ lymphocytopenia. Neuropathology. 2021. 41(6):484-488.

3) Nakayama E, Kawai Y, Taniguchi S, Hazlewood JE, Shibasaki KI, Takahashi K, Sato Y, Tang B, Yan K, Katsuta N, Tajima S, Lim CK, Suzuki T, Suhrbier A, Saijo M. Embryonic Stage of Congenital Zika Virus Infection Determines Fetal and Postnatal Outcomes in Mice. Viruses. 2021. 13(9):1807.

4) Kotani O, Suzuki Y, Saito S, Ainai A, Ueno A, Hemmi T, Sano K, Tabata K, Yokoyama M, Suzuki T, Hasegawa H, Sato H. Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. Viruses. 2021. 13(9):1733.

5) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 2021. 28(8):taab151.

6) Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. Immunity. 2021. 54(10):2385-2398.e10.

7) Iida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. JMA J. 2021. 4(3):179-186.

8) Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y,

Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H. SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case. Int J Infect Dis. 2021. 111:43-46.

9) Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K, Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Kawai Y, Inagaki T, Taniguchi S, Le TT, Tang B, Prow NA, Uda A, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. Neuroinvasiveness of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR-/- mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. PLoS Pathog. 2021. 17(7):e1009788.

10) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog. 2021. 17(7):e1009668.

11) Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS One. 2021. 16(7):e0254640.

12) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 2021. 54(8):1841-1852.e4.

13) Iwao K, Kawaguchi T, Kimura M, Iwao C, Rikitake M, Aizawa A, Kariya Y, Matsuda M, Miyauchi S, Takajo I, Kiwaki T, Fukushima T, Kataoka H, Suzuki T, Okayama A, Umekita K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Accompanied by Invasive Pulmonary Aspergillosis: An Autopsy Case. Viruses. 2021. 13(6):1086.

14) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA, O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021. 118(27):e2106535118.

15) Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, Misumi K, Igari T, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Katsuno T, Kusaba Y, Tsujimoto Y, Sakamoto K, Hashimoto M, Terada J, Takasaki J, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. A Kidney Transplant Patient Who Died of COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Intern Med. 2021. 60(14):2297-2300.

16) Sunagawa K, Nakamura S, Sato Y, Iida S, Miyazaki Y, Suzuki T, Katano H. Morphological and genetic identification of fungal genus/species in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens obtained from

patients with histologically proven fungal infection. Mycoses. 2021. 64(8):851-859.

17) Yamaoka Y, Miyakawa K, Jeremiah SS, Funabashi R, Okudela K, Kikuchi S, Katada J, Wada A, Takei T, Nishi M, Shimizu K, Ozawa H, Usuku S, Kawakami C, Tanaka N, Morita T, Hayashi H, Mitsui H, Suzuki K, Aizawa D, Yoshimura Y, Miyazaki T, Yamazaki E, Suzuki T, Kimura H, Shimizu H, Okabe N, Hasegawa H, Ryo A. Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests. Cell Rep Med. 2021. 2(6):100311.

18) Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe AcuteRespiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. Front Microbiol. 2021. 12:651403.

19) Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients. J Immunol. 2021. 206(10):2393-2401.

20) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. iScience. 2021. 24(4):102367.

21) Ohashi H, Wang F, Stappenbeck F, Tsuchimoto K, Kobayashi C, Saso W, Kataoka M, Yamasaki M, Kuramochi K, Muramatsu M, Suzuki T, Sureau C, Takeda M, Wakita T, Parhami F, Watashi K. Identification of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Oxysterol Derivatives In Vitro. Int J Mol Sci. 2021. 22(6):3163.

22) Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA. 2021. 98(1):37-42.

23) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. Mod Rheumatol Case Rep. 2021. 5(2):272-277.

24) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K. Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. BMJ Open Respir Res. 2021. 8(1):e000830.

25) Tsuru M, Suzuki T, Murakami T, Matsui K, Maeda Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Shimada T, Hasegawa H, Maeda K, Morikawa S, Saijo M. Pathological Characteristics of a Patient with Severe

Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected with SFTS Virus through a Sick Cat's Bite. Viruses. 2021. 13(2):204.

26) Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein. Virology. 2021. 556:124-132.

27) Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, Miyoshi K, Kishigami S, Ueno T, Iwatani Y, Suzuki T, Tokunaga K (Corresponding author). SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. Nat Commun. 2021. 12(1):848.

28) Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi Y. Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan. Int Immunol. 2021. 33(4):241-247.

29) Yoshiyama T, Saito Y, Masuda K, Nakanishi Y, Kido Y, Uchimura K, Mitarai S, Suzuki T, Nakagama Y, Kubota H, Satomi M, Uchikoba S, Ohnishi M, Wakita T, Kato S, Kato K. Prevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies, Japan, June 2020. Emerg Infect Dis. 2021. 27(2):628-631.

30) Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, Sato M, Ishizuka K, Fukaya T, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hosaka S. SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. ASAIO J. 2021. 67(5):511-516.

31) Tsukamoto T, Nakajima N, Sakurai A, Nakajima M, Sakurai E, Sato Y, Takahashi K, Kanno T, Kataoka M, Katano H, Iwata M, Doi Y, Suzuki T. Lung Pathology of Mutually Exclusive Co-infection with SARS-CoV-2 and Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis. 2021. 27(3):919-923.

32) Tani H, Kimura M, Tan L, Yoshida Y, Ozawa T, Kishi H, Fukushi S, Saijo M, Sano K, Suzuki T, Kawasuji H, Ueno A, Miyajima Y, Fukui Y, Sakamaki I, Yamamoto Y, Morinaga Y. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a vesicular stomatitis virus possessing SARS-CoV-2 spike protein. Virol J. 2021. 18(1):16.

33) Sano K, Saito S, Suzuki T, Kotani O, Ainai A, van Riet E, Tabata K, Saito K, Takahashi Y, Yokoyama M, Sato H, Maruno T, Usami K, Uchiyama S, Ogawa-Goto K, Hasegawa H. An influenza HA stalk reactive polymeric IgA antibody exhibits anti-viral function regulated by binary interaction between HA and the antibody. PLoS One. 2021. 16(1):e0245244.

34) Takahashi T, Sano K, Suzuki T, Matsumura T, Sakai K, Tominaga T, Sato Y, Katano H, Hasegawa H. Virus-infected peripheral blood plasmablasts in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome. Int J Hematol. 2021. 113(3):436-440.

35) Suzuki T, Hayakawa K, Ainai A, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Nagata N, Suzuki T, Wakimoto Y, Akiyama Y, Miyazato Y, Nakamura K, Ide S, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Moriyama Y, Sugiki Y, Saito S, Morioka S, Ishikane M, Kinoshita N, Kutsuna S, Ohmagari N. Effectiveness of personal protective equipment in preventing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection among healthcare workers. J Infect Chemother. 2021. 27(1):120-122.

36) Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. Ann Rheum Dis. 2021. 80(6):e101.

37) Katagiri D, Ishikane M, Ogawa T, Kinoshita N,

Katano H, Suzuki T, Fukaya T, Hinoshita F, Ohmagari N. Continuous Renal Replacement Therapy for a Patient with Severe COVID-19. Blood Purif. 2021. 50(1):129-131.

38) Yoshikawa Y, Imamura M, Morio K, Yamaoka K, Ando Y, Kosaka Y, Uchikawa S, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Hayes CN, Aikata H, Wakita T, Katano H, Chayama K. 2021. A case of acute liver failure with echovirus infection diagnosed by a multi-virus real-time PCR system. IDCases. 2021. 23:e01059.

39) Kanno-Okada H, Takahashi K, Katano H, Shimizu A, Takakuwa E, Miyamoto S, Abiko S, Yamamoto K, Shimoda T, Mitsuhashi T, Hasegawa H, Matsuno Y. A case of Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like carcinoma of the colon. Pathol Int. 2021. 71(6):420-426.

40) Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, Matsuoka Y, Yano M, Arimura T, Katano H, Kato S, Kitamura T, Nakamura Y. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. J Infect Chemother. 2021. 27(12):1760-1764.

41) Sugimoto S, Suda Y, Nagata N, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M. Characterization of Keterah orthonairovirus and evaluation of therapeutic candidates against Keterah orthonairovirus infectious disease. Ticks Tick Borne Dis. 2021. 13(1):101834.

42) Park CH, Kuboniwa S, Murakami R, Shiwa N, Inoue S, Kimitsuki K, Gomez MRR, Espino MJM, Cabic AGB, Esposo SMC, Manalo DL. Immunohistochemical detection of virus antigen in the nasal planum of rabid dogs. J Vet Med Sci. 2021. 83(10):1563-1569.

43) El-Kafrawy SA, Abbas AT, Sohrab SS, Tabll AA, Hassan AM, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Azhar EI. Immunotherapeutic Efficacy of IgY Antibodies Targeting the Full-Length Spike Protein in an Animal Model of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. Pharmaceuticals (Basel). 2021. 14(6):511.

44) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Isolation and characterization of Helicobacter suis from human stomach. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021. 118 (13):e2026337118.

45) Yoshikawa T, Taniguchi S, Kato H, Iwata-Yoshikawa N, Tani H, Kurosu T, Fujii H, Omura N, Shibamura M, Watanabe S, Egawa K, Inagaki T, Sugimoto S, Phanthanawiboon S, Harada S, Yamada S, Fukushi S, Morikawa S, Nagata N, Shimojima M, Saijo M. A highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8-based vaccine for severe fever with thrombocytopenia syndrome. PLoS Pathog. 2021. 17(2):e1008859.

46) Truong PT, Saito S, Takayama I, Furuya H, Nguyen BG, Do TV, Phan PT, Do CD, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Ngo CQ, Le NT, Bui VM, Le DT, Vu VTT, Pham TTP, Arashiro T, Kageyama T, Nakajima N. Respiratory microbes detected in hospitalized adults with acute respiratory infections: associations between influenza A(H1N1)pdm09 virus and intensive care unit admission or fatal outcome in Vietnam (2015–2017). BMC Infect Dis. 2021. 21(1):320.

47) Tuan TA, Xoay TD, Nakajima N, Nakagawa S, Phuc PH, Hung DV, Dung NT, Dong NT, Dung TB, Thuy PTB, Hai LT, Dien TM. Pertussis Infants Needing Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Single-Center Retrospective Series in Vietnam. Pediatr Crit Care

Med. 2021. 22(9):e471-e479.

48) Hirata N, Ngo DT, Phan PH, Ainai A, Phung TTB, Ta TA, Takasaki J, Kawachi S, Nunoi H, Nakajima N, Dien TM. Recombinant Human Thrombomodulin for Pneumonia-Induced Severe ARDS Complicated by DIC in Children: A preliminary study. J Anesth. 2021. 35(5):638-645.

49) Suzuki A, Sawada K, Erdenebat T, Yamasaki T, Tobiume M, Suga K, Horiuchi. Monitoring of chronic wasting disease using real-time quaking-induced conversion assay in Japan. .J Vet Med Sci. 2021. 83(11):1735-1739.

50) Takahashi RH, Yokotsuka M, Tobiume M, Sato Y, Hasegawa H, Nagao T, Gouras GK. Accumulation of cellular prion protein within β-amyloid oligomer plaques in aged human brains.. Brain Pathol. 2021. 31(5):e12941.

51) Nishio J, Negishi H, Yasui-Kato M, Miki S, Miyanaga K, Aoki K, Mizusawa T, Ueno M, Ainai A, Muratani M, Hangai S, Yanai H, Hasegawa H, Ishii Y, Tanji Y, Taniguchi T. Identification and characterization of a novel Enterococcus bacteriophage with potential to ameliorate murine colitis. Sci Rep. 2021. 11(1):20231.

52) Ariyoshi T, Tezuka J, Yasudo H, Sakata Y, Nakamura T, Matsushige T, Hasegawa H, Nakajima N, Ainai A, Oga A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Ohga S, Hasegawa S. Enhanced airway hyperresponsiveness in asthmatic children and mice with A(H1N1)pdm09 infection. Immun Inflamm Dis. 2021. 9(2):457-465.

53) Tan TS, Toyoda M, Tokunaga K, Ueno T. Aromatic side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. J. Virol. 2021. 95:e0063421.

54) Judicate GP, Barabona G, Kamori D, Mahiti M, Tan TS, Ozono S, Mgunya AS, Kuwata T, Matsushita S, Sunguya B, Lyamuya E, Tokunaga K, Ueno T. Phenotypic and genotypic co-receptor tropism testing in HIV-1 epidemic region of Tanzania where multiple non-B subtypes co-circulate. Front. Microbiol. 2021. 12:703041.

55) Ferreira I, Kemp S, Datir R, Saito A, Meng B, Rakshit P, Takaori-Kondo A, Kosugi Y, Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Abdullahi A, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG), Agarwal A, Ozono S, Tokunaga K, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sato K, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617 mutations L452 and E484Q are not synergistic for antibody evasion. J. Infect. Dis. 2021. 224:989-994.

56) Mlcochova P, Kemp S, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira I, Datir R, Collier DA, Albecka A, Singh S, Pandey R, Brown J, Zhou J, Goonawardane N, Mishra S, Whittaker C, Mellan T, Marwal R, Datta M, Sengupta S, Ponnusamy K, Radhakrishnan VS, Abdullahi A, Charles O, Chattopadhyay P, Devi P, Caputo D, Peacock T, Wattal DC, Goel N, Satwik A, Vaishya R, Agarwal M, Indian S-C-GC, Genotype to Phenotype Japan C, Collaboration C-NBC-, Mavousian A, Lee JH, Bassi J, Silacci-Fegni C, Saliba C, Pinto D, Irie T, Yoshida I, Hamilton WL, Sato K, Bhatt S, Flaxman S, James LC, Corti D, Piccoli L, Barclay WS, Rakshit P, Agrawal A, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. Nature. 2021. 599:114-119.

57) Sakai Y, Kuwabara Y, Ishijima K, Kagimoto S, Mura S, Tatemoto K, Kuwata R, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Baba K, Okuda M, Shimoda H, Sakurai M, Morimoto M, Maeda K. Histopathological Characterization of Cases of Spontaneous Fatal Feline Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Japan. Emerg Infect

Dis. 2021. 27(4):1068-1076.

58) Morinaga Y, Igase M, Yanase T, Sakai Y, Sakai H, Fujiwara-Igarashi A, Tsujimoto H, Okuda M, Mizuno T. Expression of DEP Domain-Containing 1B in Canine Lymphoma and Other Types of Canine Tumours. J Comp Pathol. 2021. 185:55-65.

59) Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, Zhang H, Chen DV, Haga S, Oomori H, Kodama T, Maeda Y, Ono Y, Takahashi Y, Standley DM, Yamamoto M, Moriishi K, Moriya K, Kanto T, Takehara T, Koike K, Matsuura Y, Okamoto T. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021. 118(22):e2026184118.

60) Nanamiya R, Takei J, Asano T, Sano M, Tanaka T, Hosono H, Harada H, Sakai Y, Mizuno T, Suzuki H, Kaneko MK, Kato Y. Ferret Podoplanin Is Detected by PMab-241 in Immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2021. 40(3):134-140.

61) Higuchi Y, Suzuki T, Arimori T, Ikemura N, Mihara E, Kirita Y, Ohgitani E, Mazda O, Motooka D, Nakamura S, Sakai Y, Itoh Y, Sugihara F, Matsuura Y, Matoba S, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A. Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2. Nat Commun. 2021. 12(1):3802.

62) Inanaga S, Igase M, Sakai Y, Tanabe M, Shimonohara N, Itamoto K, Nakaichi M, Mizuno T. Mismatch repair deficiency in canine neoplasms. Vet Pathol. 2021. 58(6):1058-1063.

63) Sakurai M, Isshiki S, Sasaki N, Sakai Y, Yamada Y, Morimoto M. Leucoencephalopathy with Pigmented Glia in a Horse with Recurrent Convulsive Seizures. J Comp Pathol. 2021. 189:120-124.

64) Iida S, Mine S, Ueda K, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. Suberoyl bis-hydroxamic acid reactivates Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through histone acetylation and induces apoptosis in lymphoma cells. J Virol. 2021. 95(5): e01785-20.

2. 和文発表

1) 鈴木 忠樹, 飛梅 実. 先天性ジカウイルス感染症の病態病理と病原体診断. 日本新生児成育医学会雑誌. 2021. 33(3):499-503.

2) 鈴木 忠樹. COVID-19 対策における病理学の役割. 病理と臨床. 2021. 39(12):1199-1203.

3) 廣瀬 遼, 山川 賢太郎, 木村 勇斗, 村上 結樹子, 宮本 和慶, 佐高 明子, 飛梅 実, 金子 敦, 小島 哲, 八木 慎太郎, 鈴木 忠樹, 青柳 克己. イムノクロマト法を用いた SARS-CoV-2 およびインフルエンザウイルス抗原同時検出試薬「エスプライン SARS-CoV-2 & Flu A+B」の基礎的検討. 医学と薬学. 2021. 78(11):1417-1425.

4) 平田 雄一郎, 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. 臨床とウイルス. 2021. 49(4):167-175.

5) 鈴木 忠樹. 新型コロナワクチン 最新の情報. アニムス. 2021. 26(4):22-28,30-31

6) 宮本 翔, 鈴木 忠樹. デング・ジカ・SFTS・出血熱へのアプローチ SFTS 患者検体を用いた病理学的探索によるウイルス性出血熱の新規発病機構の発見. 生体の科学. 2021. 72(4):311-315.

7) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. 世界と日本における新型コロナワクチンの開発と接種状況、今後の課題. ウイルス. 2021. 71(1):41-44.

8) 新城 雄士, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 の日本における分子疫学と感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される変異株の特徴について. インフルエンザ. 2021. 22(2):107-112.

9) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. 臨床とウイルス. 2021. 49(2):S16-S

10) 高橋 健太, 鈴木 忠樹. 神経感染症の病理. 医学のあゆみ. 2021. 277(1):4-9.

11) 中島 典子, 長谷川 秀樹. インフルエンザの病理病態. 臨床とウイルス. 2021. 49(4): 199-204.

12) 中島 典子, 鈴木 忠樹. COVID-19 の肺病理 びまん

性肺胞傷害と血栓症. 日本血栓止血学会誌. 2021. 32(6):708-714.

13) 中島 典子. COVID-19, SARS, インフルエンザの肺病理. 病理と臨床. 2021. 39(12):1216-1223.

14) 平田 雄一郎, 飯田 俊, 新城 雄士, 斉藤 久子, 永澤 明佳, 阿部 浩幸, 池村 雅子, 鈴木 忠樹, 牛久 哲男, 秋冨 慎司. COVID-19 患者遺体の病理解剖実態調査 (2020 年 4 月から 2021 年 1 月). 診断病理. 2021. 38(4):374-382.

15) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. 新型コロナウイルスの感染と病態. Pharma Medica. 2021. 39(1):21-25.

16) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像. 日本医師会雑誌. 2021. 150(2):258-259.

17) 飯田 俊, 鈴木 忠樹. 病理医が知っておくべき感染症に関わる法律と知識. 病理と臨床. 2021. 39(9):869-875.

Ⅱ.学 会 発 表

1. 国際学会

1) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Ainai A, Shiwa N, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Harada T, Kawai Y, Ami Y, Iida S, Katano H, Hashiguchi T, Fujisaki S, Sekizuka T, Shimizu H, Suzuki T, Hasegawa H. Persistent intestinal infection with SARS-CoV-2 in a cynomolgus monkey after experimental infection. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)

2) Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Establishment of a SARS-CoV-2 BALB/c lethal mouse model using mouse passaged virus generated from a European lineage of SARS-CoV-2. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)

3) Shiwa N, Iwata-Yoshikawa N, Kataoka M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Pathological study of the replication site of SARS-CoV-2 in the lungs using an animal model. XVth International Nidovirus Symposium 2020 (NIDO 2021). 2021.6. (WEB)

2. 国内学会

1) 鈴木 忠樹. ダニ媒介性感染症の病理学的特徴の比較:日本紅斑熱性と重症熱性血小板減少症候群. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)

2) 鈴木 忠樹. COVID-19 等の感染症の剖検業務における感染予防策. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)

3) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. Analyses of JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy brains. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)

4) Tsukamoto T, Nakajima N, Sakurai A, Sakurai E, Sato Y, Takahashi K, Katano H, Iwata M, Doi Y, Suzuki T. Intrapulmonary pathology of COVID-19 co-infected with Streptococcus pneumoniae. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)

5) Sunagawa K, Kishimoto S, Nakamura S, Sato Y, Iida S, Suzuki T, Katano H. Morphological and genetic identification for fungal species in formalin-fixed paraffin embedded specimens. 第 110 回日本病理学会総会. 2021.4. (新宿/WEB)

6) 永田 典代. COVID-19 動物モデルの開発:SARS-CoV から SARS-CoV-2 へ. 第 30 回感染研シンポジウム. 2021.5. (WEB)

7) 永田 典代. 重症肺炎の原因となるコロナウイルス感染症の動物モデル:SARS-CoV から SARS-CoV-2. 第 6 8 回日本実験動物学会総会. 2021.5. (WEB)

8) 中島 典子. COVID-19 の病理学的解析. 第 43 回日本血栓止血学会. 2021.5. (WEB)

9) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal

leukoencephalopathy tissues. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021.5. (WEB)

10) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と発症病理. 第 62 回日本臨床ウイルス学会. 2021.6. (WEB)

11) 鈴木 忠樹. COVID-19 の病理組織像と病態形成機構. 第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2021.7. (奈良/WEB)

12) 鈴木 忠樹. 新興ウイルス感染症の病理学研究. 第 41 回阿蘇シンポジウム. 2021.8. (WEB)

13) Suzuki T. Revealing pathogenesis mechanisms of Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection through the SFTSV-B cell axis. The 19th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2021.9. (WEB)

14) 黒田 雄大, 立本 完吾, 石嶋 慧多, Milagros Virhuez Mendoza, 井上 雄介, 原田 倫子, 山本 つかさ, 朴 ウンシル, 相内 章, 鈴木 忠樹, 高橋 宜聖, 宇根 有美, 下田 宙, 前田 健. 猫におけるコロナウイルス感染:I 型猫コロナウイルスと新型コロナウイルスの交差反応. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021.9. (江別)

15) 朴 ウンシル, 黒田 雄大, 宇田 晶彦, 立本 完吾, 石嶋 慧多, 網 康至, 白倉 雅之, 鈴木 康司, 原田 俊彦, 浅沼 秀樹, 志和 希, 岩田 奈織子, 永田 典代, 長谷川 秀樹. SARS-CoV-2 感染に対するネコの感受性の検証. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021.9. (江別)

16) 鈴木 忠樹. 病理学的視点による COVID-19 病態の理解. 第 49 回日本臨床免疫学会総会. 2021.10. (WEB)

17) 永田 典代. エンテロウイルスによる多様な神経感染症:動物モデルから得られた知見. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2021.10. (WEB)

18) 鈴木 忠樹, 高橋 健太, 片野 晴隆. JC ウイルスがコードするマイクロ RNA の機能と病理診断法への応用. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2021.10. (WEB)

19) Ueda R, Ohzono S, Fujii Y, Takahashi H, Takeda H, Sawasaki T, Motokawa T, Tokunaga K, Fujita H. Molecular mechanisms of tyrosinase recognition, ubiquitination and degradation by membrane-bound ubiquitin ligase. RNF152 第 30 回日本色素細胞学会. 2021.10. (仙台/WEB)

20) Tan TS, Toyoda M, Tokunaga K, Ueno T. Aromatic side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. 2021.10. (熊本)

21) 中島 典子. COVID-19 の肺病理像. 第 67 回日本病理学会秋期特別総会コンパニオンミーティング. 2021.11. (岡山/WEB)

22) 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 感染の病態病理. 第 94 回日本生化学学会大会. 2021.11. (WEB)

23) 鈴木 忠樹. 病理学的視点による COVID-19 対策への貢献. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)

24) 石井 洋, 野村 拓志, 山本 浩之, 西澤 雅子, Hau TTT, 原田 恵嘉, 関 紗由里, 中村(星) 碧, 岡崎 みどり, 大源 幸恵, 立川(川名) 愛, 永田 典代, 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 鈴木 忠樹, 草野 好司, 島崎 竜太郎, 須崎 百合子, 網 康至, 俣野 哲朗. ワクチン誘導 T 細胞反応による抗 S 抗体非依存的 SARS-CoV-2 感染防御効果. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)

25) 野村 拓志, 山本 浩之, 西澤 雅子, Hau TTT, 原田 恵嘉, 石井 洋, 関紗 由里, 中村 碧, 岡崎 みどり, 大源 幸恵, 立川(川名) 愛, 永田 典代, 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 片野 晴隆, 飯田 俊, 鈴木 忠樹, 須崎 百合子, 網 康至, 俣野 哲朗. SARS-CoV-2 経鼻感染カニクイザルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)

26) Tokunaga K. The application of the HiBiT-based lentiviral system to SARS-CoV-2 studies. (日仏合同シンポジウム) 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)

27) Tan TS, Toyoda M, Tokunaga K, Ueno T. Aromatic

side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021.11.(高輪/WEB)

28) 鈴木 忠樹. 新興ウイルス感染症の病理学研究と感染症対策. 第 22 回日本毒性病理学会総会および学術集会・教育セミナー. 2021.11. (WEB)

29) Shingai M, Iida S, Kawai N, Kawahara M, Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Omori R, Yamagishi J, Suzuki T, Sano K, Ainai A, Ohnishi K, Ito K, Kida H. Comprehensive repertoire analysis as an alternative method for the evaluation of Immunological potency of influenza vaccine. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

30) Ueno A, Sano K, Miyamoto S, Saito S, Ainai A, Moriyama S, Fukushi S, Tonouchi K, Hemmi T, Takahashi Y, Takeyama H, Suzuki T. Functional analysis of polymeric monoclonal anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

31) 逸見 拓矢, 相内 章, 橋口 隆生, 飛梅 実, 宮本 翔, 菅野 隆行, 上野 朗, 佐野 芳, 田村 浩二, 鈴木 亮介, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 S 組換えタンパクを抗原としたワクチンの経鼻接種によって誘導される免疫応答とワクチン効果の解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

32) 岩田(吉河) 奈織子, 志和 希, 関塚 剛, 佐野 芳, 相内 章, 逸見 拓矢, 片岡 紀代, 黒田 誠, 長谷川 秀樹, 鈴木 忠樹, 永田 典代. SARS-CoV-2 マウス継代ウイルスによる致死モデルの確立. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

33) 志和 希, 岩田(吉河) 奈織子, 片岡 紀代, 長谷川 秀樹, 鈴木 忠樹, 永田 典代. 動物モデルを用いた SARS-CoV-2 の感染および複製部位に関する病理学的研究. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

34) 朴 ウンシル, 黒田 雄大, 宇田 晶彦, 加来 義浩, 奥谷 晶子, 立本 完吾, 石嶋 慧多, 網 康至, 白倉 雅之, 鈴木 康司, 原田 俊彦, 相内 章, 志和 希, 岩田(吉河) 奈織子, 永田 典代, 鈴木 忠樹, 長谷川 秀樹, 前田 健. SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

35) Zhang Y, Ozono S, Tada T, Tobiume M, Kameoka M, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. MARCH8 targets cytoplasmic lysine residues of various viral envelope glycoproteins. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.11. (神戸/WEB)

36) 上田 亮太, 大園 誠也, 藤井 佑樹, 高橋 宏隆, 竹田 浩之, 澤崎 達也, 本川 智紀, 徳永 研三, 藤田 英明. 膜結合型ユビキチンリガーゼ RNF152 によるメラニン産生調節機構に関する研究. 令和 3 年度日本薬学会九州支部特別講演会. 2021.11. (長崎)

37) 上野 朗, 佐野 芳, 宮本 翔, 齊藤 慎二, 相内 章, 森山 彩野, 福士 秀悦, 登内 奎介, 逸見 拓矢, 高橋 宜聖, 竹山 春子, 鈴木 忠樹. 分泌型モノクローナル抗 SARS-CoV-2 IgA 抗体の機能解析. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021.12. (軽井沢)

38) 逸見 拓矢, 相内 章, 橋口 隆生, 飛梅 実, 宮本 翔, 菅野 隆行, 上野 朗, 佐野 芳, 田村 浩二, 鈴木 亮介, 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 スパイクタンパクを抗原とする経鼻組換えタンパクワクチンによる免疫応答とワクチン効果の評価. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021.12. (軽井沢)

39) 鈴木 忠樹. Innate and adaptive immunities against viral infection including COVID-19. 第 50 回日本免疫学会学術集会. 2021.12. (奈良/WEB)

40) Zhang Y, Ozono S, Tada T, Tobiume M, Kameoka M, Kishigami S, Fujita H, Tokunaga K. MARCH8 downregulates various viral envelope glycoproteins by targeting their cytoplasmic lysine residues. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021.12. (横浜)

41) 鈴木 忠樹. COVID-19 重症化予測因子の開発と臨床応用. 日本オミックス医学会シンポジウム・第 3 回医療・創薬データサイエンスコンソーシアム(MD-

DSC)研究会. 2022.1. (WEB)

42) 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 に対する多量体型 IgA 抗体の機能解析と経鼻ワクチン開発. 日本薬学会第142 年会. 2022.3. (WEB)

8．真菌部

部長　　宮﨑　義継

概 要

真菌部は真菌感染症の調査研究を主な任務としており、病原真菌の病原因子や宿主免疫機構の解明、疫学研究、ならびに、実用化をめざした診断薬・治療薬・ワクチンの基盤研究を推進している。

令和3年度は、わが国の三大侵襲性真菌である、カンジダ症、アスペルギルス症、ならびにクリプトコックス症に加え、COVID-19パンデミックに伴いSARS-CoV-2を含めて調査研究を実施した。真菌症に関する研究では、各種病原真菌の病原因子解明と宿主反応に関する基盤研究、糸状菌感染症における治療法、病原体診断に関する研究を行った。宿主因子に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン基盤に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、新規薬剤シーズの抗真菌活性探索や薬剤耐性機構の研究、細胞内シグナル制御の解明と応用に基づく感染症制御、既存薬の新規薬効の応用等に関する研究を行った。

主たる研究項目は下記のとおりである。

I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究

II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性制御に関する研究

IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明に基づく感染症制御に関する研究

真菌部各室が実施した主な業務は、それぞれ以下のとおりである。

第一室は、真菌症の疫学研究、真菌病原因子に関する研究と真菌検査業務、真菌レファレンス業務を担当した。侵襲性真菌症では国内最多の侵襲性真菌症であるカンジダ症を対象とし*C. glabrata*のマイトファジー、腸管からのカンジダ属の播種に関与する因子、腟カンジダ発症に関与する因子、酸素濃度がカンジダ属生育に与える影響、薬剤耐性機構、病原因子の解明に関する研究を実施した。

第二室は、免疫不全宿主にみられるアスペルギルス症やムーコル症等の糸状菌感染症に関して、ゲノム編集による*A. fumigatus*の抗真菌薬耐性や増殖因子に関する研究を行った。また、アスペルギルス属細胞壁に着目した増殖形態や病原性、検査応用に関する研究を行った。さらに、真菌の分泌蛋白質の診断応用、インフルエンザとアスペルギルス重複感染を対象として病原因子や免疫機構の解明、その制御に基づく難治性感染症の病態研究を行った。COVID-19関連臨床研究において検査を実施した。

第三室は、クリプトコックス属を対象とした病原因子や免疫機構の解明と、ワクチンに関する基盤研究を実施した。また、真菌検査業務のうち法的規制にかかる病原体の管理業務を担当した。また、COVID-19関連臨床研究の検査プロトコル作成を担当した。

第四室は、真菌や放線菌の二次代謝産物等の探索と代謝経路の解明、バイオインフォマティクス研究等を実施した。また、検査業務として、病原真菌検査の標準作業手順書の改訂、後発医薬品の収去検査を実施した。

真菌部は行政対応として、真菌に関する各種行政検査、新型コロナウイルス感染症の検査指針作成、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門審査等を実施した。国際交流では、ベトナムNIHEを中心に、カンジダ症、クリプトコックス症に関する調査研究を実施した。

業 績

調査・研究

I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と

疫学研究

1. カンジダ症に関する研究

(1) *C. glabrata* におけるマイトファジー必須遺伝子 *ATG32* の発現調節機構の解明

C. glabrata は鉄欠乏下でミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）を活性化させるが、その活性調節機構は不明である。鉄欠乏下で発現量が増加し、マイトファジーに必須である *ATG32* に着目し、*ATG32* の発現調節機構を解明することを本研究の目的とした。*ATG32* の上流領域を用いたレポーターアッセイにより、*ATG32* の発現調節に関与する領域を同定し、発現調節領域を含むプローブに鉄依存的に結合するタンパク質を質量分析によって複数同定した。それらの発現調節因子候補タンパク質の遺伝子破壊株を作製し、*ATG32* 発現調節における役割を調べたところ、エキソリボヌクレアーゼ *XRN1* が *ATG32* の鉄依存的リプレッサー様の働きを持つことが示唆された。*XRN1* 遺伝子破壊株を用いた RNA-seq を行った結果、破壊株では野生株と比較してミトコンドリア関連遺伝子の発現が特に大きく（ミトコンドリア関連の 218 遺伝子が 4 倍以上に増加）増加していることが明らかになり、*XRN1* は *ATG32* だけではなく、複数遺伝子の発現調節に関与していることが明らかとなった。また、*XRN1* 遺伝子破壊株ではミトコンドリア局在タンパク質の量が増加しており、ミトコンドリア染色試薬を用いた顕微鏡観察の結果からもミトコンドリア量の増加が示唆された。一方で *XRN1* 破壊株ではマイトファジーによるミトコンドリア分解活性も野生株と比較して顕著に増加しており、分解が促進しているにも関わらずミトコンドリア量が増加しているためミトコンドリア新生が活性化していることが示唆された。

［名木稔、東祥嗣、阿部雅広、田辺公一（龍谷大学）、山越智、梅山隆、宮崎義継］

(2) カンジダ属と腸内細菌叢の相互作用に関する解析

カンジダ属は腸管を初めとする粘膜組織に定着し、特に腸管からは、免疫不全・腸管粘膜障害を契機として全身性に播種することが知られている。腸管内では定着したカンジダ属と腸内細菌叢の相互作用が存在することが示唆されるが、この相互作用についての解析は少ない。本研究では、酢酸コルチゾンによる免疫抑制条件下での、カンジダ属と腸内細菌叢の関連について解析した。これまでの研究では、マウスの腸管内容物・便の次世代シークエンス解析により、*Candida glabrata* 播種が多い個体では、腸球菌や嫌気性菌が有意に多く、また、播種が少ない個体ではグラム陰性桿菌が有意に多いことが示された。その後、嫌気性菌（*Bacteroides* 属・*Parabacteroides* 属・*Faecalibaculum* 属など）および腸球菌をマウスの腸管内容物より分離した。分離した菌を元に、特に腸球菌に焦点を当て、*C. glabrata* との共感染実験を実施したところ、腸球菌、特に *Enterococcus faecalis* と共感染させた群において、臓器への播種が増加する結果を認めた。現在、無菌マウスを用いた実験を行い、*C. glabrata* と腸球菌の相互作用について、*in vivo* での解析を行なっている。

［阿部雅広、名木稔、永森晶子、関塚剛史・黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）、宮崎義継］

(3) 腟カンジダ発症に関与する因子の解析

カンジダ属は特に若年女性において、高エストロゲン状態や妊娠・糖尿病などの条件下で腟へ定着し、カンジダ腟炎を発症することが知られている。原因菌として *Candida albicans* が最多であると報告されているが、近年 non-*albicans Candida* によるものも増えていると報告されている。しかしながら、カンジダ腟炎（特に non-*albicans Candida* が原因菌の場合）における免疫学的機序については未解明な点も多い。本研究では、*Candida tropicalis*、*Candida auris* の 2 種類を用い、カンジダ腟炎マウスモデルを用いて研究を行い、カンジダ属に対する免疫応答を評価した。結果として野生型マウスに比して IL-17A 欠損マウスにおいて、*C. tropicalis*、*C. auris* の腟内定着量が多く、腟内の炎症細胞集積が少ない結果を認めた。また、病理学的解析では特に IL-17A 欠損マウスに *C. auris* を感染させた個体において、腟上皮の過角化・錯角化が強く、上皮に接着する形で真菌が定着している像が認められた。さらに、野生型マウス・IL-17A 欠損マウスの腟内に定着し

た真菌からRNAを回収し、接種菌液由来のRNAと比較する形で RNA-seq を行った結果、複数の遺伝子が生体内で発現亢進している結果を得た。今後はこの定着に関与する因子および生体側の免疫応答機序についてさらに解析を進める。

［阿部雅広、永森晶子、名木稔、定本聡太、澁谷和俊（東邦大学）、宮﨑義継］

(4) カンジダ属の定着と環境中の酸素濃度の関連に関する解析

カンジダ属は腸管や膣、口腔などの粘膜組織に定着するほか、biofilm を形成してカテーテルや環境中でも長期間に渡って生存することが可能である。カンジダ属が定着する環境は様々であり、特に酸素濃度は好気～嫌気環境まで多岐にわたるが、酸素濃度とカンジダ属定着に関する解析はこれまでのところ寡少である。本研究では、嫌気・微好気ワークステーションを用い、酸素濃度を様々に変化させた時のカンジダ属の接着に焦点を当てて解析を行った。*Candida albicans*、*Candida tropicalis*、*Candida parapsilosis*、*Candida auris* を用いて好気、微好気（酸素濃度 5%）、嫌気の3条件で biofilm 形成実験を行い、crystal violet 法にて形成量を評価した。結果として *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. auris* については酸素濃度が低下するにつれて酸素濃度が低下することが明らかになった一方、*C. tropicalis* は微好気条件で最も多い biofilm 形成が認められた。これらの結果を英文雑誌に投稿し、受理された。現在は *C. tropicalis* に焦点を当て、低酸素環境での *C. tropicalis* の挙動についてさらなる評価を実施中である。

［阿部雅広、名木稔、越川拓郎（聖マリアンナ医科大学）、宮﨑義継］

(5) カンジダ属の病原性に環境中の酸素濃度が与える影響に関する解析

カンジダ属は皮膚などの好気環境のほか、腸管や膣、口腔などの粘膜組織に定着し、免疫不全を契機として侵襲性の感染を引き起こす。カンジダ属が定着する環境、特に酸素濃度は様々であり、病原性や定着能などに影響していることが示唆されるが、酸素濃度とカンジダ属病原性の関連についての報告は寡少である。本研究では、カンジダ属の病原性に酸素濃度が与える影響について、特に低酸素環境に焦点を当てて解析を行った。用いた菌種は *Candida albicans*、*Candida tropicalis*、*Candida auris* の 3 種とし、好気、微好気（酸素濃度 5% および 1%）、嫌気環境の 4 条件で前培養を行い、播種性カンジダ症マウスモデルで病原性の評価を行った。結果として *C. tropicalis*、*C. auris* については酸素濃度と病原性の明らかな関連性は認められなかったものの、*C. albicans* は特に微好気環境で前培養を行った際に病原性が亢進する結果を認めた。現在はこの病原性に関与する因子の解析および病理組織学的な評価を予定している。

［阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、名木稔、宮﨑義継］

(6) *Candida glabrata*の酸素依存性接着能の解析

カンジダ属は環境中で生育する常在菌である一方、免疫抑制患者を中心に感染をきたす病原菌として、しばしば致死的となる側面を持つ。カンジダ属の感染巣として膣、腹腔、眼、骨・関節、医療デバイスなどが挙げられるが、これらは共通して低酸素下にあることから、カンジダ属の表現型は酸素条件で変化している可能性を考える。感染成立において接着は最初の重要な段階であり、我々は嫌気下の腸管への接着、定着を想定し*C. glabrata*の接着能について酸素条件を変え評価した。

C. glabrata (CBS 138株と血流感染症由来臨床分離株4株)を使用し、好気・嫌気下でヒト結腸癌由来Caco-2細胞に対する接着能を比較すると、嫌気で有意に亢進していた。RNA-seqで、嫌気的接着において発現の亢進する接着遺伝子を検索すると、7つの遺伝子が抽出された。これら7つの遺伝子破壊株を作成し接着実験を行うとEPA6Δで最も接着能は低下した。マウスモデルの解析でも、親株と比較しEPA6Δで有意に腸管内定着量は低下した。

以上より*C. glabrata*の接着能は嫌気で亢進し、その

接着能亢進にはEPA6の関与していることが示唆された。今後はタンパク質レベルでの解析や、内因性感染を想定した免疫抑制マウスを用いた腸管からの播種実験を検討している。

［篠原孝幸、阿部雅広、名木稔、宮﨑義継］

2. アスペルギルス症に関する研究

(1) *Aspergillus fumigatus* 菌体外タンパク質に対する新規抗アスペルギルス抗原抗体の作製

侵襲性アスペルギルス症は致死率が高く早期に適切な治療が必要とされることから、正確な早期診断が求められている。しかし従前の血清中のガラクトマンナンを検出する診断キットは特異度が低く、診断キットのみでは的確な診断が下せないことからアスペルギルス症が見過ごされてきた可能性も否定できない。よってより特異性が高い抗体を用いた新たな検出系の開発が求められている。これまで *A. fumigatus* Y1 抗原のサンドイッチ ELISA 系を用いて、実際の侵襲性アスペルギルス症患者の血清中の抗原の検出を評価したところ、健常者血清では検出限界以下のところ、患者血清においては統計学的にもある程度の信頼性を持って抗原を検出することができた。またこの結果をもとにさらなる検出感度と特異度の改良を進めるため、他の抗原候補に対する抗体を作製し、複数のモノクローナル抗体を用いた検出系を開発している。

［高塚翔吾、壇辻百合香、宮澤拳、山越智、梅山隆、宮﨑義継］

(2) *A. fumigatus* の分泌小胞に関する研究

昨年度作製した膜タンパク質候補の抗体は、特定のエピトープに対するもので、感度も低いものであった。そこで本年度は、複数のエピトープに反応することを期待し、大腸菌で本タンパク質を作製し、ウサギにてポリクローナル抗体を作成した。ウエスタンブロットにて特異的反応を確認後、同抗体にて免疫沈降を試みた。分泌小胞に含まれる RNA を検出することで確認したところ、作製したポリクローナル抗体で特異的に免疫沈降されることが示唆され、同タンパク質が膜表面に存在する可能性が示された。さらに ELISA 用プレート上に同抗体を吸着させ、分泌小胞画分を加え、一定時間後に PBS で洗浄し、分泌小胞中の RNA の検出を試みたところ、抗体依存的に RNA が検出され、過剰量のタンパク質の添加により阻害された。これらの結果から、作製したポリクローナル抗体は、分泌小胞膜上に存在するタンパク質を特異的に認識し濃縮できることが示唆された。現在、同抗体を用い電顕レベルで分泌小胞膜上の存在を検討している。

［山越智、梅山隆、宮澤拳、片野晴隆（感染病理部）、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）、橋本ゆき、名木稔、高塚翔吾、上野圭吾、宮﨑義継］

(3) *A. fumigatus* の濁度法による菌糸生育評価

液体振盪培養において菌糸が凝集塊を形成する性質は、単細胞生物で用いられる生育評価手法を糸状菌に適用できない要因であり、糸状菌の生育を正確に定量する手法が求められていた。*A. fumigatus* の細胞壁多糖 α-1,3-グルカンおよびガラクトサミノガラクタンの生合成遺伝子を破壊した株（Δ*ags1* Δ*gtb3* 株）は、液体振盪培養において菌糸が分散状態になる。当該遺伝子破壊株の菌糸生長は、濁度により定量的に計測可能であることが明らかになった。また、当該遺伝子破壊株に対する抗真菌薬による濃度依存的な生育抑制が濁度により計測された。すなわち、菌糸分散状態を維持することで、単細胞生物と同様の生育測定手法が糸状菌に適用可能であることが示唆された。現在、遺伝子組み換えに依らない菌糸分散培養条件の検討を進めている。

［宮澤拳、梅山隆、星野泰隆、宮﨑義継、阿部敬悦（東北大学）］

(4) *A. fumigatus* 臨床分離株の表現型と細胞壁成分に関する解析

真菌部では、治療に難渋した例や病原菌の鑑別が難しかった例の臨床分離株を多数保有している。これらの菌株の中には宿主体内で生き残った特徴的な形質を示す可能性が予想される。*A. fumigatus* の臨床分離株 44 の株のうち、著しい生育遅延を示した株（4 株）、分生子形成能が顕著に低下した株（5 株）、バイオフィルム形成能が低下した株（1 株）など、実験室で汎用される菌株と

は異なる形質を示す株が多数存在した。44 株のうち 22 株について細胞壁成分を解析したところ、細胞壁に占めるβ-1,3-グルカン含有量はいずれの株でもほとんど同一であったのに対し、α-1,3-グルカンやキチンの含有量は菌株によって大きく異なっていた。これらの差が本菌の病原性とどのような関連があるかについて、解析を進めている。

［宮澤拳、梅山隆、村長保憲、星野泰隆、宮﨑義継、阿部敬悦（東北大学）］

(5) 真菌細胞壁キチンによるアレルギー性炎症の発症機序の解明

キチンは真菌細胞壁を構成する主要な多糖のひとつであり、古くからアレルギー反応に関与していると考えられてきた。近年、キチンによるアレルギー反応の発症機序は徐々に解明されつつあるが、その全容は未だ明らかにされていない。我々はこれまでに *Pichia pastoris* に発現させた *A. fumigatus* のキチン結合性細胞壁タンパク質 LdpA と小粒子キチンの複合体（LdpA/キチン複合体）をマウスに経鼻投与するとアレルギー性炎症が強く誘導されることを明らかにしてきた。また、LdpA は *O*-結合型糖鎖で修飾された糖タンパク質であり、マウスの骨髄由来樹状細胞（BMDCs）が LdpA の糖鎖を認識することにより LdpA/キチン複合体を貪食することを突き止めた。さらに Dectin-2-NFAT-GFP レポーター細胞を用いて LdpA が C-type レクチン受容体 Dectin-2 のリガンドであることを明らかにした。また、Dectin-2 ノックアウトマウス由来の BMDCs では LdpA/キチン複合体の貪食が低下しており、LdpA/キチン複合体による炎症性サイトカイン TNF-α の産生誘導も低下していることを明らかにした。

［村長保憲、亀井克彦（千葉大学）、宮﨑義継］

3. クリプトコックス症に関する研究

(1) *Cryptococcus neoformans*の免疫原性制御機構

通常の生育条件では、*Cryptococcus neoformans*の細胞壁成分は露出せず、莢膜の有無に関わらずdectin-1やdectin-2等の自然免疫受容体には認識されない。*C. neoformans*の細胞壁合成の制御に関わる変異体のうち、野生型と同等の莢膜形成があるにも関わらず免疫原性が高い変異体が存在するか否かを遺伝子破壊株ライブラリーから探索した。今回の探索では、条件に該当する遺伝子破壊株を3株見出した。そのうちの2株には、通常の生育条件でもdectin-1が結合した。このことは、自然免疫の認識回避のために、当該遺伝子が莢膜合成非依存的に細胞壁の露出加減を調節していることを示唆している。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国NIH）、宮﨑義継］

II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

1. *Cryptococcus gattii* に対する新規経鼻ワクチンの開発とその生体防御機構

これまでに、*C. gattii* 感染症に対する樹状細胞ワクチンや経鼻ワクチンを開発し、これらワクチンが肺常在性記憶型 T 細胞を誘導することを示した。経鼻ワクチンが、C57BL/6 マウス以外の近交系マウスでも感染防御効果を発揮するかを検証した結果、Swiss 系マウスでも経鼻ワクチンによる同様に感染防御効果が観察されて、感染後の臓器内菌数が減少し、生存率も改善した。肺常在性記憶型 T 細胞の機能を調べる目的で、経鼻ワクチンが誘導した $CD4^+$ T 細胞を Rag-1 欠損マウスに移入し、$CD4^+$ T 細胞のみを再構築した場合に、感染後の臓器内菌数が対照移入群に比べて有意に減少した。これは、経鼻ワクチンが誘導する $CD4^+$ T 細胞は、B 細胞や $CD8^+$ T 細胞に依存せずに感染防御効果を発揮できることを示唆している。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国NIH）、清水公徳（東京理科大学）、宮﨑義継］

2.インフルエンザ続発性肺アスペルギルス症における宿主応答メカニズムに関する研究

インフルエンザ感染後に、アスペルギルスの重複感染を伴うと重篤な症状を呈する。特に近年はウイルス感染後の真菌重複感染が問題となっており、治療戦略を考える上でも重症化メカニズムの解明が急務とされている。そ

うした中で本研究ではマウスにおけるインフルエンザ続発性肺アスペルギルス症モデルを確立し、感染後の肺内菌数と生体内における宿主応答メカニズムの解析を行った。その結果、アスペルギルスの続発性感染において肺内での菌のクリアランスが進まず、菌の病原性成分が高く維持されることによって生存率が有意に低下した。また続発性感染時において肺内では抑制性の液性因子が高く発現し、菌のクリアランスが正常に進まず予後を悪くしてしまうメカニズムが明らかになった。本研究の結果はインフルエンザ続発性肺アスペルギルス症の重症化メカニズムの解明に貢献できるものと考えられる。

［高塚翔吾、壇辻百合香、宮澤拳、小川伸子、上野圭吾、阿部雅広、山越智、梅山隆、村長保憲、星野泰隆、澁谷和俊（東邦大学）、宮﨑義継］

3. *A. fumigatus* の *O*-結合型糖タンパク質による真菌免疫応答の解析

タンパク質の糖鎖修飾は代表的な翻訳後修飾の一つであり、タンパク質の生理機能や局在化などにおいて重要な役割を担っている。また、糖鎖の構造は生物種によって大きく異なっており、哺乳類に存在しない構造の糖鎖は病原体関連分子パターンとして宿主のパターン認識受容体によって認識される。本研究では、*O*-マンノース型糖鎖生合成の開始酵素である *O*-マンノース転移酵素 Pmt4 の遺伝子破壊株 Δ*pmt4* および遺伝子相補株（Δ*pmt4*+*pmt4*）をゲノム編集により作製し、それらの菌糸破砕物を用いてマウス骨髄由来樹状細胞（BMDCs）に対する宿主免疫応答を解析した。Δ*pmt4* は野生型株と比較して発育および胞子形成能が著しく低下していた。また、BMDCs に対する宿主免疫応答を解析した結果、Δ*pmt4* は野生型株と比較して培養上清中の TNF-α が有意に低下していた。以上の結果から *A. fumigatus* の *O*-結合型糖タンパク質が宿主の炎症反応に関与している可能性が示唆された。

［村長保憲、宮澤拳、高塚翔吾、星野泰隆、梅山隆、亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター）、宮﨑義継］

4. ムーコル症に関する研究

(1) ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた真菌同定手法の比較・検討

真菌部レファレンス業務でも、真菌同定の一手法として病理パラフィン包埋標本から真菌特異的なプライマーを用いたPCR法を行っており、原因真菌の同定に有用である。しかしながら、依頼検体においても病理で菌成分が十分確認されるにもかかわらず、PCR法にて陰性となってしまう場合がある。その際の代替手法として、免疫組織化学法、*in situ* hybridization法（ISH法）などのアプローチが存在するが、研究レベルでは真菌同定に有用とする報告があるものの、検討は不十分であり、検査の標準化も図られていない。これらPCR法以外の代替手法に関して将来的な標準化を視野に各手法（PCR法、免疫組織化学法、ISH法）を同一検体に対して行うことで、真菌同定として標準化が図られているPCR法と各検査法の有用性の比較・検討を行った。剖検例ムーコル症のパラフィン包埋標本を用いた検討において、PCR法で真菌陰性であった場合も、免疫組織化学法、ISH法での検出が可能な場合があった。また、ISH法のプローブを組み合わせることで、ムーコル目における原因菌種の推定につながる可能性が示された。

［定本聡太、阿部雅広、村山琮明、梅山隆、澁谷和俊（東邦大学）、宮﨑義継］

III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

1. 感染症治療薬開発に関する研究

(1) Nocardithiocin の誘導体における抗菌活性

Nocardia pseudobrasiliensis の生産するリボソーム翻訳系翻訳後修飾ペプチドである Nocardithiocin の新たな活性、抗菌活性の増強および非定型抗酸菌に対する抗菌活性を有する誘導体の創製を目的として、Nocardithiocin の母骨格のアミノ酸をコードする遺伝子の改変を行った。遺伝子変異株を培養し誘導体を生産させ、その粗抽出液を用いた評価を行った結果、非定型抗酸菌等および真菌に対して活性が認められた。これらの活性のあった誘導体に関して、精製を進めている。

［星野泰隆、福山まり、星野仁彦（ハンセン病研究センタ

一）、酒井香奈江（神戸大学）］

(2) 真菌におけるリボソーム翻訳系翻訳後修飾ペプチド（RiPPs）の探索

真菌において、マイコトキシンとしていくつかの RiPPs の生産が報告されている。これまでに、これらの生合成経路を指標としたゲノム情報からの探索を実施した結果、*Aspergillus fumigatus* のゲノム中にいくつかの生合成に関与すると予想される領域を見出している。これらの領域の遺伝子の発現解析および破壊株を用いた解析を現在進めている。

［星野泰隆、梅山隆、村長保憲、宮澤拳、高塚翔吾、山越智、宮﨑義継、石川淳（品質保証・管理部、真菌部兼任）］

2. 薬剤耐性機構に関する研究

(1) CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による *Aspergillus lentulus* アゾール耐性機構の解明

Aspergillus lentulus は、*A. fumigatus* の隠蔽種として 2005 年に初報告され、アゾール系薬への耐性や致死率の高さが問題となっている。*A. lentulus* のアゾール系薬耐性には、14-α sterol demethylase（Cyp51）が関与していると報告されているが、具体的な耐性メカニズムは解明されていない。*A. lentulus* に *A. fumigatus cyp51A* を導入するプロトコルの確立と、組換え株の薬剤感受性の変化から *A. lentulus* アゾール系薬耐性と Cyp51A の関連について検討した。親株として臨床由来アゾール耐性 *A. lentulus* を使用し、CRISPR/Cas9 システムを用いた組換え株の作製条件を検討した。作製した組換え株に対し抗真菌薬感受性や増殖などの性質を解析した。*A. fumigatus* における CRISPR/Cas9 システムを基に、振盪培養時間の延長や分生子液濃度及び選択培地のハイグロマイシン濃度を変更することで、*A. fumigatus cyp51A* 遺伝子全長を *A. lentulus cyp51A* 遺伝子座に導入することに成功した。*A. fumigatus cyp51A* を保有する *A. lentulus* 株は、親株に比べてイトラコナゾール・ボリコナゾールの MIC が低下しており、*A. lentulus* のアゾール系薬耐性に Cyp51A が関与していることが明らかになった。Cyp51A のアゾール系薬耐性メカニズムの解明や、新規抗真菌薬の開発に貢献することが期待される。また、CRISPR/Cas9 システムを *A. lentulus* に適用することに成功したことで、本菌種の他の遺伝子機能を調べる道が開かれたと考える。

［梅山隆、山越智、高塚翔吾、星野泰隆、村山琮明、宮﨑義継、舘野円花・石野敬子（昭和大学）、犬飼達也（東京医科大学）］

(2) *Aspergillus fumigatus HMG1* 変異によるアゾール耐性の CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いた検証

肺アスペルギルス症におけるアゾール薬耐性が近年問題となっている。アゾール耐性の原因は、主に標的酵素である Cyp51A の遺伝子変異やプロモータのタンデムリピート化による過剰発現に起因していると推測されている。一方、Cyp51A に変異が確認できない non-Cyp51A 型のアゾール耐性株が数多く分離されているが、それらの株の耐性機序は不明である場合がほとんどである。2018 年に新居らにより、慢性肺アスペルギルス症の患者から分離されたアゾール耐性株の全ゲノム比較解析から non-Cyp51A 型の変異（*HMG1* 遺伝子の S269F, S305P, G307D 変異）が報告された。Hmg1 はエルゴステロール生合成経路の1つの酵素であり、変異が確認された残基は、ステロール感知ドメインに位置し、このアミノ酸残基の変異がアゾール耐性に影響を与えている可能性が示唆されていた。この変異がアゾール耐性に関与するかを直接確認するために、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて、感受性株である AfS35 株の Hmg1 に S269F, S305P, G307D のアミノ酸置換を導入したところ、複数のアゾール薬に対して低感受性化が観察された。さらに、アゾール耐性臨床分離株の Hmg1 の S269F, S305P, G307D を野生型のアミノ酸に戻したところアゾール感性を示すようになった。以上より、同一の患者から経時的に分離されたアゾール耐性臨床分離株のゲノム解析により発見された、Cyp51A 以外の新しいアゾール耐性変異が、アゾール感受性に寄与することを検証できた。特定の

遺伝子の部位特異的変異導入は、これまで時間がかかる上に導入効率が極めて低く、本法により簡便・高効率で可能になった。

［梅山隆、宮﨑義継、犬飼達也（東京医科大学）、新居鉄平・渡辺哲・亀井克彦（千葉大学）］

(3)ステロール取り込みが活性化した *C. glabrata* 株を用いたアゾールおよびアムホテリシン耐性機構の解明

Candida glabrata の細胞外ステロール取り込みは、嫌気条件や鉄欠乏条件などステロール生合成が阻害される条件において活性化するが、通常の好気条件では強く抑制されることが報告されている。好気条件ではステロールを取り込まない臨床分離株（L999 株）と同一患者から経時的に分離された好気条件でもステロールを取り込む臨床分離株（73246 株）を用い、薬剤耐性におけるステロール取り込みの役割を調べた。構造の異なる様々なステロール類を用いて検討したところ、アムホテリシン B の感受性は、取り込まれるステロール種、特にステロイド骨格の 7 位に二重結合を有するかどうかによって大きく異なることが明らかになった。ステロイド骨格の 7 位に二重結合を有するステロール種（真菌の主要ステロールであるエルゴステロールを含む）添加条件ではアムホテリシン B 感受性は高く、二重結合の無いステロール種（哺乳類の主要ステロールであるコレステロールを含む）添加条件では低感受性を示した。ヒトの主要ステロールはコレステロールであることから、*C. glabrata* が宿主体内においてコレステロールを取り込み、利用した場合、アムホテリシン B の感受性が低下することが予想される。HPLC を用いた菌体ステロール分析により、取り込まれた様々なステロールは変換されずに細胞膜成分として利用されていることが示唆された。また、エルゴステロール生合成関連遺伝子の配列決定を行った結果、73246 株では *ERG7* ORF にミスセンス変異が生じていることが明らかになった。この変異によりエルゴステロール生合成が停止し、結果としてステロール取り込みが活性化したものと考えられる。

［名木稔、田辺公一（龍谷大学）、阿部雅広、山越智、梅山隆、石川淳（品質保証・管理部、真菌部兼任）、宮﨑義継］

レファレンス業務

医療機関や研究機関、自治体、他省庁などからの要請にもとづき、真菌感染症の診断、真菌に関する調査、真菌症に関する相談業務などを行った。令和 3 年度は、真菌症疑いならびに診断困難例等の臨床検体からの真菌検出、血清診断、培養真菌の同定不能例における菌種同定依頼など計 68 件（菌株数：50 件、臨床検体数：39 件、環境検体数:0 件、核酸検体数:0 件、パラフィン検体数：17 件、抗真菌薬感受性試験依頼数：38 件、行政検査 7 件）の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法 4 類疾患の対象となるコクシジオイデス症の病原体 *Coccidioides immitis* は 0 件、感染症法 5 類全数把握疾患の対象となる播種性クリプトコックス症の病原体 *Cryptococcus neoformans* を検出したのは 0 件、*Cryptococcus gattii* を検出したのは 0 件であった。

［阿部雅広、中山靖子、名木稔、篠原孝幸、定本聡太、星野泰隆、村長保憲、山越智、橋本ゆき、壇辻百合香、梅山隆、宮澤拳、髙塚翔吾、上野圭吾、村山琢明、石川淳（品質保証・管理部、真菌部兼任）、宮﨑義継］

品質管理に関する業務

令和 3 年度の医薬品・医療機器等一斉監視指導・収去検査（後発医薬品品質確保対策事業）においては、抗生物質医薬品２1ロット（シロップ用クラリスロマイシン、セフカペン ピボキシル塩酸塩細粒、セフカペン ピボキシル塩酸塩錠）について力価試験を担当し、日本薬局方の各条収載の定量法（液体クロマトグラフィー法）により実施した。

［星野泰隆、石川淳（品質保証・管理部、真菌部兼任）、篠原孝幸、村山琢明、福山まり、宮﨑義継］

国際協力関係業務

ベトナム国立衛生疫学研究所（NIHE）ならびに Vietnam Military Medical University（VMMU）とヒストプラスマ症、クリプトコックス症およびカンジダ症の診断法と疫学調査に関する共同研究を実施した。今年度は、NIHE を介して臨床サンプル（喀痰、VATS、BALF 等）を収集し、クリプトコックス属菌およびカンジダ属菌の分離、

収集を行った。カンジダ属菌に関しては菌種同定を行った後、抗真菌薬感受性試験を行い、ベトナム国内におけるカンジダ属菌の菌種傾向および耐性発生状況の解明を試みた。NIHE 研究者および VMMU 研究者を日本に招聘し、真菌検査技術講習会開催を計画していたが、新型コロナウイルス感染症流行の影響から見送った。

［名木稔、宮﨑義継］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Yuki Hanai, Yukihiro Hamada, Toshimi Kimura, Kazuaki Matsumoto, Yoshiko Takahashi, Satoshi Fujii, Kenji Nishizawa, Yoshitsugu Miyazaki, Yoshio Takesue. Favorable Effects of Voriconazole Trough Concentrations Exceeding 1 μg/mL on Treatment Success and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of fungi (Basel, Switzerland) 7(4). doi: 10.3390/jof7040306.2021

2) Naoki Hosogaya, Taiga Miyazaki, Yuri Fukushige, Sachiko Takemori, Shinpei Morimoto, Hiroshi Yamamoto, Makoto Hori, Tomoya Kurokawa, Yohei Kawasaki, Michiko Hanawa, Yasuhisa Fujii, Hideki Hanaoka, Shingo Iwami, Koichi Watashi, Satoshi Yamagoe, Yoshitsugu Miyazaki, Takaji Wakita, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Hiroshi Mukae, Shigeru Kohno. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. Trials 22(1) 309-309.2021

3) Teppei Arai, Takashi Umeyama, Hidetaka Majima, Tatsuya Inukai, Akira Watanabe, Yoshitsugu Miyazaki, Katsuhiko Kamei. Hmg1 mutations in *Aspergillus fumigatus* and their contribution to triazole susceptibility. Medical Mycology. 10.1093/mmy/myab026, 2021.

4) Shoya Iwanami, Keisuke Ejima, Kwang Su Kim, Koji Noshita, Yasuhisa Fujita, Taiga Miyazaki, Shigeru Kohno, Yoshitsugu Miyazaki, Shimpei Morimoto, Shinji Nakaoka, Yoshiki Koizumi, Yusuke Asai, Kazuyuki Aihara, Koichi Watashi, Robin N Thompson, Kenji Shibuya, Katsuhito Fujiu, Alan S Perelson, Shingo Iwami, Takaji Wakita. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. PLoS Medicine 18(7) e1003660.2021

5) Keishin Sunagawa, Shigeki Nakamura, Yuko Sato, Shun Iida, Yoshitsugu Miyazaki, Tadaki Suzuki, Harutaka Katano. Morphological and genetic identification of fungal genus/species in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens obtained from patients with histologically proven fungal infection. Mycoses 64(8) 851-859.2021

6) Takayuki Shinohara, Koh Okamoto, Saho Koyano, Amato Otani, Marie Yamashita, Yuji Wakimoto, Daisuke Jubishi, Hideki Hashimoto, Mahoko Ikeda, Sohei Harada, Shu Okugawa and Kyoji Moriya. *Plesiomonas shigelloides* Septic Shock Following Ingestion of Dojo Nabe. Open Forum Infectious Diseases. 8(8), 2021.

7) Akira Yoshimi, Daisuke Hagiwara, Miyako Ono, Yasuyuki Fukuma, Yura Midorikawa, Kentaro Furukawa, Tomonori Fujioka, Osamu Mizutani, Natsuko Sato, Ken Miyazawa, Jun-Ichi Maruyama, Junichiro Marui, Youhei Yamagata, Tasuku Nakajima, Chihiro Tanaka and Keietsu Abe. Downregulation of the *ypdA* gene encoding an intermediate of His-Asp phosphorelay signaling in *Aspergillus nidulans* induces the same cellular effects as the phenylpyrrole fungicide fludioxonil. Frontiers in Fungal Biology. (2)675459, 2021.

8) Masahiro Abe, Yuki Kinjo, Sota Sadamoto, Minoru Shinozaki, Minoru Nagi, Kazutoshi Shibuya, Yoshitsugu Miyazaki. α-galactosylceramide-stimulated invariant natural killer T-cells play a protective role in murine vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans*. PLoS One 16(11) e0259306. 2021.

9) Hazim O Khalifa, Vit Hubka, Akira Watanabe, Minoru Nagi, Yoshitsugu Miyazaki, Takashi Yaguchi, Katsuhiko Kamei. Prevalence of Antifungal Resistance, Genetic Basis of Acquired Azole and Echinocandin Resistance, and Genotyping of *Candida krusei* recovered from an International Collection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 66(2) e0185621. 2021.

10) Ken Miyazawa, Takaaki Yamashita, Ayumu Takeuchi, Yuka Kamachi, Akira Yoshimi, Yuto Tashiro, Ami Koizumi, Shigekazu Yano, Shin Kasahara, Motoaki Sano, Youhei Yamagata, Tasuku Nakajima and Keietsu Abe. A glycosylphosphatidylinositol-anchored α-amylase encoded by *amyD* contributes to a decrease in the molecular mass of cell wall α-1,3-glucan in *Aspergillus nidulans*. Frontiers in Fungal Biology. 2, 821946, 2022.

11) Hikaru Ichikawa, Ken Miyazawa, Keisuke Komeiji, Shunya Susukida, Silai Zhang, Kiyoaki Muto, Ryutaro Orita, Ayumu Takeuchi, Yuka Kamachi, Masahiro Hitosugi, Akira Yoshimi, Takahiro Shintani, Yoshikazu Kato, and Keietsu Abe. Improved recombinant protein production in *Aspergillus oryzae* lacking both α-1,3-glucan and galactosaminogalactan in batch culture with a lab-scale bioreactor. Journal of Bioscience and Bioengineering. 133(1) 39–45, 2022.

12) Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Yasutaka Hoshino, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. Quantitative monitoring of mycelial growth of *Aspergillus fumigatus* in liquid culture by optical density. Microbiology Spectrum. 10, e00063-21, 2022.

13) Ryosuke Yamamuro, Muneyoshi Kimura, Yuki Asano-Mori, Masahiro Abe, Shigeki Nakamura, Takashi Umeyama, Satoshi Yamagoe, Yoshitsugu Miyazaki, Sho Ogura, Takashi Sakoh, Takashi Mitsuki, Kyosuke Yamaguchi, Mitsuhiro Yuasa, Daisuke Kaji, Kosei Kageyama, Aya Nishida, Yuki Taya, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Hisashi Yamamoto, Go Yamamoto, Naoyuki Uchida, Atsushi Wake, Shuichi Taniguchi, Hideki Araoka. Clinical and microbiological characteristics of proven invasive aspergillosis due to rare/cryptic species in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Antimicob Agents Chemother 18;66(1):e0163021. doi: 10.1128/AAC.01630-21.2022.

14) Muneyoshi Kimura, Yuki Asano-Mori, Takashi Sakoh, Masahiro Abe, Keigo Ueno, Yasutaka Hoshino, Shigeki Nakamura, Takashi Umeyama, Satoshi Yamagoe, Yoshitsugu Miyazaki, Masaru Baba, Chikako Okada, Sho Ogura, Takashi Mitsuki, Kyosuke Yamaguchi, Mitsuhiro Yuasa, Daisuke Kaji, Kosei Kageyama, Aya Nishida, Yuki Taya, Kazuya Ishiwata, Shinsuke Takagi, Hisashi Yamamoto, Go Yamamoto, Naoyuki Uchida, Atsushi Wake, Shuichi Taniguchi, Hideki Araoka. Factors Associated with Breakthrough Fungemia Caused by *Candida*, *Trichosporon*, or Fusarium Species in Patients with Hematological Disorders. Antimicrob Agents Chemother. 15;66(3):e0208121. doi: 10.1128/AAC.2022.

15) Marie Yamashita, Mahoko Ikeda, Ito Kato, Yuki Ohama, Mizuo Ando, Masako Ikemura, Daisuke Jubishi, Yoshiaki Kanno, Koh Okamoto, Takashi Umeyama, Shigeki Nakamura, Yoshitsugu Miyazaki, Shu Okugawa and Kyoji Moriya. Protothecosis in the mucosa of the pharynx mimicking pharyngeal cancer in an immunocompetent individual: a case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 21(1) 5, 2022.

16) Madoka Tateno, Takashi Umeyama, Tatsuya Inukai, Shogo Takatsuka, Yasutaka Hoshino, Satoshi Yamagoe, Somay Yamagata Murayama, Keiko Ishino, Yoshitsugu Miyazaki. Examination of Cyp51A-Mediated Azole Resistance in *Aspergillus lentulus* Using CRISPR/Cas9 Genome Editing. Med Mycol J. , 2022.

17) Minoru Nagi, Koichi Tanabe, Kazuko Tanaka, Keigo Ueno, Hironobu Nakayama, Jun Ishikawa, Masahiro Abe, Satoshi Yamagoe, Takashi Umeyama, Shigeki Nakamura, Motoyuki Sugai, Kevin C Hazen, Yoshitsugu Miyazaki. Exhibition of antifungal resistance by sterol-auxotrophic strains of *Candida glabrata* with intact virulence. JAC Antimicrob Resist. 2022 Mar 7;4(1):dlac018. doi: 10.1093/jacamr/dlac018. eCollection. 2022.

18) Michiyo Okamoto, Azusa Takahashi-Nakaguchi, Kengo Tejima, Kaname Sasamoto, Masashi Yamaguchi, Toshihiro Aoyama, Minoru Nagi, Kohichi Tanabe, Yoshitsugu Miyazaki, Hironobu Nakayama, Chihiro Sasakawa, Susumu Kajiwara, Alistair J P Brown, Miguel C Teixeira, Hiroji Chibana. Erg25 Controls Host-Cholesterol Uptake Mediated by Aus1p-Associated Sterol-Rich Membrane Domains in *Candida glabrata*. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 24;10:820675. doi: 10.3389/fcell.2022.820675. eCollection 2022.

19) Sota Sadamoto, Yurika Mitsui, Yasuhiro Nihonyanagi, Kazuki Amemiya, Minoru Shinozaki, Somay Yamagata Murayama, Masahiro Abe, Takashi Umeyama, Naobumi Tochigi, Yoshitsugu

Miyazaki and Kazutoshi Shibuya. Comparison Approach for Identifying Missed Invasive Fungal Infections in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Autopsy Specimens. Journal of Fungi. 8(4) 337, 2022.

20) Masaki Machida, Itaru Nakamura, Akihiro Sato, Shigeki Nakamura, Yoshitsugu Miyazaki, Hidehiro Watanabe. Hypertrophic pachymeningitis caused by *Schizophyllum* sp.: a novel case report. Infection. 2021, 49, 775-779. doi: 10.1007/s15010-020-01544-y.

2. 和文発表

1) 阿部雅広. 肺アスペルギルス症. 臨床雑誌 内科 特集 内科疾患の診断基準 病型分類 重症度. 127(4) 542, 2021 年.
2) 阿部雅広. 日常診療の中で遭遇する真菌感染症へのアプローチ. 内科臨床誌 medicina 特集 その考えはもう古い！最新・感染症診療. 58(5) 664-669, 2021 年.
3) 宮澤拳. シリーズ用語解説（No.31） ガラクトサミノガラクタン（GAG）. 日本医真菌学会雑誌. 62(3) 38, 2021 年.
4) 高塚翔吾. シリーズ用語解説（No.31） インフルエンザ関連肺アスペルギルス症. 日本医真菌学会雑誌. 62(3) 38, 2021 年.
5) 篠原孝幸. 感染性心内膜炎を疑う不明熱. Medical practice. 38 (11) 1651‐1656, 2021 年.
6) 宮﨑義継/阿部雅広. 真菌性呼吸器疾患. 臨床と微生物. 49(1) 69‐73, 2022 年.
7) 定本聡太、渋谷和俊. 肺真菌症の病理組織学的検査. 呼吸器内科. 41(3) 236‐240, 2022 年.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

2. 国内学会等

1) 梅山隆、宮澤拳、舘野円花、星野泰隆、高塚翔吾、山越智、宮﨑義継. シンポジウム 21「臨床家のための基礎研究 Up to Date」ゲノム解析とゲノム編集技術で紐解く病原真菌の薬剤耐性. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会. 5 月 7 日−9 日, 2021 年.
2) 山室亮介、木村宗芳、酒匂崇史、小倉翔、梅山隆、宮﨑義継、谷口修一、荒岡秀樹. 稀な菌種，隠蔽種による侵襲性アスペルギルス症の 5 例. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会. 5 月 7 日−9 日, 2021 年.
3) 小林慧悟、朝倉崇德、川田一郎、藤島清太郎、岩田敏、梅山隆、片野晴隆、上蓑義典、宮﨑義継、亀井克彦、長谷川直樹. ステロイドによりヒストプラスマ腫が再活性化し播種性ヒストプラスマ症を引き起こした日本人高齢男性の一例. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会. 5 月 7 日−9 日, 2021 年.
4) 篠原孝幸、岡本耕、大谷天人、脇本優司、山下麻梨絵、十菱大介、橋本英樹、池田麻穂子、原田壮平, 奥川周, 森屋恭爾. 肺移植患者に生じたボリコナゾール誘発性骨膜炎の一例. 第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会. 5 月 7 日−9 日, 2021 年.
5) 宮澤拳、阿部敬悦. 糸状菌（カビ）の細胞表層構造の解析と応用展開. 革新的食学拠点 第 2 回合同ミーティング. 2021 年, Web.
6) 村長保憲、亀井克彦、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の O-結合型糖鎖を有する細胞壁糖タンパク質による真菌免疫応答の解析. 第 14 回 アスペルギルス研究会. 44829, 2021 年.
7) 宮澤拳、梅山隆、星野泰隆、阿部敬悦、宮﨑義継. *Aspergillus fumigatus* 細胞表層改変株の濁度による菌糸生長測定の試み. 第 14 回 アスペルギルス研究会. 44829, 2021 年.
8) 名木稔. 病原酵母 *Candida glabrata* のマイトファジーの役割と ATG32 転写調節機構. 第 23 回酵母合同シンポジウム. 9 月 2 日‐3 日, 2021 年.
9) 小泉亜未、尾形慎、矢野成和、宮澤拳、吉見啓、

佐野元昭、日髙將文、仁平高則、中井博之、木村聡、岩田忠久、阿部敬悦. 細胞壁α-1,3-グルカン生合成に寄与する麹菌のα-アミラーゼ AgtA の特性解析. 日本応用糖質科学会 2021 年度大会(第 70 回). 9 月 1 日-2 日, 2021 年.

10) 梅山隆、宮澤拳、高塚翔吾、舘野円花、星野泰隆、村長保憲、山越智、村山琮明、宮﨑義継. ゲノム編集技術で何ができるか？～医真菌研究への応用. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

11) 名木稔、東祥嗣、鈴木健裕、知花博治、田邊公一、阿部雅広、堂前直、山越智、宮﨑義継. *Candida glabrata* におけるマイトファジー遺伝子 ATG32 の転写調節因子の探索. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

12) 阿部雅広、荒岡秀樹. 深在性真菌症診断における血清診断 ― 現在の位置付けから今後の展望まで ―. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

13) 越川拓郎、阿部雅広、名木稔、竹村弘、宮﨑義継. 酸素濃度が *Candida* spp. のバイオフィルム形成能に与える影響の評価. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

14) 阿部雅広、定本聡太、篠崎稔、永森晶子、名木稔、澁谷和俊、宮﨑義継. マウスモデルを用いた non-*albicans Candida* 腟感染における Interleukin-17A(IL-17A)の役割解析. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

15) 定本聡太、雨宮和紀、三好康仁、篠崎稔、若山恵、栃木直文、渋谷和俊. クリプトコックス症の肺病変におけるマクロファージの応答に関する病理組織学的検討. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

16) 星野泰隆、壇辻百合香、阿部雅広、名木稔、宮澤拳、越川拓郎、上野圭吾、高塚翔吾、梅山隆、山越智、宮﨑義継. 血液疾患に伴う真菌症疑いのパラフィン包埋組織からの遺伝子検査の現状. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

17) 犬飼達也、星野泰隆、宮﨑義継、中村茂樹. 血清中の核酸が *Aspergillus fumigatus* B11b 破壊株の増殖能に影響を及ぼす. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

18) 宮澤拳、梅山隆、星野泰隆、阿部敬悦、宮﨑義継. *Aspergillus fumigatus* 細胞表層改変株を用いた濁度法による菌糸生育の測定. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

19) 上野圭吾、清水公徳、山越智、宮﨑義継. *Cryptococcus gattii* は莢膜による抗原被覆作用で CD11b による菌体認識を回避する. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

20) 上野圭吾、宮﨑義継. クリプトコックス症に対するワクチンの基盤研究: 感染制御に寄与する獲得免疫の新知見. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会／真菌症フォーラム 2021. 10 月 29 日-30 日, 2021 年.

21) 宮澤拳、梅山隆、星野泰隆、阿部敬悦、宮﨑義継. 糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の定量的生育測定法の検討. 第 104 回細菌学会関東支部総会、2021 年インターラボセミナー. 44490, 2021 年.

22) 梅山隆、宮澤拳、高塚翔吾、舘野円花、星野泰隆、村長保憲、山越 智、村山琮明、宮﨑義継. 薬剤耐性アスペルギルス. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10 月 27 日-29 日, 2021 年.

23) 名木稔. カンジダ属における薬剤耐性の現状と

新規薬剤耐性機構に関する研究. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10 月 27 日-29 日, 2021 年.

24) 上野圭吾、宮﨑義継. クリプトコックス症ワクチンの基盤研究から見えてきた肺常在性記憶型 T 細胞の重要性. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 10 月 27 日-29 日, 2021 年.

25) 薄田隼弥、武藤清明、市川暉、宮澤拳、古明地敬介、吉見啓、加藤好一、阿部敬悦. 麹菌の菌糸分散株における培養液粘度低下がもたらす生産性への影響. 第 73 回日本生物工学会大会. 10 月 27 日-29 日, 2021 年.

26) 蒲池悠佳、宮澤拳、吉見啓、日髙將文、中島佑、阿部敬悦. モデル糸状菌 *Aspergillus nidulans* における α-1,3-グルカン合成酵素の細胞外ドメインによる α-1,3-グルカン分子量制御機構の解析. 日本農芸化学会東北支部 第 156 回大会. 44843, 2021 年.

27) 竹内歩、宮澤拳、吉見啓、阿部敬悦. 麹菌 *Aspergillus oryzae* における細胞内 α-アミラーゼ遺伝子 amyG 及び amyH の機能解析. 日本農芸化学会東北支部 第 156 回大会. 44843, 2021 年.

28) 薄田隼弥、武藤清明、市川暉、宮澤拳、古明地敬介、吉見啓、加藤好一、阿部敬悦. 麹菌 *Aspergillus oryzae* 菌糸分散株の培養液混合特性とその酵素生産性への寄与. 第 20 回糸状菌分子生物学コンファレンス. 11 月 11 日-12 日, 2021 年.

29) 壇辻百合香、星野泰隆、阿部雅広、名木稔、中山靖子、片野晴隆、上野圭吾、宮澤拳、越川拓郎、高塚翔吾、梅山隆、山越智、石川淳、宮﨑義継. 2015-2020 年度の 6 年間におけるパラフィン包埋組織からの真菌検査依頼の現状. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 1 月 28 日-30 日, 2022 年.

30) 宮﨑義継. 侵襲性真菌症 up to date:ニーズの高い侵襲性真菌症検査を含め. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 1 月 28 日-30 日, 2022 年.

31) 上野圭吾・宮﨑義継. 高病原性クリプトコックス症に対する獲得免疫とワクチンの研究: 米国 NIH への留学を経験して. 第 95 回 日本細菌学会総会. 2022 年.

９．細胞化学部

部長　　深澤　征義

概　要

細胞化学部の設置目的は、「感染症その他の特定疾病に関する細胞化学的及び細胞生物学的研究に関することをつかさどる」ことであり、細菌、ウイルス、プリオン等病原体の感染増殖に関わる宿主細胞の分子や機能を生化学、細胞生物学、遺伝学を中心とした研究手法を用いて解明し、感染症対策に資する知見や材料（細胞等）を世の中に提供している。また、伝達性海綿状脳症検査に関する調査・研究も行っている。さらに、ワクチン等の生物学的製剤の承認前検査業務にも携わっている。

生化学、細胞生物学および体細胞遺伝学という基盤の上にゲノム編集技術やリピドミクス・メタボロミクス、先端光学顕微鏡技術といった新しい手法も取り入れ、所内外の共同研究も活用しつつ、主に感染宿主細胞側の研究を推進している。感染症対策に資する宿主細胞の改良・開発研究もさらに進めている。

本年度の研究・業務の概略を以下に記載する。

本年度も年度間を通じて COVID-19 蔓延下にあり、最優先業務として COVID-19 対策関連業務に従事した。昨年度から引き続き、「コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）」の国家検定担当として、2 種類の新規モダリティ mRNA/LNP ワクチンに関する大量の製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol；SLP）審査を継続して行い、ワクチンの品質確保・安定的な供給に努めた。年度内に新たに申請された「組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン」の承認前検査にも携わった。一方で、通常通りの研究業務を遂行することには大きな困難を伴ったが、COVID-19 対策・対応を優先しつつ可能な限り研究業務についても推進した。

プリオンは、異常型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の多量体（凝集体）から成る病原体である。非定型 H 型ウシ海綿状脳症プリオン（H-BSE プリオン）のヒト・モデルとしてのサルへの伝搬効率について引き続き長期の観察を行った。H-BSE プリオンに罹患したウシの脳乳剤をカニクイザルへ脳内接種後約 5 年間の観察期間を経て解析した結果、脳の各部位の異常型プリオン蛋白質は検出限界以下だった。以上より、H-BSE プリオンのカニクイザルへの伝播効率は、従来型 BSE（C-BSE）プリオンや非定型 L-BSE プリオンよりも明らかに低いと考えられた。また、異常型プリオンの持続感染が可能なヒト神経芽細胞腫由来培養細胞株を樹立し、さらに改変を進めている。PrP^{Sc} の凝集体構造については依然として不明であり、新たな試みとしてラジカル架橋反応による生化学的アプローチを用いた PrP^{Sc} 構造の空間トポロジー解析も進めた。

偏性細胞内寄生細菌クラミジア・トラコマティスに関する研究では、クラミジアの封入体膜タンパク質 IncD と宿主セラミド輸送タンパク質 CERT との結合機序についてさらに解析を進めた。また、CERT 阻害剤が抗クラミジア活性を示すことをこれまでに明らかにしてきたが、CERT 阻害活性を持たない立体異性体の一つが抗クラミジア活性を示すことを発見し、クラミジアの持つ特定の酵素反応が抑制されていることを明らかにした。新規標的の抗クラミジア薬として期待できる可能性がある。

ゲノム編集技術を活用した宿主細胞ゲノムワイドな遺伝子探索から見出した、志賀毒素の感受性に必要な宿主遺伝子の解析をさらに進めた。顕著な成果としては、志賀毒素の受容体である Gb3 の細胞外からの取り込み経路（再利用経路）に関与すると思われる遺伝子群の同定に成功した。また、ムンプスウイルスの細胞侵入に関与する宿主因子の探索を行い、シアロ糖鎖を持つ N 型糖タンパク質が主にウイルス感染に寄与していることをゲノム編集技術を用い明らかにした。さらに、ムンプスウイルスの細胞への結合及び膜融合に特化したアッセイ系を構築し、CRISPR 遺伝子ノックアウト細胞ライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングを行った結果、複数の宿主因子の同定にも成功した。重症血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）感染に必要な宿主因子を網羅的に明らかにする目的でも、CRISPR 遺伝子ノックアウト細胞ライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングを行い、候補分子も得ている。

以前より進めている CERT 機能制御メカニズムの解析も継続して行った。特に、リン酸化を介した CERT 機能抑制機序の解析に進展があった。また、小胞体－ゴルジ体膜接触部位での CERT の機能メカニズムについても明らかになってきた。

感染症対策に資する宿主細胞株の樹立・性状解析に関する研究についても、上述した異常型プリオン持続感染ヒト細胞株の樹立に加え、他の細胞株についてもさらに進めた。株化に成功した、黄熱ウイルス（YFV）サブゲノミックレプリコンを維持した Vero 細胞株の性状解析を詳細に行い、YFV 感染細胞と同様の感染（複製）様態を示すことを確認した。ポリオウイルス非感受性 Vero 細胞株を作製し、他の各種ウイルスに対して高感受性を維持していることを確認した。当該細

胞株はポリオ根絶グローバル・アクション・プランに資するものであり、今後様々な感染実験に有用な細胞として広く使用されることが期待される。また、Vero 細胞のゲノムに見いだされたサル内在性レトロウイルス配列の性状解析をさらに進め、Vero 細胞の安全性に対する知見の蓄積に努めている。エボラウイルス感染に必須の宿主因子である *NPC1* のノックアウト（KO）細胞を各種樹立しており、その性状解析もさらに進めた。

抗病原体作用物質に関する研究にも進展が見られた。特に、SFTSV に対しては、これまでの構造活性相関の知見を踏まえ、感染阻害能に重要な *o*-dihydroxybenzene 骨格構造を有する既承認薬として、抗パーキンソン病治療薬の L-DOPA に抗 SFTSV 活性があることを明らかにした。SARS-CoV-2 に対する阻害剤探索のための各種実験系の導入・確立も行い、阻害剤の探索も広範に行っているところである。クラミジアについても、上述したように新規標的の阻害剤を見出し今後の展開が期待される。

感染症研究に新たな最先端の技術を導入すべく、無染色・非侵襲的条件下での病原体感染細胞高解像度解析システム（アポダイズド位相差顕微鏡解析システム）の構築をさらに進めた。従来では見えなかった細胞内微細構造群の動態変化が、無染色かつライブ画像で高精細に捉えられるようになり、今後共同研究も進めて大いに活用していく予定である。また、質量分析装置も共通機器として新規に導入した。当該装置を用いたメタボロミクスやリピドミクス解析を行う基盤を構築し、所横断的な共同研究を開始した。

以上の研究業務に加えて、伝達性海綿状脳症（TSE）検査に関するレファレンス業務、上述した SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの国家検定を含む品質管理業務についても、計画的に行った。

令和３年４月より、新部長として深澤征義が着任した。SARS CoV-2 mRNA ワクチンの国家検定業務を最優先業務としながら、これまで各部員が進めてきた研究活動を継続発展させるとともに、上述したように最先端の研究技術も導入しながら新たな研究テーマにも積極的に取り組んでいく予定であり、感染症対策に資する、病原体横断的な研究を特に推進していきたい。

業　績

調査・研究

I. プリオン、ウイルス等病原体の研究

1．H 型 BSE プリオンに関する研究

非定型 H 型ウシ海綿状脳症プリオン（H-BSE プリオン）がウシからヒトへ伝播する可能性を推測するために、ヒト・モデルとしてカニクイザルへの感染実験を岡山理科大、予防衛生協会、感染病理部と共同して行った。H-BSE プリオンに罹患したウシの脳乳剤を脳内接種後、昨年度には観察期間 4 年 10 ヶ月を経た1個体、本年度には同 5 年 4 ヶ月を経た1個体を安楽殺に処し、脳の各部位の異常型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の増殖・蓄積の有無を調べた結果、いずれの個体も検出限界以下だった（細胞化学部は生化学分析を担当）。従来型 BSE（C-BSE）や非定型 L-BSE プリオンのカニクイザルへの同様の感染実験研究では、脳内接種ザルは 2～5 年以内にプリオンが蓄積していたことから、H-BSE プリオンのカニクイザルへの伝播効率は、C-BSE や L-BSE プリオンよりも明らかに低いと考えられた。［萩原健一；飛梅実、佐藤由子（感染病理部）；大藤圭子、中野望（予防衛生協会）；柴田宏昭、小野文子（岡山理科大）］

2．PrP^{Sc} 凝集体の空間トポロジー解析

プリオンは PrP^{Sc} 凝集体を主成分とすると考えられている。クライオ電顕像からの threading や分子動力学シミュレーションによって PrP^{Sc} 凝集体の複数の構造モデルが提唱されているが、直接的な構造解析は未だ難しい。今回、ルテニウム錯体と光照射によるチロシン残基のラジカル架橋反応（Chem Biol, 7: 697 (2000)）に着想を得て、この生化学的アプローチによる PrP^{Sc} 凝集体の空間トポロジーの解析を進めた。その結果、ルテニウム錯体が PrP^{Sc} のアミノ基側の領域（アミノ酸配列のおよそ 110～160 番目）に接近できること、また、この領域が PrP^{Sc} 単量体同士の境界面に位置する可能性があることが推測された。［萩原健一］

3．CERT PH ドメインとクラミジア IncD タンパク質との相互作用に関する研究

クラミジア・トラコマティスは宿主細胞内に封入体と呼ばれる寄生胞を形成し、その内部で増殖する。クラミジア・トラコマティスの増殖には宿主に由来するセラミドが必要であり、そのセラミドは封入体膜に局在化させられた宿主細胞のセラミド輸送タンパク質 CERT によって輸送されている。CERT の局在化は CERT PH ドメインとクラミジアの IncD タンパク質との結合によって誘導される。我々は NMR 解析を用いて、IncD の添加によってケミカルシフト値の摂動が生ずる CERT PH ドメイン上のアミノ酸を突き止めていた。変異体解析によって前年度までに IncD との結合に重要なアミノ酸を3つに絞り込んでいたが、本年度はさらに絞り込みを進め、CERT PH ドメインと IncD との結合がたった1つのアミノ酸変異によって大きく損なわれることを見出した。［熊谷圭悟、花田賢太郎；杉木俊彦、藤原敏道（阪大）；児嶋長次郎（横浜国大）］

II. 感染症に関わる宿主細胞因子の研究

1．ムンプスウイルスの細胞侵入に関与する宿主因子探索のためのゲノムワイドスクリーニング

ムンプスウイルス（MuV）はおたふく風邪の原因ウイルスであり、受容体は酸性糖であるシアル酸を含む糖鎖（シアロ糖鎖）と考えられている。シアロ糖鎖は糖タンパク及び糖脂質として発現しているが、どちらが受容体として寄与しているか不明であった。そこでHeLa細胞においてN型糖鎖（*MGAT1*）、O型糖鎖(*C1GalT1*)、糖脂質(*UGCG* 及び *CGT*)、プロテオグリカン（*B3GAT3*）、CMP-シアル酸輸送体（*SLC35A1*）のノックアウト細胞を作製し、ウイルス感染への影響を検討した。その結果、シアロ糖鎖が感染において必須であること、また N 型糖鎖が主にウイルス感染に寄与していることを明らかにした。［山地俊之、本間悠太;加藤大志 （ウイルス第三部）］

2．ムンプスウイルスの細胞侵入に関与する宿主因子探索のためのゲノムワイドスクリーニング

ムンプスウイルス（MuV）は耳下腺や中枢神経特徴的な組織指向性（耳下腺、中枢神経、膵臓、生殖器など）を示すが、それを規定するウイルスならびに宿主因子については明らかになっていない。ウイルスの細胞侵入に関してシアロ糖鎖は必須であるものの、他の宿主因子に関しては知られていない。そこでウイルスの細胞への結合及び膜融合に特化したアッセイ系を構築し、CRISPR 遺伝子ノックアウトライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングを行った。その結果、複数の宿主因子の同定に成功した。［本間悠太、山地俊之;加藤大志（ウイルス第三部）］

3．ノロウイルス感染を目指した培養細胞における血液型糖鎖抗原発現細胞の樹立

ヒトノロウイルスのうち多くの遺伝子型は、小腸上皮細胞に発現している ABO 式及びルイス式血液型糖鎖抗原に結合することが知られている。また疫学調査及びボランティア感染実験により、血液型糖鎖発現と感染率に相関のあることが報告されている。ただし、これら血液型糖鎖抗原が実際受容体として機能するかについては解明されていない。この疑問を解明するため、汎用の培養細胞にフコース転移酵素 2 の他、複数の糖転移酵素の導入を行い、血液型糖鎖抗原の 1 つ H1 糖鎖抗原の高発現株の作製に成功した。［柴田麿、山地俊之；染谷雄一（ウイルス第二部）］

4．志賀毒素を用いた新たな脂質代謝関連遺伝子のゲノムワイドスクリーニング

これまで志賀毒素による細胞死を指標としたゲノムワイドCRISPR スクリーニングにより、受容体 Gb3 の生合成に関与する遺伝子群の網羅的な同定に成功している。Gb3 を含むスフィンゴ脂質の生合成経路は *de novo* の新規生合成経路と細胞外からの取り込みを含む再利用経路の２経路があるが、後者の分子機構に関しては不明な点が多く残されている。そこで遺伝子改変により再利用経路に依存した細胞を作製し、これを用いて新たな志賀毒素によるゲノムワイドスクリーニングを行った。その結果、再利用経路に関与すると考えられる遺伝子群の同定に成功した。［朝平凌矢、本間悠太、山地俊之］

5．志賀毒素受容体 Gb3 の生合成に影響する LAPTM4A の KO マウス解析

以前の志賀毒素による細胞死を指標としたゲノムワイドCRISPR スクリーニングにより、受容体 Gb3 の発現に必要な遺伝子として LAPTM4A を同定している。ただし個体における Gb3 発現への影響は不明であった。そこで LAPTM4A 遺伝子のノックアウトマウスにおいて各臓器のスフィンゴ脂質量を LC-MS で解析した。その結果ノックアウトマウスにおいて Gb3 の発現低下が確認された。［朝平凌矢、柴田麿、酒井祥太、山地俊之；金子雅幸（長崎大）］

6．重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）感染に必要な宿主因子の網羅的探索

重症熱性血小板減少症候群は致命率が 6-20％と高いが、抗 SFTSV の治療薬やワクチンとして日本で承認されたものは未だない。宿主細胞の特定の C-type レクチンが SFTSV 感染に重要なことがこれまでに報告されているが、SFTSV の感染機構については未解明な部分が多く残されている。感染に必要な宿主因子を同定することは治療薬開発にも資すると考え、CRISPR 遺伝子ノックアウトライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングを行った。得られた候補因子の中から細胞膜における SFTSV 受容体候補の遺伝子を選択し、Huh7.5.1-8 細胞においてノックアウトを進めた。［深澤征義、入江拓也、水池彩］

7．リン酸化を介した CERT 機能抑制機序の研究

小胞体で新規合成されたセラミドはセラミド輸送タンパク質 CERT によりゴルジ体へと輸送され、スフィンゴミエリンに代謝される。CERT の N 末には phosphatidylinositol 4-monophosphate（PI4P）結合能を有する pleckstrin homology（PH）ドメインがあり、そのすぐ下流に制御性領域であるセリンリピートモチーフ（serine-repeat motif; SRM）が存在する。SRM が多重リン酸化されると、CERT の PI4P 結合活性と、C 末領域の START ドメインの持つ膜間セラミド輸送活性が同時に抑制される。多重リン酸化 SRM 依存性の抑制制御が CERT 分子内のコイルドコイル様領域（CCR）への変異導入により不全となることを見出し、分子内相互作用により CERT コンフォメーションが大きく変化して PH ドメインと START ドメインがお互いマスクするというモデルが支持された。また、CCR 領域への変異導入が、CERT オリゴマー体を不安定化することを見出した。［後藤麻子、熊谷圭悟、花田賢太郎］

8．CERT を負に制御するカゼインキナーゼ１γの研究

カゼインキナーゼ 1γ（CSNK1G）群は CERT を多重リン酸化することで CERT 機能を負の方向に制御している。我々は

これまで HeLa 細胞において CSNK1G 群の遺伝子の1つ *CSNK1G3* の C 末端領域欠失変異により、CERT の多重リン酸化が恒常的に起こり、その結果スフィンゴミエリン合成の阻害を引き起こすことを見出している。本年度はその分子機構の解析を行い、野生型 CSNK1G が C 末端領域（脂肪酸修飾部位を含む）に依存してポスト・ゴルジ領域と推定されるコンパートメントに局在することにより、機能が調節されていることを明らかにした。［後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之、花田賢太郎］

9．CERT 機能場である小胞体―ゴルジ体膜接触ゾーン形成に関する研究

CERT が小胞体－ゴルジ体膜接触部位で適切に機能するために必要な因子の候補として、ゴルジ体上での PI4P 生産に関わる3つの因子 PI4KB, ACBD3, C10orf76 を昨年度までに見出し、解析を進めてきた。本年度は、ACBD3, C10orf76 はそれぞれゴルジ体の近位、遠位領域に PI4P 合成酵素である PI4KB をリクルートすることを超解像顕微鏡観察などから明らかにした。また CERT は、スフィンゴミエリン合成酵素が主に局在する遠位ゴルジ領域に局在するために、C10orf76-PI4KB 軸に依存して合成された PI4P を優先して利用することを見出した。［水池彩、酒井祥太、山地俊之、花田賢太郎；加藤薫（産業技術総合研究所）］

10．高浸透圧ストレスにより誘導される CERT のリン酸化

CERT は自身の FFAT モチーフを介して小胞体膜蛋白質 VAP と相互作用する。その際、CERT の FFAT モチーフ近傍に位置する 315 番目のセリン残基（S315）がリン酸化されると、VAP との相互作用が増強され、セラミド輸送機能は更に上昇する。我々は、CERT の S315 部位のリン酸化が高浸透圧ストレスにより顕著に亢進し VAP との相互作用が、小胞体-ゴルジ体接触ゾーンというよりもむしろ小胞体全域において、リン酸化依存的に増強すること、を見出している。本年度は、高浸透圧条件下における CERT の小胞体-ゴルジ体間におけるセラミド輸送機能を、新規合成 SM を指標に評価した。その結果、野生型 CERT 発現細胞、CERT 欠損細胞のいずれにおいても SM 合成の亢進がみられた。S315 リン酸化に依存した差は認められなかった。また、本条件下では、極長鎖 SM が優先的に合成されていることを見出した。以上の結果から、高浸透圧ストレスにより誘導される CERT S315 リン酸化は VAP-A との相互作用増強に働くが SM 合成の亢進には寄与しないこと、高浸透圧条件下では CERT 非依存的な極長鎖 SM 合成経路が誘導されることが示唆された。［島﨑健太朗、熊谷圭悟、花田賢太郎］

III. 感染症対策に資する培養細胞の研究

1．プリオン持続感染が可能な培養細胞の開発

プリオンが持続感染できる培養細胞として、これまでにマウス N2a 細胞などが見出されており、培養細胞レベルのプリオン研究に貢献している。しかし、これらの細胞で持続感染・増殖できるプリオン株は限られており、例えば BSE プリオンは N2a 細胞に持続感染しない。カニクイザル馴化 BSE プリオンは、霊長類プリオンとして興味深い研究資源である。カニクイザル馴化 BSE プリオンが持続感染できる培養細胞はこれまで知られていなかったが、当部ではカニクイザルのプリオン蛋白質遺伝子（*Prnp*）を導入したヒト神経芽細胞腫由来の細胞が有望であることを見出した。この細胞を新たな研究リソースとして活用することを目指し、細胞の内在性ヒトプリオン蛋白質遺伝子（*PRNP*）の干渉を排除するために、本年度はゲノム編集による *PRNP* のノックアウトを進めた。［萩原健一］

2．ポリオ根絶グローバル・アクション・プランに資するポリオウイルス非感受性 Vero 細胞株の作製

ポリオ根絶を目指し WHO が策定した行動計画（Global Action Plan, 3rd edition; GAPIII）への対応を念頭に、ポリオウイルス受容体（PVR）を欠損させた Vero 細胞由来の新規細胞株を樹立した。ポリオウイルス（PV）非感受性であることを確認し、また、風疹ウイルス、麻疹ウイルスおよび日本脳炎ウイルスに対しては親株 Vero 細胞と同等の高感受性を維持していることを確認した。Vero 細胞は広汎なウイルスに対して高感受性を示すことが知られており、PVR 欠損 Vero 細胞についても種々のウイルスに対し高感受性を維持していることが期待される。かつての、あるいは今日の PV 流行地域で採取された検体等を取り扱う際、PVR 欠損 Vero 細胞株を用いることにより PV を意図せず増殖させてしまうリスクを回避し、PV 保管施設関連での PV 拡散リスクを最小限に抑えることが可能である。以上の成果を誌上発表し、また、細胞株の公的細胞バンクへの寄託も行なった。［中村優子、齊藤恭子、山地俊之、花田賢太郎；染谷健二、竹田誠（ウイルス第三部）］

3．黄熱ウイルス（YFV）サブゲノミックレプリコンを維持する Vero 細胞の性状解析

これまでに YFV（17D-204）由来サブゲノミックレプリコンの複製が持続的に起こる Vero 細胞（レプリコン細胞）を樹立している。レプリコン細胞と YFV 感染細胞を固定後、抗体で標識してアポダイズド位相差顕微鏡で観察し、複製タンパク質 NS4B と複製中間体・二本鎖 RNA の細胞内分布を比較した。いずれの細胞においても NS4B タンパク質は主に細胞の核周辺領域に集積し、二本鎖 RNA は一部核周辺に集積しながら細胞内の広い範囲に点状に分布していた。また、両者は部分的に核周辺で共局在していた。分布パターンは両細胞で類似しており、レプリコン細胞が YFV 感染細胞におけるゲノム複製をミミックすることを支持する結果となった。［齊藤恭子、島﨑健太朗、中村優子、花田賢太郎；加藤薫（産業技術

総合研究所)]

4. サル内在性レトロウイルスの性状解析

アフリカミドリザル由来 Vero 細胞のゲノムには、完全長で変異のないサル内在性レトロウイルス(SERV)配列が少なくとも2つ存在する。これまでに、SERV 遺伝子の一つを HEK293FT 細胞に導入すると、細胞内と培養上清に SERV RNA が検出されていた。今回、SERV を導入した HEK293FT 細胞の培養上清に逆転写酵素活性が認められたことから、導入した SERV 遺伝子から RNA が転写され、ウイルス粒子の産生・出芽が起こる可能性が考えられた。[齊藤恭子、山地俊之、花田賢太郎;佐久間智理(細菌第一部)]

5. *NPC1* KO 細胞の脂質解析

これまでに、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて、*NPC1* KO 細胞を各種細胞株から樹立することに成功している。NPC1 分子はエボラウイルス、マールブルグウイルスの感染に必須の宿主因子であることが知られているが、生理的機能としては、細胞内のコレステロール輸送に関与し、脂質膜環境の恒常性維持に寄与している。親細胞、ノックアウト細胞、*NPC1* cDNA 戻し細胞を用いて、主要リン脂質、主要スフィンゴ脂質をマススペクトロメトリー法で解析した。その結果、*NPC1* KO 細胞におけるコレステロールやスフィンゴミエリンの蓄積が見られたが、スフィンゴ糖脂質については、細胞によって蓄積のパターンが異なることがわかった。[鈴木建、酒井祥太、白砂圭崇、深澤征義]

IV. 抗病原体作用物質に関する研究

1. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)感染に対するカフェ酸と他の薬剤の併用阻害効果

コーヒー抽出物カフェ酸は、重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)感染に対して、主にウイルス粒子自体に作用し、その感染性を失活させることで感染阻害活性を示すことを報告してきた。今回、複製等の他のステップを阻害することが知られている薬剤との併用効果について培養細胞レベルで検討した結果、複製過程を阻害する T-705(ファビピラビル)あるいはリバビリンとカフェ酸の同時処理により、併用効果を示すことが分かった。一方、アモジアキンには、併用効果は見られなかった。[深澤征義;小川基彦、下島昌幸、西條政幸(ウイルス第一部)]

2. L-DOPA/D-DOPA による SFTSV 感染阻害

これまでに、培養細胞感染系を用い、コーヒー抽出物カフェ酸に SFTSV 感染を阻害する活性があることを見出し、構造活性相関研究から、阻害活性には *o*-dihydroxybenzene 構造が重要であることを示してきた。そこで、既存の承認薬の中から *o*-dihydroxybenzene 骨格を有する化合物を検索した結果、抗パーキンソン病治療薬の L-DOPA が見出された。L-DOPA およびそのエナンチオマーである D-DOPA の抗 SFTSV 活性を検討した結果、カフェ酸よりも強い阻害活性を示すことが明らかとなった。また、その阻害メカニズムの解析から、L-DOPA/D-DOPA は、カフェ酸と同様に、主にウイルス粒子自体に作用し、その感染性を失活させることでウイルス感染を阻害していることも明らかとなった。[深澤征義、村江真奈、玄葉隆太郎、入江拓也;小川基彦、下島昌幸、西條政幸(ウイルス第一部);野口耕司(東京理科大)]

3. SARS-CoV-2 阻害剤探索のための実験系の導入・確立

COVID-19 のパンデミックに対して、ワクチンが有効性を示しているものの、治療薬のニーズは依然高い。治療薬スクリーニングに向けて、様々な実験系の導入と確立を行った。1) SARS-CoV-2 シュードウイルス感染系、2) SARS-CoV-2 spike タンパク質依存的な細胞融合アッセイ系、3)リコンビナント SARS-CoV-2 spike タンパク質及び可溶性 ACE2 タンパク質を用いた、spike-ACE2 相互作用検出 ELISA 系、4)生ウイルス感染系等について、多検体で実施可能な系を確立した。変異型ウイルスにも対応できるように、各変異型ウイルスの研究材料もそろえた。[深澤征義、清水芳実、村江真奈、酒井祥太、中村優子;小川基彦(ウイルス第一部);野口耕司(東京理科大)]

4. SARS-CoV-2 感染に対する中分子阻害剤の探索

上述した SARS-CoV-2 阻害剤探索系を用いて、特に、SARS-CoV-2 spike-ACE2 間のタンパク質―タンパク質相互作用を阻害する化合物のスクリーニングを、独自の中分子化合物ライブラリーを用いて開始した。その結果、用量依存的に SARS-CoV-2 感染を阻害する新規化合物が複数個得られてきている。構造情報をもとに、類縁体解析を進め、より阻害活性の高い化合物の取得を目指している。[深澤征義、村江真奈、清水芳実、酒井祥太、水上智晴、染谷友美、稲森陽子;小川基彦(ウイルス第一部);野口耕司(東京理科大);大澤匡範(慶應大)]

5. 発酵大豆成分の日本脳炎ウイルス増殖に対する効果

イソフラボン類には様々な健康機能があり、抗ウイルス効果を持つとの報告がある。大豆イソフラボン類及び関連する発酵大豆由来成分の日本脳炎ウイルス(JEV)に対する効果を検討した。その結果、発酵大豆胚芽抽出物(主成分:大豆イソフラボンアグリコン)と発酵脱脂大豆抽出物に JEV 増殖阻害活性を見出した。今後は標的となるウイルス増殖のステージならびに阻害メカニズムについて解析する。[北谷明大、齊藤恭子、深澤征義;高橋勝彦、東 伸昭(星薬大);天海智博(ニチモウバイオティックス)]

6. CERT 阻害剤の立体異性体による未知のメカニズムを介した抗クラミジア活性の発見

各種 CERT 阻害剤、および、その立体異性体がクラミジア・

トラコマティスの増殖に与える影響について検討している。これらの化合物の抗クラミジア活性は概ね CERT 阻害活性の強さと相関していたが、ある化合物の立体異性体は CERT への阻害活性をほとんど示さないにも関わらず、クラミジアの増殖を顕著に抑制することが分かった。各種検討を行った結果、この化合物がクラミジアの特定の酵素反応を抑制していることが判明した。また、電顕解析により、この化合物はクラミジア・トラコマティスの分化を抑制または遅延させていることが判明した。当該化合物およびその立体異性体による抗クラミジア活性は酵素反応の抑制活性または CERT の阻害活性と相関しており、関連性が高いと予想された。[熊谷圭悟、花田賢太郎;上野雅晴(徳島大学);小林修(東京大学)]

V. 最先端機器を用いた感染症研究

1. ウイルス感染細胞の無染色・非侵襲的条件下でのライブ観察

昨年度構築したアポダイズド位相差顕微鏡解析システムを用いたライブイメージングに向けて、培養条件の至適化を行うとともに、システムの改善を図った。種々のウイルス感染細胞について、無染色・非侵襲的条件下で高解像度のライブイメージングを予備的に実施した。[中村優子、島﨑健太朗、齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎;加藤薫(産業技術総合研究所)]

2. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定

アポダイズド位相差顕微鏡システムを用いて HeLa 細胞および Vero 細胞の無染色ライブイメージングを行った。ミトコンドリアなど特徴的な形態を有するオルガネラは比較的高い精度で同定可能であり、網目構造の小胞体も条件によっては観察可能であった。また、球状の小胞形態を持つオルガネラは、特異的なオルガネラ標識を導入して平行観察するといった同定作業を随時行う必要があることが示唆された。[島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子、花田賢太郎;加藤薫(産業技術総合研究所)]

レファレンス業務

Ⅰ. 伝達性海綿状脳症(TSE)検査

TSE 行政検査・確認検査(ウエスタンブロット法)の担当、等。

TSE 行政検査・確認検査体制(ウエスタンブロット法)を通年維持した。また、試薬等の品質と検査手技の管理を目的として、過去の BSE 陽性ウシおよび陰性ウシを模擬検体とする内部精度管理試験を行い、試験成績を厚生労働省 医薬・生活衛生局 食品監視安全課へ報告した(令和3年10月、令和4年2月実施)。[萩原健一、中村優子]

品質管理に関する業務

Ⅰ. 新型コロナウイルスワクチンに対する承認前検査と検定検査

1. ファイザー社製コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(SARS-CoV-2)の国家検定

国家検定として、昨年度から引き続きファイザー社製コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(SARS-CoV-2)の製造・試験記録等要約書(Summary Lot Protocol;SLP)審査を行った。[深澤征義、萩原健一、齊藤恭子、中村優子]

2. モデルナ社製コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(SARS-CoV-2)の国家検定

国家検定として令和 3 年 5 月 21 日付けで日本での製造販売承認がされたモデルナ社製コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(SARS-CoV-2)の製造・試験記録等要約書(Summary Lot Protocol;SLP)審査を行った。[山地俊之、熊谷圭悟、酒井祥太、深澤征義]

3. ノババックス社製組換えコロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチンの承認前検査

新型コロナウイルス感染症に対してノババックス社が開発した組換えコロナウイルスワクチンの日本での製造販売承認申請が武田薬品工業株式会社からなされたことに伴い、他部との連携を図り、2つの試験について承認前検査を行った。
[酒井祥太、萩原健一、深澤征義]

4. 生物製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討

生物学的製剤基準(生物基)は通則、医薬品各条、一般試験法からなる薬機法第 42 条に基づいて制定された生物学的製剤の基準集である。一方、日本薬局方(日局)は、通則、生薬総則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条からなる薬機法第 41 条に基づいて制定された医薬品の規格基準書である。両者の関係を整理することは、国際薬局方(IP)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)、WHO Recommendations/Guidelines などとの国際的ハーモナイゼーションを行っていく上でも非常に重要である。そこで、日局の通則および各条で生物基と関連する項目をピックアップし、重複や齟齬について調査を行った。両基準は繰り返し改定が行われているものの、すり合わせが十分に行われてこなかったせいか、齟齬も複数認められ、表現の不統一も多数見られることが改めて明らかになった。今後、早急に各専門家による内容の統一化を進め、統合化に向けた検討も始めるべきと思われた。
[深澤征義]

その他

1. (独)医薬品医療機器総合機構 GLP 専門協議の専門委

員［深澤征義］

2．厚生労働省医薬・生活衛生局 食品監視安全課 牛海綿状脳症の検査に係る専門家会議委員［中村優子］

3．内閣府食品安全委員会プリオン専門調査会専門委員［中村優子］

4．農林水産省食料・農業・農村政策審議会臨時委員［中村優子］

5．厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員（日本薬局方部会員）［深澤征義］

6．機器管理運営委員会機器の管理と運用

戸山庁舎のトリプル四重極リニアイオントラップ型質量分析機（3200QTRAP）の保守・運用を行い、適切な節電対策を講じた。また、新規質量分析装置 LC-MS8060NX を導入し、運営を開始した。当該装置を用いたメタボロミクスやリピドミクス解析を行う基盤を構築した。本手法を用いて、所横断的な共同研究を開始した。［酒井祥太、花田賢太郎、深澤征義］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ.誌 上 発 表

1．欧文発表

1) Yamanaka A, Matsuda M, Okabayashi T, Pitaksajjakul P, Ramasoota P, Saito K, Fukasawa M, Hanada K, Matsuura T, Muramatsu M, Shioda T, Suzuki R. Seroprevalence of Flavivirus Neutralizing Antibodies in Thailand by High-Throughput Neutralization Assay: Endemic Circulation of Zika Virus before 2012. mSphere, 6, e0033921, 2021.

2) Shimizu Y, Suzuki T, Shirasago Y, Kondoh M, Suzuki T, Wakita T, Fukasawa M. Antiviral effects of the anti-occludin monoclonal antibody on persistent hepatitis C virus infection in a human liver chimeric mouse model. BPB Reports, 4, 142-147, 2021.

3) Ogawa M, Murae M, Gemba R, Irie T, Shimojima M, Saijo M, Noguchi K, Fukasawa M. L-DOPA, a treatment for Parkinson's disease, and its enantiomer D-DOPA inhibit severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in vitro. J. Infect. Chemother., 28, 373-376, 2022.

4) Murae M, Shimizu Y, Yamamoto Y, Kobayashi A, Houri M, Inoue T, Irie T, Gemba R, Kondo Y, Nakano Y, Miyazaki S, Yamada D, Saitoh A, Ishii I, Onodera T, Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M*, Noguchi K*. The function of SARS-CoV-2 spike protein is impaired by disulfide-bond disruption with mutation at cysteine-488 and by thiol-reactive N-acetyl-cysteine and glutathione. Biochem. Biophys. Res. Commun., 597, 30-36, 2022. (*co-corresponding)

5) Okemoto-Nakamura Y, Someya K, Yamaji T, Saito K, Takeda M, Hanada K. Poliovirus-nonsusceptible Vero cell line for the WHO global action plan. Sci Rep, 11, 6746, 2021.

6) Sakuma C, Sekizuka T, Kuroda M, Hanada K, Yamaji T. Identification of SYS1 as a host factor required for Shiga toxin-mediated cytotoxicity in Vero cells. Int J Mol Sci, 22, 4936, 2021.

7) Kato F, Nakatsu Y, Murano K, Wakata A, Kubota T, Hishiki T, Yamaji T, Kidokoro M, Katoh H, Takeda M. Antiviral activity of CD437 against mumps virus. Front Microbiol, 12, 751909, 2021.

8) Konishi K, Yamaji T, Sakuma C, Kasai F, Endo T, Kohara A, Hanada K*, Osada N*. Whole-genome sequencing of Vero E6 (VERO C1008) and comparative analysis of four Vero cell sublines. Front Genet,13, 801382, 2022. (*co-corresponding)

9) Shimasaki K, Kumagai K*, Sakai S, Yamaji T, Hanada K*. Hyperosmotic Stress Induces Phosphorylation of CERT and Enhances Its Tethering throughout the Endoplasmic Reticulum. Int J Mol Sci, 23, in press. (*co-corresponding)

10) Hanada K, Sakai S, Kumagai K. Natural Ligand-Mimetic and Nonmimetic Inhibitors of the Ceramide Transport Protein CERT. Int. J. Mol. Sci., 23, 2098, 2022.

11) Mutoh T, Niimi Y, Sakai S, Watanabe H, Ueda A, Shima S, Igarashi Y. Species-specific accumulation of ceramides in cerebrospinal fluid from encephalomyeloradiculoneurpathy patients associated with peripheral complement activation: A pilot study. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids, 1867(3), 159092, 2022.

12) Tamura N, Sakai S, Martorell L, Colomé R, Mizuike A, Goto A, Ortigoza-Escobar J*, Hanada K*. Intellectual disability-associated mutations in the ceramide transport protein gene CERT1 lead to aberrant function and subcellular distribution. J. Biol. Chem., 297(5), 101338, 2021. (*co-corresponding)

2．和文発表

1) 齊藤恭子（翻訳、分担）グッドマンギルマン薬理書第13版第 62 章：抗ウイルス薬（抗レトロウイルス薬を除く）、廣川書店（2022.1.30 発刊）

2) 深澤征義(翻訳、分担)グッドマンギルマン薬理書第13版第 59 章:タンパク合成阻害薬およびその他の抗菌薬、廣川書店(2022.1.30 発刊)

3) 1) 野口耕司、斎藤顕宜、宮崎智、深澤征義 新型コロナウイルスの感染メカニズム、理大科学フォーラム、422, 2-5, 2021

4) 清水芳実、深澤征義 効率的な培養細胞 C 型肝炎ウイルス感染系の構築、創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学、335-340, 2021

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Monaco-Brown M, Cerone J, Ogbamikael S, Yager E, Yamaji T, Barroso M, Hanada K, Konan K. Modulation of Zika virus replication via glucosylceramide synthase and glycosphingolipids, Pediatric Academic Societies 2021, Virtual Meeting, 2021.4.30-5.4.

2) Miura A, Kabayama K, Manabe, Shuto Miyake Y, Shirakawa A, Shomura H, Yamaji T, Suzuki KGN, Fukase K. Quantitative Analysis of Galectin-dependent Glycoprotein Dynamics by using Synthetic Glycan Displaying System on the Cell Surface. Pacifichem 2021, Virtual Meeting, 2021/12

2. 国内学会

1) 井上徹哉、山本雄一朗、村江真奈、深澤征義、金子美華、加藤幸成、野口耕司 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の S2 領域を認識する中和抗体の探索、第 65 回日本薬学会関東支部大会、2021.9.11、オンライン.

2) 村江真奈、清水芳実、入江拓也、玄葉隆太郎、野口耕司、深澤征義 新型コロナウイルス侵入阻害剤の簡便なスクリーニング系構築、第 65 回日本薬学会関東支部大会、2021.9.11、オンライン.

3) 小川基彦、下島昌幸、西條政幸、深澤征義 緑茶由来フラボノイド類の重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する増殖抑制効果、第 3 回 SFTS 研究会学術集会、2021. 9. 17、オンライン.

4) 島﨑健太朗、加藤薫、中村優子、齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎 アポダイズド位相差顕微鏡による無染色・非侵襲での細胞内微細構造動態の観察、第 30 回日本バイオイメージング学会学術集会、2021. 9. 9-10、オンライン.

5) 齊藤恭子、深澤征義、鈴木亮介、高崎智彦、花田賢太郎 Vero 細胞における黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンの持続的な複製の性状解析、第 68 回日本ウイルス学会学術集会、2021. 11. 16-18、神戸国際会議場/オンライン.

6) 小川基彦、村江真奈、玄葉隆太郎、入江拓也、下島昌幸、野口耕司、西條政幸、深澤征義 パーキンソン病治療薬 L-DOPA および光学異性体 D-DOPA の重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する抗ウイルス活性、日本薬学会第142年会、2022.3.25-28、オンライン(名古屋).

7) 山本雄一朗、村江真奈、清水芳実、小林明日香、祝部真澄、井上徹哉、入江拓也、玄葉隆太郎、斎藤顕宜、宮崎智、石井功、深澤征義、野口耕司 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質における Cys-488 残基の機能とチオール化合物の影響、日本薬学会第142年会、2022.3.25-28、オンライン(名古屋).

8) 米澤朋起、清水祐吾、池田和由、山本雄一朗、野口耕司、酒井祥太、深澤征義、横川真梨子、大澤匡範 COVID-19 の原因となるタンパク質−タンパク質相互作用を標的とする合成中分子阻害剤の in silico 解析、日本薬学会第142年会、2022.3.25-28、オンライン(名古屋).

9) 北谷明大、齊藤恭子、天海智博、高橋勝彦、東伸昭、深澤征義 発酵大豆由来成分の日本脳炎ウイルス増殖に対する効果、日本薬学会第142年会、2022.3.25-28、オンライン(名古屋).

10) 井上徹哉、山本雄一朗、村江真奈、深澤征義、金子美華、加藤幸成、野口耕司 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の S2 領域を認識する中和抗体の探索、日本薬学会第142年会、2022.3.25-28、オンライン(名古屋).

11) 三浦彩音、樺山一哉、真鍋良幸、三宅秀斗、白川明日香、初村洋紀、山地俊之、鈴木健一、深瀬浩一 合成糖鎖提示手法を用いた糖鎖−ガレクチン相互作用によるタンパク質動態制御、第 15 回ケミカルバイオロジー学会、2021.6.21-23、オンライン.

12) 後藤麻子、水池彩、山地俊之、花田賢太郎 カゼインキナーゼ 1γ の C 末端領域依存的な細胞内局在の変化がスフィンゴミエリン生合成におけるセラミド輸送に影響を及ぼす、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、オンライン(京都).

13) 三浦彩音、樺山一哉、真鍋良幸、三宅秀斗、白川明日香、初村洋紀、山地俊之、鈴木健一、深瀬浩一 生細胞表層への合成糖鎖導入および糖鎖−レクチン相互作用の分子化学的解析、第 40 回日本糖質学会年会、2021.10.27-29、鹿児島 オンラインハイブリッド.

14) 秋山央子、山地俊之、水谷泰彰、新美芳樹、武藤多津郎、上口裕之、平林義雄 ヒト脳脊髄液には志賀毒素

と反応する新奇糖脂質が存在する、第 94 回日本生化学会大会、2021.11.3-5 オンライン（横浜）.

15) 内野美佳子、黒澤静霞、山地俊之、相川京子 ANXA1 をキャリアとした細胞内で作用する標的結合タンパク質の創出 第 94 回日本生化学会大会、2021.11.3-5 オンライン（横浜）.

16) 石井克幸、関塚剛史、本間悠太、山地俊之 ゲノムワイド CRISPR スクリーニングによる HPV 細胞侵入に必要な宿主因子の同定 第 68 回日本ウイルス学会学術集会、2021．11．16-18、神戸 オンラインハイブリッド.

17) 佐々木桂奈江、森下史、足立拓弥、渡部雄斗、若林貞夫、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎 抗がん剤 OSW-1 が引き起こすゴルジ体ストレス依存性細胞死は PI4P 代謝因子によって制御される 第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3 横浜.

18) 水池彩、酒井祥太、 加藤薫、山地俊之、花田賢太郎 小胞体−ゴルジ体間セラミド輸送ゾーンの形成に重要な PI4KB 結合因子の解析、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3 横浜.

19) 中山仁志、花房慶、山地俊之、大嶋恵理子、堀田知美、岩渕和久 抗リポアラビノマンナン抗体の結合特異性ならびに自然免疫細胞による抗酸菌貪食への効果に関する検討 第 6 回糖鎖免疫研究会、2022.3.10、東京.

１０．昆虫医科学部

部長　　葛西　真治

概　要

昆虫医科学部は，感染症の伝播等，人に害を与える節足動物を対象とした基礎的研究・調査に加え，これら衛生害虫等の防除に寄与する情報収集と提供，講義・研修等による社会への貢献に努めている．令和 3 年度の研究及び業務の概要は以下の通りである．

新宿区定点における疾病媒介蚊の発生モニタリング調査を今年度も継続的に行い，ドライアイスで誘引される蚊の発生状況を調べた．ヒトスジシマカの超高精細バーコード解析（SNPs解析）を行い，国内集団の遺伝子構成を調べた．日本産ニクバエ科について従来の DNA バーコード解析を行い，遺伝情報を蓄積した．北陸 2 県の渡り鳥飛来地や SFTS 発生地においてマダニ採集を行い，マダニが保有するウイルス・吸血源動物調査および渡り鳥によるウイルスの越境の可能性を検討した．日本脳炎媒介蚊コガタアカイエカについては，大陸型コガタアカイエカの国内での発生動態を明らかにする目的で，長崎県諫早市と五島市で捕獲されたサンプルを用いてシーズン最初の遺伝的な集団構成を調べた．レファレンス業務として 7 件の衛生害虫類の同定依頼に対応した．62 対のプライマーセットを用いて，日本産ハマダラカ DNA に対するマルチプレックス PCR の条件検討を行い，NGS 解析可能な量・質の DNA 増幅を確認した．

野外の疾病媒介節足動物のウイルス保有状況を把握するために，次世代シーケンサー（NGS）を用いた Virome 解析ならびに培養細胞を用いたウイルス分離を行った．その結果，国内のタカサゴキララマダニから Jingmen tick virus，タカサゴチマダニから新規ウウクウイルスと新規ジンメンウイルス，ヤマアラシチマダニから新規クアランジャウイルスをそれぞれ検出した．また，キンイロヌマカより新規フラビウイルスの分離に成功した．一方，国外の調査では，ガーナのマダニから Dugbe virus とフェニュイウイルス2種を検出した．また，インドネシアのニセシロハシイエカから日本脳炎ウイルスⅣ型が分離された．当研究部で樹立したガーナ産ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 のフラビウイルス感受性を調べた結果，黄熱ウイルス（YFV）やジカウイルスに高い感受性を示すことが判明し，トランスクリプトーム解析により YFV 感染に応答する宿主遺伝子を複数見出した．また，ネッタイシマカに潜在感染する昆虫ウイルスが，アルボウイルスの伝播に及ぼす影響を調べる技術基盤として，昆虫ウイルスが持続感染した AeAe-GH98 細胞を作成した．野外の疾病媒介蚊を対象としたウイルスサーベイランスに関して，野外捕集蚊体内でのウイルス RNA の長期常温保存法の検討と，蚊の獲得免疫機構を利用したアルボウイルス感染履歴の評価法の開発を行った．

ネッタイシマカのピレスロイド剤抵抗性機構について研究を進めた．過去に成田空港で採集されたネッタイシマカの殺虫剤抵抗性レベルや解毒酵素の関与について調べた．昨年までに NGS を用いてピレスロイド剤の作用点ナトリウムチャネル遺伝子のコード領域を効率よく決定する方法を確立してきたが，令和 4 年度はさらに解析パイプラインを改良し，より効率的に変異箇所を出力する手法を確立した．また，ホモロジーモデリングを導入し，発見されたチャネルアミノ酸変異の 3 次元構造から，殺虫剤との親和性を推測し，抵抗性への関与を検討できるようにした．さらに，ナトリウムチャネルのアミノ酸二重変異 L982W+F1534C をホモ接合体として有する系統を用いて様々なピレスロイド剤に対する交差抵抗性レベルを観察するとともに，複数の殺虫剤の混合による共力効果についても解析を行った．昨年に引き続き屋外において家庭用殺虫剤によるヒトスジシマカの個人的防除法の有効性について試験を行った．イエバエの殺虫剤抵抗性機構解析の足掛かりとして，個別飼育法の検討を行った．

人事面では，当該部の正規職員 7 名（葛西真治，伊澤晴彦，比嘉由紀子，佐々木年則，駒形修（薬剤耐性研究センターとの併任），前川芳秀，小林大介（安全実験管理部との併任）に加え，再任用職員として冨田隆史，林利彦，澤邉京子（安全実験管理部との併任），流動研究員として楊超，Astri Nur Faizah，非常勤職員として上村望，研究生として Faustus Akakperiwen Azerigyik（東京医科歯科大院），松村凌（明治大院），実習生として甲斐泉，草苅咲季，中川幹映（いずれも明治大），事務補助員として加藤知華，技術補助員として高岡安希，谷口ひとみ，澤田恵子，黒木章弘ほか，客員研究員および協力研究員の協力により業務・研究を遂行した．

業 績

調査・研究

I. 衛生昆虫の分布および媒介生態に関する調査・研究

1. 新宿区定点における疾病媒介蚊の発生モニタリング調査

都市域に発生する疾病媒介蚊の種類相，生息密度，季節消長を監視することを主目的として，感染研構内の2ヶ所（地上 1.5m と樹上 7.5m）に週1回ドライアイストラップを設置して成虫の採集を行った．2021 年 1－12 月までの期間中，2 属 3 種，824 個体が採集された．優占種はデング熱媒介蚊として重要なヒトスジシマカとウエストナイル熱の潜在的な媒介蚊のアカイエカ種群の 2 種で，採集総数の 99.8%を占めた．ヒトスジシマカは 7～9 月にかけて密度が高く，最高は 7 月の 35 個体/日であった．アカイエカ種群は 6 月上旬から 10 月まで増減を繰り返しながら発生していた．最高は 6 月の 95 個体/日であった． [比嘉由紀子，谷口ひとみ，前川芳秀]

2. 日本型および大陸型コガタアカイエカの発生動態

春先に初めて確認されるコガタアカイエカ集団を採集し，各型の発生動態を明らかにすることを目的とし 2020 年 4 月に諫早市の豚舎において採集を行った． 156 個体のコガタアカイエカが採集された．得られたサンプルはナミカ亜科 Culicinae の蚊に汎用的に開発されたハイブリダイゼーションプローブと次世代シーケンサーを用いて日本型，大陸型，ハイブリッド型を調べた．その結果，シーズン最初のコガタアカイエカはすべて日本型であった．前年に日本に侵入した大陸型コガタアカイエカは越冬しない可能性が高いと考えられた．晩春以降，シーズンを通して大陸型が検出されることはすでに確認されており，今後，日本侵入後の両型の交配の可能性と発生動態を調査する予定である．[比嘉由紀子，前川芳秀；二見恭子，砂原俊彦（長崎大学熱帯医学研究所）]

3. ヒトスジシマカの分布北限に関する研究

2015 年に本州最北県である青森県で初めてヒトスジシマカの侵入が確認され，北海道への分布拡大の監視を続けている．ヒトスジシマカの定着要因である年平均気温 11 度の要件を満たす函館で調査を行い，2020 年までは確認されていない．2021 年は新型コロナウイルス感染症の影響で過去 20 年以上続けていた調査をすることができなかった．今後も新型コロナウイルス感染症の動向をみつつ，引き続きヒトスジシマカの北海道への侵入の監視を続け，蚊相や密度情報を蓄積する必要があると考えられた．[前川芳秀，澤邉京子，比嘉由紀子]

4. 媒介蚊の海外からの侵入個体の出身地推定検出系の確立

日本に侵入してくる疾病媒介蚊の出身地推定の可能性を検討するため，核ゲノムを対象としてキャプチャープローブと次世代シーケンサーを使用した超高精細遺伝子解析法を用い，沖縄県から岩手に至る全国 40 地点に加え，インドネシアおよびベトナムのヒトスジシマカについて SNP 解析を行った．得られたゲノムデータは，主成分分析によりクラスタリングを行った．その結果，沖縄県，九州，それ以外の日本，海外（インドネシア，ベトナム）でそれぞれクラスターを形成し，海外から侵入してきたヒトスジシマカ集団の検出が十分に可能であることがわかった．国内の集団もいくつかのクラスターに分かれることから，侵入だけでなく移動や分散の推定も可能であると考えられた．さらに調査地点を増やし，データベースの構築に努める．また，同法を用いて，他の疾病媒介蚊や節足動物への応用も検討する．[比嘉由紀子，前川芳秀，葛西真治，楊超，高岡安希；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）]

5. 国際空港における海外からの侵入ヒトスジシマカの検出

ナミカ亜科 Culicinae の蚊に汎用的に開発されたハイブリダイゼーションプローブと次世代シーケンサーを用い，ヒトスジシマカの出身地推定の可能性を検討した．2021 年に成田国際空港施設内に設置されたオビトラップで採集されたヒトスジシマカサンプルを解析したところ，9 月に採集された 18 個体が空港周辺のヒトスジシマカ集団と異なる遺伝構成を示していた．リファレンスサンプルである日本のその他地域と空港周辺，18 個体以外の空港の個体は同じ集団であったことから，18 個体は海外から侵入してきた集団の可能性が高い．この 18 個体由来の子孫の定着の有無，空港外への分散の有無について引き続き調査を行う予定である．[比嘉由紀子，楊超，前川芳秀，葛西真治；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；二見恭子，皆川昇，助廣那由（長崎大学熱帯医学研究所）；新妻淳，大里早貴，山内繁，竹内紫乃，中村恵子（成田空港検疫所）]

6. 日本産ハマダラカ属の分類学的解析手法の開発

日本産ハマダラカは 12 種が記録されている．近年の分子生物学的手法の発達によって，2018 年にはこれまで 1 種と

考えられていたヤマトハマダラカには隠蔽種も含めて 3 種類が含まれている可能性が示唆され，また，北海道には韓国で新種記載された *Anopheles belenrae* が分布していることが当部の研究によって明らかになった．ハマダラカ属は形態学的な種同定が難しい種を多く含み，また，分子同定の世界標準であるミトコンドリア DNA の COI 領域をターゲットとした DNA バーコーディングでの同定ができないケースが多い．特に広範囲に分布し，マラリア原虫媒介蚊種を多く含むシナハマダラカ種群は核 rDNA の ITS1 及び ITS2 を基本とした分子同定をする必要があり，クローニングが前提となることを考えると，種同定目的でルーチン化へのハードルが高い．そこでクローニング技術に依存せず，かつ，より多くの遺伝情報を得ることで分類学的な研究を可能とする方法を開発する目的で研究を行った．最近，海外の研究で報告された 1 回で複数のハマダラカ種を同定できる 62 対のプライマーセットを用いて，日本産ハマダラカサンプルに対してマルチプレックス PCR を行った．その結果，62 対のプライマーを用いると，日本産ハマダラカに対しても PCR 産物が同時に増幅され，NGS 解析ができることを確認した．得られたデータの解析を進めるとともにより効率的に解析ができるプライマーセットの検討を行う．[前川芳秀，比嘉由紀子，葛西真治；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）]

7. マダニの吸血源動物種の特定

2018 年～2020 年にフランネル法により採集された植生マダニのうち，現在までに 167 頭から DNA を抽出し，Reverse Line Blot Hybridization（RLB）法による吸血源同定を行った．これまでに改良した RLB 法により，国内に生息する主要な哺乳類 18 種は種特異的プローブ検出が可能になった．一方で，種特異的プローブがなく，種数が多い鳥類・爬虫類・げっ歯類については，まず，各種共通プローブによる検出を行い，次いで次世代シークエンス（NGS）解析により種の同定を試みた．マダニ 77 頭を RLB 法で解析した結果，鳥類，げっ歯類，爬虫類，クマ，イノシシ，サル，イヌを吸血した履歴が確認された．NGS 解析による種の特定を行ったところ，RLB 法よりもさらに詳細に種を特定することができ，コジュケイ，イノシシ，イエネコ，ハツカネズミ，ニホンザルの遺伝子断片がが検出された．[谷口ひとみ，比嘉由紀子，伊澤晴彦，澤邉京子；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；今西（小林）望（日本科学未来館）]

8. 日本産ニクバエ科の DNA バーコーディング

衛生昆虫であるニクバエのミトコンドリア DNA COI バーコーディング解析を進めた．ニクバエにおいては，日本で記録されている 125 種のうち，分布域が広く重要な 36 種において解析をしたところ，概ね形態分類に一致する系統樹が作成され，COI バーコード領域を利用した種同定が十分に可能であることを確認することができた．引き続き，分布が限定される希少種以外のニクバエについて DNA バーコード領域を対象とした衛生昆虫の種同定のためのベースの蓄積を行った．[比嘉由紀子，倉橋弘，葛西真治，澤邉京子；谷口ひとみ；大宮正也，柿沼進（国際双翅類研究所）]

Ⅱ．衛生昆虫からの病原体の分離と検出，および媒介生理に関する研究

1. 国内のタカサゴチマダニから検出された新規ウウクウイルスの遺伝子解析

国内におけるマダニ媒介性ウイルスのサーベイランスの過程で，愛媛県で採集されたタカサゴチマダニからフェヌイウイルス様配列が検出された．その後の配列解析や分子系統解析によって，本配列はフェヌイウイルス科ウウクウイルス属の Kaisodi グループに属する新規ウイルスに由来することが示唆され，本ウイルスを Toyo virus と命名した．今後，ヒトや野生動物等における感染・流行の実態が解明されることが期待される．[小林大介，Astri Nur Faizah，比嘉由紀子，林利彦，澤邉京子，伊澤晴彦；鍬田龍星（岡山理科大）；木村俊也（愛媛県）]

2. 本邦における Jingmen tick virus 分布の初確認

マダニ保有ウイルスの調査過程で，新興マダニ媒介ウイルスである Jingmen tick virus が，国内複数カ所で採集されたタカサゴキララマダニから検出され，国内における本ウイルスの分布が初めて確認された． [小林大介，Astri Nur Faizah，甲斐泉，松村凌，渡辺護，比嘉由紀子，林利彦，前田健，澤邉京子，伊澤晴彦；黒田雄大，前田健（獣医科学部）；鍬田龍星，渡辺俊平（岡山理科大）；木村俊也，四宮博人（愛媛県）；下田宙（山口大）；藤田龍介（九州大）；國吉沙和子（対馬野生生物保護センター）；山内健生（帯広畜産大）]

3. 国内のタカサゴチマダニからの新規ジンメンウイルスの発見

愛媛県内で採集されたタカサゴチマダニからジンメンウイルス様の配列が検出され，詳細なウイルスゲノム解析の結果，これらの配列は新規ジンメンウイルスに由来することが示唆され，Takachi virus（TAKV）と命名した．TAKV は，ヒト病原性の Jingmen tick virus や Alongshan virus と系統学的に近縁であることから，国内における分布状況の把握や，ヒトおける

感染・流行の実態解明が望まれる. [小林大介, Astri Nur Faizah, 比嘉由紀子, 林利彦, 澤邉京子, 伊澤晴彦;鍬田龍星(岡山理科大);木村俊也(愛媛県)]

4. 国内のヤマアラシチマダニから検出された新規クアランジャウイルスの遺伝子解析

愛媛県で実施されたマダニ媒介性ウイルスの調査において, ヤマアラシチマダニ若虫の検体から, 新規のクアランジャウイルス様配列が検出された. 詳細な分子系統解析の結果, 今回検出されたウイルスは, クアランジャウイルス属ウイルスまたは本属に近縁な新規ウイルスであることが判明し, 暫定的に Ohshima virus と命名された. 東アジア地域でクアランジャウイルスが検出されたのは, 本研究が初めてとなる. [小林大介, Astri Nur Faizah, 比嘉由紀子, 林利彦, 澤邉京子, 伊澤晴彦;鍬田龍星(岡山理科大);木村俊也(愛媛県)]

5. 蚊体内にあるウイルスゲノム RNA の長期常温保存法の検討

コールドチェーンに難のあるフィールドで採集した蚊の体内にあるウイルス RNA を, 常温で安定的に保存する方法を確立するために, エタノールや市販の核酸保存試薬, 虫体内の核酸を安定的に保存できるとされるプロピレングリコールを用いて, 虫体を一定期間これらに浸漬することで, その有効性を検証した. その結果, 蚊に潜在感染しているウイルスの一種に関しては, これら溶液の浸漬により, 常温でのウイルス RNA の長期保存が可能であることが示唆された.
[甲斐泉, 小林大介, 伊澤晴彦;糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター);三條場千寿(東京大);糸山享(明治大)]

6. キンイロヌマカから分離された新規フラビウイルスの性状解析

石川県で採集されたキンイロヌマカから分離された新規フラビウイルスの遺伝子構造と性状の解析を行った. ウイルスゲノム配列の分子系統解析の結果, 本ウイルスはオーストラリアのキンイロヌマカ属蚊から分離されている Palm Creek virus と近縁なウイルスであることが明らかとなり, Coquillettidia ochracea flavivirus と命名した. また, ヤブカ属由来の C6/36 細胞とハマダラカ由来の MSQ43 細胞において顕著な増殖が確認された. [松村凌, 小林大介, 渡辺護, 比嘉由紀子, 澤邉京子, 伊澤晴彦;糸山享(明治大)]

7. 野外の蚊における日本脳炎ウイルス感染履歴評価の試み

野外の蚊における日本脳炎ウイルス(JEV)の蔓延状況を把握する手段として, 近年明らかになってきた蚊の獲得免疫機構を利用した感染履歴評価系の確立を試みた. 今回, JEV の遺伝子型 1, 2, 3 及び 5 型を対象とした検出系を構築した. 実際に野外で捕集したコガタアカイエカを対象に調べた結果, JEV 由来の Viral DNA を検出することに成功した. 本手法は,日本脳炎侵淫地と流行遺伝子型を特定する手段としての活用が期待できる. [佐々木年則, 室田勝功, 渡辺護, 小林大介, 伊澤晴彦;二見恭子, 皆川昇(長崎大)]

8. 西アフリカ産ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 のウイルス感受性

ガーナ産ネッタイシマカの胚子から作出された新規培養細胞 AeAe-GH98 について, ヤブカ媒介性のヒト病原性フラビウイルスの感受性を調査した. その結果, 本細胞株はデングウイルスに対しては低感受性であったが, ジカウイルスおよび黄熱ウイルスには高感受性であることが明らかとなった. [Michael Amoa-Bosompem, 小林大介, Astri Nur Faizah, 澤邉京子, 伊澤晴彦;林隆也, 大橋光子, 太田伸生, 山岡昇司, 岩永史朗(東京医科歯科大)]

9. ネッタイシマカの黄熱ウイルス感受性に関わる遺伝子解析

西アフリカ産ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 の黄熱ウイルス(YFV)感受性を詳しく調べる目的で, YFV 感染細胞のトランスクリプトーム解析を実施した. YFV 感染に伴い特異的に発現上昇する宿主遺伝子を網羅的に探索したところ, 合計 50 種以上の候補遺伝子を特定した. それらの中には, いまだ特徴付けられていない遺伝子が多く含まれ, 今後さらにウイルス高感受性に関わる遺伝子を絞り込む予定である. [佐々木年則, Michael Amoa-Bosompem, 小林大介, 伊澤晴彦]

10. 昆虫ウイルスが持続感染したネッタイシマカ細胞の作製

ネッタイシマカの保有ウイルス叢がデングウイルス(DENV)の伝播に及ぼす影響を評価するために, 昆虫ウイルス持続感染細胞の作製を試みた. DENV 感受性で, 2種の昆虫ウイルス(Cell fusing agent virus, Phasi Charoen like-phasivirus)が持続感染している Aag2 細胞の培養上清を, DENV 低感受性で, ウイルスフリーの AeAe-GH98 細胞に接種し継代を続けた結果, これらウイルスの持続感染が成立した. [松村凌, 小林大介, 伊澤晴彦;糸山享(明治大)]

11. インドネシア・バリ島における日本脳炎媒介蚊のウイルス保有状況調査

2019 年 7 月にインドネシア・バリ島の養豚施設周辺で蚊を捕集し，これら蚊からのウイルス分離を試みた．その結果，捕集されたニセシロハシイエカの検体から，日本脳炎ウイルスの遺伝子型Ⅳ型株が分離された．本分離株（19CxBa-83）は ,2017 年の同島のブタ血清からの分離株（JEV/sw/Bali/93/2017）と 99.1%の配列相同性を示した．[Astri Nur Faizah，小林大介，前川芳秀，Michael Amoa-Bosompem，伊澤晴彦，澤邉京子；三浦こずえ，平山和宏（東京大）；森康子（神戸大）]

12. ガーナにおけるマダニ類の採集調査とウイルス保有状況調査

ガーナ共和国におけるダニ蚊媒介性ウイルスの分布状況を把握することを目的として 2016 年 7 月から 9 月にかけて首都アクラを含む 8 地点（6 州）でマダニ類の採集調査を行われた．今年度は，当時捕獲されたマダニが保有するウイルスの網羅的解析を行った．その結果，フェニュイウイルス科の Odaw virus と Balambala tick virus，およびナイロウイルス科の Dugbe virus が検出された．[Michael Amoa-Bosompem，小林大介，Astri Nur Faizah，澤邉京子，伊澤晴彦；大橋光子，太田伸生，岩永史朗（東京医科歯科大）]

13. 溶存酸素の低下はネッタイシマカ卵のふ化を促進する

ネッタイシマカ卵は数か月の乾燥に耐性で，浸水などの条件が調うと一斉にふ化する．ふ化が促進される原因は溶液中の有機物，細菌，溶存酸素の低下，振動などが報告されているが，決定的な原因はよくわかっていない．当研究室では腐敗水を用いた一斉ふ化法を確立している．今回，腐敗水内に存在する細菌の同定を行った．また細菌が存在すれば，3 時間で溶存酸素がほぼ 0 mg/L になり，ふ化率は 60%を超えた．細菌による溶存酸素の消費が溶存酸素濃度を低下させ，ふ化を促進する刺激となっていることが示唆された．[上村望，駒形修，葛西真治]

III. 衛生害虫の防除，殺虫剤抵抗性のモニタリング，遺伝学的・分子生物学的解析

1. ネッタイシマカ殺虫剤抵抗性遺伝子のアレル頻度の変遷

ピレスロイド剤に強い抵抗性を示す FTWC 系統を感受性系統 SMK と掛け合わせ抵抗性を示す変異がどのように変遷するか系統飼育して各世代のアレル頻度を調べた．変異に偏りが生じないように集団を5区画準備して，F1，3，5，8，10 世代の抵抗性アレル頻度を蛍光プローブで確認した．5 区画の各世代約 200 個体以上の平均において，抵抗性を示さない L/F と抵抗性を示す W/C の割合が約 4:1 であった．W/C のアレル頻度が減少する傾向にあり，これらの集団ではアレル頻度が一定に保たれるハーディー・ワインベルグの法則を満たさないことが分かった．[上村望，古谷章悟，駒形修，葛西真治]

2. ピレスロイド系殺虫剤抵抗性遺伝子スクリーニングのための NGS データ解析パイプラインの改良

蚊の成虫対策で世界的に多用されているピレスロイド系殺虫剤の作用点であるナトリウムチャネルのアミノ酸変異の解析を個体別に行った．こうした変異の中には殺虫剤抵抗性をもたらすことがある．キャプチャープローブを用いてターゲット配列の濃縮を行い，いわゆる次世代型シーケンサー（NGS）用いて全 CDS を DNA 配列を解読した．これまで配列データをパイプライン MONAS を用いて解析してきたが，これを改良し，さらに可読性の高い出力を可能とし，解析の効率化を図った．[駒形修，高岡安希，葛西真治；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）]

3. NGS データ解析パイプラインからのホモロジーモデリングによるピレスロイド系抵抗性遺伝子の予測

キャプチャープローブと NGS による網羅的解析により，ピレスロイド系殺虫剤の作用点であるナトリウムチャネル上にアミノ酸変異をもたらす塩基置換を多く発見した．これら変異の抵抗性への関与を予測するために，PDB で昆虫のナトリウムチャネルとして唯一公開されているゴキブリのナトリウチャネルの立体構造に当てはめるホモロジーモデリングを行った．発見した変異が薬剤結合部位周辺に位置するかどうかを可視化し，殺虫剤抵抗性への関与を推定した． [駒形修，高岡安希，葛西真治；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）]

4. 成田国際空港で採集されたネッタイシマカの殺虫剤抵抗性と抵抗性機構

前年に引き続き，2013 年と 2015 年に成田国際空港検疫において採集されたネッタイシマカの殺虫剤抵抗性機構について検討した．殺虫試験によりピレスロイド系殺虫剤抵抗性であることが示されたことから，作用点であるナトリウムチャネルの全 CDS に対して，サンガーシークエンスおよび NGS 解析を行った．その結果，両系統で S989P+V1016G の変異が認められた.一方で，その他の部位に関してはアミノ酸変異は認められなかった．さらに，両系統と殺虫剤感受性の SMK，ROCK 系統との間でカルボキシルエステラーゼ活性を NATIVE-PAGE 法により比較した．その結果，2 集団のエステラーゼについて特段強い活性は認められなかった．[草苅咲季，糸山享（明治大），駒形 修，葛西真治；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）]

5. イエバエの個別飼育法の確立

イエバエの卵は通常容器に適切な培地を入れて飼育する. 殺虫剤の効力試験や遺伝学的な実験をするために個別飼いが必要な場合がある. しかし, 通常の飼育方法では培地にカビが生育し, 処置した卵がふ化不全もしくは生育不全を起こす欠点があった. この欠点を改善するために, 数ml 程度の容量の小さめの使い捨てチューブに少量の培地を用意し, イエバエ卵 1, 5, 10 個をそれぞれの容器内に静置し羽化できるか観察した. 飼料の水分含量等を検討した結果, 90%以上のふ化率が達成され, この方法で飼育すれば少数個体の飼育が可能であると示された. [上村望, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形修]

6. 家庭用殺虫剤のヒトスジシマカに対する効力試験

家庭用殺虫剤(蚊取り線香, エアゾール)について, 一般家庭において個人レベルで緊急避難的に対応できる方法の検討を行った. 2021 年 9 月 21 日と 22 日に埼玉県内の総合公園において, 蚊取り線香の燃焼およびピレスロイド系エアゾールの処理前後における人への吸血飛来数を計測した. 蚊取り線香 2 製品については, 燃焼中だけでなく, 消火後も 1 時間, 吸血飛来数を大幅に減少させることが確認された. エアゾールについては, 処理後少なくとも 2 時間まで吸血飛来数を大幅に減少させた. 今後, 反復数を増加させながら, かつ風向きや風速, 植生など気象・環境要因による影響を評価する必要があると考察された. [葛西真治; 皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸(日本環境衛生センター)]

7. ピレスロイド剤超抵抗性ネッタイシマカの交差抵抗性

ベトナムで採集され, 系統化した抵抗性系統 FTWC は, ナトリウムチャネル上に 4 つのアミノ酸変異(L199F+A434T+L982W+F1534C)を有する. 昨年度までの研究でペルメトリンに 1039 倍の, デルタメトリンに 527 倍の抵抗性を有することが明らかになっている. 今年度は, 他のピレスロイド剤およびオキサジアゾール系殺虫剤の感受性を調べた. その結果, ピレスロイド系のテトラメトリン, シフルトリン, トランスフルトリン, イミプロトリンに対する抵抗性比はそれぞれ 8300 倍, 270 倍, 250 倍, 73 倍であり, 同じ作用機構を有する殺虫剤の間でも抵抗性比に大きな違いあることが明らかとなった. また, ピレスロイド系とは作用機構が異なるオキサジアゾール系のメトキサジアゾンに対する抵抗性比は 1.6 倍であり, 感受性が極めて高いことが明らかになった. [仲川幹映, 上村望, 駒形修, 葛西真治]

8. 殺虫混合剤のネッタイシマカに対する共力効果

ネッタイシマカを対象として, ピレスロイド剤 4 種およびピレスロイド剤とオキサジアゾール系殺虫剤の混合による殺虫共力試験を行った. 殺虫剤感受性 SMK 系統を用いた実験では, 単剤も混合剤も LD_{50} に大きな影響を及ぼさなかった. また, ピレスロイド剤の作用点ナトリウムチャネルに変異(L982W+F1534C)を持ち, 強い抵抗性を発達させた FTWC 系統を用いて同様の試験を行ったが, SMK 同様に混用による殺虫の共力効果は認められなかった. [仲川幹映, 上村望, 駒形修, 葛西真治]

レファレンス業務

I. 衛生動物同定検査報告

令和 3 年 4 月から令和 4 年 3 月までの間に 7 件の昆虫およびダニ類の同定依頼があった. 内訳はハエ類 4 件(入院患者の口腔内で発生したヒロズキンバエ幼虫, バーベキュー場に大量飛来したショウジョウバエ 2 種, ライオンの糞に飛来したメマトイ), マダニ 2 件(キチマダニ, 皮膚科に持ち込まれたフタトゲチマダニ), 蚊 1 件(空港検疫で捕獲されたエゾヤブカ)であった. [林利彦, 比嘉由紀子, 前川芳秀]

研修業務

1) 埼玉県ペストコントロール協会令和 3 年度技術向上部会プログラム, 衛生害虫における SDGs (持続可能な開発目標), 2021 年 6 月 29 日, さいたま市. [澤邉京子]

2) 環境省第 6 回気候変動適応中部広域協議会, 媒介節足動物の分布と感染症、気候変動との関り, 2021 年 9 月 7 日, オンライン開催. [澤邉京子]

3) 令和 3 年度医師卒後臨床研修プログラム, 昆虫媒介感染症について, 2021 年 10 月 14 日, オンライン開催. [佐々木年則]

4) 鶏と卵の研究会, ハエが関与する感染症, 2021 年 10 月 21 日, 京都市. [澤邉京子]

5) 令和 3 年度動物由来感染症対策技術研修会, 節足動物媒介感染症:最近の話題と予防指針の改正, 2021 年 11 月, オンデマンド開催. [葛西真治]

6) 第 57 回ねずみ衛生害虫駆除技術研修会, 感染症に関する最近の話題, 2021 年 12 月 14 日, オンライン参加. [葛西真治]

7) 厚生労働省気候変動とヘルス「感染症分野」に関する勉強会, 気候変動と感染症媒介昆虫, 2022 年 3 月 29 日, オンライン開催. [葛西真治]

8) 公益財団法人東京都臨床検査技師会 2021 年度微生物検査研究班研修, 吸血性節足動物を対象としたウイルス検出の方法と実際, 2022 年 2 月 18 日, オンライン開催. [伊澤晴彦]

9) 環境省令和3年度気候変動適応東北広域協議会第2回懇談会, 媒介節足動物の分布と感染症、気候変動との関り, 2022 年 3 月 10 日, オンライン開催. [澤邉京子]

アウトリーチ活動

1) 令和 3 年度国立感染症研究所研究発表会, 昆虫医科学部研究紹介, 2021 年 5 月 29 日, オンライン開催. [葛西真治]

2) 相模原市立環境情報センター令和 3 年度成人向け環境講座, 病気を運ぶ蚊と温暖化 SDGs（持続可能な開発目標）な話, 2021 年 6 月 12 日, 相模原市. [澤邉京子]

3) 国立感染症研究所感染症市民公開講座, 第 6 回, 媒介昆虫と感染症, 2021 年 6 月 22 日, オンライン開催. [葛西真治]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Itokawa K, Murota K, Faizah AN, Azerigyik FA, Hayashi T, Ohashi M, Bonney JHK, Dadzie S, Tran CC, Tran PV, Fujita R, Maekawa Y, Kasai S, Yamaoka S, Ohta N, Sawabe K, Iwanaga S, Isawa H. Determining vector competence of *Aedes aegypti* from Ghana in transmitting dengue virus serotypes 1 and 2. Parasites & Vectors, 14(1), 228, 2021.

2) Faizah AN, Kobayashi D, Maekawa Y, Amoa-Bosompem M, Fauziyah S, Mulyatno KC, Subekti S, Rohmah EA, Lusida MI, Mori Y, Miura K, Hirayama K, Isawa H, Sawabe K. Identification and isolation of Japanese encephalitis virus genotype IV from *Culex vishnui* collected in Bali, Indonesia in 2019. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 105(3), 813-817, 2021.

3) Sasaki T, Adachi T, Itoh K, Matsuoka M, Yamagishi T, Hirao M, Isawa H, Oishi K, Shibayama K, Sawabe K. Detection of *Bartonella quintana* infection among the homeless population in Tokyo, Japan, from 2013-2015. Japanese Journal of Infectious Diseases, 74(5), 411-415, 2021.

4) Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, Faizah AN, Higa Y, Hayashi T, Sawabe K, Isawa H. Toyo virus, a novel member of the Kaisodi group in the genus *Uukuvirus* (family *Phenuiviridae*) found in *Haemaphysalis formosensis* ticks in Japan. Archives of Virolology, 166(10), 2751-2762, 2021.

5) Murota K, Ishii K, Mekaru Y, Araki M, Suda Y, Shirafuji H, Kobayashi D, Isawa H, Yanase T. Isolation of *Culicoides*- and mosquito-borne orbiviruses in the Southwestern Islands of Japan between 2014 and 2019. Vector Borne and Zoonotic Diseases, 21(10), 796-808, 2021.

6) Kobayashi D, Watanabe M, Faizah AN, Amoa-Bosompem M, Higa Y, Tsuda Y, Sawabe K, Isawa H. Discovery of a Novel Flavivirus (*Flaviviridae*) From the Horse Fly, *Tabanus rufidens* (Diptera: Tabanidae): The Possible Coevolutionary Relationships Between the Classical Insect-Specific Flaviviruses and Host Dipteran Insects. Journal of Medical Entomology, 58(2), 880-890, 2021.

7) Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, Shimoda H, Fujita R, Faizah AN, Kai I, Matsumura R, Kuroda Y, Watanabe S, Kuniyoshi S, Yamauchi T, Watanabe M, Higa Y, Hayashi T, Shinomiya H, Maeda K, Kasai S, Sawabe K, Isawa H. Detection of Jingmenviruses in Japan with evidence of vertical transmission in ticks. Viruses, 13(12), 2547, 2021.

8) Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, Faizah AN, Higa Y, Hayashi T, Sawabe K, Isawa H. Detection of quaranjavirus-like sequences from *Haemaphysalis hystricis* ticks collected in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases, 75(2), 195-198, 2022.

9) Tran NTB, Shimoda H, Mizuno J, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S, Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Mendoza MV, Takano A, Muto M, Isawa H, Sawabe K, Hayasaka D, Maeda K. Epidemiological study of Kabuto Mountain virus, a novel uukuvirus, in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science, 84(1), 82-89, 2022.

10) Tran NTB, Shimoda H, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami

S, Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Mendoza MV, Kuwata R, Takano A, Muto M, Sawabe K, Isawa H, Hayasaka D, Maeda K. Zoonotic Infection with Oz virus, a novel thogotovirus. Emerging Infectious Diseases, 28(2), 436-439, 2022.

11) Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Faizah AN, Kimura S, Antwi A, Agbosu E, Pratt D, Ohashi M, Bonney JHK, Dadzie S, Ejiri H, Ohta N, Sawabe K, Iwanaga S, Isawa H. Screening for tick-borne and tick-associated viruses in ticks collected in Ghana. Archives of Virology. 167(1), 123-130, 2022.

12) Sasaki T, Moi ML, Saito K, Isawa H, Takasaki T, Sawabe K. *Aedes albopictus* strain and dengue virus serotype in the Dengue fever outbreaks in Japan: Implications of *Wolbachia* infection. Japanese Journal of Infectious Diseases, 75(2), 140-143, 2022.

13) Maekawa Y, Pemba D, Kumala J, Gowelo, S, Higa Y, Futami K, Sawabe K, Tsuda T. DNA barcoding of mosquitoes collected through a nationwide survey in 2011 and 2012 in Malawi. Southeast Africa, Acta Tropica, 213, 105742, 2021.

14) Sawabe K, Imanishi-Kobayashi N, Maekawa Y, Higa Y, Kim KS, Hoshino K, Tsuda Y, Hayashi T, Nihei N, Takai K, Kurihara T, Kobayashi M. Updated distribution of anopheline mosquitoes in Hokkaido, Japan, and the first evidence of *Anopheles belenrae* in Japan. Parasites & Vectors, 14, 494, 2021.

15) Hayashi T. A new record of the genus *Pseudocollinella* Duda (Diptera, Sphaeroceridae) from Japan. Medical Entomology and Zoology, 72, 17-19, 2021.

16) Hayashi T. The genus *Opacifrons* Duda (Diptera; Sphaeroceridae) from the Oriental region. Japanese Journal of Systematic Entomology, 27, 80-84, 2021.

17) Hayashi T. Taxonomic note on the genus *Setiopacifrons* Papp (Diptera: Sphaerocridae) from Taiwan. Japanese Journal of Systematic Entomology, 27, 85-86, 2021.

18) Maekawa Y, Kimura R, Kasai A, Takeuchi M, Inumaru M, Sato Y, Komagata O, Sawabe K, Tsuda Y. Faunal and genetic studies of mosquitoes on Chichi-jima and Haha-jima, the Ogasawara (Bonin) Islands, Japan. Medical Entomology and Zoology, 72, 237-253, 2021.

19) Yang, C, Sunahara, Hu J, Futami K, Kawada H, Minakawa N. Searching for a sign of exotic *Aedes albopictus* (Culicidae) introduction in major international seaports on Kyushu Island, Japan. PLoS Neglected Tropical Diseases, 15, e0009827, 2021.

20) Komagata O, Kasai S, Itokawa K, Minagawa K, Kazuma T, Mizutani K, Muto A, Tanikawa T, Adachi M, Komatsu N, Tomita T. Common substitution mutation F348Y of acetylcholinesterase gene contributes to organophosphate and carbamate resistance in *Cimex lectularius* and *C. hemipterus*. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 138, 103637, 2021.

21) Kuroki A, Itokawa K, Özbel Y, Komagata O, Osada Y, Omachi S, Sarkar SR, Rahman F, Paul SK, Kasai, S, Sawabe K, Matsumoto Y, Noiri E, Sanjoba C. The frequencies of knockdown resistance mutations in phlebotomine sandflies under different degrees of indoor residual spraying. Medical Entomology and Zoology, 72(4), 229-236, 2021.

22) Inaba K, Ebihara K, Senda M, Yoshino R, Sakuma C, Koiwai K, Takaya D, Watanabe C, Watanabe A, Kawashima Y, Fukuzawa K, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Uemura N, Kasai S, Kanuka H, Nishimura T, Watanabe K, Inoue H, Fujikawa Y, Honma T, Hirokawa T, Senda T, Niwa R. Molecular action of larvicidal flavonoids on ecdysteroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo in *Aedes aegypti*. BMC Biology, 20(1), 43, 2022.

23) Itokawa K, Furutani S, Takaoka A, Maekawa Y, Sawabe K, Komagata O, Tomita T, Filho JLL, Alves LC, Kasai S. A first, naturally occurring substitution at the second pyrethroid receptor of voltage-gated sodium channel of *Aedes aegypti*. Pest Management Science, 77(6), 2887-2893, 2021.

24) Sarkar SR, Kuroki A, Özbel Y, Osada Y, Omachi S, Shtyamal PK, Rahman F, Kasai S, Noiri E, Matsumoto Y, Sanjoba C. First detection of voltage-gated sodium channel mutations in *Phlebotomus argentipes* collected from Bangladesh. Journal of Vector Borne Diseases, 58, 368-373, 2021.

2. 和文発表

1) 川田　均, 楊　超, 比嘉由紀子, 二見恭子, 砂原俊彦, 鈴木高史. 西日本の港湾地域およびその周辺におけるヒトスジシマカ *Aedes albopictus* (Skuse) (Culicidae)のピレスロイド感受性調査. 日本環境動物昆虫学会誌, 32, 17-26, 2021.

2) 高崎智彦, 小林睦生, 駒形　修. ジカウイルス感染症-風土病のグローバル化-. 国立天文台編 環境年表（2021-2022）, P. 399-402, 丸善出版, 2021 年 11 月 30 日.

3) 葛西真治. 空港におけるベクター監視と侵入を警戒すべき媒介蚊について. 公衆衛生情報, 51(1), 13-15, 2021.

4) 小林睦生, 澤邉京子. 鳥インフルエンザの予防対策の盲点. 生活と環境, 66(1), 68-72, 2021.

5) 澤邉京子. 2021 年憂慮すべき感染症、新型コロナウイルス感染症と高病原性鳥インフルエンザ. Makoto, 195, 1-11, 2021.

6) 皆川恵子, 澤邉京子. ワンヘルスにおける環境と衛生. 生活と環境, 66(4), 1-6, 2021.

7) 小林睦生, 澤邉京子. 鳥インフルエンザの予防対策の再考を促す. ペストコントロール, 194, 31-36, 2021.

8) 澤邉京子. 蚊媒介感染症. ペストコントロール, 195, 21-25.

9) 澤邉京子, 小林睦生. 鳥インフルエンザの予防対策の再考. 鶏の研究, 96(6), 24-40, 2021.

10) 澤邉京子. 21 世紀における衛生害虫の脅威. ファルマシア, 57(5), 351, 2021.

II. 学会発表

1. **国際学会**

1) Kasai S. Super insecticide-resistant dengue mosquito vectors localizing in Indochina Peninsula. Commemorative Symposium on One Health for the Completion of OIE VEE Twinning Project between UT and RUA, 2021 年 10 月 1 日, オンライン開催

2) Kasai S. New technologies to detect mutations that confer insecticide resistance. The 8th NIKKEI FT Communicable Diseases Conference, 2021 年 10 月 27 日, 東京

3) Azerigyik FA, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Faizah AN, Iwanaga S, Isawa H. Evaluation of the growth kinetics of Getah virus in a scope of mammalian and mosquito cell cultures. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 70th Annual Meeting, 2021 年 11 月 17 日-21 日, オンライン開催

4) Faizah AN, Kobayashi D, Maekawa Y, Amoa-Bosompem M, Fauziyah S, Mulyatno KC, Subekti S, Rohmah EA, Lusida MI, Mori Y, Miura K, Hirayama K, Isawa H, Sawabe K. Arbovirus surveillance and Japanese encephalitis virus genotype IV isolation from *Culex vishnui* mosquitoes collected on Bali Island, Indonesia. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 70th Annual Meeting, 2021 年 11 月 17 日-21 日, オンライン開催

2. 国内学会

1) 鍬田龍星, 黒木俊郎, 松井利康, 石嶋慧多, 立本完吾, 小林大介, 伊澤晴彦, 高野　愛, 下田　宙, 藤井ひかる, 畑　明寿, 宇根有美, 森川　茂, 前田　健, 吉川泰弘. アオダイショウ由来培養細胞の性状解析. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

2) 木村俊也, 鍬田龍星, 南　博文, 小林大介, 伊澤晴彦, 前川芳秀, 比嘉由紀子, 林　利彦, 五十嵐真人, 葛西真治, 澤邉京子. SFTS 感染ネコの周辺環境におけるマダニ相調査ならびに殺虫剤によるマダニ駆除. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

3) 松村　凌, 小林大介, 渡辺　護, 比嘉由紀子, 澤邉京子, 糸山　享, 伊澤晴彦. キンイロヌマカから分離された新規フラビウイルスの性状解析. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

4) 伊澤晴彦, マイケル・アモア-ボソムペム, 小林大介, 鍬田龍星, 糸川健太郎, アシトリ・ヌー・ファイザー, 岩永史朗. ガーナ産ネッタイシマカ由来新規培養細胞系の樹立と性状解析. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

5) Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Faizah AN, Ejiri H, Sawabe K, Iwanaga S, Isawa H. Screening for tick-borne and tick-associated viruses in ticks collected in Ghana. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

6) Azerigyik F, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Faizah AN, Iwanaga S, Isawa H. Evaluation of the growth kinetics of Getah virus in a scope of mosquito cell lines. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

7) Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Higa Y, Tsuda Y, Itokawa K, Miura K, Hirayama K, Sawabe K, Isawa H. Vector competence assessment of *Aedes j. japonicus* after exposure to three Japanese encephalitis virus genotypes. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

8) 佐々木年則, 小林大介, 斎藤一三, 林 昌宏, 伊澤晴彦, 高崎智彦, 皆川 昇, 澤邉京子. 蚊におけるジカウイルス感染実験系の確立及びジカウイルスに対する蚊の獲得免疫系. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

9) 小林大介. 東京都で捕集された吸血性ユスリカ上科昆虫（ハエ目:ヌカカ科およびブユ科）の RNA ウイルス叢解析（第 31 回佐々賞受賞講演）. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

10) Yang, C, Sunahara, Hu J, Futami K, Kawada H, Minakawa N. Searching for a sign of *Aedes albopictus* (Culicidae) invasion in major international seaports on Kyushu Island, Japan. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16-18 日, オンライン参加

11) 岩田基晃, 比嘉由紀子, 葛西真治, 大宮正也, 柿沼進, 戒能洋一, 倉橋 弘, 澤邉京子. 日本産ニクバエ亜科の種同定のための DNA バーコード整備. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16-18 日, オンライン開催

12) 岩田基晃, 比嘉由紀子, 葛西真治, 大宮正也, 柿沼進, 戒能洋一, 倉橋 弘, 澤邉京子. 日本産ツシマニクバエ *Parasarcophaga tsushimae*（Diptera: Sarcophagidae）の分子分類学的再検討と隠蔽種について. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16-18 日, オンライン開催

13) 糸川健太郎, 前川芳秀, 比嘉由紀子, 小林大介, 伊澤晴彦, 関塚剛史, 黒田 誠, 澤邉京子, 葛西真治. ナミカ亜科用汎用的 SNP 解析プローブの開発, 第 73 回日本衛生動物学会大会. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

14) 黒木章弘, 糸川健太郎, Yusuf Özbel, 駒形 修, S. Santana Rani, Shyamal K. Paul, 葛西真治, 澤邉京子, 松本芳嗣, 野入英世, 三條場千寿. ピレスロイド室内残留性噴霧がサシチョウバエ殺虫剤抵抗性遺伝子頻度に及ぼす影響. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

15) 冨田隆史, 皆川恵子, 小松謙之, 駒形 修, 葛西真治. 変異型アセチルコリンエステラーゼをもつネッタイトコジラミのメトキサジアゾン感受性の低下. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

16) 駒形 修, 糸川健太郎, 冨田隆史, 葛西真治. 有機リン・カーバメート抵抗性トコジラミの F348Y 変異型アセチルコリンエステラーゼの性質変化. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

17) 葛西真治, 糸川健太郎, 古谷章悟, 高岡安希, 前川芳秀, 室田勝功, 駒形 修, 角田 隆, 川田 均, 比嘉由紀子, 皆川 昇, Tran Chi Cuong, Nguyen Thi Yen, Tran Vu Phong, Lee Ching Ng, 冨田隆史, 澤邉京子. 東南アジアの超殺虫剤抵抗性ネッタイシマカ. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16 日-18 日, オンライン開催

18) 木村俊也, 鍬田龍星, 南 博文, 小林大介, 伊澤晴彦, 前川芳秀, 比嘉由紀子, 林 利彦, 五十嵐真人, 葛西真治, 澤邉京子. SFTS 感染ネコの周辺環境におけるマダニ相調査ならびに殺虫剤によるマダニ駆除. 第 73 回日本衛生動物学会大会, 2021 年 4 月 16-18 日, オンライン開催

19) 佐々木年則, 小林大介, 斎藤一三, 林　昌宏, 伊澤晴彦, 高崎智彦, 皆川　昇, 澤邉京子. ヤブカ属におけるジカウイルス感染実験系の確立及びジカウイルスに対するヤブカ属の獲得免疫機構. 日本比較免疫学会第 32 回学術集会, 2021 年 8 月 27 日-29 日, オンライン開催

20) 鍬田龍星, 黒木俊郎, 松井利康, 石嶋慧多, 立本完吾, 小林大介, 伊澤晴彦, 高野　愛, 下田　宙, 藤井ひかる, 宇根有美, 森川茂, 前田健, 吉川泰弘. アオダイショウおよびシマヘビ由来培養細胞の性状解析. 第 164 回日本獣医学会学術集会, 2021 年 9 月 7 日-13 日, オンライン開催

21) 比嘉由紀子, 楊　超, 糸川健太郎, 前川芳秀, 二見恭子, 砂原俊彦, 澤邉京子, 葛西真治. 長崎県における日本脳炎ウイルス媒介蚊コガタアカイエカの春先の集団構成について. 第 55 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2021 年 9 月 10-11 日, 三浦市, オンライン参加

22) 澤邉京子, 新井　智, 鍬田龍星, 前川芳秀, 津田良夫, 比嘉由紀子. 日本脳炎媒介蚊コガタアカイエカの海外からの長距離飛翔に関する知見と今後の課題. 第 55 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2021 年 9 月 10-11 日, 三浦市, オンライン参加

23) Yang C, Higa Y, Itokawa K, Uemura N, Takaoka A, Maekawa Y, Kasai S. Implementation of capture probe-based single nucleotide polymorphism (SNP) analysis for population genomics of *Aedes albopictus*. 第 55 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2021 年 9 月 10-11 日, 三浦市, オンライン参加

24) 伊澤晴彦, 小林大介, 鍬田龍星, 木村俊也, 比嘉由紀子, 林利　彦, 澤邉京子. 愛媛県採集タカサゴチマダニからの新規フェニュイウイルスの発見と性状解析. 第 3 回 SFTS 研究会・学術集会, 2021 年 9 月 17 日, オンライン開催

25) 佐々木年則, モイメンリン, 斎藤一三, 伊澤晴彦, 高崎智彦, 澤邉京子. 日本のデング熱アウトブレークにおけるヒトスジシマカ系統とデングウイルス血清型およびボルバキア感染との関連. 第 76 回日本衛生動物学会西日本支部大会, 2021 年 10 月 23 日, オンライン開催

26) 川田　均, 比嘉由紀子, 葛西真治. ベトナムのネッタイシマカの電位感受性ナトリウムチャネル（VSSC）における 2 つの点変異（L982W および F1534C）に関する再検討. 第 70 回日本衛生動物学会南日本支部大会, 2021 年 10 月 30-31 日, オンライン開催

27) 立石迪照, 小林大介, 伊澤晴彦, 新屋良治. *Bursaphelenchus conicaudatus* に感染しているウイルスの発見及び感染経路. 日本線虫学会第 28 回大会, 2021 年 11 月 5 日-6 日, オンライン開催

28) 前川芳秀, 三條場千寿, 皆川恵子, 澤邉京子, 葛西真治. 新潟県佐渡島における蚊相と未記録種. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

29) 甲斐　泉, 小林大介, 糸川健太郎, 三條場千寿, 糸山享, 伊澤晴彦. 蚊体内におけるウイルスゲノム RNA の長期保存法の検討. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

30) 松村凌, 小林大介, Astri Nur Faizah, 甲斐　泉, 比嘉由紀子, 佐々木年則, 二見恭子, 森本康愛, 砂原俊彦, 吉川　亮, 松本文昭, 浦川美穂, 藤田龍介, 糸山　享, 皆川昇, 澤邉京子, 伊澤晴彦. 2019 年夏季に長崎県で捕集された *Culex vishnui* subgroup における日本脳炎ウイルス保有実態調査. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

31) 上村　望, 古谷章悟, 駒形　修, 冨田隆史, 葛西真治. 殺虫剤抵抗性ネッタイシマカにおける電位依存性ナトリウムチャネル点突然変異の簡便な特定法の確立. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

32) 高岡安希, 駒形　修, 冨田隆史, 金　京純, 葛西真治. 島根県松江市内で採集したイエバエの *super-kdr* 遺伝子について. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

33) 草苅咲季, 駒形　修, 糸川健太郎, 糸山　享, 葛西真治. 2013 年と 2015 年に成田国際空港で採集されたネッタイシマカの殺虫剤抵抗性と抵抗性機構. 第 72 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2021 年 11 月 6 日, オンライン開催

34) 澤邉京子. 北海道への侵入が危惧される節足動物媒介感染症とそのベクターー蚊とマダニの分布状況と防除法の検討ー. 第 37 回日本ペストロジー学会シンポジウム, 2021 年 11 月 18 日, 札幌市

35) 武石真音, 尾形萌音, 鍬田龍星, 小野哲嗣, 岩田惠理, 小野文子, 丹比就一, 小池正充, 根本　学, 坂内　天, 伊澤晴彦, 前田　健, 森川　茂, 北川　均, 吉川泰弘. 日本在来馬の一種「野間馬」のゲタウイルス感染状況について. 第 27 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, 2021 年 12 月 10 日, オンライン開催

36) 木村俊也, 鍬田龍星, 南　博文, 小林大介, 伊澤晴彦, 前川芳秀, 比嘉由紀子, 林　利彦, 五十嵐真人, 葛西真治, 澤邉京子. SFTS 感染ネコの周辺環境におけるマダニ相とウイルス叢の調査並びに植生マダニの駆除とその効力評価. 令和 3 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 2022 年 1 月 21 日-2 月 6 日, オンデマンド開催

37) 葛西真治. 衛生害虫の殺虫剤抵抗性の現状とその機構. 令和 3 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会シンポジウム, 注目すべき衛生害虫:その生態や防除について, 2022 年 1 月 21 日-2 月 6 日, オンデマンド開催

38) 葛西真治. 雨水ますで発生する感染症媒介蚊. NPO21 世紀水倶楽部研究集会, 雨水ますと泥溜めを考える:雨水ますでの蚊の発生対策, 2022 年 1 月 28 日, オンライン参加

39) 比嘉由紀子, 駒形　修, 葛西真治. 気候変動の病原体媒介節足動物への影響. 気候変動適応の研究会シンポジウム, 2021 年 2 月 22 日, オンライン開催

40) 松村　凌, 小林大介, 渡辺　護, 比嘉由紀子, 澤邉京子, 伊澤晴彦, 糸山　享. キンイロヌマカの RNA ウイルス叢解析および分離された新規フラビウイルスの性状解析. 第 66 回日本応用動物昆虫学会大会, 2022 年 3 月 20 日-22 日, オンライン開催

１１．獣医科学部

部長　　前田　健

概　要

獣医科学部は、戸山庁舎に配置され、第一室から第三室の 3 室で構成され、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、カプノサイトファーガ感染症、鼠咬症、SFTS、新興動物由来感染症を、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、第三室は野兎病および近縁菌、B ウイルス、コロナウイルス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、SARS-CoV-2 に関しては部全体での対応を行っている。

第一室では、動物由来感染症に関して、愛玩動物や野生動物を対象に、検査・診断や疫学調査を行っている。SFTSV や SARS-CoV2 では、感染が疑われるネコ・イヌの検査診断ならびにネコの SFTS 診断への RT-LAMP 法の適用の検討、さらに流行地および千葉県の野生動物における SFTSV の感染状況の解析を行っている。また、SFTSV では病原性の異なる株からキメラウイルスを作出し、マウスで感染実験を行い病原性遺伝子の解明を試みている。SARS-CoV-2 では各変異株を用いてネコで感染実験を行い、変異に伴う感受性や病原性の変化を検討している。ブルセラ症では、検査用 *Brucella canis* 抗原を作成し、国内唯一のヒトブルセラ症抗体検査実施機関として、行政検査として疑い患者の検査・診断を実施し、またイヌ・ネコにおける疫学調査も行っている。高齢者に患者が多い鼠咬症については、患者の依頼検査と菌株の薬剤感受性やゲノム解析を進めている。カプノサイトファーガ感染症では、疫学調査を継続して実施するとともに、*Capnocytophaga canimorsus* について、莢膜遺伝子型による病原性の差異およびイヌ・ネコにおける各莢膜遺伝子型の保有状況を解析している。また、当室で発見した *Capnocytophaga* 属菌新菌種の公衆衛生上のリスク評価を進めている。

第二室では、国内外の関係機関等の協力を得て狂犬病、炭疽、ヘニパウイルス感染症等に係る予防体制の推進に係る調査研究を行い、感染源動物および危機管理対応に関わる診断系の構築、アジアを中心とした海外の感染症研究機関等との共同研究によるラボラトリーネットワーク構築の強化を継続して行った。従来のヒト用の狂犬病ワクチンを改良し、安価で製造できるワクチン株の作製に成功した。また、2020 年 5 月に分離された街上毒の Toyohashi 株の培養細胞並びにマウスでの継代による固定毒化の機序の解析を行っている。また、餌に加えるためのワクチンとして LC16m8 をベクターとして、Toyohashi 株のG蛋白遺伝子を組み換えた組換えワクシニアウイルスの作製に成功した。また、17 種類の狂犬病を含むすべてのリッサウイルスのG蛋白を含むシュードタイプウイルスの作製に成功し、各種血清を用いた交差反応性について検証した。Nipah ウイルスに関しては 5 種類のヘニパウイルスに対する遺伝子診断系の構築に成功し、ニパウイルスのG蛋白に対するモノクローナル抗体の作成にも成功した。Ceder ヘニパウイルス、Ghana ヘニパウイルス、Mojian ヘニパウイルスの各種抗血清を作出するとともに、発現蛋白を用いた ELISA 系の構築にも成功した。炭疽菌においてはペニシリン耐性菌の遺伝子解析により耐性化の機序に関して解析を進めている。また、炭疽の芽胞の発芽を阻止する作用が、食品添加物のグリシンに存在することを発見した。国際研究として、ブータンにおける動物由来感染症の調査を継続して行っている。

第三室では、野兎病菌の継代によるゲノム変化を解析し、150 継代では 5kbp の遺伝子欠損が観察された。野兎病菌 ftt_0965c 遺伝子破壊株（Δftt_0965c）の感染防御効果について、野兎病生ワクチン株として優れている可能性が示唆された。B ウイルスに対する抗体保有状況を調べた結果、46 頭中 27 頭（59%）が抗体陽性となった。B ウイルスに加えて、ヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型も特異抗体が検出できるようにマルチプレックスビーズアッセイに成功した。SARS-CoV-2 の動物での自然感染に関しては、イヌ 11 頭、ネコ 7 頭で遺伝子陽性となった。そのうちネコ 1 頭はデルタ株感染が原因と考えられる呼吸器症状を示した。SARS-CoV-2 WK-521 株をもとに作出した Vero9013 細胞、fcwf-4 細胞馴化株の in vitro における増殖性およびマウスにおける病原性を比較した。ORF7 遺伝子欠損株と親株の Calu-3 細胞感染時におけるサイトカイン誘導能を測定した結果、IFN-λ1 と IL-8 の発現量が有意に増

加することが分かった。猫における IgM 抗体の診断的有用性を検討したが、IgG とほぼ同じであり、急性期の診断には適していないことが確認された。また、人で有用な COBAS を用いた抗体検出系が猫のコロナウイルスとの交差反応により猫には使用できないことが確認された。25 種類の SARS-CoV-2 臨床分離株をマウスに接種した結果、ブラジル由来株(TY7-501)と南ア株(TY8-612)は致死的な感染を引き起こすことが明らかとなった。ミュー株接種マウス血清がオミクロン株(BA.1 や BA.2 系統)を含む最も多くの株に対して中和能を持つことが分かった。また共同研究により幾つかの薬剤を動物モデルで評価し、免疫機能欠損ウイルスでの感染実験を行い病態解明も行っている。また、鹿 296 頭を含む 386 頭の野生動物の血清に中和抗体が存在しないことを確認した。また、ガンマ株とデルタ株をネコに実験感染し、猫で効率よく感染することを証明した。野生動物における E 型肝炎ウイルスの感染状況をまとめることができた。

当該年度は、客員研究員 6 名:森川茂(岡山理科大学獣医学部)、春原正隆(日本歯科大学生命歯科学部)、下田宙(山口大学共同獣医科学部)、佐藤克(佐藤獣医科)、武藤淳二(科学警察研究所法科学第一部生物第 5 研究室)、間 陽子(東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際専攻)

協力研究員 11 名:朴天鎬(北里大学獣医学部獣医病理学研究室)、山崎明子(岩手大学農学部)、彦野弘一(帝京科学大学生命環境学部)、山田健太郎(大分大学全学研究推進機構)、後飯塚僚(東京理科大学生命医科学研究所)、櫻井正幸(東京理科大学生命医科学研究所)、岡田修平(東京理科大学生命医科学研究所)、松浦遼介(東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際専攻)、角田茂(東京大学大学院農学生命科学研究科)、川田逸人(北里大学医学部)、八田岳士(北里大学医学部)

研究生 5 名: Milagros Virhuez Mendoza(山口大学共同獣医学部)、原田倫子(山口大学共同獣医学部)、井上雄介(山口大学共同獣医学部)、土井寛大(日本獣医生命科学大学獣医学部)、紀熙華(東京理科大学 生命医科学研究所)

実習生 3 名:祝莉佳(東京大学大学院農学生命科学研究科)、西川友希子(東京農業大学農学部動物科学科)、長谷川笑花(東京農業大学農学部動物科学科)が在籍した。

当部は、山口大学共同獣医学研究科(専任教員:前田健)・連合獣医学研究科(指導教員:前田健)、および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:前田健、准教授:井上智)、東京理科大学として学生指導を行っている。

業 績

調査・研究

I. 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

厚労補助金・愛玩動物由来感染症研究班として、各種愛玩動物由来感染症の状況調査、カプノサイトファーガ属菌の薬剤耐性と莢膜遺伝子型の解析、エキノコックス症では愛知県でのベイト散布のための野犬生息状況と流行状況調査、クラミジア目感染症では輸入モルモットからヒトに感染性を持つモルモットクラミジアの検出、エキゾチックアニマルでは空港死着モルモットのサルモネラ感染や展示施設内カンガルーのトキソプラズマ感染の同定、離島の地域ネココミュニティにおける薬剤耐性菌保有率調査、動物病院受診犬・猫の *B. canis* 抗体検査による疫学調査、等を行い、得られた知見を元に一般飼育者・国民に対する情報発信を行った。[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); 福士秀人(岐阜大学)]

2. 動物由来感染症に関する Web セミナー

動物由来感染症レファレンスセンターとして地方衛生研究所等を対象に、Web セミナー「近年、国内で患者が報告される動物由来感染症の状況について」を実施した。概略は「1)狂犬病:2020.7、14 年ぶりの輸入症例の紹介。2&3)ダニ媒介感染症&SFTS:感染症と季節性。野生動物の抗体・病原体保有状況調査。4)B ウイルス病:2019 年、実験用サルとの接触感染による 2 名の患者。5)カプノサイトファーガ感染症:致命率 20%にのぼる犬・猫咬掻傷による感染症。6)ブルセラ症・鼠咬症:検査法および患者発生状況等の報告。」である。地方衛生研究所 47 施設 57 部署 120 名、動物管理センター1 施設 1 名の参加があった。[今岡浩一、鈴木道雄、加来義浩、宇田晶彦、前田健]

II. 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.)による動物由来感染症で、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。当室では国内の疑い症例について行政検査対応を実施しているが、令和 3 年度には、患者 1 例(*B. canis* 感染 1 例)が届け出られ、1999 年度

からの累計では、48 例(*B. melitensis* または *B. abortus* 感染 15 例、*B. canis* 感染 33 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、前田健］

2．ブルセラカニス抗原の調整とブルセラ症抗体検査体制の確立

民間検査機関でブルセラ症の抗体検査診断ができなくなった 2020 年 10 月 26 日以降、ブルセラ症の検査は当方にて行政検査として実施する旨、厚生労働省健康局結核感染症課より通知を発出し、対応を開始しているが、これまでに(2020.10～2022.3)、計 25 件の検査依頼があった。そのうち、*B. canis* 感染例が 3 例(患者の経過観察を含めて、のべ検査数 8 件)、認められた。残りの 17 件は陰性であった。抗原の調整および検査体制は確立され、順調に対応できている。[今岡浩一、鈴木道雄、前田健]

3．両生類由来ブルセラ属菌に関する研究

Classic Brucella に属する *Brucella melitensis* M16 株の apeA 遺伝子の塩基配列を基にプライマーを設計し、PCR 検出系を構築した。同検出系では感染症法および家畜伝染病予防法に定められた菌種が含まれる Classic Group の Brucella 属菌が陽性となるが、国内カエル分離株(Atypical Brucella)や旧 *Ochrobactrum* 属菌は陰性であったことから、Classic Group の *Brucella* 属菌を Atypical Brucella 等と鑑別することが可能な検査法を確立できた。

[鈴木道雄、今岡浩一、前田健； 木村昌伸(安全実験管理部)]

Ⅲ．カプノサイトファーガ感染症に関する研究

1．カプノサイトファーガ感染症の調査研究

患者の発生状況調査では、国内で累計 122 例(うち死亡 24 例)を把握した。患者の年齢は 40 代以上が 97%で、性別は男性が 72%であった。敗血症が 80%超を占め、大半が重症例であった。*C. canimorsus* 国内臨床分離株計 70 株の莢膜遺伝子型は、A～C 型が約 97%を占めており、とくにネコから感染した患者からの分離株計 15 株は全て C 型であった。一方、国内でイヌ・ネコの口腔から分離された計 26 株は D 型 12%、Non-typable 88%であり、比率が全く異なっていた。ヒトに重篤な症状を示す莢膜遺伝子型の菌株は、イヌ・ネコが常在菌として保有する *C. canimorsus* のうちのごく一部である可能性が示唆された。[鈴木道雄、今岡浩一、前田健]

Ⅳ．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、C 末端領域が欠損した B5R タンパクを発現するが、継代培養するとプラークサイズのやや大きく、完全長の B5R タンパクを持つ LC16mO 型(medium size plaque; MSP)のウイルスが出現する。本研究では、LC16m8 株と MSP や他のオルソポックスウイルスを区別する系の構築を目的とした。B5R の N 末端領域 3 種類と C 末端領域 1 種類をそれぞれ免疫したウサギ抗 B5R ポリクローナル抗体は、牛痘ウイルスやサル痘ウイルスの B5R 相同領域に血清学的に交差反応した。LC16m8 株の B5R 免疫ウサギ血清では B5R の C 末端領域は検出できなかった。B5R の C 末端領域を免疫したウサギ血清では、他のオルソポックスウイルス属のウイルスやワクシニアウイルスのワクチン株を検出できたが、LC16m8 株は検出できなかった。[Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健]

Ⅴ．重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関する研究

1．Reverse genetics により作製した SFTSV の病原性に関わる遺伝子検索

これまでネコを用いた SFTSV 感染実験からネコはヒトと同様に SFTSV 感染することが分かっている。しかし、感染させた SFTSV の株によって病原性に相違が確認されたため、致死的モデルである IFNαR1 遺伝子欠損 (IFNAR1 KO) マウスを用いて、その原因を検証した。SFTS 患者から分離された SPL010 株は遺伝子型 J1 に属し、ヒト、猫および IFNAR1 KO マウスにおいて強毒性を示す。一方、SFTS 発症ネコから分離された Cat#1 株は遺伝子型 C5 に属するが、猫および IFNAR1 KO マウスにおいて弱毒性を示す。そこで、弱毒株である Cat#1 と強毒株である SPL010 の病原性に関わる遺伝子を検索するために、Cat#1 および SPL010 の三分節を混ぜたキメラウイルス 8 種類を reverse genetics により作製した。それぞれを IFNα レセプター KO マウスに接種した結果、Cat#1 の M 分節を有するキメラウイルス接種マウスは 100%の生存率を、SPL010 の M 分節を持つキメラウイルス感染マウスは 0-40%の生存率を示し、Cat#1 株および SPL010 株における病原性には M 分節が関わっている可能性が示唆された。[朴ウンシル、立本完吾、

石嶋彗多、宇田晶彦、野口章、黒田雄大、加来義浩、奥谷晶子、今岡浩一、前田健； 森川茂、渡辺俊平(岡山理科大)；下島昌幸、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(感染病理部)； 長谷川秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)； 網康至、花木賢一(安全実験管理部)]

2. 伴侶動物における SFTS の調査研究

国内の伴侶動物における SFTS の発生状況を把握することを目的として、2017 年から継続して SFTS ウイルス遺伝子検出と抗 SFTS ウイルス抗体検出を実施している。本年度においては、SFTS 疑いのネコ 141 例、イヌ 41 例について検査を実施し、ネコ 29 例、イヌ 3 例が SFTS と確定診断された。また、名古屋市のイヌ血清 128 検体、杉並区のネコ検体 142 検体、川崎市のネコ 90 検体について ELISA および中和試験で抗 SFTSV 抗体の検出を実施したが、全て陰性となった。[石嶋慧多、平良雅克、立本完吾、朴ウンシル、前田健]

3. ネコにおける RT-LAMP 法による SFTSV 遺伝子検出

SFTS ウイルス遺伝子を簡易・迅速に検出可能な RT-LAMP 法 について猫での応用を検討した。RNA 抽出を省略した簡易型 RT-LAMP 法(Sano et al., 2021)で通常の試薬と乾燥試薬の 2 種類で評価を行った。通常試薬では $9.6x10^4$ copies/ml 以上のウイルス RNA を含む検体で 100%陽性と判定され、乾燥試薬では $3.5x10^5$ copies/ml 以上の RNA を含む検体で 100%陽性と判定された。[石嶋慧多、平良雅克、前田健； 福士秀悦(ウイルス第一部)]

4. 千葉県の野生動物における SFTSV の調査研究

千葉県内の SFTSV の自然界における浸潤状況を把握するために、千葉県内で 2015 年から 2021 年に狩猟された野生動物の血液を用いて血清疫学調査を実施した。野生動物はシカ 214 頭、イノシシ 136 頭、キョン 86 頭、サル 17 頭、アライグマ 8 頭、ハクビシン 11 頭、タヌキ 10 頭の血液を用いた。方法は中和試験で実施した。その結果、SFTSV 抗体陽性はシカ 39 頭(25.2%)、イノシシ 19 頭(16.2%)、キョン 9 頭(10.5%)、アライグマ 1 頭(12.5%)、サル 1 頭(5.9%)、タヌキ 0 頭(0%)、ハクビシン 0 頭(0%)であった。[平良雅克、石嶋慧多、立本完吾、朴ウンシル、前田健]

5. 国内のシカ、イノシシにおける SFTS ウイルスの疫学研究

全国の SFTSV の流行状況を把握するため、日本のシカやイノシシの血清を用いた抗体検査を実施している。これまでの集計結果では、日本のシカ 3762 頭中 935 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 24.9%であった。イノシシにおいては 2600 頭中 867 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 33.3%であった。ヒトや動物での SFTS 発症例が数多く報告されている関西・中国・四国・九州ではシカ、イノシシ共に抗体陽性率が高い。それに対し、症例報告がない関東以北においては陽性率が低く示された。東北や関東、中部の一部地域では低いながらも抗体陽性率を示しており、SFTS ウイルスが関東、東北、中部にも分布していることがわかる。陽性率の低い地域においては、ELISA における非特異反応である可能性もあるため、今後ウイルス中和試験を実施し、結果を精査していく必要がある。SFTSV 遺伝子の検出率は低くシカは 1128 頭中 1 頭(0.1%)、イノシシ 1088 頭中 3 頭(0.3%)から遺伝子が検出された。遺伝子検出率は低いが、血液中にウイルスを保有している動物がいることは、この動物の血液により、解体者等が感染するリスクがあることを周知すべきである。[立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]

6. 野生動物における SFTS ウイルスの感染状況の動物種間の比較

SFTSV 流行地域において 2017 年 4 月から 2022 年 3 月に捕獲されたアライグマ 345 頭、アナグマ 218 頭、タヌキ 86 頭、ハクビシン 173 頭、ニホンザル 91 頭、シカ 330 頭、イノシシ 420 頭の血清を用いて、抗体検査および遺伝子検査を実施し動物種間において結果を比較した。

抗体陽性率はアライグマ 55.7%、タヌキ 43%、アナグマ 53.2%、ハクビシン 45.7%、ニホンザル 24%、シカ 40.9%、イノシシ 55.7%であった。遺伝子陽性率は、アライグマ 2.6%、タヌキ 4%、アナグマ 1.5%、ハクビシン 2.1%、ニホンザル 1%、シカ 0%、イノシシ 0.2%であった。

抗 SFTSV 抗体陽性率は多くの動物種で高く、この地域における野生動物が SFTSV に感染する頻度は動物種に限らず同程度であることが分かった。遺伝子検出ではシカやイノシシといった大型動物と比べ、食肉目の野生動物が高い陽性率を示した。大型哺乳類と比較し食肉目が自然環境下では高い割合でウイルス血症を呈し、SFTSV 感染マダニを増加させる役割を担っている可能性が示唆された。[立本完吾、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]]

VI. 狂犬病に関する研究

1. わが国の狂犬病予防体制の推進のための研究

海外では野生動物に対するサーベイランスとともに医師および獣医師の One Health 連携が強化されていた。また、台湾では、コウモリ保全団体と協働した調査により新種リッサウイルスを発見している。日本でも保全調査を利用した野生動物サーベイランスの強化を検討することが必要と考えられた。①動物検体の確保・移送・解剖、②検体の取り扱い方法、③バイオセーフティ強化、④狂犬病対応マニュアル・関係部局間連携・模擬訓練等実施情報の共有(One Health 構築)、⑤アクティブ・ラーニング、を取り入れたパッケージ研修を全国に普及すると野生動物を含めた狂犬病サーベイランスの体制整備強化が促進されて波及的に体制整備の強化が期待されると考えられた。[井上智、堀田明豊、野口章、前田健; 兼子千穂、山田健太朗、関口敏、三澤尚明(宮崎大学); 西園晃(大分大学); 西浦博(京都大学); 伊藤直人(岐阜大学)]

2. 狂犬病発生における非けい留犬の薬殺に使用する薬品の検討等

国際獣疫事務局(OIE)は、野良犬の個体管理に安楽死を単独で使用することは効果的な管理手段ではなく人道的に他の手段と組み合わせて長期的な管理を効果的に実現する必要があるとしている。狂犬病予防法における硝酸ストリキニーネに代わる代替薬の調査を行い「Barbiturates」、「Embutramide + Mebezonium + Teracaine の混合」、「Thiopentone」、「Propofenol」、「KCL」、「T-61」等が、海外の関係各機関等で安楽死に推薦されていることを明らかにした。狂犬病発生時の緊急対応には薬剤の効果等の詳細を引き続き検討する必要があるが、薬剤の選択と使用は、薬効と薬理作用の比較検討結果等を踏まえて、法律、薬事、獣医療、動物福祉等等の様々な観点から判断することが必要と考えられた。[井上智、前田健; 西園晃(大分大学); 西浦博(京都大学); 伊藤直人(岐阜大学)]

3. アジアの狂犬病ラボラトリーネットワーク促進に関する共同研究

近隣のアジア諸国(ベトナム、フィリピン、台湾、タイ)の狂犬病専門機関等とラボラトリーネットワークを構成して継続しているが、新型コロナウイルス感染症の流行により、現地での野外を利用した研究活動ができないためオンラインでのミーティングを多用して最新の情報等の交換と議論、知見の共有による論文等の作成と報告を研究活動の中心に据えた。なお、フィリピンの RITM とはバーチャルスライド等を利用した遠隔地をつなぐオンラインシステムを利用して視覚的な診断技術習得と技術講習のシステム構築を試行・実施して、より視覚化による体感的な研修等を可能にした。[朴 天鎬(北里大学); Daria Manalo(フィリピン熱帯学研究所); Nguyen Vinh Dong、Nguyen Tuyet Thu,Ngo Chau Giang,Hoan Thi Thu Ha(ベトナム NIHE); 費昌勇(台湾大学獣医大学院); Wilaiwan Petsophonsakul(タイ CMU); 西園晃(大分大学); 野口章、堀田明豊、奥谷晶子、井上智]

4. 日本における野生動物等の狂犬病サーベイランス構築に係る調査研究

前年度に引き続いて、新型コロナウイルス感染症の流行を受けて、第 9 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会についても Zoom による遠隔配信による技術指導等を行った。本年度は、九州地区に限定しないで全国レベルでの遠隔地をつないだ自治体研修と演習の試行とした。宮崎大学大動物手術室の解像度カメラとオンラインシステムを併用して病理解剖手技の実技研修とワールドカフェ形式によるグループディスカッションを開催して、視覚的な技術指導とネットワークを活用した多人数による議論と意見交換についてノウハウを蓄積して継続が可能であることを確認した。[兼子千穂、山田健太朗、関口敏、三澤尚明(宮崎大学); 有川玄樹(宮崎県); 好井健太朗、小林進太郎(北大); 井上智、堀田明豊、野口章; 伊藤睦代(ウイルス第一部)]

5. 官学が連携した狂犬病および犬猫由来の人と産業動物共通寄生虫病の監視体制モデルの構築に関する研究

宮崎県と宮崎大(CADIC)が進める官学連携において、狂犬病対応マニュアルにもとづくモニタリング検査実施を検討して連携を可能とし、安楽死対象犬猫以外に野生動物について、タヌキ 4 頭、アナグマ 5 頭、キツネ 1 頭の狂犬病モニタリングが試行された。また、昨年度と同様にみやざき動物愛護センターに搬入される犬猫について寄生虫の糞便検査を行い、飽和食塩水浮遊法で 302 検体(犬 45、猫 257)から、犬および猫回虫卵が 26 検体、犬に条虫卵(テニア科条虫以外)5 検体の陽性が確認された。地域の感染症防疫を担う教育・研究機関である CADIC の参画によって官学連携での動物由来感染症監視体制のモデル構築が可能になった。[兼子千穂、山田健太朗、関口敏、三澤尚明、吉田彩子(宮崎大学); 井上健

（佐賀県）；有川玄樹、大山貴史（宮崎県）；好井健太朗、小林進太郎、野中成晃（北大）；常盤俊大（日本獣医生命科学大学）；朴 天鎬（北里大学）；井上智、堀田明豊、野口章；伊藤睦代（ウイルス第一部）；森嶋康之（寄生動物部）］

6. 従来のヒト用 HEP-Flury 株狂犬病ワクチンの改良のための研究

本研究はワクチン製造に優れたVero細胞に馴化したHEP-Flury株由来狂犬病ワクチンを作製し、また接種方法を検討することで、安価で予防効果の高いワクチンへと改良することを目的とする。

馴化のため、Vero 細胞で HEP-Flury 株の継代を重ねた結果、10 継代以降増殖性が上昇し、20 継代以降ウイルス増殖性がさらに速くなった。親株と馴化株を比較したところ、30 継代株で病原性の低下が認められ、中和活性に差は認められなかった。本年度、リバースジェネティクス法にて Vero 細胞への馴化に関連する遺伝子を解析した結果、P タンパク 115 番目アミノ酸の変異、G タンパク 15 番目アミノ酸の変異が関与していることが明らかとなった。この変異がどの過程に影響し増殖性に関与しているか解明するため更なる解明を勧める予定である。［原田倫子、朴ウンシル、松鵜彩、井上智、前田健］

7. 街上毒株 Toyohashi 株の固定毒化の解明のための研究

2020 年 5 月に国内で 14 年ぶりに狂犬病患者が報告され、狂犬病ウイルス街上毒株の Toyohashi 株を分離した。Toyohashi 株を系統解析の結果フィリピンで認められている株と類似していた。街上毒株の固定毒化は長年行われているが、その固定毒化過程は明らかとなっていない。そのため、分離した Toyohashi 株を vitro・vivo で継代・馴化することでそれに伴う固定毒化過程を解明することを目的とする。マウス・MNA 細胞・Vero 細胞で継代し、遺伝子解析を実施した結果、MNA 細胞で 10 継代した株、および MNA 細胞で 10 継代した後 Vero 細胞で 10 継代した株で N-glycosylation site が 1 ヶ所の増加が認められた。それぞれの継代過程で認められたアミノ酸変異等が病原性にどのように関与しているかを解析する予定である。［原田倫子、松鵜彩、井上智、前田健］

8. 街上毒株 Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだワクシニアワクチンの作成

本研究は野生動物用経口狂犬病ワクチンの作製のため、病原性の低いワクシニアウイルス LC16m8 株に Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだワクシニアワクチンの開発を目的とする。現在、LC16m8 に Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだ recToyohashi G LC16m8 (recLC16m8)を作成し、狂犬病ウイルス G タンパクの発現も確認された。LC16m8 と recLC16m8 の増殖性を比較したところ recLC16m8 において増殖性の低下が認められました。recLC16m8 では B5R 領域に Toyohashi 株の G タンパクを挿入していることより、B5R の有無による増殖性の影響について今後解析する予定である。また、recLC16m8 をマウスに接種し抗体誘導性を確認後、攻撃試験を実施し、このワクチン候補株のワクチンとしての効能を評価する予定である。［原田倫子、朴ウンシル、前田健］

9. リッサウイルスの疫学調査法の開発

検査系の確立のために水疱性口炎ウイルス（VSV）を用いたシュードタイプウイルスの作製を行った。ICTV に登録されている 17 種全てのリッサウイルスのシュードタイプウイルスの作製に成功した。特に、狂犬病ウイルス（RABV）、オーストラリアコウモリリッサウイルス（ABLV）、ヨーロッパコウモリリッサウイルス 1,2（EBLV-1,EBLV-2）、ドゥベンヘイグウイルス（DUVV）、モコラウイルス（MOKV）、ラゴスコウモリウイルス（LBV）の 7 種については各 G 蛋白質抗血清を作製し交差反応性について検証した。更に EBLV-1,DUVV,MOKV,LBV は感染性ウイルスを用いて中和試験を行い、シュードタイプウイルスとの相関を検証し問題がないことを確認した。［井上雄介、加来義浩、野口章、井上智、前田健］

VII. ヘニパウイルス感染症に関する研究

1. 地方衛生研究所で実施可能なニパウイルス診断法の構築

ニパウイルス（NiV）感染症は、予防法や治療法がなく致死率も高いことから、患者が発生した場合の健康被害や社会・経済への影響は甚大なものとなる。疑い事例発生時の早期診断を目的として、地方衛生研究所（地衛研）で実施可能な迅速・安全な診断法（抗体、抗原および遺伝子検出）の開発・普及を目指している。本年度は、NiV を含むヘニパウイルス 5 種について、N 蛋白質を検出する realtime PCR 系を構築するとともに陽性対照 RNA 発現用プラスミドを作製した。また、抗 NiV-G モノクローナル抗体（MoAb）の作製を進め、合計 10 クローンのハイブリドーマを樹立した。今後、抗原検出系の高度化等に応用される。［加来義浩、野口章、井上智、前田健］

2. 新型ヘニパウイルスの血清診断法の構築

2000 年代に発見された新型ヘニパウイルス各種(Cedar ヘニパウイルス, Ghana ヘニパウイルス, Mojiang ヘニパウイルス)については、診断法が整備されていないことから、本年度は血清診断法の構築を行った。各ウイルスの F, G 遺伝子 cDNA をウサギに 6 回免疫し、高度免疫血清を作製したうえで、抗体検出法として、ELISA および IFA 法を構築した。ELISA は、各ウイルス F, G 遺伝子 cDNA 導入／非導入 HEK293T 細胞を RIPA buffer で処理し、ELISA 用プレートに固相化し、抗原とした。IFA 法については、上記の細胞をホルマリン固定し、抗原とした。いずれの方法についても、上述のウサギ高度免疫血清を用いて陽性／陰性の判定ができることを確認した。[Guillermo Posadas-Herrera、加来義浩、前田健]

VIII. 炭疽菌およびその類縁菌に関する研究

1. 国内で分離されたペニシリン耐性炭疽菌の遺伝学的解析について

国内で 1978 年に輸入骨粉から分離されたペニシリンに高度耐性を示す炭疽菌のβラクタマーゼの regulator である抗シグマ因子の rsiP 遺伝子内に 7 塩基の欠失が認められ、この欠失がペニシリン耐性に関与する可能性が示唆されたため、当該遺伝子の相補を行うため、ペニシリン感受性炭疽菌由来とペニシリン耐性セレウス菌の rsip 遺伝子を組み込んだ相補実験用の大腸菌プラスミドを作出した。[奥谷晶子、前田健]

2.炭疽菌芽胞の発芽抑制および栄養型増殖抑制に働く化学物質の解析

炭疽菌芽胞からの発芽は様々な因子により調節されているが、食品添加物で芽胞発育阻止剤としても用いられているグリシンが静菌的ではあるものの、炭疽菌芽胞の発芽の抑制とその後の栄養型細胞の増殖抑制を示すことを明らかにした。また酢酸ナトリウムを共用することで相乗効果がみられた。さらに甘草抽出物、抽出物を構成するグラブリジンにも同様の機能があることが示された。作用機序について更なる検証を行っている。[奥谷晶子、前田健]

IX. ブータンにおける人獣共通感染症の浸潤調査

1. ブータン国内のイヌおよびヒトにおける狂犬病抗体保有状況の調査

ブータン国内のイヌにおける狂犬病ワクチン抗体の保有率を調べるため、狂犬病流行地域および非流行地域の飼育犬 61 匹、および非流行地域の放浪犬(ワクチン接種歴の記録なし)229 匹から採血を実施し、簡易検査キット RAPINA を用いた抗体検査を実施した。その結果、感染防御に有効と考えられる 0.5IU 以上の抗体価を保有しているのは、飼育犬で 41%、放浪犬で 11%であった。一方、ブータン国内のワクチン接種者(防疫担当者等)の中和抗体保有調査を実施するため、首都ティンプーの防疫担当者の一部について、採血を実施した。これまでに採取したヒト血清については、感染研において中和試験法(RFFIT)に供するための輸入手続きを進めている。[加来義浩、奥谷晶子、前田健]

2. ブータン国内の家畜および家畜飼養者における CCHF 抗体保有状況の調査

ブータン南部の家畜飼養者における CCHF ウイルスの浸潤状況調査を実施するにあたり、昨年度までに Chukha, Samtse, Sarpang の 3 州において、合計ヤギ 500 頭からの採材を完了している。家畜飼養者の調査に向けて、これまでの検査で陽性だった家畜の飼養者をリストアップしたうえで、血清検査を実施するための倫理審査手続きを進めている。[加来義浩、奥谷晶子、前田健]

3. ブータンにおける炭疽菌感染リスクの調査

土壌からの炭疽菌の分離の効率化を進めるため、土壌に多く分布する炭疽菌の近縁菌種であるセレウス菌との識別を可能とする選択培地を、日本側から現地に送付した。炭疽菌とセレウス菌が混在する土壌検体からの分離に際し、両菌種の識別が容易となることが期待される。[奥谷晶子、加来義浩、前田健]

4. ブータンにおけるコウモリ由来感染症の浸潤状況調査

コウモリにおける各種病原体の抗体調査を実施するにあたり、戸山庁舎・動物実験施設においてルーセットオオコウモリ 2 頭を飼育し、採血法を確立した。ブータン側で、コウモリ類の分布域に関する情報を得るため、複数の国立公園のレンジャーにアンケートを実施した。得られた回答をもとに、現在解析を進めている。[加来義浩、奥谷晶子、前田健]

X. 野兎病に関する研究

1.野兎病菌の継代によるゲノム変化に関する研究

KU-1 および NVF1 株の Eugon チョコレート培地(ECA)10 および 20 代継代株(EP10 および EP20)ならびに化学合成培地 50 代継代株(CP50)等のゲノムを解析した。EP10 と比較し、ア

ミノ酸置換を伴う変異は KU-1 EP20 に 12、KU-1 CP50 に 7、NVF1 EP20 に 2、NVF1 CP50 に 3 箇所認められた。150 代継代の NVF1 では 5Kb の遺伝子欠損も認められた。継代によるゲノム変化は多様で、大規模な欠損が起ることが確認された。[堀田明豊、鈴木道雄、奥谷晶子、藤田修、宇田晶彦、前田健; 花木賢一(安全実験管理部); 武藤(細川)淳二(科学警察); 森川茂(岡山理大)]

2.フランシセラ属菌の検査法に関する研究

野兎病菌以外のフランシセラ属菌感染の検査法の確立を目的に、各種抗体の反応を確認した。各菌感染動物由来血清はそれぞれの菌抗原と凝集せず、LPS 抗原に反応しなかった。ウエスタンブロットにおいて、ノビシダ菌とヒスパニエンシス菌に対する抗血清の反応には大きな相異は無かった。抗フィロミラジア血清は全供試フランシセラ属菌に一様に反応した。野兎病菌以外の菌に特異的抗原は認められず、野兎病の血清診断に汎用される凝集反応やLPS-ELISAは他のフランシセラ属菌の検査へ応用困難と考えられた。[堀田明豊、藤田修、鈴木道雄、宇田晶彦、前田健; 森川茂(岡山理大)]

3.野兎病菌Δftt_0965cワクチン効果確認試験

野兎病菌 ftt_0965c 遺伝子破壊株(Δftt_0965c)の感染防御効果について、ΔpdpC や既存ワクチン株である LVS(live vaccine strain)と比較しながら解析した。生ワクチンとして各株をマウスに接種した結果、Δftt_0965c は LVS と同等かそれ以上の抗野兎病菌抗体誘導能および細胞性免疫誘導能を保持しており、Δftt_0965c 群のマウスは野兎病菌強毒株の致死的感染を回避できることが明らかとなった。このことから、Δftt_0965c は野兎病生ワクチン株として優れている可能性が示唆された。[宇田晶彦、洲山有美、野口 章、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、山本つかさ、石嶋慧多、朴ウンシル、原田倫子、井上雄介、前田健]

XI. 動物由来ヘルペスウイルスに関する研究

1. サルにおける抗シンプレックスウイルス抗体の検出

サルにおける抗Bウイルス抗体保有率調査を目的として、抗シンプレックス抗体の検出を実施した。46 頭のニホンザルから採取した血清について HSV-1 F strain を用いて中和試験を実施した結果、27 頭(59%)が抗体陽性となった。[石嶋慧多、立本完吾、前田健; 安藤匡子(鹿児島大学)]

2. Bウイルス、ヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型特異抗体検出系の構築

昨年度までに、Bウイルス特異抗体検出系をマルチプレックスビーズアッセイにより構築した。本年度は B ウイルスに加えて、ヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型も特異抗体が検出できるようにマルチプレックスビーズアッセイの拡張を試みた。しかし、これまでのプロトコールでは、非特異反応が検出されたため、ブロッキング剤、検体希釈倍率、反応条件等の再検討を行った。これらの検討の結果、本研究で拡張したマルチプレックスビーズアッセイは、Bウイルス並びにヒトヘルペスウイルス 1 型、ヒトヘルペスウイルス 2 型に対する抗体も特異的に検出可能できる可能性が示唆された。[洲山有美、宇田晶彦、石嶋慧多; 森川茂(岡山理大); 前田健]

XII. 新型コロナウイルスに関する研究

1.COVID-19 患者の飼育するペットにおける感染

昨年度より継続して、COVID-19 患者の飼育ペットを対象とした SARS-CoV-2 の診断を行ってきた。新たにイヌ 4 頭、ネコ 1 頭の遺伝子陽性例が確認され、計イヌ 11 頭、ネコ 7 頭が遺伝子陽性となった。そのうちネコ 1 頭はデルタ株感染が原因と考えられる呼吸器症状を示した貴重なケースで、和文論文に報告した。血清が得られたものに関しては、WK-521 株・デルタ株・オミクロン株を用いた中和試験を実施した。その結果、すべての血清がオミクロン株流行以前に採取されたのにも関わらず、ネコでは 6 頭中 5 頭がオミクロン株に交差反応を示した。しかし、イヌでは 7 頭中 1 頭のみとなった。これは、ネコの方がイヌよりも感受性が高く、抗体が良く誘導されるためと推察された。[黒田雄大、山本つかさ、石嶋慧多、朴ウンシル、前田健]

2.培養細胞馴化株の性状解析

WK-521 株をもとに作出した Vero9013 細胞、fcwf-4 細胞馴化株の in vitro における増殖性を検討した。Vero9013 細胞、fcwf-4 細胞、TMPRSS2 発現 VeroE6 細胞での増殖性は Vero9013 細胞馴化株の 1 つである 20VeP4-4 が最も良かった。動物用ワクチンの必要性に関しては議論の余地はあるが、ワクチン開発のための基礎となるデータとして期待している。[黒田雄大、山本つかさ、朴ウンシル、宇田晶彦、洲山有美、前田健]

3.ORF7 遺伝子欠損株の性状解析

昨年度までの研究で、ORF7 遺伝子の宿主免疫阻害能が推測された。本年度は、ORF7 遺伝子欠損株と親株の Calu-3 細胞感染時におけるサイトカイン誘導能を測定した。欠損株の感染では親株感染に比べて IFN-λ1 と IL-8 の発現量が有意に増加することが分かった。今後は、このサイトカイン産生抑制機序について詳細に検討する予定である。[黒田雄大、山本つかさ、朴ウンシル、宇田晶彦、前田健]

4.SARS-CoV-2 実験感染ネコにおける IgM 誘導

WK-521 株接種ネコ血清中の SARS-CoV-2 に対する IgM 抗体を、感染細胞抗原を用いた ELISA によって検出した。IgM は IgG と同様に接種後 11 日目から検出された。したがって、ネコにおいて IgM の検出を早期の抗体診断系に用いることは難しいことが分かった。[黒田雄大、山本つかさ、朴ウンシル、前田健]

5.猫コロナウイルス感染ネコ血清を用いた cobas による抗 SARS-CoV-2 N 抗体の測定

I 型猫コロナウイルス実験感染ネコ血清中の抗 SARS-CoV-2 N 抗体をロシュ社の cobas で測定した。その結果、猫コロナウイルス接種 42 日後には 4 頭中 3 頭で cobas value>1.0 の抗体陽性となった。したがって、ネコにおいては抗猫コロナウイルス抗体が交差反応するため、cobas による抗 N 抗体検出系が使用できないことが確認された。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

6.臨床分離株のマウスに対する病原性確認試験と中和抗体誘導能の測定試験

25 種類の SARS-CoV-2 臨床分離株をマウスに接種し 4 週間の生残確認を行った結果、ブラジル由来株(TY7-501)と南ア株(TY8-612)は致死的な感染を引き起こすことが明らかとなった。また生残したマウスの血清を群毎にプールして中和試験を行った結果、WK-521 株やラムダ株・デルタ株・カッパー株は、中和抗体を十分誘導するほど BALB/c マウスには感染しないことが分かった。また、ミュー株接種マウス血清がオミクロン株(BA.1 や BA.2 系統)を含む最も多くの株に対して中和能を持つことが分かった。[黒田雄大、宇田晶彦、洲山有美、朴ウンシル、前田健]

7.新型コロナ感染症治療候補薬のモデル動物を用いた各種薬効試験

リタイヤ BALB/c マウスは、マウス馴化 SARS-CoV-2 を経鼻接種すると量依存的に重症化することから、これをモデル動物として利用し各種薬効試験を実施した。未処置のマウスに当該ウイルスを接種すると急激な体重減少が観察されたが、国内で承認されている EIDD2801(モルヌピラビル)をマウスに投与するとウイルス感染による臨床症状は有意に軽減した。同様に、新型コロナ感染症の治療薬候補である 3 種類の合成ステロール、リコンビナント AIM(Apoptosis Inhibitor of Macrophage)、2 種類の抗 TMPRSS2 抗体をマウスに施したが、これまでに有意な治療効果は認められていない。[宇田晶彦、洲山有美、野口章; 大橋啓史、渡士幸一(治ワク); 宮崎徹(東大); 齊藤隆(理研); 前田健]

8.新型コロナ感染症の病態に係る宿主因子の同定

新型コロナウイルス感染症に於いて補体制御因子 C1q/TNF-related protein6(CTRP6:C1qtnf6)、インターロイキン-1 レセプターアンタゴニスト(IlL1rn と icILl1rn)、インターロイキン 6(Il6IL6)、インターフェロンガンマ(IFNγ)が果たす役割について、遺伝子欠損(KO)マウスとマウス馴化 SARS-CoV-2 を用いて解析した。この結果、CTRP6 は新型コロナ感染症の肺繊維化に、icIL1rn、Il6IL6、および IFNγは新型コロナ感染症の重症化に関与している可能性が示唆された。[宇田晶彦、洲山有美、野口章、紀熙華(東京理大); 岩倉洋一郎(東京理大); 角田茂(東大); 前田健]

9.野生動物における血清疫学調査

2020 年に日本国内で捕獲されたシカ 296 頭、ハクビシン 64 頭、タヌキ 36 頭の血清を用いて WK-521 株に対する中和試験を行った。全検体が中和抗体陰性となったが、2021 年度に採取された検体も引き続き試験を行う予定である。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

10. 猫の新型コロナウイルス感染症に関する研究

昨年度、猫は SARS-CoV-2 感染により重症化はしないが、感染源になり得るため、注意喚起が必要であることが分かった。本年度は SARS-CoV-2 の変異株の猫における病原性の変化を確認した。デルタ株およびガンマ株感染猫は鼻腔、口腔から感染性のあるウイルスを急性期に排泄し、SARS-CoV-2 に対する中和抗体も上昇した。ガンマ株感染猫において 1 匹が急性期に体重減少を呈する以外、症状は認められず、変異株の感染により猫は重症化しないことが分かった。更に、ウイ

ルスの抗原性の変化を検討した結果、他の変異株に対する中和抗体力価に差は認められなかったが、WK-521 株に対しては減少している猫も認められ、初期株および変異株間では抗原性の変化が起きた可能性が示唆された。[朴ウンシル、黒田雄大、宇田晶彦、加来義浩、奥谷晶子、立本完吾、石嶋慧多、原田倫子、井上雄介、前田健； 網康至(安全実験管理部)； 白倉雅之、鈴木康司、長谷川秀樹(インフルエンザウイルス研究センター)； 原田俊彦(安全実験管理部)； 坂井祐介、志和希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹(感染病理部)]

XIII. E 型肝炎ウイルスに関する研究

1.E 型肝炎ウイルスの疫学調査

E 型肝炎ウイルスに対する抗体と遺伝子検査をイノシシおよびシカにおいて実施した。これまでに 18 県のイノシシ 2963 頭と 13 道県のシカ 2302 頭を調査した。その結果、イノシシにおいては 415 頭(14.0%)が抗体陽性であったが、シカにおいては 1 頭(0.04%)が陽性であった。遺伝子検出に関しては、イノシシ 1901 頭中 26 頭(1.4%)、シカ 1709 頭中 1 頭(0.1%)が陽性であった。イノシシにおける抗体陽性率に関しては、体重が 30 kg以下の個体の陽性率が低かった。一方、遺伝子検出率は 30 kg以下の個体が有意に高かった。すなわち、子豚の HEV を保有しているリスクが高いことが示された。[Milagros Virhuez Mendoza、前田健]

XIV. その他の研究

1.小動物医療従事者の動物体液曝露頻度調査

小動物医療従事者計 107 名(獣医師および動物看護師)に年間の動物体液曝露例について回答を得た。回答者の 5 割以上が週 1 回以上、動物の舐め行動により唾液に接していることがわかった。また 5 割以上が年 1 回以上、自身の粘膜を動物体液に曝露していた。曝露時の手袋の装着は 4 割程で、個人防御具を装着していなかったとする回答は 2 割程であった。一度の曝露量は 1ml 以下がほとんどで、感染症疑い動物からの曝露例は少なかった。高い曝露頻度は人-動物間の薬剤耐性菌の伝播への注意喚起に重要な情報となるだろう。[堀田明豊、原田倫子、前田健]

2.愛玩げっ歯類動物におけるハンタウイルス抗体調査

国内のハンタウイルスの分布調査のため、愛玩動物における抗ハンタウイルス抗体の検出を試みた。都内の 3 動物病院由来のげっ歯類動物を主とする哺乳動物由来血清計 100 検体について、ソウルウイルス感染細胞を抗原とした間接蛍光抗体法を実施したところ、全て陰性であった。今回の供試検体由来動物種はハンタウイルスの自然宿主であるラット、マウス以外であるため、ハンタウイルスの陽性検体が認められなかった可能性がある。国内の愛玩げっ歯類動物にはハンタウイルス感受性動物は少ない可能性が考えられた。[堀田明豊、前田健]

3.死亡動物調査システムの構築と運用

人獣共通感染症引き起こす病原体の拡散と野生動物大量死は、密接にかかわっている可能性が指摘されている。そこで、自治体、検疫所、および自衛隊の協力を得て、カラスを含む鳥類等の死亡個体数調査を、DAS (Dead Animal Surveillance) システムを用いて実施してきた。平成 30 年度から令和 2 年度の毎秋にはカラスの死亡個体数の増加が観察されたものの、令和 3 年度はこの死亡個体数の急増は観察されなかった。このカラスの死亡数急増は、特定の自治体で観察された現象であり、今後も同様の事例が想定されることから、当該自治体と連携して原因解明が必要であると考えられた。[宇田晶彦、前田健]

XV.マダニが保有する RNA ウイルスの疫学調査について

日本各地で捕獲されたニホンジカ体表より回収した飽血マダニが保有する RNA ウイルスの疫学調査を実施した。その結果、Okutama tick virus と Jingmen tick virus の特異的遺伝子が検出された。また両ウイルス種の遺伝子が検出されたマダニ採取地は現在まで報告がない県だった。全ゲノム解析のため、現在ウイルス分離を実施している。[藤田修、鈴木道雄、今岡浩一； 森川茂(岡山理科大・獣医)； 前田健]

XVI. Ama ウイルスに関する研究

国内のダニから分離された新規オルソナイロウイルスである Ama ウイルスを様々なウイルスの致死的モデルとして知られている IFNAR1 KO マウスに感染させ、体重測定および生存率を確認し、Ama virus の病原性を確認した。その結果、55%のマウスが死亡し、80%マウスが重度の体重減少を示した。病理組織学的には肝臓において病変が顕著に認められ、Ama virus の抗原が強陽性を呈し、壊死性肝炎を起こしていた。これらの病変は同じ属に属する Crimean Congo hemorrhagic fever virus や Yezo virus 感染実験の結果と同様であり、

orhtonairovirus 属に共通する病変であると推測された。近年新規ウイルスが相次いで報告される中で、病原性不明の感染症に備えてこのような実験体制を確立することはこの研究の一つの意義である。[朴ウンシル、立本完吾、前田健；小林大介、伊澤晴彦(昆虫医科学部)]

XVII. Yezo ウイルスに関する研究

1.イヌ、ネコにおける Yezo ウイルスの疫学調査

Yezo ウイルスは、2019 年に北海道でマダニと思われる虫刺咬後に SFTS に類似する白血球減少・血小板減少症を伴う熱性疾患を呈したヒト患者より検出された新規オルソナイロウイルスである。当研究室では伴侶動物における SFTSV の調査研究を実施しており、SFTS 疑い症例で SFTSV の遺伝子および抗体検査が陰性であったイヌ 100 例、およびネコ 100 例について血清RNAを用いた Yezo ウイルスの遺伝子検出を行った。遺伝子検出には Yezo ウイルスの L 分節および M 分節を標的とした蛍光プローブを用いた Real-time RT-PCR を行った。その結果、イヌおよびネコのすべての検体で Yezo ウイルスの遺伝子は検出されなかった。[西野綾乃、立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、前田健]

XVIII. 新規フラビウイルス、サルヤマウイルスの血清疫学調査

感染研の昆虫医科学部が石川県のキチマダニより検出した新規フラビウイルス、サルヤマウイルス(SAYAV)について全国のシカ、イノシシ血清を用いた疫学調査を行った。SAYAV は遺伝子配列のみが決定され、ウイルス分離が成功しなかったことから、シュードタイプウイルスを作製し中和試験を行うことにした。ウイルス第二部が確立したシュードタイプウイルスの系を使用し、SAYAV、日本脳炎ウイルス(JEV)、ランガットウイルス(LGTV)、ポワサンウイルス(POWV)のシュードタイプウイルスを作製し血清疫学調査を行った。結果は山口県、青森県、北海道のシカ、富山県のイノシシからSAYAV特異的な検体が見つかり、SAYAV が全国に存在することが示唆された。[井上雄介；小林大介(昆虫医科学部)；鈴木亮介(ウイルス第二部)；前田健]

XIX. Ozウイルスの血清疫学調査

タカサゴキララマダニより昆虫医科学部で分離され、ウイルス第一部でマウスにおける病原性が評価された新規トーゴトウイルスである Oz ウイルス感染症に関して、山口県における疫学調査を実施した結果、ウイルス中和試験でヒト 24 名中 2 名、ニホンザル 40 頭中 19 頭、イノシシ 124 頭中 75 頭、シカ 76 頭中 50 頭が陽性であることが判明した。より多くの動物での調査を可能にするために、ELISA 系を確立した結果、和歌山県・三重県のサル、大分県・和歌山県・岐阜県のイノシシ、和歌山県・岐阜県・千葉県のシカが陽性であり、富山県・栃木県のイノシシは陰性であることが判明した。Oz ウイルスが人獣共通感染症であり、西日本で流行していることが確認された。フタトゲチマダニより昆虫医科学部で分離され、ウイルス第一部でマウスにおける病原性を評価された Kabuto Mountain ウイルスの血清疫学調査を実施した結果、ウイルス中和試験により、山口県のヒト 20.8%、サル 3.4%、イノシシ 33.5%、シカ 4.7%、クマ 7 頭中 0 頭、ヌートリア 27 頭中 0 頭が陽性であることが確認された。他のフレボウイルスとの交差反応の可能性も考え、間接蛍光抗体法・ELISA とともに確認している。野生動物におけるフレボウイルス感染症を網羅的に調査するための SFTS ウイルス、Kabuto Mountain ウイルス、Mukawa ウイルスを含めた 14 種のフレボウイルスの N 蛋白、11 種の G 蛋白の発現に成功した。[前田健；伊澤晴彦、沢辺京子(昆虫医科学部)；Ngo T.B. Tran、下田宙(山口大学)]

XX. Kabuto Mountain ウイルスの疫学調査

Kabuto Mountain ウイルス(KAMV)は、2018 年に日本でキチマダニから分離された。ウイルス中和試験および間接免疫蛍光法により、ヒトおよび野生哺乳類の感染に関する血清学的サーベイランスを実施した。山口県内のヒト 24 名、サル 59 名、イノシシ 171 名、ニホンジカ 233 名、クマ 7 名、ヌートリア 27 名の血清を中和試験により評価した結果、抗体陽性率は、ヒト 20.8%、サル 3.4%、イノシシ 33.9%、ニホンジカ 4.7%であった。クマとヌートリアは陰性であった。ヒト、サル、イノシシ、ニホンジカの血清におけるウイルス中和試験と間接蛍光抗体法との相関係数は、それぞれ 0.5745、0.7198、0.9967、0.9525 であった。また、和歌山県のタカサゴチマダニ 1 プールから Kabuto Mountain ウイルスの遺伝子が検出された。これらの結果から、Kabuto Mountain ウイルスあるいはそれに類似したウイルスが多くの野生動物やマダニの間で循環しており、このウイルスが偶発的にヒトに感染していることが示唆された。[前田健；伊澤晴彦、沢辺京子(昆虫医科学部)；Ngo T.B. Tran、下田宙(山口大学)]

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:13 件 (行)[今岡浩一]
2) 鼠咬症疑い患者検体の依頼検査:1 件(依)[今岡浩一]
3) 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:2 件(依)[鈴木道雄]
4) SFTS 疑い犬・猫検体の依頼検査:182 件(依)[石嶋慧多、平良雅克、前田健]
5) 狂犬病疑い患者検体の行政検査:1 件(行)、狂犬病疑い野生動物の依頼検査:3 件(依)[野口章、加来義浩、奥谷晶子、井上智]
6) 野兎病疑い患者検体の行政検査:3 件[堀田明豊]
7) ニパウイルス感染症疑い患者検体の依頼検査:1 件(依)[加来義浩]

サーベイランス業務

Ⅰ. SARS-CoV-2

国内の検疫所において採取され、SARS-CoV-2 遺伝子陽性となった検体からウイルス分離を実施し、分離された 255 株について全塩基配列を決定した。変異株はアルファ株(B.1.1.7 系統) 、ベータ株(B.1.351 系統) 、ガンマ株(P.1 系統) デルタ株(B1.617.2 系統)に分類された。これらの株の一部は他研究機関へ分与された。[前田健、黒田雄大、山本つかさ; 福士秀悦、山田壮一(ウイルス第一部); 藤本嗣人(感染症危機管理研究センター)]

品質管理に関する業務

Ⅰ. 地方衛生研究所より要望を受け、狂犬病ウイルスの検査に使用する診断用標準抗体と蛍光抗体法で使用する陽性対照抗原塗抹スライドを配布した。また、配布に当たって、各自治体で行われた過去 3 年間の検査実績(診断法の検証や研修を含む)について回答を得た。[井上智、野口章、今岡浩一、前田健]

研修業務

1) 人獣共通感染症の動向とリスク評価について.令和 2 年度農林水産省中央畜産技術研修会(畜産物安全行政)、資料配付、2021 年 8 月[今岡浩一]
2) 近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について. 令和 3 年度動物由来感染症レファレンスセンター、Web ミーティング、2021 年 9 月[今岡浩一、鈴木道雄、加来義浩、宇田晶彦、前田健]
3) 福岡県 動物保健衛生推進に係る外部研修、2022 年 1 月 17-21 日、国立感染症研究所 [獣医科学部員一同]
4) 生物剤に関する基礎知識 炭疽菌を中心に 2021 年 12 月、警察大学校 [奥谷晶子]
5) 第 9 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会および令和三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、2022 年 1 月 24 日-25 日、宮崎大学(宮崎県)現地・web 同時開催 [井上智、堀田明豊、伊藤睦代]
6) 令和 3 年度食肉衛生検査研修 「動物由来感染症と One Health の概念」主催:保健医療科学院(Web 開催) 2021 年 6 月 10 日 [堀田明豊]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1.欧文発表

1) Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, Shimoda H, Fujita R, Faizah AN, Kai I, Matsumura R, Kuroda Y, Watanabe S, Kuniyoshi S, Yamauchi T, Watanabe M, Higa Y, Hayashi T, Shinomiya H, Maeda K, Kasai S, Sawabe K, Isawa H. Detection of Jingmenviruses in Japan with Evidence of Vertical Transmission in Ticks. Viruses. 2021 Dec 19;13(12):2547.
2) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8):taab151.
3) Morita S, Sato S, Maruyama S, Nagasaka M, Murakami K, Inada K, Uchiumi M, Yokoyama E, Asakura H, Sugiyama H, Takai S, Maeda K, Kabeya H. Whole-genome sequence analysis of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 strains isolated from wild deer and boar in Japan. J Vet Med Sci. 2021 Dec 2;83(12):1860-1868.
4) Virhuez Mendoza M, Yonemitsu K, Ishijima K, Minami S, Supriyono, Tran NTB, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Okada A, Shimoda H, Kuwata R, Takano A, Abe S, Okabe K, Ami Y, Zhang W, Li TC, Maeda K. Characterization of

rabbit hepatitis E virus isolated from a feral rabbit. Vet Microbiol. 2021 Dec;263:109275.

5) Tarigan R, Katta T, Takemae H, Shimoda H, Maeda K, Iida A, Hondo E. Distinct interferon response in bat and other mammalian cell lines infected with Pteropine orthoreovirus. Virus Genes. 2021 Dec;57(6):510-520.

6) Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, Nirasawa S, Asaka MN, Niiyama M, Imai M, Uda A, Chan JF, Takahashi S, An J, Saku A, Nukiwa R, Utsumi D, Kiso M, Yasuhara A, Poon VK, Chan CC, Fujino Y, Motoyama S, Nagata S, Penninger JM, Kamada H, Yuen KY, Kamitani W, Maeda K, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y, Kuba K. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury. Nat Commun. 2021 Nov 23;12(1):6791.

7) Ito G, Goto-Koshino Y, Kuroda Y, Eunsil P, Maeda K, Soma T, Momoi Y. Seroprevalence of antibodies against severe acute respiratory coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in household dogs in Japan. J Vet Med Sci. 2021 Nov 16;83(11):1722-1725.

8) Kuba Y, Kyan H, Azama Y, Fukuchi Y, Park ES, Kakita T, Oyama M, Maeshiro N, Miyahira M, Nidaira M, Maeda K, Morikawa S, Taniguchi K. Seroepidemiological study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in animals and humans in Okinawa, Japan. Ticks Tick Borne Dis. 2021 Nov;12(6):101821.

9) Nouda R, Minami S, Kanai Y, Kawagishi T, Nurdin JA, Yamasaki M, Kuwata R, Shimoda H, Maeda K*, Kobayashi T. Development of an entirely plasmid-based reverse genetics system for 12-segmented double-stranded RNA viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Oct 19;118(42):e2105334118.

10) Kodama F, Yamaguchi H, Park E, Tatemoto K, Sashika M, Nakao R, Terauchi Y, Mizuma K, Orba Y, Kariwa H, Hagiwara K, Okazaki K, Goto A, Komagome R, Miyoshi M, Ito T, Yamano K, Yoshii K, Funaki C, Ishizuka M, Shigeno A, Itakura Y, Bell-Sakyi L, Edagawa S, Nagasaka A, Sakoda Y, Sawa H, Maeda K, Saijo M, Matsuno K. A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido, Japan. Nat Commun. 2021 Sep 20;12(1):5539.

11) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4.

12) Rosyadi I, Setsuda A, Eliakunda M, Takano A, Maeda K, Saito-Ito A, Suzuki K, Sato H. Genetic diversity of cervid Trypanosoma theileri in Honshu sika deer (Cervus nippon) in Japan. Parasitology. 2021 Nov;148(13):1636-1647.

13) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata- Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog. 2021 Jul 19;17(7):e1009668.

14) Koopmans M, Daszak P, Dedkov VG, Dwyer DE, Farag E, Fischer TK, Hayman DTS, Leendertz F, Maeda K, Nguyen-Viet H, Watson J. Origins of SARS-CoV-2: window is closing for key scientific studies. Nature. 2021 Aug;596(7873):482-485.

15) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA, O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jul 6;118(27):e2106535118.

16) Iida A, Takemae H, Tarigan R, Kobayashi R, Kato H, Shimoda H, Omatsu T, Supratikno, Basri C, Mayasari NLPI, Agungpriyono S, Maeda K, Mizutani T, Hondo E. Viral-derived DNA invasion and individual variation in an Indonesian population of large flying fox Pteropus vampyrus. J Vet Med Sci. 2021 Jul 2;83(7):1068-1074.

17) Morikawa M, Mitarai S, Kojima I, Okajima M, Hatai H, Takano A, Shimoda H, Maeda K, Matsuu A, Yoshida A, Hayashi K, Ozawa M, Masatani T. Detection and

molecular characterization of Babesia sp. in wild boar (Sus scrofa) from western Japan. Ticks Tick Borne Dis. 2021 Jul;12(4):101695.

18) Nakao R, Kasama K, Boldbaatar B, Ogura Y, Kawabata H, Toyoda A, Hayashi T, Takano A, Maeda K. The evolution of hard tick-borne relapsing fever borreliae is correlated with vector species rather than geographical distance. BMC Ecol Evol. 2021 May 31;21(1):105.

19) Tamukai K, Minami S, Kadekaru S, Mitsui I, Maeda K, Une Y. New canine parvovirus 2a infection in an imported Asian small-clawed otter (Aonyx cinereus) in Japan. J Vet Med Sci. 2021 Apr 3;83(3):507-511.

20) Sakai Y, Kuwabara Y, Ishijima K, Kagimoto S, Mura S, Tatemoto K, Kuwata R, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Baba K, Okuda M, Shimoda H, Sakurai M, Morimoto M, Maeda K. Histopathological Characterization of Cases of Spontaneous Fatal Feline Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Japan. Emerg Infect Dis. 2021 Apr;27(4):1068-1076.

21) Rattanatumhi K, Prasertsincharoen N, Naimon N, Kuwata R, Shimoda H, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S, Supriyono, Tran NTB, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez Mendoza M, Hondo E, Rerkamnuaychoke W, Maeda K, Phichitraslip T. A serological survey and characterization of Getah virus in domestic pigs in Thailand, 2017-2018. Transbound Emerg Dis. 2022 Mar;69(2):913-918.

22) Ryuichi Nakayama, Shuichi Miyamoto, Toshihiro Tawara, Arisa Aoyagi, Takeo Oguro, Nobumichi Kobayashi, Michio Suzuki, Yoshihiro Takeyama. *Capnocytophaga canimorsus* infection led to progressively fatal septic shock in an immunocompetent patient. Acute Medicine & Surgery, 2022, 9: e738.

23) Koh Shinohara, Yasuhiro Tsuchido, Michio Suzuki, Kojiro Yamamoto, Yasutaro Okuzawa, Koichi Imaoka, Tsunehiro Shimizu. Putative novel species of genus Capnocytophaga, Capnocytophaga stomatis bacteremia in a patient with multiple myeloma after direct contact with a cat: a case report. Internal Medicine, 2022, https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7947-21, E

24) Vu A.H., Nguyen T.T., Nguyen D.V., Ngo G.C., Pham T.Q., Inoue S., Nishizono A., Nguyen T.D. and Nguyen A.K.T. (2021) Rabies-infected dogs at slaughterhouses: A potential risk of rabies transmission via dog trading and butchering activities in Vietnam. Zoonoses Public Health. 00: 1-8.

25) Nguyen A.K.T., Vu A.H., Nguyen T.T., Nguyen D.V., Ngo G.C., Pham T.Q., Inoue S. and Nishizono A. (2021) Risk factors and protective immunity against rabies in unvaccinated butchers working at dog slaughterhouses in Northern Vietnam. Am. J. Trop. Med. Hyg. 105: 788-793. doi:10.4269/ajtmh.20-1172

26) Yamada K., Kuribayashi K., Inomata N., Noguchi K., Kimitsuki K., Demetria C.S., Nobuo S., Inoue S., Park C.-H., Kaimori R., Suzuki M., Saito-Obata .M., Kamiya Y., Manalo D.L., Quiambao B.P., Nishizono A. (2021) Validation of serum apoprotein A1 in rabies virus-infected mice as a biomarker for the preclinical diagnosis of rabies. Microbiol.Immunol.65:438-448.

27) Park C.H., Kuboniwa S., Murakami, R., Shiwa N., Inoue S., Kimitsuki K., Gomez Ma.R.R., Espino M.J.M., Cabic A.G.B., Esposo S.M.C., Manalo D. (2021) Immunohistochemical detection of virus antigen in the nasal planum of rabid dogs. J. Vet. Med. Sci. 83: 1563-1569.

28) Wen-Jane Tu, Satoshi Inoue, Kwong-Chung Tung, Tien-Huan Hsu, Cheng-Yao Yang, Chung-Ching Lin, Cheng-Hung Lai, * and Chang-Young Fei. (2021) The wave front spread rate of Chinese ferret-badger rabies in eastern Taiwan. OARJ Multidim. Study. 02: 057-062. https://doi.org/10.53022/oarjms.2021.2.1.0054

29) Kaku Y, Okutani A, Noguchi A, Inoue S, Maeda K, Morikawa S, Epitope Mapping of A Viral Propagation-Inhibiting Single-Chain Variable Fragment Against Rabies Lyssavirus Phosphoprotein Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2022;41(1):27-31

30) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park E-S, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N , Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki TVaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants Med (N Y).2022 Apr 8;3(4):249-261.e4.

31) Tran NTB, Shimoda H, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S, Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez Mendoza M, Kuwata R, Takano A, Muto M, Sawabe K, Isawa H, Hayasaka D, Maeda K. Zoonotic Infection with Oz Virus, a Novel Thogotovirus. Emerg Infect Dis. 2022 Feb;28(2):436-439. doi: 10.3201/eid2802.211270. PMID:

35075999; PMCID: PMC8798690

32) Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishijima K, Yamamoto T, Kuroda Y, Kanno T, Tsujimoto Y, Ishida A, Hashimoto M, Ishii S, Takasaki J, Naka G, Iikura M, Izumi S, Suzuki T, Maeda K, Ishizaka Y, Hojo M, Sugiyama H. Prolonged SARS-CoV-2 infection associated with long-term corticosteroid use in a patient with impaired B-cell immunity. J Infect Chemother. 2022 Jul;28(7):971-974.

33) Tran NTB, Shimoda H, Mizuno J, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S, Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez Mendoza M, Takano A, Muto M, Isawa H, Sawabe K, Hayasaka D, Maeda K. Epidemiological study of Kabuto Mountain virus, a novel uukuvirus, in Japan. J Vet Med Sci. 2022 Jan 7;84(1):82-89.

34) Kuroda Y, Okada A, Shimoda H, Miwa Y, Watamori A, Ishida H, Murakami S, Takada A, Horimoto T, Maeda K. Influenza A Virus Infection in Domestic Ferrets. Jpn J Infect Dis. 2022 May 24;75(3):325-327.

35) Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K, Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Kawai Y, Inagaki T, Taniguchi S, Le TT, Tang B, Prow NA, Uda A, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. Neuroinvasiveness of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR-/- mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. PLoS Pathog. 2021 Jul 26;17(7):e1009788.

2. 和文発表

1) 前田健「E 型肝炎ウイルス」『生食のはなし』川本伸一、朝倉宏、稲津康弘、畑江敬子、山﨑浩司編集(朝倉書店)

2) 黒田雄大、朴ウンシル、前田健「獣医師が知っておくべき新型コロナウイルス感染症」NJK 2021. 242: 24-33

3) 朴ウンシル、黒田雄大、前田健「動物のコロナウイルス感染症」モダンメディア 2021.67(9):368-375

4) 平良雅克、追立のり子、西嶋陽奈、太田茉里、佐藤重紀、髙松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、西條政幸、立本完吾、石嶋慧多、前田健「関東地方で初めて感染が確認された重症熱性血小板減少症候群の 1 例」病原微生物検出情報(IASR)(速報掲載日 2021/6/22)

5) 高野愛、前田健「増加するダニ媒介性感染症」ペストコントロール 195 号(2021 年 7 月号)27-33

6) 石嶋慧多、前田健「重症熱性血小板減少症候群の国内の発生現状、小動物領域における課題と展望について」東獣ジャーナル 2021. 60010-15

7) 前田健「マダニが運ぶ怖い病気」森林科学 2021.92:16-21

8) 前田健「Globalization と人獣共通感染症」日本臨牀 2021. 79 巻 2 号 124-132

9) 前田健「人獣共通感染症:動物から学ぶ」実験医学(羊土社)2021. 39(2)56-64

10) 山田恭嗣、黒田雄大、山本つかさ、西尾悠誠、山田チズ子、小林満利子、森嶋康之、前田健「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 感染により呼吸器症状を呈した飼い猫の 1 例」Journal of the Japan Veterinary Medical Association 日本獣医師会雑誌 2022 年 75 巻 4 号 e62-e68

11) 山本詩織、秋元真一郎、迫井千晶、山田研、壁谷英則、杉山広、髙井伸二、前田 健、朝倉宏 低温調理による野生鹿肉および猪肉での中心温度挙動と細菌不活化効果に関する検討. 日本食品微生物学会雑誌. 39(2), 77-82, 2022

12) 南昌平、横山真弓、石嶋慧多、下田宙、栗原里緒、宇根有美、森川茂、前田健「野生動物でのオーエスキー病ウイルスの異種間伝播」Journal of the Japan Veterinary Medical Association 日本獣医師会学術雑誌. 2022. 75, e29～e35

13) 今岡浩一 ブルセラ肺炎. in:別冊日本臨床 呼吸器症候群(第 3 版) Ⅳ 領域別症候群シリーズ 20, 日本臨床社, 2021, pp.290-294.

14) 今岡浩一、鈴木道雄、前田健 ブルセラ症―ブルセラ症検査マニュアル第 3 版. in:病原体検査マニュアル (国立感染症研究所、地方衛生研究所全国協議会 編), 2021, pp.1-22.

15) 今岡浩一、鈴木道雄、前田健 ブルセラ症とは. 国立感染症研究所ホームページ, 2021 [https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/513-brucella.html]

16) 今岡浩一 レプトスピラ症. in:動物感染症学 愛玩動物看護師カリキュラム準拠教科書(改訂第 2 版) (小野文子監修), エデュワードプレス, 2022, pp.206-208.

17) 今岡浩一 ブルセラ症. in:動物感染症学 愛玩動物看護師カリキュラム準拠教科書(改訂第 2 版) (小野文子 監修), エデュワードプレス, 2022, pp.208-210.

18) 野崎康伸、岩井克成、斗野敦士、福井道仁、伊藤賀代

子、高橋一嘉、森章典、山本優、山本恵子、西條政幸、伊藤(高山)睦代、佐藤正明、加藤博史、河原円香、鈴木忠樹、佐藤由子、飛梅実、前田健、野口章、加来善浩、奥谷晶子、原田倫子、井上智、鈴木基、松井珠乃、島田智恵 国内情報:「日本国内で 2,020 年に発生した狂犬病患者の報告. 病原体微生物検出情報」(IASR) vol.42, 81-82(4 月 20 日発行), 2021

19) 井上智「狂犬病という動物由来感染症:バイオセーフティの視点を込めて」BMSA, 第 33 巻, 第 2 号, 14-22 (66-74)(3 月 31 日発行), 2021. [解説]

20) 堀田明豊「野兎病(特に呼吸器型について)」 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.20 呼吸器症候群(第 3 版)Ⅳ 日本臨牀社 2021. 286-289

Ⅱ. 学 会 発 表

1.国際学会

1) Zamoto-Niikura,A. Imaoka,K., Morikawa,S., Hagiwara,K., Ishihara,C., Hanaki, K. Development ELISA system based on recombinant Bd37 proteins of Babesia divergens Asia-lineage. The Human Babesiosis Meeting (HBM-3), online, April 25, 2021

2. 国内学会

1) 下田宙、南昌平、立本完吾、井上雄介、水野純子、稲垣佳子、仲村昇、出口智広、高野愛、早坂大輔、前田健 北海道に飛来した渡り鳥におけるマダニの寄生状況 2021-04-16～18 第 73 回日本衛生動物学会 B22 オンライン開催

2) 石嶋慧多、朴ウンシル、立本完吾、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上雄介、原田倫子、鍬田龍星、高野愛、下田宙、松鵜彩、森川茂、前田健 ネコ・イヌ由来 SFTS ウイルスの系統解析および地理的分布 2021-04-16～18 第 73 回日本衛生動物学会 B28 オンライン開催

3) 立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、井上雄介、Ngo thuy bao tran、鍬田龍星、高野愛、下田宙、前田健 野生動物における SFTS の血清疫学調査:ウイルス中和試験の重要性 2021-04-16～18 第 73 回日本衛生動物学会 B29 オンライン開催

4) 鍬田龍星、黒木俊郎、松井利康、石嶋慧多、立本完吾、小林大介、伊澤晴彦、高野愛、下田宙、藤井ひかる、畑明寿、宇根有美、森川茂、前田健、吉川泰弘 アオダイショウ由来培養細胞の性状解析 2021-04-16～18 第 73 回日本衛生動物学会 オンライン開催

5) 石嶋慧多、宇田晶彦、宇根有美、坂井祐介、山田壮一、角崎英志、藤井ひかる、立本完吾、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza1、井上雄介、原田倫子、下田宙、高野愛、福士秀悦、永田良一、森川茂、前田健 野生ニホンザルにおける B ウイルス感染状況と特異抗体検出系の構築 2021-06-05～06 第 34 回ヘルペスウイルス研究会 オンライン開催

6) 原田倫子、野崎康伸、野口章、加来義浩、井上雄介、奥谷晶子、井上智、伊藤(高山)睦代、西條政幸、飛梅実、鈴木忠樹、前田健 「日本国内で発生した狂犬病患者からのウイルス分離および系統解析」2021-09-07～13 第 164 回日本獣医学会学術集会 オンライン開催

7) Virhuez Mendoza Milagros、米満健三、石嶋慧多、立本完吾、黒田雄大、Tran Ngo Thuy Bao、井上雄介、原田倫子、鍬田龍星、下田宙、李天成、前田健 In vitro adaptation of hepatitis E virus genotype 3. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

8) 朴ウンシル、黒田雄大、宇田晶彦、加来義浩、立本完吾、石嶋慧多、網康至、白倉雅之、鈴木康司、原田俊彦、志和希、岩田奈織子、永田典代、長谷川秀樹、前田健 SARS-CoV-2 感染に対するネコの感受性の検証. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

9) 黒田雄大、立本完吾、石嶋慧多、Mendoza Mialagros Virhuez1、井上雄介、原田倫子、山本つかさ、朴ウンシル、相内章、鈴木忠樹、高橋宜聖、宇根有美、下田宙、前田健 「猫におけるコロナウイルス感染:I型猫コロナウイルスと新型コロナウイルスの交差反応」第 164 回日本獣医学会学術集会 2021-09-07～13

10) 立本完吾、朴ウンシル、石嶋慧多、黒田雄大、Virhuez Mendoza Milagros、原田倫子、井上雄介、Tran Ngo Thuy Bao、河合康洋、鈴木忠樹、下田哲也、前田健 SFTSV 感染に起因するネコの流産・死産. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

11) Mazimpaka Eugene1、目堅博久、谷英樹、前田健、石嶋慧多、桐野有美、齊藤暁、岡林環樹 "A high-

throughput neutralizing antibody test for SFTS diagnosis" 第 164 回日本獣医学会学術集会 2021-09-07～13 オンライン開催

12) 井上雄介、加来義浩、井上智、野口章、石嶋彗多、黒田雄大、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、原田倫子、Thanmaporn Phichitrasilp、鍬田龍星、高野愛、下田宙、前田健 リッサウイルス属のシュードタイプウイルスの作製および交差反応性と特異性の考察. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

13) 石嶋慧多、宇田晶彦、宇根有美、坂井祐介、山田壮一、角崎英志、藤井ひかる、下田宙、高野愛、福士秀悦、永田良一、森川茂、前田健 サルにおける B ウイルス感染の血清学的診断および調査. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

14) 鍬田龍星、黒木俊郎、松井利康、石嶋慧多、立本完吾、小林大介、伊澤晴彦、高野愛、下田宙、藤井ひかる、宇根有美、森川茂、前田健、吉川泰弘 アオダイショウおよびシマヘビ由来培養細胞の性状解析第 164 回日本獣医学会学術集会 DVO-94

15) 清水隆、渡邉健太、宇田晶彦、度会雅久 宿主遺伝子発現を調整する野兎病菌エフェクターの解析. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

16) 池谷遼、清水隆、宇田晶彦、渡邉健太、渡会雅久 ELISA による野兎病菌の免疫抑制因子の探索. 2021 年 9 月 7-13 日、酪農学園大学、江別市、北海道

17) 石嶋慧多、立本完吾、朴ウンシル、黒田雄大、Virhuez Mendoza Milagros、井上雄介、原田倫子、森川茂、前田健 イヌにおける重症熱性血小板減少症候群の診断. 第 3 回 SFTS 研究会・学術集会(Web 開催). 2021 年 9 月 17 日.

18) 立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、黒田雄大、Virhuez Mendoza Milagros、原田倫子、井上雄介、Ngo Thuy Bao Tran、下田哲也、河合康洋、鈴木忠樹、前田健 SFTS を発症した妊娠ネコにおける流産・死産例. 第 3 回 SFTS 研究会・学術集会. 2021 年 9 月 17 日

19) 平良雅克、追立のり子、西嶋陽奈、太田茉里、佐藤重紀、髙松由基、吉河智城、黒須剛、下島昌幸、立本完吾、石嶋慧多、前田健、西條政幸. 関東地方で初めて感染が確認された重症熱性血小板減少症候群の 1 例. 第3回 SFTS 研究会・学術集会シンポジウム-2 2021-09-17 オンライン開催

20) 松野啓太、児玉文宏、山口宏樹、Eunsil Park、立本完吾、前田健、西條 政幸. エゾウイルス感染症の診断法開発と疫学調査. 第3回 SFTS 研究会・学術集会シンポジウム-5

21) 朴ウンシル、黒田雄大、宇田晶彦、加来義浩、奥谷晶子、立本完吾、石嶋慧多、網康至、白倉雅之、鈴木康司、原田俊彦、相内章、志和 希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹、長谷川秀樹、前田健 SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2021 年 11 月

22) Ngo Tran、下田 宙、水野純子、石嶋慧多、米満研三、南昌平、Supriyono Supriyono、黒田雄大、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、鍬田龍星、朴ウンシル、高野愛、武藤正彦、伊澤晴彦、沢辺京子、早坂大輔、前田健 Seroepidemiology of tick-virus infections among wild animals and humans. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021 年 11 月 16-18 日

23) 松野啓太、児玉文宏、山口宏樹、朴ウンシル、立本完吾、前田健、西條政幸 A novel nairovirus associated with acute febrile illness in Hokkaido 第 68 回日本ウイルス学会 兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16 ～18

24) 納田遼太郎、南昌平、金井祐太、川岸崇裕、Nurdin Jeffery A. 、山崎萌子、鍬田龍星、下田宙、前田健、小林剛 Development of an entirely plasmid-based reverse genetics system for 12-segmented double-stranded RNA virus.第 68 回日本ウイルス学会 兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16～18

25) 山田壮一、宇根有美、坂井祐介、森山亜紀子、石嶋慧多、木下一美、原田志津子、角崎英志、永田良一、森川茂、前田健、福士秀悦、西條政幸 Genotyping of B virus infecting cynomolgus monkeys Cynomolgus monkey に感染している B ウイルスの遺伝子型解析 第 68 回日本ウイルス学会 兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16～18

26) 河原円香、加藤博、吉河智城、北浦慧、佐藤正明、立本完吾、前田健、苅和宏明、西條政幸、伊藤(高山)睦代 節足動物媒介性オルソブニヤウイルスであるオロプーシュウイルス特異的な競合 ELISA 系の確立と国内野生動物における感染状況の調査. 第 68 回日本ウイルス

学会　兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16～18

27) 関洋平、野島清子、水上拓郎、福士秀悦、森山彩野、高橋宜聖、前田健、鈴木忠樹、吉原愛雄、濵口功 Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants by SARS-CoV-2 mRNA vaccine （Pfizer/BioNTech） in Japan SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®)接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株 に対する中和能の検討第 68 回日本ウイルス学会　兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16～18

28) 石井洋、野村拓志、山本浩之、西澤雅子、Trang Hau Thi Thu1、原田恵嘉、関紗由里、中村碧、岡崎みどり、大源幸恵、立川(川名)愛、永田典代、岩田(吉河)奈織子、志和希、鈴木忠樹、朴ウンシル、前田健、草野好司、島崎竜太郎、須崎百合子、網康至、俣野哲朗 Development of a COVID-19 vaccine inducing non-S antigen-specific T-cell responses 第 68 回日本ウイルス学会　兵庫県神戸およびオンライン開催 2021-11-16～18

29) 石嶋慧多、朴ウンシル、立本完吾、黒田雄大、Virhuez Mendoza Milagros、井上雄介、原田倫子、鍬田龍星、下田宙、松鵜彩、森川茂、前田健 Isolation of SFTSV from cats and dogs and the phylogenetic analysis. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会.神戸国際会議場、神戸市、兵庫県. 2021 年 11 月 16-18 日

30) 黒田雄大、渡部桂、山本つかさ、朴ウンシル、立本完吾、石嶋慧多、Virhuez Mendoza Milagros、井上雄介、原田倫子、石原玄基、堀江亮、前田健 Natural infection with SARS-CoV-2 in companion animals in Japan. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会.神戸国際会議場、神戸市、兵庫県. 2021 年 11 月 16-18 日

31) Virhuez Mendoza Milagros, Eunsil Park, Keita Ishijima, Yudai Kuroda, Kango Tatemoto, Yusuke Inoue, Michiko Harad, Shigeru Morikawa, Masayuki Saijo, Ken Maeda. Differentiation of live attenuated vaccine against smallpox from other orthopoxviruses. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸国際会議場, 神戸市, 兵庫県. 2021 年 11 月 16-18 日

32) 井上雄介、加来義浩、井上　智、野口　章、原田倫子、石嶋彗多、黒田雄大、立本完吾、Mendoza Milagros Virhuez、Thanmapom Phichitrasilp、鍬田龍星、下田宙、前田健 シュードタイプ VSV を用いたリッサウイルスの抗体検出 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(Web 開催とのハイブリッド開催). 神戸国際会議場、神戸市、兵庫県 2021 年 11 月 16 日-18 日

33) 原田倫子、野口　章、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、井上智、前田健 Trial forward to improvement of rabies vaccine. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会.神戸国際会議場、神戸市、兵庫県 2021 年 11 月 16-18 日

34) 宇根有美、Alviola Phillip、嘉手苅 将、逸見千寿香、藤井ひかる、加藤健太郎、久和茂、前田健、Masangkay Joseph、大松勉「コイヌガオフルーツコウモリ Cynopterus brachyotis におけるポックスウイルス感染症(伝染性軟属腫様疾患)の 1 例」JCVP

35) 田村恵子、小川哲生、宇田川郁子、橋口淳子、林達之、今岡浩一 鼠咬歴がなく血液培養グラム染色形態の推定により迅速な治療につながった Streptobacillus notomytis の 1 症例. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年 1 月

36) 清水隆、仲村岳真、渡邉健太、宇田晶彦、度会雅久 宿主の遺伝子発現を調整する野兎病菌エフェクター IglC の解析. 第 95 回日本細菌学会総会(Web 開催). 2022 年 3 月 29 日-31 日.

37) 仲村岳真、池谷遼、清水隆、渡邉健太、宇田晶彦、度会雅久 野兎病菌の免疫回避因子の同定. 第 95 回日本細菌学会総会(Web 開催). 2022 年 3 月 29 日-31 日.

3.セミナー・講演等

1) 前田健「動物由来感染症をもっと知ってください」第 21 回分子予防環境医学研究会大会特別シンポジウム「人獣共通感染症」2022 年 2 月 8 日(金) 13:00～17:00 (オンライン開催)

2) 前田健「コロナウイルスの起源を考える」第 5 回鹿児島大学感染症制御のためのシンポジウム　令和 4 年 1 月 28 日(金)16:00～18:00(Zoom 開催)

3) 前田健「新型コロナウイルスの reverse zoonosis と伴侶動物のコロナウイルス」令和 3 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会シンポジウム「人と動物のコロナウイルス感染症」〔企画:公益社団法人日本獣医学会 微生物分科会〕2021

4) 前田健「環境変化による感染症発生」＜第2回生科連

生物多様性シンポジウム＞「 気候変動が生物多様性に与える脅威―地球はどのくらい危機的状況かー」2021年12月18日(土)13時～17時頃, オンライン

5) 前田健「SARS-CoV-2の起源を考える」第20回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会シンポジウムⅠ「COVID-19 のウイルスの起源、ワクチンとバイオセーフティ」2021年11月22日-12月10日(動画配信)

6) 前田健「人獣共通感染症としての新型コロナウイルス感染症」岡山理科大学第 4 回国際シンポジウム「新型コロナウイルス感染症の現状と対策」2021年11月22日-12月10日(動画配信)

7) Ken Maeda "One health approach to reduce the risks by zoonoses." NARO International Symposium 2021 "Outbreak and control strategy for transboundary animal and zoonotic diseases in Asia" 2021/11/5(Fri)13:30-17:30

8) 前田健「動物由来感染症を知る:SFTS から COVID-19まで」Infection and Immunity Research Symposium XII 令和3年10月8日(金)18:50-20:20 (ホテルオークラ福岡)

9) 前田健「SFTS:犬猫と獣医師の病気」令和3年度獣医学術九州地区学会 宮崎県獣医師会企画・三学会共催シンポジウム 令和3年10月 (WEB 画配信)

10) 前田健「適度な距離を！-ペットを守り、自分を守るために-」2021年動物愛護週間中央行事 2021 どうぶつ愛護オンラインシンポジウム令和3年9月25日(土)(WEB ミーティング)

11) 前田健「動物から学ぶ感染症」One Health Research Center キックオフシンポジウム基調講演、令和3年5月29日(土)13:45-14:15 (Webex)

12) 前田健、朴ウンシル、黒田雄大、山本つかさ、宇田晶彦「SARS-CoV-2 自然感染並びに致死的感染モデル」第68回日本実験動物学会総会感染症対策委員会および教育研修委員会共催シンポジウム「コロナウイルス感染症の実験モデルと選択」5月21日(金) 13:00-15:30 (WEB 開催)

13) Ken Maeda "Current Situation of Tick-Borne Diseases in Japan" PET FAIR SOUTH-EAST ASIA, 17th Frbruary, 2022. (WEB)

14) 前田健「動物での新型コロナウイルス感染症の現状」第18回日本獣医内科学アカデミー学術大会(JCVIM2022)2022年2月18日-3月21日(オンライン開催)

15) Ken Maeda "Origin of SARS-CoV-2" The 4th BMSA Open Seminar "COVID-19 - Past, Present and Future" January 18, 2022, (WEB)(Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST))

16) 前田健「未知を既知へ」新化学技術推進協会ライフサイエンス技術部会 反応分科会 勉強会「感染症に挑む」2022 年1 月17 日(WEB)

17) 前田健「動物から発生した SARS-CoV-2」札幌市保健所セミナー令和4年1月14日, WEB

18) 前田健「動物由来感染症:発生予測できる日を目指して！」日本大学動物医科学研究センターセミナー令和4年1月11日 日本大学生物資源科学部 121講義室(1号館2階)

19) 前田健「人獣共通感染症について」福岡県講習会 令和3年11月24日-25日(福岡県福岡市)

20) 前田健「人獣共通感染症の最新情報」【麻布大学大学院】特別講義 令和3年11月10日麻布大学

21) 前田健「アライグマを介した感染症の危険性について」令和3年度第9回獣害対策基礎研修(外来生物)・兵庫県アライグマ・ヌートリア対策連絡会議基調講演 令和3年10月21日(WEB)

22) 前田健「動物が教えてくれる SFTS のリスク」名古屋市獣医師会 人獣共通感染症調査のセミナー令和3年10月19日(WEBEX)

23) 前田健「動物の新型コロナウイルス感染症の最新の状況について」令和3年度動物由来感染症対策技術研修会オンライン開催

24) 前田健「最近話題の動物由来感染症」2021 年度 国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラム2021年10月14日

25) 前田健「猫ヘルペスウイルスについて」比較眼科学会年次大会令和3年10月9日(木)14:00-16:30 (ZOOM)

26) 前田健「ダニ媒介性感染症 & SFTS」令和3年度 動物由来感染症レファレンスセンター「近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について」令和 3 年 9 月 6 日(WEB ミーティング)

27) 前田健「コロナウイルス感染症について考える」令和3年8月26日(木)(ZOOM)うめきた2期「参加型ヘルスケア」

28) 前田健「新型コロナだけではない！人獣共通感染症」動

物と安心して暮らせる長野県研修会第 2 弾令和 3 年 5 月 14 日（金）（WEB 開催）

29) 前田健「動物由来感染症」実地疫学専門家養成コース（Field Epidemiology Training Program: FETP）初期導入コース令和 3 年 4 月 20 日

30) 今岡浩一「ブルセラ症・鼠咬症」令和 3 年度 動物由来感染症レファレンスセンター「近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について」令和 3 年 9 月 6 日（WEB ミーティング）

31) 鈴木道雄「カプノサイトファーガ感染症」令和 3 年度 動物由来感染症レファレンスセンター「近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について」令和 3 年 9 月 6 日（WEB ミーティング）

32) 加来義浩「狂犬病」令和 3 年度 動物由来感染症レファレンスセンター「近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について」令和 3 年 9 月 6 日（WEB ミーティング）

33) 宇田晶彦「B ウイルス病」令和 3 年度 動物由来感染症レファレンスセンター「近年、国内で患者が報告されている動物由来感染症について」令和 3 年 9 月 6 日（WEB ミーティング）

１２.血液・安全性研究部

部長　濵口　功

概　要

血液・安全性研究部はワクチン、血液製剤、及び体外診断薬の品質に関する国家検定・検査および標準品の整備・交付、またこれらの業務に関連した科学的調査・研究を行っている。

検定業務においては、血液製剤・ワクチン製剤の試験及び総合判定を実施するとともに、新型コロナワクチンを含む新規製剤の承認前検査を担当した。併せて、試験法の改良・開発、試験の見直し、検定のあり方についての検討を行っている。試験のダブルチェックの必要性の見直しを行い、肺炎球菌ワクチンのフェノール含量試験、X因子加活性化第Ⅶ因子製剤、プロトロンビン複合製剤の各力価試験、HPV ワクチンの MPL 含量試験の国家検定からの試験削除に関する検証を行った。さらに異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除について、適用できる製剤の検討を行い、削除の範囲を拡大した。こうした活動は WHO が中心となって進める動物を用いる試験を減らす取り組みとも合致している。一方で、SLP(サマリーロットプロトコール)審査が令和3年7月に本格施行された。今後は SLP 審査をより精度高く着実に実施することにより、ダブルチェックを徐々に減らす方向性を模索したい。今回の SLP 審査導入を契機に各自の業務負担を見直し、偏りのない適切な業務分担で品質管理業務が遂行できる体制の構築が重要である。また、体外診断用医薬品においては、B 型肝炎ウイルス表面抗原キットの承認前検査を担当した。

検査業務においては、令和3年度も SARS-CoV-2 の感染拡大が見られ、当部においても核酸検査業務、抗体検査業務に多くの部員が参加した。また、血液の安全性確保の観点から、微量の SARS-CoV-2 を検出できる高感度核酸検査法の開発を進めると共に、国立国際医療センターや慶應義塾大学の回復者血漿療法におけるSARS-CoV-2ウイルス検査に協力している。

国際協力業務については、生物学的製剤の品質の標準化に関するWebによるWHOの専門家会議に出席し、国際標準品制定に携わった。また、第５回日中韓の品質管理業務及び研究に関するミーティングに参加し、ワクチンに関する研究や品質管理試験の抱える課題について情報の共有とディスカッションを行った。

研究業務においては、「感染症」、「血液製剤・体外診断薬」、「ワクチン」の大きく3つのテーマでプロジェクトを進めている。「感染症」においては、血液製剤の安全性確保の観点から、新興・再興感染症に対する高感度核酸検査法の開発、HTLV-1 診断のための検査法の開発及び体制整備に関する研究を行っている。この他にも、HTLV-1 感染の疫学調査、感染予防や感染治療薬に関する研究を重点的に推進している。また「血液製剤・体外診断薬」については、血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立、体外診断薬に関連する調査・研究を行っている。さらに「ワクチン」に関して、村山医療センターと共同で新型コロナワクチンの有効性と安全性に関する研究を実施した。また、新規アジュバント候補品の開発、ワクチンの品質管理試験法の開発・改良、アジュバント含有ワクチンの有効性、ワクチンの安全性に関するメカニズム解析等を行っている。こうした当部の研究業務は、日本医療研究開発機構、厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費等の補助により行われている。

令和3年度も SARS-CoV-2 の蔓延が拡大する中、学会活動等は著しく制限された。部内においては検定・検査及び研究業務の継続と各部員の健康維持に向けて、引き続き適切な感染防止対策を講ずるとともに、テレワーク等の新しい働き方にも柔軟に対応している。

人事の面では、令和4年3月に平賀孔(安全実験管理部・研究員)氏が、が第四室に併任として着任した。活躍を大いに期待している。また、令和4年4月に第四室の佐々木永太主任研究官が治療薬・ワクチン開発研究センターに配置換えとなった。当部の研究及び品質管理業務に多大な貢献をいただいた。お礼を申し上げるとともに、新天地での活躍を祈っている。また、令和3年10月より長崎大学産婦人科教室の永田幸先生が協力研究員として、当部で研究を開始した。活躍を期待している。

業 績

調査・研究

Ⅰ. 血液製剤のウイルス安全性に関する研究

1. 病原体検出法に関する研究

1) 感染症安全対策体制整備事業

平成 26 年に約 70 年ぶりにデング熱が国内発生し、チクングニア熱、ウエストナイル熱等の世界の一部の地域に発生する新たな感染症の日本国内への移入が益々懸念されるようになった。新たな病原体が移入した場合に迅速に対応できるように備えるため、厚生労働省血液対策課、日本赤十字社と連携し、血液製剤の感染症リスク管理体制の構築を行うとともに、新たなリスクの早期把握と評価を行っている。近年では海外からの新たな病原体の輸入例が増加してきており、万一国内に定着した場合の血液製剤の安全性確保のため、優れた特異性および感度を有する核酸検査法を事前に準備しておく必要がある。令和3年度は、世界的に大流行している新型コロナウイルスに対する高感度核酸検出系を開発し、流行前の関東地域の平成 30 年・令和元年夏季以降の献血検体のうち、肝機能検査等で検査落ちとなった血漿の 20 人プール血漿 100 検体（合計 2,000 人分）について核酸検査を実施した。血漿検体において新型コロナウイルスのウイルス核酸が陰性であることを確認した。

[手塚健太、倉光球、野島清子、石井美恵子、松山州徳（ウイルス第三部）、大隈和、水上拓郎、濵口功]

2) HTLV-1 簡易迅速抗体検査法の性能評価

HTLV-1 感染の検査は、献血スクリーニング検査や妊婦健診等で主に抗体検査が実施されるが、HBV、HCV、HIV などと違い迅速抗体検査法（即日検査キット）がないため、検査が普及しにくい状況があることが課題となっている。そこで、抗体検査キット開発メーカーが開発した簡易迅速 HTLV 抗体検査キットについて、国内の大学や日本赤十字社が参加する多施設共同研究にて、HTLV-1 陽性検体や判定困難例、陰性例等を用いて、キットの性能を評価し、HTLV-1 抗体検査の速やかな普及に向けた取り組みをはじめた。国内 10 施設から協力が得られ、陽性・判定困難例 1375 検体、陰性 1100 検体を収集でき、これまでの結果では、高い感度と特異性を示す事が確かめられた。

[倉光球、百瀬暖佳、手塚健太、濵口功、他国内 10 施設]

3) 血液製剤のウイルス安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)のコントロールサーベイ事業

「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドライン」（NAT ガイドライン）に基づいて、血漿分画製剤製造所と献血血液のスクリーニング実施施設は HBV、HCV 及び HIV の 3 ウイルスの NAT を実施してきた。当該施設において実施するNATのバリディションと精度管理が NAT ガイドラインによって求められていることから、血液事業部会安全技術調査会の指示に基づき、2006 年以来NATの精度管理の実情を把握するためにコントロールサーベイを継続的に実施している。2020 年 8 月より日本赤十字社は輸血用血液製剤の安全性向上のため、新たに個別検体による HEV-NAT を導入したスクリーニングを開始した。2021 年度は新検査法を導入した日本赤十字社を対象に新試験法でのウイルスの検出能について NAT サーベイを実施し、全ての対象施設において、4種のウイルス検体を問題なく検出できることを確認した。

[松岡佐保子、佐藤結子、池辺詠美、手塚健太、倉光球、濵口功]

2. 国際・国内標準品整備に関する研究

1) WHO の抗 SARS-CoV-2 ヒト免疫グロブリン第二次国際標準品及びの SARS-CoV-2 変異株参照品パネル作製

2020 年 12 月、WHO は抗 SARS-CoV-2 ヒト免疫グロブリン第一次国際標準品を制定し、抗体価の国際比較が可能となった。しかし、パンデミック下での希望も多く、8ヶ月間で枯渇した。またこの間、さまざまな懸念される変異株 Variants of Concern (VOC)も発生したこともあり、VOC に感染した患者の回復者血漿由来の参照品パネルを構築することとなった。そこで、NIBSC 主導で世界 28 試験機関の共同測定を実施することとなり、国立感染症研究所も治療薬・ワクチン開発研究センターの高橋センター長が中心となり、各部の抗体チームが参加して第二次国際標準品及びSARS-CoV-2変異株参照品パネル作製に関する共同測定を行った。血液・安全性研究部も中和活性の評価で microneutralization 法 (MNA) による測定に参加した。これらの結果に基づき、第二次国際標準品 (NIBSC code 21/340) が制定された。

[関洋平、野島清子、水上拓郎、感染研・抗体チーム]

2) SARS-CoV-2 核酸検査のための国内参照パネル作製と参

考値 付与のための共同測定

SARS-CoV-2 の核酸増幅検査のための、広く使用が可能で、力価が既知の生ウイルス由来の変異株パネルとして、SARS-CoV-2 Alpha、Beta、Gamma. Delta、Omicron 変異株パネルを整備した。各ウイルス液を 60℃で 60 分の加熱処理後、酢酸による酸処理を実施し、中和処理後の検体をアミコンで処理し分注後凍結保管した。これらの検体に感染性がないことを3代の培養および培養による核酸増加がないことで確認した。国立感染症研究所、日本赤十字社、タカラバイオ及び一般財団法人 北里環境科学センターの 4 施設で核酸量及び日を変えて 3 回定量測定し、同時に測定した国内参照品と国際参照品の核酸量を元に平行線定量法により相対的に算出し、参照品パネルを構築した。

[野島清子、落合雅樹(品質保証・管理部)、石井美枝子、今井恵子、関洋平、水上拓郎、濵口功]

3) 国内検体を用いた HCV 陽性感染症検体パネルの整備と評価

HCV 検出/測定用の感染症検体パネルについて、HCV 陽性 20 検体の整備を行った。HCV 抗体価、HCV RNA 値、および HCV コア抗原値の分布を評価したところ、RNA およびコア抗原は測定値が広く分布していたが、抗体は中力価から高力価に偏在していた。遺伝子型については HCV 部分配列のシーケンス解析を行って検討し、日本で見られる 1b 型、2a 型、2b 型を多く含んでいることを確認した。20 検体中 4 検体でコア抗原が低値となりうるアミノ酸変異を認め、うち 1 検体が実際にコア抗原低値例となった。

[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濵口功]

4) ウイルスに関する体外診断薬の国際標準品に関する動向調査

2021 年度の SoGAT workshop では SARS-CoV-2 を中心に、感染症の流行初期から標準品が制定されるまでの期間の臨床検査の精度評価や標準化について議論がなされた。標準品の動向に関しては、2022 年に制定予定の SARS-CoV-2 抗原検査用の国際標準品の進捗が報告された。また、必要量が確保しにくいウイルスや輸送制限のあるウイルスの標準品について、合成ウイルス/キメラウイルスを活用することの有用性が議論された。

[百瀬暖佳、濵口功]

5) 体外診断薬の性能評価に係る調査

体外診断薬は製造販売前に規制当局による審査と評価が要求される。体外診断薬の審査体制は国際調和が進められており、EU では 2022 年 5 月より新しい体外診断用医療機器規則に移行する。クラス分類が変更となる体外診断薬もあり、性能担保への規制当局の関与が強化されている。多くの国や地域では、実地試験によっても体外診断薬の性能を評価している。日本では一部の体外診断薬について審査の過程で性能評価試験が実施されているが、国や地域によっては市販後の体外診断薬も評価対象となるなど、評価体制には違いが見られた。

[百瀬暖佳、濵口功]

3. 輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究

1) キャリア妊婦における HTLV-1経胎盤感染の実態解明の試み

HTLV-1 の主要な感染経路は母乳を介した垂直(母子)感染、あるいは性交渉を介した水平感染であることが知られている。母子感染については母乳栄養ではなく人工栄養を選択することで母子感染率が著減することが明らかになっているが、人工栄養でも 2~3%の割合で母子感染が成立することから、母乳以外の母子感染経路の可能性が示唆されている。キャリア妊婦の母体血、胎盤組織、臍帯血を対象に検討したところ、現在までに 254 例中 約 55%にあたる 140 例の胎盤絨毛組織からHTLV-1プロウイルスを検出した。この 140 例のうち、臍帯血中にも HTLV-1 プロウイルスを検出したのは約 4%にあたる 6 例であった。母子感染が成立しなかった児の母親の胎盤にはプロウイルスが検出されないのに対し、母子感染が成立した児の母親の胎盤では全例で HTLV-1 プロウイルスが検出された。母乳以外の母子感染経路として子宮内や産道感染が考えられているが、本研究においては胎盤組織を介した経胎盤感染の可能性について検討を進めている。

[手塚健太、淵直樹(長崎大)、永田幸、三浦清徳(長崎大)、大隈和、倉光球、水上拓郎、佐々木永太、松岡佐保子、濵口功]

2) HTLV-1感染による血液胎盤バリア破綻機序の解析

HTLV-1 キャリアの臨床的な知見から、妊娠中の胎盤を介した胎内感染経路の存在が示唆されている。母体と胎児は胎盤内の血液胎盤関門によって隔てられ、栄養素以外の生体物

質の移動は厳密に制限されている。一方で種々のウイルス感染によって血液胎盤関門のバリア機構が破綻することが知られている。胎盤内の血液胎盤関門を構成する細胞群（栄養膜細胞、間葉系細胞、血管内皮細胞）のHTLV-1感受性を検討したところ、他の細胞と比較して、栄養膜細胞において極めて高い感受性が確認された。この感受性は受容体分子の発現量に依存すると考えられた。さらに HTLV-1 感染栄養膜細胞はウイルス抗原を高発現しており、HTLV-1 感染栄養膜細胞を投与したヒト化マウスでは全例で HTLV-1 感染が成立した。栄養膜細胞は胎盤におけるHTLV-1の主要な標的であり、経胎盤感染に関与する可能性が示唆された。現在、HTLV-1 感染栄養膜細胞のシングルセル解析を通じて経胎盤感染機序の解明を試みている。

[手塚健太、淵直樹（長崎大)、永田幸、三浦清徳（長崎大)、大隈和、倉光球、松岡佐保子、濵口功]

3) ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築

妊娠中のヒト化マウスに PBMCs を事前に移植し、さらにHTLV-1 感染細胞であるMT-2 (MMC 処理済)を移植することで、感染細胞が新生仔マウスにおいて検出可能な HTLV-1 母子感染モデルの開発に成功した。出生前の胎仔および胎盤のウイルスの PCR および感染細胞の局在解析から、HTLV-1 感染細胞が胎盤および胎仔の肝臓に分布している一方、血中には検出されないことが明らかとなった。また、出生前の胎仔におけるHTLV-1の感染率から、出生前および出生後の母乳感染のリスクを推定できることが明らかとなり、この方法を用いることで HTLV-IG 投与による胎盤感染，経腟感染のリスク軽減が可能であることが確認された。そこでHTLV-IG を生後に接種したところ、感染率の低下が認められHTLV-IG の新生児投与により感染予防が可能であることが示唆された。しかし現時点では 100%の母子感染予防は出来ず、HTLV-IG の投与時期・投与量などを詳細に検討する必要があることがわかった。また母乳、母体血液、新生仔での感染細胞のクロナーリティを調べた結果、それぞれのドミナントクローンが違うことが明らかとなり、母子感染機構の解明につながると考えられた。

[野島清子、明里宏文(京都大)、佐竹正博(日本赤十字)、蓜麦田理英子(日本赤十字社)、森内浩幸(長崎大)、斉藤滋(富山大)、内丸薫(東京大)、濵口功、水上拓郎]

4)サル組織を用いた HTLV-1 水平感染様式の解明

HTLV-1 の水平感染様式解明に向け、ヒト由来の生殖組織検体を用いて解析を行うことは困難であるため、HTLV-1 と類似した特徴を有する STLV-1 自然感染ニホンザルを用いて解析を進めている。感染サルの生殖組織におけるプロウイルスDNA 量を各部位ごとに測定したところ、子宮頸部や腟において高い PVL が検出された。特に閉経後の個体では腟下部に比べ腟上部から中央部でＰＶＬが高くなる傾向にあることが分かった。HTLV-1 の主なレセプターである GLUT1 発現について解析を行った結果、若年個体では腟上皮の基底細胞にGLUT1 陽性細胞が局在しているのに対し、高齢個体では陽性細胞の分布が腟上皮全体に広がっていた。さらに、RNA in situ ハイブリダイゼーション（ISH）法を用いた解析により、STLV-1 mRNA 陽性細胞が腟上皮に存在すること、および当該細胞の分布が GLUT1 発現細胞の分布と相関することが示唆された。今後頭数を増やして解析を進めると共に、感染細胞種の同定や、年齢とともに水平感染を促進させる要因の特定に向け解析を進める。

[関洋平、水上拓郎、野島清子、手塚健太、永田幸、長谷川ゆり(長崎大)、三浦清徳(長崎大)、明里宏文(京都大)、濵口功]

5) HTLV-1水平感染者に特異的な抗体の性状解析

HTLV-1の水平感染と考えられるHTLV-1キャリア（抗体陽転者）では血中ウイルス量が母子感染と考えられるHTLV-1キャリア（持続感染者）よりも低値を示し、HTLV-1関連疾患の発症リスクも低い可能性が示唆されている。HTLV-1キャリア血中におけるHTLV-1特異的抗体の抗原認識部位を検討したところ、持続感染者ではほとんど検出されないが、抗体陽転者が全例で保有する特徴的な抗体が存在することが明らかになった。このような抗体はHTLV-1エンベロープタンパク質の主要な中和ドメインを認識し、in vitroで高い中和活性を有することが示されているが、生物・物理的な特性は未解明な部分が多い。本研究では水平感染者より目標の抗体を単離・精製し、詳細に性状解析することによって、HTLV-1感染制御における抗HTLV-1抗体の生理的意義の解明や将来の感染予防法開発への応用を目指し検討している。

[手塚健太、倉光球、相良康子(日本赤十字社)、高起良(大阪鉄道病院)、高橋宜聖（治療薬・ワクチン開発研究センター)、多田稔（国衛研)、池辺詠美、大隈和、松岡佐保子、濵口功]

6) 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発に関する研究

日本赤十字社と協力し、抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンに HTLV-1 感染予防効果があることを、*in vitro* 及びヒト化マウスを用いて明らかにしてきた。また、製剤のウイルス安全性について評価した。スパイク実験によりウイルスの各分画中の核酸量・感染価を検討し、IVIG 製剤の製造過程でウイルスが完全に除去・不活化され、最終製品においても感染性は認められないことが明らかとなった。更に、京都大学の霊長類研究所と共同で、ニホンザル STLV-1 をモデルとして感染防御能を検証するための疫学調査、投与実験に薬理試験に関する背景データを取得し、その安全性・有効性について検証した。その結果、HTLV-IG の投与による副反応や安全性に関し、懸念となることは発生しなかった。また有効性に関し、一過性に PVL を減少させることが明らかとなった。現在、さらに頭数を増やし検討中である。

[野島清子、明里宏文(京都大)、佐竹正博(日本赤十字社)、蓄麦田理英子(日本赤十字社)、森内浩幸(長崎大)、斉藤滋(富山大)、内丸薫(東京大)、濵口功、水上拓郎]

7) 次世代 HTLV-1 感染ヒト化モデルの開発

生体内での HTLV-1 感染細胞の制御には HTLV-1 特異的 CTL が重要な役割を演じているものの、従来型のヒト化マウスモデルでは個体内での CTL を含むウイルス特異的免疫応答は限定的であり、感染細胞の増殖制御は極めて困難であった。近年、HLA 分子を導入することでヒト化マウス個体内にヒト型免疫応答を誘導可能であることが実証され感染症研究においてもその応用が期待されている。研究課題では、HLA 分子を導入した次世代ヒト化マウスを用いて、ヒト型免疫応答能を再現する革新的な HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルの確立を目的とする。令和3年度までに HTLV-1 を感染させた一部の個体では HLA 拘束性の抗 HTLV-1 ヒト型免疫が誘導されることを確認した。実験動物中央研究所と共同研究契約を締結し、個体の産生・表現系解析・知財管理を実施している。

[手塚健太、大隈和、松岡佐保子、伊藤守(実中研)、濵口功]

8) 小胞体ストレス誘導を標的とした新規 HTLV-1 感染症治療薬の開発

HTLV-1 感染症に対する新規治療薬の開発から、HIV インテグラーゼ阻害剤 MK-2048 が HTLV-1 感染細胞特異的に Unfolded Protein Response(UPR)の PERK 経路を活性化し、小胞体ストレス依存性細胞死を誘導することを見出した。さらに、HTLV-1 キャリア検体を用いた解析から HTLV-1 感染細胞では、UPR の制御因子である小胞体シャペロン GRP78 の発現低下が認められ、小胞体ストレスに対して脆弱である事が示唆された。そこで、小胞体ストレス誘導を標的として、PERK 経路活性化剤を中心に抗 HTLV-1 効果を示す薬剤について検討を進め、nM オーダーで感染細胞の増殖を抑制する低分子加化合物 TU-A を見出した。現在は TU-A の抗 HTLV-1 効果について、臨床検体を用いた検証を進めている。

[池辺詠美、松岡佐保子、手塚健太、倉光球、佐藤結子、山岸誠(東京大)、親泊政一(徳島大)、内丸薫(東京大)、濵口功]

9) 新規 HTLV-1 感染モデルを用いた HAM の発症予防法・治療法の開発

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、HTLV-1 感染者の約 0.3%に発症する脊髄の慢性炎症による進行性の脊髄障害を特徴とする疾患で、未だ有効な治療法のない難治性疾患である。近年山野らは HTLV-1 感染ドナーからの腎移植により、新規に HTLV-1 に感染したレシピエントの 40%の患者が移植後短期間に HAM を発症したことを報告し、臓器移植により形成される環境モデルを用いることで、HAM 発症機序が解明できると考えた。また、抗ヒトHTLV-1免疫グロブリンがHTLV-1感染阻害効果および HAM に対する治療効果を有するかを検討し、HAM の発症予防ならびに治療へつなげることを目的とした。本年度は，昨年度の in vitro での感染防御効果の検証に続いて、サルを用いた投与実験の為の大量の免疫グロブリン製剤の精製・製造を実施した。製造した製剤は品質規格の確認のため、感染予防の検討、各種品質管理試験（重合物含量・エンドトキシン)を行い、来年度のカニクイザルHTLV-1感染モデルにおいて投与実験に使用する。

[野島清子、水上拓郎、田中勇悦(琉球大)、保富康宏(医薬基盤・健康・栄養研)、湯沢賢治(国立病院機構水戸医療センター)、山野嘉久(聖マリアンナ医大)]

10) HTLV-1 感染伝播における細胞内因子 M-Sec の機能解明

HTLV-1 の感染様式は主に細胞間感染である。細胞間感染は細胞同士が物理的に接触して感染するため、抗体や抗ウイルス剤のアクセスが困難となり、ウイルスの潜伏化の一因と考

えられる。しかし、HTLV-1 の細胞間感染について詳細な分子メカニズムは不明である。本研究において、細胞内因子 M-Sec は、HTLV-1 の細胞間感染に重要な因子であることを明らかにした。このことから、独自に同定している M-Sec 阻害剤 NPD3064 は、細胞内因子を標的とするため、ウイルス変異による薬剤耐性株の出現を軽減できる抗 HTLV-1 剤の候補として期待される。

[日吉真照、高橋尚史(熊本大)、野依修(立命館)、鈴木忠樹(感染病理部)、大野博司(理化学研究所)、佐藤賢文(熊本大)、安永純一郎(熊本大)、松岡雅雄(熊本大)、宇都宮與(今村総合病院)、鈴伸也(熊本大)]

11) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx) BH3 様モチーフの C 末端欠失ペプチドと Bcl-xL の分子間相互作用解析

HBx はアミノ酸 154 残基からなり、Bcl-xL と直接相互作用することが知られている。一方、C 末側が欠失した HBx は、しばしば肝がん組織で確認され、実際にインタクトな HBx より腫瘍を引き起しやすいことが報告されている。そこで、HBx BH3 様モチーフの C 末側欠失ペプチド[(残基 101-120, HBx(101-120)]を 1 つのモデルとして、Bcl-xL に結合した HBx(101-120)の立体構造解析を実施した。その結果、HBx(101-120)は Bcl-xL に結合した時、Thr106-Val116 でαヘリックスを形成していることが明らかになった。現在、詳細な複合体構造解析を進めている。

[楠英樹、濵口功]

12) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)と LC3B の分子間相互作用解析

HBx は LC3B と直接相互作用し、選択的オートファジー機構を利用して細胞死シグナルに関わる TNFRSF10B を分解することが知られている。前年度までに、HBx の BH3 様モチーフにある LIR 配列の Trp120 と Leu123 を介して LC3B と結合することを明らかにした。本年度は、この結合様式を詳細に解明するため、NMR 複合体構造解析を実施した。現在、詳細な複合体構造解析を進めている。

[楠英樹、濵口功]

4. 血液製剤の安全性確保に関する研究

1) オンライン輸血製剤副反応情報収集システムを用いたヘモビジランス(血液安全監視)研究

輸血製剤の副反応把握システムの確立は、安全性の確保や、製剤を導入している様々な国の施策を評価する上で極めて重要である。そこで 2007 年より輸血製剤による副反応情報を収集するオンラインシステムを立ち上げ、全国の医療機関に参加協力を依頼している。参加機関は、2ヶ月ごとに、赤血球、血小板、血漿の 3 製剤の製剤別使用数、副反応件数とその症状・診断を報告し、感染研にて解析を実施している。本年度は、2019 年 1 月から 12 月までの 35 病院のデータを集計し解析結果を日本輸血・細胞治療学会 HP にて報告した。血小板製剤の副反応発生率は 1.79%と高率であったものの、例年(2%～3%)と比較すると低い数字であり日赤の洗浄血小板製剤の販売開始による洗浄血小板製剤使用率増加の効果である可能性が示唆された。

[池辺詠美、松岡佐保子、濵口功]

2) 輸血の安全性向上を目指したトレーサビリティの確保された新規血液製剤情報収集システムの開発

本研究では日本における輸血副反応の全容を可能な限り正確に把握することを目指し、日本赤十字社における供血者の選択から医療機関における受血者の転帰までの Blood transfusion chain を全てトレース可能なヘモビジランスシステムの構築を進めている。新システムの普及拡大には輸血を実施している各医療機関が簡易なシステムでデータを提供できる環境の構築が重要と考え、各医療機関と日本赤十字社からの輸血データ収集ならびに集計情報作成を容易に行う集積環境を新規に構築し、パイロットスタディを繰り返し実施し改良を重ねた。全国の医療機関を対象に新システムを用いた輸血情報収集を開始する環境を整備し、医療機関がデータを提出する窓口となるホームページを開設し、データを保管するサーバを感染研内に設置した。

[松岡佐保子、池辺詠美、濵口功]

3) 安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究

2019 年 12 月の安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)の改正に伴い、採血業許可基準の検討、問診や体温、血圧などの献血者への健康診断基準の見直しなどが求められることとなった。国内外の状況を調査し、献血者の保護を図り、血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための健康診断基準や問診項目作成に関する研究を行っ

た。①COVID19ワクチン接種者からの献血制限期間の見直しの検討、②COVID19 回復者の献血制限期間の検討、③血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの改訂について、海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討した。検討案は厚生労働省血液事業部会安全技術調査会に報告した。

[大隈和(関西医大)、山口照英(金沢工大)、岡田義昭(埼玉医大)、田野崎隆二(慶応大)、水上拓郎、濵口功]

4) 新型コロナウイルスの不活化に関する研究

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の無症候感染者が存在することから、健常な感染者が献血する可能性がある。また血液検体から SARS-COV-2 RNA が検出される RNAemia の存在や中国および米国の献血者からの SARS-CoV-2 RNA 陽性者が報告されていることから、原料血漿にウイルスが混入するリスクは否定できない。そこで原料血中にウイルスが混入した場合を想定し、血漿分画製剤の不活化法と同様な 60℃の液状加熱処理(キャップ裏側に残存するウイルスの影響をなくすために 60℃の温浴に沈めた)の影響を検討した結果、60℃30 分処理でウイルスは検出限界以下となることが分かり、2021 年末以降市中で流行したオミクロン株についても同様であった。

[野島清子、水上拓郎、関洋平、今井恵子、石井美枝子、濵口功、岡田義昭(埼玉医大)]

5. SARS-CoV-2 に関する検査業務

1) 新型コロナウイルス感染者における中和活性の評価に関する研究(全所対応)

厚生労働省および国立感染症研究所では、SARS-CoV-2 の感染動態を調査するため大規模血清疫学調査を開始した。当部も本調査に参加・協力し、各種検体を収集し、SARS-CoV-2 の N 抗体を測定した後に、 Microneutralization 法により中和活性を測定している。また、英国株、南アフリカ株、ブラジル株、デルタ株及びオミクロン株等の新規変異株に対する中和能の変化についても随時検証している。引き続き、大規模血清疫学調査に協力している。

[野島清子、関洋平、水上拓郎、濵口功]

2) 回復者血漿の SARS-CoV-2 に対する安全性確認のための核酸検査

COVID-19 の治療法開発のため、国立国際医療研究センター(NCGM)、日本赤十字社、国立感染症研究所が協力する形で、COVID-19 回復者血漿療法の臨床研究がスタートした。2021 年 10 月末の血漿収集完了までの 18 カ月間に NCGM の回復者血漿に対して、当部にて全 155 回の SARS-CoV-2 核酸検査を実施し、約 1200 検体について SARS-CoV-2 に対する安全を確認した。また、慶應大学と日本赤十字社とも同様に COVID-19 回復者血漿療法の研究を開始し、同様に核酸検査を当部で実施し、30 検体の SARS-CoV-2 の安全性を確認した。

[倉光球、手塚健太、池辺詠美、佐々木永太、百瀬暖佳、忽那賢志(NCGM)、田野崎隆二(慶應大)、佐竹正博(日本赤十字社)、濵口功]

Ⅱ. 品質管理に関する業務, 研究

1. 血液製剤

1) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)審査制度の導入に向けた検討

製造・試験記録要約書(サマリーロットプロトコール(SLP))審査制度の 2021 年 7 月からの施行を目指し、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課と血液製剤メーカーの協力を得て、法令上の運用について最終確認を行った。血液製剤は、中間体原薬(MF)を原料としてほぼすべて種類の小分製品が連産されるため、これまでに運用されているワクチン製剤の原薬とは状況が大きく異なることが分かり、MF の変更登録や軽微変更に係る MF 別冊の様式変更、小分製品の様式変更について整理した。また、施行期間中にほぼすべての製剤において施行が実施出来る様に、適宜本省および血液製剤メーカーと会合を持った。

[野島清子、倉光球、池辺詠美、松岡佐保子、楠英樹、佐々木永太、斉藤益満、水上拓郎、石井孝司(品質保証・管理部)、落合雅樹(同)、内藤誠之郎(同)、藤田賢太郎(同)、手塚健太、濵口功]

2) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール (SLP) 電子審査システムの開発

血液製剤への SLP 審査制度導入が 2021 年 7 月より施行されることとなった。血液製剤はその製造の特性上、複雑な製造工程に加え、原料血漿からすべての多くの製品が製造されることからもワクチンに比べ SLP の審査項目が多い。また原材

料が複数の製品で用いられることからも、原料や中間段階のトレーサビリティを確保することも必要である。これらの課題に対処するためには、SLP 審査の電子化を導入することが必要であると考え、各社 SLP 様式案を元に電子審査する方法・内容等について検討し、構築システム概要等について確定し、要件定義書を作成した。開発業者が決定し 2021 年 9 月に受け入れテストを実施、10 月に SLP 電子審査システムが導入された。SLP の様式は製造方法の一部変更や軽微変更等により適宜変更されるので、定期的な修正・改良が引き続き行われている。

[水上拓郎、野島清子、池辺詠美、手塚健太、松岡佐保子、佐々木永太、谷生道一、倉光球、濵口功]

3) 生物学的製剤基準の「抗 HBs 抗体価測定法」の改正

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の抗体価測定法は生物学的製剤基準により「放射免疫測定法」及び「酵素免疫測定法」が定められている。一方、検査施設等の抗 HBs 抗体価の測定には、高感度の「化学発光免疫測定法」等が導入されている。そこで製剤製造所との共同測定を実施し、「化学発光免疫測定法」等が生物学的製剤基準に定められている測定法と同等以上の精度で抗 HBs 抗体価を測定可能であることを確認し、「化学発光免疫測定法」等での抗体価測定についても可能とするよう、生物学的製剤基準の改正を行った。

[池辺詠美、松岡佐保子、濵口功]

4) 国家検定における抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の力価試験法の変更についての検討

国家検定における抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の力価試は、これまで「酵素免疫測定法」にて実施してきた。今般、生物学的製剤基準の改正に伴い「化学発光免疫測定法」等での抗体価測定についても可能となったことから、国家検定の試験法について検討し、現行法との乖離が小さかった「電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)」についてバリデーションを実施した。バリデーション結果、及び現行法との比較結果より、ECLIA 法は国家検定における試験法として適切であると考えられた。

[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、濵口功]

5) 血液製剤における異常毒性否定試験の生物学的製剤基準(各条)からの削除

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。今般、血液製剤においても SLP 制度が導入されることをきっかけに、現状における各試験の実施の必要性について検討を行なったところ、血液製剤においては、異常毒性否定試験によって不適と判定される品質上の問題はなく、製造工程中に異物等が混入する可能性は極めて低いことから、SLP 制度の導入後に血液製剤については、生物学的製剤基準から異常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられた。生物学的製剤基準における血液製剤の異常毒性否定試験は令和３年10月21日をもって削除された。

[池辺詠美、水上拓郎、松岡佐保子、大隈和、濵口功]

6) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤の酵素を用いたヒスタミン含量試験法の検討

抜き取り検査において、ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤のヒスタミン含量試験は液体クロマトグラフ(HPLC)法を用いて実施されている。HPLC 法は精度も高く、本製剤の試験方法として適しているが、機器の維持が高額であるという問題点がある。そこで、より安価に、より簡便に本製剤のヒスタミン含量を定量できるようにするため、酵素を用いた発色定量法の検討をしている。

[楠英樹、大島千夏、濵口功]

7) 国家検定における定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

現在、国家検定等における試験結果の安定性および国家検定値と自家試験値との同等性の評価基準は無い。そこで、正規分布を仮定出来る試験を評価対象として、日本産業規格における工程能力指数の概念を基に、試験の規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差を定義し、許容標準偏差と実測の標準偏差の 95%信頼区間の下限値との比較により試験の安定性を評価する方法、また 2 施設間の平均値の差と目標標準偏差値との比較から同等性を評価する方法を開発した。複数の試験について、当該評価法を適用した結果、全ての試験に於いて現場感覚と合致した判定が客観的に得られた。今後、検証試験数を増やすとともに、正規分布を仮定出来ない試験結果に対する評価法の開発を進める。

[谷生道一、濵口功]

2. ワクチン製剤

1) SARS-CoV-2 ワクチン(ヤンセンファーマ社、武田薬品工業株式会社)の承認前検査

当該製剤(ヤンセンファーマ株式社、武田薬品工業株式会社)について、pH 試験を実施した。

[楠英樹、百瀬暖佳、谷生道一、濵口功]

2) 肺炎球菌ワクチンにおけるフェノール含量試験の削除に関して

肺炎球菌ワクチンの国家検定の1つとして、フェノール含量試験が実施されてきた。今回、本製剤において、過去 10 年間(2011 年～2020 年)に製造所が実施してきた自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致していた。また、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。検定基準廃止案として業務運営委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。

[谷生道一、楠英樹、濵口功]

3) 組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)における MPL 含量試験の削除に関して

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)の国家検定の1つとして、MPL 含量試験が実施されてきた。今回、本製剤において、過去 12 年間(2009 年～2020 年)に製造所が実施してきた自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致していた。また、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。検定基準廃止案として業務運営委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。

[谷生道一、楠英樹、濵口功]

4) ワクチン製剤における異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除

異常毒性否定試験は、長期に安定した結果を示す製剤については試験を省略できるよう取り組んで来たが、WHO で生物学的製剤からの異常毒性否定試験の削除が決定したことから、国際調和への協力のため全ての生物学的製剤から試験を削除するため、成績を精査して進めた。①全 5 製剤の生ワクチン、精製ツベルクリン、水痘抗原、②組換え沈降 B 型肝炎ワクチン、③組換え沈降 2 価、4 価、および 9 価 HPV ワクチン、組換え帯状疱疹ワクチンについて、製剤担当室、品質管理・保証部と協議し、削除可能と結論付けられた。それぞれ①2021 年 11 月、②2021 年 12 月、③2022 年 1 月の検定検査業務委員会で生物基から試験の削除が承認された。

[水上拓郎、倉光球、佐々木永太、谷生道一、大槻紀之(ウイルス第三部)、加藤大志(同)、久保田耐(同)、森嘉生(同)、竹田誠(同)、福士秀悦(ウイルス第一部)、海老原秀喜(同)、森茂太郎(細菌第二部)、見理剛(同)、染谷健司(ウイルス第二部)、鈴木亮介(同)、村松正道(同)、柊元巌(病原体ゲノム解析センター)、黒田誠(同)、落合雅樹(品質保証・管理部)、石井孝司(同)、濵口功]

Ⅲ. ワクチン開発および評価法開発に関する研究

1) SARS-CoV-2 mRNA ワクチン (Pfizer) 接種者における有効性および安全性に関する研究

SARS-CoV-2 は 2019 年末に中国で発生した後、瞬く間に世界に広がりパンデミックとなった。2021 年 11 月末にはオミクロン株が発生し、スパイクタンパク質に多数の変異を有し免疫回避が示唆され、本邦においても3回目のワクチンブースター接種が、医療従事者やハイリスクグループから開始された。そこで計 272 名の Pfizer 社製ワクチン mRNA ワクチン接種医療従事者由来の血清を用いてオミクロン変異株を含む懸念される変異株 (VOC)に対する中和能の評価及びワクチンブースター接種に対する安全性について評価した。2 回のワクチン接種は,強力な抗スパイク抗体(抗 S 抗体)および WK-521 株に対する中和力価(NTs)を誘導したが、VOC に対する NTs は有意に低下した。特にオミクロンに対しては 2 回目ワクチン接種後 93～247 日以内に約 80%の人で完全に失われていた。一方、3回目のブースター接種は、いずれの変異株に対し強力な NTs を誘導した。ブースター接種後の各種サイトカイン産生レベルや有害事象の発生率に変化は見られないことから、3 回目のワクチン接種は安全かつ変異株への交差防御能の幅を広げることが可能と示唆された。

[関洋平、吉原愛雄(村山医療センター)、野島清子、百瀬暖佳、水上拓郎、濵口 功]

2) インフルエンザワクチンの *in vitro* 安全性評価法構築へ向けた試み

インフルエンザワクチンの簡便な *in vitro* 安全性評価系の構築を目指してマーカー遺伝子の絞り込みを行い、これまでマーカー遺伝子の一括定量に用いていた bDNA 法及び qRT-PCR（インターカレーター法）と、qRT-PCR（プローブ法）とのバリデーションを行った。ハウスキーピング遺伝子との duplex PCR は一部のマーカー遺伝子で困難であり、発現定量は single plex で実施する必要があった。一方で、1 ステップ qRT-PCR 法の導入による手技の簡便化は可能であった。

[百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、濵口功]

3）オリゴ DNA アジュバントである G9.1 のマウスサロゲート開発

G9.1 は、ヒト型の CpG 配列を含むオリゴ DNA（CpG-ODN）である。これまで検討した 5 種類の G9.1 マウスサロゲートに、マウス型であるがヒト型配列も考慮した配列 5 種類を加え、計 10 種類について比較検討を進めている。これらの配列および活性を示さない対照配列について、チオール等の修飾の無い天然型のホスホジエステル結合の CpG-ODN として合成した。これらの活性について C57BL/6 マウスから採取した骨髄細胞を用い、ELISA 法によるインターフェロンα（INFα）産生量を指標に評価した。その結果、2 種類の配列が G9.1 より有意に増大することが分かった。また INFα産生には最適濃度が存在し、それぞれ異なっていると考えられる結果が得られた。サロゲート新規配列は、マウスでの感染防御実験に用いることに有用であると考えられるが、ヒト細胞での活性も高ければ、ヒトへの応用が期待出来ると考えられる。

[前山順一、伊保澄子((財)ルイ・パストゥール医学研究センター)]

4）新規アジュバント活性物質の作用機序解析

これまでに医薬品添加物に含まれる成分で、経鼻インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルスワクチンで強力な IgA 抗体産生誘導能を持つ新規アジュバント活性物質の同定に成功している。そのアジュバント作用機序として、スカベンジャー受容体を介した抗原取り込みと、IL-1α分泌を介した樹状細胞の活性化が重要であることを明らかにした。さらに、IFN の産生誘導能は低いことを明らかにした。

[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、百瀬暖佳、濵口功]

5）新規アジュバント活性物質の SARS-CoV-2 ワクチンへの実用化を目指した開発研究

経鼻インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルスワクチンで強力な IgA 抗体産生誘導能を持つ化合物の同定に成功している。本年度は、このアジュバントを経鼻または筋注 SARS-CoV-2 ワクチンへの実用化を目指し、小動物を用いた免疫試験および SARS-CoV-2 感染実験を行い、当該アジュバント含有の有効性を解析した。その結果、多くの既存アジュバントよりも強いアジュバント活性を示すことが明らかになった。さらに、様々な構造類自体を作成し、アジュバントとしての構造最適化を行い、アジュバント活性が特に高い化合物を得ることに成功した。

[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、前山順一、百瀬暖佳、宮崎隆(東興薬品工業)、濵口功]

6）水酸化アルミニウム（alum）含有経鼻ワクチンにおける IL-33 の機能解析

Interleukin（IL）-33 は 2 型自然リンパ球（ILC2）の活性化を介して Th2 細胞免疫を誘導し、IgE 等の抗体産生等に寄与することが知られている。古くからヒト用ワクチンに使用されている alum は、経鼻接種ワクチンに添加することで顕著な IgA 抗体産生を誘導することを見出したが、その作用機序として肺胞上皮細胞からの IL-33 分泌と、それによる樹状細胞の活性化が惹起されることを明らかにした。また、IL-33 および alum 自体に抗原取り込み増強作用はほとんどないことを見出した。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、審良静男(大阪大)、濵口功]

7）アジュバント全身投与時の肺における形質細胞様樹状細胞（pDC）の動態とその機能解明

これまでに全粒子不活化インフルエンザワクチンや、1 型 interferon（IFN）誘導型アジュバントをマウスに全身投与（腹腔内投与あるいは筋肉内投与）することで、肺に pDC を集簇させ、粘膜感作抗原に対してアジュバント作用を示すことを明らかにしている。本年度は、ヒト PBMC と肺胞上皮細胞を用いて、マウスで得られた現象がヒトにおいて再現されうるのかを検証した。その結果、ヒト肺胞上皮細胞は 1 型 IFN 刺激により CXCL9/10/11 が発現上昇すること、ヒト pDC は CXCR3 を発現し、さらに 1 型 IFN 誘導アジュバントによって CD40，CD86，

HLA-DR などの抗原提示関連分子の発現を上昇させることが明らかにし、ヒトにおいても肺における pDC 集簇と活性化が起こりうることが推測された。
[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、百瀬暖佳、水上拓郎、濵口功]

Ⅳ. 国家検定，収去試験，抜き取り検査，依頼試験，承認前検査等の実績

1. 国家検定

血液製剤力価試験:80 試験
(血液凝固第Ⅷ因子力価試験:23、アンチトロンビンⅢ力価試験:13、活性化血液凝固第 VII 因子力価試験:2、血液凝固第 X 因子力価試験(APTT 法):1、血液凝固第 II 因子力価試験:5、血液凝固第 VII 因子力価試験:5、血液凝固第 IX 因子力価試験:6、血液凝固第 X 因子力価試験(PT 法):5、プロテイン C 力価試験:5、抗 HBs 人免疫グロブリン:1、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:4、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン:1、乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン:1、乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター:2、人ハプトグロビン力価試験:6)
免疫グロブリン G 重合物否定試験:108 ロット
抗補体性否定試験: 25 ロット
含湿度試験:110 ロット
たん白質含量試験(ローリー法):3 ロット
たん白窒素含量試験:2 ロット
凝固性たん白質含量及び純度試験:12 ロット
フェノール含量試験:7 ロット
MPL 含量試験(HPLC 法):3 ロット
QS-21 含量試験(HPLC 法):3 ロット
異常毒性否定試験:40 ロット
発熱試験:14 ロット

2. 抜き取り検査

血液凝固第 IX 因子力価試験:5 ロット
活性化凝固因子否定試験:5 ロット
たん白窒素含量試験:5 ロット
含湿度試験:2 ロット
pH 試験:2 ロット
ヒスタミン含量試験:2 ロット

3. 依頼検査

たん白質含量試験(ローリー法):2 ロット
異常毒性否定試験:4 ロット

4. 行政検査

異常毒性否定試験 (黄熱ワクチン) :2 ロット

5.承認前検査

pH 試験:6 サンプル

6. 総合判定

(国家検定項目)
乾燥人フィブリノゲン:12 ロット
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子:23 ロット
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ:13 ロット
乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子:2 ロット
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体:6 ロット
筋注用人免疫グロブリン:2 ロット
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン:4 ロット
乾燥スルホ化人免疫グロブリン:25 ロット
pH4処理酸性人免疫グロブリン:10 ロット
PEG 処理人免疫グロブリン:30 ロット
乾燥 PEG 処理人免疫グロブリン:44 ロット
pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射):18 ロット
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン:2 ロット
PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット
抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:4 ロット
PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット
乾燥抗 D (Rho)人免疫グロブリン: 1 ロット
乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター:2 ロット
人血清アルブミン:166ロット
加熱人血漿たん白:5ロット
人ハプトグロビン:6 ロット

(抜き取り検査)
ヒスタミン加人免疫グロブリン:2 ロット
血液凝固第 IX 因子製剤(複合体を含む):5 ロット

7. 承認前試験（体外診断薬用医薬品）

B 型肝炎ウイルス表面抗原キットの承認前試験：2キット

国際協力関係業務・研修業務

1) 2021 年 6 月 17 日：新規者向け検定・検査教育講習会において，「血液製剤の検定」の講義を行った。
［水上拓郎］

2) 2021 年 9 月 16 日：継続者向け検定・検査教育講習会において，「定量法の分析法バリデーションを経験して思うこと」の講義を行った。
［谷生道一］

3) 2022 年 1 月 11 日：国立感染症研究所　市民公開講座において「血液製剤」の講義を行った。
［濵口功］

4) 2022 年 3 月 22 日：部長会メンバーを対象とした検定・検査講習会において「異常毒性否定試験」の講義を行った。
［濵口功］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

欧文発表

1）Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Watanabe T. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis, 2021, ***Lancet Infect Dis***, Apr;21(4):578. doi: 10.1016/S1473-3099 (21)00063-3.

2）Nomoto H, Kutsuna S, Okuma K, Tezuka K, Ikebe E, Saito S, Terada M, Endo M, Suzuki T, Miyasato Y, Nakamoto T, Inada M, Hamaguchi I, Ohmagari N. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity, 2021, ***J Infect Chemother***, Apr;27(4):653-655. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.004.

3）Maeyama JI, Iho S, Suzuki F, Hayashi D, Yamamoto T, Yamazaki T, Goto Y, Ozeki Y, Matsumoto S, Yamamoto S. Evaluation of a booster tuberculosis vaccine containing mycobacterial DNA-binding protein 1 and CpG oligodeoxynucleotide G9.1 using a Guinea pig model that elicits immunity to Bacillus Calmette-Guérin. 2021. ***Tuberculosis (Edinb).*** 2021 May;128:102067. doi: 10.1016/j.tube.2021.102067. Epub 2021 Mar 4.

4）Terada M, Kutsuna S, Togano T, Saito S, Kinoshita N, Shimanishi Y, Suzuki T, Miyazato Y, Inada M, Nakamoto T, Nomoto H, Ide S, Sato M, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno H, Kojima M, Kuramistu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shiratori K, Sato M, Kawakami Y, Inaba K, Igarashi S, Yamauchi R, Matsumura M, Ishimaru K, Cho H, Kuge C, Ishihara M, Gouda M, Tanaka K, Ishizaka Y, Ohmagari N. 2021, How we secured a COVID-19 Convalescent Plasma Procurement Scheme in Japan, ***Transfusion***, Jun 7. doi: 10.1111/trf.16541.

5）Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K, Hoshi Y, Ishimaru K, Hamaguchi I. Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2, 2021, ***BMC Infectious Diseases***, Jun 14;21(1):569. doi: 10.1186/s12879-021-06291-5.

6）Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. ***Immunity***. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06. 015. Epub 2021 Jul 2.

7）Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses, 2021, ***PLoS Pathog***, Aug 30;17(8): e1009890. doi:10.1371/journal. ppat.1009890.

8）Washizaki A, Murata M, Seki Y, Kikumori M, Tang Y, Tan W, Wardani NP, Irie K, Akari H. The Novel PKC Activator 10-Methyl-Aplog-1 Combined with JQ1 Induced Strong and Synergistic HIV Reactivation with Tolerable Global T Cell

Activation. ***Viruses***. 2021 Oct 9;13(10):2037. doi: 10.3390/v13102037.

9）Isaka M, Okamoto A, Miura Y, Tatsuno I, Maeyama J, Hasegawa T. Streptococcus pyogenes TrxSR Two-Component System Regulates Biofilm Production in Acidic Environments. ***Infect Immun.*** 2021 Oct 15;89(11):e0036021. doi: 10.1128/IAI.00360-21.

10）Kusunoki H, Tanaka T, Ohshima C, Sakamoto T, Wakamatsu K, Hamaguchi I. The N93D mutation of the HTLV-1 envelope glycoprotein found in symptomatic patients enhances neuropilin-1 b1 domain binding, 2021, ***Biochim Biophys Acta Proteins Proteom***, Nov; 1869(11):140708. doi: 10.1016/j.bbapap.2021. 140708. Epub 2021 Jul 31.

11）Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. ***PLoS Pathog***. 2021 17(11): e1010126. doi: 10.1371/journal. ppat. 1010126

12）Sasaki E, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1α secretion. ***J Immunotoxicol***. 2021 Dec;18(1):163-172.

13）Ikebe E, Shimosaki S, Hasegawa H, Iha H, Tsukamoto Y, Wang Y, Sasaki D, Imaizumi Y, Miyazaki Y, Yanagihara K, Hamaguchi I, Morishita K. TAS-116 (pimitespib), a heat shock protein 90 inhibitor, shows efficacy in preclinical models of adult T-cell leukemia. ***Cancer Sci.*** 2022 Feb;113(2):684-696.

14）Murayama A, Momose H, Yamada N, Matsubayashi K, Muramatsu M, Hamaguchi I, Kato T. Performance evaluation of in vitro screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection, 2021, ***Front. Cell. Infect. Microbiol***, 03 February 2022. doi: 10.3389/fcimb.2021. 793472.

15）Kutusuna S, Takamatsu Y, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramistu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shimanishi Y, Hangaishi A, Ishizaka Y, Ohmagari N, Mitsuya H. Safety of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients and analysis of viral kinetics: a single-center, open-label, single-arm, interventional study in Japan, 2022, ***GHM Open***, doi: 10.35772/ ghmo.2022.01002

16）Seki Y, Kitamura T, Tezuka K, Murata M, Akari H, Hamaguchi I, Okuma K. Cytolytic Recombinant Vesicular Stomatitis Viruses Expressing STLV-1 Receptor Specifically Eliminate STLV-1 Env-Expressing Cells in an HTLV-1 Surrogate Model In Vitro. ***Viruses.*** 2022 Mar 31;14(4):740. doi: 10.3390/v14040740.

17）Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K, Okayama A, Kato S, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Yuan Z, Yamano Y, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K. Updates on HTLV-1 uveitis, 2022, ***Viruses,*** *in press*

18）Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata- Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination- infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. ***Med (N Y).*** 2022 *in press.*

19）Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, Momose H, Fukushi S, Moriyama S, Wagatsuma A, Numata N, Sasaki K, Kuzuoka T, Yato Y, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T, Mizukami T, Hamaguchi I. Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. ***Med (N Y)***. 2022, *in press.*

20）Viviani L, Reid K, Gastineau T, Milne C, Smith D, Levis R, Lei D, Ooij MO, Gilbert PA, Vandeputte J, Xie J, Madhuri L, Shaid S, Kubiak V, Suri R, Mizukami T, Shirasaki Y, Li X, Zhou YY, Trapkova A, Goel A, Prakash J, Subagio AA, Suwarni E, Jung KJ, Sanyal G, Das P, Coppens E, Wright D, Peng Z, Northeved H, Jungbäck C, Kirpitchenok T, Pace LD,

Seo B, Poojary B, Ottoni A. Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test for vaccines and biologicals. Planning common next steps. A workshop Report. ***Biologicals***, *in press*

21）Bentley EM, Atkinson E, Rigsby P, Elsley W, Bernasconi V, Kristiansen P, Harvala H, Turtle LCW, Dobson S, Wendel S, Anderson R, Kempster S, Duran J, Padley1 D, Almond N, Rose NJ, Page M, Mattiuzzo G, and the collaborative study participants (NIID: Moriyama,S Takahashi Y, Tokunaga K, Tobiume M, Iwata- Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Suzuki T, Kinoshita H, Yamada S, Fukushi S, Yamamoto T, Kuroda Y, Seki Y, Maeda K, Nojima K, Mizukami T, Kishida N, Watanabe S). Establishment of the 2nd WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin and Reference Panel for antibodies to SARS-CoV-2 variants of concern. ***WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION***. *in press*

和文発表

1）佐々木永太，水上拓郎，浜口功．安全性研究からのワクチン・アジュバント設計．医学のあゆみ（0039-2359）279 巻 10 号 Page971-975 (2021.12).

2）濵口功，池辺詠美，松岡佐保子．ヘモビジランス・トレーサビリティについて，血液事業，印刷中.

Ⅱ．学 会 発 表

1．国際学会

1）Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Furuhata K, Hamaguchi I. Systems vaccinology enable us to evaluate vaccine safety and quality in vitro. WC11 – the 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, August 23 – September 2, 2021.

2）Kusunoki H, Nagata T, Sakamoto T, Hamaguchi I, Study for the development of functional peptides using NMR, The 12th International Symposium of Advanced Energy Science, September 7-8 2021, Institute of Advanced Energy, Kyoto University

3）Mizukami T. “Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test. Planning common next steps”. A workshop organized by AFSA/HSI and EFPIA in collaboration with IABS. October 14th, 2021.

4）Mizukami T. Current Status of Abnormal Toxicity Test in Japan -Removal of Abnormal Toxicity Test in Japan- 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)

2．国内学会

1) 岡田義昭，野島清子．血液製剤の安全性向上を目指した B 型肝炎ウイルスの in vitro 培養系の開発，第 69 回日本輸血・細胞治療学会，東京, 2021 年 6 月.

2) 松岡佐保子．トレーサビリティの確保された新しい血液情報収集システムの開発と応用．第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会 サテライトセミナー「病院情報システム」，東京 (Web 開催), 2021 年 6 月.

3) 沼田成美，吉原愛雄，水上拓郎，我妻亜由美，葛岡朋代，野島清子，松下愛美，佐々木恭平，関洋平，濱口功，谷戸祥之．新型コロナワクチン先行接種後の抗ウイルス抗体価および中和活性について(第 2 報）ワクチン副反応との関連．75 回 国立病院総合医学会,仙台, 2021 年 10 月.

4) 葛岡朋代，吉原愛雄，水上拓郎，沼田成美，我妻亜由美，野島清子，松下愛美，佐々木恭平，関洋平，濱口功，谷戸祥之．新型コロナワクチン先行接種後の抗ウイルス抗体価および中和活性について（第 1 報）2 回目のワクチンの有用性．75 回 国立病院総合医学会，仙台, 2021 年 10 月.

5) 水上拓郎，佐々木永太，百瀬暖佳，古畑啓子，濵口功．システム・ワクチノロジーを応用した in vitro 次世代アジュバント・ワクチン安全性評価法の開発．第 34 回動物実験代替法学会，沖縄, 2021 年 10 月.

6) 菅河真紀子，津野寛和，木村洋一，野島清子，平安山知子，河原和夫 カナダにおける免疫グロブリン需要量の急増に対する採漿政策，第 45 回日本血液事業学会総会，札幌, 2021 年 11 月.

7) 濵口功．ヘモビジランス・トレーサビリティについて.第45回日本血液事業学会総会，札幌, 2021 年 11 月.

8) 関洋平，手塚健太，平舘裕希，水上拓郎，倉光球，大隈和，村田めぐみ，明里宏文，濵口功．STLV-1 自然感染ニホンザルを用いた水平感染様式解明に向けた検討．第7回日本 HTLV-1 学会学術集会，熊本, 2021 年 11 月.

8) 村田めぐみ，鷲崎彩夏，関洋平，兼子明久，森本真弓，夏目尊好，安永純一朗，松岡雅雄，水上拓郎，明里宏文．ニホンザル STLV-1 母子感染における PVL 陽性・抗体陰性例の解析．第 7 回 HTLV-1 学会，熊本, 2021 年 11 月.

9) 大隈和，倉光球，相良康子，中村仁美，蕎麦田理英子，佐竹正博，梅木一美，岡山昭彦，佐藤知雄，山野嘉久，

板橋家頭夫, 齋藤滋, 渡邉俊樹, 濵口功. HTLV-1 感染診断の正確性向上のための新規推奨検査アゴリズムの確立と診断指針の改定 第 7 回 HTLV-1 学会, 熊本, 2021 年 11 月.

10) 岩松見, 中島誠, 村田めぐみ, 山岸誠, 手塚健太, 濵口功, 明里宏文, 内丸薫. 二次リンパ組織における STLV-1 感染の局在とその意義. 第 7 回 HTLV-1 学会, 熊本, 2021 年 11 月.

11) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濵口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®)接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2021 年 11 月.

12) 大隈和, 関洋平, 村田めぐみ, Maureen kidiga, 明里宏文, 濵口功. HTLV-1 感染に対する細胞溶解性組換えVSV の STLV-1 感染非ヒト霊長類モデルにおける薬効評価に向けた検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2021 年 11 月.

13) 岡田義昭, 野島清子. Parvovirus B19 培養系の開発. 第 68回ウイルス学会, 神戸, 2021 年 11 月.

14) Anastasiia Kovba, 鷲崎彩夏, 関洋平, Weikeat Tan, 村田めぐみ, 松岡和弘, 平野淳, Satyajit Biswas, 齊藤暁, 原田恵嘉, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 大出裕高, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 岩谷靖雅, 明里宏文. ART はエリートコントローラー霊長類モデルにおける active reservoir size の顕著な低減を引き起こす. 第 35 回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021 年 11.

15) 関洋平, 齊藤暁, 鷲崎彩夏, 原田恵嘉, 村田めぐみ, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 佐藤賢文, Islam M Saiful, 大出裕高, 岩谷靖雅, 芳田剛, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. 根治療法の評価研究に有用な HIV 潜伏感染霊長類モデルの樹立. 第 35 回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021 年 11 月.

16) 鷲崎彩夏, 関洋平, 齊藤暁, 村田めぐみ, Weikeat Tan, Anastasiia Kovba, 原田恵嘉, Satyajit Biswas, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 佐藤賢文, Islam M Saiful, 大出裕高, 岩谷靖雅, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. エリートコントローラーにおける loss of control リスク評価の指標としての Active reservoir size の意義. 第 35 回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021 年 11 月.

17) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濵口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清パネルを用いた mRNA ワクチンの有効性・安全性に関する研究. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会, 軽井沢, 2021 年 12 月.

Ⅲ. 知的財産権

1) 発明の名称:検出及び／又は定量用プライマー対、検出及び／又は定量用プローブ、及び、検出及び／又は定量用キット　大隈和、手塚健太、濵口功 特許第6990836号 登録日:令和 3 年 12 月 9 日

１３．品質保証･管理部

部長　　石井　孝司

概 要

品質保証･管理部は、平成26年4月に2つの省令室(放射能管理室、検定検査品質保証室)が組織再編されて発足した部である。令和2年4月に、感染研の情報ネットワーク管理を業務とする第三室が新設され、3室からなる体制になった。それぞれの室の機能は大きく異なっているが、管理業務においてそれぞれの室の知見や手法を共有し合うことで、互いの専門性を生かした取組が期待されている。

第一室は、室長(藤本浩文)、主任研究官2名(作道隆、本田尚子)、再任用職員3名(深澤秀輔、前山順一、花田賢太郎)の6名からなり、放射線同位元素等規制法に則った適切な施設及び機器の維持管理、並びに施設を使用する放射線業務従事者に対する教育及び訓練を行い、一方で生物学的な研究も実施した。放射線取扱主任者は、戸山庁舎では石井孝司と藤本浩文が、村山庁舎では柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター･第一室長)が務めた。特定放射性同位元素防護管理者は、戸山庁舎は藤本が、村山庁舎は石井が務めた。

非密封放射性同位元素(RI)の使用量は、近年のRIを用いない実験手法の発展に伴い減少傾向が続いている。一方でRIを用いない実験スペースの不足を解消する必要性もあり、戸山庁舎の4階から地下2階部分のRI管理区域の非管理区域化、村山庁舎6号棟BSL3区域内の放射能管理区域の廃止、ハンセン病研究センター庁舎の全ての放射線施設の廃止が行われた。なお、放射性同位元素の保管、使用、廃棄に関しては、日頃より放射線取扱業務従事者、各部等の使用施設責任者及び放射能委員によって適切に行われており、各施設も適切に点検を受けて正常に稼動している。

第二室は、室長(落合雅樹)、主任研究官3名(内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里(令和4年1月より))、再任用職員2名(木所稔、板村繁之(国際協力室、ウイルス第三部、インフルエンザ･呼吸器系ウイルス研究センターと併任))、非常勤職員3名(内田孝子、富樫祐子(総務部所属)、岡村望)の9名からなり、生物学的製剤及び抗菌性物質製剤の国家検定･検査における成績の信頼性保証業務並びにこれらに必要な調査及び研究を行った。

今後の国家検定のあり方として、血液･安全性研究部が中心となって進めていた血液製剤等への製造･試験記録等要約書(サマリープロトコール:SLP)審査については、令和3年7月から導入された。品質保証･管理部も、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカーから提出されたSLP相当様式(案)の確認等に協力した。

平成24年3月に日本が医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme:PIC/S)への加盟申請に合わせて、公的医薬品試験検査機関(Official Medicines Control Laboratory:OMCL)である感染研もPIC/Sが求めるISO17025に準拠した信頼性保証体制が求められるようになった。なかでも、前年度の検定検査業務を所長が総括し今後の方針を決定するマネジメントレビューと、検定検査業務の適切性を厚生労働省が評価する実地調査は、第二室が対応する重要な業務である。令和3年8月30日に所長によるマネジメントレビューが実施され、第二室は各部等から提出された総括書、資料をまとめ、所長のレビューを補佐する役目を担った。監視指導･麻薬対策課とPMDAによるOMCLの認定に係る調査については、前年度と合わせた実地調査が令和3年9月1日に実施された。

生物学的製剤に係る国際的な協力活動については、生物学的製剤の標準化と評価に関するWHO Collaborating Centre(WHOcc)活動(WHO Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Biologicals)が全所的に行われており、毎年の活動全般の取りまとめと報告、4年に1度の再認定作業は部の重要な任務である。また、WHOの生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(Expert Committee on Biological Standardization:ECBS)で議論される内容について、所内の意見取りまとめを行い、国際会議の場で必要に応じて主張し、その結果を所内に持ち帰って報告も行っている。

平成25年4月1日に改正予防接種法が施行され、PMDAに報告された予防接種後副反応疑い報告書が感染研にも共有されることになり、感染症疫学センターと第二室が協力して集計し、定期的に所内報告を行っている。さらに、感染症疫学センターと協力して

開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計･解析する副反応アプリ等の改良を進めている。

令和2年4月に新設された第三室は、室長（鈴木貢、令和3年9月より）、主任研究官1名（加納和彦）、再任用職員1名（石川淳）、非常勤職員1名（新井万柚子、令和3年6月より）の4名からなり、感染研の所内ネットワークシステム（研究情報ネットワーク:NIH-NET）の管理運用を主な業務としている。これまではこのような業務を担当する部署は感染研には存在せず、主として研究情報運営委員会が担ってきたが、昨年度から品質保証･管理部第三室が所掌として担当していくことになり、研究情報運営委員会と共同で、所員のインターネット利用基盤の整備を行っている。なお、総務部所属の3名の非常勤職員（髙橋信彦、氏原正敏、髙橋園香）も、研究情報運営委員会の事務局として所内ネットワーク管理業務を遂行している。

NIH-NETの管理運用業務としては、e-mailの利用、研究用Webサイト基盤の提供などである。各部が科研費･事業費等で構築･運用している個別情報システムにネットワーク環境とインターネット接続サービスを提供することで、事業費･研究費の効率化に寄与している。また、情報ネットワークに付随する情報セキュリティリスクの増大に対応するため、NIH-NETのセキュリティ強化策の検討、所員に対する情報セキュリティ教育及び訓練等を実施するとともに、インシデント発生時は、CSIRT（Computer Security Incidence Response Team）事務局としてその対応にあたっている。テレワーク環境の整備に向けては、所内VPNサービスの拡充とICT（Information and Communication Technology）の利活用の検討を行っている。さらに、ホームページ管理運営委員会と共同で感染研公式Webサイトの運用も行っている。

感染研では、在宅ワークのセキュリティ強化や効率化等も考慮して、令和2年度末からMicrosoft 365を試験的かつ限定的に利用を開始していたが、令和4年度からの所内全体での本格的な導入に向けて、研究企画調整センターと共に、新規採用の職員や非常勤職員を加えて、その仕様策定と調整や、感染研に特化したマニュアル類等の整備を行った。

最後に人事面では、鈴木貢が第三室長として令和3年9月に島根大から着任した。これまで感染研に不在であった計算機工学の専門家であり、ネットワーク管理に留まらない活躍を期待したい。また、湯浅磨里が第二室の主任研究官として令和4年1月に東京医科歯科大から着任した。これまでの研究分野とはかなり異なる業務を担当することになるが、柔軟な対応力があり今後が期待できる。

業 績

調査･研究

I. 放射線による DNA 損傷とその修復機構の解析

1. 損傷修復タンパク質の核移行制御機構に関する研究

DNA 二本鎖切断（DSB）修復酵素 Ku のサブユニットである Ku70 は DSB 修復以外にも多くの核内／核外プロセスに関与しており、Ku70 の細胞内局在を正確に制御する機構が不可欠であると考えられる。昨年度まで、Ku70 の核移行シグナル（NLS）を含むペプチド鎖と核輸送タンパク質である importin-α（Impα）との相互作用を分子シミュレーション、および細胞生物学的手法を用いて解析し、Ku70 NLS 中のリジン残基がアセチル化されると Impα-Ku70NLS 間の結合力が低下する可能性を示した。昨年度は、得られた結果を論文にまとめ投稿した。一方、Impα と複合体を形成する NLS と考えられる領域は Ku の別のサブユニット Ku80、および Ku が関与する DSB 修復経路である non-homologous end-joining 過程の主要タンパク質である XRCC4 にも存在している。現在これらのタンパク質の NLS 様配列と Impα との相互作用を分子シミュレーションを用いて解析を進めている。［藤本浩文、石井孝司；小池学（量研機構）］

II. 抗活性酸素物質の細胞内動態に関する研究

電離放射線が生体に与える影響は直接効果と間接効果に大別される。間接効果においては放射線が水に作用することで発生する活性酸素がDNAに損傷を与えると考えられている。また、活性酸素は病原体と宿主との相互作用においても数々の役割が報告されている。

抗活性酸素物質カロテノイドの細胞内動態をつかさどる機構を明らかにするため、まだ明らかにされていないカロテノイドの細胞外搬出機構について、モデル生物の突然変異体を用いて解明を目指した。

細胞外搬出を担う遺伝子の一つが座位するゲノム上の領域をポジショナルクローニングの手法で絞り込み、ウイルスの受容体としても知られるコレステロールを輸送する膜タンパク質の相同分子をコードする遺伝子が最大40コピー程タンデムに多重重複している配列を見出した。優性阻害の対立遺伝子においては、この多重重複している配列の1コピーに同一の*gypsy*型レトロトランスポゾンが10個連結した配列が挿入しており、その挿入部位からアンチセンス鎖RNAが大量に作られていた。このアンチセンス鎖RNAは、長鎖のものからpiRNAやsiRNAに類似する短鎖のものまで含む多様な配列から構成されていた。このアンチセンス鎖RNAが膜タンパク質の発現量を低下させることでカロテノイドの細胞外搬出が抑制されたと考えられた。

細胞外搬出を担うと推測された別の遺伝子についてもゲノム上の領域をポジショナルクローニングの手法で絞り込んだ。また、野生型個体と変異体について遺伝子発現量をRNA-seqで網羅的に比較した。その結果、絞り込まれたゲノム上の領域にステロイドホルモンを還元する酵素の遺伝子が存在し、それがRNA-seq解析において発現量の違いが最も大きい遺伝子であることが分かった。変異体で遺伝子構造を解析したところ、コーディング領域を含む約11kbの欠失が認められた。

過去の研究で得たカロテノイドの細胞内搬入および細胞内輸送に関わる遺伝子も全てステロイドの細胞内動態に関わる因子の相同分子であったことから、カロテノイドの細胞内動態は全般的にステロイドのものと類似していることが推測された。

［作道隆；糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；伴野豊（九州大学）、桑崎誠剛、生川潤子、山本公子、飯塚哲也、瀬筒秀樹（農研機構）］

III. 抗結核薬開発に関する研究

1. ストレプトマイシン（SM）を増殖に必要とする SM 要求性ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG の SM 依存性機構の解明

SM を増殖に必要とする SM 要求性ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG の SM 依存性機構を解明するため、リボソームを精製し、*in vitro* 翻訳を行った。SM を精製過程で除去した SM 依存性リボソームは、特定のコドンに対して翻訳精度が野生型より高く、SM 濃度依存的にミス翻訳の頻度が野生型に近づくことがルシフェラーゼアッセイおよびウェスタンブロッティングにより分かった。［本田尚子、石井孝司；松村隆之（免疫部）、阿戸学（ハンセン病研究センター）；大原直也（岡山大学）］

2.揮発性代謝産物（VOCs）の感染症診断への応用

細菌は様々な VOCsを放出しており菌に特徴的な VOCs は感染症の診断に利用されつつある。BCG Tokyo 株の VOCs を GC-MS により測定したところ結核菌に特徴的とされる 3 成分を多量に検出

した。抗生物質の添加により減少したことから増殖に伴い発生し、抗菌薬の効果の指標となることが示唆された[本田尚子、石井孝司；熊井康人、鈴木一平、竹林純(国立健康・栄養研究所)]

Ⅳ. 細菌型チロシンキナーゼに関する研究

細菌には真核生物キナーゼとは相同性のないチロシンキナーゼが存在する。昨年度触媒サブユニット、調節サブユニットが分かれているグラム陽性菌のチロシンキナーゼをヒト培養細胞株に発現させ、チロシンキナーゼ活性を検出した。今年度は触媒サブユニット、調節サブユニットが同じタンパク上にある、一体型の大腸菌チロシンキナーゼを2種、ヒト培養細胞株に発現させ、チロシンキナーゼ活性を検出した。種々変異体を作製し、活性発現に重要な領域、アミノ酸残基を解析した。[深澤秀輔]

V. CERT機能の制御機序とその破綻に関する研究

1. CERT のコイルドコイル様領域の解析

脂質ラフトの重要な構成因子であるスフィンゴミエリンは、小胞体で合成された前駆体セラミドがセラミド輸送タンパク質 CERT を介してゴルジ体へと輸送されて生産される。CERT の N 末には phosphatidylinositol 4-monophosphate（PI4P）結合能を有する pleckstrin homology（PH)ドメインがあり、そのすぐ下流にあるセリンリピートモチーフ(serine-repeat motif; SRM)が多重リン酸化されると、CERT の PI4P 結合活性と、C 末領域の START ドメインの持つ膜間セラミド輸送活性が同時に抑制される。CERT 分子内のコイルドコイル様領域(CCR)への変異導入により、SRM リン酸化依存性の抑制制御が不全となることを昨年度までに見出していた。本年度は、CERT は通常三量体を形成しているが、CCR 領域への変異導入によって CERT の三量体形成が不安定化することを明らかにした。[花田賢太郎；後藤麻子、熊谷圭悟(細胞化学部)]

2. CERT を小胞体―ゴルジ体連携ゾーンで適切に機能させる因子の研究

CERT は小胞体ーゴルジ体膜接触部位で機能することで効率の良いオルガネラ間セラミド輸送を行っている。CERT を小胞体―ゴルジ体連携ゾーンで適切に機能させることに関わる遺伝子群（*PI4KB*、 *ACBD3*、 *C10orf76*)を昨年度までに見出し、本年度は、ゴルジ体上の主たる PI4P 合成酵素である PI4KB は、ACBD3, C10orf76 に依存してそれぞれ近位ゴルジ体、遠位ゴルジ体にリクルートされることを超解像顕微鏡観解析などから明らかにした。[花田賢太郎；水池彩、酒井祥太、山地俊之(細胞化学部)；加藤薫(産総研)]

3. CERT 機能の抑制制御に関わるカゼインキナーゼ1γ の研究

カゼインキナーゼ 1γ(CSNK1G)群は CERT の SRM を多重リン酸化することで CERT 機能を抑制制御している。我々は、HeLa 細胞ゲノムの *CSNK1G3* 遺伝子が C 末端領域欠失変異を起こすと、CERT SRM が常に多重リン酸化されてスフィンゴミエリン合成の阻害を引き起こすことを昨年度までに見出していた。その後の解析から、野生型 CSNK1G は、その脂肪酸修飾部位を含む C 末端領域に依存してポスト・ゴルジ領域と推定されるコンパートメントに局在することで、機能調節されていることを明らかにした。[花田賢太郎；後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之(細胞化学部)]

4. 高浸透圧ストレスにより誘導される CERT 非依存性のスフィンゴミエリン合成

高浸透圧ストレスにより CERT と VAP との相互作用が S315 リン酸化依存的に顕著に増強することを昨年度までに見出していた。高浸透圧ストレスでスフィンゴミエリンの新合成も亢進したが、本亢進は CERT 欠失細胞でも起こった。種々の解析から、この CERT 非依存性のスフィンゴミエリン合成亢進は、高浸透圧ストレスによって極長鎖セラミドの合成が増えるためと示唆された。[花田賢太郎；島﨑健太朗、酒井祥太、山地俊之、熊谷圭悟(細胞化学部)]

5. 精神発達遅滞の原因と示唆されている *CERT1* 変異の解析

常染色体ドミナント遺伝性の精神発達遅滞の原因変異の一つに CERT をコードする遺伝子 *CERT1* 上のミスセンス変異が日欧米で報告されており、この変異は CERT SRM の多重リン酸化を介した機能抑制制御の不全を導くと推定されている。我々は SRM 以外の領域でのアミノ酸変異によって CERT SRM リン酸化が損なわれて抑制が不全となる例を見出し、異常活性型の CERT は細胞で特徴的な分布をすることも明らかにした。[花田賢太郎；田村律人、酒井祥太、後藤麻子、水池彩(細胞化学部)；Loreto Martorell, Roser Colomé, Juan Darío Ortigoza-Escobar(スペイン国 Hospital Sant Joan de Déu)]

VI. 病原体感染に関わる宿主オルガネラ機能と動態に関する研究

1. スフィンゴ脂質欠失細胞の樹立と性状解析

スフィンゴ脂質生合成の初発段階を担う酵素セリン・パルミトイル転移酵素(serine palmitoyltransferase; SPT)のサブユニットを欠損させたHeLa細胞(*SPTSSA* KO細胞)を用いて、内因性のスフィンゴ脂質を欠失させた細胞を作出した。無血清培地で細胞培養しつつクラミジア・トラコマティス感染実験を行ったところ、親株のHeLa細胞と比べてSPT 欠損細胞ではクラミジアの感染増殖が低下した。しかし、SPT KO細胞に感染させて得た子孫クラミジアは親株HeLa細胞に由来するものと同程度の二次感染能を示した。CERT遺伝子を欠失させると感染増殖不能になることから、CERTはクラミジアの感染増殖に必須であると考えられるが、宿主細胞由来セラミドの輸送とは異なるCERT機能をクラミジアは利用している可能性が浮かび上がってきた。[花田賢太郎；酒井祥太、熊谷圭悟(細胞化学部)]

2. CERT阻害剤の立体異性体による未知のメカニズムを介した抗クラミジア活性の発見

各種CERT阻害剤、および、その立体異性体がクラミジア・トラコマティスの増殖に与える影響について調べている途上、これらの化合物の抗クラミジア活性は概ねCERT阻害活性の強さと相関していたが、ある化合物の立体異性体はCERTへの阻害活性をほとんど示さないにも関わらず、クラミジアの増殖を顕著に抑制することを見出した。さらに、本化合物がクラミジアの特定の酵素反応を抑制していることや、網様体から基本小体への分化を抑制または遅延することが判明した。[花田賢太郎；熊谷圭悟(細胞化学部)；上野雅晴(徳島大学)；小林修(東京大学)]

3. ウイルス感染細胞の無染色・非侵襲的条件下でのライブ観察

無染色・非侵襲的条件下での病原体感染細胞高解像度できるアポダイズド位相差顕微鏡解析システムを昨年度中に構築し、本年度は、本システムを活用して種々のウイルス感染細胞のライブイメージ観察を予備的に実施した。[花田賢太郎;中村優子、島﨑健太朗、齊藤恭子、深澤征義(細胞化学部)；加藤薫(産総研)]

4. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定

アポダイズド位相差顕微鏡システムを用いてHeLa細胞やVero細胞の無染色ライブ観察を行った。ミトコンドリアなど特徴的な形態を有するオルガネラは比較的高い精度で無染色ライブイメージング可能であり、網目構造の小胞体も条件よっては無染色で観察可能と示唆された。一方、球状の小胞形態を持つオルガネラは、特異的なオルガネラ標識を導入して平行観察するといった同定作業を随時行う必要があると示唆された。[花田賢太郎；島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子(細胞化学部)；加藤薫(産総研)]

VII. 感染症対策に資する培養宿主細胞の改良・開発研究

1. Vero E6細胞株のゲノム配列決定とVero細胞亜株ゲノム間の比較解析

アフリカミドリザル腎臓から樹立されたVero細胞は、多様なウイルスが増殖できる細胞である。Vero細胞系列の亜株であるVero E6(別名 VERO C1006)株およびその誘導体は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルスを効率よく増やすため、SARS CoV-2の研究では最も使用される培養細胞種になっている。この度、我々がすでにゲノム解読していた複数のVero 細胞亜株に次いでVero E6株のゲノム配列を決定して比較検討した。その結果、(1) Vero細胞系列は、Vero JCRB0111株とVero ATCC CCL81株を含む系統とVero 76やVero E6を含む系統の二つに大別できること、(2) 株間でゲノムのコピー数多型があること、(3) 内在性サルレトロウイルス挿入位置やI型インターフェロン遺伝子クラスターのホモ接合性欠失位置はどの株でも同一であることなどが分かった。[花田賢太郎；山地俊之、佐久間智理(細胞化学部)；笠井文生、小原有弘(医薬基盤・健康・栄養研)；小西一弘、遠藤俊徳、長田直樹(北大)]

2. ポリオ根絶グローバル・アクション・プランに資するポリオウイルス非感受性Vero細胞株の作製

ポリオ根絶を目指しWHOが策定した最終局面の行動計画(Global Action Plan, 3rd edition; GAPIII)への対応を念頭に、ポリオウイルス受容体(PVR)を欠損させたVero細胞由来の新規細胞株を樹立し、ポリオウイルス(PV)非感受性であることを昨年度までに確認していた。本年度は、風疹ウイルス、麻疹ウイルスおよび日本脳炎ウイルスに対する感染実験を行い、いずれのウイルスに対しても

PVR 欠損 Vero 細胞は親株と同等の高感受性を示すことを確認した。PV 流行地域で採取された検体等から PV 以外のウイルスを培養増殖させたい場合に PVR 欠損 Vero 細胞を使えば PV を意図せず増殖させてしまうリスクを最小限に抑えられると期待される。[花田賢太郎；中村優子、齊藤恭子、山地俊之(細胞化学部)；染谷健二、竹田誠(ウイルス第三部)]

3. 黄熱ウイルス(YFV)サブゲノミックレプリコンを維持する Vero 細胞の性状解析

これまでに YFV(17D-204)由来サブゲノミックレプリコンの複製が持続的に起こる Vero 細胞(レプリコン細胞)を樹立している。複製タンパク質 NS4B と複製中間体・二本鎖 RNA の細胞内分布を比較したところ、いずれの細胞においても NS4B タンパク質は主に細胞の核周辺領域に集積し、二本鎖 RNA は一部核周辺に集積しながら細胞内の広い範囲に点状に分布していた。この類似性は、レプリコン細胞が YFV 感染細胞におけるゲノム複製を疑似していることを支持する。[花田賢太郎；齊藤恭子、島﨑健太朗、中村優子(細胞化学部)；加藤薫(産業技術総合研究所)]

4. サル内在性レトロウイルスの性状解析

Vero 細胞のゲノムには、完全長で変異のないサル内在性レトロウイルス(SERV)配列が少なくとも2つ存在する。これまでに、SERV 遺伝子の一つを HEK293FT 細胞に導入すると、細胞内と培養上清に SERV RNA が検出されていた。今回、SERV を導入した HEK293FT 細胞の培養上清に逆転写酵素活性も検出されたことから、導入した SERV 遺伝子に由来するウイルス粒子の産生・出芽は起こりえると示唆された。[花田賢太郎；齊藤恭子、山地俊之(細胞化学部)；佐久間智理(細菌第一部)]

VIII. 生物学的製剤等の品質管理に関する研究

1. 残存百日咳毒素活性に関する研究

CHO細胞試験は、精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素(PT)活性を測定する試験法の1つであり、欧米では原液等の残存PT活性を測定する試験法として用いられている。本試験法では、細胞の形態的な変化を指標として検鏡下で目視判定を行うが、陽性・陰性の境界域での判定が非常に難しく、判定が観察者の経験等に依存し、施設間再現性等に課題がある。そこで、測定器を用いて取得した細胞画について、ディープラーニングにより細胞の形態学的な変化の検出を試みたところ、PT陽性として検出されたコロニー面積の比率は毒素量依存的な変化を示す結果が得られた。[落合雅樹、内藤誠之郎、石井孝司；山本明彦(安全実験管理部)；藤本博己(株式会社 SCREENホールディングス)]

2. ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

1)ワクチンのリスク評価に関する研究

ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入する基本方針(案)を作成した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制が整備された。国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることにより、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入などに応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司]

2)血液製剤等の国家検定へのSLP審査導入について

令和元年7月1日から血液製剤等へのSLP審査導入に伴う試行が開始され、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカー等から提出されたSLP相当様式(案)の確認などに協力した。令和3年7月1日にSLP審査が血液製剤等に拡大され、すべての生物学的製剤(最終製品)の国家検定に導入された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、木所稔、石井孝司]

3)試験検査機関の品質システムに関する検討

試験検査機関の品質システムについて検討した。PIC/SやWHOにおいてISO 17025が実質的な国際標準となっている現状を踏まえると、感染研としてもISO 17025の認定を取得することが望ましいと考えられた。認定取得の過程は、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司]

4)SRD検定の自動処理に関する研究

ワクチンの力価測定で利用されるSRD法(一元放射免疫拡散試験)は、現在人手で行われており、1セット8プレートの処理に2時間程度の時間を要する。ワクチンの検定はロット毎に行われるので、

ワクチン生産量に比例する負荷が検定を行う機関に課されることになり、コンピュータビジョンを用いた測定の自動化は重要な研究･開発テーマである。現在、入力されたプレート画像からサンプルを認識できるシステムの試作を完了した。［鈴木貢］

3. 動物試験代替法の検討

生物学的製剤の安全性と有効性を評価する非臨床的試験としての動物試験は、未知の物でも安全性を評価できること、生体としての反応を評価できる等の利点があるものの、その一方で動物飼育等の準備と試験の実施に時間を要すること、個体間のバラツキに起因する実験誤差の幅が大きいこと、使用動物並びにそれらの飼育設備の維持管理に経費を要する欠点がある。国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター新規試験法評価室の日本動物実験代替法評価センター（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods：JaCVAM）の運営委員会活動に参加し、主に化粧品、医薬品開発に用いる動物代替試験の代替手順を学んだ。この一方で、所内の3Rs対応の検討を支援した。今年度は、狂犬病ワクチンの力価試験及び不活化試験、B型肝炎ワクチンの力価試験、不活化ポリオワクチン（セービン株）の力価試験、破傷風トキソイドの力価試験について、動物試験代替法の研究を進めた。また、人道的エンドポイントや、安楽死法の改善についても検討した。［石井孝司、落合雅樹；伊藤睦代、林昌宏、海老原秀喜（ウイルス第一部）、清原知子、染谷雄一、村松正道（ウイルス第二部）、森茂太郎、妹尾充敏、見理剛（細菌第二部）、岩城正昭、花木賢一（安全実験管理部）；小島肇（国立医薬品食品衛生研究所）］

4. SARS-CoV-2 RNA国内参照品の制定に対する統計解析支援

感染研を含む計10施設が参加した核酸増幅検査用SARS-CoV-2 RNA国内参照品（一般用）及び同（血液用）を制定するための共同測定が行われ、結果データの解析を支援した。共同測定データに基づき、国内単位の値付け及び国際標準品（First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA）に対する相対評価により国際単位の算出を行った。［落合雅樹；野島清子、関洋平、石井美枝子、今井恵子、大隈和、水上拓郎、浜口功（血液･安全性研究部）］

5. 網羅的ゲノム解析に基づくムンプスワクチンの改良研究

国産ムンプスワクチン鳥居株から副反応例（無菌性髄膜炎）の原因となるヴァリアントウイルス（AMV）を除いたメジャークローン（Tmj）について、免疫原性を評価するため、1群5頭のカニクイザルを用いた感染防御実験を行った。対照として鳥居株（T-ori）を用い、皮下接種後10週目に野外株大館株で経鼻感染による攻撃接種を行った。免疫後の中和抗体価と攻撃後のPBL中のウイルス抗原陽性細胞増加率を測定し、ワクチンとしての有効性を評価した。その結果、誘導される中和抗体価は、Tmj株接種群で若干低い傾向を示したもののTori接種群と平均値に有意差は認められなかった。一方、攻撃後の抗原陽性細胞数では、2群間に有意差は無いものの、Tmj群のほうが平均値は低く全頭で耐過したのに対して、Tori接種群では少なくとも1頭でbreakthrough感染が認められた。以上の結果から、Tmj株は有効性の点でも元株（T-ori）と同等以上の結果が得られ、ワクチン候補株として有望であることが示唆された。［木所稔、石井孝司；網康至（安全実験管理部）、村野けい子、加藤文博、加藤大志（ウイルス第三部）、須崎百合子（安全実験管理部）］

6. 生物学的製剤基準のあり方に関する研究

現在の生物学的製剤基準（生物基）に存在する問題点を明確化し、その解決策を含め、今後の生物基のあり方について検討を行った。生物基全体を精査したところ、記載の不整合や、一部の用語や規定の定義が不明確であることなどの問題点が存在していた。また、生物基と日本薬局方との間で共通する項目について記載の比較検討を行ったところ、表記の統一が図られていない点が多いことが明らかとなった。さらに、生物基、日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方のいずれの公定書にも収載されているマイコプラズマ否定試験法（培養法、指標細胞法、核酸増幅法）について、公定書間の比較を行った結果、試験方法の選択に関する基準や、試験方法の詳細に差異が認められた。生物基原案作成等に係る指針の作成や、日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方等との整合、調和を図る取組が必要であり、また、それらを含め、今後の生物基のあり方の検討、見直しを担う組織の必要性についても、更なる検討が必要であると考えられた。［藤田賢太郎、落合雅樹、内藤誠之郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司；深澤征義（細胞化学部）、見理剛（細菌第二部）］

IX. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

1. 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発

感染症治療薬のシードとなる生物活性物質の生合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール(2ndFind, https://biosyn.nih.go.jp/2ndfind/)を前年度に引き続き運用した。年度内に国内外から84,420回の利用があり、前年度より31%増加した。［石川淳］

放射線管理業務

I. 講習会

新規放射線取扱業務従事者、継続者、新規外国人放射線取扱業務従事者、放射性同位元素を使用しない管理区域立入者に対する教育訓練を実施した(前出の表参照)。［本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)、清水友紀、内藤万佐子(総務部)］

従事者数

1. 戸山　61名(国立健康･栄養研究所も含む)

2. 村山　6名

講習会受講者数

1. 新規･継続者講習会

日　時	受講者数	備　考
令和3年4月12日	11	新規
令和3年4月27日	2	新規
6月7日	3	新規
10月4日	3	新規
11月17日	1	新規
12月24日	1	新規(※)
令和4年1月6日	2	新規(※)
1月7日	1	新規(※)
1月12日	2	新規(※)
1月13日	1	新規(※)
2月7日	4	新規
令和3年5月21日～7月27日	143	継続(※)
合　計	174	

セキュリティに係る講習会を除く

新規者講習会には、再従事者登録のための受講を含む

(※)オンラインで実施

2. 外国語講習会

日　時	受講者数	備　考
	0	
合　計	0	

3. 特別講習会

令和3年6月14日～8月6日	25	戸山TBS、防災センター排水設備担当業者
令和3年6月14日～11月1日	34	村山TBS、警備室
合　計	59	

II. 日常管理業務

1. 放射性同位元素の購入･入庫登録、保管･使用記録の管理、放射性同位元素の廃棄物の記録と管理、施設点検、汚染検査、排気･排水の放射性同位元素量の測定、施設の定期点検、放射線取扱業務従事者出入り管理、一時立ち入り者の出入り管理と教育及び訓練、従事者の被曝線量の管理、セキュリティに係る毎週の点検等、日常管理業務を行った。

2. 放射性同位元素で汚染した保管廃棄物を日本アイソトープ協会に払い出した。

3. 戸山、村山、ハンセン研の各事業所の管理状況報告書を6月に厚生労働大臣名で原子力規制委員会に研究支援係を経由して提出した。

4. 放射線源登録管理制度に基づき、研究支援係を通じて戸山と村山の各事業所の線源固有情報等を6月に電子登録した。［本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)、内藤万佐子(総務部)］

放射性同位元素使用状況

1. 戸山(国立健康･栄養研究所も含む)

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
^{3}H	1592.676	37.000	235.252
^{14}C	133.846	0.370	18.675
^{32}P	0	0	0
^{35}S	53.692	0	53.692

保管量下限数量比合計 12.9

2. 村山

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
^{3}H	0	0	0
^{14}C	9.992	37.000	14.132
^{32}P	0	0	0
^{35}S	0	0	0

保管量下限数量比合計 3.3

信頼性保証業務

I. 生物学的製剤の国家検定･検査に関する信頼性保証業務

1. 国家検定及び検査に係るSOP 原本の一元管理

1)受付件数

令和3年度中に取扱ったSOP原本の実績は、以下の通りである。検定SOP:新規作成 24件、修正 1件、改訂 44件、廃止 21件、有効SOP数 587通。検査SOP:新規作成1件、修正 0件、改訂 3件、廃止 0件、有効SOP数 57通。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

2)各部等で作成されたSOP 案へのコメント提出

検定検査に係る新規に作成されたSOP及び改訂されたSOPのうち、各部等で承認前に作成者から確認を依頼されたものについて、「検定･検査の実施に関わる標準作業手順書(検定等SOP)作成要綱」を満たしているかといった観点から内容を精査してコメントを提出した。また、SOP案の確認を依頼されたものについて、その後のSOP原本の提出状況を確認した。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、木所稔、内田孝子、石井孝司]

2. SLP審査に関する業務

1)SLP様式の確認業務

品目間、製販業者間でSLP様式の整合性を図り、適正にSLP審査業務を遂行するために、ワクチン類関係で作成、変更された全てのSLP様式について、製販業者に通知する前の段階で内容を精査し、必要に応じて担当部署に修正等を依頼した。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、湯浅磨里、木所稔、石井孝司]

2)SLP様式の製販業者への通知

医薬品医療機器法施行規則第197条の3に基づいてSLP様式(ワクチン類に限る)を製販業者に通知するための文書の準備を、検定業務専門官と協力して行った。令和3年度中に作成又は変更されて感染研から製販業者に通知されたSLP様式は、計44通であった。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、木所稔、石井孝司；草柳秀雄(総務部)]

3)承認書等の管理及び貸出業務

承認書等は、「承認書等取扱規程」にしたがって厳重なセキュリティのもとで管理され、また、SLP 様式作成及びSLP審査等の担当者に貸し出されている。当室は、総務部業務管理課と協力して承認書等の管理及び貸出業務を行った。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、内田孝子、石井孝司；草柳秀雄(総務部)]

3. マネジメントレビューの実施に関する業務

「検定･検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」に従い、所長によるマネジメントレビューの実施を補佐した。当部は、マネジメントレビュー総括資料の作成依頼、提出された総括資料の取りまとめ、マネジメントレビューの実施(令和3年8月30日)補佐、所長の評価結果･改善指示事項等のまとめ、関係部署への検定検査業務評価書の配布を行った。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、内田孝子]

4. 公的医薬品試験検査機関(OMCL)としての感染研の認定調査に係る対応に関する業務

GMP調査要領の別添2(公的認定試験検査機関の要件)に従い、感染研は令和3年9月1日に厚労省監麻課とPMDAによるOMCLの認定に係る調査を受け、令和3年10月18日付でOMCLとして(継続)認定を受けた。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔；草柳秀雄、安藤逸人(総務部)他]

5. 品質保証･管理部第二室のウェブページの運営

検定検査業務の円滑な遂行に資するために、品質保証･管理部第二室のウェブページを、随時、最新の状態に更新した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

6. 検定検査業務評価委員会ウェブページの運営

検定検査業務評価委員会からの依頼に応じて、当該委員会ウェブページを随時更新した。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

7. 生物学的製剤基準ウェブページの運営

生物学的製剤基準の改正告示に対応して、生物学的製剤基準のウェブページを最新の状態に更新した。[藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、石井孝司]

8. 検定･検査教育研修への協力

検定検査教育小委員会による研修の実施に協力し、また新規者向け講習会において講師を務めた。また、研修の参加者名簿の整備、参加者への受講証の発行、研修の記録の整理とウェブページへの掲載等の面で、検定検査教育小委員会に協力した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、木所稔、内田孝子、岡村望；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

9. 検定･検査に係る品質マネジメントに関する文書の整備

1)第一階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定･検査業務の品質マネジメント指針」第19版案を作成するのに協力し、令和3年7月1日に一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司]

2)第二階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定･検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」第3版案を作成するのに協力し、一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司]

10. 村山庁舎10号棟標準品保管室管理業務

10号棟の標準品保管室の管理業務を担当し、入室許可者の管理、室温の温度監視等を行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、岡村望；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

11. 予防接種後副反応疑い(有害事象)報告サーベイランスに関する業務

予防接種法、医薬品医療機器法に基づき、医療機関あるいは企業から厚労省(PMDA)に報告された予防接種後副反応疑い報告書等について、感染症疫学センターと当室が協力して集計し、定期的に所内報告を行った。また、感染症疫学センターと協力して開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計･解析する副反応アプリの改良を進めた。さらに、新型コロナワクチン接種後の報告状況を迅速に確認できる仕組みとしてダッシュボードを導入した。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、岡村望、石井孝司；多屋馨子、新井智、森野紗衣子、新橋玲子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、鈴木基(感染症疫学センター)]

12. 検定･検査業務必携の改定

平成20年3月以降、長らく改定がなされていなかった検定･検査業務必携について、関係する法規の改定や科学的知見の蓄積に伴う更新などを中心にワーキンググループを組織して、改定を進めて行くことになった。所内の執筆者の協力を得て本年度中に、大部分の改定原稿を入手した。引き続き編集作業を進めている。[板村繁之、内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、石井孝司；駒瀬勝啓(感染症疫学センター)、柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)]

II. 検定コンピュータシステム関連業務

1. 検定コンピュータシステムの管理業務

検定コンピュータシステムの日常メンテナンス業務及びシステム管理業務を実施するとともに、トラブル等への対応、必要に応じてシステムの改善を図った。またシステム保守業者との定例会を開催し、システムに関する情報の共有化及び運用･保守の方針に関する検討を行った。[落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

2. 検定告示の一部改正等に伴うシステム情報の登録業務

検定告示の一部改正に伴うシステム情報の登録業務を実施した。また今年度、新たに収去検査の対象品目として受け付けた医薬品のシステムへの登録作業を行った。[落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

3. 検定コンピュータ関連ウェブページの運営

検定コンピュータシステムの円滑な運用に資するため、検定コンピュータ関連ウェブページ(検定検査コンピュータ小委員会ページを含む)を随時更新した。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

4. 検定手数料等の算定に係る支援業務

検定業務専門官からの依頼に応じて、検定手数料、試験検査手数料、製品交付手数料等(検定手数料等)の算定に係る支援業務を行った。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司；草柳秀雄、吉田正和(総務部)]

信頼性保証に係る国際協力関係業務

I. 国際会議参加

1. Review of animal testing requirements in WHO Guidelines and Recommendations for biologics: a proposal to implement 3Rs principles (令和3年6月、Web)[石井孝司、落合雅樹；岩城正昭(安全実験管理部)；妹尾充敏(細菌第二部)]

2. Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of NRAs for Medical Products: Focus on Regulatory Preparedness during Public Health Emergencies(令和3年8月、Web)[石井孝司]

3. 第6回 WPR-NCLワークショップ韓国医薬品食品安全庁主催(令和3年9月、Web)[落合雅樹、石井孝司；水上拓郎、野島清子(血液･安全性研究部)]

4. 第74回WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家会議 (WHO ECBS；令和3年10月、Web)[石井孝司、落合雅樹；高橋宜聖(治療薬･ワクチン開発研究センター)]

5. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity台湾食品薬物管理署主催(令和3年10月、Web)[落合雅樹、石井孝司；竹田誠、白戸憲也(ウイルス第三部)]

6. 第4回WHO生物学的製剤の国立試験検査機関ネットワークミーティング(WHO-NNB；令和3年11月、Web)[石井孝司、内藤誠之郎]

7. 第5回日中韓ワクチン研究と品質管理に関するシンポジウム(令和4年3月、感染研主催)[石井孝司、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔；脇田隆字(所長)；大西真(副所長)、林昌宏(ウイルス第一部)；浜口功、水上拓郎(血液･安全性研究部)、松岡隆介(国際協力室)他]

情報ネットワーク管理業務

I. 日常業務

第三室では以下の情報ネットワーク管理業務を行った。[鈴木貢、石川淳、加納和彦、新井万柚子、上石浩一；髙橋信彦、髙橋園香、氏原正敏、金井英統(総務部)]

1. ユーザ･機器の登録

各委員からの申請にしたがい、NIH-NET への各種登録作業を行った。令和 3 年度の登録件数は、ユーザ登録 350 件、ホスト登録 1,357 件、その他の登録処理 975 件であった。

2. 障害の一次対応と業者への指示

ネットワーク障害の発生時に、発生警告の受け取り、障害箇所と原因の調査、障害対応のエスカレーション、保守業者への連絡、修理の指示等を行った。

3. 所内向けWebサーバの維持管理

NIH-NET を利用するための各種設定情報、セキュリティ情報、ネットワーク工事日程等の周知を行った。

4. 電子メールサービス

@nih.go.jp 及び@niid.go.jp のドメイン名で電子メール(Web メールによる外部からの利用も含む)が使えるよう整備している。

5. 研究者への外部 Web 接続環境の提供

研究に関わる情報収集に欠かせない外部研究機関等の Web サービスへの接続環境を提供している。

6. 個別情報システムのための基盤整備

各研究部等の情報発信に利用される個別情報システムへの回線とインターネットでの名前解決環境の提供を行った。

7. 情報セキュリティ対策

政府機関等から得た不正アクセス情報に基づき、セキュリティ対策を担うファイアウオールやプロキシサーバに、遮断設定等の対策を行った。また、所内端末に対しては、セキュリティツール、クライアント管理ツールとエンドポイントマルウェア起動検知ツールのインストールを行った。

8. 講習会の実施

運用的セキュリティ対策として、6 回の新規登録者向け情報セキュリティ講習や、e-larning 形式の継続者向け情報セキュリティ講習を実施した。

新規登録者向け情報セキュリティ講習会の参加者数

回	実施日	参加人数
1	令和3年6月14日	99
2	令和3年7月29日	14
3	令和3年9月29日	20
4	令和3年11月26日	21
5	令和4年1月27日	28
6	令和4年3月28日	16
	合 計	198

II. 今年度の活動内容

令和 3 年度に行った、通常業務以外の活動は以下のとおりであった。[鈴木貢、石川淳、加納和彦、新井万柚子、上石浩一；髙橋信彦、髙橋園香、氏原正敏、金井英統(総務部)]

1. NIH-NET の全インフラ機器の更新を行った。

2. 対外接続を SINET5 から SINET6 に切り替えた。それと同時に、戸山･村山･ハンセンの 3 庁舎の接続方式と SINET との接続を変更することで、所内のネットワーク環境を改善した。

3. Microsoft 365 の令和 4 年度からの所内全体での本格的な導入に向けて、その設定の仕様策定や、種々の調整、さらに感染研に特化したマニュアル類等の整備を行った。(研究企画調整センターとの共同作業)

4. NIH-NET ニュースリーダを多様な文字コードに対応させ、文字化けを解消するとともに、ユーザーインターフェースを刷新した。

III. 主なシステム障害とセキュリティインシデント

特になし。

その他

I. 放射線管理に係る事項

1. 初めて放射線取扱主任者に選任されて1年以内、以降3年に1度の受講が義務づけられている放射線取扱主任者のための定期講習 (石井:令和4年2月18日、柊元:令和4年2月15日)を受講した。[石井孝司；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)]

2. 戸山、村山、ハンセン研の関係者で構成されるRI 3施設協議会(令和3年11月24日)を開催し、各施設が抱える問題点、今後の計画を共有した。[藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)、大舘幸江、福冨康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、内藤万佐子(総務部)]

3. 戸山庁舎の安全連絡協議会（第57回令和3年9月8日、第58回令和3年3月10日）の放射線管理関係の資料を作成したが、第57回協議会は中止となり、委員への資料配布のみとなった。第58回協議会に出席し、委員に放射線管理の状況を説明した。［石井孝司、藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔、前山順一；内藤万佐子（総務部）］

4. 村山庁舎施設運営連絡協議会（第23回令和3年10月19日、第24回令和3年3月29日）に出席し、必要に応じて委員に放射線管理の状況を説明した。［石井孝司］

5. 令和4年3月2日に放射線障害防止法第12条の9および10に基づく戸山庁舎の定期点検、および定期確認を受け、定期検査合格証（放検発2021合第168号）および定期確認証（放確発2021確第154号）が公布された。［石井孝司、藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔；内藤万佐子（総務部）、竹林純（医薬基盤･健康･栄養研究所）］

6. 管理業務の効率化、およびユーザーの利便性向上のために、放射線取扱業務従事者への教育訓練のオンデマンド化、書類様式の変更等を検討し、それに合わせて放射能管理に係る規程、および下部規程を改訂した。［作道隆、本田尚子、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；柊元巌（病原体ゲノム解析研究センター）、内藤万佐子（総務部）］

II. 信頼性保証に係る事項

1. 国内外の機関からの依頼に応じて、生物学的製剤の品質管理試験のデータ解析に用いるために開発した統計解析ソフトウェア（Bioassay Assist）を配付した。今年度の配付実績は、3機関（国外:0機関、国内:3機関）であった。［落合雅樹、藤田賢太郎;富樫祐子（総務部）、内藤誠之郎、内田孝子、堀内善信；脇田隆字（所長）］

III. 新型コロナウイルスの対応に係る事項

1. 検査対応に関して、一部の検査室の整備を行った。また、検査作業の一部を担当した。［作道隆、本田尚子、藤本浩文、深澤秀輔、花田賢太郎、石井孝司；加藤孝宣（ウイルス第二部）、草川茂（エイズ研究センター）、小泉信夫（細菌第一部）、加来義浩（獣医科学部）、名木稔（薬剤耐性研究センター）、野尻直未、花岡希、吉田初佳、斎藤益満、高橋健一郎、藤本嗣人（感染症危機管理研究センター）、大西真（副所長）］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Okubo K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Nomoto R, Ohnishi M, Kuroda M; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama); COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan (COG-JP). A discernable increase in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 R.1 lineage carrying an E484K spike protein mutation in Japan. Infect Genet Evol. 2021 Oct;94:105013.
2) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. BMJ Open Respir Res. 2021 Feb;8(1):e000830.
3) Kawashima T, Nomura S, Tanoue Y, Yoneoka D, Eguchi A, Chris F. S. Ng, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Stuart Gilmour, Miyata H, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, and Hashizume M. Excess All-Cause Deaths during Coronavirus Disease Pandemic, Japan, January–May 2020, Emerg Infect Dis. 27(3):789-795 (2021)
4) Maeyama J., Iho S., Suzuki F., Hayashi D., Yamamoto T., Yamazaki T., Goto Y., Ozeki Y., Matsumoto S. and Yamamoto S. Evaluation of a booster tuberculosis vaccine containing mycobacterial DNA-binding protein 1 and CpG oligodeoxynucleotide G9.1 using a Guinea pig model that elicits immunity to Bacillus Calmette-Guérin. Tuberculosis 128: 102067 (2021)
5) Taniguchi K., Hayashi D., Yasuda N., Nakayama M., Yazawa K., Ogawa S., Miyatake Y., Suda S., Tomita H., Tokuda M., Itoh S., Maeyama J., Ohara N., Yamamoto S., Hida S., Onozaki K., Takii

T. Comparative Study of the Susceptibility to Oxidative Stress between Two Types of Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172 mSphere 6: e00111-21 (2021)

6) Isaka M, Okamoto A, Miura Y, Tatsuno I, Maeyama J, Hasegawa T. Streptococcus pyogenes TrxSR Two-Component System Regulates Biofilm Production in Acidic Environments. Infect Immun. Oct 15;89(11):e0036021 (2021)
7) Okuno H., Satoh H., Morino S., Arai S., Ochiai M., Fujita K., Naito S., Kato A., Ishii K., Oishi K., Suzuki M. and Tanaka-Taya K. Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guerin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017. Vaccine S0264-410X (22) 00672-7 (2022).
8) Nomura Y., Noda K., Oohashi Y., Okuda S., Maki K., Ogawa T., Nakano T., Tsuchida N., Ishii K.J., Hayashi K., Iiyama H., Onodera H., Ishii K., Shikano M. and Okabe N. Proposal for the revision of the guidelines for non-clinical studies of vaccines for the prevention of infectious diseases in Japan. Vaccine 40: 2810-2818 (2022)
9) Utsumi T., Lusida M.I., Dinana Z., Wahyuni R. M., Soegijanto S., Soetjipto, Athiyyah A. F., Sudarmo S. M., Ranuh R. G., Darma A., Juniastuti, Yamani L., N., Doan Y. H., Shimizu H., Ishii K., Matsui C., Deng L., Abe T., Katayama K. and Shoji I. Molecular epidemiology and genetic diversity of Norovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in East Java, Indonesia in 2015-2019. Infection, Genetics and Evolution 88: 104703 (2021)
10) Yoshida M, Mizukami K, Hisasue M, Imanishi I, Kurata K, Ochiai M, Itoh M, Nasukawa T, Uchiyama J, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Anaphylaxis after rabies vaccination for dogs in Japan. J Vet Med Sci. 83(8):1202-1205, 2021
11) Yoshida M, Mizukami K, Hisasue M, Imanishi I, Kurata K, Ochiai M, Itoh M, Nasukawa T, Uchiyama J, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Anaphylaxis after vaccination for cats in Japan. J Vet Med Sci. 84(1): 149–152, 2022
12) Kato F, Nakatsu Y, Murano K, Wakata A, Kubota T, Hishiki T, Yamaji T, Kidokoro M, Katoh H, Takeda M. Antiviral activity of CD437 against mumps virus., Front Microbiol. 2021 Nov 16;12:751909. doi: 10.3389/fmicb.2021.751909. eCollection 2021
13) Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M. Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. Int J Epidemiol. 51(1):75-84 (2021).
14) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. doi: 10.2188/jea.JE20210150 (2021).
15) Arima Y, Kanou K, Arashiro T, K Ko Y, Otani K, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Miyahara R, Sunagawa T, Suzuki M. Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 in Japan: Descriptive Findings and Lessons Learned through Surveillance during the First Three Waves. JMA J. 4(3):198-206 (2021).
16) Tsuchihashi Y, Arima Y, Takahashi T, Kanou K, Kobayashi Y, Sunagawa T, Suzuki M. Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Outcomes of Novel Coronavirus Infection, January-March 2020, Japan. J Epidemiol. 31(8):487-494 (2021).
17) Nagi, M., Tanabe, K., Tanaka, K., Ueno, K., Nakayama, H., Ishikawa, J., Abe, M., Yamagoe, S., Umeyama, T., Nakamura, S., Sugai, M., Hazen, K.C., and Miyazaki, Y. Exhibition of antifungal resistance by sterol-auxotrophic strains of Candida glabrata with intact virulence. JAC Antimicrobial Resistance 4:dlac018 (2022).
18) Sakuma C, Sekizuka T, Kuroda M, Hanada K, and Yamaji T. Identification of SYS1 as a host factor required for Shiga toxin-mediated cytotoxicity in Vero cells, Int J Mol Sci, 22, article 4936 (2021). Open access: https://doi.org/10.3390/ijms22094936
19) Yamanaka A, Matsuda M, Okabayashi T, Pitaksajjakul P, Ramasoota P, Saito K, Fukasawa M, Hanada K, Matsuura T, Muramatsu M, Shioda T, and Suzuki R. Seroprevalence of flavivirus neutralizing antibodies in Thailand by high-throughput neutralization assay: Endemic circulation of Zika virus before 2012, mSphere, 6, e00339-21 (2021). Open access:

https://doi.org/10.1128/mSphere.00339-21 (A.Y. & M.M. are co-first authors)

20) Furuichi K, Hiraoka M, Hanada K, Fujiwara T, and Kojima C. Sequence requirements of the FFAT-like motif for specific binding to VAP-A are revealed by NMR, FEBS Lett, 595, 2248-2256 2021). doi: 10.1002/1873-3468.14166.

21) Tamura N, Sakai S, Martorell L, Colomé R, Mizuike A, Goto A, Ortigoza-Escobar JD, Hanada K. Intellectual disability-associated mutations in the ceramide transport protein gene CERT1 lead to aberrant function and subcellular distribution, J Biol Chem, 297, article 101338 (2021). Open access: https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101338 (HD.O.-E. and K.H are co-correspondence)

22) Sugiki T, Lee Y-H, Alsanousi N, Murata K; Kawamura I, Fujiwara T, Hanada K, Kojima C. A hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry to characterize protein-nanodisc interaction, Anal Biochem, 639, article 114521 (2022). (T.S. & Y.-H. L. are co-first authors) Open access: https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.11452

23) Hanada K, Sakai S, Kumagai K. Natural ligand-mimetic and nonmimetic inhibitors of the ceramide transport protein CERT, Int J Mol Sci, 23, article 2098 (2022). (invited review article) Open access: https://doi.org/10.3390/ijms23042098

24) Konishi K, Yamaji T, Sakuma C, Kasai F, Endo T, Kohara A, Hanada K, Osada N. Whole-genome sequencing of Vero E6 (VERO C1008) and comparative analysis of four Vero cell sublines, Front Genetics, 13. article 801382 (2022). Open access: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.801382/full (K.H. and N.O. are co-correspondence)

25) Fujita J, Taniguchi M, Hashizume C, Ueda Y, Sakai S, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Hanada K, Kosaka T, Okazaki T. Nuclear ceramide is associated with ATM activation in the neocarzinostatin-induced apoptosis of lymphoblastoid cells, Mol Pharmacol, 101, 322-333 (2022). DOI: https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000379

26) Shimasaki K, Kumagai K, Sakai S, Yamaji T, Hanada K. Hyperosmotic stress induces phosphorylation of CERT and enhances its tethering throughout the endoplasmic reticulum, Int J Mol Sci, 23, article 4025 (2022). Open access https://doi.org/10.3390/ijms23074025 (K.K. and K.H are co-correspondence)

2. 和文発表

1) 花田賢太郎（翻訳、分担）グッドマンギルマン薬理書第 13 版第 56 章:スルホンアミド類、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、キノロン類および尿路感染症治療薬、廣川書店(2022.1.30 発刊)

2) 深澤秀輔（翻訳、分担）グッドマンギルマン薬理書第 13 版第 65 章:癌の薬物療法の原理、第 66 章:細胞傷害性薬物、第 67 章:経路標的療法:モノクローナル抗体、タンパクキナーゼ阻害薬、さまざまな低分子化合物、第 68 章:癌治療におけるホルモンおよび関連薬物、廣川書店(2022.1.30 発刊)

II. 学 会 発 表

1. 国際学会等

1) Ochiai M. Yamamoto A, Fujimoto H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, August 23–September 2, 2021, Virtual.

2) Ochiai M. Recent Issues for National Lot Release of Biological Products in Japan. 6th WPR-NCL Workshop. Organized by MFDS (Korea), September 14, 2021, Virtual.

3) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. Organized by TFDA (Taiwan), October 26, 2021, Virtual.

4) Ochiai M. Ishii K. Quality control and national lot reléase of COVID-19 vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea), March 7-8, 2022, Virtual.

5) Ishii K. On-going activities and major achievements by NIID as

WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea), March 7-8, 2022, Virtual.

6) Monaco-Brown M, Cerone J, Ogbamikael S, Yager E, Yamaji T, Barroso M, Hanada K, Konan K: Modulation of Zika virus replication via glucosylceramide 1 synthase and glycosphingolipids, Eastern Society for Pediatric Research Annual Meeting ESPR2021, March, 9-12, (Poster/Short talk)

2. 国内学会等

1) Sakudoh T, Iizuka T, Kuwazaki S, Narukawa J, Yamamoto K, Sezutsu H, Banno Y, Tsuchida K, Ishii K. Silkworm mutants carrying the dominant allele *I* of the *Yellow inhibitor* gene express piRNA-like molecules complementary to a lipid-related gene in a non-reproductive tissue. The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Dec 3, 2021, Yokohama, Japan.
2) 花田賢太郎:寄生細菌クラミジアは宿主細胞のセラミドをいかにして利用するのか、日本薬学会生物系薬学部会主催第 21 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム～薬学の基礎と臨床～、2021.5.22、東京 (COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭招待講演)
3) 花田賢太郎:COOL STRUTTIN' オルガネラ間脂質輸送、特別講演、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松(COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭招待講演)
4) 島﨑健太朗、熊谷圭悟、花田賢太郎:高浸透圧ストレスはセラミド輸送タンパク質 CERT のリン酸化および CERT 非依存的なスフィンゴミエリン合成を共誘導する、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松(COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭)
5) 後藤麻子、江川大地、冨重斉生、熊谷圭悟、花田賢太郎: CERT の多重リン酸化依存的な機能抑制における塩基性アミノ酸クラスターの役割、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松(COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭)
6) 花田賢太郎:生物の合理性が育んだオルガネラ間脂質輸送システム:近距離で早く正確にものを運ぶ、シンポジウム「細胞内物質輸送システムの温故知新」、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭)(招待講演)(COVID-19 発生に伴う WEB 開催)
7) 後藤麻子、水池彩、山地俊之、花田賢太郎:カゼインキナーゼ 1γ の C 末端領域依存的な細胞内局在の変化がスフィンゴミエリン生合成におけるセラミド輸送に影響を及ぼす、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭)(COVID-19 発生に伴うオンライン開催)
8) 佐々木桂奈江、森下史、足立拓弥、渡部雄斗、若林貞夫、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎:抗がん剤 OSW-1 によるゴルジ体ストレス応答における PtdIns transfer protein beta(PITPNB)の機能解析、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭)(WEB 開催)
9) 島﨑健太朗、加藤薫、中村優子、齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎:アポダイズド位相差顕微鏡による無染色･非侵襲での細胞内微細構造動態の観察、シンポジウム「様々な手法で見る生体試料」、第 30 回バイオイメージング学会、2021.9.9-10、WEB 開催(口頭)(招待講演)
10) 花田賢太郎:ヒト細胞の作る脂質を病原体が盗み取る仕組み:クラミジアによるセラミド輸送タンパク質ハイジャックを例に、2021 年度 第 5 回 都医学研都民講座「病原体の感染のしくみ -新型コロナウイルスとクラミジアを例に-」、2021.10.21、WEB 開催(口頭)(招待講演)
11) 熊谷圭悟、杉木俊彦、児嶋長次郎、花田賢太郎:宿主細胞からクラミジア･トラコマティスへのセラミドフローを担う分子機構、シンポジウム「感染症と脂質代謝、オルガネラ動態」、第 94 回日本生化学会、2021.11.3-5、横浜(口頭)
12) 小松谷啓介、小倉潔、菊池紀仁、川島育夫、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二:SARS-CoV-2 S1 タンパク質の脂質ラフトを介した細胞内取り込み、第 94 回日本生化学会、2021.11.3-5、横浜
13) 水池彩、酒井祥太、 加藤薫、山地俊之、花田賢太郎:小胞体-ゴルジ体間セラミド輸送ゾーンの形成に重要な PI4KB 結合因子の解析、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
14) 齊藤恭子、深澤征義、鈴木亮介、高崎智彦、花田賢太郎:Vero 細胞における黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンの持続的な複製の性状解析、第 68 回日本ウイルス学会、2021.11.16-18、神戸、WEB 開催(ポスター)

15) 佐々木桂奈江、森下史、足立拓弥、渡部雄斗、若林貞夫、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎：抗がん剤 OSW-1 が引き起こすゴルジ体ストレス依存性細胞死はホスホイノシタイド代謝因子によって制御される、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
16) 杉木俊彦、李映昊、村田海渡、川村出、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎：溶液 NMR と等温滴定カロリメトリーの融合戦略による脂質結合蛋白質-ナノディスク相互作用の分子機序の生物物理学的解明、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
17) 森田さより、守島健、佐藤信浩、奥田綾、花田賢太郎、杉山正明、児嶋長次郎：セラミド輸送タンパク質 CERT の抑制型変異体 CERT 10E は安定な 3 量体を形成する、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
18) 花田賢太郎：Characteristics of SARS-CoV-2 mRNA/LNP vaccines and their official verification、シンポジウム「COVID-19 に対する治療薬とワクチンに関する最新の動向」、第 95 回日本薬理学会年会、2022.3.7-9、福岡（招待講演）
19) 花田賢太郎：小胞体ーゴルジ体膜接触ゾーンで働くセラミド輸送タンパク質 CERT の機能制御とその破綻、シンポジウム「オルガネラ研究の新機軸 ―オルガネラ・ゾーンの確立と創薬への展望―」、第 142 回日本薬学会年会、2022.3.25-28、名古屋（WEB 開催、口頭）
20) 本田尚子、中山真彰、松村隆之、関塚剛史、黒田誠、阿戸学、小林和夫、石井孝司、大原直也：Streptomycin dependent *Mycobacterium bovis* BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene、第 95 回細菌学会総会、2022.3.29-31、WEB 開催（ポスター）

１４．安全実験管理部

部長　　花木　賢一

概　要

当部は令和 2 年 4 月 1 日にバイオセーフティ管理室と動物管理室を統合し、1 部 2 室体制（定員 11 名）で発足した。しかし、更なる機能強化のために令和 3 年 4 月 1 日に 1 部 7 室体制（定員 40 名）へ再編され、バイオリスク管理業務、実験動物管理業務、病原体バンク業務を担うこととなった。各室の業務と室員構成は以下の通りである。

第一室（バイオセーフティ管理室）：所内における病原体の取扱い、実験室感染防止及びバイオセキュリティに関する規則、マニュアル等の作成とこれらの適正な運用及び職員のバイオセーフティに関わる教育訓練を行っている。また、戸山庁舎の共同利用施設である封じ込め（BSL-3）施設（ABSL-3 実験室を含む）の管理運営並びに各部署の BSL-2 実験室の運営支援を行っている。室員は河合室長、伊木主任研究官、三木祥治研究員（令和 3 年 4 月 1 日採用）、再任用職員である澤邉主任研究官と棚林主任研究官、非常勤職である渡邉研究員と Posadas, Guillermo 研究員（令和 3 年 9 月 1 日採用）である。

第二室（動物管理室）：戸山庁舎の動物実験施設（ABSL-1 及び 2）の管理運営並びに BSL-3 施設内の ABSL-3 実験室の運営支援、マウス生殖工学支援を行っている。また、実験動物の獣医学的管理として、戸山庁舎とハンセン病研究センターの微生物モニタリングを実施している。その他、動物実験委員会の事務局を担っており、動物実験計画書等の審査に係る事務と動物実験講習会の運営に当たっている。室員は滝本室長、田原口主任研究官、結城主任研究官、及び再任用職員である木村主任研究官である。

第三室（村山バイオセキュリティ管理室）：村山庁舎の BSL-3 施設（ABSL-3 実験室を含む）と高度封じ込め（BSL-4）施設（ABSL-4 実験室を含む）の管理運営並びに各部署の BSL-2 実験室の運営支援を行っている。また、職員のバイオセーフティに関わる教育訓練を行っている。室員は高木主任研究官、原田主任研究官、村上悠二研究員（令和 4 年 1 月 1 日採用）である。

第四室（村山動物実験室）：村山庁舎の動物実験施設（ABSL-1 及び 2）の管理運営並びに BSL-3 施設内の ABSL-3 実験室と BSL-4 施設内の ABSL-4 実験室の運営支援を行っている。また、実験動物の獣医学的管理として、村山庁舎の微生物モニタリングを実施している。その他、生物学的製剤の国家検定における動物試験の補助、霊長類をはじめとする中大動物を用いた実験の獣医学的技術支援を行っている。室員は新倉主任研究官、米満研究員、及び再任用職員である網主任研究官、岩城主任研究官、持田主任研究官である。

第五室（ウイルスバンク室）：ウイルス研究部において、研究用ウイルスの収集及びパネルの整備を行う。室員は小林大介主任研究官（令和 4 年 1 月 1 日採用；昆虫医科学部併任）、芳田剛主任研究官（令和 4 年 2 月 1 日採用；エイズ研究センター併任）、杉元聡子研究員（令和 4 年 1 月 1 日採用；ウイルス第三部併任）、平賀孔研究員（令和 4 年 3 月 1 日採用；血液・安全性研究部併任）である。

第六室（細菌バンク室）：細菌研究部において、研究用細菌の収集及びパネルの整備を行う。室員は堀田明豊室長（令和 4 年 1 月 1 日採用；獣医科学部併任）である。

第七室（バンク管理室）：第五室並びに第六室と連携して研究用ウイルス及び研究用細菌の管理と分与を行う。室員は武田哲主任研究官（令和 3 年 4 月 1 日異動；感染制御部併任）、奥村香世主任研究官（令和 4 年 1 月 1 日採用）である。

業　績

調査・研究

Ⅰ．新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する研究

1. SARS-CoV-2 の消毒におけるエタノール製剤代替品に関する研究

新たな候補物資として塩化セチルピリジニウム（CPC）を用いて Wuhan 株による不活性化を検討したところ、50-100ppm で 10-20 分反応後に $4\log_{10}TCID_{50}$ の感染価減衰が認められた。ただし、他の汎用カチオン製剤である塩化ベンザルコニウム（BZC）と比較すると、迅速性でやや劣ることが示された。またヒトプール唾液に Wuhan 株を接種した疑似ウイルス唾液で、60%v/v エタノール、136ppm 次亜塩素酸ナトリウムおよび 0.05% BZC による不活性化を検討し、いずれにも速やかに検出限界以下になることが示された。深紫外線（UV-C）に対する感受性はαCoV（ブタ伝染性胃腸炎ウイルス；TGEV）とβCoV（Wuhan 株）で感受性が異なり、βCoV が高感受性であった。今後こうした物理的処理についてはバリデーションの重要性が示唆された。［髙木弘隆、花木賢一］

2. 動的光散乱法解析による SARS-CoV-2 の消毒候補物資

の選抜に関する研究

動的光散乱法は溶液中のナノメートルサイズの微粒子を計測する技術で、マウスコロナウイルス（MHV）をモデルウイルスとして SARS-CoV-2 の消毒に有効な薬剤を 0.3%ウシ血清アルブミン存在下で 1 分間反応させてスクリーニングを行った。そして、薬剤等の未処理条件の粒径に近い粒子の消失を以てMHVは不活化された=有効と判定した。その結果、第四級アンモニウム塩では 0.0625%以上の BZC、塩化ベンゼトニウム（BZN）、及びドミフェンブロミドが有効であったが、0.5% CPC は無効であった。また、0.425%加速化過酸化水素は有効であったが、1.5%過酸化水素水、0.5%直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム（LAS）は無効であった。［花木賢一、髙木弘隆］

3. SARS-CoV-2 の環境表面上における生残性に関する研究

環境表面に付着した SARS-CoV-2 がどの程度の期間、感染性を有するかを検討した。SARS-CoV-2（武漢株、アルファ株、ベータ株）をポリスチレン製プレート上に接種し、恒温恒湿器において屋内を想定した 20℃・40%RH、または夏季屋外を想定した 30℃・80%RH で一定時間静置後、ウイルス価を測定した。その結果、30℃・80%RH ではウイルス価は 24 時間後に当初のおよそ 1/1,000 となり、感染性ウイルスは急速に不活化していることが確認された。また、株間の顕著な差異はみられなかった。一方、20℃・40%RH ではウイルス価は 48 時間後に当初のおよそ 1/10～1/100 となり、また、株間で最大 10 倍の差異があることが明らかになった。［原田俊彦、花木賢一］

Ⅱ. バイオリスク管理に関する研究

1. 病原体取り扱い施設における実践的なバイオリスク管理に関する研究

最高レベルのバイオセーフティ、バイオセキュリティ対策を要求する BSL-4 施設を実例に、病原体取り扱い施設に伴うバイオリスクを制御する実践的なリスク管理の方策を検討する。更にそこで得られた知見をもとに、BSL-3、BSL-2 を含めた病原体取り扱い施設全般に応用できるバイオリスク対策を提案することを目的とする。

（1） BSL-4 等施設における動物実験のバイオリスク

海外 BSL-4 施設の動物実験に関する安全対策の最新情報を収集し、グローブボックス型またはスーツ型 ABSL-4 実験室における動物実験に伴うリスク、その他の ABSL 実験室における感染動物実験と動物検体採取に伴うリスクを総論的に明らかにし、その制御法を提案する。［河合康洋、原田俊彦、花木賢一］

（2） 病原体輸送のガイドライン改訂に向けた調査研究

研究機関、医療機関等における病原体及び検体輸送を取り巻く現状課題を明らかにし、輸送に携わる人にも理解しやすいガイドラインの改訂に向けた提言を行う。［河合康洋、原田俊彦、伊木繁雄、花木賢一］

2. SARS-CoV-2 の不活化に有効性が見いだされた物質のインフルエンザウイルスに対する効果に関する研究

SARS-CoV-2 に対する消毒効果が報告されている市販の化学物質（加速化過酸化水素を含む除菌剤3種類及び界面活性剤4種類：0.1% LAS、0.0125%ヘキサデシルピリジニウムクロリド、0.05% BZN 及び 0.05%ドミフェン臭化物）について、加速化過酸化水素についてはメーカー推奨濃度で、界面活性剤については SARS-CoV-2 の不活化に有効とされる濃度において季節性インフルエンザウイルス（AH1N1 型、AH3N2 型及びB型）に対する不活化効果を検討したところ、加速化過酸化水素を含む除菌剤 3 剤及び 0.1% LAS の4剤については 3 種類の季節性インフルエンザウイルスに対し十分な不活化効果も備えている可能性を見出だした。また同一の薬剤・濃度であってもウイルスの型・亜型により有効性が異なることが確認された。［伊木繁雄、髙木弘隆、牛村英里、花木賢一］

3. 感染症研究のデュアルユース問題に関する研究

感染症研究におけるデュアルユース問題（DURC）は、2014 年に日本学術会議が提言「病原体研究に関するデュアルユース問題」を発表して以降、全国レベルでの新たな取り組みは打ち出されていない。諸外国の DURC への取り組みを調査した結果、何れも行政が研究内容のデュアルユースを評価する基準を明示しており、併せて DURC について学習する教材も提供していた。特に、オランダでは DURC に関する多くの論文と報告書の議論等を基に 15 の設問から成るオンライン評価ツールを作成して公開している。このオンラインツールは情報の秘匿性が担保されており、現在、評価ツールを持たない日本人研究者にとって有用と考えられる。［花木賢一］

Ⅲ. 実験動物学に関わる研究

1. 体温に基づく人道的エンドポイント設定に関する研究

ヒト用非接触赤外線体温計を用いたマウスの体温測定において、物体温度測定モードによる未剃毛腹部の皮膚温度が直腸温度を反映した推移を示した。そこで、生物学的製剤の検定において、体温の変化を人道的エンドポイントの指標にし得るか検討している。ボツリヌス抗毒素力価試験において、体温低下の翌日までにマウスが死亡することを見出したので（令和2年度年報参照）、令和3年度は時間単位での死亡予測が可能であるかどうかを検討した。概ね可能であるこ

とが示唆されたが、体温が低下しないまま死亡する個体も見出された。今後さらに詳細な検討が必要と思われる。［田原口元子、岩城正昭、花木賢一；妹尾充敏（細菌第二部）］

2. 実験用カニクイザルにおけるコリネバクテリウム・ウルセランス（*Corynebacterium ulcerans*）保菌状況の調査

ジフテリア菌（*C. diphtheriae*）に近縁の *C. ulcerans* は、ジフテリアに酷似した臨床症状を引き起こす動物由来感染症の原因菌である。実験動物として感染研に導入されたカニクイザルの *C. ulcerans* 保菌状況の調査を令和2年度より開始し、令和3年度も調査を継続した。カニクイザル 26 頭について、咽頭スワブからの菌分離を試みた結果、8 菌株の *C. ulcerans* が分離された。これらはすべてジフテリア毒素産生能を持たない菌株であった。［米満研三、網康至、須崎百合子、岩城正昭、結城明香； 妹尾充敏（細菌第二部）］

Ⅳ. 動物モデルを用いた研究

1. ムンプスウイルス感染モデル動物の開発と病態解析

神経病原性が明らかに低い新規ワクチン候補株（T/mj 株）は、カニクイザルに皮下接種した場合、オリジナル鳥居株、新規ワクチン候補株（T-neo 株）の2株に比較して唾液腺での病原性が低く、かつ十分な免疫原性を有する。さらに、免疫原性を高める目的で、T/mj 株の皮内接種について5頭のカニクイザルを用いて検討を行ったところ、免疫期間中の血清中アミラーゼの変動は、皮下接種に比べて少ない傾向が認められ、その免疫原性も感染防御に十分であった。接種部位としての皮内は、副反応をさらに低減させる可能性が示唆された。［網康至、須崎百合子、米満研三；加藤文博、加藤大志（ウイルス第三部）；木所稔（品質保証・管理部）］

2. A 型肝炎ウイルス（HAV）感染症のマウスモデルに関する研究

（1） 経口感染モデルを用いた研究

経口感染する肝炎ウイルスがどのように腸管バリアを乗り越えて標的臓器である肝臓に到達するか全く解っていない。そこで、腸管からのウイルス侵入様式、及びそれらを制御する免疫応答を解析することを目的として、HAV 経口感染マウスモデルを確立した。ウイルスを胃内投与して感染させたマウスとの同居によりウイルス未接種のマウスが感染したことから、糞便中に排出されたウイルスにより汚染された餌の摂取や食糞行動により水平感染することが示唆された。A 型肝炎の家族内や同一施設内での水平感染を模倣するモデルとして有用と考えられた。［結城明香、滝本一広、花木賢一；鄭シン、松田麻未、鈴木亮介、村松正道（ウイルス第二部）］

（2） 新規治療薬に関する研究

A 型肝炎は大抵の場合は保存的加療により自然軽快するため、特異的治療薬がない。そこで、新規治療薬の開発を目指して多方面からアプローチを行っている。

ア. 治療候補薬を探索するために行った細胞培養実験において強力な抗 HAV 効果がみられた mTOR 阻害剤について、マウスモデルを用いて治療効果を評価している。昨年度までに評価した mTOR 阻害薬 A, B 剤は免疫抑制作用があることが知られている。そこで、今年度は免疫抑制作用がない C 剤の評価を実施したが、ウイルス複製抑制や肝炎の軽減は認められなかった。

イ. A 型肝炎の新しい治療法として開発中のヒトモノクロ―ナル抗体について、マウスモデルを用いて効果を検証している。今年度は、マウスに HAV を接種した翌日に候補抗体を投与して予防効果を評価した。その結果、強力な抗ウイルス効果と肝炎予防効果が認められた。［結城明香、滝本一広、花木賢一；松田麻未、鄭シン、鈴木亮介、村松正道（ウイルス第二部）；寺原和孝、高橋宜聖（治療薬・ワクチン開発研究センター）；山根大典（東京都医学総合研究所）］

Ⅴ. その他の研究

1. ウイルスに関する研究

（1） サポウイルス関連研究

ア. レアタイプであるヒトサポウイルスの分離およびウイルスストックの作成

国内でほとんど検出報告のなかった GII.7（熊本）および GII.8（秋田）について、HuTu80 細胞を用いた検体からのウイルス分離およびストック作成を試みた。GII.8 については従来の手法により分離および高い RNA コピー数のストックを確保できた。一方、GII.7 については HuTu80 細胞から作出したセミクローン細胞の一つで経時的な RNA コピー数増大が確認され、これを手掛かりとして新たな分離手法によるストック確保に成功した。［高木弘隆；岡智一郎（ウイルス第二部）；斎藤博之（秋田県保健環境センター）；八尋俊輔（熊本県保健環境科学研究所）］

イ. 抗原検出 ELISA 系の構築

これまでウイルス様粒子（VLP）によって作成した抗血清に加え、精製ウイルス粒子をウサギおよびモルモットに免疫（Freund's adj. 使用）し、得られた抗血清での抗原検出 ELISA 構築を検討した。その結果、VLP 作成が困難であった genotype についても抗原 ELISA 系を補完できることが示された。［高木弘隆、米満研三、網康至、須崎百合子；岡智一郎、李天成（ウイルス第二部）；片岡紀代（感染病理部）］

（2） ヒトパレコウイルスの新規培養法に関する研究

ヒト糞便検体および環境水からのヒトサポウイルスの分離検討過程で、HuTu80 細胞によるヒトパレコウイルス（HPeV）

増殖が認められた。そこで、これまで HPeV の不活化検討で汎用してきた HCT-8 細胞を用い、CPE 発現性およびウイルス増殖性を比較したところ、HuTu80 細胞では type A1 から A6 すべてで顕著な CPE 発現とウイルス増殖が認められた。一方、HCT-8 は type A2 および A3 で CPE は認められず、ウイルス増殖は type A3 でのみ認められなかった。また、分離された HPeV-A3 により作製した抗血清を用い、HuTu80 細胞による type A1 から A6 に対する中和試験を実施したところ、既存の抗 type A3 血清と同様に type A3 のみを中和することが確認された。[高木弘隆、網康至、須崎百合子;岡智一郎(ウイルス第二部);斎藤博之(秋田県保健環境センター)]

(3) カキ中のノロウイルス低減対策に関する研究における代替ウイルスとしてのサポウイルス汚染評価

有限材料であり、かつ均一性が不確かな「ヒト由来ノロウイルス陽性便検体」に代わり、細胞培養上清として供給可能なヒトサポウイルスが汚染カキ作成の代替足りうるかの検証を行った。ノロウイルスに比べて汚染効率は低いものの、中腸腺から再現良く検出できることが示された。引き続きウイルスの停留性などを確認し、浄化方法の検討に応用可能かについても検討を進める(人工的にサポウイルス汚染カキを作出したのは世界初)。またこれまで煩雑であったウイルス RNA 検出のための中腸腺前処理について、パンクレアチンを使用することで検出感度が向上することも示唆された。[高木弘隆;岡智一郎(ウイルス第二部);大島千尋、松嶋良次、鈴木敏之(水技研)]

2. マダニ媒介性・動物由来感染症に関する研究

Ixodes pavlovskyi はロシアにおいて、マダニ媒介性脳炎やライム病などの重要な媒介者である。日本では北海道本島で散発的に見つかる程度で、情報は殆ど無い。我々は、北海道の離島で高率に *I. pavlovskyi* を採集できたことから、遺伝子バーコード(COXI)を解析したところ、2 つのハプロタイプを見出した。両タイプ間の遺伝的分化指数(Fst)は 0.95 と高く、また交配実験ではヘテロのペアから F1 は得られなかった。両タイプの遺伝的多様度(Hd)も大きく異なることから、移入経路および年代、吸血源となる野生動物の利用環境、集団のボトルネックと急激な拡散などが集団構造に影響しているものと考えられる。今後、病原体の侵入と拡散への寄与について調査する必要がある。[新倉(座本)綾、花木賢一;中尾稔(旭川医科大学);佐藤雅彦(利尻町立博物館)]

3. 結核菌感染における宿主感受性因子の同定

結核菌の病原性発現に関与する宿主遺伝子を見つけるために、細胞に CRISPR sgRNA ライブラリーを導入し、遺伝子ノックアウト細胞プールを作製した。その細胞プールに 4 種類の結核菌を感染させ、生き残る細胞では、どのような遺伝子がノックアウトされているかを確認したところ、いくつかの遺伝子が候補に挙がった。現在、それらの候補遺伝子をノックアウトした細胞を作製中である。[武田哲;駒野淳(大阪医科薬科大学)]

品質管理に関する業務

Ⅰ. 実験動物関連

1. 微生物モニタリング定期検査

戸山庁舎と村山庁舎の各飼育室におとり動物を配置し、庁舎毎に月一回の微生物検査を実施している。また、ハンセン病研究センターでも同様の微生物モニタリングを行っており、微生物検査は戸山庁舎で実施している。モニタリング結果は別表1に示す。緑膿菌と黄色ブドウ球菌で陽性例を認めるが、これらは免疫機能が正常な動物には病原性のない日和見病原体である。そのため、免疫不全動物を用いる実験以外では許容される(戸山庁舎とハンセン病研究センターでは黄色ブドウ球菌のみ許容)。その他の病原体は全て陰性であり、飼育室は清浄に保たれている。[滝本一広、田原口元子、結城明香、武田哲、網康至、新倉(座本)綾、米満研三、須崎百合子、花木賢一]

国際協力関係業務

Ⅰ. バイオセーフティ関連

1. ベトナム社会主義共和国:感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクト

JICA の国際技術協力の一環として、ベトナム国の感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクトに専門家として参加した。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行に伴いベトナム国を訪れることはできなかったが、ホーチミン・パスツール研究所における新規 BSL-3 実験室への改修工事に関するオンライン会議に参加し、実験室レイアウト及び必要な施設・設備要件について助言を行った。その後、改修工事が行われて BSL-3 施設が完成した。[河合康洋、原田俊彦、花木賢一]

2. コンゴ民主共和国:国立生物医学研究所拡充計画

コンゴ民主共和国にて感染症対策を担う唯一の国立機関である国立生物医学研究所(Institut National de la Recherche Biomédicale (INRB); National Institute for Research and Biomedical)の検査、研究及び研修実施のために新設された BSL-3 検査施設の管理・運営について技術的な支援を行なっている。[河合康洋、原田俊彦、花木賢一]

3. WHO NC3Rs working group への参加

英国 National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research（NC3Rs）は、WHO の委託を受けて、生物製剤の lot release（日本では国家検定がこれに該当）における動物実験の 3Rs 推進について提言をまとめ Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）に提出するためのワーキンググループを 2020 年に立ち上げた。このワーキンググループにおいて、WHO が現在規定している生物学的製剤関連の動物実験の妥当性についてレビューを行っている。また、生物学的製剤に関する動物実験の 3Rs 進捗について議論するアジア地域ワークショップ（シンポジウム）実行委員会のメンバーとして企画を進めている。［岩城正昭、新倉（座本）綾;妹尾充敏（細菌第二部）］

研修業務

Ⅰ. バイオセーフティ・バイオリスク管理関係

1. バイオリスク管理講習会

バイオリスク管理講習会は、新規の病原体等取扱者を対象として 2 ヶ月毎に開催し、バイオリスク管理委員長（村松正道ウイルス第二部長）はバイオリスク管理の考え方についての講義、部長は安全管理規程等の規則についての講義、また、第一室員と第三室員はバイオセーフティの実践についての講義及び PPE の着脱と手洗い方法についてデモンストレーション並びに実習を担当した（表 1）。今年度は 811 名（新規：159 名、継続：652 名）の受講者があった（表 2）。また、外国人を対象としたバイオリスク管理講習会は随時行い、6 回開催して 6 名の受講者があった（表 3）。

表 1 バイオリスク管理講習会の内容と講師

講義内容	講師
基本的なバイオリスクの考え方	村松正道 (ウイルス第二部)
病原体等安全管理規程及び規則等、実験室安全管理の実際	花木賢一
組換え生物等実験のすすめ方の基本	俣野哲朗（エイズ研究センター）
リスク評価	河合康洋
バイオセーフティの実践 （病原体等安全取扱いの基本）	伊木繁雄
PPE（デモンストレーション）他	原田、河合、伊木
バイオセーフティの実践 （安全キャビネットの使い方）	伊木繁雄
バイオセーフティの実践 （病原体等の輸送について）	原田俊彦
バイオセーフティの実践 （消毒・不活性化の実践）	高木弘隆

表 2 令和 3 年度新規/継続取扱者対象講習会受講者数

実施月日	新規受講者数	継続者講習受講者数
4 月 19 日	50	
6 月 1 日	16	
6 月 4 日		535
6 月 15 日		90
7 月 28 日		7
7 月 29 日		5
7 月 30 日		5
8 月 2 日	14	
9 月 6 日		1
9 月 9 日		1
9 月 13 日		1
10 月 15 日		1
10 月 22 日	27	
11 月 30 日		1
12 月 6 日	22	
12 月 19 日		1
1 月 28 日		2
2 月 1 日	30	
2 月 4 日		1
2 月 21 日		1
計	159	652

表 3 令和 3 年度外国人対象講習会受講者数

実施日	受講者数
4 月 20 日	1
6 月 2 日	1
7 月 7 日	1
8 月 4 日	1
11 月 2 日	1
2 月 22 日	1
計	6

2. 特定病原体等及び家畜伝染病病原体等取扱者講習会

感染症法における特定一種・二種病原体等の病原体等取扱者を対象として、特定病原体等の取扱いに関する規則や病原体の特徴、運搬方法及び立入検査の内容等について講習会を開催した。また、家畜伝染病予防法における家畜伝染病病原体等取扱者を対象として、病原体の所持規制等に関する講習会を併せて開催した。［河合康洋］

3. 特別管理区域講習会

各庁舎の施設保守管理と警備の担当者を対象として、バ

イオセーフティ・バイオセキュリティ、緊急時の対応等についての講習・実習を庁舎毎に実施した。[武田哲、河合康洋、花木賢一]

4. 各種所内での研修での講義・実習

都道府県地方衛生研究所職員等が参加する研修において、バイオセーフティ・バイオセキュリティについての講義、安全キャビネットの使い方及び個人防護具の着脱に関する実技指導を行った。その他、感染研で実施される短期の研修において、バイオリスク管理についての講習を行った。[河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦]

5. JICA 研修

課題別研修「臨床検査技術－新興・再興感染症にも対応できる臨床微生物学－」において、東ティモール、スリランカ、サモア、イラン、ケニア、ナイジェリア、ザンビア、ガボン、南スーダンの研修生に対しオンラインにより「微生物検査室における機材等の配置と使用上の注意点」に関する講義を行った。[伊木繁雄]

6. 所外における研修

(1) 大学における研修

東京理科大学 2021 年度病原性微生物等安全管理のための講習会において、「病原体取扱時のリスクと対策」に関する講義を事前にビデオ収録し、オンラインにて視聴することにより実施した。[伊木繁雄]

(2) 学会における研修

ア. 日本バイオセーフティ学会プレカンファレンス

日本バイオセーフティ学会第 1 回プレカンファレンスにおいて、WHO 実験室バイオセーフティマニュアル(第 4 版)に則った手法に基づく「バイオリスク管理の進め方」について、アクティブラーニングによる講習を対面及びオンラインを併用したハイブリッド方式にて実施した。[伊木繁雄]

イ. 日本バイオセーフティ学会専門家制度講習会

日本バイオセーフティ学会第 1 回専門家制度講習会において、「感染性試料の運搬」に関する講義を行った。[伊木繁雄]

Ⅱ. 動物実験関係

1. 動物実験講習会

動物実験委員会(委員長:阿戸学感染制御部長)が主催する動物実験講習会において、動物実験に関する法規制、機関内規程、動物実験の倫理原則 3Rs を実践するための基本的な事項、実験動物の飼養保管、動物実験におけるバイオセーフティ等を解説している。実技講習は、国内団体が制作した動物飼育と基本実験手技に関するビデオ視聴により行っている。令和 3 年度新規講習受講者は 104 名(DVD 新規講習受講者 3 名を含む)であった(表 4)。また、新規動物実験計画書の承認は459 件(前年度からの継続分を含む)であった。[花木賢一、田原口元子、滝本一広、木村昌信、深谷裕子;阿戸学(感染制御部)]

2. 施設利用講習会

動物実験施設毎に利用方法と実験動物の飼養保管に関する講習会を開催し、受講者を施設利用者として登録している(表 4)。令和 4 年 3 月 31 日現在の庁舎毎の施設利用登録者数は戸山庁舎 305 人、村山庁舎 327 人、ハンセン病研究センター51 人である。[滝本一広、田原口元子]

表 4 施設利用及び動物実験講習会 受講実績

		受講者数(すべて新規)			
開催月日	開催場所	施設利用(戸山)	施設利用(村山)	施設利用(ハンセン)	動物実験(全所)
4 月 15 日	*DVD*	*1*			*1*
4 月 20 日	戸山	18			26
4 月 28 日	村山		1		
5 月 18 日	戸山	(5)*			
6 月 1 日				1	
6 月 2 日			2		
6 月 8 日	戸山	9			10
6 月 8 日	戸山	(1)*			
6 月 24 日				1	
7 月 2 日	村山		1		
8 月 3 日	戸山	9			16
8 月 6 日	村山		1		
8 月 11 日	村山		1		
8 月 18 日	村山		1		
9 月 1 日	村山		1		
9 月 2 日	戸山	2			
9 月 2 日	*DVD*				*1*
10 月 19 日	村山		3		
10 月 18 日	戸山	10			20
11 月 12 日	村山		2		
12 月 1 日	ハンセン			1	
12 月 21 日	村山		1		
1月 11 日	村山		1		

2 月 7 日	村山		1		
2 月 8 日	戸山	17			29
2 月 16 日	村山		1		
3 月 9 日	*DVD*	*1*			*1*
3 月 14 日	ハンセン			5	
3 月 23 日	戸山	(2)*			
合計		67	16	8	104

（斜体文字は外国人対象新規講習会；開催場所欄の「DVD」はメディア貸出による自習；＊施設利用（戸山）受講者のうち座学受講日の後日に実地講習のみ受講

3. 特別管理区域講習会

各庁舎の施設保守管理と警備の担当者を対象として、動物実験施設管理や緊急時の対応等についての講義と実地見学を庁舎毎に実施した。［滝本一広、網康至、武田哲、花木賢一］

4. その他の研修

令和 3 年度京都大学実験動物管理セミナーにおいて、「実験動物の導入と飼育管理」、「主な実験動物の特性」についてオンライン講義を行った。なお、例年、東京大学農学部獣医学専修 3 年生に対して戸山庁舎動物実験施設を例とする施設管理の概説と見学を行っていたが、カリキュラム変更により 4 年生の科目となったため、今年度は実施しなかった。［花木賢一］

その他

Ⅰ. バイオセーフティ・バイオリスク管理関係

1. BSL-3, 4 実験室の管理・運営及び利用状況

3 庁舎に設置されている BSL-3 実験室並びに村山庁舎に設置されている BSL-4 施設・実験室の管理・運営を第一室員、第三室員並びに非常勤職員で担当した。具体的には、実験室の日常の管理・運営、実験室関連設備の点検、施設管理技術者との作業調整と監督、施設の定期総合点検の計画立案と実施及び実験室利用者に対する講習等の教育指導、避難訓練等を行った。BSL-4 施設については、利用者及び施設管理課と共に曝露事故対応訓練を行った。BSL-4 実験室内で汚染されたハサミによる負傷・曝露事故が発生したとの想定の下、実際に曝露者を国立国際医療研究センター病院へ公用車にて搬送し、スキームの確認と問題点の洗い出し等を行った。また、施設技術者と警備担当者に対する講習と施設入室者に対する講習指導を行った。その他、関連する事項として 3 庁舎の BSL-2 実験室に設置されている安全キャビネットの点検日程の調整と確認を行った。［原田俊彦、伊木繁雄、武田哲、高木弘隆、澤邉京子、棚林清、山本明彦、河合康洋、花木賢一］

2. 所外対応

外部機関から病原体等安全管理規程等に関する問い合わせ、分与依頼、病原体のバイオセーフティレベル分類や実験施設・設備、BSL-2 及び BSL-3 実験室の管理運営、病原体の消毒方法並びにバイオリスク管理等についての問い合わせが総務部調整課研究支援係へ寄せられ、それらに対する回答、情報提供を行った。［高木弘隆、伊木繁雄、原田俊彦、棚林清、河合康洋、花木賢一］

3. 包装責任者、病原体等輸送品の確認業務

感染研へゆうパックを用いて送付される病原体等の発送元の梱包担当者へ遵守事項等の確認を依頼し、確認の済んだ者を感染研への梱包責任者とした。また、感染研から発送される病原体等の輸送品が適切に梱包されているか、チェックシート等を用いて確認作業を行った。［高木弘隆、伊木繁雄、原田俊彦、武田哲、河合康洋、山本明彦、棚林清］

4. 精度管理事業

厚生労働省外部精度管理事業は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」に基づき、感染症の患者の検体または当該感染症の病原体の検査を行う施設において実施する検査に関して外部精度管理を行い、調査結果の評価・還元等を通じて精度管理の取り組みを促進し、病原体等検査の信頼性を確保することを目的として行われている。今年度は課題 1 と課題 2 として新型コロナウイルス（核酸）、課題 3としてチフス菌、パラチフス A 菌を応募のあった検査施設へ送付した。本事業では検体の適切な輸送容器を選定すると共に、適切に梱包されているかについてチェックシートを用いて確認した。［原田俊彦、河合康洋、花木賢一］

5. 管理データベースシステムの改良とホームページ管理

病原体等の所持規制の対象である特定病原体等（感染症法）、監視伝染病病原体（家畜伝染病予防法）、及び規制対象外の BSL-3 病原体等、並びにそれらの取扱者と取扱実験室の相互関係を明示できるデータベースシステムを構築して運営している。今年度もシステムを継続的に運用できるように更新した。また、ホームページ管理でも情報の拡充を図り、各種情報のリニューアル、アップデートを行った。［柴崎謙一、

原田俊彦、河合康洋］

6. SARS-CoV-2 の分与

当所において臨床検体より分離された SARS-CoV-2 とその変異株に関して、総務部と連携して国内外の機関へ分与を行った。令和 4 年 3 月末日までの実績は 179 件である。［河合康洋、伊木繁雄、堀田明豊、ギジェルモ・ポサダス、花木賢一；伊藤（高山）睦代、佐藤正明、河原円香、福士秀悦、北浦慧、西條政幸、海老原秀喜（ウイルス第一部）；加来義浩、鈴木道雄、前田健（獣医科学部）］

7. 研究所一般公開

COVID-19 の流行を鑑み、令和 3 年度の感染研一般公開は実施されなかった。［原田俊彦、伊木繁雄、河合康洋、山本明彦、棚林清、澤邉京子；広報運営委員会］

Ⅱ. 動物管理関係

1. 実験動物飼育状況

各庁舎に設置されている動物実験施設は部長を管理者（施設長）、管理者を補佐して実験動物の管理を担当する実験動物管理者、第二室員、第四室員並びに委託職員により運営されている。令和 3 年度末時点での 3 庁舎で飼養保管している動物種（飼養数合計）は、マウス（5,884 匹）、ラット（166 匹）、モルモット（126 匹）、ウサギ（71 羽）、スナネズミ（28 匹）、ハムスター（222 匹）、フェレット（46 匹）、ネコ（2 匹）、霊長類（143 頭）、ニワトリ（6 羽）、カモ（2 羽）である。［滝本一広、田原口元子、結城明香、新倉綾、米満研三、網康至、岩城正昭、持田恵子、武田哲、花木賢一］

2. 生殖工学支援

所内の動物実験施設で繁殖されている遺伝子改変マウス等を対象として、施設利用者の依頼を受けて受精卵と精子の凍結保存、胚移植による個体復元及び胚移植または自然妊娠マウスの帝王切開によるクリーニング（SPF 化）の支援業務を行っている。令和 3 年度は 27 系統の依頼があり、受精卵と精子の凍結保存、個体復元及びクリーニングを実施した。［田原口元子、花木賢一］

3. 外部検証

厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に基づく村山庁舎の動物実験実施体制に係る外部検証を一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）動物実験実施施設認証センターに依頼した。令和 4 年 12 月 3 日に実地調査が行われ、令和 4 年 1 月 5 日付で認定証（認定番号 21-040、令和 7 年 1 月 4 日まで）が発行された。［花木賢一、滝本一広、網康至、新倉綾、米満研三、藤森麻衣、須崎百合子；阿戸学（感染制御部）；大西真（副所長）］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1） Azami NAM, Moi ML, Ami Y, Suzaki Y, Taniguchi S, Tajima S, Saijo M, Takasaki T, Kurane I, Lim CK. Genotype-Dependent Immunogenicity of Dengue Virus Type 2） Asian I and Asian/American Genotypes in Common Marmoset (Callithrix jacchus): Discrepancy in Neutralizing and Infection-Enhancing Antibody Levels between Genotypes. Microorganisms. 9(11):2196, 2021

3） Bai H, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. Immunogenicity and Antigenicity of Rabbit Hepatitis E Virus-Like Particles Produced by Recombinant Baculoviruses. Viruses. 13(8):1573, 2021

4） Hamabata T, Senoh M, Iwaki M, Nishiyama A, Yamamoto A, Shibayama K. Induction and Resuscitation of Viable but Nonculturable *Corynebacterium diphtheriae*. Microorganisms. 9:927, 2021.

5） Inagaki T, Taniguchi S, Kawai Y, Maeki T, Nakayama E, Tajima S, Takeyama H, Lim CK, Saijo M. Leu-to-Phe substitution at prM146 decreases the growth ability of Zika virus and partially reduces its pathogenicity in mice. Sci Rep. 11(1):19635, 2021

6） Kitamura K, Takagi H, Oka T, Kataoka M, Ueki Y, Sakagami A. Intertypic reassortment of mammalian orthoreovirus identified in wastewater in Japan. Sci Rep. 11(1):12583, 2021

7） Mendoza MV, Yonemitsu K, Ishijima K, Minami S, Supriyono, Tran NTB, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Okada A, Shimoda H, Kuwata R, Takano A, Abe S, Okabe K, Ami Y, Zhang W, Li TC, Maeda K. Characterization of rabbit hepatitis E virus isolated from a feral rabbit. Vet Microbiol. 263:109275, 2021

8） Nakayama E, Kawai Y, Taniguchi S, Hazlewood JE, Shibasaki KI, Takahashi K, Sato Y, Tang B, Yan K, Katsuta N, Tajima S, Lim CK, Suzuki T, Suhrbier A, Saijo M. Embryonic Stage of Congenital Zika Virus Infection Determines Fetal and Postnatal Outcomes in Mice. Viruses. 13(9):1807, 2021

9） Nakayama E, Kato F, Tajima S, Ogawa S, Yan K,

Takahashi K, Sato Y, Suzuki T, Kawai Y, Inagaki T, Taniguchi S, Le TT, Tang B, Prow NA, Uda A, Maeki T, Lim CK, Khromykh AA, Suhrbier A, Saijo M. Neuroinvasiveness of the MR766 strain of Zika virus in IFNAR$^{-/-}$ mice maps to prM residues conserved amongst African genotype viruses. PLoS Pathog. 17(7):e1009788, 2021

10） Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog. 17(7):e1009668, 2021

11）Sakai Y, Kuwabara Y, Ishijima K, Kagimoto S, Mura S, Tatemoto K, Kuwata R, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Baba K, Okuda M, Shimoda H, Sakurai M, Morimoto M, Maeda K. Histopathological Characterization of Cases of Spontaneous Fatal Feline Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Japan. Biocontrol Sci. 26(2):119-125, 2021

12）Sun L, Li Y, Misumi I, González-López O, Hensley L, Cullen JM, McGivern DR, Matsuda M, Suzuki R, Sen GC, Hirai-Yuki A, Whitmire JK, Lemon SM. IRF3-mediated pathogenicity in a murine model of human hepatitis A. PLoS Pathogen. 17(9):e1009960, 2021

13）Takagi T, Oka T, Ami Y, Suzaki Y, Saito H. A human intestinal cell line suitable for the propagation of Type 1-6 human parechovirus with a clear cytopathic effect. Jpn J Infect Dis., 2021 (Online ahead of print)

14）Tsuji G, Yonemitsu K, Ito T, Yanase Y, Uema M, Ohoka N, Inoue T, Asakura H, Demizu Y. Development of ciclesonide analogues that block SARS-CoV-2 RNA replication. Bioorg Med Chem Lett. 43:128052, 2021

15）Uema M, Yonemitsu K, Momose Y, Ishii Y, Tateda K, Inoue T, Asakura H. Effect of the Photocatalyst under Visible Light Irradiation in SARS-CoV-2 Stability on an Abiotic Surface. Biocontrol Sci. 26(2):119-125, 2021

16）Wake, K,. Kikuchi, J., Uchida, M., Nemoto, M., Kaji, Y., Yokoyama, T., Suzuki, H., Fukushima, A., Yamamoto, A., Iwaki, M., Ono, K. Transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection with airway obstruction from cats to humans: A case report. Acute Medicine & Surgery. 8:e705, 2021

17）Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Takeda N, Muramatsu M, Li TC. Generation of a Bactrian camel hepatitis E virus by a reverse genetics system. J Gen Virol. 102(7), 2021

18）Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Kataoka M, Takeda N, Muramatsu M, Li T. A Cross-Species Transmission of a Camel-Derived Genotype 8 Hepatitis E Virus to Rabbits. Pathogens. 10:1374, 2021

19）Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thu Hau TT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8+ T cell responses. Cell Rep Med. 3(2):100520.2022.

20）Tran NTB, Shimoda H, Mizuno J, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S, Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Mendoza MV, Takano A, Muto M, Isawa H, Sawabe K, Hayasaka D, Maeda K. Epidemiological study of Kabuto Mountain virus, a novel uukuvirus, in Japan. J Vet Med Sci. 84(1):82-89, 2022

21） Tran NTB, Shimoda H, Ishijima K, Yonemitsu K, Minami S; Supriyono, Kuroda Y, Tatemoto K, Mendoza MV, Kuwata R, Takano A, Muto M, Sawabe K, Isawa H, Hayasaka D, Maeda K. Zoonotic Infection with Oz Virus, a Novel Thogotovirus. Emerg Infect Dis. 28(2):436-439, 2022

22）Yang F, Li Y, Li Y, Jin W, Duan S, Xu H, Zhao Y, He Z, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Takeda N, Zhang W, Muramatsu M, Li TC. Experimental Cross-Species Transmission of Rat Hepatitis E Virus to Rhesus and Cynomolgus Monkeys. Viruses. 14(2):293, 2022

2. 和文発表

1）小林孝行, 中村麻子, 上田紗織, 芦塚由紀, 岡智一郎, 高木弘隆. 福岡県内の終末処理場流入水および胃腸炎患者検体からのヒトサポウイルス検出率向上に向けた取り組み. IASR 42:124-126, 2021

2）高木弘隆, 岡智一郎. 汎用培養細胞によるヒトサポウイルスの培養法について. 食品衛生学雑誌 62 (3): J53-55, 2021

3）福士秀悦, 河合康洋, 原田俊彦, 篠原克明, 西條政幸. 高病原性病原体取扱いにおけるバイオリスク管理システム向上に関する研究. JABS Newsletter 11(1), 2021

4）山岸拓也, 黒須一見, 花木賢一, 法月正太郎, 藤田烈, 大石貴幸. 新型コロナウイルス感染症患者が使用したリネン類等を扱う時の感染リスクと安全かつ効果的なクリーニング方法. IASR 42:121-123, 2021

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1）Iwaki M, Yano H, Senoh M, Kenri T. Botulinum antitoxin, Equine: Standardization of Japanese National Standard and factors affecting potency. 57th Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting (IBRCC). October 2021. WEB

2）Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Ainai A, Shiwa N, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Harada T, Kawai Y, Ami Y, Iida S, Katano H, Hashiguchi T, Fujisaki S, Sekizuka T, Shimizu H, Suzuki T, Hasegawa H, Persistent intestinal infection with SARS-CoV-2 in a cynomolgus monkey after experimental infection. XVth International Nidovirus Symposium. July 2021. WEB

2. 国内学会

1）河合康洋. LAS セミナー:コロナ禍頃中における組織運営と感染動物実験の管理「感染動物実験の関連法規」. 第68回日本実験動物学会総会・学術集会. 2021 年 5 月. WEB

2）花木賢一. LAS セミナー:コロナ禍頃中における組織運営と感染動物実験の管理「感染動物実験の施設運営」. 第68回日本実験動物学会総会・学術集会. 2021 年 5 月. WEB

3） Aya Zamoto-Niikura, Masahiko Sato, Minoru Nakao, Hirotaka Kobayashi, Ken-Ichi Hanaki. Genetic diversity of *Ixodes pavlovskyi* collected in Hokkaido, Japan. 日本進化学会第 23 回東京大会/The 2nd AsiaEvo Conference. 2021 年 8 月. WEB

4）立本完吾, 朴ウンシル, 石嶋慧多, 黒田雄大, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 井上雄介, Ngo Thuy Bao Tran, 河合康洋, 鈴木忠樹, 下田哲也, 前田健. SFTS を発症した妊娠ネコにおける流産・死産例. 第 3 回 SFTS 研究会学術集会. 2021 年 9 月. WEB

5）立本完吾, 朴ウンシル, 石嶋慧多, 黒田雄大, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 井上雄介, Ngo Thuy Bao Tran, 河合康洋, 鈴木忠樹, 下田哲也, 前田健. SFTSV 感染に起因するネコの流産・死産. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月. WEB

6）新倉（座本）綾、西郷明子、佐々木瑞希、中尾稔、佐藤雅彦、花木賢一. 利尻島の小型哺乳類における保有病原体調査. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月. WEB

7）朴ウンシル, 黒田雄大, 宇田晶彦, 加来義浩, 奥谷晶子, 立本完吾, 石嶋慧多, 網康至, 白倉雅之, 鈴木康司, 原田俊彦, 相内章, 志和希, 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 前田健. SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月. WEB

8）渡辺俊平, 福士秀悦, 原田俊彦, 下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 加来義浩, 森川茂, 西條政幸. ニパウイルスを含む血清検体を効果的に不活化する簡便法の確立. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月. WEB

9）高木弘隆. 不活性化効果の評価系立案要点と実例での良否の見極め方（教育講演）. 第 19 回日本機能水学会学術大会. 2021 年 10 月. 東京

10）新倉（座本）綾, 佐藤雅彦, 中尾稔, 小林宏尚, 花木賢一. パブロフスキーマダニに見いだされた遺伝的多様性. 第 67 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会. 2021 年 10 月. WEB

11） Suzuki Ryosuke, Matsuda Mami, Nishiyama Naoko, Kobayashi Sakura, Suzuki Yusei, Kiyohara Tomoko, Hirai-Yuki Asuka, Muramatsu Masamichi. Screening for antiviral compounds using recombinant hepatitis A virus with a reporter gene. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021 年 11 月. 兵庫・WEB

12）Zheng Xin、Shi Shaochun, Suzuki Ryosuke, Hirai-Yuki Asuka, Wakae Kosho, Liu Qingbo, Song Shao-Jiang, Muramatsu Masamichi. A 型肝炎ウイルスにおける新規抑制剤の開発. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021 年 11 月. 兵庫・WEB

13）高木弘隆, 岡智一郎. 腸管系ウイルス培養における新知見-ヒトの生理からウイルス増殖を考える-. 第 32 回ウイルス性下痢症研究会学術集会. 2021 年 11 月. WEB

14）朴ウンシル, 黒田雄大, 宇田晶彦, 加来義浩, 奥谷晶子, 立本完吾, 石嶋慧多, 網康至, 白倉雅之, 鈴木康司, 原田俊彦, 相内章, 志和希, 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 前田健. SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021 年 11 月. 兵庫・WEB

15）渡邉香奈子, 岡智一郎, 高木弘隆, Anisimov Sergei, 高橋雅彦, 大桑孝子, 樋口雅也, 藤井雅寛. ヒトパレコウイルスの受容体遺伝子の同定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 2021 年 11 月. 兵庫・WEB

16）花木賢一. 公募シンポジウム:先進生命科学技術のデュアルユース問題と倫理規範の在り方「感染症研究のデュアルユース問題」. 第 33 回日本生命倫理学会. 2021 年 11 月. WEB

17）伊木繁雄, 関口勝美, 倉田悠, 清水絵理子, 杉浦彰彦, 湯浅久史, 花木賢一. N95 マスクおよびサージカルマスクの微粒子収集効率に対する化学的及び物理的消毒処理の影響. 第 20 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. 2021 年 12 月. 京都

18）岩城正昭, 矢野裕子, 妹尾充敏, 見理剛. A 型ボツリヌスウマ抗毒素標準品の更新. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021 年 12 月. 神奈川

19）岩城正昭, 小澤賢介, 細野 嘉史, 山崎誠, 見理剛, 妹尾充敏. 毒素攻撃を行わない破傷風トキソイド力価試験代替法. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021 年 12 月. 神奈川

20）胡秋晗, 白川大樹, 白崎伸隆, 高木弘隆, 岡智一郎, 松下拓, 松井佳彦. 浄水処理工程におけるヒトサポウイルスの除去・不活化特性の評価: in vitro 細胞培養法の活用. 第 56 回日本水環境学会年会. 2022 年 3 月. WEB

（別表１）

定期的微生物モニタリング成績

病原体検査項目		検査方法	年間検査結果 （陽性数/検査数）						
			戸山庁舎			村山庁舎			ハンセン
			マウス	ウサギ	モルモット	マウス	ウサギ	モルモット	マウス
サルモネラ	*Salmonella* spp.	培養	0/242	0/2		0/192	0/72	0/72	0/22
ティザー菌	*Clostridium piliforme*	血清反応	0/242	0/2		0/192	0/72	0/72	0/22
緑膿菌	*Pseudomonas aeruginosa*	培養	0/242	0/11		9/192	0/72	0/72	0/22
黄色ブドウ球菌	*Staphylococcus aureus*	培養	0/242	0/11		47/192	0/72	56/72	0/22
腸粘膜肥厚菌	*Citrobacter rodentium*	培養	0/242			0/192			0/22
肺パスツレラ	*Pasteurella pneumotropica*	培養	0/242			0/192			0/22
ネズミコリネ菌	*Corynebacterium kutscheri*	培養	0/242			0/192			0/22
肺マイコプラズマ	*Mycoplasma pulmonis*	培養・血清反応	0/242			0/192			0/22
ウサギパスツレラ	*Pasteurella multocida*	培養		0/11			0/72		
気管支敗血症菌	*Bordetella bronchiseptica*	培養		0/11			0/72	0/72	
溶血連鎖球菌	*Streptococcus zooepidemicus*	培養						0/72	
肺炎球菌	*Streptococcus pneumoniae*	培養						0/72	
センダイウイルス	Sendai virus (HVJ)	血清反応	0/242	0/2		0/192	0/72	0/72	0/22
マウス肝炎ウイルス	Mouse hepatitis virus (MHV)	血清反応	0/242			0/192			0/22
エクトロメリア	Ectromelia virus	血清反応	0/88			0/64			0/8
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	血清反応	0/88			0/64			0/8
ジアルジア	*Giardia muris*	鏡検	0/242						0/22
スピロヌクレウス（ヘキサミタ）	*Spironucleus muris* (*Hexamita muris*)	鏡検	0/242						0/22
ネズミ盲腸蟯虫	*Syphacia* spp.	鏡検	0/242						0/22
ネズミ大腸蟯虫	*Aspiculuris tetraptera*	鏡検	0/242						0/22
コクシジウム	*Eimeria caviae*, *Eimeria* spp.	鏡検		0/2					0/22
外部寄生虫	Ectoparasites	鏡検	0/242						0/22

（令和 3 年度は戸山庁舎でのモルモット飼養実績はなかった。空欄は検査を実施していない。）

１５．国際協力室

室長　　松岡　隆介

概　要

今日、公衆衛生上の大きな脅威となるような新興・再興感染症が、地球上のあらゆる地域から、短期間のうちに我が国に侵入する可能性がある。MERS、鳥インフルエンザなど新たな病原体による感染症が見つかる一方、未だ多くの感染症が我が国及び周辺国において流行を繰り返している。このような状況のなか国民を感染症から守るため適切な対応を取るためには、世界規模での情報収集、研究・技術面での国際貢献等、世界保健機関（WHO）や諸外国の研究機関や国内関係機関等との連携調整が重要である。

国際協力室は、平成9年設置後、国立感染症研究所の所掌事務に係る国際的な協力と調査及び研究の調整を行っている。具体的には、外務省、独立行政法人国際協力機構（JICA）等から厚生労働省、国立国際医療研究センター等を通じて依頼される開発途上国等に対する技術協力（外国人研修員の受け入れを含む）の調整、国際機関である世界保健機関（WHO）・同西太平洋地域事務局（WPRO）及び外国政府機関等との協力（感染症国際対策のための専門家派遣、保健大臣等要人の受け入れ等を含む）の調整、関係外国研究機関との協力調整等、以下の業務を実施している。

Ⅰ．諸外国との技術協力の調整

諸外国との技術協力については、外国人研修生等の受け入れと、国立感染症研究所からの専門家の派遣といった人的交流がその中心となる。外国人研修生等の受け入れについては、令和 3 年 4 月から令和 4 年 3 月までに、28カ国・地域から85名（オンラインによる実施分を含む）を受け入れた（別表 1）。また、国立感染症研究所の専門家の派遣については、令和 3 年 4 月から令和 4 年 3 月までに、1カ国・地域に 2 名を派遣した（別表 2）。なお、オンラインや電話による国際会議等への出席および国際協力・研修業務もあわせて、令和 3 年4月から令和 4 年 3 月までにのべ、610 会議等に 1117 名が出席した。

また、外国政府機関との協力については、関係国との国際シンポジウムの開催を行っており、その概要は以下のとおりである。

1. 外国機関との連携協力

(1) 各国との感染症協力体制

ア MOU の締結

ウダヤナ大学とのインドネシア共和国の異なる民族グループにおける E 型肝炎ウイルス感染症の疫学調査に関する協力覚書（令和 3 年 4 月 28 日）

イ シンポジウム開催

(ア) 令和 3 年 10 月 29 日　台湾の感染症研究機関である台湾国立疾病予防センター（台湾 CDC）と第 18 回日本-台湾感染症シンポジウムを開催（オンライン会議にて、新型コロナウイルス感染症と実地疫学専門家養成コースを題材に、両機関における取り組みなどについて意見交換を行い、情報を共有した）。

(イ) 令和 3 年 12 月 9-10 日　日本・中国・韓国の国立感染症研究機関〔感染研、中国国立疾病対策予防センター（中国 CDC）、韓国国立疾病管理庁（KDCA）〕のシンポジウム及び、第 15 回日中韓感染症フォーラムを開催（オンライン会議にて、これら三機関から感染症対策、研究等に携わる専門家が参加し、同シンポジウムでは、ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の現状と今後について、また感染症フォーラムでは、薬剤耐性（AMR）研究の発表と討議を行った）。

(ウ) 令和 3 年 3 月 7-8 日　日本・中国・韓国の国立感染症研究機関［感染研、中国北京国立食品医薬品検定研究所（NIFDC）、大韓民国国立医薬品評価研究所（NIFDS）］の第 5 回ワクチンシンポジウムを開催。ワクチンロットリリース、WHO との連携、東南アジア諸国との意見交換会等を行った。

ウ 外国機関へのワクチン株供与

なし

エ 共同研究報告会ほか

なし

2. 国際協力・研修業務

(1) JICA の研修への協力

ア 集団研修（オンライン等含）

(ア) 令和 3 年 5 月 17 日-18 日 21 世紀のための日本・シンガポールパートナーシッププログラム (JSPP21)「感染症対策とアウトブレイク」（シンガポール・25 名・オンライン・実地疫学研究センター）

(イ) 令和 3 年 10 月 18 日-22 日、25 日-29 日 「ASEAN 感染症対策センターにおける公衆衛生危機管理」（オンライン・8 カ国・23 名・研究企画調整センター、感染症疫学センター、感染症危機管理研究センター、実地疫学センター）

(ウ) 令和 4 年 1 月 17 日-27 日 「HIV を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」（オンライン・10 カ国・14 名・安全実験管理部、病原体ゲノム解析研究センター、エイズ研究センター、実地疫学研究センター）

イ 集団研修フォローアップ

なし

ウ その他研修

なし

(2) JICA 技術プロジェクト等への協力

ア ベトナム国における JICA 協力

「感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクト」

(ア) 派遣

なし

(イ) その他

2017 年 7 月から開始、終了を 2023 年 3 月まで延長

イ コンゴ民主共和国における JICA 協力

「感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能及び連携強化プロジェクト」

(ア) 派遣

なし

(イ) その他

既に研修生を受入し国内研修を実施

ウ ナイジェリア国における JICA 協力

「ナイジェリア疾病予防センター検査強化プロジェクト」

(ア) 派遣

なし

(イ) その他

既に研修生を受入し国内研修を実施

(3) 国際緊急援助隊への協力

令和 3 年実績なし

(4) その他研修協力

ア 名古屋大学大学院

(ア)令和 3 年 6 月 3 日「Young Leaders Program」（オンライン・8 カ国・9 名・薬剤耐性研究センター）

3. 国際機関及び外国政府機関等との協力の調整

(1) WHO・WPRO 関連調整

ア 会議等開催

なし

イ 会議等派遣（オンライン等含） ※一部を抜粋

1) 令和 3 年 4 月 1 日 WHO COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models（オンライン・1 名）
2) 令和 3 年 4 月 1 日 WHO IHR Review Committee（オンライン・1 名）
3) 令和 3 年 4 月 6 日 WHO The 2nd Monthly Call on COVID-19 Vaccine R&D（オンライン・1 名）
4) 令和 3 年 4 月 6 日 WHO 新型コロナワクチン研究フォーラム（オンライン・9 名）
5) 令和 3 年 4 月 6 日 WHO IHR Review Committee（オンライン・1 名）
6) 令和 3 年 4 月 7 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
7) 令和 3 年 4 月 7 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
8) 令和 3 年 4 月 7 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議 (IFPMA)（オンライン・1 名）
9) 令和 3 年 4 月 8 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models（オンライン・1 名）
10) 令和 3 年 4 月 9 日 WHO 新型コロナウイルス血

清疫学研究（オンライン・8 名）

11) 令和 3 年 4 月 9 日 WHO Solidarity II meeting（オンライン・1 名）
12) 令和 3 年 4 月 12-20 日 ポリオワクチンの次世代シークエンス解析に関する国際ワークショップ（オンライン・1 名）
13) 令和 3 年 4 月 12 日 WHO Collaborating Centre for AMR surveillance and research Network Meeting（オンライン・1 名）
14) 令和 3 年 4 月 15 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models（オンライン・1 名）
15) 令和 3 年 4 月 15 日 The bi-regional NIC meeting preparations（オンライン・1 名）
16) 令和 3 年 4 月 16 日 新型コロナウイルス血清疫学研究（オンライン・8 名）
17) 令和 3 年 4 月 16 日 WHO Solidarity II meeting（オンライン・1 名）
18) 令和 3 年 4 月 19 日 Cross functional working group for pandemic influenza vaccine response（オンライン・1 名）
19) 令和 3 年 4 月 20 日 IHR Review Committee（オンライン・1 名）
20) 令和 3 年 4 月 21 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議 (IFPMA)（オンライン・1 名）
21) 令和 3 年 4 月 22 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models（オンライン・1 名）
22) 令和 3 年 4 月 20-22 日 WHO Informal consultation on regulatory considerations for evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases（感染症予防 RNA ワクチンの品質・安全性・有効性評価のための規制検討：指針作成協議）（オンライン・1 名）
23) 令和 3 年 4 月 21 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
24) 令和 3 年 4 月 21 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
25) 令和 3 年 4 月 22 日 IHR Review Committee（オンライン・1 名）
26) 令和 3 年 4 月 22-23 日 27th Polio Research Committee (PRC) Meeting（オンライン・1 名）
27) 令和 3 年 4 月 23 日 新型コロナウイルス血清疫学研究（オンライン・1 名）
28) 令和 3 年 4 月 23 日 WHO Solidarity II meeting（オンライン・1 名）
29) 令和 3 年 4 月 26-29 日 The 3rd High Level Technical Consultation and Meeting On Surveillance of Antimicrobial Resistance and Use for Concerted Action s（オンライン・1 名）
30) 令和 3 年 4 月 28 日 ID-MS technical call betwen WHO ERLs and CDC（オンライン・1 名）
31) 令和 3 年 4 月 29 日 Cross functional working group for pandemic influenza vaccine response（オンライン・1 名）
32) 令和 3 年 4 月 29 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models（オンライン・1 名）
33) 令和 3 年 4 月 30 日 WHO Solidarity II meeting（オンライン・2 名）
34) 令和 3 年 4 月 30 日 危機管理事案の増加に対応した国際バーチャルリーダーシップ研修プログラム（GOARN Tier 3 Virtual Leadership Programme）（オンライン・1 名）
35) 令和 3 年 5 月 4 日 WHO COVID-19 vaccine research forum（オンライン・4 名）
36) 令和 3 年 5 月 5 日 Integrated surveillance of influenza and SARS-CoV-2 Bioimformatics pipelines （オンライン・1 名）
37) 令和 3 年 5 月 6 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
38) 令和 3 年 5 月 7 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・8 名）
39) 令和 3 年 5 月 13 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
40) 令和 3 年 5 月 13-14 日 WHO Global COVID-19 Research and Innovation Forum （オンライン・12 名）
41) 令和 3 年 5 月 19 日 Integrated surveillance of influenza and SARS-CoV-2: Using sentinel surveillance to understand the epidemiology of influenza and COVID-19 （オンライン・2 名）
42) 令和 3 年 5 月 19 日 WHO-ERL internal meeting

（オンライン・1 名）

43） 令和 3 年 5 月 19 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

44） 令和 3 年 5 月 19 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議 (IFPMA) （オンライン・1 名）

45） 令和 3 年 5 月 20 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

46） 令和 3 年 5 月 21 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・8 名）

47） 令和 5 月 26 日 COVID-19 vaccines - WHO Meeting on correlates of protection （オンライン・5 名）

48） 令和 3 年 5 月 26 日 WHO: The role of immunobridging in the evaluation of COVID-19 vaccines （オンライン・1 名）

49） 令和 3 年 5 月 26 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

50） 令和 3 年 5 月 27 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

51） 令和 3 年 5 月 28 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・8 名）

52) 令和 3 年 6 月 2 日 Integrated surveillance of influenza and SARS-CoV-2 - Antigenic characterization and live demo of bioinformatics tools （オンライン・1 名）

53) 令和 3 年 6 月 2 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議 (IFPMA) （オンライン・1名）

54) 令和 3 年 6 月 2 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

55) 令和 3 年 6 月 2 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1名）

56) 令和 3 年 6 月 3 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

57) 令和 3 年 6 月 7 日 WHO opening plenary of the global ad hoc conference on communicating science during health emergencies （オンライン・1名）

58) 令和 3 年 8 日 Feedback from Report's Presentation to Member States （オンライン・1 名）

59) 令和 3 年 6 月 10 日 Global Consultation on SARS-CoV-2 Variants of Concern and their Impact on Public Health Interventions
（懸念される新型コロナウイルス変異株に関する協議）（オンライン・5 名）

60) 令和 3 年 6 月 10 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

61) 令和 3 年 6 月 10 日 危機管理事案の増加に対応した国際バーチャルリーダーシップ研修プログラム（GOARN Tier 3 Virtual Leadership Programme）（オンライン・1 名）

62) 令和 3 年 6 月 14-17 日 薬剤耐性らい菌サーベイランスに関する会議 （オンライン・2 名）

63) 令和 3 年 6 月 16 日 ロットリリースにおける実験動物 3Rs に関する会議 （オンライン・1 名）

64) 令和 3 年 6 月 16 日 Review of animal testing requirements in WHO Guidelines and Recommendations for biologics: a proposal to implement 3Rs principles
（生物学的製剤のための動物実験の 3Rs ガイドライン作成について）（オンライン・2 名）

65) 令和 3 年 6 月 16 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

66) 令和 3 年 6 月 16 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1名）

67) 令和 3 年 6 月 16 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議（IFPMA）（オンライン 1名）

68) 令和 3 年 6 月 17 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

69) 令和 3 年 6 月 18-21 日 ポリオ根絶の技術面と現状に関する会議 （オンライン・1 名）

70) 令和 3 年 6 月 18 日 Review of animal testing requirements in WHO Guidelines and Recommendations for biologics: a proposal to implement 3Rs principles （オンライン・1 名）

71) 令和 3 年 6 月 22 日 Monthly IHR Review Committee meetings （オンライン・1 名）

72) 令和 3 年 6 月 22-25 日 30th Meeting of the TAG on Immnization and Vaccine-Preventable Diseases in the Western Pacific Region （オンライ

ン・9 名）

73) 令和 3 年 6 月 23 日 危機管理事案の増加に対応した国際バーチャルリーダーシップ研修プログラム（ GOARN Tier 3 Virtual Leadership Programme）（オンライン・1 名）
74) 令和 3 年 6 月 24 日 ID-MS technical call betwen WHO ERLs and CDC （オンライン・1名）
75) 令和 3 年 6 月 24 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
76) 令和 3 年 6 月 28 日-7 月 2 日 第 19 回麻疹風疹実験室グローバル会議 （オンライン・2 名）
77) 令和 3 年 6 月 29 日 WHO Good Regulatory Practices and Good Reliance Practices （オンライン・3 名）
78) 令和 3 年 6 月 30 日-7 月 2 日 WPRO Second Partners' Forum （オンライン・1名）
79) 令和 3 年 6 月 30 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1名）
80) 令和 3 年 6 月 30 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）
81) 令和 3 年 7 月 1 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
82) 令和 3 年 7 月 2 日 季節性インフルエンザワクチン株選定のプレ会議 （オンライン・1 名）
83) 令和 3 年 7 月 2 日 新型コロナワクチン効果について （オンライン・6 名）
84) 令和 3 年 7 月 7 日 季節性インフルエンザワクチン株選定のプレ会議 （オンライン・3 名）
85) 令和 3 年 7 月 8 日 インフルエンザパンデミック対応の国際協力に関する会議 （オンライン・1 名）
86) 令和 3 年 7 月 8 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）
87) 令和 3 年 7 月 12 日 WPRO Media Screening Report （オンライン・1 名）
88) 令和 3 年 7 月 12 日 インフルエンザの試薬とワクチンの力価検査に関する ERL の非公式会合（オンライン・3 名）
89) 令和 3 年 7 月 13 日 東京大会における WPRO からの感染症サーベイランス支援に関する打ち合わせ （オンライン・2 名）
90) 令和 3 年 7 月 13-14 日 厚労省 WHO BioHub 会議 （オンライン・3 名）
91) 令和 3 年 7 月 13-16 日 第 32 回 WHO ERLs、CCs とインフルエンザワクチンメーカーとの会合（オンライン・3 名）
92) 令和 3 年 7 月 15 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
93) 令和 3 年 7 月 16 日 新型コロナワクチン効果について （オンライン・6 名）
94) 令和 3 年 7 月 22 日 WHO Technical Consultation on Pandemic Influenza Vaccine Response （オンライン・1 名）
95) 令和 3 年 7 月 22 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
96) 令和 3 年 7 月 23 日 MeaNS RubeNS 運営会議（オンライン・1 名）
97) 令和 3 年 7 月 27 日 Monthly IHR Review Committee meetings （オンライン・1 名）
98) 令和 3 年 7 月 27-30 日 Virtual Meeting of the Biregional TAG on the Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Pubic Health Emergencies(APSEDIII):Advancing Implementation of the International Health Regulations(2005) （オンライン・3 名）
99) 令和 3 年 7 月 28 日 WHO-ERL Internal Meeting （オンライン・1 名）
100) 令和 3 年 7 月 28 日 NH2021-2022 Influenza Vaccine WHO Technical Call （オンライン・1 名）
101) 令和 3 年 7 月 29 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）
102) 令和 3 年 7 月 30 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・4 名）
103) 令和 3 年 8 月 5 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）
104) 令和 3 年 8 月 10-11 日 インフルエンザワクチン推奨株選定会議関連会議 （オンライン・1 名）
105) 令和 3 年 8 月 11 日 東京大会中のイベントベ

ースサーベイランス （オンライン・3 名）

106) 令和 3 年 8 月 11 日 2022 年南半球用季節性インフルエンザワクチン株選定会議 （オンライン・2 名）

107) 令和 3 年 8 月 12 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・3 名）

108) 令和 3 年 8 月 13-14 日 新型コロナワクチン研究 WHO consultation on COVID-19 vaccines research （オンライン・12 名）

109) 令和 3 年 8 月 16 日 Discussion with CCs/ERLs on GISRS plus development （オンライン・2 名）

110) 令和 3 年 8 月 17-19 日 インフルエンザに関する会議 （オンライン・3 名）

111) 令和 3 年 8 月 17-19 日 Fourteenth Biregional Meeting of National Influenza Centres (NIC) and Influenza Surveillance in WHO's Western Pacific and South-East Asia Regions （オンライン・2 名）

112) 令和 3 年 8 月 19 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・3 名）

113) 令和 3 年 8 月 24 日 Monthly IHR Review Committee meetings （オンライン・1 名）

114) 令和 3 年 8 月 24-26 日 Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of National Regulatory Authorities for Medical Products （オンライン・1 名）

115) 令和 3 年 8 月 25 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

116) 令和 3 年 8 月 26 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）

117) 令和 3 年 8 月 28 日 WHO Solidarity II agenda （オンライン・1 名）

118) 令和 3 年 8 月 30 日 WPRO COVID-19 Incident Managers Meeting （オンライン・1 名）

119) 令和 3 年 9 月 2 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）

120) 令和 3 年 9 月 2 日 TC2 Prior to the WHO Consultation Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2022 （オンライン・2 名）

121) 令和 3 年 9 月 2-3 日 インフルエンザワクチン推奨株選定会議関連会議 （オンライン・1 名）

122) 令和 3 年 9 月 2 日 抗菌薬消費量サーベイランス（WPRACSS）の紹介 （オンライン・1 名）

123) 令和 3 年 9 月 3 日 WHO R&D BLUEPRINT CONSULTATION: Will emerging data allow increased reliance on vaccine immune responses for public health and regulatory decision-making （オンライン・1 名）

124) 令和 3 年 9 月 3 日 WHO COVID-19 vaccines research: Can booster doses contribute to control this pandemic: what research is needed? （公衆衛生および規制上の意思決定のためのワクチン免疫についての会議）（オンライン・5 名）

125) 令和 3 年 9 月 3 日 WHO Emerging evidence towards the establishment of correlates of protection for COVID-19 vaccines. （オンライン・1 名）

126) 令和 3 年 9 月 3 日 Zoonotic TC Prior to the WHO Consultation Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2022 （オンライン・1 名）

127) 令和 3 年 9 月 3 日 SARS-CoV-2 に関する会議 （オンライン・1 名）

128) 令和 3 年 9 月 3-4 日 WHO R&D BLUEPRINT CONSULTATION: Covid-19 vaccines Will emerging data allow increased reliance on vaccine immune responses for public health and regulatory decision-making? - （オンライン・1 名）

129) 令和 3 年 9 月 8 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

130) 令和 3 年 9 月 9 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

131) 令和 3 年 9 月 9 日 Inaugural Meeting of the Western Pacific Region Emerging Molecular Pathogen Characterization Technologies (EMPaCT) Surveillance Network （オンライン・1 名）

132) 令和 3 年 9 月 10 日 抗菌薬消費量サーベイランス（WPRACSS）の技術面の説明 （オンライン・1 名）

133) 令和 3 年 9 月 13-23 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for

the Southern Hemisphere 2022（2022 南半球用インフルエンザワクチン株選定会議）（オンライン・3 名）

134) 令和 3 年 9 月 14 日 WPR NCL Workshop（西太平洋地域の公的試験検査機関ワークショップ）（オンライン・2 名）

135) 令和 3 年 9 月 14 日 WHO Communicating risks and evidence in a public health emergency （オンライン・1 名）

136) 令和 3 年 9 月 14-15 日 薬剤耐性菌大西洋横断会議 （オンライン・1 名）

137) 令和 3 年 9 月 16 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

138) 令和 3 年 9 月 16 日 WPRO MNG follow-up meeting （オンライン・1 名）

139) 令和 3 年 9 月 16 日 モンゴル WGS meeting （オンライン・1 名）

140) 令和 3 年 9 月 17 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・6 名）

141) 令和 3 年 9 月 17 日 WHO Solidarity II （オンライン・2 名）

142) 令和 3 年 9 月 21 日 西太平洋地域の新興分子病原体の特性評価技術（EMPaCT）サーベイランスネットワークの設立会議 （オンライン・4 名）

143) 令和 3 年 9 月 22 日 WHO COVID-19 booster doses （オンライン・1 名）

144) 令和 3 年 9 月 22-23 日 AMR へのワンヘルスアプローチ （オンライン・3 名）

145) 令和 3 年 9 月 23 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）

146) 令和 3 年 9 月 24 日 WHO Solidarity II agenda （オンライン・1 名）

147) 令和 3 年 9 月 24 日 WHO Information Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the Southern Hemisphire 2022 Season snd Round-Table Discussion with Influenza Vaccine Manufacturs （オンライン・3 名）

148) 令和 3 年 9 月 25 日 WHO AMR CC Network meeting （オンライン・1 名）

149) 令和 3 年 9 月 27-28 日 WPRO ワクチン予防疾患ラボ会議（ポリオセッション）（オンライン・1 名）

150) 令和 3 年 9 月 27-28 日 第 9 回西太平洋地域ワクチン予防可能疾患に関する実験室ネットワーク会議 （オンライン・11 名）

151) 令和 3 年 9 月 28 日 世界狂犬病デーを利用した FAO/OIE/WHO 主催のアジア地域ヒト狂犬病発生ゼロキャンペーン進捗状況の共有と関係多機関での意見交換 （オンライン・1 名）

152) 令和 3 年 9 月 28-29 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2022 - Zoonotic session （オンライン・3 名）

153) 令和 3 年 9 月 29 日 WHO Collaborating Centre for AMR surveillance and research Network Meeting （オンライン・1 名）

154) 令和 3 年 9 月 30 日 CFWG PIVR monthly call （オンライン・1 名）

155) 令和 3 年 9 月 30 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・2 名）

156) 令和 3 年 10 月 4-6 日 Meetings of Programme Managers for Dengue and Regional Technical Advisory Group (RTAG) on Dengue and other Arboviruses （オンライン・1 名）

157) 令和 3 年 10 月 4-6 日 WHO GISRS PIP AG （オンライン・1 名）

158) 令和 3 年 10 月 7 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

159) 令和 3 年 10 月 8 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・1 名）

160) 令和 3 年 10 月 11 日 狂犬病に係る関係者の OneHealth 年次フォーラム （オンライン・1 名）

161) 令和 3 年 10 月 12-14 日 2nd WHO Global e-Consultation on the Integrated Sentinel Surveillance of Influenza and SARS-CoV-2 and the Development of GISRS Plus （オンライン・3 名）

162) 令和 3 年 10 月 13 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

163) 令和 3 年 10 月 14 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

164) 令和 3 年 10 月 15 日 NTDs and COVID-19:

impact, response, perspectives. （オンライン・1 名）

165) 令和 3 年 10 月 18 日 WHO インフルエンザワクチン推奨株選定関連会議 （オンライン・2 名）

166) 令和 3 年 10 月 18-21 日 第 74 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議 （オンライン・5 名）

167) 令和 3 年 10 月 19 日 WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials for Human Medicine の計画と活動について （オンライン・1 名）

168) 令和 3 年 10 月 19-21 日 COVID-19、インフルエンザ及び RSV のサーベイランスデータに基づいた予防と治療に関する会議 （オンライン・3 名）

169) 令和 3 年 10 月 20 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

170) 令和 3 年 10 月 20 日 NH2021-2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

171) 令和 3 年 10 月 21 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

172) 令和 3 年 10 月 25 日 Follow-up consultation on emerging evidence on safety and the need for additional doses of COVID-19 vaccines （オンライン・4 名）

173) 令和 3 年 10 月 27 日 CFWG PIVR monthly call （オンライン・1 名）

174) 令和 3 年 10 月 28 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

175) 令和 3 年 10 月 28 日 PIVR-OP meeting （オンライン・1 名）

176) 令和 3 年 11 月 2 日 WHO TAG-CO-VAC、SARS-CoV-2 ワクチンコンポジションについて （オンライン・1 名）

177) 令和 3 年 11 月 2 日 Participation of WHO CCs for AMR to observe the World Antimicrobial Awareness Week (WAAW) （オンライン・1 名）

178) 令和 3 年 11 月 2-3 日 Polio Research Committee (PRC) 会議 （オンライン・1 名）

179) 令和 3 年 11 月 2-4 日 抗インフルエンザ薬耐性サーベイランスにする会議 （オンライン・1 名）

180) 令和 3 年 11 月 3 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

181) 令和 3 年 11 月 3 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

182) 令和 3 年月日 WHO インフルエンザワクチン推奨株選定関連会議 （オンライン・1 名）

183) 令和 3 年 11 月 4 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

184) 令和 3 年 11 月 4 日 The first teleconference of WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials for Human Medicine （オンライン・1 名）

185) 令和 3 年 11 月 9 日 IAEA and WHO-SEARO Webinar Series to support the COVID-19 testing laboratories in the Asia and the Pacific Region （オンライン・1 名）

186) 令和 3 年 11 月 9-11 日 27th Meeting of the Regional Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication in the Western Pacific （オンライン・5 名）

187) 令和 3 年 11 月 10 日 HTLV 排除のための健康政策に関する国際フォーラム （オンライン・1 名）

188) 令和 3 年 11 月 11 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

189) 令和 3 年 11 月 11 日 WHO GISRS、高病原性鳥インフルエンザウイルス H5 のリスクアセスメントについて （オンライン・1 名）

190) 令和 3 年 11 月 12 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・1 名）

191) 令和 3 年 11 月 12 日 インフルエンザ・COVID-19 に関する会議 （オンライン・1 名）

192) 令和 3 年 11 月 15-17 日 新規ポリオワクチンの品質、安全性、効果に関する会議 （オンライン・1 名）

193) 令和 3 年 11 月 17 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

194) 令和 3 年 11 月 17 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

195) 令和 3 年 11 月 17 日 インフルエンザワクチン株、流行状況に関する会議 (IFPMA) （オンライン・1 名）

196) 令和 3 年 11 月 18 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models

（オンライン・1 名）

197) 令和 3 年 11 月 18 日 WHO インフルエンザワクチン推奨株選定関連会議 （オンライン・1 名）

198) 令和 3 年 11 月 19 日 実験動物 3Rs に関する会議 （オンライン・1 名）

199) 令和 3 年 11 月 19 日 インフルエンザ・COVID-19 に関する会議 （オンライン・1 名）

200） 令和 3 年 11 月 19 日 WHO BioHub Consultation （オンライン・3 名）

201) 令和 3 年 11 月 22-24 日 Fourth General Meeting, WHO-National Control Laboratory Network for Biologicals (WHO-NNB) （オンライン・2 名）

202) 令和 3 年 11 月 22-24 日 The Global Leprosy Programme ハンセン病治療における副作用対応に関するコンサルテーション （オンライン・1 名）

203) 令和 3 年 11 月 23 日 Panel Doscussion: WHO CCs working on AMR for WPRO World Antimicrobial Awareness Week (WAAW) （オンライン・1 名）

204) 令和 3 年 11 月 24 日 WHO の生物学的ガイドラインの変更に伴う、アジア関連機関の調整を目的としたワークショップ （オンライン・1 名）

205) 令和 3 年 11 月 29 日 COVID-19 動物モデル開発に関するワーキンググループ WHO Working Group on COVID-19 Animal Models （オンライン・1 名）

206) 令和 3 年 11 月 29-30 日 CEV-AAT 打合せ・研修 (ポリオ施設上級監査人研修) （オンライン・1 名）

207) 令和 3 年 11 月 30 日 CFWG PIVR monthly call （オンライン・1 名）

208） 令和 3 年 12 月 1 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1名）

209) 令和 3 年 12 月 1 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1名）

210） 令和 3 年 12 月 1 日 COVID-19 ワクチンのコンポジションに関する会議（WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）（オンライン・1 名）

211) 令和 3 年 12 月 1-10 日 CEV-AAT 打合せ・研修 （ポリオ施設上級監査人研修）（オンライン・1 名）

212） 令和 3 年 12 月 3 日 インフルエンザ・COVID-19 に関する会議 （オンライン・1 名）

213） 令和 3 年 12 月 3 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・1 名）

214） 令和 3 年 12 月 6 日 抗インフルエンザ薬耐性サーベイランスにする会議 （オンライン・1 名）

215) 令和 3 年 12 月 6-7 日 WHO COVID-19 vaccines research: How can vaccine research further contribute to achieve the control of the pandemic everywhere? （オンライン・3 名）

216) 令和 3 年 12 月 6-7 日 WHO Pandemic Ethics and Policy Summit （オンライン・1 名）

217) 令和 3 年 12 月 7-9 日 ポリオラボネットに関わる小ワーキンググループ会議 （オンライン・1 名）

218) 令和 3 年 12 月 7 日 The second teleconference of WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials for Human Medicine （オンライン・1 名）

219) 令和 3 年 12 月 7 日 WHO-ERL ID-MS technical meeting （オンライン・1 名）

220） 令和 3 年 12 月 8 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

221) 令和 3 年 12 月 8 日 Consultation on the Global Genomic Surveillance Strategy for Pathogens with Pandemic and Epidemic Potential （オンライン・2 名）

222) 令和 3 年 12 月 9 日 WHO BioHub に関する会議(The technical consultation ‘Intellectual Property and the WHO BioHub System’) （オンライン・4 名）

223) 令和 3 年 12 月 14 日 生物学的製剤の品質管理における実験動物 3Rs に関する会議 （オンライン・1 名）

224) 令和 3 年 12 月 14 日 WHO インフルエンザワクチン推奨株選定関連会議 （オンライン・1 名）

225) 令和 3 年 12 月 15-16 日 WHO Global Consultation - What evidence do we have that omicron is evading immunity and what are the implications? （オンライン・4 名）

226) 令和 3 年 12 月 15 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

227) 令和 3 年 12 月 15 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

228) 令和 3 年 12 月 16 日 2022/2023 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する会議（TC1 for WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022/2023 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・3 名）

229) 令和 3 年 12 月 17 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン・2 名）
230） 令和 3 年 12 月 17 日 HIV 発生動向分析に関する会議 （オンライン・1 名）
231) 令和 3 年 12 月 20 日 CEV-AAT 打合せ・研修（ポリオ施設上級監査人研修）（オンライン・1 名）
232） 令和 4 年 1 月 5 日 WHO の生物学的ガイドラインの変更に伴う、アジア関連機関の調整を目的としたワークショップ （オンライン・2 名）
233) 令和 4 年 1 月 10 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）
234) 令和 4 年 1 月 11 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議 （オンライン・1 名）
235) 令和 4 年 1 月 11-13 日 33rd NIBSC meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers （オンライン・3 名）
236) 令和 4 年 1 月 14 日 新型コロナウイルス血清疫学研究 （オンライン 3 名）
237) 令和 4 年 1 月 18 日 TAG-CO-VAC（Teams of Reference for the Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition） subgroup on strain selection 会議 （オンライン・2 名）
238) 令和 4 年 1 月 19 日 SAGE meeting （オンライン・1 名）
239) 令和 4 年 1 月 21 日 Monthly teleconference of WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials for Human Medicine （オンライン・1 名）
240) 令和 4 年 1 月 26 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）
241) 令和 4 年 1 月 26 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）
242) 令和 4 年 1 月 26 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議 （オンライン・1 名）
243) 令和 4 年 1 月 27 日 2022/2023 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する会議（TC2 for WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022/2023 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・3 名）
244) 令和 4 年 1 月 27-28 日 Informal Consultation/Information-sharing Meeting Among VDI Teams in the Western Pacific （オンライン・1 名）
245） 令和 4 年 1 月 28 日 COVID-19 vaccines research 会議（ WHO COVID-19 vaccines research: Why do we need a pan-sarbecovirus vaccine?）（オンライン・3 名）
246) 令和 4 年 1 月 31 日-2 月 11 日 世界麻疹風疹ラボラトリーネットワークに関する会議 （オンライン・3 名）
247） 令和 4 年 2 月 1 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議 （オンライン・1 名）
248) 令和 4 年 2 月 3 日 ゲノムサーベイランスの実施方法に関する意見交換 （オンライン・1 名）
249) 令和 4 年 2 月 3 日 WHO AMR CC Network Meeting （オンライン・1 名）
250) 令和 4 年 2 月 4 日 WHO-ERL technical meeting for ID-MS （オンライン・1 名）
251) 令和 4 年 2 月 9 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）
252) 令和 4 年 2 月 9 日 SH2022 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）
253) 令和 4 年 2 月 9 日 The Tokyo AMR One-Health Conference WG1 preparation （オンライン・1 名）
254) 令和 4 年 2 月 14 日 WHO consultation on COVID-19 vaccines research: What recent evidence do we have that omicron is evading immunity and what are the implications? （オンライン・6 日）
255） 令和 4 年 2 月 15 日 インフルエンザワクチン推奨株選定会議関連会議 （オンライン・1 名）
256) 令和 4 年 2 月 16 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議 （オンライン・1名）
257) 令和 4 年 2 月 17 日 The Tokyo AMR One-Health Conference（厚生労働省主催）（オンライン・7 名）
258) 令和 4 年 2 月 17 日 TAG-CO-VAC（Teams of Reference for the Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition） subgroup on strain selection 会議 （オンライン・1 名）
259) 令和 4 年 2 月 24 日 2022/2023 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する会議（WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022/2023 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・3 名）
260） 令和 4 年 2 月 23 日 ポリオラボネットワーク

SWG 会議 （オンライン・1 名）

261) 令和 4 年 2 月 23 日 WHO R&D Blueprint consultation - Developing a framework for evaluating new COVID-19 vaccines （オンライン・2 名）

262） 令和 4 年 2 月 24-25 日 WHO R&D Blueprint consultation - COVID-19 Global research and innovation forum （オンライン・5 名）

263） 令和 4 年 2 月 25 日 2022/2023 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する会議（WHO Information Meeting on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022 – 2023 Northern Hemisphere Influenza Season and Round-Table Discussion with Influenza Vaccine Manufacturers）（オンライン・3 名）

264) 令和 4 年 3 月 1 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議 （オンライン・1 名）

265） 令和 4 年 3 月 4 日 WHO Advisory Group on the Bacterial Priority Pathogen List Meeting （オンライン・1 名）

266） 令和 4 年 3 月 8 日 KM バイオロジクス GAP アセスメント打合せ （オンライン・1 名）

267) 令和 4 年 3 月 9 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

268） 令和 4 年 3 月 15 日 WHO ERL(Essential Regulatory Laboratory)会議 （オンライン・1 名）

269) 令和 4 年 3 月 22 日 WHO BioHub System - Technical Consultation - Access and benefits sharing and the WHO BioHub System（バイオハブに関する ABS 技術協議）（オンライン・5 名）

270) 令和 4 年 3 月 23 日 WHO-ERL internal meeting （オンライン・1 名）

271) 令和 4 年 3 月 23 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call （オンライン・1 名）

272) 令和 4 年 3 月 24-28 日 KM バイオロジクス GAP アセスメント (現地およびオンラインによるアセスメント) （オンライン・1 名）

273) 令和 4 年 3 月 24 日 CFWG PIVR monthly call （オンライン・1 名）

274） 令和 4 年 3 月 25 日 HPV ラボラトリーネットワーク会議 （オンライン・1 名）

275） 令和 4 年 3 月 25 日 WHO Consultation on COVID-19 vaccines research:Advancing the development of pan-sarbecovirus vaccines （オンライン・2 名）

276) 令和 4 年 3 月 30 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議 （オンライン・1 名）

277) 令和 4 年 3 月 30 日 A WHO Strategic Agenda for Filovirus Research and Monitoring (AFIRM) （オンライン・1 名）

278) 令和 4 年 3 月 31 日 アルボウイルス対策について （オンライン・1 名）

ウ WHO フェローシップ受入

なし

エ WHO 評価団による視察

なし

オ WPRO 研修への協力

令和 3 年 4 月 12 日-23 日 モンゴル政府職員の新型コロナウイルスゲノム解析の研修

(2) 外国政府機関との関連調整

ア 令和 3 年 11 月 22 日 韓国 DCA（KDCA） Director 2 名・他 2 名 オンライン会議

4. その他協力、調整

(1) 国際会議支援(所内開催)

なし

(2) 国内会議支援(所内開催)

なし

(3) 海外の要人来訪（オンライン等含）

ア 令和 3 年 8 月 24 日 中華人民共和国駐日本国大使館 公使 2 名・科学技術部参事官 1 名オンライン会議

イ 令和 3 年 9 月 8 日 駐日大韓民国大使館 経済参事官・他 3 名意見交換、オンライン会議

ウ 令和 3 年 12 月 22 日 韓国大使館 経済公使 1 名・他 1 名意見交換、オンライン会議

エ 令和 4 年 3 月 28 日 米国 CDC Chief Medical Officer 1 名。米国 HHS Director 2 名、米国大使館 1 名 表敬訪問、意見交換

(4) 感染研セミナー等の開催

なし

Ⅱ．その他の国立感染症研究所所掌事務に係る調整等

1．国際交流事業に係る募集・申請等

日本学術振興会等国際交流事業（外国人研究者招へい、国際学会等派遣に係る募集、申請手続、調整等を行っている。

(1) 外国人特別研究員

(2) 二国間共同研究

2．国際協力連絡・調整等

(1) 実地疫学専門家養成コースに係る調整の他、厚生労働省健康局結核感染症課、JICA、国立保健医療科学院、国立国際医療研究センター等との国際協力連絡・調整等を行っている。

(2) 日本医療開発研究機構補助金の外国人研究者向け研修等の受入を行っている。

3．その他

(1) 感染研インターネット上の専用ページ「国際協力」において、国際研究活動の情報を提供している。

(2) 所内専用ページにおいて、全ての職員の海外活動情報（海外出張報告書）の還元、外国人研究者の来日に係る手続きや日本学術振興会交流事業に係る応募情報等掲載している。

別表１

令和3年度　　外国人研修員等国別受入数

国　名　等	人数（人）※	
	対面	オンライン
アジア地域　〔18国〕		
インドネシア		6
韓国		5
カンボジア		4
スリランカ		3
タイ		4
中国		3
ネパール		2
パキスタン		3
バングラデシュ		1
ブータン		4
フィリピン		6
ブルネイ		2
ベトナム		5
マレーシア		6
ミャンマー		3
モルディブ		1
モンゴル	3	
ラオス		2
ヨーロッパ　〔1国〕		
カザフスタン		2
オセアニア地域〔3国〕		
サモア		1
フィジー		8
マーシャル諸島共和国		1

国　名　等	人数（人）※	
	対面	オンライン
北米地域〔1国〕		
米国	4	
中南米地域〔2国〕		
エルサルバドル		1
ホンジュラス		1
アフリカ地域　〔3国〕		
エスワティニ		2
ガーナ		1
マラウイ		1

国数計	28
人数計（対面）	7
人数計（オンライン）	78
人数合計	85

※今回から外国人研修員等受付には、オンラインによる実施分も計上

国際協力室

別表2

専門家海外派遣について（単位：人）

派遣先＼年度	平成24	平成25	平成26	平成27	平成28	平成29	平成30	令和元	令和2	令和3※
アイルランド		1			1	2	4	2		
アルゼンチン				1						
イタリア	16	11	1	10	4	2	18	5		
インド	6	8	7	9	14	8	8	7		
インドネシア	10	2	12	4	15	9	8	15		
ウガンダ			1							
英国	18	13	9	11	21	15	18	12		
エクアドル	1	1	1	1	2	1	1			
エジプト	1		3	1		9	3	1		
エチオピア						2				
オーストラリア	1	13	3	3		12	7	14		
オーストリア	1	1	5	2	13	3		1		
オランダ	4	2		7	12	1	15	8		
ガーナ	3	3	2	2	6	8	9	8	1	2
カナダ	10	7	24	13	2	4	4	1		
韓国	11	12	13	15	35	16	13	21		
カンボジア	3		4	10	12	1	3	6		
ギリシャ	1					1	3	1		
グルジア			1							
クロアチア		1				1				
ケニア					4		1			
コートジボアール							3			
コスタリカ							1			
コロンビア		1						1		
コンゴ民主共和国				3	5	2	10	2		
サウジアラビア					2	2		2		
ザンビア	4	1		3	3	5	8	9		
シエラレオネ			3	1						
シンガポール	15	8	4	1	3	15	2	13		
ジンバブエ								2		
スイス	22	30	35	22	37	18	14	20		
スウェーデン	1	4	2		4	4	2	3		
スペイン	1	15	6	2		4	6	3		
スリランカ	1	1	1				2	1		
スロバキア						1				
スロベニア	3	2		1			1			
ソロモン諸島										
タイ	27	30	28	19	21	18	9	24		
台湾	27	12	39	12	28	11	34	6		
タジキスタン										
タンザニア	2						1	1		
チェコ			1	1						
中国（香港）	41	40	14	21	31	39	34	32	1	
チュニジア										
チリ	1	1			1					
デンマーク	1			2	1		1	3		
ドイツ	11	15	4	8	5	4	4	2		
トルコ			5	1						
ナイジェリア				4	2	5	2			
ニュージーランド							1	1		
ネパール	1	1			3		3			
ノルウェー	2				1					
ハンガリー							4			
バングラデシュ		5								
ブータン						5	2	2		
フィリピン	28	14	23	29	35	29	20	24		
フィンランド	2	2						2		
ブラジル	9	2	3	4	11	6	2	2		
フランス	8	12	4	7	2	16	7	14		
ブルネイ										
米国	60	48	55	70	55	53	51	35		
ベトナム	50	54	52	69	62	56	68	46		
ベナン	2									
ペルー								1		
ベルギー	2	17			1	1		3		
ポーランド		1		2				2		
ポルトガル				2	1	4	5	1		
マダガスカル					1					
マルタ										
マルティニーク				2						
マレーシア	5	11	4			4		1		
南アフリカ	3	10	4		1	1		4		
ミャンマー	3	3	2	1		4	1	3		
メキシコ	3		6	3		3	1	4		
モザンビーク		1				2				
モンゴル	3	5	3	2	4	5	5	6		
ヨルダン	1		1				1			
ラオス	4	1	2	3	1	1	2	3		
ラトビア			2			1				
リトアニア	1	1								
ルクセンブルグ										
ロシア		7	2		1	1	2			
合　計	430	430	391	384	463	415	424	380	2	2

※　専門家海外派遣にはハイブリッド等のオンライン実施について含まず

１６.研究企画調整センター

センター長　　竹下　望

概　要

令和 3 年 4 月に研究企画の機能を強化するため企画調整主幹から研究企画調整センターを新設し、センター内に二室が設置された。 当センターでは、主に、研究にかかわる事業の企画と実施についての総合的な調整を行う。

第一室は、国立感染症研究所の所掌事務に係る調査及び研究に関する重要事項の総括及び知財戦略等の技術的指導に関することの調整を行っている。所外組織との連携を強化するため、経済産業省特許庁、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)等と知財に関して情報共有ならびに意見交換を実施した。

第二室は、国立感染症研究所の所掌事務に係る調査及び研究に関する特定事項の総括及び所外組織の連携、共同研究の実施に関することの調整を行っている。調査・研究業務として、感染症に関する厚生労働科学研究の推進に関する研究、新型コロナウイルス感染症に関する調査・研究、感染症危機管理における検査体制についての包括的研究等を実施した。サーベイランス業務では新型コロナウイルス感染症に関する業務、研修業務では国立保健医療科学院ならびに厚生労働省による研修を行った。また、新興・再興感染症データバンク事業ナショナル・リポジトリ(REBIND)に係る業務、新型コロナウイルス感染症の検疫及び行政検査や変異株に関する業務等を行うとともに、調査及び研究に関する基盤・機能強化の推進、調査及び研究プロジェクトの推進、所外組織の連携を進めた。

人事については、以下のとおりである。令和 3 年 4 月 1 日付で、研究企画調整センター長　竹下望(厚生労働省併任)、第一室長　立川愛(エイズ研究センター併任)、主任研究官　石原朋子(同年 8 月 1 日付で総合研究調整官、同年 12 月 31 日付で第二室長に配置転換)(細菌第一部及び国際協力室併任)、主査　星野健一(総務部及び国際協力室併任)が着任した。同年 5 月 1 日付で、情報管理専門官　滝澤真理が着任した。同年 8 月 1 日付で、第二室長　駒澤大佐(厚生労働省併任)が着任(同年 12 月 31 日付で厚生労働省に出向)した。令和 4 年 1 月 1 日付で、主査　金井英統が当センターに併任(総務部及び品質保証・管理部併任)となった。また、厚生労働省感染症危機管理専門家養成プログラム IDES 研修生として、検疫医療専門職(横浜検疫所)　内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗が当センターに併任した。

業　績

調査・研究

Ⅰ. 感染症に関する厚生労働科学研究の推進

1.　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業の総合的推進に関する研究

新興・再興感染症対策等の行政ニーズに即した新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業(以下、研究事業)の適切かつ円滑な実施を支援するため、適切な研究課題の設定、進捗管理や評価の手法について検討し、改善に向けた提言を行い、研究事業の総合的推進に資する研究をするとともに実装した。また、研究事業の進捗状況を把握した上で適切な企画及び評価を行い、事業の効果的実施を可能にするとともに、Program Officer(以下、PO)等を配置し、会議等における研究者等への助言を行うことで、研究事業の推進を図った。

[竹下望、石原朋子、滝澤真理、谷美雪;松岡隆介(国際協力室)]

2. 肝炎等克服施策研究事業の企画及び評価に関する研究

厚生労働省の肝炎対策の推進に必須である肝炎等克服政策研究事業(以下、研究事業)において肝炎等克服政策研究の推進に資することを目的として、肝炎研究等の専門家が同事業で実施する研究課題の企画、評価を行うにあたり、肝炎研究に必要な情報収集、調査の実施、研究課題の進捗管理の方法、適切な研究評価を行うために研究情報の共有や評価の円滑化の検討・改善に関する研究を実施した。研究成果に基づき、研究事業について、①適切な企画及び評価を行い、事業の効果的実施、②課題相互の重複を少なくすること等により、研究の効率的な実施、③PO 等を配置し、会議等における研究者及び関係機関への助言による支援、等を実装した。

[竹下望、石原朋子、滝澤真理、谷美雪;松岡隆介(国際協力室)]

Ⅱ. 新型コロナウイルス感染症に関する調査・研究

1. N501Y および L452R 変異株置き換わりに関する研究

国の委託を受けた民間検査会社の協力を得て、感染症疫学センターとともに、国内における N501Y および L452R 変異の検出割合についての検討を行った。民間検査会社数社から共有された N501Y および L452R 変異検出数、N501Y および L452R 変異非検出数、検体提出日、検査依頼機関の所在都道府県データを集約するとともにデータセットを作成し、感染症疫学センターにて国内における新型コロナウイルス N501Y および L452R 変異株の検出割合ならびに置き換わりに関する分析を行った。

[竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優;鈴木基(感染症疫学センター)、小林祐介(同センター);大西真(副所長);脇田隆字(所長)]

2. 全ゲノム解析による変異株置き換わりに関する研究

国の委託を受けた民間検査会社の協力を得て、感染症疫学センターならびに病原体ゲノム解析研究センターとともに、全ゲノム情報を用いた、国内における変異株の検出割合についての検討を行った。民間検査会社から共有された全ゲノム情報は、病原体ゲノム解析研究センターのゲノム解析 Web アプリケーションで系統解析された。系統解析結果および検体提出日、検査依頼機関の所在都道府県データを集約するとともにデータセットを作成し、感染症疫学センターにて国内におけるオミクロン株各亜系統の検出割合ならびに置き換わりに関する分析を行った。

[竹下望、石原朋子、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗;鈴木基、小林祐介、有馬雄三(感染症疫学センター);大西真(副所長);脇田隆字(所長)]

Ⅲ.ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究

1. 海外の新型コロナウイルス感染症対応における検査・政策の動向調査

日本における今後の検査体制のあり方について検討する際の参考とすることを目的に、海外の新型コロナウイルス感染症発生前の検査体制や新型コロナウイルス感染症対応における検査・政策の動向調査を実施した。本調査における対象国は米国、英国、フランス、韓国、対象機関は WHO、ECDC とした。本調査から、新型コロナウイルス感染症の発生初期から感染拡大にかけて、検査における各国の課題には多くの共通点があったが、各国の状況や制度等の違いのため、課題の解決に向けて国ごとに様々な対応・対策がとられたことが示唆された。本調査結果は、今後の検査体制のあり方を検討する上で、実装可能かつ具体的な方策の一つとして取りまとめた。

[石原朋子、滝澤真理;影山努(感染症危機管理研究センター)]

2. 本邦の新型コロナウイルス感染症対応における検疫検査及び政策の動向調査

文献・行政文書調査およびヒアリング調査(東京検疫所の協力のもと)により、本邦の検疫検査に関する取り組み状況について情報収集・整理し、その役割や今回の対応における課題などについて調査研究を実施した。本調査結果は、ポストコロナを見据えた今後の検査体制のあり方「ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究」において取りまとめられた。

[石原朋子;影山努(感染症危機管理研究センター)]

3. 本邦の新型コロナウイルス感染症検査対応における政策の動向調査

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部戦略班、同本部検査班の協力のもと、文献・行政文書調査により、日本国内の新型コロナウイルス検査に関する政府(主に厚生労働省)の取り組み状況について情報収集・整理し、国内外の検査体制に係る行政対応を比較するとともに、検査体制全体の政策を俯瞰した。本調査結果は、ポストコロナを見据えた今後の検査体制のあり方「ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究」において取りまとめた。

[石原朋子;影山努(感染症危機管理研究センター)]

Ⅳ. その他感染症に関する研究

1. ベトナムにおけるワンヘルス薬剤耐性対策支援検討調査

ベトナムにおけるワンヘルス薬剤耐性対策支援を検討するため、文献・行政文書調査により、ベトナムにおける社会的状況や、医療の状況、先行的な研究、下水環境の調査を行った。

[滝澤真理;菅井基行(薬剤耐性研究センター)]

2. 感染症対策支援システム・サービスの実装検討

医学、環境、情報科学、人文・社会科学の共創による AI・シミュレーション技術を駆使し、人の行動、社

会の状況、政策、疫学、医学、環境データ等の複合的な要素を考慮した、行政支援につながるモデリングシステムや、市民向けのインセンティブシステムの開発を実装につなげる検討を行った。[滝澤真理;大曲貴夫(国立国際医療研究センター)]

サーベイランス業務

Ⅰ. 新型コロナウイルス感染症に関する業務

1. 民間検査会社の検体を用いた変異 PCR スクリーニングによるサーベイランス

懸念される変異株(Variant of Concern: VOC)のうち N501Y および L452R 変異株について、変異 PCR スクリーニング検査の実施を委託した民間検査会社において行われた検査・解析結果をもとに、発生の早期探知や全国発生状況の把握等サーベイランスを実施した。

[竹下望、石原朋子、星野健一、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優;鈴木基(感染症疫学センター)、小林祐介(同センター)、大西真(副所長)、脇田隆字(所長)]

2. N501Y および L452R 変異株におけるゲノムサーベイランス

全国の地方衛生研究所、保健所、民間検査機関(国の委託先)、医療機関において N501Y および L452R 変異 PCR スクリーニング陽性と判定され、弊所に提出された検体について、変異株の情報把握やクラスター対策等を目的として、病原体ゲノム解析研究センターによるゲノム解析結果をもとにサーベイランスを実施した。

[竹下望、石原朋子、星野健一、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗;齋藤智也、藤本嗣人、斎藤益満、花岡希、野尻直未、吉田初佳(感染症危機管理研究センター);黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター);大西真(副所長)]

3. 民間検査会社の検体を用いたゲノムサーベイランス

10 月から翌年 3 月までの期間において、国の委託を受けた民間検査会社から報告された全ゲノムデータをもとに、病原体ゲノム解析研究センターにおいてゲノム解析を実施し、懸念される変異株(Variant of Concern: VOC)について、市中における変異株の発生動向の監視ならびに発生した場合の早期探知を目的に、全国発生状況の把握等サーベイランスを実施した。

[竹下望、石原朋子、星野健一、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗;黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター);有馬雄三(感染症疫学センター);大西真(副所長)]

4. サーベイランス結果の還元

国の委託を受けた民間検査会社における変異 PCR スクリーニングの検査結果は、民間検査会社を介して、医療機関ならびに当該医療機関の管轄自治体等へ情報還元された。

全国の地方衛生研究所、保健所、民間検査機関(国の委託先)、医療機関から弊所に提出された検体のゲノム解析結果は、提出元機関へ直接もしくは民間検査機関(国の委託先)を介して情報還元された。

[竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗;齋藤智也、藤本嗣人、斎藤益満、花岡希、野尻直未、吉田初佳(感染症危機管理研究センター);黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター);大西真(副所長)]

5. 変異 PCR スクリーニングによるサーベイランス結果に関する情報発信

N501Y および L452R 変異 PCR スクリーニングのサーベイランス結果は、検査厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料および厚生労働省ウェブサイトにおける資料(国内の発生状況など)の一部として情報発信した。

[竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優]

6. 全国ゲノム解析データに関する情報発信

弊所および地方衛生研究所、検疫所等において実施され、弊所に集約された全ゲノム解析データについて、毎週 1 回、全国データ(都道府県ごとの累積解析数、国内及び検疫事例の全ゲノム解析により確認された VOC, VOI データ)を集計し、感染症週報(IDWR)(感染症疫学センター発行)として情報を公開し、最新動向を国民に向けて発信した。

[内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗、竹下望;有馬雄三(感染症疫学センター);黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)]

研修業務

Ⅰ. 国立保健医療科学院による研修

1. 国立保健医療科学院地域保健臨床研修専攻科 2021 年度国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラム

10 月 12 日から 14 日まで 2 日間、卒後 2 年目研修医に対して、将来、保健所勤務等、公衆衛生分野のキャリアを目指す医師を育成することを目的に、本プログラムを実施した。

［脇田隆字（所長）；大西真（副所長）；砂川富正（実地疫学研究センター）；齋藤智也（感染症危機管理研究センター）；鈴木忠樹（感染病理部）；黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）；落合雅樹（品質保証・管理部）；山本浩之（エイズ研究センター）；長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；前田健（獣医科学部）；佐々木年則（昆虫医科学部）；阿戸学（感染制御部）；菅井基行（薬剤耐性研究センター）；伯野春彦、町田宗仁（国立保健医療科学院）；竹下望、石原朋子、谷美雪］

ⅠI. 厚生労働省による研修

1. 令和3年度感染症危機管理専門家養成プログラム：Infectious Disease Emergency Specialist Training Program（IDES）

4 月から翌年 3 月までの 12 ヶ月間、IDES における国内研修の一環として、弊所において研修を実施した。IDES 研修生受け入れ期間および人数は、以下の表に示す。

表 感染症危機管理専門家養成プログラム（IDES）研修生受け入れ実施期間および研修生数

実施期間	研修生数（名）
4 月～5 月	1
6 月～7 月	1
8 月～9 月	1
10 月～11 月	1
12 月	1
1 月	1
2 月	1
3 月	1

［竹下望、石原朋子］

その他

I. 新興・再興感染症データバンク事業 ナショナル・リポジトリ：REpository of Data and Biospecimen of INfectious Disease（REBIND）

1. REBIND に関する業務

REBIND は、新型コロナウイルス感染症に代表される新興・再興感染症について、病態解明の研究ならびに予防法・診断法・治療法の研究・開発等を進めるための基盤を構築することを目的とした、国立国際医療研究センター（NCGM）と国立感染症研究所が連携して立ち上げた、新興・再興感染症に関する各種研究・開発の基盤となるナショナル・リポジトリとして、令和 3 年 4 月 1 日より事業開始となった。本 REBIND を構築・運営するため、外部機関（NCGM、厚生労働省等）の対応窓口ならびに所内外の情報整理・共有を実施した。

［竹下望、石原朋子、滝澤真理、星野健一；感染病理部；病原体ゲノム解析研究センター；安全実験管理部；獣医科学部；ウイルス第一部；インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター；NCGM 臨床研究センター、AMR 臨床リファレンスセンター、医療情報基盤センター、研究所、国際感染症センター］

Ⅱ. 新型コロナウイルス感染症に関する業務

1. 検疫検体のゲノム解析に係る対応

検疫により確認された新型コロナウイルス感染症の患者等について、弊所でゲノム解析を実施するにあたり、外部機関（検疫所、厚生労働省、民間検査会社等）および所内関連部署（感染症危機管理研究センター、病原体ゲノム解析研究センター、感染病理部等）と連携し、検体輸送ならびに情報共有に関する調整を行った。4 月から 10 月までの期間、検体および関連情報の入手（窓口対応、検体情報の整理・共有等）および還元データの作成・還元を行った。11 月以降、ゲノム解析の一部作業を国の委託で実施するための調整および支援を行った。

［竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌；齋藤智也、藤本嗣人、斎藤益満、花岡希、野尻直未、吉田初佳（感染症危機管理研究センター）；黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；大西真（副所長）］

2. 行政検査等に係る対応

自治体等により確認された新型コロナウイルス変異株について、弊所でゲノム解析を実施するにあたり、外部機関（地方衛生研究所、保健所、医療機関、厚生労働省等）および所内関連部署（感染症危機管理研究センター、病原体ゲノム解析研究センター等）と連携し、検体輸送ならびに情報共有に関する調整を行うとともに、検体および関連情報の入手（窓口対応、検体情報の整理等）および還元データの作成を行った。

［竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優；齋藤智也、藤本嗣人、斎藤益満、花岡希、野尻直未、吉田初佳（感染症危機管理研究センター）；黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；大西真（副所長）］

3. 東京2020オリンピック・パラリンピック競技大会に関する対応業務

東京2020大会期間中とその前後において、弊所緊急時対応センター（EOC）および外部機関（厚生労働省、医療機関、東京2020大会組織委員会大会運営局等）の新型コロナウイルス感染症に関する情報共有が円滑に行われるよう支援した。

［竹下望、石原朋子、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優］

4. オミクロン株の対応業務

WHOがB.1.1.529系統を監視下の変異株（Variant Under Monitoring; VUM）に分類したことにより、弊所は本変異株を注目すべき変異株（VOI：Variants of Interest）として位置づけ、監視体制の強化を開始した。国内および検疫検体のサーベイランスに基づき、検疫ならびに市中における変異株の発生動向の監視ならびに発生した場合の早期探知を実施した。得られた情報について、迅速かつ円滑で効率的な情報共有の方針・方法を整理し、感染症危機管理研究センターおよび病原体ゲノム解析研究センターとともに、所内ならびに関連機関（自治体、厚生労働省、検疫所等）に情報共有した。また、国内および検疫検査における変異株対応について、所内外の関係者とともに検討した。

［竹下望、石原朋子、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗；齋藤智也、藤本嗣人、斎藤益満、野尻直未、吉田初佳（感染症危機管理研究センター）；黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター）；大西真（副所長）；脇田隆字（所長）］

5. 情報発信

N501Y および L452R 変異株ならびにオミクロン株各亜系統の置き換わりに関する分析結果は、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードにおいて、第29回（令和3年4月7日）～第78回（令和4年3月30日）資料として情報発信した。

［竹下望、石原朋子、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗；鈴木基、神垣太郎、小林祐介、有馬雄三（感染症疫学センター）；大西真（副所長）；脇田隆字（所長）］

6. 対応事項等の整理

弊所の新型コロナウイルス感染症への対応事項等について、2019年12月から2022年1月までの取り組みを集約するとともに、各部・センター長を中心にインタビューを実施の上、整理した。

［竹下望、石原朋子、滝澤真理、星野健一］

Ⅲ．調査及び研究に関する基盤・機能強化の推進

1. ICT（Information and Communication Technology）化推進に関する業務

新型コロナウイルス感染症対応等に伴う所外業務の増加等の現状を踏まえ、業務効率化、部署間連携強化、セキュリティ強化等のICT化の推進を図るために、クラウド型アプリケーションスイート本格導入の準備を実施した。品質保証・管理部、総務部調整課とともに、所内の情報ネットワーク関連に関する現状について把握することを目的とした「第1回感染研内のICT 化推進のための実態調査」を行い、ICT化の推進に必要なアプリケーションの選定等の所内調整を実施した。また、今後のクラウド型アプリケーションスイートの利用促進のため、会議室予約システムの構築等の機器管理アプリケーションの追加等の計画を策定した。

［竹下望、石原朋子、金井英統、滝澤真理；石井孝司、鈴木貢、加納和彦（品質保証・管理部）］

2. 所内体制整備の支援

所内体制の整備に関して総務部会計課施設係への支援を行った。

［竹下望、石原朋子、滝澤真理；大西真（副所長）］

Ⅳ．調査及び研究プロジェクトの推進

1. 企画と実施に関する総合的な調整

弊所における取組について、厚生労働科学研究および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究等を活用して効果的に実施するため、所内の調査・研究プロジェクトの企画と実施についての総合的な調整、関係行政機関との連絡・調整、他の研究機関との研究プロジェクトの調整を行った。

［竹下望、石原朋子、滝澤真理］

2. 企画と実施に関する調査及び立案

感染症に関する厚生労働科学研究および AMED

研究の研究課題等を調査・整理し、新興・再興感染症研究の未解決の、あるいは新たな課題に関して動向把握するとともに企画立案し、関係機関等と情報共有及び意見交換した。
［竹下望、石原朋子］

Ⅴ．所外組織の連携

1. 知財に関して

経済産業省特許庁、JST と知財に関して情報共有ならびに意見交換を行った。
［竹下望、立川愛、石原朋子、滝澤真理］

2. 感染症に係る研究に関して

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬事業部創薬企画・評価課、同機構疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課、文部科学省研究振興局等と感染症（公衆衛生、創薬、危機管理、政策等を含む）に係る研究に関して情報共有ならびに意見交換を行った。
［竹下望、駒澤大佐、石原朋子、滝澤真理、星野健一、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗、谷美雪］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ．誌 上 発 表

1. 欧文発表

１）Tsuyoshi Sekizuka, Kentaro Itokawa, Masumichi Saito, Michitsugu Shimatani, Shutoku Matsuyama, Hideki Hasegawa, Tomoya Saito, Makoto Kuroda. Genome Recombination between the Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Japanese Journal of Infectious Diseases. 2022; 75: 415-418.

２）Kazuhiro Kamata, Kazuaki Jindai, Kazuhiko Ide, Takanori Funaki, Hiroki Saito, Nozomi Takeshita, Norio Ohmagari, Eiji Hinoshita, Kazunari Asanuma. The Flight Evacuation Mission for COVID-19 from Wuhan, China to Tokyo, Japan from January 28 to February 17, 2020. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2021; 74: 373-376.

2. 和文発表

１）小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、土橋酉紀、有馬雄三、高橋琢理、山内祐人、高勇羅、大谷可菜子、鈴木基、石原朋子、高橋宏瑞、内木場紗奈、竹下望．国内における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）N501Y 変異株置き換わりに関する分析． 病原微生物検出情報(IASR)．2021；42：174-175.

２）小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三、山内祐人、高勇羅、大谷可菜子、鈴木基、島谷倫次、石原朋子、高橋宏瑞、竹下望．国内における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）L452R 変異株置き換わりに関する分析． 病原微生物検出情報(IASR)．2021；42：265-267.

３）太田雅之、土橋酉紀、砂川富正、関塚剛史、黒田誠、竹下望、髙橋宏瑞　島谷倫次．国内流行初期の SARS-CoV-2 デルタ株国内探知症例の疫学的，分子疫学的特徴について．病原微生物検出情報(IASR)．2021；42：267-269.

１７．感染症疫学センター

センター長　　鈴木　基

概 要

感染症疫学センター（Center for Surveillance, Immunization, and Epidemiologic Research: CSIER）は感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）で定められた国のサーベイランス事業の中で中央感染症情報センターとして位置づけられ、感染症法対象疾患を中心にしたサーベイランスを実施している。ワクチンで予防できる疾患に対する血清疫学サーベイランスは、予防接種法に基づく感染症流行予測調査（NESVPD）の中で行っている。また、予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告サーベイランスについては、厚生労働省ならびに医薬品医療機器総合機構（PMDA）とともに集計・解析・情報発信を行っている。これらの情報は CSIER ホームページ（https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html）、感染症サーベイランスシステム（NESID）、病原微生物検出情報（IASR）、感染症週報（IDWR）、予防接種情報などで、情報還元、提供を行っている。

令和 3 年度の組織再編に伴い、CSIER は 14 室体制となった。各室の概要は以下のとおりである。

企画調整グループ（柴辻正喜総括研究官）

第一室（企画管理室）

感染症疫学センターが行う業務、研究、研修の企画、調整に関することを行っている。

第二室（システム開発室）

令和 3 年度より新設され、サーベイランスを目的とする情報システムの開発とメンテナンス維持に関する業務を行う。

第三室（オープンデータ推進室）

令和 3 年度より新設され、サーベイランスで収集された情報の公開と二次利用の促進に関する企画、調整に関する業務を行う。

サーベイランスグループ

第四室（情報分析室：有馬雄三室長）

我が国のサーベイランス事業の幹として、感染症法に基づいて医師（及び獣医師）が届け出る感染症情報、地方衛生研究所等から送られる病原体検出報告を集計・分析・評価し、その結果を週報（IDWR）及び月報（IASR）として国民に提供している。IDWR、IASR の発行は当室の重要業務であるが、国立感染症研究所ホームページへの掲載等、その他の方法でも情報発信を行っている。サーベイランスの情報解釈・評価、サーベイランスシステム評価およびシステム改善の立案、メディアからの照会に対しての対応等も、当室の主な業務である。感染症の発生や流行を適時に把握し、状況の解釈・評価を行い、リスク評価と公衆衛生対応・対策の意思決定に繋げている。

第五室（情報還元室）

令和 3 年度より新設され、第四室と連携して感染症発生動向調査に関する情報還元を目的とした海外の感染症情報機関との情報交換、感染症情報の提供に関することを行う。

第六室（次世代情報室：神垣太郎室長）

様々なデータを複合的に組み合わせて将来の感染症サーベイランスに資する研究を行うことを目的としている。特に新型コロナウイルス感染症の発生をうけて新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）データの解析や情報還元を積極的に実施してきた。さらに関連する自治体公開情報や学校保健会欠席者データなどを解析して、総合的に新型コロナウイルス感染症の疫学像に関する情報還元を行っている。

第七室（情報管理研修室）

令和 3 年度より新設され、第四室、第六室と連携してサーベイランスオフィサーの養成に関する業務を行う。

予防接種グループ（多屋馨子総括研究官）

第八室（予防接種政策室）

予防接種対象疾患が感染症として人に与える影響に関する調査研究、及び今後の我が国における予防接種に関する総合的研究を行っている。予防接種で予防可能な疾患のアウトブレイク時の対応、対策に資する研究、ファクトシートの作成、麻疹・風疹排除（Measles & Rubella Elimination）、ポリオ根絶維持に向けた取り組みは国内外で重要な課題である。2015 年 3 月 27 日に WHO 西太平洋地域事務局（Western Pacific Regional Office：WPRO）から排除状態が認定された麻疹については排除状態の維持を、風疹については排除に向けた調査研究・啓発を、ポリオについては根絶の維持に資する調査研究を、他部・センターならびに他グループと合同で行っている。

第九室（予防接種評価室）

我が国における予防接種の安全性に関する総合的研究を行っている。特に、予防接種後副反応疑い報告について、迅速な集計解析アプリを構築し、副反応について解析を行い、品質保証・管理部とともに所内の関係者に情報共有するとともに、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構とともに、予防接種法ならびに医薬品医療機器総合機構法に基づいて届けられた予防接種後副反応に関するサーベイランス及び研究を行っている。

第十室（予防接種普及室）

医療機関、保健所、地方衛生研究所、学校、保育所等の職員、一般国民に対して、予防接種で予防可能疾患ならびに予防接種・ワクチンに関する情報発信、予防啓発活動を実施している。麻疹排除の維持、風疹排除に向けた啓発活動、国立感染症研究所の予防接種情報のウエブサイトの作成、予防接種に関する情報提供、啓発のための資材の作成、研修会の講師、国立感染症研究所のアウトリーチ活動を実施している。

第十一室（血清疫学室：新井智室長）

感染症流行予測調査事業（平成 25 年度から予防接種法に基づく事業）として実施している血清疫学調査（感受性調査）並びに感染源調査を担っており、血清疫学の手法を用いた予防接種の有効性に関する総合的研究を行っている。また、所として実施している国内血清銀行の管理運営を行っている。

疫学研究グループ

第十二室（疫学統計室）

令和 3 年度より新設され、研究デザイン、統計コンサルテーション及びこれらに関する講習に関することを行う。

第十三室（理論疫学室）

令和 3 年度より新設され、数理モデルを用いた感染症の流行分析、対策戦略の設計に関する研究を行っている。具体的には、感染症自然史等の推定、感染動態の解明、流行対策の評価などを中心に理論疫学研究と講習を実施する。

第十四室（国際研究室：宮原麗子室長）

国内外において重大な健康被害や公衆衛生上の問題を引き起こす感染症のリスク因子解析や感染対策の有効性評価などの疫学研究を行なっている。また、国外の感染流行地への技術的な支援を含め、海外の研究機関との連携を強化する活動を行っている。

業績

調査・研究

I. 感染症サーベイランスに関する研究

1. サーベイランスシステムの改善に関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」(研究代表者:島田智恵)を組織し、感染症発生動向調査の評価と改善、感染症発生動向調査データの利用の促進、マスギャザリング時や新興・再興感染症発生への備えについて検討を行っている。

令和元年度に、当研究班での検討結果に基づき、原因不明の重症感染症を感染症法の枠組みでイベントベースサーベイランスとしてとらえるための法第 14 条第1項に規定する厚生労働省令で定める疑似症サーベイランスの運用が改正された。令和 2 年 1 月に探知された新興感染症である新型コロナウイルス感染症に対して、その臨床像と疫学の情報が十分でない段階から、この疑似症サーベイランスをプラットフォームとして症例の探知が行われ、新型コロナウイルス感染症が感染症法にもとづく指定感染症として全数把握対象となるまで継続された。新型コロナウイルス感染症の発生をうけ、同研究班で作成された疑似症サーベイランスの事例集が厚生労働省から自治体に対して配布され、疑似症サーベイランスにおける公衆衛生上の重要性の評価のポイントについて周知された。なお、令和3年度から、次期(新)NESIDに関する検討・整理も行った。

[有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、小林祐介;島田智恵、砂川富正、福住宗久(実地疫学研究センター)、他所外分担研究者]

2. 感染症発生動向調査に基づく注意報・警報システム及び全国罹患数推計に関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」(研究代表者:島田智恵)の協力研究として、定点報告疾患の、警報・注意報の設定、罹患数の推計、インフルエンザの型別罹患数の推計、補助変量を用いた罹患数推計等について検討した。なお、新型コロナウイルス感染症のパンデミックとその様々な影響についても考慮する必要性を認めた。

[有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、小林祐介、新橋玲子、大塚美耶子;島田智恵、砂川富正(実地疫学研究センター)、村上義孝(東邦大学)、永井正規(桐生大学)、太田晶子(埼玉医科大学)、橋本修二、川戸美由紀(藤田保健衛生大学)]

3.「今冬のインフルエンザ」のまとめ

2020/21 シーズンについても前 5 シーズンと同様に「今冬のインフルエンザ」を纏めて還元した。感染症疫学センター、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、厚生労働省健康局結核感染症課、アカデミア関係者等と共にまとめて、当所ホームページ上に公開した。COVID-19 パンデミックにより、インフルエンザの発生動向や関連する指標への影響が生じた可能性もあり、注意点も追記した。

[有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、駒瀬勝啓、加納和彦、小林祐介、多屋馨子、新井智、森野紗衣子、高原理、大塚美耶子、新城雄士、鈴木基;砂川富正、八幡裕一郎(実地疫学研究センター)、長谷川秀樹、渡邉真治、高下恵美(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、野村周平(慶應義塾大学)、橋爪真弘(東京大学大学院)、梅田浩史、竹下望、植竹隼平、中山まりな(厚生労働省)]

4. 中央感染症情報センターの視点からの感染症サーベイランスの評価と改善に関する調査に基づくシステム更改の提案

感染症サーベイランス(NESID: National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)システムの改善につなげることを目的に、全国の地方衛生研究所や保健所からの、NESID に関する改善要望等に関する情報収集や過去のアンケート調査の結果を総合する作業を行い厚生労働省等との協議を継続した。病原体サーベイランスについて、次期システム更改を見すえた現行システムのデータ入力、入力結果の検索・閲覧、解析等に関する質問紙による調査を行った。それらの暫定結果についてはこれまでのシステム更改における要検討項目等と合わせて整理し、厚生労働省健康局結核感染症課に情報提供した。なお、令和 3 年度から、次期(新)NESIDに関する具体的な整理・整備も関係者間で開始した。

[有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、加納和彦、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子、駒瀬勝啓、高原理、加藤信子、徳永真里子、赤塚昌江、新井智、森野紗衣子、林愛、北本理恵、多屋馨子、鈴木基;砂川富正(実地疫学研究セ

ンター)]

5. 感染症発生動向調査におけるデータの質管理ガイドラインの改定

感染症発生動向調査におけるデータの質管理のための地方感染症情報センター向けガイドライン(2015 年 3 月版)を改定するための旧版以降の新規疾患の追加、届出票変更などを整理した。改定したガイドラインは次年度以降、印刷のうえ、自治体衛生主管部等に配布、また、PDF ファイルは地方衛生研究所ネットワークのホームページ上に掲載、NESID システム内マニュアル・FAQ ページへの掲載を行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症流行の状況とHER-SYS を通した同感染症への届出開始という想定出来なかった事態を受け、今後の進め方についての協議が必要な状況となった。

[有馬雄三、加納和彦、土橋酉紀、高橋琢理、小林祐介、砂川富正(実地疫学研究センター)]

6. サーベイランスのシステム評価

FETP22 期が、第四室の担当者の助言も得ながら、千葉県における疑似症、後天性免疫不全症候群、流行性耳下腺炎(定点)、淋菌感染症(定点)、茨城県における新型コロナウイルス感染症について、感染症発生動向調査のシステム評価を実施した。

[有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子;砂川富正、Anita Samuel(実地疫学研究センター)、他 FETP 関係者一同]

7. 学校等欠席者・感染症情報システムへの技術的支援

国立感染症研究所と公益財団法人日本学校保健会間の共同研究契約の下に、学校等欠席者・感染症情報システム運営委員会の決定事項に基づき、技術的な研究協力を行った。令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行を受けて、同システムに報告されている新型コロナウイルス感染症関連欠席のデータを用いて厚生労働省新型コロナ感染症対策アドバイザリーボード他に令和 3 年 10 月 6 日より全国の関連欠席の動向について情報還元を行っている。また、COVID-19 の流行下において文部科学省が学校等における感染対策の軸の一つとして当システムの全国学校等への普及事業の展開を開始したことに呼応して、当システムと自治体等で学校運営状況を把握するために設置している「校務支援システム」との連携を行うための情報システムの仕様策定にも協力した。

[神垣太郎、宮間浩史、鈴木基]

8. 有志医師によるインフルエンザデータベース(DB)の運用

2000 年から継続して実施している ML インフルエンザ前線情報 DB の運用を、令和元年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」(令和 2 年度より研究代表者 島田智恵)において、COVID-19 パンデミック下におけるインフルエンザの動向の状況把握の為に、情報源の一つとして活用された(アドバイザリーボード資料としても活用)。

[有馬雄三;砂川富正、島田智恵(実地疫学研究センター)、西藤なるを(西藤こどもクリニック)]

9. 全数報告に移行した百日咳サーベイランスに関する研究

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班(代表:神谷元)において 2018 年 1 月 1 日より小児科定点から検査診断に基づいた全数報告へ移行した百日咳サーベイランスを「感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)－百日咳－」に基づき届け出られたデータを整理し国内の百日咳に関する問題点を整理するとともに、就学時前の追加接種の必要性について提言した。また、実際に就学時前の小児に追加接種を行い抗体価の上昇や安全性の確認を行うとともに、保健所管轄ごとのアウトブレイク探知の可能性の評価などを行っている。 なお、届出様式の内容の改訂案についても、助言等を行った。

[高橋琢理、有馬雄三、多屋馨子;砂川富正、神谷元(実地疫学研究センター)、渡邉佳奈、黒澤克樹、高橋賢亮(FETP)、蒲地一成、大塚菜緒(細菌第二部)]

10. インフルエンザ及び RS ウイルスの患者情報・病原体情報を一体視したサーベイランスシステムの評価に

関する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班（代表：神谷元）において検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立と病原体サーベイランスにおけるインフルエンザ様疾患の情報の評価を目的として、沖縄県宮古島市において医療機関、保健所、並びに沖縄衛研と共同で島全体の情報収集を実施した。現在引き続き情報取集を継続中である。令和 3 年度（2021/22 シーズン）については、新型コロナウイルス感染症流行と対象医療機関の状況から系統的な情報収集については実施しなかった。今後対象疾患を COVID-19 に変更するなどして定点サーベイランス評価を継続する。

［砂川富正、神谷元（実地疫学研究センター）、中下愛実（FETP）、高橋琢理、小林祐介、福岡夕紀（沖縄県立宮古病院）］

11. 新型コロナウイルス感染症サーベイランスに関する評価に係る研究

新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）によるサーベイランスが実施されている。同システムによるサーベイランス機能を特に適時性（timeliness）の面から評価するために、各自治体がそれぞれでウェブ等で公表している情報（以下、自治体公開情報という）が集計・公表しているデータとの比較を 2021 年 6 月より実施した。各自治体によってばらつきはあるが、流行波の初期には HER-SYS で登録された報告数が自治体公開情報での報告数に先行するが、その後に HER-SYS と自治体公開情報に登録された報告数との差が低下することが明らかとなった。他の情報ソースによる評価の重要性が考えられた。

［高勇羅、山内祐人、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基］

12. 新型コロナウイルスの小児への影響の解明のための研究

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）（健やか次世代育成総合研究事業）の一環として、小児 COVID-19 の症状、感染経路、長期に持続する症状について調査し、小児 COVID-19 の実態について明らかにした。

［多屋馨子；勝田友博（聖マリアンナ医科大学）、森内浩幸（長崎大学医学部小児科）］

II. パンデミック、バイオテロ、公衆衛生対策に関する研究

1. 新型インフルエンザのパンデミック対策に関する研究：新型インフルエンザ発生時のリスク評価フレームワークと PISA〈Pandemic Influenza Severity Assessment〉プロジェクト

2013 年の Pandemic influenza risk management の暫定的なガイダンスでは、各国に、「感染性（transmissibility）、疾患の重篤性（seriousness of disease）、（公衆衛生上の）インパクト（impact）の三要素からなる pandemic severity（パンデミックの深刻さ）」の評価を行い、対応を決定するように求めている。これに基づき、WHO により PISA（Pandemic Influenza Severity Assessment）プロジェクトが組織され、日本からもデータの解析と提供を行っている。また、スペインとの基本合意書（Memorandum of understanding：MOU）を結んでいる Moving Epidemic Method（MEM 手法）においても、暫定的な結果を得た。2019 年夏には、WHO 本部に、MEM 法を用いた我が国に於ける PISA の包括的な解析結果（2015/16～2017/18 シーズン）を正式に提供した。これらの所見は、今後我が国の新型インフルエンザのパンデミック対策には参考になる事が期待される。ただし、これらの閾値の算出においては、過去のデータに基づく為、今後補助変量を用いた罹患数推計を使用する場合には、閾値設定の再検討が必要となる。2020/21、2021/22 シーズンのインフルエンザにおいては、複数の情報源と指標を監視した結果、流行せず、PISA においても、前例の無い低レベルのインパクトと評価された。

［有馬雄三、高橋琢理、新城雄士、鈴木基］

2. 医療機関等における抗 SARS-CoV-2 抗体保有状況に関する研究

新型コロナウイルス感染症の集団発生を経験した医療機関に勤務する職員に対して、3 か月間隔で 2 回の抗体検査とアンケート調査を実施し、感染のリスク因子、抗体価の推移や症状別の抗体価について検討した。［多屋馨子、新橋玲子、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、熊田萌、浅野彩

香、村上咲帆、北本理恵、北上悦子、田中佳織、新城雄士、鈴木基;島田智恵、神谷元、山岸拓也(実地疫学研究センター)、相内章、永田典代、岩田奈織子、佐野芳、鈴木忠樹(感染病理部)、森山彩野、松村隆之、小野寺大志、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、山田壮一、福士秀悦(ウイルス第一部)、大隈和、野島清子(血液安全性研究部)、前田健(獣医科学部)、藤本嗣人(感染症危機管理研究センター)、大西真(副所長)、助川久美子、中村ふくみ(東京都立墨東病院)、加藤賢一郎(中野江古田病院)、上野高史(福岡記念病院)、長谷川充(岡部病院)、清水秀文(東京新宿メディカルセンター)、高杉香志也(与論徳洲会病院)、中村能人、湯城宏悦(山田記念病院)、竹内知子(墨田区保健所)、越田理恵(金沢市)]

III. 感染症の疫学、統計等に関する研究

1. インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究

インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常行動について、重度、軽度にわけ前向きの実態把握を行い、安全性調査委員会に情報提供した。

[大日康史、菅原民枝;岡部信彦(川崎市衛生研究所)]

2. 広域食中毒事例の早期探知システム及び調査における複数の情報源による調査表の集約の研究

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)「食中毒調査の迅速化・高度化及び広域食中毒発生時の早期探知等に資する研究」(研究代表者:大西真)により、国内で発生した広域食中毒事例の早期探知システムの開発および実装に取り組み(令和元年度)、令和2年度からは具体的に活用している。また、自治体の調査結果を集約するための知見の整理及びシステム化に当たっての事前調査と設計を行った。今後、これらの結果をもとに複数調査結果集約システムの実装を行う。

[加納和彦、高橋琢理、高原理、有馬雄三、土橋酉紀;砂川富正(実地疫学研究センター)、大西真(細菌第一部)]

3. 感染症疫学情報の解析・評価に関する研究

特定の感染症を患者発生情報と病原体情報の両面から総合的解析を行った。本年度中に「病原微生物検出情報」(IASR)特集記事として掲載されたテーマは、2021年4月号:アデノウイルス感染症、5月号:腸管出血性大腸菌感染症、6月号:百日咳、7月号:新型コロナウイルス感染症、8月号:バンコマイシン耐性腸球菌感染症、9月号:麻疹、10月号:HIV/AIDS、11月号:インフルエンザ、12月号:E型肝炎、2022年1月号:風疹・先天性風疹症候群、2月号:細菌性赤痢、3月号:トキソプラズマ症である。

[高原理、徳永真里子、有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、駒瀬勝啓、加納和彦、加藤信子、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子、赤塚昌江、多屋馨子、神谷元、新井智、神垣太郎、鈴木基;伊豫田淳、池辺忠義、泉谷秀昌、明田幸宏(細菌第一部)、見理剛(細菌第二部)、安藤秀二、吉河智城、林昌宏(ウイルス第一部)、村松正道、清水博之、鈴木亮介(ウイルス第二部)、竹田誠、森嘉生、大槻紀之(ウイルス第三部)、長谷川秀樹、渡邉真治、(インフルエンザウイルス研究センター)、葛西真治(昆虫医科学部)、永宗喜三郎、久枝一(寄生動物部)、今岡浩一、前田健(獣医科学部)、鈴木忠樹(感染病理部)、宮﨑義継(真菌部/ハンセン病研究センター)、俣野哲朗(エイズ研究センター)、菅井基行(薬剤耐性研究センター)、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、阿戸学(感染制御部)、黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、砂川富正(実地疫学研究センター)、藤本嗣人、村上光一、岡本貴世子、影山努(感染症危機管理研究センター)、松岡隆介(国際協力室)、竹下望(企画調整主幹)、大西真(副所長)、脇田隆字(所長)、梅田浩史、新井剛史(厚生労働省)(特集担当者+IASR委員、オブザーバー)]

4. 性感染症に関する疫学研究

令和3年度厚生労働科学研究「性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究」(研究代表者:三鴨廣繁)の一環として、淋菌感染症の定点あたり報告数のトレンドの評価を行った。淋菌感染症は男性ではトレンドを比較的よく把握できていたが、女性では十分に把握できていない可能性が示唆され、若年男女で増加してきている可能性をより適切に把握するために診療報酬の情報などから、より女性でのトレンドを把握できる定点設定が必要なことが分かった。

[高橋琢理、加納和彦、大塚美耶子、有馬雄三、鈴木基;鵜飼友彦、笠松亜由(FETP)、大西真(細菌第一部)、錦信吾、山岸拓也、砂川富正(実地疫学研究センター)]

5. 急性脳炎・急性弛緩性麻痺の原因究明に関する研究

令和3年度厚生労働科学研究「急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究」(研究代表者:多屋馨子)の一環として、感染症発生動向調査に基づいて届けられた急性脳炎(脳症を含む)、急性弛緩性麻痺のサーベイランスのまとめを行った。

更に、国立感染症研究所での倫理承認後、病原体不明急性脳炎(脳症を含む)について、適切な臨床検体の採取方法、搬送方法を確立し、日本脳炎ウイルスの鑑別診断を実施するとともに、multiplex PCR 法を用いてエンテロウイルスを含めた網羅的な病原体検索を行い、原因不明で届け出られた急性脳炎(脳症を含む)の原因究明を行った。また、2015 年秋に多発した急性弛緩性麻痺については、感染症法に基づく積極的疫学調査による一次調査について臨床疫学的なまとめを行い、届けられた症例について、詳細な臨床疫学情報を得るために、国立感染症研究所の倫理承認を得た上で、全国調査を行い(二次調査)、その結果を国際誌にまとめて公表した。さらに、3 年後の予後調査を実施した。また、2018 年 5 月から始まった急性弛緩性麻痺(AFP)サーベイランスについて集計解析をするとともに、WHO への報告を行った。2018 年に全国で多発した AFP 症例について全国調査を実施し、詳細な二次調査を実施して解析した。以上の解析は日本小児神経学会、日本小児科学会とも合同で実施した。また、2015 年 AFP 症例の予後調査、2018 年の AFP 症例のまとめから、急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き(第二版)を作成し公表した。2021 年 9 月 30 日に発出された厚生労働省の課長通知の基礎資料を作成した。

[多屋馨子、三輪晴奈、新井智、森野紗衣子、奥山舞、高梨さやか、北本理恵;砂川富正(実地疫学研究センター)、藤本嗣人、花岡希(危機管理研究センター)、清水博之(ウイルス第二部)、林昌宏、前木孝洋(ウイルス第一部)、四宮博人(愛媛県立衛生環境研究所)、八代将登(岡山大学)、原誠(日本大学)、吉良龍太郎、チョン・ピンフィー(福岡市立こども病院)、奥村彰久(愛知医科大学)、森墾(自治医科大学放射線医学)、鳥巣浩幸(福岡歯科大学)、安元佐和(福岡大学)、細矢光亮(福島県立医科大学)]

6. 輸入例情報をリスク評価に利用するための情報提供用のサイトの運用

平成 27 年度よりデング熱の輸入例情報を共有する「日本の輸入デング熱症例の動向について」のサイトを立ち上げ、月1回の更新を継続している。COVID-19パンデミックによって、激減した渡航者数も考慮し、解釈の注意等追記した。また平成 30 年度より「日本の輸入感染症例の動向について」のサイトを立ち上げ半年に1回の更新を継続している。

[加納和彦、有馬雄三、鈴木基;大森俊(FETP)、二見茜(FETP)、笠松亜由(FETP)、島田智恵、砂川富正(実地疫学研究センター)]

7. 新型インフルエンザ発生時リスクアセスメントに必要な情報収集のメカニズム開発に関する研究

平成 28 年度厚生労働科学研究「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」(研究代表者:谷口清州)の分担研究として、令和元年度には、Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA)の議論を元に、感染症発生動向調査データにおける罹患数推計の推計方法変更に伴う影響について検討した。2020/21、2021/22 シーズンのインフルエンザに関しては、PISA においても、前例の無い低レベルのインパクトと評価された。一方、我が国においては、インフルエンザに対して、症候群としてサーベイランスを行っていない為、COVID-19 の際には、パンデミックのアセスメントが困難である事も明らかになった。

[高橋琢理、有馬雄三、新城雄士、鈴木基;砂川富正(実地疫学研究センター)、谷口清州(国立病院機構三重病院)]

8. ノロウイルスの疾病負荷に関する研究

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究」(研究代表者:中島一敏)の分担研究(分担研究者:砂川富正)の一環として、沖縄県及び三重県の両全県下におけるインフルエンザ定点(内科定点+小児科定点)を対象において感染性胃腸炎のサーベイランスを実施し、さらにノロウイルスの検出頻度から、ノロウイルスの疾病負荷について分析を行ってきた。報告者数の低下が目立ってきた状態について、COVID-19 パンデミックの発生による影響

を指摘する場合が少なくないが、サーベイランスシステムとしての評価を行う必要がある。また、検体提出頻度にばらつきが大きく、今後の調査継続が重要である。

［小林祐介、高橋琢理、高原理、土橋酉紀；砂川富正、神谷元、Matt Griffith（実地疫学研究センター）、喜屋武向子、久場由真仁（沖縄県衛生環境研究所）、谷口清州、楠原一（三重県保健環境研究所）、橋本修二（藤田保健衛生大学）］

9. 日本における HIV 感染者の発生動向に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）「日本における HIV 感染症の発生動向に関する研究」の分担研究（分担研究者：砂川富正）の一環として、国際的に提唱されるカスケードケアに基づく 90－90－90 の達成の指標となる、我が国の HIV-RNA 罹患者数の HIV/AIDS のより正確な病態の把握について、感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策を絡めて取り組んでいる。

［加納和彦、高橋琢理、土橋酉紀；松井祐亮、砂川富正（実地疫学研究センター）、尾又一実（国立国際医療センター）、頼藤貴志（岡山大学）、白阪琢磨（大阪医療センター）、渡邉大（大阪医療センター）、健山正男（琉球大学）］

１０．薬剤耐性菌の研究

(1) 一般住民・医師の抗菌薬の適正使用に影響する要因に関する研究

文部科学省研究「一般住民・医師の抗菌薬の適正使用に影響する要因の検討：知識・態度・行動に着眼して」（研究代表者：土橋酉紀）において、一般住民及び医師を対象とした質問紙票調査や国民健康保険情報の収集を広島県で実施した。

［土橋酉紀；砂川富正（実地疫学研究センター）、具芳明（国立国際医療センター）、谷原真一（久留米大学）］

１１．新型コロナウイルス感染の社会活動・行動リスクに関する研究

新型コロナウイルス感染の社会活動・行動リスクについて症例対照研究を行い、検討し、結果を報告した。

［新城雄士、有馬雄三、鈴木基；村丘寛和（クリニックフォア田町）、佐藤昭裕（KARADA 内科クリニック）、大場邦弘（公立昭和病院）、上原由紀、有岡宏子（聖路加国際病院）、名倉義人（新宿ホームクリニック）、倉持仁（インターパーク倉持呼吸器内科）、中鉢久実（中鉢内科・呼吸器内科クリニック）、野内英樹（複十字病院）、上田晃弘（日本赤十字社医療センター）、加藤英明（横浜市立大学付属病院）、沼田明（池袋メトロポリタン・クリニック）、岡秀昭、西田裕介（埼玉医科大学総合医療センター）、石井耕士、大木孝夫（埼玉石心会病院）、加藤康幸（国際医療福祉大学成田病院）、伊原玄英（町田駅前内科クリニック）］

12. 新型コロナウイルス感染症の疫学研究

HER-SYS による新型コロナウイルス感染症サーベイランスが開始された後は、同システムに報告されるデータを用いて、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードを中心として、定期的に新型コロナウイルス感染症の疫学像をまとめて報告した。報告は、その時点で重要と考えられる点（重症化予測、推定患者数、ワクチン接種歴など）とともに、全国での実行再生産数、流行曲線、保健所別の報告者数および前週比などの記述疫学をまとめて報告した。資料については以下のリンクでみることができる。

https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/seifunotorikumi.html

［山内祐人、高勇羅、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基］

13. 新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査情報を用いた疫学研究

富山県で診断された新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査情報と濃厚接触者の情報を用いて、新型コロナウイルス感染症変異株別、濃厚接触者基本属性別、接触場所別の二次感染率を算出し、感染伝播性について検討を行なった。また、令和２年度に福岡市で診断された新型コロナウイルス感染患者の行動調査票をもとに、新型コロナウイルス感染症の二次感染を発生しやすい時期や潜伏期間を推定した。

［宮原麗子、大谷可菜子、髙勇羅、鈴木基; 田村恒介、谷英樹、大石和徳(富山県衛生研究所); 福岡市保健福祉局］

14. 新型コロナワクチン BNT162b2（Pfizer/BioNTech）の接種後 COVID-19 患者報告率に関する検討

国内に導入されたファイザー社製の新型コロナワクチンの臨床的効果を迅速評価するため、ワクチン接種円滑化システム（V-SYS）と新型コロナウイルス感染者等情報・管理支援システム（HER-SYS）のデータを用いて分析を行なった。優

先的にワクチン接種を実施した医療従事者の接種後の報告率を比較したところ、有症状感染者の報告率が接種後に低下していたことから、国内におけるワクチンの有効性が示された。

［宮原麗子、大谷可菜子、髙勇羅、鈴木基；橋爪真弘（東京大学）、Chris Fook Sheng Ng （長崎大学）］

15. 新型コロナウイルス感染症流行期の超過死亡に関する研究

厚生労働科学研究費補助金「新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究」（分担研究者：橋爪真弘）の一環として、人口動態統計を用いて新型コロナウイルス感染症の流行開始後の超過死亡を推定する手法の確立とシステムの構築を行った。結果は毎月更新し、国立感染症研究所のホームページ及び研究班の専用サイト（https://exdeaths-japan.org/）で公開している。

［高橋琢理、加納和彦、有馬雄三、神垣太郎、鈴木基］

IV. 予防接種ならびに予防接種で予防可能疾患における今後の感染症対策に関する研究

1. 麻疹ならびに風疹の予防に関する研究

令和 3 年度 AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：多屋馨子）の研究の一貫として、麻疹、風疹、水痘、ムンプスに関する疫学情報をまとめた。

［多屋馨子、森野紗衣子、新井智、林愛、小林祐介、砂川富正、高橋琢理、加納和彦、土橋酉紀、鈴木基；神谷元、八幡裕一郎、島田智恵、福住宗久（実地疫学研究センター）］

2. 麻疹排除に向けた対策の構築ならびに実施

麻疹排除の維持に向けて、国が定める「麻疹対策技術支援チーム」として、国内で必要と考えられる様々な麻疹排除に関連する計画案の策定、および実施に携わった。その代表的なものとして以下を挙げる。

〈予防接種の徹底と接種率向上に向けた取り組み〉

- 自治体別の定期的な接種率の評価と還元（令和 2（2020）年度最終評価）
- 全数把握制度における麻疹患者発生の評価、解析と定期的な還元

［多屋馨子、新井智、森野紗衣子、林愛、高橋琢理、加納和彦、土橋酉紀、新橋玲子、有馬雄三、鈴木基；砂川富正、八幡裕一郎、神谷元、島田智恵（実地疫学研究センター）、FETP 一同］

3. わが国における麻疹排除に関する文書作成

国の麻疹排除認定委員会の一員として、わが国の麻しん排除状態の維持に関する状況を説明する文書を作成し WPRO に提出するため、国の感染症対策専門機関として、他の関係者と共にデータ収集およびその分析に参加した。

［駒瀬勝啓、小林祐介、多屋馨子、新井智、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）、他所外協力者］

4. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生頻度に関する研究

令和元年度厚生労働科学研究「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」（研究代表者：山田正仁、研究分担者：砂川富正）の一環として、特定疾患治療研究事業データをベースに麻疹排除後の新規 SSPE 発症をモニタリングするとともに、先行研究（平安ら）の情報も加味して発症頻度の研究を行っている。沖縄県では 1986－2005 年で麻疹患者 10 万人あたり 22.2 人の SSPE の発症あると推定され、さらに 1990 年の流行に絞ると麻疹約 1800 人に SSPE1 人の発症の可能性が暫定的に示唆された。新規 SSPE 症例の検出も含めた活動として厚労省に難病等患者データの申請を行っているが様式が変更となり、情報の確保が困難となっており対応が必要である。沖縄県内において SSPE が過少報告の可能性があると考えられたことから検査体制について整備したものの、数例の疑い例については臨床症状から対象とはならなかった。さらなる精査が重要である。

［高橋琢理、小林祐介、駒瀬勝啓；砂川富正、神谷元（実地疫学研究センター）、橋本修二（藤田保健衛生大学）］

5. 風疹に関する予防対策，今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究

令和 3 年度 AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研

究」(研究代表者:鈴木基、研究分担者:平原史樹、研究分担者:多屋馨子)の一環として、先天性風疹症候群ならびに風疹対策として、国内の風疹患者、抗体保有状況、予防接種状況を検証した。

[多屋馨子、熊田萌、森野紗衣子、新井智、林愛、新橋玲子、高橋琢理、鈴木基、駒瀬勝啓;平原史樹(横浜市立大学)、奥田実加(国立病院機構横浜医療センター)、森嘉生、竹田誠(ウイルス第三部)、島田智恵、神谷元、八幡裕一郎、砂川富正(実地疫学研究センター)、可児佳代(風しんをなくそうの会 hand in hand)]

6. 風疹排除に向けた対策の構築ならびに実施

風疹に関する特定感染症予防指針に基づき、風疹の予防啓発資料を作成するとともに、毎週の発生動向調査の速報グラフを作成しホームページに公表した。2018 年夏からの全国流行に伴い、2018 年第 32 週から毎週、風しんに関する疫学情報を作成し、HP に公表した。

[多屋馨子、新井智、加納和彦、熊田萌、浅野彩香、田中佳織、林愛、鈴木基;砂川富正(実地疫学研究センター)]

7. 成人男性に対する風疹予防啓発資料の作成

抗体保有率が低い成人男性に対する風疹対策の一環として、毎月季節に合わせた啓発ポスターを作成した。

[熊田萌、森野紗衣子、多屋馨子、鈴木基]

8. ワクチンの副反応に関する研究

(1) 予防接種後副反応サーベイランスならびに迅速な対策に繋げるための研究

医療機関ならびに企業から報告される予防接種後副反応疑い報告について、国立感染症研究所で作成した副反応アプリ(予防接種後副反応疑い報告データ分析ツール)を活用して、品質保証・管理部と共同で週帳票にまとめ、継続的に報告状況の注視、解析を行った。また、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会に定期的に報告を行った。

また、新型コロナワクチンに関しては、より迅速なモニタリングを行うため、ダッシュボードの作成を行った。

[多屋馨子、新井智、高梨さやか、森野紗衣子、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、新橋玲子、浅野彩香、吉田敏恵、岩崎郁、鈴木基;落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、板村繁之、木所稔、石井孝司(品質保証・管理部)]

(2) ワクチン接種に関するリスクコミュニケーションに関する研究

令和 3 年度 AMED「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究」(研究代表者:鈴木基、研究分担者:吉川肇子)」の一環として、ワクチンの効果、副反応に対する最適な説明手法について検討した。ワクチンに関する説明に関して自発的思考を行うかどうかが説明効果に及ぼす影響を調査した結果、自発的思考とワクチンの種類による影響がみられた。

[新井智、鈴木基;吉川肇子(慶應義塾大学)、奥野英雄(大阪大学)]

(3) 予防接種後副反応疑い報告に基づいた予防接種の安全性に関する研究

予防接種法の改正により始まった副反応疑い報告について、国立感染症研究所で作成した副反応アプリ(予防接種後副反応疑い報告データ解析ツール)を用いて、様々な観点から集計、解析を行い、予防接種の安全性について検討を行った。集計・解析結果は、国立感染症研究所の検定検査業務委員会で 3 か月に一回発表した。また、集計結果については、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構とも情報を共有し、今後のより良いサーベイランスのあり方について検討を行った。

[多屋馨子、新井智、高梨さやか、森野紗衣子、新橋玲子、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、吉田敏恵、岩崎郁、浅野彩香、鈴木基;落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司(品質保証・管理部)]

(4) ロタウイルスワクチンと腸重積症に関する研究

令和 2 年度 AMED「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究」(研究代表者:鈴木基、研究分担者:砂川富正)の一環として、2011 年に任意接種として接種可能になったロタウイルスワクチンの副反応の 1 つに挙げられている腸重積症に関してこれまでわが国には体系化された全国規模のサーベイランスは実施されていなかった。全国 9 道県における腸重積症の積極的サーベイランスを構築し、2007 年から 2011 年まで

の過去 5 年間の腸重積症、並びに 2012 年以降に関しては腸重積症患者を診断するたびにサーベイランスに報告していただいている。

［鈴木基;砂川富正、神谷元、八幡裕一郎（実地疫学研究センター）］

（5） 国内の小児予防接種の累積接種率調査

令和3年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究」（研究代表者：鈴木基、研究協力者：崎山弘）の一環として令和3年度の小児の累積予防接種率調査を実施した。

［鈴木基、多屋馨子、熊田萌;清水博之（ウイルス第二部）、崎山弘（崎山小児科）、城青衣（都立駒込病院小児科）、梅本哲（医療産業研究所）］

（6） おたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査

令和 3 年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究」（研究代表者;菅秀）、日本医療研究開発機構「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究」（研究代表者;鈴木 基、研究分担者;多屋馨子、新井智）の一環で、日本小児科学会と合同で定期接種化を検討するための資料とすることを目的とし、1 歳以上小学校就学前におたふくかぜワクチンを接種した小児について、接種 4 週間後および 8 週間後の副反応の発生状況について調査を施行した。

［奥山舞、多屋馨子、神谷元、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、三上純子、鈴木基;西藤成雄（西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック）、中野貴司（川崎医科大学）、菅秀（国立病院機構三重病院）、岡田賢司（福岡看護大学）］

（7） 予防接種ストレス関連反応（ISRR）に関する研究

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「HPVワクチンの安全性に関する研究」（研究代表者・岡部信彦）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランス及びワクチン効果の評価に関する研究 」（研究代表者・鈴木基、研究分担者・岡部信彦）の下に、WHO が予防接種の安全性向上の一環として、新たな概念である ISRR について、マニュアルの翻訳を行った。

［多屋馨子、奥山舞;岡部信彦、三﨑貴子（川崎市健康安全研究所）、中島一敏（大東文化大学）］

9. 不活化ワクチン導入前後のポリオの予防接種状況および抗体保有状況の検討

令和 3 年度 AMED「新興・再興エンテロウイルス感染症の検査・診断・治療・予防法の開発に向けた研究」（研究代表者：清水博之、研究分担者：多屋馨子）」において、不活化ワクチン導入前後のポリオの予防接種状況および抗体保有状況について検討を行った。

令和元年年度ポリオ感受性調査（感染症流行予測調査事業により実施）によって得られたデータを解析し、各年齢の抗体保有状況と、不活化ポリオワクチンの効果の維持について検討した。

［多屋馨子、森野紗衣子、北本理恵;清水博之（ウイルス第二部）］

10. 医療従事者向け予防接種啓発ツールの開発

医療従事者、並びに自治体関係者を対象とした予防接種教育ツールの開発、並びにその評価に関する研究を実施している。医師に加え、看護師、事務員など予防接種実施に関わる全ての人を対象としたツールの作成を目指し、問題作成、並びにシステム構築並びにアップデートを行っている。

［多屋馨子、三輪晴奈、森野紗衣子;神谷元、砂川富正、八幡裕一郎（実地疫学研究センター）、谷口清州（国立病院機構三重病院）、森本真理、堀浩樹（三重大学医学部小児科）、中野貴司（川崎医科大学小児科）］

11. 日本脳炎ワクチンの効果および副反応データの解析

令和3年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：新井智）および令和 2 年度科学研究費（基盤研究 C）「副反応報告データを用いた Vero 細胞由来日本脳炎ワクチンの副反応の解析（研究代表者：新井智）」

により、環境中の日本脳炎感染リスクの評価及び副反応発生状況について検討した。

［新井智、菊池風花、妹尾佳英、林愛、森野紗衣子、多屋馨子、鈴木基;戸梶彰彦、潮のどか(高知県衛生環境研究所)］

12. 百日咳の就学前児童に対する三種混合ワクチン追加接種に関する研究

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班(研究代表者:神谷元)において、百日咳全数サーベイランスより学童の患者が非常に多いことから、就学前児童に対する三種混合ワクチン(DPT)の追加接種の効果、安全性に関する研究を開始した。今年度は4回DPTを接種した小学校入学1年前の5～6歳児を対象として DPT を接種し、その前後での抗体価の変化、並びに接種後 1 か月間の健康観察を実施した。今年度は接種後1年後の抗体価の変化を調査した。

［多屋馨子;神谷元、砂川富正(実地疫学研究センター)、大塚菜緒、蒲地一成(細菌第二部)、全国 15 の協力医療機関］

13. 新型コロナワクチンに関するホームページの作成

新型コロナワクチンに関する情報発信のためのホームページを作成した。

［多屋馨子、新井智、森野紗衣子、新橋玲子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、浅野彩香］

14. 令和 3 年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査

我が国における新型コロナウイルス感染症の疾病負荷の把握と新型コロナワクチン接種で誘導された抗体の保有状況を検討することを目的として、5 都府県をおいて血清疫学調査を実施した。令和 3 年 11～12 月及び令和 4 年 2 月に採血を実施し、一般住民における抗体保有調査を実施した。

［新城雄士、新井智、木下諒、大谷可菜子、米岡大輔、神垣太郎、森野紗衣子、奥山舞、林愛、菊池風花、高梨さやか、多屋馨子、鈴木 基;鈴木忠樹、宮本翔(感染病理部)、高橋宏瑞、日尾野宏美、杉原淳(厚生労働省)］

15. 新型コロナウイルスに関する小児血清疫学サーベイランスに関する研究

小児における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対する抗体保有状況調査から、小児への SARS-CoV-2 感染拡大状況を評価するとともに、一定の地域において経年的に調査することで、小児における抗体保有状況(集団免疫)の推移を把握することを目的として、令和 2 年度に引き続き、香川県内の同一市町にて令和3年度調査を行った。抗SARS-CoV-2抗体価測定は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法)を用いて行い、保護者による自記式調査票にて疫学情報の収集を行った。年度ごとの調査を継続し同一地域での小児における抗体保有状況の経年変化を検討する。

［多屋馨子、森野紗衣子、新井智、新橋玲子、高梨さやか、北本理恵、村上咲帆、妹尾佳英、浅野彩香、北上悦子、田中佳織、鈴木基;森山彩野、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、相内 章、菅野隆行、飛梅 実、飯田 俊、鈴木忠樹(感染病理部)、福士秀悦(ウイルス第一部);他所外協力者］

16. 新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と診断された症例に関する積極的疫学調査

令和3年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究」(研究代表者:鈴木基;研究協力者:新城雄士)において、新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と検査診断された症例(ワクチン接種後感染症例)について、疫学的・ウイルス学的・血清学的調査を行い、結果をタイムリーに報告した。

［新城雄士、鈴木基;鈴木忠樹、菅野隆行、齊藤慎二、宮本翔、片野晴隆、佐高明子、相内章、飯田俊、Milagros Virhuez Mendoza、中島典子、高橋健太(感染病理部)、高橋宜聖、森山彩野(治療薬・ワクチン開発研究センター)］

17. 新型コロナワクチンの有効性評価に関する研究

令和 3 年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究」(研究代表者:鈴木基;研究協力者:新城雄士)において、新型コロナワクチンの発症予防効果を検討し、結果をタイムリーに報告した。

［新城雄士、有馬雄三、鈴木基;村丘寛和(クリニックフォア田町)、佐藤昭裕(KARADA 内科クリニック)、大場邦弘(公

立昭和病院)、上原由紀、有岡宏子(聖路加国際病院)、名倉義人(新宿ホームクリニック)、倉持仁(インターパーク倉持呼吸器内科)、中鉢久実(中鉢内科・呼吸器内科クリニック)、野内英樹(複十字病院)、上田晃弘(日本赤十字社医療センター)、加藤英明(横浜市立大学付属病院)、沼田明(池袋メトロポリタン・クリニック)、岡秀昭、西田裕介(埼玉医科大学総合医療センター)、石井耕士、大木孝夫(埼玉石心会病院)、加藤康幸(国際医療福祉大学成田病院)、伊原玄英(町田駅前内科クリニック)]

18. 児童福祉施設における新型コロナウイルス感染症対策に関する研究

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)新型コロナウイルス感染症に対する院内および施設内感染対策の確立に向けた研究(研究代表者:賀来満夫、研究分担者:多屋馨子)の一環で、入所型児童福祉施設における対策の手引きと通所型児童福祉施設における対策の Q&A を作成した。

[多屋馨子、新井智、森野紗衣子、新橋玲子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞;秋山千枝子(あきやま子どもクリニック)、尾内一信(川崎医科大学小児科)、大山昇一 (埼玉県済生会川口総合病院小児科)、越田理恵(金沢市 福祉健康局)、鈴木陽(宮城県大崎・栗原保健所)、津川 毅(札幌医科大学小児科)、森雅亮(東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座)、横山忠史(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)、吉川哲史(藤田医科大学小児科)、和田泰三(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)]

19. 風しん第 5 期定期接種の対策期間延長における風しん予防接種促進に関する研究

令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)風しん第 5 期定期接種の対策期間延長における風しん予防接種促進に関する研究(研究代表者:多屋馨子、研究分担者:森野紗衣子)の一環として、風疹第 5 期定期接種に用いる予定の迅速抗体検査キットを用いた検討を行った。

[多屋馨子、森野紗衣子、森嘉生(ウイルス第三部);大竹文雄(大阪大学)、堀愛(筑波大学)]

20. ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究(研究代表者:石井孝司、研究分担者:多屋馨子)の一環として、副反応等に係る情報の国家検定への活用について検討し報告した。

[多屋馨子、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、吉田敏恵、浅野彩香]

21. 新興・再興エンテロウイルス感染症の検査・診断・治療・予防法の開発に向けた研究

令和 3 年度日本医療研究開発推進事業費補助金補助事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業新興・再興エンテロウイルス感染症の検査・診断・治療・予防法の開発に向けた研究(研究代表者:清水博之、研究分担者:多屋馨子)の一環として、不活化ポリオワクチン(IPV)導入後の予防接種状況および抗体保有状況の推移について、感染症流行予測調査の結果により検討した。令和元(2019)年度は 0～6 歳児ですべての血清型に対する抗体保有率が高いが、1 型は 4～6 歳で抗体価の減衰傾向が認められた。令和 2(2020)年度は新型コロナウイルス感染症の流行の影響で調査数が激減したが、令和 2(2020)年度の 10 歳未満児の抗体保有率は、6 か月以上 5 歳未満児で 1～3 型のすべてに対して高い抗体保有率であるが、1 型に対しては、5～6 歳で 90%前後の抗体保有率、3 型に対しては、5 歳および 7～9 歳で 90%前後の抗体保有率であった。1975～1977 年生まれの 1 型中和抗体保有率が低い傾向は変わらなかった。

[多屋馨子、北本理恵、林愛、新井智;清水博之(ウイルス第二部)]

V. 病原体等の研究

1. 新規および既知のウイルス感染症対策およびワクチン予防可能疾患対策としての新規ウイルス検出系の開発と系統解析

未知の感染症対策の一環として国内外の新規及び既知のハンタウイルスの検索を行った。既に検出したウイルスについても精度の高い診断・検出法開発の為、可能限り配列の決定を進めた。

［新井智、菊池風花、妹尾佳英、林愛、多屋馨子、鈴木基；森川茂（獣医科学部）；Nguyen Truong Son（ベトナム、Institute of Ecology and Biological Resources）、Saw Bawm、Kyaw San Lin（ミャンマー国立獣医大学）、鈴木仁、大館智志（北海道大学）、Richard Yanagihara（ハワイ大学）］

VI. 学会等の中での研究、貢献

1．日本感染症学会

令和 3 年度評議員として活動を行った。

［多屋馨子］

令和 3 年度ワクチン委員会委員として活動を行った。

［多屋馨子］

2．日本ワクチン学会

令和 3 年度理事として活動を行った。

［多屋馨子］

Vaccine 誌編集委員として活動を行った。

［多屋馨子］

3．日本小児科学会

令和 3 年度予防接種・感染症対策委員会において予防接種ならびに小児感染症に関して毎月検討を行った。

［多屋馨子（委員長）］

4．日本小児感染症学会

理事・評議員として学会活動を行った。

［多屋馨子］

代議員として、試験問題作成などの学会活動を行った。

［高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞］

感染症情報委員会委員長として活動した。

［多屋馨子（委員長：2013 年 1 月～）］

研究教育委員会委員として小児感染症分野の教育研究に関する研修会の開催、小児感染症の研究に関する啓発等を行った。

［多屋馨子］

将来計画委員会委員として活動した。

［多屋馨子］

小児感染症専門医検討委員会委員として活動した。

［高梨さやか］

教育委員会委員として活動した。

［高梨さやか］

英文誌編集委員として活動した。

［神谷元、高梨さやか］

小児消化管感染症診療ガイドライン作成委員として活動した。

［高梨さやか］

5．日本ウイルス学会

常任理事（令和 3 年度）・評議員として学会活動を行った。

ワクチン専門委員会委員、ICD 認定委員会委員として活動した。

［多屋馨子］

評議員として活動した。

［新井 智］

6．日本小児保健協会

予防接種・感染症委員会副委員長として予防接種に関する検討・啓発を行った。

［多屋馨子］

7．日本公衆衛生学会

公衆衛生モニタリング・レポート委員会メンバーとして健康危機管理モニタリング活動を実施し、顕在的・潜在的健康課題に関する情報の収集分析の成果を年次報告書として作成した。

［重松美加］

8．日本神経感染症学会

評議員として学会活動を行った。

［多屋馨子］

9．日本獣医学会

評議員として学会活動を行った。

［新井智］

１０．日本環境感染学会

リスクコミュニケーション委員会委員として、活動を行った。

［多屋馨子］

ワクチン委員会副委員長として、医療関係者のワクチン接種ガイドライン第 3 版の改訂作業を行った。

［多屋馨子］

11. ISO TC212 国内検討委員会

ISO TC212 国内検討委員会委員、ワーキンググループ代表及び、ワーキンググループ国代表として、臨床検査施設等の検査診断及び研究施設におけるバイオリスク管理に関する国際規格の草案の作成、遂行、討議に参加し、ISO 35001 の完成に寄与した。

［重松美加］

サーベイランス業務

I. 感染症発生動向調査事業の実施および情報の還元

平成 11 年 4 月施行の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成十年十月二日法律第百十四号）に基づき、対象疾患を診断した医師、保健所、地方感染症情報センター（都道府県、政令市に設置）、地方衛生研究所、国立感染症研究所病原体検査部門、厚生労働省と連携し、感染症発生動向調査事業を実施している。

1. 感染症発生動向調査（患者情報）全国データの集計・解析・還元

感染症発生動向調査事業において、感染症疫学センターは中央感染症情報センターとして、全数把握疾患及び週単位定点把握疾患については毎週 1 回、月単位定点把握疾患については毎月 1 回、全国データを集計し、各自治体に還元している。また、データの内容の確認及び解析を行い、感染症週報（IDWR）や病原微生物検出情報（IASR）等として情報を公開するとともに、得られた情報を地方自治体と連携して必要な感染症対策へつないでいる。

［加納和彦、高橋琢理、有馬雄三、土橋酉紀、小林祐介、駒瀬勝啓、大塚美耶子、新橋玲子、新城雄士、中里篤、大竹由里子、新井伸一、加藤信子、高原理、森野紗衣子、多屋馨子、宮間浩史、赤塚昌江、徳永真里子、鈴木基; FETP 一同、八幡裕一郎、砂川富正（実地疫学研究センター）］

2. 感染症週報・月報の作成・発行

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の主旨のもとに、感染症週報の発行を継続しており、当感染症疫学センターのホームページ上に PDF 版と HTML 版とで掲載している。

感染症週報には「発生動向総覧」以外に、「注目すべき感染症」としてその時々で問題となる感染症を取り扱ってきた。なお、令和 3 年度から、IDWR で、「国内における SARS-CoV-2 のゲノム解析／国立感染症研究所および地方衛生研究所等における全ゲノム解析により確認された VOCs, VOIs, VUMs 」の還元も追加で行った。

「感染症関連情報」では病原体情報／「海外感染症情報」として WHO の感染症アウトブレイクニュース、インフルエンザ流行状況に関する記事等のリンクを紹介している。性感染症、薬剤耐性菌に関しては 1 か月に一回週報に月報として追加で紹介している。

年報の編集として 2020 年の患者発生動向に関する全疾患の集計作業を実施し、公開した。また、10 以上の感染症（コレラ、デング、ペスト、チフス、侵襲性髄膜炎菌感染症、日本脳炎等）においては、WHO・WPRO・UNICEF 等へも毎年報告した。

IDWR「注目すべき感染症」記事一覧（令和 3 年度）
（https://www.niid.go.jp/niid/ja/chumoku.html ）
2021 年第 13 号直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10308-idwrc-2113c.html
2021 年第 15 号直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10340-idwrc-2115.html
2021 年第 16 号 直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10360-idwrc-2116c.html
2021 年第 19 号直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10400-idwrc-2119.html
2021 年第 21 号直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10432-idwrc-

2121c.html
2021 年第 23 号直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10470-idwrc-2123c.html
2021 年第 25 号直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10510-idwrc-2125c.html
2021 年第 27 号 直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10544-idwrc-2127c.html
2021 年第 29 号直近の新型コロナウイルス感染症および RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10564-idwrc-2129c.html
2021 年第 32 号直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10609-idwrc-2132.html
2021 年第 34 号直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10639-idwrc-2134.htm
2021 年第 36 号ダニ媒介感染症：つつが虫病・日本紅斑熱
https://www.niid.go.jp/niid/ja/tsutsugamushi-m/tsutsugamushi-idwrc/10682-idwrc-2136t.html
2021 年第 36 号 直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10681-idwrc-2136c.html
2021 年第 39 号直近の新型コロナウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/10704-idwrc-2139.html
2021 年第 41 号梅毒
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/10744-idwrc-2141.html
2021 年第 43 号手足口病・ヘルパンギーナ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/hfmd-m/hfmd-idwrc/10767-idwrc-2143h.html
2021 年第 47 号 梅毒
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/10826-idwrc-2147.html
2022 年第 5 号 感染性胃腸炎
https://www.niid.go.jp/niid/ja/intestinal-m/intestinal-idwrc/10991-idwrc-2205.html
［加納和彦、高橋琢理、土橋酉紀、駒瀬勝啓、有馬雄三、小林祐介、大塚美耶子、新橋玲子、新城雄士、大竹由里子、新井伸一、高原理、赤塚昌江、徳永真里子、多屋馨子、加藤信子、中里篤、鈴木基；FETP 一同、八幡裕一郎、砂川富正（実地疫学研究センター）］

3. 新型コロナウイルス感染症週報の作成・発行

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の主旨のもとに、特に新型コロナウイルス感染症に特化した週報の発行を実施しており、感染症疫学センターのホームページ上に PDF 版として掲載している。

同週報を作成するに当たり、HER-SYS データのみならず、自治体公表情報を各自治体が集計しているものからデータベースを構築して解析していること、NPO 法人日本 ECMO net が集計する人工呼吸器および ECMO（人工肺とポンプを用いた体外循環回路による治療）の全国の使用状況をあわせて分析とアセスメントをした上で公表している。

［大谷可菜子、高勇羅、山内祐人、有馬雄三、小林祐介、高橋琢理、土橋酉紀、新城雄士、加納和彦、大塚美耶子、新橋玲子、神垣太郎、鈴木基］

4. 病原体情報の収集と月報の作成

病原微生物検出情報事務局において、病原体情報センター業務として、NEISD 病原体検出情報システムへオンラインにより登録された報告票の確認、問い合わせ、データベースの管理、集計解析および、月報の作成、配布に関する一連の作業を継続的に実施した。

（1） 情報処理：

NESID の病原体検出情報システムに登録された新しいデータの確認と公開処理を毎日行った。2021 年 1 月～2021 年 12 月の病原体検出報告数（2022 年 7 月 1 日現在）は、病原

菌検出報告（3A：地衛研・保健所）は 223 件、病原体個票は病原菌（原虫・寄生虫を含む）が地衛研 3,711 件、保健所 140 件、ウイルス（リケッチア，クラミジアを含む）が地衛研 92,556（陰性：60,474）件（うち最多は SARS-CoV-2 で 26,735）、保健所 20,098（陰性：17,874）件、検疫所 461 件（ウイルス）、集団発生病原体票は病原菌等が地衛研 61 件、ウイルス等が地衛研 303 件、保健所 13 件、ヒト以外からの病原体検出票は病原菌等が地衛研 77 件であった。

（2） 月報の編集：

本年度中に病原微生物検出情報月報 12 号（第 42 巻）が編集・印刷発行された。特集記事については英訳を順次行い掲載した。

［高原理、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、赤塚昌江、徳永真里子、加納和彦、土橋酉紀、高橋琢理、新城雄士、有馬雄三；砂川富正（実地疫学研究センター）、深澤英輔（品質保証・管理部）］

（3） 月報記事の執筆

感染症疫学センター第四室が中心となり、以下の IASR 記事の執筆を行った

- 感染症発生動向調査に届出された腸管出血性大腸菌感染症における溶血性尿毒症症候群, 2020 年
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2539-related-articles/related-articles-495/10393-495r07.html
- 新型コロナウイルス感染症（新規変異株）の積極的疫学調査（第 1 報）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10320-496p01.html
- 新型コロナウイルス感染症（新規変異株）の積極的疫学調査（第 2 報）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10445-497p01.html
- 関西地域を中心とした SARS-CoV-2 アルファ株関連症例の特徴とゲノム解析情報を含めた疫学調査の重要性（2021 年 3 月時点）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2541-related-articles/related-articles-497/10518-497r01.html
- 国内における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）N501Y 変異株置き換わりに関する分析
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10606-498c02.html
- 新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について（最終報告）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10668-499c01.html
- 2020/21 シーズンのインフルエンザの流行状況
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2545-related-articles/related-articles-501/10781-501r01.html
- 新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と診断された症例に関する積極的疫学調査（第一報）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10534-498p01.html
- 新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と診断された症例に関する積極的疫学調査（第二報）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10831-503p01.html
- 新型コロナワクチン接種後に新型コロナウイルス感染症と診断された症例における抗体応答
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10832-503p02.html
- 空港検疫所における新型コロナウイルス感染症（新規変異株）の積極的疫学調査（第 1 報）
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10282-covid19-42.html
- SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統（オミクロン株）感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査（第 4 報）：疫学的・臨床的特徴
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10941-covid19-69.html
- SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統（オミクロン株）感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査（第 5 報）：疫学的・臨床的特徴
  https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10969-covid19-72.html
- 新型コロナウイルス感染症の濃厚接触者における基本

属性別、接触場所別の陽性率
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10285-495p04.html

- 新型コロナウイルスN501Y変異株による接触場所別SARS-CoV-2 PCR検査陽性率の変化
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10727-500c03.html
- 積極的疫学調査の情報に基づく新型コロナウイルス感染症の二次感染時期の分布
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10466-496d05.html
- 積極的疫学調査の情報に基づく新型コロナウイルス感染症の潜伏期間の推定
https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10467-496d06.html
- 新型コロナウイルス感染症の変異株別、濃厚接触者基本属性別、接触場所別二次感染率
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/10986-504c01.html

［土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、駒瀬勝啓、新城雄士、加納和彦、大谷可菜子、髙勇羅、宮原麗子、鈴木基；砂川富正、FETP 一同、山岸拓也、神谷元、八幡裕一郎、島田智恵（実地疫学研究センター）］

（4） NESIDの病原体検出情報システムに報告されたグラフの作成

感染症疫学センターが中心となり、以下の図表を作成した（新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより滞っていた更新、新たに開始した還元を含む）。

- IASR グラフ ウイルス 診断名インフルエンザ／ILI 由来ウイルス
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/10755-iasrgvinfcase1.html
- 診断名:インフルエンザ由来ウイルス
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html
- アデノウイルス年別診断名別型別内訳（随時更新）
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html
- ノロウイルス等検出状況 2020/21 シーズン
https://www.niid.go.jp/niid/ja/norovirus-m/2082-idsc/iasr-noro/5701-iasr-noro-150529.html
- EHEC/VTEC : O157, O26, O103, O111,0121,0145
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4701-iasrgvtec.html

なお、IASR2021 年 5 月号より最終ページに診断名が新型コロナウイルス感染症または、新型コロナウイルス感染症疑い症例から検出された病原体について毎月の集計結果を還元・掲載している（地衛研、保健所、検疫所から病原体検出情報に登録された新型コロナウイルス関連の病原体検出報告を検体採取月別に集計し、毎月 IASR に掲載）。

［徳永真里子、駒瀬勝啓、高原理、赤塚昌江］

5. 感染症発生動向調査週報・月報速報データの作成・公開

感染症発生動向調査により集計された報告数を、感染症週報での公開（通常金曜日）より早く公開するため、2008 年第 47 週から、速報データとしての公開を（通常火曜日）実施している。また、インフルエンザについては、新型インフルエンザ発生を受け、2009 年第 42 週からはより早い公開（週報の一週間前の金曜日）を実施している。取り扱った 2021 年の患者報告件数（感染症発生動向調査）は、全数が 41,344 件、定点が 1,147,066 件〔年間の平均報告定点数；インフルエンザ定点 4,927 、小児科定点 3,153、眼科定点 694、基幹病院定点（週報）478 、STD 定点 982、基幹病院定点（月報）479〕、動物感染症が 16 件であった。

［大竹由里子、新井伸一、高橋琢理、有馬雄三、鈴木基］

6. インフルエンザ流行レベルマップの作成

感染症発生動向調査により得られた全国のインフルエンザ患者発生動向を、過去の患者発生状況をもとに設けられた基準値に基づいて解析し、保健所ごとに警報レベル、注意報レベルを超えたことを情報還元するための「インフルエンザ流行レベルマップ」（https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-map.html ）を作成し、毎週火曜日に感染症疫学センターのホームページ上に公開した。コメント欄には、最新の患者発生状況と病原体情報から得られたインフルエンザウイルス分離結果を合わせて掲載した。2020/21 シーズンは、定点医療機関からのインフルエンザ患者数、推計受診者数、基幹定

点からのインフルエンザによる入院患者数、NESID 病原体サーベイランス、いずれにおいてもほぼ皆無であったことから、冬季のインフルエンザの流行は発生しなかったと考えられた。これらのインフルエンザ流行に関する情報について、インフルエンザ流行レベルマップ上で迅速に情報発信を行っていった。インフルエンザ流行レベルマップは、全国のインフルエンザの最新の発生動向を掲載するものであり、流行期間中は、ホームページ上に掲載されるとすぐにメディアに取り上げられ、全国に情報還元されていた。

［高橋琢理、土橋酉紀、大竹由里子、新井伸一、有馬雄三、新城雄士、加藤信子、中里篤、宮間浩史、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）］

7. 麻しんおよび風しん動向の WPRO への報告

感染症発生動向調査により得られた麻しんおよび風しんの報告数をもとに、WHO の報告形式に適合した集計表を月毎に作成し、WHO 西太平洋事務局に報告した。

［駒瀬勝啓、小林祐介；砂川富正（実地疫学研究センター）］

8. サーベイランスのデータ分析と還元

サーベイランスデータの分析、アウトブレイクの検出とリスク評価、対応、情報発信等を実施した。

［高橋琢理、有馬雄三、加納和彦、土橋酉紀、小林祐介、大塚美耶子、新橋玲子、新城雄士、大竹由里子、赤塚昌江、新井伸一、高原理、多屋馨子、鈴木基；砂川富正、福住宗久、山岸拓也、八幡裕一郎、神谷元、島田智恵（実地疫学研究センター）、FETP 一同］

9. 麻しんおよび風しん速報（グラフ・マップ）の作成・公開

感染症発生動向調査により得られた麻しんおよび風しんの報告をもとにグラフ及び日本地図を作成し、毎週火曜日に感染症疫学センターのホームページ上に公開した。麻しんの速報グラフの公開は 2008 年第 3 週から開始したものであり、①週別累積報告数（第 1 週～当該週の折れ線グラフ）、②週別報告数（第 1 週～当該週の棒グラフ）、③都道府県別報告数病型別報告数（当該週分の棒グラフ）、④都道府県別病型別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑤都道府県接種歴別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑥年齢群別接種歴別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑦年齢群別累積報告数割合（第 1 週～当該週累積報告分の円グラフ）、⑧週別推定感染地域（国内・外）別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑨都道府県別人口 100 万人あたり報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）（2011 年第 13 週より追加）、⑩都道府県別報告状況（第 1 週～当該週の週毎の日本地図）を作成した（2022 年 3 月現在 10 種類のグラフ・マップ）。

風しんの速報グラフの公開は 2012 年第 19 週から開始したものであり、①週別累積報告数（第 1 週～当該週の折れ線グラフ）、②週別報告数（第 1 週～当該週の棒グラフ）、③都道府県別報告数病型別報告数（当該週分の棒グラフ）、④都道府県別病型別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑤接種歴別男女別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑥年齢群別男女別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑦週別推定感染地域（国内・外）別累積報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑧都道府県別人口 100 万人あたり報告数（第 1 週～当該週累積分の棒グラフ）、⑨都道府県別報告状況（第 1 週～当該週の週毎の日本地図）を作成した（2022 年 3 月現在 9 種類のグラフ・マップ）。

［多屋馨子、新井智、加納和彦、田中佳織、熊田萌、浅野彩香、林愛］

10. 百日咳の全数届出変更に係る業務

5 類定点把握対象疾患であった百日咳の 2018 年からの全数届出疾患への変更に伴う厚生労働省健康局結核感染症課の届出基準策定、届出票変更及び関係者へのヒアリング・調整等を行ってきた。さらに、2018～2020 年についての届出情報に基づいた疫学の特徴について確認を行い（HP 掲載）、令和 3（2021）年度においても届出に係る課題の抽出に取り組んだ。

［高橋琢理、有馬雄三、駒瀬勝啓、大塚美耶子、新橋玲子、新城雄士、神谷元、多屋馨子；砂川富正（実地疫学研究センター）、蒲地一成、大塚菜緒（細菌第二部）］

11. 新型コロナウイルス感染症に係る業務

2020 年 1 月に中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告された新型コロナウイルスよる急性呼吸器症候群について、「新型コロナウイルス感染症」を感染症法における指定感染症とする厚生労働省健康局結核感染症課の届出基準策定、届出票変

更および関係者へのヒアリング・調整等を行った。また、指定に関連した NESID（患者情報・病原体情報）システムの変更、IDWR・IASR の情報還元方法の検討及び調整等を行った。2020 年中途より開始された HER-SYS へ入力された情報の分析を行い、システムとして確認された膨大な課題を毎週確認し、厚生労働省と情報の共有及び改善を図った。

［土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、加納和彦、新城雄士、大塚美耶子、新橋玲子、加藤信子、高原理、徳永真里子、赤塚昌江、駒瀬勝啓、山内祐人、高勇羅、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）］

12. 新型コロナウイルス感染症の変異株に関する積極的疫学調査に係る業務

新型コロナウイルス感染症の変異株に関する積極的疫学調査（疫学部分）の調査結果をとりまとめ分析し、報告した。

［土橋酉紀、駒瀬勝啓、高橋琢理、新城雄士、有馬雄三、鈴木基］

II. 感染症サーベイランスシステムに関する業務

1. 感染症発生動向調査システム

NESID の次期システムへの移行に向け、感染症疫学センターは厚生労働省健康局結核感染症課の移行に関する仕様策定に中央感染症情報センターとして協力するとともに、本移行に関わる自治体等、関係諸団体との調整を行った。

［有馬雄三、土橋酉紀、高橋琢理、加納和彦、小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、新橋玲子、加藤信子、赤塚昌江、宮間浩史、山内 祐人、高 勇羅、大谷 可菜子、神垣太郎、鈴木基；八幡裕一郎、砂川富正（実地疫学研究センター）、横田栄一、齋藤智也（感染症危機管理研究センター）］

2. 病原体検出情報システム

NESID の次期システムへの移行に向け、感染症疫学センターは厚生労働省健康局結核感染症課の移行に関する仕様策定に中央感染症情報センターとして協力するとともに、本移行に関わる自治体等、関係諸団体との調整を行った。また、新型コロナウイルス感染症の入力への対応を行った。

［有馬雄三、土橋酉紀、高橋琢理、新城雄士、大塚美耶子、新橋玲子、高原理、徳永真里子、赤塚昌江、加納和彦、加藤信子、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）、高下恵美（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、松井真理、鈴木里和（薬剤耐性研究センター）］

3. 感染症流行予測調査システム

感染症流行予測調査システムは、平成 30 年度から感受性調査及び感染源調査のデータがすべて NESID で一元管理されている。令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染症感受性調査が新たに加わり、予定通り調査は実施された。令和 2 年度から始まったロタウイルス感染源調査はシステム改変が延期されたためデータ登録されていなかったが、NESID に登録を行うための仕様検討を行った。同時に令和 3 年度から始まった新型コロナウイルス感染症感受性調査の集計仕様を検討した。

また、令和 3 年度から感染症流行予測調査事業に新たに新型コロナウイルス感染症感受性調査が加わることに伴うシステム改変の調査、検討を行った。

［北本理恵、林愛、新井智、森野紗衣子、多屋馨子、鈴木基］

III. 感染症・予防接種に関する情報収集・発信業務

1. 各種疾患別情報および新着情報などのインターネットホームページへの掲載、更新、維持

(1) 患者情報の提供

感染症発生動向調査の各種集計および解析結果、時系列グラフ、地図グラフをホームページ上に掲載し、定期的に更新、維持管理を行った。また、各種疾患別情報および新着情報についても内容を検討し、維持管理を行った。

［新井伸一、大竹由里子、加納和彦、高橋琢理、加藤信子、大塚美耶子、有馬雄三、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）］

(2) インターネット等による病原体情報の提供

ア. 国立感染症研究所ホームページのリニューアルに伴う「病原体検出情報」ホームページの移行とリニューアルを随時行った。

イ. 「病原微生物検出情報（IASR）」ホームページに、印刷版と平行して毎月 HTML 版と PDF 版の病原微生物検出情報月報を国内外に提供した。また、病原体名、疾病名から検索できる月報特集記事索引（日、英）を更新して掲載した。

ウ. 病原体情報報告機関に対して、迅速に情報を還元す

るために、毎日 NESID の病原体検出情報システムに登録されたデータの還元情報速報閲覧と定型帳票ダウンロードのページを更新した。厚生労働省の情報システムのセキュリティに関する(A-B 遮断問題)のため、病原体検出情報の速報グラフ・集計表は、2015 年 6 月 10 日以降、自動更新が停止し、週に 1 回手動作業によりデータ公開を行っている。

エ. オンラインで随時報告されるデータの追加・変更を反映させた速報グラフと集計表および累積データに基づく統計表とグラフを IASR ホームページに掲載した(NESID の病原体検出情報システムで作成される定型帳票のグラフと集計表については毎日更新)。

オ. 地方衛生研究所(地衛研)などから提供された速報記事を随時 IASR ホームページに掲載した。

カ. 麻疹ウイルス遺伝子型別内訳 一覧(都道府県・発病日・渡航先などの情報)を IASR ホームページ上に掲載した(2014 年末からは年毎の遺伝子型別情報を PDF・CSV の形で作成し、随時更新)。

キ. 地衛研と検疫所の検査情報担当者メーリングリストを更新し、毎月の予定やシステム運用の連絡、速報記事掲載のお知らせ、インフルエンザウイルス検出速報・麻疹ウイルス検出速報・風疹ウイルス検出速報・ノロウイルス検出速報の更新のお知らせなどウイルス担当者や細菌検査担当者への情報提供を行った。

[小林祐介、高原理、徳永真里子、新井伸一、新橋玲子、赤塚昌江、大塚美耶子、新城雄士、有馬雄三、鈴木基;砂川富正(実地疫学研究センター)]

(3) 調査報告書やガイダンス等の提供

感染症疫学センターで実施作成した調査報告書やガイダンス等について、ホームページ等での提供を行った。

「報告書」等

- 新型コロナワクチンを接種していない者における新型コロナウイルス感染の社会活動・行動リスクを検討した症例対照研究(暫定報告) https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10692-covid19-59.html
- 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告(第一報) https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10614-covid19-55.html
- 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告(第二報):デルタ株流行期における有効性 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10757-covid19-61.html
- 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告(第三報) https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html

2. 新型コロナワクチンについての情報提供

各国の流行状況、ワクチン効果、新たな知見について月 1 回文章としてまとめ、ホームページに掲載した。

[多屋馨子、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞]

3. 感染症流行時の情報発信

感染症疫学センターのホームページ(特にトップページ)を利用しての効果的な情報発信の工夫に努めた。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、デング熱、MERS コロナウイルス感染症、腸管出血性大腸菌感染症、麻疹、風疹などを追加するように努めた。

[有馬雄三、土橋酉紀、高橋琢理、加納和彦、大竹由里子、新井伸一、新井智、多屋馨子、鈴木基)]

4. 麻疹施設別発生状況の確認

厚生労働省が事業として実施している、麻しんの学校等における調査(保育園、幼稚園、小学校、中学校、高等学校等における麻疹による欠席者数、休校・学年閉鎖・学級閉鎖のあった施設数)の結果について毎週確認を行い、四半期毎に集計した結果をホームページに公表した。

[熊田萌、田中佳織、大竹由里子、中里篤、多屋馨子]

IV. 感染症流行予測調査事業に関する業務

1. 感染症流行予測調査報告書の作成

厚生労働省健康局結核感染症課及び国立感染症研究所関係各部と共同で、令和 2 年度報告書を作成した。

[多屋馨子、北本理恵、新井智、林愛、森野紗衣子、新橋玲子、高梨さやか、奥山舞、三輪晴奈、浅野彩香、村上咲帆、

鈴木基]

2. 感染症流行予測調査結果の発信

令和 3(2021)年度感染症流行予測調査のうち、流行シーズン前のインフルエンザ抗体保有状況については 2021 年 12 月と 2022 年 1 月の 2 報、ブタの日本脳炎抗体保有状況については 2021 年 7 月から 2021 年 11 月まで計 15 回、速報結果をホームページに掲載した。

[多屋馨子、新井智、森野紗衣子、熊田萌、林愛、浅野彩香、北本理恵、田中佳織、鈴木基]

3. 感染症流行予測調査実施要領の作成

厚生労働省健康局結核感染症課と共同で、令和 4 年度版の案を作成した。

[多屋馨子、北本理恵、新井智、森野紗衣子、鈴木基]

4. 感染症流行予測調査システムの運用

各自治体における令和 3 年度感受性調査データ及び感染源調査データの登録をサポート、また、トラブルに対する調査、対応を行った。

登録が確定した令和2年度の感受性調査データは集計を迅速に行い報告書作成の資料とした。

[北本理恵、森野紗衣子、林愛、新井智、多屋馨子、鈴木基]

5. 事務局業務

厚生労働省健康局結核感染症課、都道府県、都道府県衛生研究所、国立感染症研究所関係各部との密接かつ円滑な連携を保つための業務を行った。

[多屋馨子、北本理恵、林愛、新井智、森野紗衣子、新橋玲子、鈴木基]

V. 血清銀行に関する業務

1. 血清の保管および血清払い出し業務

感染症流行予測調査事業のため各都道府県において収集し用いた後の余剰血清のうち、国内血清銀行での保管承諾が血清提供者から得られた血清を受け入れ、血清銀行で保管している。令和 3(2021)年度(2020 年採血血清)の受け入れ血清は 3,091 検体であった。

[新井智、村上咲帆、北本理恵、林愛、多屋馨子、鈴木基]

2. 職員血清の保管業務

毎年度職員血清を受け入れ保管し、規定の保管期間を経た血清は抜き出し、廃棄のためにバイオセーフティ管理室に返却を行った。

[森野紗衣子、多屋馨子、新井智、鈴木基]

3. 事務局業務

令和 3 年度の血清利用申請に対し、審査の準備、連絡、委員会の開催など、運営に係わる業務を事務局として行った。

[多屋馨子、新井智、北本理恵、鈴木基]

4. 予防接種後副反応報告の入力・集計に関する業務

厚生労働省からの依頼に基づき、副反応解析事業の一環として予防接種後副反応疑い報告書の電子化(入力アプリの構築)、及びデータ落とし込みの自動化によるデータ分析基盤の確立と、データ分析ツールの導入を行い、副反応データ分析環境の構築を行った。

[多屋馨子、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、浅野彩香、吉田敏恵、岩崎郁]

5. 情報還元として新型コロナワクチンの副反応疑い報告のまとめ

情報還元として新型コロナワクチンの副反応まとめ(心筋炎関連事象等)を国立感染症研究所のホームページに公表した

[高梨さやか、多屋馨子、新井智、森野紗衣子、三輪晴奈、奥山舞、田中佳織、浅野彩香、吉田敏恵、岩崎郁]

国際協力関係業務

I. 国際的調査協力及び支援、国際協力関係業務

1. GHSAGに対する技術支援と関係国との早期情報共有

G7 加盟国、メキシコ、E.U.による、Global Health Security Initiative の技術的 WG である GHSAG の、リスクコミュニケーションおよび管理ワーキンググループの CBRN 早期検知と早期対応のプロジェクト(EARProject)について、ワークショップに参加し国際的な健康危機事例検知手法とそのリスク評価手法の改善および EIOS 情報プラットフォームの改良について協力した。またプロジェクトプラットフォームを用いた

情報分析の日本の年間担当分を実施した。
［重松美加］

研修業務

I. 感染症危機管理およびそれに関わる人材養成に関する業務

1. 実地疫学専門家養成プログラム研修への協力

実地疫学研究センターが運営する実地疫学専門家養成プログラム（FETP）の研修に協力し、感染症サーベイランス業務、サーベイランス評価等に関する講義及び指導を行った。
［研修指導：砂川富正、島田智恵、山岸拓也、福住宗久、池上千晶、錦信吾、土橋酉紀、八幡裕一郎、神谷元（実地疫学研究センター）、有馬雄三、高橋琢理、神垣太郎、多屋馨子、鈴木基］

2. 予防接種従事者研修

公益財団法人予防接種リサーチセンターが主催する予防接種従事者研修会の講師として、予防接種で予防可能疾患に関する国内疫学情報について、研修用資料を作成し、全国で研修会講師を務めた。
［多屋馨子、神谷元、砂川富正、森野紗衣子、高梨さやか、奥山舞、三輪晴奈］

3. 自治体主催の予防接種に関する研修会

予防接種ならびに予防接種で予防可能な疾患に関する研修会で講師を勤めた。
［多屋馨子；砂川富正、神谷元（実地疫学研究センター）］

4. 国立保健医療科学院による研修

(1) 国立保健医療科学院による健康危機管理（感染症）の研修

国立保健医療科学院専門課程 I, II の科目：健康危機管理（感染症）にて感染症サーベイランス・予防接種・災害対応・アウトブレイク調査等に関する講義を行った。
［高橋琢理、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）、FETP 一同］

５． その他の研修の実施

(1) 自治体向けの研修・講義

複数の自治体向けの研修・講義を実施し、助言・指導した（ウイルス研修講義、地方感染症情報センター担当者会議、等）
［土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三］

品質管理に関する業務

I. ワクチン予防接種後副反応疑い報告関連

1. 検定検査業務委員会での副反応疑い報告

ワクチンの検定に従事する担当者が毎月集まる検定検査業務委員会で、四半期毎に副反応サーベイランスについて検討し報告した。
［多屋馨子、新井智、森野紗衣子、田中佳織、奥山舞、三輪晴奈、高梨さやか、吉田敏恵、浅野彩香、岩崎郁、鈴木基；落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司（品質保証・管理部）］

その他

I. 情報提供及び広報活動

1. 電話、メールのよる問い合わせ業務

予防接種、麻疹、風疹、ポリオ、人獣共通感染症、薬剤耐性菌、性感染症等、電話、メール（info@nih.go.jp）による問い合わせに対応した。特に、感染症が流行した場合、メディアで報道された場合、医療従事者、自治体、保健所、メディア等を含めて、年間の問い合わせが急増した。

なお、サイトに掲載された情報についての一次的な対応は情報管理専門官が行い、取材に至る以前のデータの見方やデータの保管場所等については適宜説明を行った。問合せの多い時期では1日あたり約 10 件程度の電話対応を行った。また、IDWR や IASR 等に掲載されている図表等についての使用申請については年間約 100 件の対応を行った。
［多屋馨子、新井智、森野紗衣子、砂川富正、高橋琢理、土橋酉紀、有馬雄三、大塚美耶子、小林祐介、宮間浩史、鈴木基；FETP 一同、神谷元、八幡裕一郎、山岸拓也、福住宗久、島田智恵（実地疫学研究センター）］

2. メディアへの対応

国内外において注目を集めた感染症、特に COVID-19、

インフルエンザ、RS ウイルス感染症、麻疹、風疹（先天性風疹症候群を含む）、腸管出血性大腸菌感染症、伝染性紅斑、手足口病、梅毒、等の流行に伴い、メディアからの取材対応を行った（ピーク時には連日対応）。
［多屋馨子、有馬雄三、高橋琢理、新城雄士、宮間浩史、鈴木基；砂川富正、島田智恵、神谷元、山岸拓也（実地疫学研究センター）］

3. 予防接種情報公開に関する業務

日本の定期／任意予防接種スケジュールついては、制度変更時に随時変更し公開した。当センターHP 予防接種情報のページを更新した。
［多屋馨子、熊田萌、鈴木基］

II. 厚生労働省等 部会等 委員

- 内閣官房新型インフルエンザ等対策有識者会議 委員［鈴木基］
- 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策専門家会議構成員［鈴木基］
- 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード・メンバー［鈴木基］
- 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会委員［鈴木基］
- エイズ予防財団エイズ動向委員会 委員［有馬雄三］
- 厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 委員［多屋馨子］
- 厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会 委員［多屋馨子］
- 厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 委員［多屋馨子］
- 厚生労働省麻疹排除認定会議 委員［多屋馨子］
- 厚生労働省疾病・障害認定審査会 感染症・予防接種審査分科会 委員［多屋馨子］
- 厚生労働省疾病・障害認定審査会（感染症・予防接種審査分科会新型コロナウイルス感染症予防接種健康被害審査部会） 部会長［多屋馨子］
- 厚生労働省日本ポリオ根絶会議 構成員［多屋馨子］
- 日本学術会議連携会員［多屋馨子］
- AMED プログラムオフィサー・評価委員［多屋馨子］
- PMDA 専門委員［多屋馨子］
- 東京都感染症予防検討委員会 委員［有馬雄三］

III. 研修員一覧

氏名	区分	所属
押谷 仁	客員研究員	センター長室
斉藤 繭子	客員研究員	センター長室
西浦 博	客員研究員	センター長室
橋爪 真弘	客員研究員	センター長室
菖蒲川 由郷	客員研究員	センター長室
古瀬 祐気	協力研究員	センター長室
小林 鉄郎	協力研究員	センター長室
茅野 大志	協力研究員	センター長室
林 克磨	協力研究員	センター長室
鈴木 絢子	協力研究員	センター長室
野村 周平	協力研究員	センター長室
都築 慎也	協力研究員	センター長室
松永 展明	協力研究員	センター長室
浅井 雄介	協力研究員	センター長室
岡田 雄大	協力研究員	センター長室
遠藤 彰	協力研究員	センター長室
多田 有希	客員研究員	第四室
新城 アシュリー	協力研究員	第四室
仁宮 洸太	協力研究員	第六室
奥野 英雄	協力研究員	第八室

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Tsuchihashi Y, Arima Y, Takahashi T, Kanou K, Kobayashi Y, Sunagawa T, Suzuki M. Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Outcomes of Novel Coronavirus Infection, January-March 2020, Japan. J Epidemiol. 2021;31:487-94.

2) Kurosu H, Watanabe K, Kurosawa K, Nakashita M, Kasamatsu A, Nakamura H, Yamagishi T, Mitsuhashi Y, Yano K, Hachiya Y, Odani T, Amishima M, Nekomiya Y, Matsui T, Yamada M, Kamiyama K, Kikuchi T, Takadate K, Watanabe C, Furusawa Y, Kase K, Hyodo Y, Suzuki H, Matsunaga T, Hori H, Kanoh M, Miyake Y, Yamada M, Kobayashi Y, Sugai M, Suzuki M, Sunagawa T. Possible contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings in Japan, 2020-2021. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021:1-12.

3) Kawashima T, Nomura S, Tanoue Y, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Miyata H, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M. Excess All-Cause Deaths during Coronavirus Disease Pandemic, Japan, January–May 2020. Emerging Infectious Disease journal. 2021;27:789.

4) Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M. Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. Int J Epidemiol. 2022;51:75-84.

5) Fumiko Kagiura, Ryota Matsuyama, Dai Watanabe, Yuuki Tsuchihashi, Kazuhiko Kanou, Takuri Takahashi, Yusuke Matsui, Masayuki Kakehashi, Tomimasa Sunagawa, Takuma Shirasaka. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. 2021.

6) Yahata Y, Kamiya H, Griffith MM, Tsuchihashi Y, Kawakami S, Nii S, Sunagawa T. Knowledge, Attitudes, and Practices Associated with Pertussis Vaccination during Pregnancy: Japan, 2016-2017. Jpn J Infect Dis. 2021 Nov 22;74(6):511-516.

7) Yamamoto N, Mitsuhashi T, Tsuchihashi Y, Yorifuji T. Causal Effect of the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games on the Number of COVID-19 Cases under COVID-19 Pandemic: An Ecological Study Using the Synthetic Control Method. J Pers Med. 2022 Feb 3;12(2):209.

8) Yuzo Arima, Kazuhiko Kanou, Takeshi Arashiro, Yura K Ko, Kanako Otani, Yuuki Tsuchihashi, Takuri Takahashi, Reiko Miyahara, Tomimasa Sunagawa, Motoi Suzuki. Epidemiology of COVID-19 in Japan: descriptive findings and lessons learned through surveillance during the first three waves. JMA J. 2021 Jul 15;4(3):198-206. doi: 10.31662/jmaj.2021-0043.

9) Maeda H, Sando E, Toizumi M, Arima Y et al. Epidemiology of Coronavirus Disease Outbreak among Crewmembers on Cruise Ship, Nagasaki City, Japan, April 2020. Emerg Infect Dis. 2021 Sep;27(9):2251-2260. doi: 10.3201/eid2709.204596. PMID: 34423761

10) Eguchi A, Nomura S, Gilmour S, Harada N, Sakamoto H, Ueda P, Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Hayashi TI, Arima Y, Suzuki M, Hashizume M. Suicide by gender and 10-year age groups during the COVID-19 pandemic vs previous five years in Japan: An analysis of national vital statistics. Psychiatry Res. 2021 Aug 21;305:114173. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114173.

11) Nakashita M, Takagi Y, Tanaka H, Nakamura H, Serizawa Y, Ukai T, Azuma K, Chiba H, Terada K, Nakanishi K, Fujikawa T, Saito K, Yamaguchi R, Mitsuhashi Y, Yano K, Shibuma T, Kuzuma A, Tsuda S, Sadamoto T, Ishii Y, Ohara T, Hitomi Y, Hiroshima T, Yamagishi T, Kamiya H, Samuel A, Yahata Y, Shimada T, Arima Y, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. Singing Is a Risk Factor for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Case-Control Study of Karaoke-Related Coronavirus Disease 2019 Outbreaks in 2 Cities in Hokkaido, Japan, Linked by Whole Genome Analysis. Open Forum Infect Dis. 2022 Mar 23;9(5):ofac158. doi: 10.1093/ofid/ofac158.

12) Ko YK, Furuse Y, Ninomiya K, Otani K, Akaba H, Miyahara R, Imamura T, Imamura T, Cook AR, Saito M, Suzuki M, Oshitani H. Secondary transmission of SARS-CoV-2 during the first two waves in Japan: Demographic characteristics and overdispersion. Int J Infect Dis. 2022 Mar;116:365-373. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.036.

13) Maung Maung Theint, S, Thwe T, Myat Myat Zaw K, Shimada T, Bawm S, Kobayashi M, Saing KM, Katakura K, Arai S, Suzuki H. Late Quaternary Environmental and Human Impacts on the Mitochondrial DNA Diversity of Four Commensal Rodents in Myanmar. Journal of Mammalian Evolution. 2021;28 (2): 497-509. doi:10.1007/s10914-020-09519-4.

14) Kikuchi F, Senoo K, Arai S, Tsuchiya K, Son NT, Motokawa M, Ranorosoa MC, Bawm S, Lin KS, Suzuki H, Unno A, Nakata K, Harada M, Tanaka-Taya K, Morikawa S, Suzuki M, Mizutani T, Yanagihara R. Rodent-borne Orthohantaviruses in Vietnam, Madagascar and Japan. Viruses. 2021;13 (7). doi:10.3390/v13071343.

15) Yashina LN, Abramov SA, Zhigalin AV, Smetannikova NA, Dupal TA, Krivopalov AV, Kikuchi F, Senoo K, Arai S, Mizutani T, Suzuki M, Cook, J.A., Yanagihara, R. Geographic distribution and phylogeny of soricine Shrew-borne Seewis virus and Altai virus in Russia. Viruses. 2021;13 (7). doi:10.3390/v13071286.

16) Yashina LN, Panov VV, Abramov SA, Smetannikova NA, Luchnikova EM., Dupal TA, Krivopalov AV, Arai S, Yanagihara R. Academ Virus, a Novel Hantavirus in the Siberian Mole (*Talpa altaica*) from Russia. Viruses. 2022.;14 (2). doi:10.3390/v14020309.

17) Okuno H, Arai S, Suzuki M, Kikkawa T. Impact of refutational Two-Sided messages on attitudes toward novel vaccines against emerging Infectious diseases during the COVID-19 Pandemic. Front Public Health. 10 775486. 2022. doi:10.3389/fpubh.2022.775486

18) Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H. The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan. Pediatr Int. 2022;64(1): e14912.

19) Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K; AFM Study Group. Three-Year Longitudinal Motor Function and Disability Level of Acute Flaccid Myelitis. Pediatr Neurol. 2021;116:14-19.

20) Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Sato T, Kimura J, Ohga S, Tanaka-Taya K, Kira R; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. Clin Neurophysiol. 2021;132(10):2456-2463.

21) Hosoi H, Murata S, Suzuki T, Li TC, Hatanaka K, Tanaka-Taya K, Mushino T, Kuriyama K, Tamura S, Hanaoka N, Sonoki T. A cluster of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2021;23(6):e13736.

22) Ogata T, Murooka M, Akashi M, Ishitsuka A, Miyazaki A, Osawa S, Ishikawa K, Tanaka-Taya K, Uehara R. The period from prodromal fever onset to rash onset in laboratory-confirmed rubella cases: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2021;21(1):442.

23) Nagai T, Hanaoka N, Katano H, Konagaya M, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Mukai T, Fujimoto T. A fatal case of acute encephalopathy in a child due to coxsackievirus A2 infection: a case report. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1167.

24) Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H. Share The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan. Pediatr Int. 2022;4(1):e14912.

25) Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Hikita T, Kumthip K, Pham NTK, Takanashi S, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Diversity of human sapovirus genotypes detected in Japanese pediatric patients with acute gastroenteritis, 2014-2017. J Med Virol. 2021;93(8):4865-4874.

26) Kawata K, Hoque SA, Nishimura S, Yagyu F, Islam MT, Sharmin LS, Pham NTK, Onda-Shimizu Y, Quang TD, Takanashi S, Okitsu S, Khamrin P, Maneekarn N,

Hayakawa S, Ushijima H. Role of rotavirus vaccination on G9P[8] rotavirus strain during a seasonal outbreak in Japan. Hum Vaccin Immunother. 2021; 3;17(10):3613-3618.

27) Ushijima H, Hikita T, Kobayashi M, Pham NTK, Onda-Shimizu Y, Kawagishi T, Okitsu S, Kanai Y, Kobayashi T, Phan T, Hoque SA, Takanashi S, Komoto S, Kumthip K, Taniguchi K, Maneekarn N, Hayakawa S, Khamrin P. The Detection of Rotavirus Antigenemia by Immunochromatographic Kits: a Case Series. Clin Lab. 2021; 1;67(10)

28) Hoque SA, Wakana A, Shimizu H, Takanashi S, Okitsu S, Anwar KS, Hayakawa S, Maneekarn N, Okabe N, Ushijima H. Detection of Rotavirus Strains in Freshwater Clams in Japan. Food Environ Virol. 2022;14(1):94-100.

29) Takanashi S, Tanaka-Taya K. Immunization program in Japan: Advances, pitfalls, and scope for improvement. Pediatr Int. 2021;63(12):1417-1418.

30) Imamura T, Saito M, Ko YK, Imamura T, Otani K, Akaba H, Ninomiya K, Furuse Y, Miyahara R, Sando E, Yasuda I, Tsuchiya N; National COVID-19 Cluster Response Taskforce, Suzuki M, Oshitani H. Roles of Children and Adolescents in COVID-19 Transmission in the Community: A Retrospective Analysis of Nationwide Data in Japan. Front Pediatr. 2021 Aug 10;9:705882.

31) Furuse Y, Tsuchiya N, Miyahara R, Yasuda I, Sando E, Ko YK, Imamura T, Morimoto K, Imamura T, Shobugawa Y, Nagata S, Tokumoto A, Jindai K, Suzuki M, Oshitani H. COVID-19 case-clusters and transmission chains in the communities in Japan. J Infect. 2022 Feb;84(2):248-288.

32) Ninomiya K, Kanamori M, Ikeda N, Jindai K, Ko YK, Otani K, Furuse Y, Akaba H, Miyahara R, Saito M, Suzuki M, Oshitani H. Integration of publicly available case-based data for real-time coronavirus disease 2019 risk assessment, Japan. Western Pac Surveill Response J. 2022 Mar 31;13(1):1-6.

2. 和文発表

1) 奥山舞, 多屋馨子. おたふくかぜワクチン接種後の副反応について. 日本医事新報 5085; 52-53, 2021

2) 森野 紗衣子.【ワクチン最前線】ワクチンの疾患予防と展望 風疹ワクチン 第5期定期接種導入を含めて. JOHNS. 37(11); 1451-1454, 2021

3) 三鴨 廣繁, 多屋 馨子, 石黒 信久, 岩田 敏, 内田 美保, 岡田 賢司, 金井 信一郎, 豊川 真弘, 中野 貴司, 藤村 茂, 山岸 由佳, 一般社団法人日本環境感染学会ワクチン委員会. 一般社団法人日本環境感染学会 医療関係者のためのワクチンガイドライン(第3版)追補版 新型コロナワクチン. 日本環境感染学誌 37(1) i,S1-S4,np.2022

4) 多屋 馨子. 成人を予防する代表的なワクチン 成人への任意接種 風疹ワクチン. Medicina.59(3): 537-541. 2022

5) 三輪 晴奈, 多屋 馨子.【COVID-19】各論:COVID-19の臨床 2020～2021年の小児における感染症流行状況. 小児内科.54(1): 99-103, 2022.

6) 岡田 賢司, 多屋 馨子, 久保田 恵巳, 城 青衣, 菅原 美絵, 津川 毅, 並木 由美江, 東 健一, 三沢 あき子, 渡邉 久美, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会. 感染症・予防接種レター(第89号) ロタウイルスワクチンの互換性・再接種 同一製剤での接種完了.小児保健研究.80(6): 828-829, 2021.

7) 多屋 馨子.【思春期・成人に用いられるワクチン】風疹ワクチン接種推進の現状. 日本医師会雑誌. 150(10): 1795, 2022.

8) 多屋 馨子.【呼吸器症候群(第3版)-その他の呼吸器疾患を含めて-[IV]】呼吸器感染症 ウイルス感染症 麻疹肺炎. 日本臨床別冊呼吸器症候群 IV : 161-165, 2021.

9) 三輪 晴奈, 多屋 馨子.【ワクチンの進歩と重要性】新生児・乳児とワクチン最新のワクチンスケジュールと変更点. 周産期医学.51(12): 1776-1780, 2021.

10) 岡田 賢司, 多屋 馨子, 久保田 恵巳, 城 青衣, 菅原 美絵, 津川 毅, 並木 由美江, 東 健一, 三沢 あき子, 渡邉 久美, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会. 感染症・予防接種レター(第88号) 新型コロナウイルス感染症予防とRSウイルス感染症予防の実際.小児保健研究.80(5): 650-652, 2021.

11) 新井 智, 多屋 馨子.日本脳炎ワクチンの望ましい接種間隔は?【追加接種は6ヵ月を過ぎれば接種可能で、接種間隔の違いによる効果の差は確認されていない】.日本医事新報.5098: 51-52, 2022.

12) 多屋 馨子.【COVID-19パンデミック-二年を振り返る-】新型コロナワクチンによる予防の現況と今後の展望. 日本内科学会雑誌.110(11): 2383-2391, 2021.

13) 多屋 馨子.【新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策のこれから-ワクチンを中心に】新型コロナワクチン 新

型コロナワクチンの安全性 作用、副反応のメカニズムとその予防. 臨床と微生物.48(6): 717-723, 2021.

14) 岡田 賢司, 多屋 馨子, 久保田 恵巳, 城 青衣, 菅原 美絵, 津川 毅, 並木 由美江, 東 健一, 三沢 あき子, 渡邉 久美, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会.感染症・予防接種レター（第 87 号） 医療従事者への予防接種. 小児保健研究.80(4): 545-547, 2021.

15) 多屋 馨子.【小児感染症の今】風疹対策の今. Pharma Medica. 39(8): 51-55, 2021.

16) 岡田 賢司, 多屋 馨子, 久保田 恵巳, 城 青衣, 菅原 美絵, 津川 毅, 並木 由美江, 東 健一, 三沢 あき子, 渡邉 久美, 日本小児保健協会予防接種・感染症委員会. 感染症・予防接種レター（第 86 号） 保育現場から新型コロナウイルス感染症対応の現状報告. 小児保健研究.80(3): 435-437, 2021.

17) 多屋 馨子, 岡部 信彦. HPV ワクチンに関する最近の動きは? 各方面からの情報提供・啓発等により、HPV ワクチン被接種者数が増加傾向にある. 日本医事新報.5082:47-48, 2021.

18) 多屋 馨子.【感染症診療の最新ガイド/ガイドラインを読み解く】感染対策・ワクチン 医療関係者のためのワクチンガイドライン. 臨床と微生物.48(4): 365-370, 2021.

19) 多屋 馨子.【With コロナ感染症診療-After コロナを見据えて】新型コロナワクチンの今を知る 接種の現状と医療への展望. 感染と抗菌薬 24(2): 66-73, 2021.

20) 新橋 玲子, 多屋 馨子, 鈴木 基.【小児科医の疑問に答える!子どもと新型コロナウイルス】基礎の疑問に答える 小児における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の広がりと対策は? 小児科診療. 84(4): 465-469, 2021.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Ko YK. “COVID-19 transmission dynamics in Japan: observed contact pattern changes and overdispersion over the course of the epidemic” Epidemics 8, November 30-December 3, 2021

2) Shimbashi R, Arima Y, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Otsuka M, Komase K, Kobayashi Y, Arashiro T, Takahara O, Suzuki M. Changes in the notification rate of Invasive Pneumococcal Disease in Japan during the COVID-19 pandemic: descriptive assessment of national surveillance data. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Karuizawa, December 2-3, 2021.

3) Saeko Morino, Etsuko Kitagami, Hiroki Nakayama, Yuka Koizumi, Keiko Tanaka-Taya, Yuki Kinjo, Kazunori Oishi. Seroepidemiological Analysis of Anti-Pneumococcal Surface Protein A (PspA) Immunoglobulin G by Clades in Japanese Population. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Karuizawa, December 2-3, 2021.

4) Keiko Tanaka-Taya. COVID-19 Vaccine～Effectiveness and Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Japan. The 18th Japan-Taiwan Symposium. October 29, 2021. Web 開催

5) Keiko Tanaka-Taya. COVID-19 Vaccine～Effectiveness and Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Japan. The 15th Japan-China-Korea Forum on Communicable Disease Control and Prevention. December 9, 2021, Web 開催

2. 国内学会

1) 有馬雄三. 新型コロナウイルス感染症の流行下における他の感染症の動向について:感染症発生動向調査から. 第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2021 年 10 月. 東京. Web 開催.

2) 高勇羅. 東京都における新型コロナワクチン接種による死亡回避の新型コロナワクチン有効性と症例致命リスクの推定、及び医療逼迫状況が及ぼす致命リスクへの影響に関する考察. 第 32 回日本疫学会学術総会. 2022 年 1 月. Web 開催.

3) 菊池 風花, 大場 真己, 文榕鐸, 和地 美来, 新井 智, 水谷 哲也. p53 阻害剤（PFT-α）は FIPV の増殖を抑制する. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7 日～9 月 13 日. 北海道江別市

4) 菊池 風花, 妹尾 佳英, 土屋 公幸, Nguyễn Trường Sơn, 本川 雅治, Marie Claudine Ranorosoa, Saw Bawm, Kyaw San Lin, 鈴木 仁, 雲野 明, 中田 圭亮, 原田 正史, 多屋 馨子, 森川 茂, 鈴木 基, 水谷 哲也, Richard Yanagihara, 新井 智. ベトナム、マダガスカル、日本の齧歯目由来オルソハンタウイルス. 第 164 回日本獣医学会学術集会. 2021 年 9 月 7 日～9 月 13 日. 北海道江別市.

5) 菊池 風花, 大場 真己, 文 榕鐸, 和地 美来, 新井 智, 水谷 哲也. FIPV 感染による細胞死を抑制するシグナル伝達経路阻害剤の検討. 第 68 回日本ウイルス学会. 2021 年 11 月 16 日～18 日.

6) 菊池 風花, 妹尾 佳英, 大場 真己, 新井 智, ソングエントラング, バンタンツ, スカイラーリプハルト, ジョセフクック, ルイスルエダ, アマンダグリュンワルド, 多屋 馨子, 森川茂, 鈴木 基, ヤナギハラリチャード, 水谷 哲也. Molecular phylogeny of gamma herpes virus in Rhinolophus bats in Vietnam. 第 68 回日本ウイルス学会. 2021 年 11 月 16 日～18 日.

7) 菊池 風花, 大場 真己, 文榕鐸, 和地 美来, 新井 智, 水谷 哲也. p53 阻害剤（PFT-α）は FIPV の増殖を抑制する. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021 年 12 月 1 日～3 日. 神奈川県横浜市.

8) 奥野英雄、吉川肇子、新井 智、鈴木 基. 新規ワクチン導入時の最適なリスクコミュニケーションについて. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021 年 12 月 3 日～5 日. 長野県軽井沢町.

9) 森野紗衣子. シンポジウム COVID-19 の出現で他の感染症の疫学はどのように変わったか. 感染症流行予測調査. 第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2021 年 10 月. 東京.

10) 森野紗衣子. ワクチンで予防可能な疾患にサーベイランスと血清疫学研究でアプローチする. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021 年 12 月 3 日～5 日. 長野県軽井沢町.

11) 多屋馨子. 我が国のおたふくかぜの現状と課題. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021 年 4 月 16 日. 京都市.

12) 多屋馨子. 総合シンポジウム 予防接種制度の改定点と今後の課題. 異なるワクチンの接種間隔の撤廃. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021 年 4 月 18 日. 京都市.

13) 勝田 友博, 清水 直樹, 岡田 賢司, 多屋 馨子, 中野 貴司, 神谷 元, 天羽 清子, 石和田 稔彦, 岩田 敏, 大城 誠, 岡部 信彦, 吉良 龍太郎, 是松 聖悟, 菅 秀, 津川 毅, 西村 直子, 菱木 はるか, 藤岡 雅司, 細矢 光亮, 水野 由美, 峯 眞人, 宮入 烈, 宮崎 千明, 森岡 一朗, 森島 恒雄, 吉川 哲史, 和田 泰三, 東 寛, 楠原 浩一, 尾内 一信, 齋藤昭彦, 森内 浩幸, 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）症例の臨床経過に関する検討. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021 年 4 月 18 日. 京都市.

14) 多屋馨子.「くすりのエキスパートが語る“よくわかる新型コロナウイルスワクチン”」そもそもワクチンとは？公益社団法人日本薬学会、日本学術会議 薬学委員会 医療系薬学分科会、地域共生社会における薬剤師職能分科会、化学・物理系薬学分科会公開シンポジウム. 2021 年 4 月 24 日. Web 開催.

15) 多屋馨子. 新型コロナウイルス感染症流行下における国内の各種感染症の疫学情報とその変化～その対策としての予防接種の重要性について～. 第 62 回日本臨床ウイルス学会. 2021 年 6 月 12 日. Web 開催.

16) 多屋馨子. シンポジウム輸入感染症・脅威となる海外の感染症―デング・麻疹・ポリオ・鳥インフルエンザ 輸入感染症・脅威となる海外の感染症 麻疹. 第 62 回日本臨床ウイルス学会. 2021 年 6 月 13 日. Web 開催.

17) 多屋馨子. 感染症だより～新型コロナウイルス感染症、新型コロナウイルスワクチン、風疹、RS ウイルス感染症～第 674 回日本小児科学会東京都地方会講話会. 2021 年 7 月 17 日. Web 開催.

18) 多屋馨子. 新型コロナウイルス感染症について～医学的見地から～. 令和 3 年度全国保育協議会「保育所・認定こども園リーダートップセミナー」. 2021 年 8 月 6 日. Web 開催.

19) 多屋馨子. 保育現場における感染症対策（新型コロナウイルスを含む）2021 年度子どもの健康と安全セミナー. 2021 年 8 月 22 日. Web 開催.

20) 多屋馨子. 新型コロナ禍における子どもの心と体のケアー小児への新型コロナワクチン接種の知見と注意点. 令和 3 年度小児医学研究振興財団 web 市民公開講座「新型コロナ禍における子どもの健康」Web 開催.

21) 多屋馨子. VPD を考える. 第 36 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2021 年 9 月 20 日. 名古屋市.

22) 多屋馨子. 新型コロナウイルス感染症と新型コロナワクチン. 第 284 回 日本小児科学会兵庫県地方会. 2021 年 9 月 25 日. Web 開催.

23) 多屋馨子. 第 16 回高橋賞受賞講演サーベイランスから対策へ～ワクチンの有効性と安全性を両輪で考える. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会. 2021 年 12 月 5 日. 長野県軽井沢町.

24) 多屋馨子. 保育所における感染症対策ガイドライン. 令和 3 年度神奈川県指定保育士等キャリアアップ研修（保健衛生・安全対策分野）. 2021 年 12 月 7 日. Web 開催.

25) 多屋馨子. 感染症・予防接種に関する最近の話題. 第 190 回日本小児科学会和歌山地方会. 2022 年 2 月 19 日. Web 開催.

26) 是松聖悟, 西藤なるを, 岡田清吾, 釣永雄希, 三浦克志, 小林一郎, 宮田一平, 多屋馨子, 岡田賢司, 藤澤隆夫. 喘息発作入院サーベイランスにおける病原体検出状況.

第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2021 年 10 月 9 日. 東京.

27) 石井雅宏, 眞鍋舜彦, 多久佳祐, 多屋馨子, 新井 智, 新橋玲子, 藤本 嗣人, 花岡 希, 小長谷昌未, 保科隆之, 楠原浩一. 低血糖脳症の原因としてコクサッキーウイルス A4 型の関与が疑われた 1 例. 第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2021 年 10 月 9 日. 東京.

28) チョン・ピンフィー, 吉良龍太郎, 鳥巣浩幸, 安元佐和, 奥村彰久, 森 懇, 多屋馨子. 急性弛緩性脊髄炎（AFM）の発症 3 年後の神経予後. 第 63 回日本小児神経学会. 2021 年 5 月 27～29 日. 福岡市

１８．エイズ研究センター

センター長　　俣野　哲朗

概　要

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進している。特に世界三大感染症の一つであるHIV感染症の克服に結びつく研究の推進を主目的とし、わが国のエイズ対策研究において中核的役割を果たしてきた。

1981年、米国でエイズ症例の最初の報告がなされて以来、約40年の歳月が流れている。この間の科学の進歩はめざましく、抗HIV薬開発も進展したが、世界のHIV感染者数は3800万人、年間約150万人が新たにHIVに感染し、約65万人がエイズ関連で亡くなっていると推定されている。このように世界のHIV感染拡大は未だ深刻な状況にあるが、本邦においてもエイズ動向委員会によると、HIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は概ね年間1,000件以上で推移しており（2021年：1,057件）で、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症で感染判明の比率が高く（2021年：315件[約30%]）、多くの感染者が早期診断に至っていないと考えられ、憂慮すべき事態である。2020年は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行があり、HIV検査数減少に伴うHIV感染者報告数減少が問題となっている。抗HIV薬治療によりエイズ発症抑制が可能となってきたが、感染者はほぼ一生涯にわたる服薬が必要で、副作用・薬剤耐性・高額医療費等の問題が生じている。さらに近年、エイズ発症に至らなくとも発癌や骨粗鬆症・心血管障害・神経認知障害等の種々の加齢関連疾患の進行が大きな問題となってきている。当センターは、このHIV感染症克服に向けたエイズ対策研究拠点として、総合的な戦略研究を推進している。

HIV感染症対策としては、衛生行政・国民への啓発等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合戦略が重要である。症状の潜伏期間の長いHIV感染症では社会的予防活動のみによる封じ込めが困難であり、早期診断・治療に加え、グローバルなHIV感染拡大阻止の切り札として予防ワクチン開発は鍵となる戦略である。一方、国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点での取組みに基づく国内への感染拡大の抑制に加え、国内の社会的予防活動強化およびHIV感染者治療法向上を中心とする総合的かつ持続的な戦略が求められる。

予防HIVワクチン開発を目的とする研究では、優れたエイズモデルを構築し、この系を用いてHIV持続感染成立阻止に結びつく免疫機序の解明研究を展開するとともに、ワクチン開発を進めている。特に、優れた免疫誘導能を有するセンダイウイルスベクターを用いたワクチンについては、国際エイズワクチン推進構想（IAVI）等との国際共同研究が進展し、臨床試験第Ⅰ相にて安全性・免疫原性が確認されている。さらに独自の抗原最適化によって、粘膜感染防御効果を示す有望な結果が得られている。HIV感染者治療に関しては、薬剤耐性株動向調査を継続、国内HIV感染者臨床ゲノムデータベースを構築し、ウイルスゲノム・宿主ゲノム・腸内マイクロバイオーム等の解析研究を推進するとともに、HIV複製・感染病態の解明、治療標的となる機序・因子の同定を推進中である。また、感染者のHIV治癒に向け、HIV複製制御維持・潜伏機序の解明を目指した研究を展開している。

国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たすとともに、国内HIV/AIDS動向・疫学的解析にも貢献し、国内感染者推定研究を展開して成果をあげている。さらに、ベトナム国立衛生疫学研究所ならびに西アフリカのガーナ大学野口記念医学研究所等との国際共同研究を推進している。また、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上およびサーベイランス強化を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術・サーベイランスに関する国際研修を年一回開催している。日米連携および日仏連携シンポジウム開催をはじめとして、国際共同研究推進および若手研究者育成にも尽力している。

一方、HTLV感染症に関する研究では、感染者の感染免疫動態の解析を進めるとともに、ワクチン開発研究を推進している。HIV/HTLV感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とするCOVID-19についても、HIV感染症研究で培われた最先端技術を駆使して感染免疫学的解析研究・ワクチン開発研究を展開している。

以上のように、エイズ研究センターは、HIV・HTLV 感染症、さらには「みえない感染拡大」の制圧に向けた研究の推進およびその成果の国内外への発信・導入により、わが国における感染拡大防止および感染者の QOL の向上、さらには世界の感染症の制圧に貢献することを目標としている。

業 績

調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防 HIV ワクチンに関する研究

1. HIV感染免疫動態に関する研究

(1) 中和抗体の個体レベルにおける防御機序の解析

エイズウイルス中和抗体(NAb)は感染急性期の受動免疫により著明な持続感染阻止効果を示し、機序として抗原提示修飾を介した特異的 T 細胞応答亢進が関わる可能性を我々は近年見出してきた。前年度までは、非中和抗体(nNAb)受動免疫の個体レベルにおける持続感染阻止能の欠失、中和抗体受動免疫による 100 週単位の SIV 制御、NAb 受動免疫後の CTL エスケープ変異体の *in vitro* 複製抑制能の亢進と *in vivo* での CTL エスケープ変異の蓄積阻止、NAb 誘導群における主要 CTL の pAMPK 低発現の亜集団保有、CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能の NAb 受動免疫による選択的亢進を示し、MHC クラス I ハプロタイプ *90-010-Ie* 及び *90-010-Id* に関連するエピトープ候補領域におけるウイルス変異の絞り込み、MHC クラス I ハプロタイプ *90-010-Ie* 及び *90-010-Id* の感染初期の選択圧パターンに関する比較解析、immunodominant なエピトープ特異的 CTL 集団中における pAMPK 低発現亜集団の解析を行い、当該の集団中に消耗マーカー高発現を来さない亜集団がさらに存在することを見出した。本年度は、NAb 受動免疫により部分的かつ持続的な SIV 複製抑制を来した個体につきウイルス特異的免疫応答の解析を行った。結果、ウイルス制御期における各 SIV 蛋白質特異的 T 細胞応答のドミナンスの保持と、特定の Nef エピトープ特異的 CD107a 陽性・細胞傷害性 CD4 陽性 T 細胞応答の持続を見出した。本結果は、感染初期の NAb の存在によるウイルス特異的細胞性免疫応答の機能的保持につき示唆を与える知見である。

[山本浩之、Hau Thi Thu Trang、菅野芳明、西澤雅子、関紗由里、中村碧、石井洋、野村拓志、俣野哲朗]

(2) 中和抗体誘導サル群の同定と免疫相関の解析

高度の NAb 抵抗性(誘導障害)を自然感染経過で示す SIV_{mac239} 株感染アカゲザル群を継続スクリーニングした結果 NAb 高誘導を示す新規サル群を同定し、細胞関連遺伝因子及びウイルス学的因子の包括的な相関解析を進めてきた。昨年度までに、NAb 誘導群ではウイルス特異的 B 細胞サブセットレベルでの応答亢進が生じること、Env 可変領域 1、2、4、5 に単独及び多重の残基置換を有する抗体エスケープ変異 SIV に対する中和能は累加的に低下し、上記 4 領域の点変異は中和エスケープであって、SIV_{mac239} 中和は複数の標的領域(V1+V2+V4+V5 領域)に対する組合せで達されること、NAb 誘導群では Env 領域の選択圧が亢進していることを見出し、また SIV の各病原性蛋白質が B 細胞を侵襲し直接的に負の攪乱を与える機構を評価する *in vitro* 実験系を確立し、高精度イメージング解析の条件設定を行い、SIV 感染個体における免疫細胞の *in vivo* イメージング解析を行った。本年度は、SIV が免疫細胞の攪乱をもたらす分子的基盤に関する相互作用解析の基礎的検討を行った。本実験系は新たなタイプの NAb 誘導型ワクチン開発への基礎知見として有用となりうる。

[山本浩之、菅野芳明、Hau Thi Thu Trang、野村拓志、俣野哲朗]

(3) 中和抗体誘導に関与する B 細胞受容体遺伝子多型に関する研究

ワクチン接種やウイルス感染における中和抗体誘導には個人差が存在するが、その詳細な機序について十分には明らかになっていない。我々は、以前に中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザルより広域交差性抗 SIV 中和抗体 B404 を同定し、その誘導機序を解析してきた。中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザル 10 頭における抗 SIV 中和抗体誘導および B 細胞受容体(BCR)遺伝子を解析した結果、B404 クラス抗体が使用する可変領域の由来する germline VH3.33 遺伝子には遺伝子多型が存在し、この遺伝子多型が SIV 感染個体における B404 クラス抗体の誘導を規定していることを明らかにした。また、中和抗体抵抗性 SIV 感染アカゲザルにおいても、germline VH3.33 遺伝子多型依存的に B404 クラス抗体が誘導されることを明らかにし、中和抗体に抵抗性を有する Env からの抗原刺激においても、特定の中和抗体誘導に germline 抗体遺伝子多型が影響することを示した。本研究結果は、中和抗体誘導の有無を規定する要因として germline 抗体遺伝子多型もありうることを明らかにした点で重要である。また、この B404 クラス抗体誘導にいたる VH3.33 遺伝子型を有するサルを用いた系は、中和抗体誘導機序解明に有用である。

[松岡佐織、石井洋、山本浩之、野村柚仁、佐野雅人、岡崎みどり、俣野哲朗;関塚剛、黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、桑田岳夫、松下修三(熊本大学)、Vanessa Hirsch(NIH/NIAID)、齊藤暁(宮崎大学)、関洋平、明里宏文、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)]

(4) 新規サル馴化 HIV-1(HIV-1mt)における液性免疫応答研究

現在、完全治癒や機能的治癒の実現に向けた様々な基礎研究が行われているが、それらの有効性や安全性を評価するための介入試験を HIV 感染者において実施することは難しいのが実情である。そこで、我々はそれらの評価研究に適した新規霊長類モデルとして HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル馴化 HIV-1(HIV-1mt)を構築し、カニクイザルを用いて感染実験を行っている。本年度は、昨年度解析したサル個体とは別の約 300 週間の長期サル馴化 HIV 感染カニクイザル個体を用いて、感染急性期および感染慢性期(CD8 枯渇後)由来の各自己 Env クローンキメラウイルスパネルの構築を進め、それら Env クローンキメラパネルウイルスを用いて、潜伏・持続感染状態のサル馴化 HIV 感染カ

ニクイザルにおける中和抗体価測定を完了し、評価モデルとしてのウイルス制御液性免疫に関する基盤的情報を更に集積することができた。本実験系は、潜伏感染における液性免疫応答の機能的意義の解明に繋がることが期待できる。
[原田恵嘉、吉村和久;明里宏文(京都大学)]

2. HIV ワクチンに関する研究

(1) CTL 細胞誘導 HIV ワクチンの抗原設計に関する研究

グローバルな HIV 感染拡大抑制にはワクチン開発が必要とされる。我々はこれまで CTL 誘導ワクチン開発研究を推進し、デリバリー系としてセンダイウイルス(SeV)ベクターを開発して、国際エイズワクチン推進構想(IAVI)を中心とする国際共同臨床試験で安全性と免疫原性の確認にいたっている。さらに抗原最適化に向けた研究を展開し、Gag・Vif を標的として、HIV 感染の優先的な標的となり得るウイルス特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導しないワクチン抗原(CaV11)を開発して、アカゲザルを用いた実験で、Gag・Vif 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag・Vif 特異的 CTL を誘導することを確認した。低用量 SIV 経直腸反復接種実験においては、ワクチン接種による有意な感染防御効果が認められた。また、SIV 経直腸感染防御個体ではワクチン接種後に Gag 特異的 CTL が高頻度で誘導されていることを明らかにし、Gag 特異的 CTL が本ワクチンによる SIV 経直腸感染防御に主要な役割を果たしていることを示唆した。本研究結果は、Gold Standard Model において CTL 誘導ワクチンの経粘膜感染防御効果を示した有数の成果であり、有望な HIV ワクチン抗原デザインとして、今後の研究進展が期待される。
[石井洋、野村拓志、中村碧、関紗由里、山本浩之、武田明子、岡崎みどり、俣野哲朗;寺原和孝(治療薬・ワクチン開発研究センター)、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、徳炭剛、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)、David Watkins(George Washington Medical School)]

(2) 抗体誘導 HIV ワクチンに関する研究

CTL 誘導に加えて、抗体誘導は HIV ワクチン開発における重要戦略である。有効な抗体誘導には、標的となる Env 抗原の構造を考える必要があり、Env 三量体は有望な抗原の一つである。本研究ではセンダイウイルス(SeV)粒子に効率よく取り込まれる新規改変 EnvF 抗原を設計し、それを発現する SeV ベクター(SeV-EnvF)および EnvF を効率よく取り込む非感染性 SeV 粒子(NVP-EnvF)を開発した。EnvF 抗原が広域交差性抗 HIV 中和抗体により認識されることおよび CD4・CCR5 を介した膜融合能を保持していることを明らかにし、抗体誘導のための抗原として構造的に適していることを示した。EnvF 抗原の免疫原性を解析するため、ウサギおよびカニクイザルへの SeV-EnvF および NVP-EnvF ワクチン接種実験を行ったところ、複数の HIV 株由来の Env gp120 に結合する抗体が誘導されることを明らかにした。また、複数のワクチン接種個体由来の血漿において抗 HIV 中和活性が観察され、EnvF 抗原が抗体誘導ワクチンのための新規プラットフォームとして有用であることが示された。
[石井洋、中村碧、野村柚仁、俣野哲朗;徳炭剛、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)]

II. HIV 感染病態と感染者治療法に関する研究

1. HIV 複製および感染病態に関する研究

(1) SIV 複製制御維持群の解析

我々はこれまで、Gag 全長または Gag206-216、Gag241-249 エピトープを主抗原とする DNA プライム・センダイウイルス(SeV)ベクターブーストワクチン実験で、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群は SIV 複製制御にいたることを示し、Gag206-216 および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL がその複製制御に中心的役割を担っていることを明らかにしてきた。さらに、MHC-I ハプロタイプ A 共有サルの解析で、ワクチン誘導交差性 CD8 陽性 T 細胞が長期複製制御維持に寄与することを示唆する知見が得られている。本年度は7個体の MHC-I ハプロタイプ A 共有 SIV 複製非制御サルを用い、MHC-I ハプロタイプ A に関連する 7 つの CD8 陽性 T 細胞のエピトープ領域におけるウイルス変異選択の感染後週数および順序を検討した。感染後 1 年以内に 7 つの CD8 陽性 T 細胞のエピトープ領域のうち 5 から 7 か所でウイルス変異が選択されていた。$Gag_{206-216}$ と Nef_{9-19} の 2 つのエピトープ領域で最初に変異が選択され、多くの個体では $Vif_{114-124}$ エピトープ領域での変異選択が遅かった。感染後 6 カ月間のウイルス量(AUC)は、感染後 1 年で変異が選択された CD8 陽性 T 細胞エピトープコード領域の数と正の相関があった。これらの複製非制御個体では $Gag_{241-249}$ 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が早期に誘導されていたが、これは必ずしも $Gag_{241-249}$ エピトープ領域における変異の早期選択につながらず、エピトープ領域における変異選択の順序は免疫誘導の優位性のみでは決定されない可能性があることが示唆された。このモデルは、エピトープ領域における変異選択順序を決定する要因の解析に有用であり、本研究結果は、ウイルス複製制御下におけるウイルスと宿主 CTL との相互作用の理解に結びつく基盤情報として重要である。
[野村拓志、山本浩之、石井洋、Ntim Afia Asante、俣野哲朗;明里宏文、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)]

(2) 国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報データベース構築

国内 HIV 感染者の大部分は抗 HIV 薬治療をうけ、エイズ発症には至らない。しかし、抗 HIV 薬治療をほぼ生涯にわたって受ける必要があり、長期療養下で骨粗鬆症・心血管障害・脳認知障害・腎障害等の加齢関連疾患発症や発癌が問題となってきている。これらの各種疾患促進に関連する宿主遺伝子の検索を主目的として、国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報を収集し、データベースを構築して、ウイルスゲノム、HLA 遺伝子型、腸内マイクロバイオーム等

のデータ収集・蓄積を進めた。HLA 領域についてはNGS による高精度なHLA タイピングを行い、A 型肝炎ウイルスワクチンに対する応答性との関連を見出した。
[立川愛、吉村和久、椎野禎一郎、西澤雅子、菊地正、石井洋、中村碧、俣野哲朗;四柳宏、古賀道子、松田浩一(東京大学)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)、潟永博之、岡慎一(国立国際医療研究センター)、細道一善(金沢大学)、大橋順(東京大学)]

2. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬に関する研究

我々は、これまでに標的細胞受容体 CD4 の類似低分子化合物(CD4mc:新規 Env 標的薬)が、HIV エンベロープ蛋白 (Env) gp120 の立体構造変化を誘起し、エピトープを露出させることで抗 HIV-1 抗体の中和活性を増強させることを見出している。そこで、この研究成果をより発展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤(二機能性 Env 阻害剤)」の研究開発を進め、大規模スクリーニングにより、CD4mc、In Silico Guided Hits、第二世代 Triterpenes から有用候補化合物を見出すことができた。本年度は、昨年度同様に in silico guided hits およびトリテルペン誘導体の設計・合成・評価を進めるとともに、新たに新規 gp41 阻害剤に関して開発を開始し、抗 HIV 活性、中和抗体の相乗効果、および分子動力学計算法を用いた結合領域推定等を進めることができた。本結果は、ART 下で、広域中和抗体の交差性を増強させて潜伏感染を制御する新規治療法開発への基礎知見として有用となりうる。
[原田恵嘉、吉村和久;横山勝(病原体ゲノム解析研究センター)、玉村啓和(東京医科歯科大学)、鳴海哲夫(静岡大学)]

(2) MVC 耐性誘導による Env の変異が中和抗体感受性に及ぼす影響に関する研究

CCR5 阻害剤マラビロック(MVC)は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 認可薬であり、耐性機序に関しては未だに明らかでないことが多い。さらに MVC は間接的にエンベロープ(Env)蛋白に作用することもあり、感染者体内に存在する中和抗体との相互作用についても興味が注がれている。そこで我々は、これまでに、血友病症例から分離した HIV-1 サブタイプ B (KP-5) を用いて、MVC に対する in vitro 耐性誘導を行い、MVC 耐性獲得によるエンベロープ Env の構造変化と中和抗体に対する感受性の関係を解析している。本年度も昨年度に引き続き、構築した KP-5 ウイルスパネルに対して、各種感受性解析を展開し、各点変異における詳細解析を進めた。本ウイルスパネル系は、MVC および中和抗体の組み合わせによる新規治療法への基礎知見として有用となりうる。
[原田恵嘉、吉村和久]

(3) iPS 細胞技術を用いた HIV 特異的 T 細胞による免疫細胞療法の開発に関する研究

HIV 感染症治癒達成のためには潜伏感染細胞除去が必須である。潜伏感染細胞を再活性化し、感染細胞除去を目指す"Kick and Kill" 戦略が提唱されているが、潜伏感染細胞の再活性化、感染細胞除去について、いずれも有効な手段は確立されていない。本来CTL は感染細胞排除を担う有用な宿主免疫監視機構であるが、慢性期の HIV 感染者は不可逆的な免疫老化状態に陥っており、HIV 特異的CTL も十分に機能できないことが明らかとなっている。HIV 感染症の治癒を目指した治療戦略として、人工多能性幹細胞(induced Pluripotent Stem Cell, iPS 細胞)技術を用いて再生した HIV 特異的 CTL を、再活性化感染細胞の排除を担うエフェクターと位置づけ、新たな免疫細胞療法の開発を目指した研究を進めている。これまでに、HIV 感染者 CTL クローンから iPS 細胞由来 HIV 特異的再分化 T 細胞 (HIV-iPS-T) の作製に成功しており、高い増殖能と機能性を有する HIV-iPS-T は試験管内で長期間にわたり HIV 複製抑制効果を示すことを明らかにした。本治療戦略の *in vivo* での効果検証を行うため、サルエイズモデルを用いて検討を進めている。アカゲザル由来 iPS 細胞から、SIV 感染細胞傷害活性を有する SIV 特異的再分化 T 細胞の作製、大量培養に成功し、SIV 感染アカゲザルへの移植実験を実施している。
[立川愛、俣野哲朗、石井洋、三木祥治、田部亜季;金子新、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、山下和男(KOTAI バイオテクノロジー)]

(4) HIV 感染者や免疫不全患者で問題となるウイルス感染症に対する特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の開発に関する研究

cART により HIV 感染症の予後は改善されているが、未だに AIDS 患者では日和見合併症の発症が問題であり、サイトメガロウイルス(CMV)感染症などのウイルス感染症もその原因の一部となっている。また、非エイズ指標疾患悪性腫瘍としてパピローマウイルス(HPV)を原因とする肛門癌の増加も懸念されており、新たな治療法の開発が急務である。一方、各種移植医療においても、移植後の免疫抑制状態での CMV, EBV, AdV などの日和見ウイルス感染症が問題となるが、欧米諸国ではウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の有効性が報告されている。我が国での日和見ウイルス感染症に対するウイルス特異的 T 細胞療法の臨床実用化に向け、新たなウイルス特異的 T 細胞培養技術の開発をおこなっている。高効率に機能的ウイルス特異的 T 細胞を増殖させ得る培養法を確立するとともに、日本人 HLA 遺伝子型に対応可能なウイルス特異的 T 細胞の HLA 拘束性決定法を確立した。また、T 細胞誘導を目的とした HPV に対する治療ワクチン開発において、T 細胞応答解析を担当した。
[立川愛;高橋聡(東京大学)、森尾友宏(東京医科歯科大学)、川名敬(日本大学)]

(5) HIV-1 カプシドを標的とした低分子化合物によるウイルス感染制

御に関する研究

昨年度は、*in silico* スクリーニングによって、HIV-1 カプシド(CA)の二量体化に関与する Helix9-Helix9 相互作用を標的とする低分子化合物の中の一つ、MKN-3 誘導体(TKB063)ついて報告した。今年度は、TKB063 を用いた抗 HIV-1 作用機序の解析を行い、さらに TKB063 より活性が高く、細胞毒性が低い誘導体の創製を目指した。

293T 細胞において、TKB063 存在・非存在下で NL4-3 をトランスフェクトし、ウイルス産生量(p24 ELISA)および産生ウイルスの感染価(TZM-bl 細胞)を測定した。25 □M TKB063 処理においてウイルス産生量および感染価の部分的な低下が認められた。次に、MT-4 細胞に高濃度の HIV-1 を吸着させた後、TKB063 存在・非存在下で温度を 37℃に上げ感染を進行させ、感染後 30 時間に産生されたウイルス量および産生ウイルスの感染価を測定した。産生ウイルス量は 25 □M の TKB063 で処理した細胞においても大きな減少は認められなかった。一方、産生ウイルスの感染価は、処理した TKB063 の濃度に依存して低下していた。以上の結果は、新規抗 HIV-1 低分子化合物 TKB063 は、HIV-1 複製後期過程においてCA に作用して、産生ウイルスの感染性を低下させている可能性を示している。また、TKB063 の誘導体合成では、疎水性および細胞膜透過性の改変により、TKB063 より高い抗 HIV-1 活性を示す化合物の創製に成功した。

[村上努;佐藤裕徳、横山勝(病原体ゲノム解析研究センター)、辻耕平、小早川拓也、玉村啓和(東京医科歯科大学)]

(6) ウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'-&β セレノ核酸アナログの創製研究

木村らは、これまでにウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'-&β セレノ核酸アナログの創製研究を行ってきている。既に 2'-β seleno NA(Pro Seleno A)が HBV および HIV-1 の複製を阻害し、HIV-1 に関しては核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)耐性 HIV-1 にも顕著な阻害を示すことを明らかにした。分担研究者(村上)は、これまでに、Pro Seleno A のセレン(Se)の置換基をエステル基に置換した誘導体は Pro Seleno A より抗 HIV-1 活性がやや弱いこと、当置換基を特定の電子吸引基に置換した誘導体はやや強い抗 HIV-1 活性をそれぞれ示すことなどを明らかにしてきた。今年度は、木村らが Seleno A の核酸塩基誘導体を 6 種類合成し、その抗 HIV-1 活性を村上が評価した。その結果、今回合成した誘導体は、いずれも各種 NRTI 耐性 HIV-1 に対しても WT と同程度の抗 HIV-1 活性を示すことが明らかになった。

[村上努;木村康明、阿部洋(名古屋大学)]

III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

1. 世界の HIV 感染動向に関する研究

(1) ベトナムにおける感染者の HIV と宿主のゲノム多様性に関する研究

ベトナムはアジアの HIV 感染流行地域の一つとして重要な対象地域である。欧米・アフリカを中心に HIV と宿主ゲノム多様性に関する研究が行われているが、アジア地域における解析は十分でない。流行する HIV 株、宿主の遺伝的背景は地域によって異なっているため、アジア地域での解析を行うことが重要である。本研究はベトナム国立衛生疫学研究所(National Institute of Hygiene and Epidemiology, NIHE)との共同研究として行われており、ハノイの HIV 感染者検体を用いて、流行 HIV 株の遺伝子解析と、宿主免疫応答・免疫関連遺伝子の解析を実施している。B 細胞免疫応答について解析を進めており、HIV 感染者における HIV 特異的 B 細胞応答と、標的エンベロープ(Env)多型の間に相関が見られることを明らかにした。NIHE 若手研究者を大学院生として感染研に受け入れ研究指導を行うとともに、現地ベトナム若手研究者への技術指導や研究討議も精力的に行なっている。

[立川愛、山本浩之、Hau Thi Thu Trang、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎、俣野哲朗;Nguyen Thi Lan Anh、Tran Thi Minh Tam (NIHE)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、大橋順(東京大学)]

(2) ガーナにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析

西アフリカ地域における HIV ゲノムおよび宿主ゲノムの多様性解析を行う目的で、ガーナ共和国の野口記念医学研究所(Noguchi Memorial Institute for Medical Research)との共同研究を推進している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアの州立病院においてこれまでに 700 検体以上の HIV 感染者血液および 100 検体の HIV 陰性血液を採取し、また臨床情報を収集するとともに、HLA 遺伝子型およびガーナ流行 HIV 株ゲノム塩基配列の解析を推進中である。HLA に関しては新規アレルと考えられる検体を発見し、現在数検体に関して詳細な解析を開始した。さらに、健常者および感染者の糞便を採取し、腸内マイクロバイオーム解析を行いガーナ健常者および HIV 陽性者の腸内マイクロバイオームを明らかにした。さらにガーナエイズコントロールプログラム(NACP)との共同研究として HIV 陽性者における HIV 薬剤耐性遺伝子解析を行い最新のガーナにおける HIV 薬剤耐性情報を両国で共有した。

[石川晃一、Mildred Amoa-Bosompem、Parbie Prince Kofi、Runtuwene Lucky Ronald、関紗由里、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎、俣野哲朗;神谷元(感染症疫学センター)、清野宏、石坂彩、水谷壮利(東京大学)、堀浩樹、谷口清州(三重大学)、William Ampofo、Dorothy Yeboah-Manu、Abraham Kwabena Anang, Dorothy Yeboah-Manu(野口記念医学研究所)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)]

2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

(1) 国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の長期動向把握に関

する研究

18年以上継続的に進めている日本における薬剤耐性HIV動向調査をおこなう研究で、我が国の薬剤耐性HIVの発生動向調査を主軸に国内で流行するHIV株の動向と薬剤耐性HIV感染拡大等の背景等を明らかにし、今後のHIV感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下3項目の研究に取り組んだ。

(ア) 分子疫学調査研究: 2003-2021 年に新規 HIV/AIDS 診断例 10838 件が登録された。2021 年(1 月~12 月)は 411 件を登録し、エイズ動向調査の新規報告数を分母とすると、同時点の捕捉率は 39.3%であった。2021 年は日本国籍男性 82.5%、外国国籍男性 12.2%、日本国籍女性 2.9%、外国国籍女性 1.7%であり、近年外国国籍男性の占める割合が増加傾向であったが、2021 年は減少した。急性期の割合は 2015 年 11.6%→2019 年 18.9%へと増加傾向であったが、2020 年 17.0%, 2021 年 16.0%へと減少した。2021 年新規登録例においてサーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異(TDR)は 35 例(8.5%)に確認された。薬剤クラス別内訳では NRTI: 24 例(5.9%)、PI: 7 例(1.7%)、NNRTI: 5 例(1.6%)、INSTI:2 例(0.5%)であった。3 例以上に検出された TDR は RT_T215X:11 例, M184V/I: 3 例, K103N:3 例, K70R/E:3 例, PR_M46I/L:4 例であった。M184V について 2020 年 4 例に続いて 2021 年に 3 例検出されており注意が必要である。

(イ) 情報分析研究:2021 年新規登録例におけるサブタイプは B: 77.1%,CRF01_AE: 13.9%, CRF07_BC: 2.0%, C: 2.0%, G または CRF02_AG: 1.7%であった。近年 B 以外が増加傾向であり、特に中国で近年増加している CRF07_BC は本邦でも近年継続的に 2%前後に検出されている。国内伝播クラスタの迅速判定プログラム(SPHNCS)における新規報告例の解析の結果、九州、沖縄、首都圏などで 1-2 年の間に感染者が急増するアウトブレイクが観察された。さらに、北海道の日本国籍 MSM における CRF07_BC の国内伝播クラスタが認められた。

本研究班登録例(2003-2019 年)の 71.2%が診断時 CD4 値 350/μL 未満であり、高年齢、MSM 以外、東京都以外、CRF07_BC 以外, 伝播クラスタ非所属、HCV 抗体陽性が診断時 CD4 値<350/μL と有意に関連していた。

(ウ) 薬剤血中濃度モニタリング研究:国立国際医療研究センターおよび名古屋医療センターを中心として抗 HIV 薬血中濃度測定検査の提供、薬物動態解析を行った。

[菊地正、大谷眞智子、小島潮子、西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久;松田昌和、蜂谷敦子、今橋真弓(名古屋医療センター)、増田純一、林田庸総、潟永博之、杉浦亙(国立国際医療研究センター)、渡邉大(大阪医療センター)、南留美(九州医療センター)、佐藤かおり、豊嶋崇徳(北海道大学)、吉田繁(北海道医療大学)、伊藤俊広(仙台医療センター)、古賀道子(東京大学医科学研究所)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所)、宇野俊介(慶応義塾大学)、猪狩英俊(千葉大学)、寒川整、中島秀明(横浜市立大学)、吉野友祐(帝京大学)、堀場昌英(東埼玉病院)、茂呂寛(新潟大学)、渡邉珠代(石川県立中央病院)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、藤井輝久(広島大学)、高田清式(愛媛大学)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、健山正男(琉球大学)、上野貴将、松下修三(熊本大学)]

(2) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

HIV 感染症の拡大防止の施策に向けて、未診断者を含む 日本国内の HIV 感染者の動向把握は重要である。本研究では日本国内 HIV 動向把握を目的とし、東京都、大阪府、福岡県の HIV 発生動向分析を試みた。初めに 2006-2015 年に公的機関で実施する無料匿名検査により HIV 陽性と診断された HIV 感染者血液を用いて新規診断者に占める早期診断率を把握するため HIV incidence assay を実施した。各自治体における早期診断率、新規 HIV 報告数、新規報告数にしめる AIDS 患者の割合を基に統計学的手法を用いて解析し、HIV 感染後の期間と診断までの時間 (以下、診断速度)に関する確率密度分布を推定した。さらに診断速度分布をエイズ発生動向調査報告数に外挿入し、拡張型逆算法(Extended Back-calculation Method)を用いて 2006-2015 年の国内の推定 HIV 年間発生数、累計 HIV 発生総数、未診断者数、診断率を推定した。本研究により早期診断率及び HIV 感染から診断に至るまでの平均期間は地域により有意に異なり、診断率は地域差があることが示唆された。本調査により得られた診断に至るまでの期間分布をエイズ発生動向調査報告値に外挿し、日本国内の HIV 診断率が 90%に達していないことを示した。さらに COVID-19 流行が HIV 早期診断率に及ぼす影響を解析するため、地域別結成学的調査を継続中である。国内 HIV 感染者数推定値の精度向上に向けて、まず東京都福祉保健局および東京都医師会の協力を得て診断時のより詳細な情報の収集を進めている。

[松岡佐織、Mark de Souza、俣野哲朗;貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、財津修一、和佐野ちなみ(福岡市保健環境研究所)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、城所敏英(東京都福祉保健局)]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 ウイルス検出による感染急性期診断法についての検討

現在国内で承認されているイムノクロマト法 HIV スクリーニング検査試薬(ICA)は、抗 HIV-1/2 抗体と HIV-1 抗原をそれぞれ検出できる。抗 HIV 抗体陽性例は確認検査試薬 Geenius HIV 1/2 キットにより確認検査が可能であるが、HIV-1 抗原陽性の確認検査に応用可能な核酸増幅検査用診断薬は高価な反応・測定装置を使用する定量試薬しかなく、中・小規模検査室での実施は難しい。ICA のダイナスクリーン HIV Combo で抗原陽性、Geenius HIV 1/2 キットで判定保留または陰性となった 28 検体を ICA より検出感度に優れる抗原抗体同時検出 ELISA 法診断薬ジェンスクリーン HIV Ag-

Ab ULT および確立した in-house HIV-1 核酸増幅定性検査法で解析したところ、いずれの方法でも 27 検体を陽性、残る 1 検体を陰性（ICA 偽陽性）と判定できた。追加スクリーニング検査法として抗原抗体同時検出 ELISA 法が有効であり、in-house HIV-1 核酸増幅定性検査法が確認検査補助手段として有効であることが示された。
[草川茂]

(2) 地方衛生研究所の HIV 検査体制の整備に関する研究

2006 年以降、日本国内の年間 HIV 新規報告約 1500 件のうち、初回診断時に AIDS 関連疾患を伴わない「HIV 感染者」が約 70%、AIDS 発症により診断される「AIDS 患者」が約 30%である。このうち約 500 件が保健所等の公的 HIV 検査で診断されている。多くの地方衛生研究所が保健所における公的 HIV 検査のスクリーニング及び確定検査に関与していることから、日本国内の HIV 感染症診断における地方衛生研究所の役割は極めて大きい。本研究では地方衛生研究所における HIV 検査体制の維持及び検査技術の向上に向けて HIV 診断法のマニュアルを作成し、改訂版を 2019 年 11 月に公開した。更に日本国内で COVID-19 の流行の影響を受けて HIV 診断薬の供給が不安定になったことを考慮し、国内の HIV 診断薬の流通状況および供給見込みを調査し、その情報を感染研ホームページにて公開した。
[草川茂、松岡佐織；貞升健志、長島真美（東京都健康安全研究センター）、川畑拓也（大阪健康安全基盤研究所）、佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一（神奈川県衛生研究所）]

IV. その他のウイルスに関する研究

1. HTLV-1 に関する研究

(1) HTLV-1 感染予防を目的とした免疫誘導に関する研究

HTLV-1 感染症は ATL（成人 T 細胞白血病）等の重篤な疾病発症に結びつくことから、その感染・発症の防御法の開発は重要課題である。本研究では、HTLV-1 感染拡大抑制を目的とした抗体誘導ワクチン開発を目指すこととした。HIV ワクチン研究で開発した Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび Env 三量体抗原搭載 NVP の技術を HTLV-1 ワクチン開発に応用することとし、HTLV-1 Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび HTLV-1 Env 三量体抗原搭載 NVP を構築した。これらのワクチンについて、マウス実験にて、抗体誘導能を確認し、さらに、サルにて抗体誘導能を確認した。構築したサル経静脈 HTLV-1 感染モデルにおいて、CD8 陽性細胞枯渇実験を行い、HTLV-1 複製制御に CD8 陽性細胞が重要な役割を担っていることを示した。また、HTLV-1 感染者検体を収集し、抗 HTLV-1 抗体反応および Tax 特異的 T 細胞反応解析を開始し、データを蓄積している。
[中村碧、野村拓志、石井洋、菅野芳明、岡﨑みどり、俣野哲朗；網康至、須﨑百合子（安全実験管理部）、徳炭剛、原裕人、朱亜峰（IDファーマ）、内丸薫、渡邉俊樹（東京大学）]

(2) HTLV 体外診断薬の性能評価

近年、HTLV 一次検査用診断薬が、標識抗原を検出に用いる感度・特異度に優れたサンドイッチ法へとアップデートされており、性能が向上した診断薬でカットオフ近傍を示す検体を含むパネルの整備と、そのパネルを用いた既承認品の性能評価および新規申請品の評価が求められている。日本赤十字社から譲渡を受けた検体を用いた HTLV-1 陽性・陰性検体パネル候補品を整備し、日本臨床検査薬協会技術部会の協力の下、診断薬性能評価研究を実施した。参加 10 品目の HTLV 一次検査用診断薬の特異度は全て 100%、感度は承認年度の古いもので低値陽性検体を検出できない場合があり、サンドイッチ法の診断薬が優れた成績を示した。抗 HTLV-1/2 抗体確認検査用診断薬イノリア HTLV は、従来法のウエスタンブロット法を原理とする診断薬より性能が優れているが、複数の一次検査用診断薬で低値陽性判定の検体で判定保留または陰性判定となる場合があり、さらにその性能の検討が必要だと思われた。
[草川茂、立川愛；浜口功（血液・安全性研究部）、蕎麦田理恵子、松林圭二（日本赤十字社血液事業本部）]

2. フォーミーウイルスに関する研究

(1) カニクイザルフォーミーウイルスに関する研究

フォーミーウイルス (foamy virus; FV) はレトロウイルス科スプーマウイルス亜科に属し、サル、ウシ、ウマ、ネコ等に自然感染していることが知られている。我々は主に感染研における実験用カニクイザル (*Macaca fascicularis*) の FV 感染状況について、サル検体（腎、唾液、全血、PBMC）を用いて PCR および遺伝子解析法により調査を行い、ウイルス分離も試みてきた。過去 10 年間の累積検査頭数は 315 頭に上り、うち FV 陽性は 162 頭（51%）であった。また、1 個体からの複数ウイルス株分離も含めて合計 85 株のウイルス分離に成功した。更に、比較対照として実験用アカゲザル (*Macaca mulatta*) FV についても同様に調査・ウイルス分離を行なってきた。過去に報告した通り、1個体に複数の遺伝子型のウイルスの存在が疑われる事例が数例見つかっており、これはカニクイザルのみならずアカゲザルの場合にも見られる。今回、アカゲザルより分離したウイルス株1例について全ゲノム長のシーケンスを行った結果、2種類の塩基が混合している個所が 15 ヶ所見つかった。同株を限界希釈法による生物学的クローニング及び分子クローニングにより解析した結果、少なくとも2種類のウイルス株からなる事が判明した。また、各々の分子クローンから感染性ウイルスが回収でき、元の分離株中で感染性ウイルスとして存在しうる事が示唆された。
［阪井弘治、俣野哲朗；網康至、須﨑百合子（安全実験管理部）］

3. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する研究

⑴ COVID-19 患者における免疫応答に関する研究

COVID-19 の免疫病態については多くの報告がなされているが、重症化の詳細な機序など未だ明らかになっていないことが多い。我々は、COVID-19 患者臨床検体の解析を中心として病態解明に向けて研究を進めている。重症度の異なる COVID-19 患者の血液中の SARS-CoV-2 ウイルス RNA の定量を行い、重症者の一部でのみウイルス RNA が検出されることを明らかとした。また、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の解析を進め、感染急性期での T 細胞応答の重要性を示唆するデータを得た。

[立川愛、俣野哲朗;鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宣聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)]

(2) SARS-CoV-2 感染免疫動態解明に基づく感染制御法開発に関する研究

COVID-19は、HIV/HTLV感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とし、そのため感染拡大抑制が極めて困難である。我々は、HIV感染症研究で培われた最先端技術を駆使して、COVID-19についての感染免疫学的解析を推進し、感染制御法開発研究を展開することとした。サルにおける経鼻感染サルモデルを構築し、CD8陽性T細胞の機能不全が、病態増悪に直結するとは限らないことを明らかにした。

非S抗原を発現するワクチンを用いたサル実験では、ワクチンによって誘導される非S抗原特異的CD8陽性T細胞反応レベルと相関したSARS-CoV-2経鼻感染防御効果が明らかとなり、S抗原非依存的なSARS-CoV-2感染防御効果が示された。本結果は、ワクチン誘導CD8陽性T細胞のSARS-CoV-2感染防御効果を初めて証明したものであり、S変異株制御という観点からも重要である。

プラズマ乳酸菌はプラズマサイトイド樹状細胞(pDC)を活性化し、I型およびIII型インターフェロンの産生を促進することが知られている。インターフェロンを始めとする自然免疫反応は、広範なウイルス感染症に対して複製抑制効果を示すため、本研究ではプラズマ乳酸菌によるpDCの活性化がSARS-CoV-2感染増殖へ及ぼす影響について、培養細胞を用いて解析した。プラズマ乳酸菌を添加したpDCの培養上清でVero細胞を処理したところ、SARS-CoV-2複製増殖の低下が認められ、SARS-CoV-2増殖抑制効果が示唆された。

[石井洋、野村拓志、山本浩之、西澤雅子、Hau Thi Thu Trang、原田恵嘉、関紗由里、中村碧、野村柚仁、岡崎みどり、大源幸恵、立川愛、俣野哲朗;永田典代、岩田奈緒子、志和希、飯田俊、片野晴隆、鈴木忠樹(感染病理部)、朴ウンシル、前田健(獣医科学部)、小野寺大志、高橋宣聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、須﨑百合子、網康至(安全実験管理部)、草野好司、島崎竜太郎(ID ファーマ)、城内健太、大塩木乃実、藤原大介(キリンホールディングス)]

品質管理に関する業務

I. 行政検査

1. 体外診断薬承認前試験

本年度は、承認前試験依頼がなかった。医薬品医療機器総合機構より、製造販売承認申請がなされた 2 品目の性能評価成績について相談があり対応した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

確認検査実施依頼が 1 件、HIV-1/2 鑑別検査依頼が 1 件あり対応、試験成績報告書を提出した。

[草川茂]

II. 標準血清パネル及び遺伝子多型標準品作成等事業

1. HIV 検体パネルの譲渡

体外診断薬製造販売承認申請書記載項目の一つである、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認診断薬との相関性試験に供するための検体パネルを譲渡する事業を行っている。本年度は、BCP の観点から村山庁舎も含めたパネル保管場所の検討、再配置を行った。譲渡申請、承認前試験における使用は無かった。

[草川茂、立川愛]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

体外診断薬製造販売承認申請の際、国立感染症研究所において承認前試験の実施が求められるウイルス検査品目のうち、HTLV診断薬のみ国内検体を用いた相関性試験用に配布可能な検体パネルが存在しなかった。日本赤十字社から供与を受けた検体を用いて整備したHTLV-1陽性およびHTLV陰性検体パネル候補品を複数の診断薬を用いて測定し、66検体からなるHTLV-1陽性検体パネル、80検体からなるHTLV陰性検体パネル2ロットを作製した。国内標準パネル委員会の審議を経て、製造販売承認申請用の検体パネルとして登録を行った。

[草川茂、立川愛;加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功、百瀬暖佳(血液・安全性研究部)、寺原和孝(治療薬・ワクチン開発研究センター)、森嘉生(ウイルス第三部)、松林圭二(日本赤十字社血液事業本部)]

3. HIV体外診断薬性能評価用パネルの塩基配列解析

HIV体外診断薬性能評価用として配布している検体パネルが国内における診断薬の性能評価に妥当であるかどうかを確認する目的で、全173検体の塩基配列を決定し系統解析を行った。gag-pol領域の解析から、そのHIV-1サブタイプ/CRF分布は国内の感染状況を反映していることが示唆された。また2013年以降の検体からCRF02_AG 3検体、サブタイプA, G間の孤立型組換体1検体が見

いだされた。分類の結果が検体配布時に申請企業に提供されるよう、データシートの改訂を行った。
[草川茂、立川愛]

III. HIV 感染診断のための標準品整備

1. HIV-1 NAT 検査精度管理用標準物質「18-00」配布と検査精度管理

HIV 無料匿名検査における要確認検査検体への対応を行っている地方衛生研究所を対象に、HIV-1 NAT 検査法の精度管理に資する目的で 2018 年度から配布を開始した標準物質「18-00」の測定を実施した。-80ºC 保存 4 年目までの測定値は規格(値付け値 ± 0.5Log)の範囲内であり、安定性に問題は見られなかった。HIV-1 NAT 検査法の新規導入に関する相談があり、対応を行うとともに、標準物質「18-00」譲渡、試験法の確立および試験担当者の教育訓練に活用する目的で、HIV-1 陽性・陰性検体セットの配布を行った。
[草川茂、松岡佐織、立川愛]

国際協力関係業務

I. 令和 3 年度 JICA とエイズ研究センター共催による JICA 研修員受入事業「HIV を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」(令和 4 年 1 月 17 日-1 月 27 日)

いまだに世界的に拡大を続けているHIV感染のグローバルな抑制のためには、確固とした診断技術に基づいたHIV感染診断による世界におけるHIV蔓延状況の正確な把握が欠かせない。近年、HIVの感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができるPCR法を始めとした核酸増幅に基づいた診断法が重視されるようになってきている。さらに、継時的に変化するHIV多様性に対応することも重要で、そのためにはウイルスDNA配列解析のような高度な技術が求められる。しかし、現在感染の中心となっている発展途上国では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これらの状況に対応するため当センターではJICAとの共催によりアジア・アフリカ等のHIV流行国等の研修員を対象にHIV-1の感染診断のための技術講習コースを1993年以降毎年1回開催している。過去6フェーズ(各フェーズ5年間、3回前のフェーズから3年間)に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。前々回のフェーズ(H26-H28年度)では、途上国のナショナルレファレンスラボ(またはそれに準ずる組織)にHIV感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、「サーベイランスを含むHIV対策のための検査技術・実験室マネジメント」を実施した。平成29年度からは、従来の内容に加えて、HIV関連感染症を含む検査技術およびサーベイランスが研修項目に加わった。本年度は、COVID-19感染拡大に伴い来日研修中止となり、既に本研修を修了した2018年度帰国研修員を主要対象としつつ、新たに新規研修員も受け入れて、最終的には10カ国14名の研修員に対して、HIV・COVID-19・各種関連感染症に関するフォローアップおよび最新知識・技術のアップデートを主目的とするにオンライン研修を実施した。具体的には、①帰国後の本研修の知識および技術の活用状況、各国が直面している諸課題、およびCOVID-19対応に関するフォローアップ、および②HIV、COVID-19そして各種関連感染症に関する最新知識・技術のアップデート、を主目的に、9日間のライブオンライン・コンサルティング、および21講義から成るオンデマンド講義を展開し、主目的である①本研修の知識および技術のフォローアップ、および ②最新知識・技術のアップデート、の双方を達成することができた。オンラインとしての制限はあったものの、関係者からも本研修について改めて非常に高い評価を頂き、本研修の効果・有効性を確認することができた。
[原田恵嘉、村上努、立川愛、山本浩之、草川茂、西澤雅子、菊地正、Lucky Ronald Runtuwene、Parbie Prince Kofi、椎野禎一郎、俣野哲朗;黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、神谷元(実地疫学研究センター)、棚林清(安全実験管理部)、田沼順子(国立国際医療研究センター)、高崎智彦(神奈川県衛生研究所)、吉田レイミント(長崎大学)、半田祐二朗(国際テクノ・センター)、谷口清州(三重病院)]

研修業務

1. 令和 3 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (令和 3 年 10 月 5-8 日)[松岡佐織]
2. 令和 3 年度ウイルス研修講義 国立保健医療科学院 (令和 3 年 11 月 11 日)[山本浩之]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Tanimoto K, Naruse TK, Matano T, Kimura A. Development and evaluation of a rapid and cost-efficient NGS-based MHC class I genotyping method for macaques by using a prevalent short-read sequencer. Immunogenetics 73:175-186, 2021.
2) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. iScience 24:102367, 2021.

3) Mizutani T, Aboagye SY, Ishizaka A, Afum T, Mensah GI, Asante-Poku A, Asandem DA, Parbie PK, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Adachi M, Hori H, Ishikawa K, Matano T, Taniguchi K, Opare D, Arhin D, Asiedu-Bekoe F, Ampofo WK, Yeboah-Manu D, Koram KA, Anang AK, Kiyono H. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. Sci Rep 11:13945, 2021.

4) Koga M, Suganuma A, Kikuchi T, Yoshimura Y, Shoji K, Kobayashi I, Takezaki S, Kato Y, Kimura M, Maruyama H; Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan. Primaquine plus clindamycin as a promising salvage therapy for Pneumocystis jirovecii pneumonia: A retrospective analysis in Japanese patients. J Infect Chemother 27(6):924-928, 2021.

5) Tsuda H, Koga M, Nojima M, Senkoji T, Kubota M, Kikuchi T, Adachi E, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. J Infect Chemother 27(7):949-956, 2021.

6) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Parbie PK, Prawisuda D, Yusa N, Sedohara A, Kikuchi T, Ikeuchi K, Adachi E, Koibuchi T, Furukawa Y, Tojo A, Imoto S, Suzuki Y, Tsutsumi T, Kiyono H, Matano T, Yotsuyanagi H. Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. Microbiol Spectr 9:e0070821, 2021.

7) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Lim LA, Adachi E, Ikeuchi K, Ueda R, Aoyagi H, Tanaka S, Kiyono H, Matano T, Aizaki H, Yoshio S, Mita E, Muramatsu M, Kanto T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Viruses 13:2101, 2021.

8) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. Viruses 13:1181, 2021.

9) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of $CD8^+$ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog 17:e1009668, 2021.

10) HauTTT, Kanno Y, Nishizawa M, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Nef-specific CD107a + CD4 + T-cell responses in a rhesus macaque (Macaca mulatta) showing partial simian immunodeficiency virus control following passive neutralizing antibody infusion. J Med Primatol. 51:56-61, 2022.

11) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused simian immunodeficiency virus controllers. AIDS 35(14):2281-2288. 2021

12) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Uematsu S, Imoto S, Kimura Y, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Dysbiotic fecal microbiome in HIV-1 infected individuals in Ghana. Front Cell Infect Microbiol 11:646467, 2021.

13) Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S, Tamamura H. Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyethylene glycol units as HIV entry inhibitors. J Med Chem 64:1481-1496, 2021.

14) Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA 98:37-42, 2021.

15) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Virus Diagnosis Group (NIID Toyama): Hanaoka N, Nojiri N, Kawana-Tachikawa A, Kusagawa S, Ishikawa K, Harada S, Matsuoka S, Kikuchi T, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Miki S, Runtuwene LR, Koizumi N, Iyoda S, Takahashi H, Izumiya H, Mitobe J, Yamamoto S, Morita M, Lee K, Shimuta K, Saito K, Fukasawa M, Hoshino Y, Miyazawa K, Nagi M, Shimokawa C, Morishima Y, Sakudoh T, Kaku Y, Lim CK, Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Taniguchi S, Ogawa M, Kato T, Aly HH, Wakae K, Fukano K. Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. BMJ Open Respir Res 8:e000830, 2021.

16) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. Int J Infect Dis 108:397-405, 2021.

17) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K, Hoshi Y, Ishimaru K, Hamaguchi I. Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2. BMC Infect Dis 21:569, 2021.

18) Kusagawa S, Tatsumi M, Sakamoto-Umeki Y, Takekawa N, Matsubayashi K, Ishimaru K, Kawana-Tachikawa A. Nucleotide Sequence of HIV-1–Positive Specimen Reference Panel for Evaluation of HIV In Vitro Diagnostics in Japan. AIDS Res Hum Retroviruses 37(12):994-997, 2021.

19) Kamori D, Hasan Z, Carlson J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T. Impact of human leukocyte antigen-associated polymorphisms on variability of HIV-1 accessory and regulatory proteins. AIDS Res Hum Retroviruses 37:962-966, 2021.

20) Kawai Y, Kawana-Tachikawa A, Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, Kaneko S. Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. Mol Ther 29:3027-3041, 2021.

21) Izumi K, Shindo T, Ngo HT, Nakayama-Hosoya K, Akahane K, Tamai M, Nguyen TTT, Kawana-Tachikawa A, Inukai T, Takaori-Kondo A. KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of NK Cell Immunity against Chronic Myeloid Leukemia. Immunohorizons. 5:687-702, 2021.

22) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 54:1841-1852.e4, 2021.

23) Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS One 16:e0254640, 2021.

24) Ikeda Y, Adachi K, Tomio K, Eguchi-Kojima S, Tsuruga T, Uchino-Mori M, Taguchi A, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kawana-Tachikawa A, Uemura Y, Igimi S, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. A placebo-controlled, double-blind randomized (Phase IIB) trial of oral administration with HPV16 E7-expressing *Lactobacillus*, GLBL101c, for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2). Vaccines (Basel) 9:329, 2021.

25) Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Ikeuchi K, Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Yasuhara A, Kiyono H, Matano T, Suzuki Y, Tsutsumi T, Kawaoka Y, Yotsuyanagi H. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. Microbiol Spectr 10:e0168921, 2022.

26) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced $CD8^+$ T cell responses. Cell Rep Med 3:100520, 2022.

27) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific $CD8^+$ T cells but not $CD4^+$ T cells. Mol Ther 30:2048-2057, 2022.

28) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, Matano T. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. Vaccine 40:2420-2431, 2022.

29) Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono K, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. PLoS One 17(6):e0269390, 2022.

30) Ntim NAA, Ishii H, Jomori M, Yamamoto H, Matano T, Nomura T. Hierarchy of multiple viral $CD8^+$ T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection. Biochem Biophys Res Commun 607:124-130, 2022.

31) Kashima Y, Kaneko K, Reteng P, Yoshitake N, Runtuwene LR, Nagasawa S, Onishi M, Seki M, Suzuki A, Sugano S, Sakata-Yanagimoto M, Imai Y, Nakayama-Hosoya K, Kawana-Tachikawa A, Mizutani T, Suzuki Y. Intensive single-cell analysis reveals immune-cell diversity among healthy individuals. Life Sci Alliance 5:e202201398, 2022.

32) Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Miyazaki K, Okudela K, Tateishi Y, Hayashi H, Kawana-Tachikawa A, Iwashita H, Maeda K, Ihama Y, Hatayama Y, Ryo A, Tachikawa N. An autopsy case of COVID-19-like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination. Int J Infect Dis 121:98-101, 2022.

33) Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Sustainable antiviral efficacy of rejuvenated HIV-specific cytotoxic T lymphocytes generated from induced pluripotent stem cells. J Virol 96:e0221721, 2022.

34) Koga M, Senkoji T, Kubota M, Ishizaka A, Mizutani T, Sedohara A, Ikeuchi K, Kikuchi T, Adachi E, Saito M, Koibuchi T, Hosomichi K, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Predictors associated with a better response to the Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine, Aimmugen®, for people living with HIV. Hepatol Res 52:227-234, 2022.

35) Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, Okazaki R, Kubota M, Ibe S, Nemoto M, Maejima-Kitagawa M, Sukegawa S, Imahashi M, Kikuchi T, Sugiura W, Iwatani Y, Hachiya A, Yokomaku Y; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. J Clin Virol 152:105189, 2022.

36) Okuda M, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Adachi E, Lim LA, Yamamoto S, Yotsuyanagi H, Negishi K, Jubishi D, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Immunological correlates of prevention of the onset of seasonal H3N2 influenza. J Infect Dis 226:1800-1808, 2022.

37) Tsuji K, Kobayakawa T, Konno K, Masuda A, Takahashi K, Ohashi N, Yoshimura K, Kuwata T, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. Bioorga Med Chem 56:16616, 2022.

38) Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EC, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PB, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. Jap J Infect Dis 75:395-397, 2022.

39) Takeuchi R, Ogihara K, Fujimoto J, Sato S, Mase N, Yoshimura K, Harada S, Narumi T. Design, synthesis, and bio-evaluation of novel triterpenoid derivatives as anti-HIV-1 compounds. Bioorg Med Chem Lett, 69:128768, 2022.

40) Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection. AIDS 36:1629-1641, 2022.

2. 和文発表

1) 俣野哲朗. COVID-19 の感染免疫学. カレントテラピー [特集: COVID-19ーその診断と治療]. 株式会社ライフメディコム. Current Therapy 39:1087-1092, 2021.

2) 北村義浩, 大曲貴夫, 俣野哲朗. コロナ感染症後遺症またはワクチン[免疫]. カレントテラピー [座談会]. 株式会社ライフメディコム. Current Therapy 39:1096-1105, 2021.

3) 松岡佐織. 2020 年の日本国内 HIV 発生動向. 病原微生物検出情報(IASR)42:216, 2021.

4) 山本浩之. サル免疫不全ウイルス複製に対する中和抗体の *in vivo* 防御機序の解析. ウイルス 71:87-96, 2021.

5) 鹿島幸恵, 鈴木穣, 立川(川名)愛. 感染症の1細胞解析. 医学のあゆみ 276(10):972-976, 2021.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Efficient viral suppression by an HIV specific cytotoxic T lymphocyte clone rejuvenated by induced pluripotent stem cell technology. virtual live Keystone eSymposia meeting "HIV Pathogenesis and Cure", Jun 1-4, 2021, Virtual.

2) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in SIVsmH635FC and SIVsmE543-3 infections. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.

3) Ntim NAA, Nomura T, Ishii H, Matano T. Selection of multiple viral $CD8^+$ T-cell escape mutations associated with a protective MHC-I haplotype in persistent SIV infection. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.

4) Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Ishii H, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Analysis of immune responses after HTLV-1 infection in cynomolgus macaques. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.

5) Ishii H, Matsuoka S, Nomura Y, Kuwata T, Matano T. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques after neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. 11th IAS Conference on HIV Science (IAS2021), Jul 18-21, 2021, Online.

6) Matsuoka S. Assessment of proportion of recent infections among newly-HIV-1 diagnosed cases, Ghana. Scientific symposium on SATREPS project, Nov 19, 2021, Virtual.

7) Parbie PK. HIV-associated fecal microbiome dysbiosis in Ghanaian adults. Scientific symposium on SATREPS project, Nov 18-19, 2021, Virtual.

8) Matsuoka S. Estimating HIV-1 incidence using biomarker approach. 1st Workshop on UNAIDS Global AIDS Monitoring, Dec 17, 2021, Virtual.

2. 国内学会

1) 草川茂. HIV 確認検査法補助手段としての HIV-1 RT-PCR 検査法の検討, 第 95 回日本感染症学会学術講演会. 2021 年 5 月 7-9 日, 横浜/Web ハイブリッド開催.
2) 石井洋. 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導による SIV 経直腸感染阻害効果. 第 23 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2021), 2021 年 7 月 1-2 日, Web 開催.
3) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Pak ES, Maeda K, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Development of a COVID-19 vaccine inducing non-S antigen-specific T-cell responses. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16-18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
4) Yamamoto H. In vivo protective mechanisms of neutralizing antibodies against simian immundeficiency virus replication. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16-18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
5) 村上努, 小早川拓也, 大西立人, 朴清香, 横山勝, 小谷治, 辻耕平, 佐藤裕徳, 玉村啓和. カプシド二量体化に関与する相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の作用機序解析および誘導体の創製. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16- 18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
6) 石井洋. 感染免疫学的知見を元にした効果的な HIV ワクチン開発に向けた抗原設計. シンポジウム「感染免疫・ワクチン (Infection Immunity・Vaccine)」. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
7) 石井洋, 野村拓志, 山本浩之, 西澤雅子, Hau Thi Thu Trang, 原田恵嘉, 関紗由里, 中村碧, 岡崎みどり, 大源幸恵, 立川(川名)愛, 永田典代, 岩田(吉河)奈織子, 志和希, 鈴木忠樹, 草野好司, 島崎竜太郎, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. ワクチン誘導 T 細胞反応による抗 S 抗体非依存的 SARS-CoV-2 感染防御効果. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
8) 中村碧, 野村拓志, 石井洋, 岡﨑みどり, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. カニクイザルにおける HTLV-1 感染動態の解析. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
9) 野村柚仁, 松岡佐織, 岡崎みどり, 桑田岳夫, 俣野哲朗, 石井洋. 中和抗体抵抗性 SIV 感染サルにおいて免疫グロブリン遺伝子多型が中和抗体誘導に及ぼす影響の解析. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
10) Anastasiia Kovba, 鷲崎彩夏, 関洋平, Tan Weikeat, 村田めぐみ, 松岡和弘, 平野淳, Satyajit Biswas, 齊藤暁, 原田恵嘉, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 大出裕高, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 岩谷宏文. ART はエリートコントローラー霊長類モデルにおける active reservoirsize の顕著な低減を引き起こす. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
11) Hau Thi Thu Trang, 西澤雅子, 野村拓志, 松岡佐織, 立川愛, 俣野哲朗, Lan Anh Nguyen Thi, 山本浩之. ベトナム地域 HIV-1 サブタイプ A/E 感染者における Env gp140 特異的 B 細胞応答とウイルス選択圧指標の相関. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
12) 野村拓志, 山本浩之, 西澤雅子, Hau Thi Thu Trang, 原田恵嘉, 石井洋, 関紗由里, 中村碧, 岡崎みどり, 大源幸恵, 立川(川名)愛, 永田典代, 岩田(吉河)奈織子, 志和希, 片野晴隆, 飯田俊, 鈴木忠樹, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. SARS-CoV-2 経鼻感染カニクイザルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
13) Ntim NAA, Nomura T, Ishii H, Matano T. Hierarchy of $CD8^+$ T-cell responses targeting protective MHC-I-associated epitopes and selection of viral escape mutations in a macaque AIDS model. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
14) 吉田繁, 松田昌和, 今橋真弓, 岡田清美, 齊藤浩一, 林田庸総, 佐藤かおり, 藤澤真一, 遠藤知之, 西澤雅子, 椎野禎一郎, 豊嶋崇徳, 杉浦亙, 吉村和久, 菊地正. 2010～2020 年度に実施した HIV−1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
15) 菅野芳明, Hau Thi Thu Trang, 黒川理世, 野村拓志, 西澤雅子, 俣野哲朗, 山本浩之. 中和抗体受動免疫で生ずるサル免疫不全ウイルス持続制御状態における単一のエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の応答亢進. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
16) 菊地正, 西澤雅子, 小島潮子, 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 俣野哲朗, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸総, 潟永博之, 岡慎一, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 宇野俊介, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌英, 茂呂寛, 渡邉珠代, 蜂谷敦子, 今橋真弓, 松田昌和, 重見麗, 岡﨑玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邉大, 小島洋子, 森治代, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 饒平名聖, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦亙, 吉村和久, 薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク. 国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 35 回日

本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

17) 椎野禎一郎, 大谷眞智子, 中村麻子, 南留美, 今橋真弓, 吉村和久, 菊地 正. 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向(SPHNCS 分析)年報. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

18) 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 西澤雅子, 蜂谷敦子, 吉村和久, 杉浦亙, 俣野哲朗, 菊地正. 国内HIV-1感染者の診断時CD4値およびその関連因子に関する研究. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

19) 宇野俊介, 菊地正, 林田庸総, 今橋真弓, 南留美, 古賀道子, 寒川整, 渡邊大, 藤井輝久, 健山正男, 松下修三, 吉野友祐, 遠藤知之, 堀場昌英, 谷口俊文, 猪狩英俊, 吉田繁, 豊嶋崇徳, 中島秀明, 横幕能行, 岩谷靖雅, 蜂谷敦子, 潟永博之, 吉村和久, 杉浦亙. E157Q 変異を有する未治療 HIV-1 感染者におけるインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとした抗 HIV 薬開始後の臨床経過. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

20) 松田昌和, 今橋真弓, 重見麗, 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 羽柴知恵子, 菊地正, 横幕能行, 岩谷靖雅. 2009-2021 年の東海地方における HIV-1 の感染動向に関する分子疫学的クラスタ解析. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

21) 田中貴大, 古賀道子, 津田春香, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 安達英輔, 齋藤真, 池内和彦, 菊地正, 堤武也, 四柳宏. COVID-19 流行下における HIV 感染者のメンタルヘルスの推移. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

22) 古賀道子, 堤武也, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 石井久子, 津田春香, 池内和彦, 菊地正, 齋藤真, 安達英輔, 長村登紀子, 四柳宏. HIV 感染者における NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)の検討. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

23) 増田純一, 矢倉裕輝, 平野淳, 吉野宗宏, 桑原健, 菊地正. 抗 HIV 薬血中濃度測定 研究班活動報告. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

24) 菊地正. ゲノム研究とその応用をめぐる陽性者、コミュニティ、研究者、医療者との対話 研究者 ウイルスゲノム情報利用の個人、コミュニティー、社会のベネフィットとリスク. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

25) Thi Tu Thao Dang, Alitzel Anzurez, 細谷(中山)香, 三木祥治, Nicola Sax, 山下和男, 俣野哲朗, 立川(川名)愛. Maintenance of T cell responses against SARS-CoV-2 in Japanese convalescent individuals from COVID-19.第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/Webハイブリッド開催.

26) 村上努, 小早川拓也, 大西立人, 朴清香, 横山勝, 小谷治, 辻耕平, 佐藤裕徳, 玉村啓和. カプシド二量体化に関与する相互作用を標的とした新規抗HIV-1低分子化合物の作用機序解析および誘導体の合成. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/Webハイブリッド開催.

27) 石井洋, 岡崎みどり, 原田恵嘉, 城内健太, 大塩木乃実, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌刺激によりpDCから産生された液性因子の SARS-CoV-2 増殖抑制効果. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会, 2021 年 12 月 3-5 日, 軽井沢/Web ハイブリッド開催.

１９．病原体ゲノム解析研究センター

センター長　　黒田　　誠

概　要

病原体ゲノム解析研究センターは、ウイルス感染症の発症に係わる宿主遺伝子の探索・解析を行う第一室、病原性ウイルスのゲノム解析を行う第二室、病原性細菌のゲノム解析を行う第三室から構成されている。

第一室では、主に子宮頸癌の原因となるヒトパピローマウイルス(HPV)の増殖とそれを支える細胞因子の研究およびHPVによる発癌メカニズムの解析、ならびにHPV感染実態の疫学調査を行った。HPVは表皮や粘膜の微小な傷から侵入し、上皮基底細胞の核内にエピゾームとして潜伏・持続感染する。感染細胞が分化し表皮形成に至る過程でウイルスの増殖が起こるが、この生活環を支える分子機構は不明である。抗HPV薬の開発基盤とするため、HPV生活環と感染・発癌における宿主応答・防御機構の詳細な解析を継続した。HPV疫学調査については、WHOにて標準化されたHPVジェノタイピング法を用いて、我が国のHPV感染実態の調査とHPVワクチンの有効性評価を行った。さらに製剤担当室として、HPVワクチンの国家検定を担当した。

第二室では、新興・再興感染症の病原となる易変異性RNAウイルスの基礎・応用研究を推進している。計算科学の解析環境の整備・強化を進めながら、ウイルス学、病原体サーベイランス組織、有機合成化学等の専門家と連携して学際研究を展開することにより、研究の質と速度の向上を図っている。特に変異が生体高分子の構造・機能に及ぼす影響をコンピュータシミュレーションする技術を重点的に強化し、様々な感染現象の構造原理の解明、創薬シーズ探索、変異病原体のリスク評価などに役立てている。本年度は、分子モデリングと分子動力学シミュレーションを用いて、ウイルスの感染、複製、中和、適応進化の構造生物学研究を進め、成果を関連部署・研究グループに提供した。

第三室は次世代シークエンサーを用いて病原体ゲノム情報の取得と情報解析に係る基盤整備を遂行している。病原体分離株の全ゲノム解析で病原性・薬剤耐性因子を同定するとともに、全ゲノム情報を基盤にしたゲノム分子疫学の基盤データベースの構築に取り組んでいる。また、各種病原体検査法で陰性であった感染症疑いの不明症例についてメタゲノム解析にて病原体検出を行っている。臨床検体に内在する全容を核酸配列として網羅的に検出するため、混合感染など総合的な病原体検査法として有効である。本年度は、大規模細菌ゲノム比較解析および完全長細菌ゲノム解析を行うための基盤作成および改良、および、ゲノムデータベース作成を中心に業務を展開した。バイオインフォマティクス解析を検査現場でも有効に執り行うことができるよう、ゲノムデータベース管理および次世代シークエンスデータ解析を同時に行えるシステム GenEpid-J (Genomics and Epidemiology in Japan)をこれまでに構築し、継続して運用している。本システムを用いて、病原細菌、薬剤耐性菌、ウイルスのゲノム解析及びデータベース管理を実施している。それらデータベース上のゲノム情報を用いて、大規模ゲノム比較解析およびゲノム分子疫学解析も遂行した。また、細菌感染症において重要な生物種の公開ゲノム配列および生解読データを回収し、GenEpid システムで解析した結果をデータベース化するgGENEPID の開発・運用を引き続き運用している。感染症が疑われる難病及び原因不明症例のメタゲノム解析も進めており、これらデータ解析も、GenEpid システムで運用している。薬剤耐性細菌のワンヘルスアプローチの一環として、下水処理排水のメタゲノム解析、ESBL およびカルバペネム耐性細菌の分離およびゲノム解析も進めている。更に、真核生物のゲノム解析にも着手し、昆虫ゲノム解析およびヒト培養細胞のバイオインフォマティクス解析も進めている。昨年度に続き、本年度も、SARS-CoV-2 のゲノム解析およびゲノムサーベイランスに重点を起き、地方自治体、本研究所の各部・センターと協力し、感染拡大を抑止するためのゲノムデータの蓄積および解析を行なっている。

業　績

調査・研究

I. HPVに関する研究

1. HPVの感染増殖機構の研究

(1) HPV細胞侵入機構の解明

ゲノムワイドな CRISPR-Cas9 ノックアウトスクリーニングにより、HPV18 の細胞侵入に関わる宿主タンパク質の同定を試みた。既知のヘパラン硫酸プロテオグリカン、Gamma secretase 複合体、ER-Golgi および小胞輸送関連タンパク質

が同定された。さらに、mTOR シグナル関連タンパク質、コーニファイドエンベロープ、プロテアソームの関与が示唆された。mTOR シグナル関連タンパク質から、Small GTPase-activating protein である Folliculin (FLCN)に焦点を当て解析を進めた。FLCN は HPV 粒子の細胞内への最初のエントリーに寄与していることがわかった。(石井克幸、関塚剛史、山地俊之[細胞化学部]、本間悠太[細胞化学部])

(2) HPV16 E1 タンパク質により発現が変動する細胞遺伝子の探索

E1 タンパク質の野生型(WT)、ATPase 活性を失った変異体(K483A)、アジア型バリアント(M491I)を発現プラスミドから過剰発現させた HEK293 細胞、及びベクタープラスミドのみ(vector)を導入した HEK293 細胞から全 RNA を精製し、次世代シークエンサーによる RNA-Seq 解析を行った。その結果、WT/M491I 細胞で vector/K483A 細胞と比べて mRNA の発現レベルが 189 遺伝子で上昇し、36 遺伝子で減少していることが示された。発現が上昇している遺伝子群に、NFκB 転写因子ファミリーに属する RELB と NFKB2 が含まれていた。また M491I 細胞では WT 細胞と比べて、より高レベルの RELB/NFKB2 が発現していた。NFκB に応答するリポータープラスミドを用いたリポーターアッセイにおいて、M491I は WT と比べて高い転写活性化を示したことから、M491I で誘導される高い NFκB 活性は RELB/NFKB2 によるものと考えられた。(田中恒成、柊元巌)

(3) PTEN が HPV 複製に及ぼす作用の解析

E1 タンパク質を発現させた HEK293 細胞において、細胞内セカンドメッセンジャーとして働く重要な内在性分子であるホスホイノシチドについて、LC-MS/MS 質量分析によるホスホイノシチド分子種の検出・定量を行った。その結果、WT/M491 細胞で vector/K483A 細胞と比べて PIP3 及び PI(4,5)P2 レベルが低下していることが示された。前年度に PTEN の発現により HPV 複製が抑制されることを報告しており、PIP3 は HPV 複製を正に制御していると考えられる。E1 発現細胞では何らかのメカニズムにより PIP3 を低レベルに抑えることで、過剰なウイルス複製を防いでいる可能性が示された。(柊元巌、佐々木雄彦[東京医科歯科大学])

2. HPV 感染状況についての調査・研究

(1) 子宮頸癌及び前癌病変での HPV 遺伝子型分布の調査

子宮頸癌及び前癌病変(CIN2/3)の擦過細胞検体を慶應大学病院にて定期的に収集して、HPV DNA 検出と HPV ジェノタイピングを継続的に行った。本年度は 264 検体の HPV タイピングを実施した。(中村浩美、柊元巌、岩田卓[慶應大学])

(2) HPV31 ゲノム配列解析

HPV31 は HPV16, HPV52, HPV58 についで、日本人の子宮頸部前癌病変(CIN2/3)で検出される高リスク HPV 型である。HPV タイピングにて HPV31 が検出された子宮頸部擦過細胞検体 45 例 (SCC, 4 例; CIN2/3, 33 例; CIN1, 2 例; NILM, 3 例; 不明 3 例)より DNA を抽出し、全長 HPV31 ゲノムを PCR にて増幅したのち、次世代シークエンサーを用いてその配列を決定した。ウイルスゲノムの系統樹解析の結果、lineage A が 17 例(38%)、lineage B が 23 例(51%)、lineage C が 4 例(9%)、不明が 1 例(2%)の内訳であった。(小暮剛太、柊元巌、岩田卓[慶應大学]、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学])

(3) HPV ワクチン効果を検証するための疫学研究

前癌病変及び子宮頸癌と診断された 40 歳未満の日本人女性における HPV16/18 検出率を経年的に調べることで、人口レベルでの HPV ワクチン導入効果を検証することを目的として(思春期女性への HPV ワクチン公費助成開始後における子宮頸癌の HPV16/18 陽性割合の推移に関する疫学研究: MINT study II)、全国 23 か所の拠点病院で子宮頸部擦過細胞検体を収集し、国立感染症研究所にて HPV タイピングを実施している。(中村浩美、柊元巌、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学]、 MINT study group)

(4) 日本人女性における HPV ワクチンの有効性評価

CIN2-3, AIS, 浸潤性子宮頸癌と診断された 40 歳未満の日本人女性(n＝5795)の HPV 遺伝子型結果を、HPV ワクチン接種歴とともに分析した. ワクチン標的型 HPV16 または HPV18 の CIN2-3/AIS での検出率は、ワクチン未接種女性(n＝4297)では 47.0%であったが、12-15 歳でワクチン接種した女性(n＝36)で 0.0%、16～18 歳(n＝23)で 13.0%、19～22 歳(n＝14)で 35.7%、22 歳以上(n＝91)で 39.6%であり、18 歳以下での接種者で感染予防効果が高いことがわかった。また、CIN2-3/AIS の女性で、14 歳までに性行為を行った割合は 9.2%であるのに対し、16 歳までだと 47.2%、18 歳までだと 77.1%に急速に増加した。さらに、CIN2-3/AIS における HPV16/18 の検出率は、初回性交前(n＝16)、初回性交後 3 年以内(n＝8)、3 年以上後(n＝15)の接種女性でそれぞれ 0.0%、12.5%、40.0%であった。12～14 歳の女子に対する HPV ワクチンの定期接種と、18 歳以下の女性に対するキャッチアップ接種の重要性が示唆された。(柊元巌、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学]、MINT study group)

(5) HPV 型分布の国内地域差の解析

子宮頸部上皮内新形成(CIN)または浸潤性子宮頸癌を有する日本人女性 6346 人を対象に、HPV 型の陽性率の地域差を調べた。各疾患分類における高リスク 1 型と低リスク型の HPV の検出頻度を東日本と西日本で比較検討した。CIN 進行のリスクは、CIN2/3 と CIN1 に対する各 HPV 型の検出率比(PR)を算出することで評価した。調査した HPV 型のうち、HPV52 は CIN1 患者において東日本より西日本で有意に多く検出されたが、CIN2/3 では検出頻度が少なかった。CIN2/3 女性における HPV52 感染の検出率は、東日本では CIN1 女性よりも有意に高かったが(PR, 1.93; 95% CI, 1.48-2.58)、西日本では有意差は見られなかった(PR, 1.03; 95% CI, 0.83-1.30)。(柊元巌、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学]、MINT study group)

3. HPV 感染による発癌機構の研究

(1) HPV の遺伝子発現に関与する宿主因子の探索

HPV の初期遺伝子は、子宮頸癌細胞の増殖に必須なウイルスの癌タンパク質である E6/E7 をコードし、HPV ゲノムの転写調節領域(LCR)により発現が制御される。これまでに、細胞の転写因子 TEAD1 が LCR に結合し、初期遺伝子の転写を活性化することを明らかにしている。TEAD1 と複合体を形成して転写を調節する宿主因子を探索する目的で、野生型および TEAD1 結合配列に変異を導入した LCR-DNA に結合する子宮頸癌細胞の核タンパク質を Data independent acquisition(DIA)プロテオーム解析によって網羅的に調べた。変異導入により、TEAD1 を含む約 50 種類の宿主タンパク質の LCR-DNA への結合が 1/3 以下に減少した。今年度は、これらのタンパク質のうち、細胞の遺伝子に対する転写活性化能が報告されている炎症性サイトカイン S100A9 に注目し解析を行った。クロマチン免疫沈降実験により、子宮頸癌細胞内で S100A9 が LCR に結合することが示された。子宮頸癌細胞で S100A9 を siRNA によりノックダウンすると E6/E7 の発現が減少し、過剰発現させると増加した。子宮頸癌細胞をホルボールエステルで処理すると、核内の S100A9 の発現及び LCR への結合が増加し、LCR からの転写活性が上昇した。S100A9 は DNA 結合能を持たないことから、TEAD1 を介して LCR に結合し、転写共役因子として HPV 初期遺伝子の転写を活性化すると考えられる。今後、S100A9 と TEAD1 の結合等を詳しく調べる必要がある。(森清一郎)

(2) HPV18 初期プロモーター活性化の分子機構

子宮頸癌組織において HPV18 は HPV16 に次いで多く検出されるが、悪性化のスピードは HPV16 より速い。HPV18 の初期プロモーター活性が HPV16 に比べ高いことに着目し、そのメカニズムを解析した。HPV16 と HPV18 の初期プロモーター制御領域 LCR のキメラを用いた、ヒト不死化角化細胞(NIKS)でのレポーターアッセイにより、HPV18 プロモーターの高活性化を担うシス領域が転写開始点から100～200塩基上流に存在することがわかった。(石井克幸)

(3) HPV16 E7 により発現が変動する細胞遺伝子の解析

HPV16 の三つのバリアント(A1, A4, A5)は、それぞれ特徴的なアミノ酸配列を持つ E7 タンパク質 A1(WT), A4(N29S), A5(L28F)をコードしている。これらの E7 の細胞機能の違いを明らかにするために、E7 を発現する組換えレトロウイルスを作成し、HCK1T に感染させて、それぞれの E7 を安定に発現する細胞を得た。同時にコントロールとしてベクターウイルスを感染させた細胞も作成した。これらの細胞から全 RNA を調製し、次世代シークエンサーによる RNA-seq 解析を行った。iDEP 及び Metascape による発現変動遺伝子群のパスウェイ解析の結果、L28F 発現細胞では他の細胞と比べて、Reactome Gene Sets の Regulation of expression of SLITs and ROBOs(R-HSA-9010553)に含まれる遺伝子群の顕著な発現上昇が認められた。また N29S 発現細胞では ZC3H11A の発現低下が検出された。一方、ウェスタンブロットにてタンパク質レベルの変化を検討したところ、ZC3H11A の発現量には E7 バリアント間で違いは認められなかった。(柊元巌)

4. HPV 持続感染細胞モデルの作製

高リスク型 HPV は粘膜基底細胞に持続感染し、細胞を癌化する。粘膜角化細胞に特徴的な遺伝子発現プロファイルを FANTOM5(理研)のトランスクリプトームデータを用いて探索した。表皮角化細胞を比較対象とした。粘膜角化細胞で発現上昇する遺伝子に特徴的なパスウェイは見つからなかったが、表皮角化細胞では角化に関与する遺伝子群の発現上昇が見られた。粘膜角化細胞で 19 種、表皮角化細胞で 13 種の転写因子がそれぞれ 10 倍以上発現上昇していた。これらの転写因子の結合配列の出現頻度を調べると、粘膜角化細胞では GLIS1、表皮角化細胞では HOXC11、HOXC9、EN1 の結合配列がその他の発現上昇遺伝子の転写開始点上流により多く存在しており、遺伝子発現に全般的な影響を与えていることが示唆された。これらの転写因子の発現を培養角化細胞において変化させることで HPV の持続感染に影響を与える可能性がある。(竹内隆正)

5. 日本人に特異的な HPV の分子進化解析

次世代シークエンシングにより日本人女性の子宮頸部擦過細胞から、HPV16(172 例)、HPV18(21 例)、HPV58(57 例)の全長ゲノム配列を決定した。これらの日本株を含む

GenBankに登録されているHPV16(627例)、HPV18(146例)、HPV58(157例)の全長HPVゲノム配列を対象に、最尤法による分子系統樹解析を行った。その結果、HPV16 バリアントA4/A5 系統、HPV18 バリアント A1 系統、HPV58 バリアントA1 系統に、日本株のみで構成される特徴的なクラスターが検出された。次にタンパク質コード領域を連結した HPV ゲノム配列を対象として、BEAST2 によるベイズ系統樹解析を行った。その結果、これらの日本人特異的 HPV の共通祖先の分岐年代は、HPV16 A4 系統で約 97,000 年前、HPV16 A5 系統で約 39,000 年前、HPV18 A1 系統で約 38,000 年前、HPV58 A1 系統系統で約 26,000 年前と推定された。日本人特異的な HPV バリアントは、後期旧石器時代にアジア大陸から日本人の祖先とともに渡来し、大陸とは隔離された状況下で独自に進化したことが推察された。(田中恒成、小暮剛太、柊元巌)

II. 臨床応用されたウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報の収集

我が国での遺伝子治療臨床試験計画を審査する作業部会に適切な意見を提供するため、Human Gene Therapy、Gene Therapy、Molecular Therapy、Journal of Gene Medicine、及び Nature Medicine 等の遺伝子治療専門誌の論文、日本遺伝子治療学会での講演等からウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報を収集・検討する作業を継続して行った。特記すべき有害事象は認められなかった。(竹内隆正、森清一郎、石井克幸、柊元巌)

III. *in silico* 解析を用いた構造生物学研究

III-1. HIV-1 の構造生物学研究

(1) 拡張アンサンブル法によるHIV-1 エンベロープ三量体の構造的特徴の解析

ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)の粒子表面上のエンベロープタンパク質は、三量体を形成することで主要中和エピトープを遮蔽することが知られている。しかし、遮蔽構造の発現・維持の分子メカニズムは未だ明らかにされていない。
我々は、HIV-1エンベロープタンパク質三量体を、拡張アンサンブル法の一つであるGaussian Accelerated Molecular Dynamics (GaMD) シミュレーションにより調べ、中和抵抗性株と中和感受性株の構造的特徴を比較した。MDシミュレーションはAmber16のpmemd.cudaモジュールにより実行した。計算条件は、温度310K、圧力1 bar、塩濃度150 mM NaClとした。2 nsのConventional MD後、2 μsのGaMDを実行した。GaMDにより得られたトラジェクトリーはAmberTools17のcpptrajにより解析した。GaMDにより得られたエンベロープタンパク質三量体の平衡構造は、中和抵抗性株では、それぞれのプロトマーが対称に配置されていた。一方、中和感受性株では、非対称に配置され、時間とともに変化していることが明らかになった。(横山勝、小谷 治、中村浩美、佐藤裕徳)

(2) HIV-1 エンベロープにおける脆弱部位の推定

HIV-1は易変異性ウイルスであり、変異を許容し難い脆弱部位は明らかでない。ウイルス粒子表面に位置するエンベロープの脆弱部位を知ることができれば、その部位はウイルスにとって致死的な治療標的となる。これまで、HIV-1 Env-gp41に、高度にアミノ酸残基が保存されたセクターを見出した。ここでセクターとは、機能的あるいは構造的に制約がかかっているアミノ酸残基のセットのことである。このセクターを構成する5つのアミノ酸残基のアラニン変異体(gp41変異体群)では、いずれも感染性が消失することを明らかにした。しかしながら、このgp41の脆弱部位のウイルス複製における意義・役割は明らかでない。本研究では、gp41脆弱部位のウイルス複製における意義・役割は明らかにするために、野生株およびgp41変異体群のgp160単量体の分子動力学計算を行った。gp41変異体群は、脆弱部位だけではなく、gp120/gp41切断部位の構造や揺らぎが野生株と異なっていた。この結果は、フリンあるいはフリン様プロテアーゼにより、gp41変異体群ではgp120/gp41が切断されない実験結果と一致すると考えられる。(横山勝、小谷治、土肥直哉[徳島大]、駒 貴明[徳島大]、野間口雅子[徳島大]、佐藤裕徳)

(3) HIV-1 Pr55 Gag構造機能制御部位を標的とする創薬研究

HIV-1粒子形成過程の主要な構造タンパク質はPr55Gagである。しかし、未だPr55Gagを標的とする抗HIV薬は研究開発途中である。Pr55Gagの構造生物学研究を展開し、新規の抗HIV薬の有力標的の同定を目指す。これまでインシリコ技術を用いて、既知のPr55Gag部分構造と類似したPr55Gag全長構造を予測した。今年度は、予測したPr55Gag全長構造を用いて、Pr55Gag二量体モデルを構築した。さらに、Pr55Gag二量体モデルのインシリコ変異導入解析により、二量体化制御残基を予測した。これらの変異情報を共同研究者に提供し、Pr55Gag 不定形領域がPr55Gag二量体形成能の制御機能を持つことを見出した。(小谷 治、横山 勝、野間口 雅子[徳島大学]、片平 正人[京都大学]、村上 努[エイズ研究センター]、佐藤 裕徳)

(4) tRNAのPr55Gag構造機能制御機構の構造生物学的研究

tRNAは、HIV粒子形成の制御因子である。tRNAはPr55Gagのマトリックス(MA)領域と相互作用し、Pr55Gagの細胞膜への

特異的輸送を調節している。しかし、未だtRNAの活性制御部位は不明である。今年度は、Pr55Gagと相互作用するtRNAのインシリコ構造解析基盤を構築し、その研究プラットフォームを活用して、tRNAのトランス制御領域を同定した。tRNAProとMAドメインの複合体モデルを構築し、tRNAの相互作用情報を予測した。その情報を共同研究者に提供し、実験の変異導入・組み替え実験の結果よりtRNAの活性制御部位を同定した。(小谷　治、Christopher Sumner[ミシガン大学]、佐藤裕徳、小野　陽[ミシガン大学])

III-2. インフルエンザウイルスの構造生物学研究

(1) 抗インフルエンザHAストーク抗体による中和と中和逃避の構造生物学的研究

様々なインフルエンザウイルス亜型に対して広域中和能を有する抗HAストーク抗体の研究開発に向けて、抗HAストーク抗体F11による中和と中和逃避の構造基盤の構築を目指す。今年度は、インシリコ変異導入解析法を用いて、F11抗体変異情報を共同研究者に提供し、予測と検証による抗体改変研究基盤の構築を行った。その結果、インシリコでHA結合能を向上すると予測した抗HAストーク抗体F11変異体は実験でHA結合能が向上し、F11耐性のA(H1N1)pdm09ウイルスを中和した。一方、HA結合能を低下する変異体は、実験でHA結合能が維持されつつも、F11感受性ウイルスを中和することができなかった。したがって、インシリコ誘導型実験が新しい表現型を持つ抗HAストーク抗体の作製に有用であることが示唆された。この研究成果は、世界で初めて構造ベースで抗HAストーク抗体改変に成功した一例として公表した。(小谷　治、齊藤　慎二[感染病理部]、鈴木　康司[インフルエンザウイルス研究センター]、相内　章[感染病理部]、上野　朗[感染病理部]、逸見　拓矢[感染病理部]、佐野　芳[感染病理部]、田畑　耕史郎[感染病理部]、横山　勝、鈴木　忠樹[感染病理部]、長谷川　秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、佐藤　裕徳)

(2) インフルエンザウイルスの進化の方向性とリスク評価系の構築

現在、新たに生じたインフルエンザウイルス変異株の伝播リスクを定量的に評価する系は無い。変異ウイルスの伝播リスクを定量的に評価し、流行規模を予測する数理モデルの構築は、世界の公衆衛生対策の強化につながる。本研究では、情報・計算科学の手法を用いて数理モデル構築に必要な基礎データを収集し、流行リスク等を定量的に評価し、サーベイランス・実験データと照合する連携基盤を開発することを目的とする。インフルエンザウイルスのリスク評価およびワクチン株選定に役立つ情報の取得するために、HA 蛋白質の進化の方向性を推定する解析法の開発を行った。インフルエンザウイルス感染拡大リスク評価するパラメータとして、構造安定性とシアル酸結合親和性に注目している。構造安定性および結合親和性の変化量が、感染伝播率の変化量に比例する数理モデルを構築した。(横山　勝、小谷　治、中村浩美、藤崎誠一郎[インフルエンザウイルス研究センター]、渡邉真治[インフルエンザウイルス研究センター]、佐藤裕徳)

III-3. デングウイルスの構造生物学研究

(1) デングウイルス 2 型 E タンパク質と中和抗体の分子動力学計算による解析

デングウイルスによる感染症の重症型デング発症機序の一つとして抗体依存性感染増強(ADE)があり、単クローン抗体には、増強活性の強い抗体と中和活性の強い抗体がそれぞれ存在する。デングウイルスと中和抗体の結合様式の解明は、ADE を避けた治療抗体やワクチンの開発に重要な基盤となる。本研究ではマヒドン大学のデングウイルス感染者由来ヒト単クローン抗体とデングウイルス E タンパク質の結合様式の解析を分子動力学シミュレーションにより行い、得られた平衡構造を用いて、in silico 変異導入解析により抗体からの逃避変異の予測を行った。分子動力学シミュレーションに用いた 2 種類の単クローン抗体は、共に E タンパク質の fusion loop 近傍に結合していた。次に、分子動力学シミュレーションにより得られた構造を用いて、E タンパク質の単クローン抗体の結合部位近傍に in silico で変異導入解析を行った。その結果、2 種類の単クローン抗体との結合エネルギーが変異により減少する 5 座位と4座位を E タンパク質に見出した。(横山勝、中山英美[大阪大学 微生物病研究所]、小谷　治、塩田達雄[大阪大学 微生物病研究所]、佐藤裕徳)

Ⅳ. 大規模ゲノム解析のための自動解析パイプラインの開発

次世代シークエンサー(NGS)の解読リードを用いた *de novo* assemble、解析対象サンプルの生物種推定、血清型推定、コンタミネーションの確認、MLST によるタイピング、薬剤耐性遺伝子・病原遺伝子検索、プラスミド検索、遺伝子抽出および遺伝子のアノテーションを全て自動で行うためのパイプライン Automatic Microbial Genome Annotation (AMiGA)を構築している。細菌ゲノムの NGS データを公開データベースより回収し、本プログラムにて解析を行い、データベース gGENEPID の構築している。現在、公衆衛生上重要となる病原細菌 36 種、合計約 95 万サンプルのゲノム解析データを格納している。更に、本年度は、AMiGA パイプラインの改良と、SARS-CoV-2 のゲノム解析を行う web アプリケーション(COG-JP)の改良を実施し、地方衛生研究所が解読したゲノ

ム解読データの解析を行う基盤を構築した。(関塚剛史、谷津弘仁、糸川健太郎、黒田誠)

V. バイオテロ・新興再興感染症・薬剤耐性菌対策としての超高速ゲノム解読・解析システムの構築

バイオテロ・新興再興感染症による非常事態に対応するため、"迅速・網羅的・正確"を兼ね備えた次世代シークエンサーによる超高速ゲノム解読システムをこれまで構築してきた。また、完全長ゲノム配列を取得することは、病原細菌の保有する病原因子及び薬剤耐性遺伝子の伝達様式を明確にする際に重要となり、ゲノム分子疫学解析の際の参照配列にもなる。今年度は、SARS-CoV-2 ゲノム配列決定に重点を置き、本年度までに、合計 20,4194 サンプルの全長ゲノム配列を取得し、公開データベース GISAID にて公開済みである。(関塚剛史、糸川健太郎、橋野正紀、谷津弘仁、田中里奈、黒田誠)

国内における破傷風菌の実態を把握するため、土壌より分離された破傷風菌のゲノム解読および比較ゲノム解析を実施した。その結果、国内で分離された破傷風菌は、国外のものとは異なる系統が存在し、また、毒素産生量と相関する系統が存在することが示唆された。(関塚剛史、黒田誠;志多田千恵、坂本智代美、高橋元秀[熊本保健科学大学・生物毒素・抗毒素共同研究講座])

VI-1. SARS-CoV-2 比較ゲノム分子疫学解析

2019 年 12 月より世界的に流行している新型コロナウイルス SARS-CoV-2 について、患者検体 RNA から効率的にウイルスの全ゲノム配列を決定するための実験プロトコルの改良・開発を行った。特に、2021 年度より出現し急速に感染者が増加した変異株(デルタ株、オミクロン株)について、変異によるミスマッチを考慮した改良を行い、継続的にゲノム解析を行えるように対応した。(糸川健太郎、小神野明紀奈、佐々木直文、関塚剛史、橋野正紀、田中里奈、江藤皐、染野里沙、黒田誠)

SARS-CoV-2 ゲノムの自動解析パイプラインを作成し、ネットワーク解析結果を描画・閲覧する web サイト(COG-JP)の改良を行なった。国内における SARS-CoV-2 の lineage の推移をモニタリングし、本年度に国内で生じた感染ピークにおけるゲノム比較解析およびサーベイランスを行なった。海外より帰国した有症者から検出された本ウイルスのゲノム比較解析も実施し、懸念される変異系統 (variant of concern)の出現の監視と国内における伝播の有無の確認を行なった。また、SARS-CoV-2 のゲノム解析データ量が膨大になったため、データ管理の自動化を進めている。

(関塚剛史、糸川健太郎、橋野正紀、佐々木直文、田中里奈、谷津弘仁、黒田誠;影山努、齊藤慎二、高山郁代、浅沼秀樹、長谷川秀樹 [インフルエンザウイルス研究センター]、松山州徳、白戸憲也、竹田誠[ウイルス第三部]、高橋琢理、神谷元、山岸拓也、柿本健作、鈴木基 [感染症疫学センター]、鈴木忠樹[感染病理部]、脇田隆字 [国立感染症研究所]、他多数の地方衛生研究所・保健所・検疫所関係者)

VI-2. ラボネットワーク強化のための SARS-CoV-2 ゲノム配列解読及び解析法の研修

地方衛生研究所および空港検疫所の職員を対象に、新型コロナウイルスのゲノム解読法および解析法についての研修会を行った。令和 3 年度は 8 度開催し、60 か所以上の自治体・機関からの参加があった。また、イルミナ社およびオックスフォードナノポア社のシーケンサーを用いたゲノム配列解読法の動画付きプロトコルを作成し、病原体検出マニュアルとして公開した。本研修会の成果により、多数の自治体において、単独でゲノム解読から解析まで行うことが可能となり、各自治体の行政へ、更に迅速にデータを報告することが可能となった。((糸川健太郎、小神野明紀奈、佐々木直文、関塚剛史、橋野正紀、田中里奈、江藤皐、染野里沙、黒田誠)

VII. 多剤耐性菌感染症の疫学と国内における対応策に関する研究

薬剤耐性(AMR)感染症が世界的に拡大しており、2015 年には WHO から AMR グローバルアクションプランが提唱され、サーベイランス・研究を通じた実態把握の強化が急務となっている。これまでに、ゲノムセンターでは所内および所外の研究者との共同研究で、多数の薬剤耐性菌のゲノム解析を行ってきた。それらデータを管理・運用し、且つ、多検体の解析を簡便に行うためのシステム GenEpid-J (Genomics and Epidemiology in Japan)を運用している。現在、臨床・動物・環境由来の多種にわたる細菌のゲノムデータが蓄積されており、今年度までに計約 700 株の薬剤耐性菌のゲノム配列を決定し、データベースを作成した。また、下水および下水処理排水のメタゲノム解析および薬剤耐性遺伝子の網羅解析(resistome 解析)を行い、薬剤耐性遺伝子の検出状況を比較した。(関塚剛史、田中里奈、谷津弘仁、橋野正紀、黒田誠;金森肇[東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座・総合感染症学分野]、楠本正博、玉村雪乃、グルゲ キールティ・シ リ[国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構]、松永展明、大曲貴夫[国立国際医療研究センター・AMR 臨床リファレンスセンター]、他多数の地方衛生研究所関係者)

病院施設では抗菌剤を常に利用していることから、病院汚水中には薬剤耐性菌および抗菌剤が存在している。病院施

設へのオゾンによる高度排水処理装置の社会実装を実施し、病院排水中の薬剤耐性菌及び抗菌薬に対する不活化効果の評価を行った。オゾン処理を 20 分行うことで、腸内細菌群、ESBL 薬剤耐性菌の減少が確認され、また、残留抗菌薬の中でも Levofloxacin は 10 分で 10%程度まで減少し、オゾン処理が非常に有効な手段であることが明らかとなった。（関塚剛史、黒田誠；東剛志[大阪医科薬科大学大学院薬学研究科]、片桐美和、渡邉学[東邦大学医学部医学科] ）

VIII. 結核菌全ゲノム薬剤耐性マーカー検出と感受性予測の構築

未だ先進国内において罹患率が高く、世界的にも多剤耐性が問題になっている結核菌のためのゲノム分子疫学解析パイプライン TGS-TB (Total Genotyping Solution for *Mycobacterium tuberculosis* (TB))を構築し、運用している。薬剤耐性予測データベースの改良と特異度・感度の高い薬剤感受性予測ツールも開発し、運用している。本年度は、結核菌の国内分離株の大規模分子系統解析を円滑に行うための web 解析ツールの改良およびデータベース構築を行なった。（関塚剛史、谷津弘仁、黒田誠、村瀬良朗[公益財団法人結核予防会結核研究所]、瀧井猛将[公益財団法人結核予防会結核研究所]、岩本朋忠[神戸市環境保健研究所]、御手洗聡[公益財団法人結核予防会結核研究所]、加藤誠也[公益財団法人結核予防会結核研究所] ）

IX. 膿瘍患者由来 *Streptococcus intermedius* における7型分泌装置依存的細胞傷害性の解析

小児脳膿瘍患者の膿瘍サンプルより原因菌として *Streptococcus intermedius* TYG1620 株が分離された。TYG1620 株の病原性解明を目的に、全ゲノム解読および *in vivo* 実験を実施した結果、Type 7 Secretion System (T7SS)が病原性に寄与する事が示唆された。さらに、*in vitro* 実験により T7SS 依存的な細胞傷害性の保有を見出すとともに、DIA 法による Secretome 解析を実施し、T7SS 依存的な分泌毒素候補を同定した。昨年度から引き続き、T7SS 依存的な分泌毒素候補の1つである Early Secreted Antigenic Target of 6 kDa (ESAT-6) like protein に着目し、解析を実施した。これまでに ESAT-6 like protein 欠損変異株の培養上清を使用した細胞傷害性の測定結果から、欠損変異株では親株と比較して傷害性の有意な減弱が認められ、ESAT-6 like protein が TYG1620 株の T7SS 依存的細胞傷害性に関与する事が示唆された。また細胞傷害性の測定に使用した培養上清中の含有タンパク質の網羅的同定を目的に DIA 法による Secretome 解析を実施した。Secretome 解析の結果、期待通りに欠損変異株では ESAT-6 like protein が検出されないことが確認された。加えて、欠損変異株培養上清では ESAT-6 like protein のみならず、複数の T7SS 依存的分泌タンパク質の顕著な減少が示された。つまり、ESAT-6 like protein は T7SS 依存的分泌タンパク質であると同時に、T7SS を介したタンパク質分泌機構にも寄与している可能性が考えられた。（橋野正紀、糸川健太郎、関塚剛史、黒田誠）

X. 病原性及び感染成立に関与する宿主因子の探索に関する研究

CRISPR/Cas9 システムを用いた、培養細胞ノックアウトライブラリーにより、細菌毒素、ウイルスタンパク質と結合及び相互作用する宿主側因子を把握することが可能となる。NGS を用いた deep sequencing による網羅的な解析が必須であり、これまで、解析用 web アプリケーションを開発してきた。本年度は、ムンプスウイルスが細胞から出芽する際に関連する宿主因子をプロテオーム解析により抽出し、さらに、関連宿主因子のインタラクトームおよびネットワーク解析を実施し、それら因子の関係性を明らかにした。
（関塚剛史、黒田誠；加藤大志[ウイルス第三部]、竹田誠[ウイルス第三部]、山地俊之[細胞化学部]）

XI. 薬剤耐性熱帯熱マラリア株の新規ゲノムアセンブリ

昨年度までに、カンボジア由来の熱帯熱マラリア計二株のゲノムアセンブリを完了していたが、これに加え、タイ国境付近で得られたアルテミシニン耐性株のゲノムアセンブリを行い、ゲノム配列を得ることができた。

また、耐性・感受性の計二株についてトランスクリプトーム解析を行い、遺伝子発現量の比較解析を行った。この結果、両株で優位に発現量が異なる遺伝子を特定することができた。
（糸川健太郎、小林大介[昆虫医科学部]、新澤直明[東京医科歯科大] ）

XII. 病原体ゲノム情報と実地疫学情報の統合解析システムと情報共有プラットフォームの開発

SARS-CoV-2 の国内感染拡大に端を発した病原体ゲノム・サーベイランスのニーズの拡大を踏まえ、疫学的実地調査とゲノム・サーベイランスの統合的解析を行うデータ分析基盤の整備を支援し、感染症対策における分析手法等の共通化、および知識・技術の共有化を図るため、分析データの可視化と共有に必要となる情報共有プラットフォームの開発を行った。まず、ゲノム解析機関から得られた SARS-CoV-2 配列情報の附帯情報から地理情報を抽出し、時系列に沿って地図上に表示するユーザー操作可能なアプリを開発した。次に、病原体ゲノム配列情報から同一配列集団の構造を系統

樹上に表示する既存ソフトへの入力データの生成の一部を自動化するアプリを開発し、ラボネットワークに参画するメンバーに対して公開した。また、GISAID との連携解析として、全ゲノム配列情報に基づいた感染の動向や塩基変異のトレンドを動的に追跡・分析するための有用なオープンソースウェブサービスである covSPECTRUM(https://cov-spectrum.org/)について、国内ゲノム解析機関から GISAID にデータが反映されるまでの時間差によって生じる表示内容の違いを軽減するため、当センターの自動解析パイプラインに一時的に保存されたゲノム配列データを利用するようにデータベースを再構築した内部利用専用の covSPECTRUM サーバを、別途当センター内に構築した。
（佐々木直文、関塚剛史、黒田誠）

品質管理に関する業務

HPV ワクチンの国家検定

HPV ワクチン（2 価、4 価、9 価ワクチン）の検定を製剤担当室として担当した。検定試験項目の内、VLP 力価試験を試験担当室として実施した。また HPV ワクチンの製造・試験記録等要約書（summary lot protocol）の審査を実施した。（石井克幸、竹内隆正、森清一郎、柊元巌、黒田誠）

国際協力関係業務

WHO HPV ラボラトリーネットワーク活動

WHO によって結成された HPV ラボラトリーネットワーク（HPV ラボネット）の、西太平洋地域リファレンスラボとしての活動を行った。HPV DNA proficiency panel study 2021 に参加し、HPV タイピング結果を報告して、信頼性の高い HPV 検査ラボとしての認定を受けた。（中村浩美、柊元巌）

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Yamashita-Kawanishi N, Chang CY, Chambers JK, Uchida K, Sugiura K, Kukimoto I, Chang HW, Haga T. Comparison of prevalence of Felis catus papillomavirus type 2 in squamous cell carcinomas in cats between Taiwan and Japan. ***J Vet Med Sci***. 83(8):1229-1233, 2021.
2) Hayashi S, Iwata T, Imagawa R, Sugawara M, Chen G, Tanimoto S, Sugawara Y, Tanaka I, Matsui T, Nishio H, Nakamura M, Katoh Y, Mori S, Kukimoto I, Aoki D. Transcription Factor Homeobox D9 Drives the Malignant Phenotype of HPV18-Positive Cervical Cancer Cells via Binding to the Viral Early Promoter. ***Cancers (Basel)***. 13(18):4613, 2021.
3) Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, Aizaki H, Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M.Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. ***J Invest Dermatol***. Dec 27:S0022-202X(21)02636-1, 2021.
4) Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Yokota H, Kato H, Shimamoto K, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Matsumura N, Yoshida H, Motohara T, Watari H, Nakamura K, Ueda A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Kudaka W, Taguchi A, Iwata T, Takahashi F, Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women. ***Cancer Science***, 113:1428–1434, 2022.
5) Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Horie K, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Kato T, Nakamura K, Hamanishi J, Tasaka N, Ishikawa M, Kado N, Taira Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K, For The Mint Study Group. Changes in HPV16/18 Prevalence among Unvaccinated Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japan: Assessment of Herd Effects following the HPV Vaccination Program. ***Vaccines***, 10(2):188, 2022.
6) Tanaka K, Kogure G, Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I. Ancient Evolutionary History of Human Papillomavirus Type 16, 18 and 58 Variants Prevalent Exclusively in Japan. ***Viruses***, 14(3):464, 2022.
7) Koma T, Yokoyama M, Kotani O, Doi N, Nakanishi N, Okubo H, Adachi S, Adachi A, Sato H, Nomaguchi M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. ***J Virol***, 95:e0217720, 2021.
8) Kotani O, Suzuki Y, Saito S, Ainai A, Ueno A, Hemmi T, Sano K, Tabata K, Yokoyama M, Suzuki T, Hasegawa H, Sato H. Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. ***Viruses.***, 13:1733, 2021.
9) Sumner C, Kotani O, Liu S, Musier-Forsyth K, Sato H, Ono A. Molecular Determinants in tRNA D-arm Required

for Inhibition of HIV-1 Gag Membrane Binding. ***J Mol Biol***, 434:167390, 2022.

10) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Boku S, Nakayama M, Kaneko M, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. ***Biomolecules*** 2021, 11, 208.
11) Sakuragi S, Kotani O, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi J. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. ***Int. J. Mol. Sci.*** 2021, 22, 3435.
12) Nakashita M, Takagi Y, Tanaka H, Nakamura H, Serizawa Y, Ukai T, Azuma K, Chiba H, Terada K, Nakanishi K, Fujikawa T, Saito K, Yamaguchi R, Mitsuhashi Y, Yano K, Shibuma T, Kuzuma A, Tsuda S, Sadamoto T, Ishii Y, Ohara T, Hitomi Y, Hiroshima T, Yamagishi T, Kamiya H, Samuel A, Yahata Y, Shimada T, Arima Y, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. Singing Is a Risk Factor for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Case-Control Study of Karaoke-Related Coronavirus Disease 2019 Outbreaks in 2 Cities in Hokkaido, Japan, Linked by Whole Genome Analysis. ***Open Forum Infect Dis.*** 2022 Mar 23;9(5):ofac158.
13) Sekizuka T, Saito M, Itokawa K, Sasaki N, Tanaka R, Eto S, Someno R, Ogamino A, Yokota E, Saito T, Kuroda M. Recombination between SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 variants identified in a traveller from Nepal at the airport quarantine Facility in Japan. ***J Travel Med.*** 2022 Apr 20:taac051.
14) Sekizuka T, Itokawa K, Saito M, Shimatani M, Matsuyama S, Hasegawa H, Saito T, Kuroda M. Genome Recombination between Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). ***Jpn J Infect Dis.*** 2022 Feb 28.
15) Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. A lethal mouse model for evaluating vaccine-associated enhanced respiratory disease during SARS-CoV-2 infection. ***Sci Adv.*** 2022 Jan 7;8(1):eabh3827.
16) Toyokawa T, Shimada T, Hayamizu T, Sekizuka T, Zukeyama Y, Yasuda M, Nakamura Y, Okano S, Kudaka J, Kakita T, Kuroda M, Nakasone T. Transmission of SARS-CoV-2 during a 2-h domestic flight to Okinawa, Japan, March 2020. ***Influenza Other Respir Viruses.*** 2022 Jan;16(1):63-71.
17) Tsuchihashi Y, Yamagishi T, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Itoi T, Matsumura A, Yamada N, Ishii Y, Kawamura N, Hitomi Y, Hiroshima T, Azuma K, Saito K, Kawanishi N, Tanaka S, Yamaguchi R, Yano K, Sunagawa T. High attack rate of SARS-CoV-2 infections during a bus tour in Japan. ***J Travel Med.*** 2021 Dec 29;28(8):taab111.
18) Katagiri M, Kuroda M, Sekizuka T, Nakada N, Ito Y, Otsuka M, Watanabe M, Kusachi S. Comprehensive Genomic Survey of Antimicrobial-Resistance Bacteria in the Sewage Tank Replacement with Hospital Relocation. ***Infect Drug Resist.*** 2021 Dec 20;14:5563-5574.
19) Watanabe R, Asai K, Kuroda M, Kujiraoka M, Sekizuka T, Katagiri M, Kakizaki N, Moriyama H, Watanabe M, Saida Y. Quick detection of causative bacteria in cases of acute cholangitis and cholecystitis using a multichannel gene autoanalyzer. ***Surg Today.*** 2021 Dec;51(12):1938-1945.
20) Wagatsuma K, Sato R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R. Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020. ***Front Microbiol.*** 2021 Oct 28;12:749149.
21) Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. ***Immunity.*** 2021 Oct 12;54(10):2385-2398.e10.
22) Adachi F, Sekizuka T, Yamato M, Fukuoka K, Yamaguchi N, Kuroda M, Kawahara R. Characterization of FRI carbapenemase-producing Enterobacter spp. isolated from a hospital and the environment in Osaka, Japan. ***J Antimicrob Chemother.*** 2021 Oct 11;76(11):3061-3062.
23) Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H. SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case. ***Int J Infect Dis***. 2021 Oct;111:43-46.

24) Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Okubo K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Nomoto R, Ohnishi M, Kuroda M; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama) COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan (COG-JP). A discernable increase in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 R.1 lineage carrying an E484K spike protein mutation in Japan. ***Infect Genet Evol.*** 2021 Oct;94:105013.

25) Shigemura H, Maeda T, Nakayama S, Ohishi A, Carle Y, Ookuma E, Etoh Y, Hirai S, Matsui M, Kimura H, Sekizuka T, Kuroda M, Sera N, Inoshima Y, Murakami K. Transmission of extended-spectrum cephalosporin-resistant Salmonella harboring a blaCMY-2-carrying IncA/C2 plasmid chromosomally integrated by ISEcp1 or IS26 in layer breeding chains in Japan. ***J Vet Med Sci.*** 2021 Sep 3;83(9):1345-1355.

26) Kawano-Sugaya T, Yatsu K, Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Tanaka R, Kuroda M. Haplotype Explorer: an infection cluster visualization tool for spatiotemporal dissection of the COVID-19 pandemic. ***G3 (Bethesda).*** 2021 Aug 7;11(8):jkab126.

27) Ando N, Sekizuka T, Yokoyama E, Aihara Y, Konishi N, Matsumoto Y, Ishida K, Nagasawa K, Jourdan-Da Silva N, Suzuki M, Kimura H, Le Hello S, Murakami K, Kuroda M, Hirai S, Fukaya S. Whole Genome Analysis Detects the Emergence of a Single Salmonella enterica Serovar Chester Clone in Japan's Kanto Region. ***Front Microbiol.*** 2021 Jul 27;12:705679.

28) Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki S, Iwata T, Watanabe-Yanai A, Kuroda M, Akiba M, Kusumoto M. Identification of a Recently Dominant Sublineage in Salmonella 4,[5],12:i:- Sequence Type 34 Isolated From Food Animals in Japan. ***Front Microbiol.*** 2021 Jul 1;12:690947.

29) Sakuma C, Sekizuka T, Kuroda M, Hanada K, Yamaji T. Identification of SYS1 as a Host Factor Required for Shiga Toxin-Mediated Cytotoxicity in Vero Cells. ***Int J Mol Sci.*** 2021 May 6;22(9):4936.

30) Kuroki A, Itokawa K, Özbel Y, Komagata O, Osada Y, Omachi S, Sarkar SR, Rahman F, Paul SK, Kasai S, Sawabe K, Matsumoto Y, Noiri E, Sanjoba C. The frequencies of knockdown resistance mutations in phlebotomine sandflies under different degrees of indoor residual spraying. ***Medical Entomology and Zoology*** 72(4):229-236 2021.

31) Komagata O, Kasai S, Itokawa K, Minagawa K, Kazuma T, Mizutani K, Muto A, Tanikawa T, Adachi M, Komatsu N, Tomita T. Common substitution mutation F348Y of acetylcholinesterase gene contributes to organophosphate and carbamate resistance in Cimex lectularius and C. hemipterus.. ***Insect biochemistry and molecular biology*** 138:103637-103637 2021.

32) Itokawa K, FurutaniS, Takaoka A, Maekawa Y, Sawabe K, Komagata O, Tomita T, Filho JLL, Alves LC, Kasai S. A first, naturally occurring substitution at the second pyrethroid receptor of voltage-gated sodium channel of Aedes aegypti. ***Pest Management Science*** 77(6):2887-2893 2021.

33) Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Itokawa K, Murota K, Faizah AN, Azerigyik FA, Hayashi T, Ohashi M, Bonney JHK, Dadzie S, Tran CC, Tran OV, Fujita R, Maekawa Y, Kasai S, Yamaoka S, Ohta N, Sawabe K, Iwanaga S, Isawa H. Determining vector competence of Aedes aegypti from Ghana in transmitting dengue virus serotypes 1 and 2. ***Parasites & vectors*** 14(1):228-228 2021.

2. 和文発表

1) 齊藤慎二, 鈴木康司, 小谷 治, 相内 章. インフルエンザの抗 HA ステム抗体とユニバーサルワクチン. 生体の科学. Vol.72 No.4. 2021.

2) 糸川健太郎、ターゲットリシーケンス技術による昆虫電位依存性ナトリウムチャンネル遺伝子の効率的解析 （特集 ポスト NGS の昆虫科学を考える)、蚕糸・昆虫バイオテック 90(1) 21-25 2021 年 4 月

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) G. Kogure, M. Onuki, T. Iwata, K. Matsumoto, I. Kukimoto. Whole-genome analysis of possibly carcinogenic HPV67 isolated from Japanese women with cervical cancer/precancer. 34th International Papillomavirus Conference（2021 年 11 月、トロント）

2. 国内学会

1) 日下部美佐子、田口歩、谷川道洋、星大輔、豊原佑典、河田啓、曾根献文、柊元巌、織田克利、筆宝義隆、大須賀譲、HPV18 型陽性子宮頸部小細胞癌のオルガノイド樹立 オルガノイドが切り拓く希少癌個別化医療、第 80 回日本癌学会学術総会(2021 年 10 月、横浜)

2) 小暮剛太、小貫麻美子、岩田卓、松本光司、柊元巖、日本人女性から分離された HPV67 の全ゲノム解析、第 80 回日本癌学会学術総会(2021 年 10 月、横浜)
3) 小谷燦璃古、柊元巖、野村弘行、川原莉奈、藤井多久麿、子宮頸がんに高発現する miRNA の検出法は補助診断として有効である、第 80 回日本癌学会学術総会(2021 年 10 月、横浜)
4) 若江亨祥、柊元巖、APOBEC3 はメルケル細胞ウイルスゲノムに変異を導入する、第 80 回日本癌学会学術総会(2021 年 10 月、横浜)
5) ネコ扁平上皮癌における猫パピローマウイルス 2 型(FcaPV2)検出率の日本と台湾の比較、芳賀猛、山下-川西奈那子、C. Y. Chang、J. K. Chambers、内田和幸、杉浦勝昭、柊元巖、H. W. Chang、第 164 回日本獣医学会学術集会(2021 年 9 月、江別)
6) 石井克幸、山地俊之、本間悠太、関塚剛史、ゲノムワイド CRISPR スクリーニングによる HPV 細胞侵入に必要な宿主因子の同定、第 68 回日本ウイルス学会学術集会(2021 年 11 月、神戸)
7) Structure-guided creation of an anti-HA stalk antibody F11 derivative that neutralizes both F11-sensitive and -resistant influenza A (H1N1)pdm09 viruses. 小谷治、鈴木康司、齊藤慎二、相内章、上野朗、逸見拓矢、佐野芳、田畑耕史郎、横山勝、鈴木忠樹、長谷川秀樹、佐藤裕徳. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(2021 年 11 月、神戸)
8) 横山勝, 中山英美, 小谷治, 塩田達雄, 佐藤裕徳. デングウイルスＥタンパク質と 2 型特異的中和抗体の分子動力学計算による解析. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 (2021 年 11 月、神戸)
9) 村上努、小早川拓也、大西立人、朴清香、横山勝、小谷治、辻耕平、佐藤裕徳、玉村啓和. カプシド二量体化に関与する相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の作用機序解析および誘導体の創製. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(2021 年 11 月、神戸)
10) 村上努、小早川拓也、大西立人、朴清香、横山勝、小谷治、辻耕平、佐藤裕徳、玉村啓和.カプシド二量体化を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の作用機序解析および誘導体の合成. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会(2021 年 11 月、東京)
11) 横山勝、小谷治、佐藤裕徳. GaMD シミュレーションにより明らかにした HIV-1 エンベロープタンパク質三量体の構造ダイナミクス. 第 44 回日本分子生物学学会年会(2021 年 12 月、横浜)
12) 齊藤慎二、小谷治、鈴木康司、相内章、上野朗、逸見拓矢、佐野芳、田畑耕史郎、横山勝、鈴木忠樹、長谷川秀樹、佐藤裕徳. 経鼻不活化インフルエンザワクチンにより誘導された抗 H A-stalk 抗体の構造情報に基づいた機能予測と中和能の改変. 第 25 回日本ワクチン学会(2021 年 12 月、軽井沢)
13) 黒田誠 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報による分子疫学解析～ Variants of concern の特徴 ～第 95 回日本感染症学会学術講演会/第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会緊急シンポジウム (オンライン開催, 2021 年 5 月)
14) 吉田志緒美、関塚剛史、黒田誠、露口一成、井上義一、鈴木克洋 肺抗酸菌症由来臨床検体のメタゲノムによるフローラ解析 第 127 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会近畿支部学会 (2021 年 7 月)
15) 黒田誠 新型コロナウイルスのゲノム情報を利活用したサーベイランスと公衆衛生対策 第 65 回日本医真菌学会総会 (2021 年 10 月 東京)
16) 黒田誠 新型コロナウイルスのゲノムサーベイランスと公衆衛生対策への利活用 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 日本臨床ウイルス学会共催シンポジウム (2021 年 11 月 神戸市)
17) 黒田誠 新型コロナゲノム・サーベイランスから示唆される公衆衛生対策への利活用 第 80 回日本公衆衛生学会総会 (オンライン開催 2021 年 12 月)
18) 黒田誠 新型コロナウイルスのゲノムサーベイランスによる公衆衛生対策 福岡県"One Health"国際フォーラム 2022 (オンライン開催 2022 年 2 月)
19) 志多田千恵、関塚剛史、坂本智代美、黒田誠、高橋元秀. 熊本県内土壌中の破傷風菌の分布調査と分離菌の細菌学的、遺伝子学的解析. 第 95 回日本細菌学会総会 (オンライン開催、2022 年 3 月)
20) 橋野正紀、関塚剛史、糸川健太郎、黒田誠. ESAT-6 like protein contributes to T7SS-dependent cytotoxicity in Streptococcus intermedius. 第 95 回日本細菌学会総会 (オンライン開催、2022 年 3 月)
21) 糸川健太郎、前川芳秀、比嘉由紀子、小林大介、伊澤晴彦、関塚剛史、黒田誠、沢辺京子、葛西真治. ナミカ亜科用汎用的 SNP 解析プローブの開発. 第 73 回 衛生動物学会大会(2021 年 4 月、鹿児島)

２０．インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター

センター長　　長谷川　秀樹

概　要

当センターは、令和 3 年 4 月組織改編により旧インフルエンザウイルス研究センター第 1 室、第 4 室、第 5 室、第 6 室及び、ウイルス第三部第4室より編成された。インフルエンザウイルス及び呼吸器系ウイルスに関する研究・開発業務及び国の新型インフルエンザ等対策への支援と緊急対応体制の維持強化、WHO インフルエンザ協力センターとして海外流行株情報の収集機能の強化、アジア地域と連携したサーベイランス網の活性化と、技術支援および世界インフルエンザ監視対応体制（GISRS）の運営にコアメンバーとして参画、WHO および国内インフルエンザワクチン株の選定、ワクチン製剤の品質管理体制の維持と改善などをめざして、5室体制（第一室（ウイルスサーベイランス）、第二室（呼吸器系ウイルスの調査、研究）、第三室（季節性・新型ワクチン製造株の開発）、第四室（細胞培養ワクチン開発）、第五室（経鼻接種ワクチン開発））で業務、研究活動を行っている。

人事異動では、令和 3 年 4 月 1 日、松山州徳が組織改編に伴いウイルス第三部第 4 室が当センター第 2 室として改編されたのに伴い当センター第 2 室室長として異動した。齋藤慎二が感染病理部へ異動した。令和 3 年 6 月 1 日、冨田有里子が主任研究官として採用された。令和 3 年 7 月 1 日桑原朋子がウイルス第三部へ異動した。令和 3 年 12 月、小林淳が任期付き（若手育成型）研究員として採用された。また令和 3 年 4 月 1 日、影山努が組織改編に伴い当センター第 2 室が危機管理研究センターへ改編されたのに伴い異動となった。

研究開発業務としては、季節性ワクチン製造株開発のため、国内の医療機関から提供された臨床検体から、鶏卵を用いてウイルス（親株）を分離し、WHO のワクチン製造株開発機関に送付した。提供した親株から開発された高増殖リアソータントウイルスについて、ワクチン製造株候補としての妥当性を評価した。また新型コロナウイルス対策として、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株に対する COVID-19 治療薬の有効性評価、動物を用いた感染性の検討や伝播性実験系の確立を行なった。

ワクチンに関する研究としては、ワクチン接種後のヒト血清抗体と流行株との反応性を評価した human serology を毎年継続し、WHO ワクチン株選定に貢献した。また、近々にわが国に導入実用化が予定されている経鼻弱毒生ワクチンの力価測定法の開発を進めた。さらに細胞培養季節性インフルエンザワクチンの実用化に向けて、細胞培養ワクチン製造株の開発、細胞培養ワクチン中の HA 抗原量測定法の開発を進めた。次世代ワクチンとして期待されている経鼻粘膜ワクチンの抗体応答の評価法の開発にも取り組んだ。

流行動向調査（サーベイランス）およびレファレンス業務では、地衛研、感染症疫学センターと連携して、国内および周辺諸国から流行株を収集し、それらの抗原性・遺伝子解析、薬剤感受性試験などを実施し、解析結果を地衛研および周辺諸国へ還元した。また感染症疫学センターHP を通じて情報還元した。これらの解析情報をもとに次シーズン向けのワクチン候補株の検索を行い、WHO ワクチン推奨株や海外情報も考慮して令和 4 年度のワクチン株の選定を行った。国内各地において、家禽、野鳥及び環境中からの H5N1 及び H5N8 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出報告があり、分離株の遺伝子解析及び抗原性解析を行い、WHO インフルエンザワクチン株選定会議資料として提出した。

国際協力関係では、世界インフルエンザ監視対応体制（GISRS）の基幹である WHO インフルエンザ協力センターとして、周辺諸国と連携したサーベイランス活動を行い、WHO ワクチン推奨株の選定に貢献した。また、WHO の薬剤耐性サーベイランス強化ワーキング会議、パンデミックリスク評価法に関する会議にコアメンバーとして参加し、研究開発情報や国内サーベイランスから得られた情報を提供し、WHO の政策策定にも貢献し、WHO インフルエンザ協力センターとしての役割を果たした。第 2 室では主に呼吸器系ウイルスに係る調査及び研究、並びにサイトカイン及びケモカイン製剤に係るものを担当した。

FETP 初期研修および医師卒後研修ではインフルエンザ

流行状況やワクチン選定についての講義を行った。また感染研一般公開においては、インフルエンザに関する話題提供を行った。

インフルエンザウイルス研究センターが発足してから 10 年以上が経過し新たにインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターとして生まれ変わり、研究開発業務、サーベイランス業務、WHO 協力センターとしての国際貢献、国内新型インフルエンザ対策への貢献、呼吸器系ウイルスの調査及び研究、広範な研究業務をセンター一丸となって推進し、WHO およびわが国のインフルエンザ及び呼吸器系ウイルス行政を支援している。引き続き、センター機能を適切に維持するため、適正な人材の確保と若手研究者の育成に力を入れていきたい。

業 績

調査・研究

I. インフルエンザおよび呼吸器系ウイルスに関する研究

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行下における呼吸器ウイルスの流行状況

COVID-19 は、2020 年 1 月に国内の第一例目が報告され、その後、全国に拡がった。インフルエンザをはじめとする呼吸器感染症と COVID-19 との同時流行が心配されたことから、COVID-19 流行下における呼吸器感染症ウイルスの検出状況を調べた。横浜市で COVID-19 流行前後に呼吸器疾患患者から検出されたウイルスを比較した結果、COVID-19 流行下では、全年齢層で、インフルエンザをはじめとする代表的な呼吸器感染症ウイルスの検出率が低下していた。一方、10 歳未満の小児では、COVID-19 の流行拡大後も新型コロナウイルスの検出は限定的であったが、ライノウイルスの検出率が著しく上昇し、例年の 3 倍以上となっており、COVID-19 流行下で 10 歳未満の小児のライノウイルス感染リスクが上昇したことが明らかになった。［高下恵美、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹、川上千春*、百木智子*、七種美和子*、清水耕平*、小澤広規*、熊崎真琴*、宇宿秀三*、田中伸子*、大久保一郎*（*横浜市衛生研究所）、河岡義裕**（**東京大学医科学研究所・国立国際医療研究センター）］

2. 鳥インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ国内承認薬の有効性

COVID-19 の流行により、季節性インフルエンザの流行は例年と比べて極めて限定的であり、患者報告数も非常に少なかったが、高病原性鳥インフルエンザの発生が国内外で多数報告され、世界的に新型インフルエンザの発生リスクが上昇した。そこで、新型インフルエンザパンデミックの原因となり得る鳥インフルエンザウイルスについて、抗インフルエンザ国内承認薬の有効性を評価した。日本国内で分離された A(H5)、A(H7)および A(H9)鳥インフルエンザウイルス分離株について抗インフルエンザ国内承認薬（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル、バロキサビル、ファビピラビル）に対する感受性を調べた。その結果、すべての試験株は承認薬に対して感受性を示した。したがって、日本国内で鳥インフルエンザの感染事例が発生した場合、国内承認薬が有効であることが確認された。［高下恵美、森田博子、永田志保、白倉雅之、藤崎誠一郎、三浦秀佳、高山郁代、有田知子、鈴木康司、岸田典子、中村一哉、佐藤彩、秋元未来、菅原裕美、影山努、渡邉真治、長谷川秀樹、山岡政興（兵庫県立健康科学研究所）、谷川太一朗*、常國良太*、峯淳貴*、佐久間咲希*、内田裕子*（*農業・食品産業技術総合研究機構）、柴田明弘**、岩中麻里**（**動物検疫所）、全国地方衛生研究所］

3. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株に対する COVID-19 治療薬の有効性

COVID-19 治療薬（中和抗体薬、抗ウイルス薬）について、SARS-CoV-2 変異株（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン）に対する有効性を評価した。中和抗体薬（バムラニビマブ、エテセビマブ、カシリビマブ、イムデビマブ、チキサゲビマブ、シルガビマブ、ソトロビマブ）が変異株の感染を阻害するかどうかを調べた結果、バムラニビマブ・エテセビマブとカシリビマブ・イムデビマブのオミクロン株に対する中和活性は、著しく低いことが明らかになった。一方、チキサゲビマブ・シルガビマブとソトロビマブは、オミクロン株に対して中和活性を維持していた。また、抗ウイルス薬（レムデシビル、モルヌピラビル、ルフォトレルビル）は、すべての変異株の増殖を抑制することが示された。［高下恵美、森田博子、永田志保、藤崎誠一郎、三浦秀佳、渡邉真治、長谷川秀樹、竹田誠（ウイルス三部）、山吉誠也*、坂井(田川)優子*、伊藤睦美*、岩附(堀本)研子*、今井正樹*、河岡義裕*、永井博之*、齋藤真*、安達英輔*、四柳宏*（*東京大学医科学

研究所)、岩元(木下)典子**、大曲貴夫**、前田賢次**、満屋裕明**(**国立国際医療研究センター)、Shiho Chiba***、 Peter Halfmann***(***University of Wisconsin–Madison)、David Sullivan****、Andrew Pekosz****(****Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health)]

4. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のハムスターを用いた伝播性実験系の確立

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のヒトへの感染リスク評価実験の一環として、感染モデル動物であるハムスターを用いて、ウイルス飛沫伝播性を検討した。個体間で直接接触しないように非接触型の専用ケージを設計した。武漢株、欧州由来株、Alpha 株及び Delta 株をハムスターに経鼻接種し、感染 1 日後に、隣接するケージに naïve なハムスターを収納し、継時的に鼻腔洗浄液を採取し、鼻腔洗浄液中のウイルス RNA 定量及びウイルス力価を測定した。その結果、武漢株、欧州由来株、Alpha 株、Delta 株では、曝露個体においてウイルスが検出され、感染個体から効率良くウイルスが伝播することが明らかとなった。以上の結果から、ハムスターを用いた SARS-CoV-2 の伝播性評価系を確立することが出来た。
[白倉雅之、鈴木康司、有田知子、渡邉真治、長谷川秀樹]

5. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のフェレットへの感染性の検討

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染モデル動物の探索を目的として、インフルエンザウイルスの感染モデル動物であるフェレットを用いて感染性を検討した。武漢株、Delta 株及び Omicron 株(BA.1)をフェレットに経鼻接種し、継時的に鼻腔洗浄液を採取し、鼻腔洗浄液中のウイルス RNA 定量及びウイルス力価を測定した。その結果、武漢株、Delta 株感染個体では、体重減少などの臨床症状は認められなかったが、鼻腔洗浄液中にウイルス RNA 及びウイルスが検出され、感染増殖が認められた。さらに、血清中の中和抗体価を測定した結果、武漢株、Delta 株ともに、中和抗体が検出された。一方、Omicron 株(BA.1)感染群では、感染個体からウイルス RNA 及びウイルスは検出されず、血清中における中和抗体も検出されなかった。以上の結果から、Omicron 株(BA.1)はフェレットにおいて感染性が異なることが示唆された。
[白倉雅之、鈴木康司、有田知子、岸田典子、浅沼秀樹、渡邉真治、長谷川秀樹]

6. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のハムスター抗血清を用いた抗原性解析

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の各変異株の抗原性を調べるために、感染モデル動物であるハムスター抗血清を使用して、抗原性解析を試みた。武漢株、欧州由来株、Alpha 株、Beta 株、Gamma 株、Delta 株、Omicron 株 BA.1, BA.2 を各々、ハムスターに経鼻接種し、感染約 2 週間後に全採血を行い、血清を採取した。これらの抗血清を用いて中和試験を実施した結果、武漢株に対する抗血清は、Beta 株、Omicron 株 BA.1, BA.2 には反応しなかった。また、Omicron 株に対する抗血清は、他の株には反応しなかった。Omicron 株と以前の株との抗原性の乖離が明らかとなった。これらの解析結果は、既に報告されているヒトのワクチン接種者及び SARS-CoV-2 感染者から採取した血清を用いた試験結果と概ね一致した。以上のことから、SARS-CoV-2 の抗原性解析におけるハムスター抗血清の有用性が示された。
[有田知子、鈴木康司、白倉雅之、渡邉真治、長谷川秀樹]

7. 新型コロナウイルスの抗原性解析法の開発

現在の新型コロナウイルスの抗原性解析は細胞を用いており、煩雑な工程で時間もかかる。より簡便に短時間で抗原性解析を行うために、インフルエンザウイルスで用いられる赤血球凝集(HA)/赤血球凝集抑制(HI)試験法を基に、粒子凝集(PA)/粒子凝集抑制(PAI)試験法の開発を行った。新型コロナウイルスは赤血球凝集活性が低いため、赤血球の代わりにラテックスビーズを用いた。ビーズ表面には当該ウイルス感染時の受容体であるヒトアンジオテンシン変換酵素 2(hACE2)を固定化した。hACE2 を固定化したビーズでは WK-521 株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株等、試験したすべての分離株で粒子凝集パターンが観察された。一方、hACE2 を固定化しなかったビーズでは凝集パターンが観察されず、沈降パターンのみが観察された。この結果から hACE2 を固定化したビーズは新型コロナウイルスと特異的に結合して凝集し、当該ウイルス力価(PA 価)を測定できることが分かった。次に、この PA 試験法に、新型コロナウイルス感染ハムスター血清を添加することで粒子凝集抑制が起こるかを確認した。ウイルスに感染血清を添加して一定時間反応後、

hACE2 固定化ビーズを添加すると粒子凝集抑制パターンが観察された。一方、ウイルス未感染血清を用いた場合には粒子凝集抑制パターンが観察されず、粒子凝集パターンのみが観察された。この結果から、ウイルス感染ハムスター血清がウイルスとビーズの結合を阻害し、血清の中和抗体価(PAI 価)を測定できることが分かった。代表的な分離株とそれらの感染ハムスター血清を用いて PAI 試験を行った。試験で得られた PAI 価を比較することでオミクロン株とそれ以前の株における明確な抗原性の差異が明らかになった。[小林淳、中村一哉、白倉雅之、有田知子、鈴木康司、浅沼秀樹、渡邉真治、松山州徳、長谷川秀樹]

8. コロナウイルスの性状解析

新型コロナウイルスの変異株は、今後も発生し続けることが予想される。国立感染症研究所では患者検体から変異株を分離し、遺伝子配列やウイルスの感染性、抗原性や、動物を用いた病原性の解析をおこなっている。我々もその一端を担い、ウイルスの物理化学的性質の解析をおこなっている。ウエスタンブロット法を用いて、ウイルスのスパイク蛋白の三量体の安定性や温度感受性の解析、及び活性化メカニズムの解析をおこなっている。これまでにウイルスの変異にともなうスパイク蛋白のわずかな性状の変化を検出することに成功している。[小林淳、富田有里子、高山郁代、松山州徳]

II. インフルエンザおよび呼吸器系ウイルスワクチンに関する研究

1. インフルエンザワクチンの血清学的評価に関する研究

ワクチン接種者血清の抗体保有率、上昇倍率、および流行株との交差反応性を調べることは、インフルエンザワクチンの有効性やワクチン株の変更の必要性を検討するうえで重要である。そこで、2021/22 シーズン（令和 3 年度）の日本の季節性インフルエンザワクチン接種をうけた成人層 24 人および高齢者層 24 人のそれぞれペア血清を用いて、ワクチン製造株および流行株に対する反応性を A(H1N1)pdm09 と B ビクトリア系統については赤血球凝集抑制(HI)試験で、A(H3N2)については HI 試験で実施することが困難であるため中和試験で評価した。ワクチン製造株の A/Victoria/1/20 (IVR-217) (H1N1) pdm09 と B/Victoria/705/18 (BVR-11)（ビクトリア系統）株に対して、80HI 価以上を示した成人層と高齢者層の血清を試験に使用した。A(H1N1)pdm については、遺伝子クレード 5a.2 のワクチン株の細胞分離株 Wisconsin/588/19 を基準とする解析において、ワクチン株と同じ 5a.2 クレードに属する株 India/PUN-NIB323546/21 に対してワクチン接種者血清の反応性が低下した。これは、抗原部位 Sb の A186T と Q189E のアミノ酸置換が影響を及ぼしている可能性が考えられた。ワクチン株とクレードの異なる 5a.1 に属する流行株とはよく反応したため、過去の感染やワクチンによる免疫の影響が考えられた。これに対して、アメリカの小児（3-8 歳）のワクチン接種血清では 5a.1 の株に対して反応性が低かった。これは過去に 5a.1 株のワクチンを受けていない、または感染履歴が無いことによる影響が考えられた。アメリカ CDC の解析データ報告によるとワクチン接種や感染の割合が低いと考えられる 3 歳未満の乳幼児のワクチン接種血清は、5a.1 株に対してはほとんど反応しなかった。A(H3N2)については、2a1b.2a.1 のワクチン株 Cambodia/E0826380/20（細胞分離）を基準とする解析において、ワクチン接種者血清は 2a1b.2a.1 の流行株と極めてよく反応し、2a1b.2a.2 の流行株とも比較的よく反応した。B ビクトリア系統流行株については、1A.3 クレードのワクチン株 Washington/02/19（細胞分離）を基準とする解析において、ワクチン接種者血清は 1A.3a.1 と 1A.3a.2 のいずれのクレードの株とも比較的よく反応した。しかしながら、A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B ビクトリア系統のいずれも、卵分離のワクチン株を基準にすると流行株との反応性は低く、ワクチン製造株の卵順化による抗原性の変化が影響しているためと考えられた。また、米国から入手したワクチン接種後ヒト血清についても同様の評価を行ったところ、米国のワクチン接種者血清の抗体幾何平均値は、ワクチン接種後に高い上昇倍率を示したのに対して、日本のワクチン接種者血清のその上昇倍率は極めて低かった。ワクチン効果増強のためには日本のワクチンの低い免疫原性を改善することが必須であると考えられる。これらの成績を WHO インフルエンザ協力センター間で共有し、2 月に開催された WHO インフルエンザワクチン推奨株選定会議での議論に際し、有用な資料として活用された。[岸田典子、中村一哉、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、高下恵美、森田博子、永田志保、菖蒲川由郷*、齋藤玲子*（*新潟大学国際感染医学講座）、渡邉真治、長谷川秀樹]

2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン開発のための

動物実験モデルの構築に関する研究

世界的なSARS-CoV-2のパンデミックの発生に伴い、新規ワクチン開発につながる動物実験系の構築を目指し、フェレット、ハムスター等を用い、SARS-CoV-2を感染させた場合のウイルスの増殖性、ならびに免疫応答に関する解析を行っている。これまでにフェレットを用いたSARS-CoV-2感染後のウイルスの増殖性ならびに伝播性に関する検討と、SARS-CoV-2感染ハムスターの伝播性に関する検討、さらにマウスを用い、SARS-CoV-2の感染部位の違いによるウイルスの増殖性の検討を行った。フェレットを用いた検討では重篤な症状は認められず、感染7日後の肺を中心とした下気道の病理組織学的解析においても、重篤な症状につながる病変は認められなかった。また伝播性についても直接接触がない場合にはほぼ伝播が認められなかった。一方、ハムスターを用いた伝播性の検討では、多くの株で容易に伝播することが明らかとなった。マウスでは多くの株に感染性が認められないため、馴化した株を用いて感染性の検討を行った。その結果、感染容量が多い場合に致死的になるウイルス量を上気道に限局的に感染させると、インフルエンザ感染と同様に上気道で顕著なウイルス増殖を示した後に、下気道で増殖し、その後、上・下気道ともにウイルスが排除され回復した。これらの感染モデルはワクチン開発時の感染実験に有用である。

［白倉雅之、岸田典子、渡邉真治、有田知子、鈴木康司、浅沼秀樹、長谷川秀樹、永田典代*、岩田奈織子*、志和　希*、鈴木忠樹*（感染病理部*）］

3. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン開発のための新規ワクチンアジュバントに関する検討

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンに使用可能な有用なアジュバントの検討を行っている。これまでに、血液・安全性研究部で構築されたワクチンの安全性をスクリーニングする検査手法を応用し、新たなアジュバントとしてのポテンシャルを有する物質の探索を行った結果、免疫増強効果が見込まれるポリマー分子を発見した。インフルエンザ抗原もしくはSARS-CoV-2抗原をこの分子とともにマウスに経鼻投与したところ、鼻腔における特異的IgA誘導の増強と、それと相関した感染防御効果が認められた。そこで現在、ハムスター、フェレットならびにサルにおいても同様の免疫誘導増強効果と感染防御効果が認められるかどうかについて検討を進めている。［浅沼秀樹、白倉雅之、渡邉真治、長谷川秀樹、前山順一*、佐々木永太*（血液・安全性研究部*）、宮崎隆（東興薬品工業）］

4. 細胞培養ワクチン株の開発

日本の季節性インフルエンザワクチン製造に細胞培養法を導入するための基盤確立を目的とし、細胞培養ワクチン株の開発を行った。2020/21シーズンは、SARS-CoV-2の世界的流行のため、インフルエンザの国内での流行は非常に限定的であった。入手できた臨床検体から、NIID-MDCK細胞を用いて5株のA/H3N2を分離し、抗原解析、遺伝子解析を行った(8^{th} trial)。抗原解析は、当該シーズンのWHO推奨基準株A/Cambodia/e0862360/2020に対するフェレット抗血清を用いて、NIID-MDCK細胞およびSIAT細胞で中和試験を行った。いずれも、当該シーズンのWHO基準株と抗原性は類似することを確認した。この元株5株を希望するメーカーに分与し、メーカー細胞でのウイルス増殖、リアソータントの作製、抗原性解析、遺伝子解析が進められた。その結果、馴化株5株(野生株)、リアソータント株5株が作製され、抗原解析のため感染研に送付された。これに対し、基準株A/Cambodia/e0862360/2020に対するフェレット抗血清を用いて、抗原解析を行った結果、9株は基準株と同等の抗体価を示すことが確認された。そこで、メーカーが開発した10株のうち3株に対するフェレット抗血清を用いて、基準株に対する抗体価の測定を行い、ワクチン株としての妥当性を検討する。一方、2019/20シーズンワクチン株作製用として準備した2株のA/H1N1pdm09のうち、1株は基準株に対するフェレット抗血清による抗原解析の結果、WHO推奨基準株と同等の抗体価を示すことが確認された。この元株を希望するメーカーに分与し、メーカー細胞で開発された馴化株の抗原性解析を行った結果、基準株と同等の抗原性を示した。次に馴化株に対するフェレット抗血清を用いて、基準株に対する抗体価の測定を行い、ワクチン株としての妥当性を検討している。［信澤枝里、高橋仁、中内美名、長谷川秀樹、ワクチン製造所（第一三共バイオテック、BIKEN）］

5. 抗原性を維持した細胞培養ワクチン株の作製検討

細胞のα2,3結合したシアル酸を種々の方法で特異的に阻害した状態で、ワクチン株作製のためのウイルス感染を行い、遺伝的安定性が保たれ抗原性維持が可能か検討を行なった。NIID-MDCK細胞にはα2,3結合およびα2,6結合

シアル酸が発現し、α2,3 シアル酸に結合するレクチン(MAM, MAL-II)は濃度依存的に細胞表面に結合することを確認した。また、MAL-II レクチン添加細胞でウイルス感染による力価が確認され、HA のアミノ酸変異が抑えられることが示唆された。[高橋仁、藤崎誠一郎、三浦秀佳、永田志保、浜本いつき、中内美名、信澤枝里、長谷川秀樹]

6. 細胞培養インフルエンザワクチンにおける、ウイルス株の増殖効率や抗原性変異に係る細胞因子の同定

迅速で十分な量のワクチン供給を可能とするため、ウイルス株にかかわらず増殖性が高くまた抗原変異率の低い、細胞培養ワクチン製造に適した細胞株を得ることを目的として、BioID 法を用いて、インフルエンザウイルスの増殖効率または抗原性変異に係る細胞因子の同定を試みた。A 型インフルエンザウイルスの NS タンパク質と、活性を高める変異を導入したビオチンリガーゼである AirID との融合蛋白質を細胞内で発現させるプラスミドを作製、培養細胞内へ導入し、融合タンパク質の安定発現 293 細胞株を作製した。得られた細胞株を用いて融合タンパク質の発現誘導を行い、細胞溶解液からストレプトアビジンビーズを用いてビオチン化された細胞因子を精製し、液体クロマトグラフ質量分析（LC-MS/MS）を行い、ビオチン化された細胞因子を同定した。今回同定された細胞因子のうち、8 因子について解析を進めた。A549 細胞において RNAi を用いて各細胞因子の遺伝子をノックダウンし、A/H1pdm 亜型のインフルエンザウイルスを感染させ、各因子のウイルス増殖への影響を検討した。結果、8 因子中 5 因子をノックダウンした A549 細胞において、陰性コントロール RNAi を導入した細胞と比較して、有意にウイルスの増殖が減少した。このことから、これら 5 因子は NS タンパク質を介して、インフルエンザウイルスの増殖に関わっていると考えられた。[中内美名：井野洋子、木村弥生、梁明秀（横浜市立大学・先端医科学研究センター）、高橋仁、信澤枝里、長谷川秀樹]

7. 細胞培養ワクチンの品質評価法の開発

細胞培養ワクチンの HA 抗原量測定法確立のために、ワクチン製造株を用いた一元放射免疫拡散(SRD)試薬および試作ワクチンの作製および評価、モノクローナル抗体(mAb)を用いた SRD 試験法の検討を行った。細胞培養ワクチン株を用いて SRD 試薬（一次標準品、標準抗原、ヒツジ抗血清）とワクチンを作製し、ワクチンの HA 抗原量測定が適確に行えることを確認した。また、ヒツジ抗血清について、他の製造所作製ワクチンの HA 抗原量測定にも概ね共有使用できることを確認した。A/H1N1 の HA に対する複数の mAb を SRD 試験に使用し、その有用性を検討した。これらのmAb を単独ではなく複数組み合わせて混合し、H1N1pdm ワクチンの HA 抗原量測定を行ったところ、ヒツジ抗血清使用時と同等の HA 抗原量を示すことができた。[高橋仁、中内美名、信澤枝里、長谷川秀樹、ワクチン製造所（第一三共バイオテック、BIKEN、武田薬品工業、KM バイオロジクス）]

8. ヒト粘膜抗体の測定方法の樹立に関する研究

経鼻インフルエンザワクチン開発の一環として、気道抗体の評価方法の構築を目指した検討を進めている。これまでに、インフルエンザに感染したマウスの鼻腔洗浄液を用いた plaque reduction 法を検討した。その結果、高い抗体応答が誘導されている鼻腔洗浄液であれば、鼻腔洗浄液を濃縮せずにプラークの減少能が認められることが明らかとなった。同様に、感染フェレットの鼻腔洗浄液を用いた場合にも、プラークの減少能が認められた。現在本動物モデルで構築した解析系がヒトへ応用可能かどうかを検討するため、感染から回復したヒトから回収した鼻腔洗浄液を用いた特異的プラーク減少についての検討を行なっている。[浅沼秀樹、大堀純一郎（鹿児島大学・医）、藤橋浩太郎（東大・医科研）、長谷川秀樹]

レファレンス業務

1. サーベイランスキット作製と国内への配布

A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B ビクトリア系統、B 山形系統のレファレンスウイルスから不活化抗原とウサギ免疫血清を作製して、型／亜型／系統を同定するためのインフルエンザウイルスサーベイランスキットとして、約 60 カ所の地方衛生研究所に配布した。本キットにより同定されたウイルスの分離情報は地衛研で病原体検出情報システムに登録され、その情報は地衛研から当室へのウイルス提供に際して有効に活用された。提供されたウイルスについて詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行いインフルエンザの流行予測およびワクチン株選定の資料とした。[岸田典子、中村一哉、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹]

2. フェレット感染血清作製とサーベイランスキットの海外への配布

A(H1N1)pdm09（細胞株）、B 山形系統(細胞株)、B ビクトリア系統(細胞株)のレファレンスウイルスを用いてフェレット感染血清と不活化抗原を作製し、抗原性解析用インフルエンザウイルスサーベイランスキットとして、わが国周辺諸国（韓国、台湾、ネパール、モンゴル、ラオス）に配布した。各国で分離されたウイルスあるいは検体の提供を受け、詳細な抗原性解析、遺伝子解析を行い、WHO および国内向けワクチン株選定会議へ情報提供した。［岸田典子、中村一哉、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹］

3. 地方衛生研究所におけるウイルス分離培養および亜型同定技術実態調査

インフルエンザウイルス株サーベイランスの質的・量的向上をはかるうえで、地方衛生研究所におけるインフルエンザウイルスの分離培養および亜型同定技術の精度維持は肝要である。全国地方衛生研究所における当該技術の状況を把握することを目的に、本年度は北海道・東北・新潟および近畿地区の地方衛生研究所を主として 23 箇所を対象に、ウイルス分離培養および亜型同定技術の実態調査を実施した。調査参加地方衛生研究所に、ウイルス分離試用試料として A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B ビクトリア系統、B 山形系統および陰性検体を含む 5 サンプルを配布し、通常使用している培養細胞および手法を用いて、ウイルス分離および型・亜型同定を行ってもらった。分離成否や分離ウイルスの亜型同定試験結果について回答を集めるとともに、アンケートを通じて各地方衛生研究所での具体的手法の確認や作業に関する疑問点の収集に努めた。調査参加地衛研各所で当該技術は概ね良好に維持されており、野外株分離収集業務に十分能うものと考えられた。分離および同定結果に疑義が認められた場合には、適宜担当者との相談を行い、改善策の提示を行うことで、各所での野外株分離技術向上に寄与した。［岸田典子、中村一哉、菅原裕美、秋元未来、佐藤彩、高山郁代、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹、全国地方衛生研究所］

4. SARS-CoV-2 の国際機関への寄託

国立感染症研究所において臨床検体より分離された SARS-CoV-2 について、獣医科学部、ウイルス第一部、感染病理部と連携し、英国 NIBSC に寄託した。令和 3 年度は、アルファ株とデルタ株の組換え体ならびにデルタ株の計 2 株を寄託した。［高山郁代、冨田有里子、松山州徳、長谷川秀樹］

サーベイランス業務

1. インフルエンザウイルス国内流行株の抗原性解析

全国の医療機関、保健所および地衛研の協力をもとに、2021 年 4 月から 2022 年 3 月までに報告された A(H3N2)：4 株について、抗原性解析を行った。A(H1N1)pdm09、B ビクトリア系統および B 山形系統について収集できた株はなかった。B 山形系統については世界的にも分離株の報告は無かった。A(H3N2)分離株について、2021/22 シーズンのワクチン推奨株である細胞分離株 Cambodia/E0826380/20（2a.1 遺伝子グループ）に対するフェレット感染血清に対して、2a.1 に属する 2 株と 2a.2 の 53G を持つグループに属する 1 株は比較的よく反応したが、2a.2 の 53N を持つグループに属する 1 株は反応しなかった。［岸田典子、中村一哉、秋元未来、佐藤彩、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所］

2. アジア地域および近隣諸国で分離されたインフルエンザウイルス流行株の抗原性解析

アジア近隣諸国 WHO ナショナルインフルエンザセンターから 2021 年 4 月から 2022 年 3 月の間に提供を受けた 58 株（ネパール 34 株、ミャンマー13 株、ラオス 11 株）について、抗原性解析を行なった。A(H1N1)pdm09 と B 山形系統は分離株が無かった。A(H3N2)分離株は、ラオス分離株のうち、2021 年 4 月の分離株（2a 遺伝子グループ）は 2021/22 シーズンのワクチン推奨株である細胞分離株 Cambodia/E0826380/20（2a.1 遺伝子グループ）に対するフェレット感染血清とよく反応したが、2021 年 8 月以降の分離株（2a.2 遺伝子グループ）はいずれも反応性が低かった。ネパール分離株（2a.2 遺伝子グループ）にはいずれもワクチン推奨株に対するフェレット血清との反応性が低かった。一方で、

ワクチン推奨株のフェレット感染血清に対して反応性の低かったネパール及びラオス分離株はいずれも、2a.2 グループの株のフェレット感染血清との反応性が高かった。B ビクトリア系統のネパールとミャンマー分離株（1A.3a.2 遺伝子グループ）は、2021/22 シーズンのワクチン推奨株である細胞分離株 Washington/02/19（1A.3 遺伝子グループ）に対するフェレット感染血清と反応性が低い傾向にあった。それに対して、1A.3a.2 遺伝子グループに属する株のフェレット感染血清とはよく反応した。これらの解析結果は、ウイルス提供国へ還元され、WHO 世界インフルエンザ監視対応システムにおける当該諸国と感染研の連携強化や WHO インフルエンザワクチン株選定会議での議論に際して活用された。［岸田典子、中村一哉、佐藤彩、秋元未来、藤崎誠一郎、白倉雅之、高下恵美、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹］

3. 2020/2021 および 2021/22 シーズンのヒトインフルエンザウイルス流行株の遺伝子解析

インフルエンザウイルスの HA と NA 遺伝子の変化に関する情報は、次シーズンのインフルエンザ流行予測とワクチン株選定時の基盤となり、公衆衛生上極めて重要な役割を担っている。全国の医療機関、保健所および地衛研の協力をもとに、A(H1N1)pdm09 亜型 1 株、A(H3N2)亜型 2 株について全セグメントシークエンスを実施し、HA, NA 遺伝子については系統樹解析を行った。世界で検出された A(H1N1)pdm09 亜型流行株は、サブクレード 6B.1A（S74R, I295V, S164T）内に分岐した 6B.1A.5a 群、6B.1A.5b 群および 6B.1A7 群に属した。6B.1A.5a 群に属するウイルスが主流であり、その中で 187A 変異を持つグループ 6B.1A.5a.1 と 156K 変異を持つグループ 6B.1A.5a.2 に分かれた。解析した国内株 1 株は 6B.1A.5a.1 に属した。最近の A(H3N2)亜型ウイルスは、クレード 3C.2a 中の 3C.2a1 群から分岐した 3C.2a1b 群で、135K 変異を持つグループ（3C.2a1b.1a と 3C.2a1b.1b）および 131K 変異を持つグループ（3C.2a1b.2a と 3C.2a1b.2b）に分岐している。さらに 3C.2a1b.2a グループは、186S+198P 変異を持つ 3C.2a1b.2a.1 群と 159N+160I+164Q+186D+190N 変異を持つ 3C.2a1b.2a.2 群に分かれている。3C.2a1b.2a.2 群では 156S を持つグループが主流となり、さらに 53G あるいは 53N を持つグループに分岐した。2021/22 シーズンに解析した株は、国内株 2 株は 3C.2a1b.2a.2 群の 156S+53N および 156S+53G グループにそれぞれ属した。B 型ビクトリア系統は、HA に欠損をもたない群（従来の V1A）、HA に 2 アミノ酸欠損をもつ群（成熟型 HA の 162 および 163 番目のアミノ酸欠損）（V1A.1）、そして 3 アミノ酸欠損をもつ群（162～164 番目のアミノ酸欠損）（クレード V1A.2 および V1A.3）に派生している。世界で検出された株は全て V1A.3 クレードに属した。国内からは報告例がなかった。B 型山形系統については全世界から報告例がなかった。解析した株についてはデータベース充実化のために、全セグメントの遺伝子解析を実施した。なお、解析した遺伝子配列はインフルエンザウイルスデータベース GISAID へ登録した。また、作成した系統樹を感染症疫学センターの IASR ウェブサイトに掲載した。［藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、岸田典子、中村一哉、高下恵美、桑原朋子、森田博子、永田志保、佐藤彩、秋元未来、渡邉真治、小田切孝人、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所］

4. インフルエンザウイルス流行株の抗インフルエンザ薬感受性試験

薬剤耐性ウイルスの検出状況を逐一把握し、速やかに情報発信することは公衆衛生上極めて重要である。令和 3 年度には、ノイラミニダーゼ（NA）阻害薬（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル）、M2 阻害薬アマンタジン、RNA ポリメラーゼ阻害薬バロキサビルの 6 薬剤を対象として、国内外の A(H1N1)pdm09 および A(H3N2)分離株の薬剤感受性を解析した。その結果、NA 阻害薬ならびにバロキサビルに対する耐性株は検出されなかった。一方、アマンタジン耐性株の検出率は A(H1N1)pdm09 と A(H3N2)で共に 100%であった。日本国内の薬剤耐性株サーベイランスで得られた結果は、NESID（感染症サーベイランスシステム）を通して毎週、各関係機関に情報提供した。また感染症疫学センターの IASR ウェブサイトにおいて随時一般公開し、耐性株の流行状況に関する情報提供を行った。［高下恵美、永田志保、森田博子、藤崎誠一郎、白倉雅之、三浦秀佳、中村一哉、岸田典子、佐藤彩、秋元未来、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹、全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所］

5. 2021/22 シーズンに国内において家禽及び野鳥から分離された H5N1 及び H5N8 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析及び抗原性解析

2021/22 シーズンは、昨シーズンと同様、国内各地において、家禽、野鳥及び環境中からの H5N1 及び H5N8 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出報告があった。これら報告があった中から分離株 3 株 A/chicken/Akita/7C/2021 (H5N8) 、A/chicken/Kagoshima/21A6T/2021 (H5N1) 及び A/hooded crane/Kagoshima/KU-5T/2021 (H5N8)を受け入れ、遺伝子解析及び抗原性解析を実施した。遺伝子解析の結果、受入株の HA 遺伝子は、すべて H5 HA クレード 2.3.4.4 b に属し、2020/21 シーズンに欧州において分離された株と類似していた。抗原性解析のため、同クレードのワクチン製造候補株である IDCDC-RG71A（A/Astrakhan/3212/2020）株に対するフェレット抗血清を用いて HI 試験を実施した。その結果、IDCDC-RG71A に対するフェレット抗血清は、A/chicken/Akita/7C/2021 株及び A/hooded crane/Kagoshima/KU-5T/2021 株に反応したが、A/chicken/Kagoshima/21A6T/2021 株には、あまり反応しなかった。これらの解析結果は、WHO インフルエンザワクチン株選定会議において資料として活用された。

［有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、内田裕子（動物衛生研究所）、小澤真（鹿児島大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

6. 新興・再興感染症データバンク（REBIND）事業における SARS-CoV-2 ゲノム解析

新興・再興感染症に対して、病態解明の研究等を進めるための基盤として国立感染症研究所と国立国際医療研究センターが連携してナショナル・レポジトリが構築された。令和 3 年度の対象疾患は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）である。当センターでは、分離されたウイルスのゲノム解析を担当し、163 ウイルスのゲノム配列を決定し、その情報をデータバンクに登録した。［宮﨑かや、土井昭宏、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

7. 患者由来 SARS-CoV-2 分離ウイルスのゲノム解析

空港検疫から提供される新型コロナウイルスの検体について、国立感染症研究所ではウイルス分離をおこなっている。当センターではその一端を担うべく、分離されたウイルスのゲノム解析を担当し、ゲノム配列を決定した。［宮﨑かや、土井昭宏、三浦秀佳、高山郁代、藤崎誠一郎、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

8. インフルエンザ様疾患のサーベイランス

膨大な種類の呼吸器系ウイルスは、感染者にインフルエンザウイルスと同様の呼吸器症状を引き起こす。新型コロナウイルスのみならず、RS ウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、エンテロウイルス等の重症肺炎を引き起こす病原体について、実際にどの病原体がどのような割合でヒトに感染しているのかを明らかにすることは、感染症対策を講じる上で必要不可欠な知見となる。我々は国立病院機構三重病院と三重県保健環境研究所に協力頂き、インフルエンザ様疾患を示した患者検体の収集と解析を進めている。2021 年度は計 329 検体を受領し、そのうち 29 検体について multiplex PCR 法により病原体を特定した。［冨田有里子、大倉日和、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

9. 季節性インフルエンザウイルスの鶏卵分離

現行の季節性インフルエンザワクチン製造株は、臨床検体から発育鶏卵を用いて分離されたウイルスから開発されている。しかし、最近の季節性インフルエンザウイルス（特に A/H3N2）は鶏卵での分離効率が低下している。そこで、鶏卵で分離され、かつ、抗原性は市中流行株に近いウイルスの分離を試み、季節性ワクチン製造株の開発に資することを目的とした。そのため、国内の医療機関から提供された臨床検体を発育鶏卵に接種し、ウイルス分離を試みた。その結果、A(H3N2):4 株の分離に成功した。［鈴木康司、有田知子、浜本いつき、渡辺佳世、高橋仁、信澤枝里、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

ワクチンの安定供給に関する業務

1. 2022/23 シーズン用鶏卵培養季節性インフルエンザワクチン製造株候補の準備

2022/23 シーズン用ワクチン製造株の選定にあたり、下記製造株候補の輸入および SPF 卵を用いての増殖を行なった。

A(H3N2):

- A/Darwin/6/2021 (IVR-227)
- A/Darwin/9/2021 (IVR-228)
- A/Darwin/9/2021 (NIB-126)
- A/Darwin/6/2021 (NIB-127)
- A/Darwin/9/2021 (SAN-010)

・A/Darwin/6/2021 (NYMC X-367A)
・A/Darwin/9/2021 (NYMC X-369A)

B 型ビクトリア系統:
・B/Fujian-Zhangpu/34/2021
・B/Henan-Xigong/1118/2021
・B/Austria/1359417/2021 (BVR-26)
・B/Singapore/WUH4618/2021
・B/Austria/1359417/2021
・B/Michigan/01/2021

当センターで A(H3N2)の 5 株と B 型ビクトリア系統の 5 株については増殖性、蛋白収量の検討を行った。ワクチン製造所で増殖性、蛋白収量等の検討を行うため、A(H3N2)の 7 株と B 型ビクトリア系統の 4 株を分与した。分与した株については遺伝子解析、抗原性解析、無菌試験を実施した。B 型ビクトリア系統候補株において、鶏卵での継代による HA 変異（G141R）により、変異後の株に対するフェレット抗血清の反応性に変化が見られることを確認した。WHO インフルエンザワクチン株選定会議においても他機関より同様の報告がされている。

ワクチン製造所における増殖性や蛋白収量等の情報は、2022/23 シーズンワクチン株検討会議に供され、ワクチン製造株検討資料として共有された。［有田知子、鈴木康司、渡辺佳世、高橋仁、信澤枝里、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

品質管理に関する業務

国際協力関係業務

1. WHO 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス強化のためのワーキンググループへの参加

WHO GISRS の抗インフルエンザ薬耐性ワーキンググループのメンバーとして、10 月に Web で開催された 10th Meeting of the WHO Expert Working Group on Surveillance of Influenza Antiviral Susceptibility (AVWG) for the GISRS に参加し、抗インフルエンザ薬耐性株のサーベイランス強化に関する議論を行った。［高下恵美］

2. WHO FluNet へのインフルエンザウイルス国内流行状況に関する情報提供

WHO によるインフルエンザウイルスサーベイランスのためのグローバルデータベース FluNet に、国内のインフルエンザウイルス流行状況について情報提供するため、毎週、WHO FluMart プラットフォームにインフルエンザを含む呼吸器ウイルスの国内検出数をアップロードした。［高下恵美］

3. WHO 世界インフルエンザ監視対応システムにおける流行株の 2 次元的抗原性分析への参加と協力

WHO 世界インフルエンザ監視対応システムメンバーである Cambridge 大学グループが開発した 2 次元的ウイルス抗原性分析法（Cartography 法）を用いて流行株の解析をするため、A(H3N2)と B ビクトリア系統ウイルスの抗原解析データおよび遺伝子解析データを Cambridge 大学へ提供した。これらの成績は、WHO ワクチン株選定会議で協議され、ワクチン株選定に貢献した。［岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹］

4. ワクチン株選定のためのウイルス進化・適応予測分析への協力

ウイルス進化・適応予測分析を行うため、2 つの予測モデリング・グループ（Fred Hutchinson Cancer Research Center & University of Basel team および Institute for Advanced Study, University of Glasgow & University of Cologne team）へ A(H3N2)と B ビクトリア系統ウイルスの抗原解析データおよび遺伝子解析データを提供した。得られた成績は、WHO ワクチン株選定会議で協議され、ワクチン株選定の参考資料とされた。［岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹］

5. モンゴル国 National Center for Communicable Diseases に対する NGS を使用した SARS-CoV-2 ゲノムシークエンスの技術研修

モンゴル国 NCCD からの 3 名の研修生に対し、iSeq100 を用いた SARS-CoV-2 のゲノムシークエンス法、および解析データの活用方法について指導を行った。［藤崎誠一郎、三浦秀佳、高橋仁、中内美名、高山郁代、岸田典子］

6. モンゴル国 COVID-19 患者検体のゲノムシークエンス

モンゴル国にて採取された COVID-19 患者検体についてゲノムシークエンスを実施し PANGO 系統の判定、特徴となるアミノ酸の解析を行った。［藤崎誠一郎、三浦秀佳、永田志保、森田博子］

7. WHO 関連会議への出席とインフルエンザワクチン株選定への参画

9 月と 2 月に WHO ジュネーブ本部主催によるインフルエンザワクチン株選定会議（web 会議）へ出席し、国内および日本周辺諸国から収集したウイルスの性状、薬剤耐性株の検出状況、ワクチン接種後の抗体保有状況、交差反応性などの情報提供をし、次年度のワクチン株選定を海外の WHO インフルエンザ協力センターと共に行った。［渡邉真治、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

研修業務

1. 令和 3 年度国立保健医療科学院ウイルス研修における細胞培養、季節性インフルエンザウイルスの培養および赤血球凝集抑制試験の技術研修

令和 3 年 11 月 2 日–9 日に当該研修参加の地衛研職員を対象に、細胞培養、季節性インフルエンザウイルス培養及び赤血球凝集抑制試験の技術研修を行った。[岸田典子、中村一哉、佐藤彩、秋元未来、渡邉真治]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

１．欧文発表

1. Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Okubo I, Morita H, Nagata S, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. Influenza Other Respir Viruses. 2021 Jul;15(4):488-494.

2. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Fujisaki S, Hashimoto K, Hosoya M. Detection of variants with reduced baloxavir marboxil and oseltamivir susceptibility in children with influenza A during the 2019-2020 influenza season. J Infect Dis. 2021 Apr 10:jiab196.

3. Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva LV, Govorkova EA, Takashita E, McKimm-Breschkin JL. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art - A report of the isirv Antiviral group. Antiviral Res. 2021 Oct;194:105158.

4. Takashita E, Morita H, Nagata S, Shirakura M, Fujisaki S, Miura H, Takayama I, Arita T, Suzuki Y, Yamaoka M, Tanikawa T, Tsunekuni R, Mine J, Sakuma S, Uchida Y, Shibata A, Iwanaka M, Kishida N, Nakamura K, Kageyama T, Watanabe S, Hasegawa H. Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Antiviral susceptibilities of avian influenza A(H5), A(H7), and A(H9) viruses isolated in Japan. Jpn J Infect Dis. 2021 Dec 28.

5. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Halfmann P, Nagai H, Saito M, Adachi E, Sullivan D, Pekosz A, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):995-998.

6. Truong PT, Saito S, Takayama I, Furuya H, Nguyen BG, Do TV, Phan PT, Do CD, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Ngo CQ, Le NT, Bui VM, Le DT, Vu VTT, Pham TTP, Arashiro T, Kageyama T, Nakajima N. Respiratory microbes detected in hospitalized adults with acute respiratory infections: associations between influenza A(H1N1)pdm09 virus and intensive care unit admission or fatal outcome in Vietnam (2015-2017) BMC Infect Dis. 2021 Apr 6;21(1):320.

7. Tomita Y, Matsuyama S, Fukuhara H, Maenaka K, Kataoka H, Hashiguchi T, Takeda M. The physiological TMPRSS2 inhibitor HAI-2 alleviates SARS-CoV-2 infection. J Virol. 2021. doi:10.1128/JVI.00434-21

8. Shirato K, Tomita Y, Katoh H, Yamada S, Fukushi S, Matsuyama S, Takeda M. Performance evaluation of real-time RT-PCR assays for detection of severe acute respiratory

syndrome coronavirus-2 developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan. Jpn J Infect Dis. 2021. doi:10.7883/yoken.JJID.2020.1079

9. Kotani O, Suzuki Y, Saito S, Ainai A, Ueno A, Hemmi T, Sano K, Tabata K, Yokoyama M, Suzuki T, Hasegawa H, Sato H. Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. Viruses. 2021 Aug 31;13(9):1733.

10. Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses. PLoS Pathog. 2021 Aug 30;17(8):e1009890.

11. Hamamoto I, Shimasaki N. The importance of monitoring viral respiratory infections during the COVID-19 crisis. Journal of Disaster Research. Vol.17 No.1, 2022.

2．和文発表

1. 高下恵美 ウイルスの薬剤耐性メカニズム. 創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学、技術情報協会、125-131, 2021.

2. 高下恵美 バロキサビルの耐性―基礎から. インフルエンザ/新型コロナウイルス感染症 診療ガイド 2021-22、日本医事新報社、162-164, 2021.

3. 高下恵美 7th ESWI Influenza Conference 参加報告. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、22:140-141, 2021.

4. 高下恵美 なぜインフルエンザの流行は止まったのかインフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、22:243-248, 2021.

5. 岸田典子、中村一哉、藤崎誠一郎、高下恵美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、白倉雅之、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹、インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2020/21 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. 病原微生物検出情報、42:247-252, 2021.

Ⅱ. 学 会 発 表

1．国際学会

1. Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Okubo I, Morita H, Nagata S, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. ISIRV-WHO Virtual Conference: COVID-19, Influenza and RSV: Surveillance-Informed Prevention and Treatment. Web, October 2021

2. Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Ainai A, Shiwa N, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Harada T, Kawai Y, Ami Y, Iida S, Katano H, Hashiguchi T, Fujisaki S, Sekizuka T, Shimizu H, Suzuki T, Hasegawa H. Persistent intestinal infection with SARS-CoV-2 in a cynomolgus monkey after experimental infection. 15th Internationl Nidovirus Symposium (NIDO2021) (Online). 2021.6.7-6.8

2．国内学会

1. 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹、河岡義裕. 新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇. 第 34 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、Web、2021 年 7 月

2. 川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、高下恵美、藤崎誠一郎、中村一哉、岸田典子、渡邉真治、長谷川秀樹. 2017/18 シーズンから 2019/20 シーズンに流行した AH1pdm09 インフルエンザウイルスの解析. 第 34 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、Web、2021 年 7 月

3. 長谷川秀樹. 新型コロナウイルスワクチンについて. 日本神経感染症学会 WEB セミナー「新型コロナウイルス感染症とは？知っておきたい基礎知識：疫学、臨床、治療と予防」、国内・配信、2021 年 3 月 31 日-2021 年 8 月 31 日

4. 長谷川秀樹. 新型コロナウイルスワクチンの開発. 第 17 回加齢皮膚医学研究会、名古屋・Web、2021 年 8 月

5. 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹、河岡義裕. 新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇. 第 53 回日本小児感染症学会、東京・Web、2021 年 10 月

6. 高下恵美、川上千春、百木智子、七種美和子、清水耕平、小澤広規、熊崎真琴、宇宿秀三、田中伸子、大久保一郎、森田博子、永田志保、渡邉真治、長谷川秀樹、河岡義裕. 新型コロナウイルス感染症流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇. 第 68 回日本ウイルス学会、神戸・Web、2021 年 11 月

7. Watanabe S, Nakamura K, Kishida N, Fujisaki S, Shirakura M, Takashita E, Kuwahara T, Sato A, Akimoto M, Miura H, Morita H, Sugawara H, Hasegawa H. The influenza surveillance group of Japan. Characterizations of circulating influenza viruses in the 2020/21 season and selection of vaccine viruses for the 2021/22 season. 第 68 回日本ウイルス学会、神戸・Web、2021 年 11 月

8. 浜本いつき、長谷川秀樹、浅沼秀樹:インフルエンザウイルスとの in vitro 共培養によるヒトインフルエンザウイルス 3 型の増殖抑制作用、第 68 回日本ウイルス学会、神戸・Web、2021 年 11 月

9. 朴ウンシル、黒田雄大、宇田晶彦、加来義浩、立本完吾、石嶋慧多、網康至、白倉雅之、鈴木康司、原田俊彦、浅沼秀樹、志和希、岩田奈織子、永田典代、長谷川秀樹、前田健. SARS-CoV-2 感染に対するネコの感受性の検証. 第 164 回日本獣医学会、2021 年 9 月

10. 朴ウンシル、黒田雄大、宇田晶彦、加来義浩、奥谷晶子、立本完吾、石嶋慧多、網康至、白倉雅之、鈴木康司、原田俊彦、相内章、志和希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹、長谷川秀樹、前田健. SARS-CoV-2 感染源としてネコのリスク評価. 第 68 回日本ウイルス学会、神戸・Web、2021 年 11 月

２１．薬剤耐性研究センター

センター長　　菅井　基行

概　要

薬剤耐性研究センターでは国内外の実態調査や、耐性メカニズム研究、市場で流通している抗生物質の品質管理、薬剤耐性対策に資する新技術開発、病院の感染症対策支援、薬剤耐性に関してのシンクタンク機能が求められている。センターは、第一室（抗生物質・分子疫学研究室）、第二室（院内感染・統計研究室）、第三室（ワンヘルス研究室）、第四室（疫学研究室）、第五室（市中感染症研究室）、第六室（寄生虫・媒介動物研究室）、第七室（ゲノム疫学研究室）、および第八室（真菌研究室）から構成されている。第一室では細菌学的な基礎、応用研究、行政検査業務、レファレンス業務、及び関連する抗生物質製剤の品質管理業務、研究を行っている。第二室では厚生労働省結核感染症課が実施する厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS 事業）の実務を担当している。第三室では医療、食品、環境など幅広い分野でワンヘルス（One Health）アプローチを通して薬剤耐性病原体の総合的な調査研究を行う。第四室では薬剤耐性菌感染症の集団発生への対応能力の強化に係るものをつかさどる。第五室ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、ハンセン病等抗酸菌感染症、その他急性呼吸器感染症などの市中感染症に由来する薬剤耐性に関する調査研究を行う。第七室では薬剤耐性菌ゲノム情報の取得・情報解析ならびに薬剤耐性菌バンクの運営を行う。第八室では真菌に関する薬剤耐性感染症に係る調査研究、特に薬剤耐性真菌の疫学調査、検査・予防・治療薬の研究を行う。

令和 3 年度は調査研究としては薬剤耐性菌に関する研究、院内感染に関する研究、抗生物質の品質管理に関する研究、サーベイランスデータを用いた研究を実施した。また業務としてはレファレンス、サーベイランス、品質管理、国際協力、研修を実施した。一室は協力を得られた地方衛生研究所から感染症発生動向調査に報告された感染症由来のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の収集を開始した。一室・四室は感染症疫学センターと協働で感染症発生動向調査の報告対象とされる薬剤耐性菌感染症（CRE 感染症、VRE 感染症）について病原体サーベイランスデータと患者情報データを突合させ集積疑い事例について検討するリスクアセスメントを継続した。二室では JANIS データを活用した研究、高齢者施設入所者の薬剤耐性菌保菌調査および予後調査を継続した。二室・三室・五室が中心となり JANIS 参加機関に呼びかけて病原体（第3世代セファロスポリン耐性大腸菌、第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌、カルバペネム低感受性腸内細菌科細菌、カルバペネム低感受性アシネトバクター属菌、黄色ブドウ球菌）の収集 Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS)を継続した。また三室が中心となり WHO が実施するワンヘルスサーベイランス、三輪車サーベイランス(Tricycle Surveillance)プロジェクトを日本・ベトナムをフィールドとして開始し、菌株の分離や収集を行い、薬剤感受性の測定およびゲノム解析を実施した。七室では当センターにおけるサーベイランス収集菌株や外部機関から依頼のあった株のゲノム解析を一括して請け負い、本年度は約 10,000 検体の解析を実施した。薬剤耐性菌バンクでは、動物病院において収集された株や、当センター及び外部機関のサーベイランスにより収集された菌株等、合わせて約 39,000 株を収納した。行政検査業務では一室が保健所、地方衛生研究所と連携して所掌する病原体の検査を実施し、また地方衛生研究所担当者向けに研修を実施した。品質管理業務では一室が抗生物質製剤の国家検定、収去試験、日本薬局方抗生物質標準品の製造や交付を行なった。

薬剤耐性研究センターは令和 3 年 3 月 22 日付で WHO Collaborating Centre for AMR Surveillance and Research (JPN-97)に認定された。

人事では令和 3 年 4 月 1 日に鹿山鎭男が第三室長に、久恒順三が第五室長に、加藤はる、岩尾泰久、黒木香澄、中野哲志が主任研究官に、近藤恒平が研究員に、10 月 1 日に保阪由美子が主任研究官に、11 月 1 日に平林亜希、瀬川孝耶が主任研究官に、12 月 1 日に梶原俊毅が主任研究官（併任）に着任した。

業　績

調査・研究

Ⅰ．薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼および共同研究の概要

医療機関や地方衛生研究所等から解析依頼もしくは共同研究として、菌株 544 株（菌種内訳：*Acinetobacter* sp. 1 株、*Citrobacter freundii* 1 株、*Enterobacter cloacae* complex 7 株, *Enterococcus* spp. 528 株、*Klebsiella aerogenes* 1 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株、*Klebsiella pneumoniae* 5 株）について、耐性遺伝子検査、菌種同定および菌株タイピング解析

等を実施し、それらの結果を依頼施設に報告した。なお、上記は行政検査として依頼を受けたものも含む。[松井真理、鈴木里和、久恒順三、黒木香澄、中野哲志、甲斐久美子、村松茂、阿保均、稲嶺由羽、菅井基行]

3 医療機関から依頼を受け、以下の菌株の解析を実施した(*E. coli* 1 株、*K. aerogenes* 1 株、*Ralstonia mannitolilytica* 2 株)。NGS を用いて保有薬剤耐性遺伝子の検索、タイピングを実施した。これらの薬剤耐性菌は、薬剤耐性菌バンク棟へ収容した。[鹿山鎭男、于連升、内野清香、森谷晃、奥田幹久、菅原庸、菅井基行]

11 医療機関、1 大学から依頼を受け、以下の菌株の解析を実施した(*S. aureus* 96 株、腸球菌 240 株、*C. perfringens* 25 株、*C. difficile* 20 株、*C. striatum* 3 株)。NGS を用いてゲノタイピング、保有する薬剤耐性遺伝子や病原因子関連遺伝子の検索を実施した。これらの薬剤耐性菌は、薬剤耐性菌バンク棟へ登録・保管した。[久恒順三、岩尾泰久、黒木香澄、瀬川孝耶、沓野祥子、菅原庸、菅井基行]

2. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の臨床疫学研究

2017 年 4 月から 2018 年 3 月までに診断された 1,681 例の CRE 感染症の届出例のうち CRE 菌株が得られた 740 例(44.0%)について解析を行い、海外の同様の研究に比べ、カルバペネマーゼ遺伝子保有株の割合が低く、かつ死亡率も低いことが明らかとなった。その要因として、感染症法の診断基準の非特異性、およびその基準を満たす CRE 菌株の多くが、アミノグリコシド系やフルオロキノロン系に対して感性であり、多剤耐性傾向が海外に比べて弱いことが考えられた。検証のため、本研究に参加している地方衛生研究所より CRE 菌株を収集し、薬剤感受性試験を実施し臨床予後との関連について解析を実施した。[池上千晶(感染症疫学研究センター)、松井真理、稲嶺由羽、阿保均、北村徳一、安齋栄子、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和、菅井基行]

3. 国内医療機関で分離された *Acinetobacter baumannii* international clone II の比較解析

Acinetobacter baumannii international clone II 系統株は、カルバペネム耐性アシネトバクター属として世界的に最も多く報告されるクローンであり、国内でも複数の院内感染事例が報告されている。疫学関連のない株であっても Multilocus Sequence Typing でしばしば同一の Sequence Type (ST)を示し、PFGE でも類似のバンドパターンを示すことから、これらの手法では院内感染事例のタイピング解析結果の解釈が困難になることがある。より詳細な比較のため、単一医療機関分離株と、疫学関連のない異なる医療機関分離株の計 48 株の *A. baumannii* ST208 株を対象に、疫学関連の有無と SNPs 数の関連性を検討した。[松井真理、稲嶺由羽、鈴木里和]

4. 国内の臨床検体より分離された *Enterobacter cloacae* complex の分子疫学解析

2015 年～2016 年に国立病院機構 12 施設より分離された *Enterobacter cloacae* complex 56 株を対象に分子疫学解析を実施した。既報と同様、菌種と AmpC β-lactamase アミノ酸配列の分子系統樹は相関を示した。菌種間で阻害剤に対する効果やβ-lactam 薬に対する感受性が異なり、産生する AmpC β-lactamase の違いによるものと推察された。また、同一医療機関で分離された *Enterobacter hormaechei* subsp. *steigerwaltii* 2 株のゲノム解読を実施し、主要なカルバペネマーゼ遺伝子である bla_{IMP-1} を保有する約 320 kb の IncHI2 プラスミドのドラフトゲノム配列を得た。さらに、公開データベースに登録された bla_{IMP} 保有 IncHI2 プラスミド配列との比較解析を実施し、疫学関連の有無とプラスミド配列の多様性を比較検討した。 [稲嶺由羽、松井真理、阿保均、鈴木里和、甲斐久美子]

5. 薬剤耐性菌研究における海外研究拠点と連携

ベトナム・国立衛生疫学研究所 (NIHE)、ベトナム・軍医病院、カンボジア・国立公衆衛生研究所 (NIPH)、中国・華南農業大学、および AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業海外拠点である大阪大学・タイ拠点、東京大学・中国拠点、長崎大学・ベトナム拠点などと連携し、アジア諸国のヒト・動物・環境から分離された薬剤耐性菌株のゲノム疫学解析と新規検査法の開発を行った。[鈴木仁人、平林亜希、菅原庸、坂本典子、于連升、菅井基行]

6. 多剤耐性菌に対する新規抗菌手法および抗菌化合物の開発

公益財団法人微生物化学研究所との共同研究で、アミノグリコシド高度耐性グラム陰性菌株にも有効な新規アミノグリコシド誘導体の開発を行なった。JSR 株式会社との共同研究で、多剤耐性 ESKAPE 病原細菌株にも有用な新規抗菌ポリマーの開発と新規抗菌素材への応用を行なった。株式会社コンポン研究所および東北大学多元物質科学研究所との共同研究で、抗生物質ペンテノマイシンの機能解析と新規誘導体の開発を行なった。東京大学大学院薬学研究科および神戸大学大学院医学研究科との共同研究でコリスチンの作用を増強させる既承認薬の作用機序の解析を行った。[鈴木仁人、平林亜希、成瀬秀則 (協力研究員)]

7. 野菜・市中下水から分離された薬剤耐性菌の解析

広島大学大学院 統合生命科学研究科 食品生命科学プログラム(食品衛生学)島本整教授との共同研究にて、市販

野菜および下水由来のβ-ラクタマーゼ遺伝子保有株、それぞれ6株と26株を全ゲノム解読に供し解析を行った。その結果、これまでに報告がなされていない *bla*$_{CTX-M}$ の新たなバリアントを複数の株から検出した。 [于連升、鹿山鎮男、久恒順三、菅原庸、菅井基行]

8. 市中下水、河川水および病院下水から分離される薬剤耐性菌の解析

信州大学、埼玉県立大学から依頼を受け、869 株の解析を行った。すべての菌株を MALDI-TOF MS による菌種同定を実施した。うち 614 株は、NGS を用いてショートリード解析を行い、MLST (multi locus sequence typing) による菌株遺伝型の型別、ResFinder による薬剤耐性遺伝子の検出、PlasmidFinder による保有プラスミドの型別を行った。[于連升、鹿山鎮男、菅原庸、久恒順三、森谷晃、内野清香、瀧世志江、北村徳一、若井智世、安齋栄子、沓野祥子、左卉、菅井基行]

9. グラム陽性薬剤耐性菌の研究

薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス（JARBS, Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance）において、「血液由来黄色ブドウ球菌の病原性解析と臨床応用に関する研究」について、最終的に 62 施設の国立病院から 796 株収集できた。このうち、黄色ブドウ球菌は 751 株収集され、ゲノム配列解読した。臨床データとの統合解析を行なった。

国内の医療機関より解析依頼されたブドウ球菌および腸球菌の遺伝子解析を実施して報告した。

慶應大皮膚科（天谷教授）との共同研究において、アトピー性皮膚炎由来の黄色ブドウ球菌のゲノム解析を継続して実施し、論文投稿に向けてデータをまとめた。

黄色ブドウ球菌のスーパーバイオフィルムについて、*ica* オペロンにより細胞外に分泌される脱アセチル化体の PIA の性状解析を継続して実施した。また、CA-MRSA/J が保有する表層タンパク質 SasL についての性状解析を継続実施した。

バンコマイシン耐性腸球菌の各系統株において、消毒剤耐性、乾燥耐性、付着性試験を実施した。

臨床分離されたβラクタム耐性 *Corynebacterium striatum* の全ゲノム比較解析から新規 *bla* 遺伝子を見出し、機能解析を開始した。[久恒順三、岩尾泰久、沓野祥子、黒木香澄、瀬川孝耶、菅井基行]

10. 薬剤耐性菌感染症治療を目的としたファージの研究

薬剤耐性菌 IMP-6 産生 *Klebsiella pneumoniae* を殺菌するファージの採取及び宿主領域の決定、感染効率の解析を行った。[近藤恒平、菅井基行]

11. ベトナムにおける深在性真菌症原因菌の疫学研究とカンジダ属菌の抗真菌薬耐性発生状況調査

ベトナム国立衛生疫学研究所（NIHE）、Vietnam Military Medical University （VMMU)と連携し、クリプトコックス症およびカンジダ症の診断法と疫学調査に関する共同研究を実施した。NIHE と VMMU を介して臨床サンプル（喀痰、VATS、BALF 等）を収集し、クリプトコックス属菌およびカンジダ属菌の分離、収集を行った。カンジダ属菌に関しては菌種同定と抗真菌薬感受性試験を行い、ベトナム国内におけるカンジダ属菌の菌種傾向および耐性発生状況を調査した。真菌検査に関する技術講習会開催を計画したが、新型コロナウイルス感染症流行の影響から実施できなかった。[名木稔、宮﨑義継（真菌部）]

12. 病原真菌 *Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込みによる抗真菌薬耐性化に関する研究

C. glabrata のステロール取り込みと薬剤耐性との関連を調べるため、ステロール取り込み活性化変異株を用い、ステロール添加条件における薬剤感受性を調べた。ステロール合成阻害薬であるアゾール系薬の場合、ステロール添加条件では感受性が低下し、ステロール取り込みのアゾール耐性への関与が示唆された。真菌エルゴステロールに結合して膜を傷害する AMPH-B の感受性は、コレステロール添加時に顕著に低下した。ステロール取り込み活性化変異株のエルゴステロール生合成遺伝子 *ERG7* にはミスセンス変異が生じており、エルゴステロール生合成が停止していることが明らかになった。ステロール生合成欠損によってステロール取り込みが活性化し、一部薬剤に耐性化していることが示唆された。[名木稔、田辺公一（龍谷大）、宮﨑義継（真菌部）]

13. 静岡県東部富士地域におけるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の発生状況と対策推進に関する研究

VRE が蔓延している可能性がある静岡県東部富士地域で、20 医療機関を対象に臨床検体又は無症状からの便・直腸スワブスクリーニング検体による VRE 検出状況及び感染管理対策実施状況を明らかにする研究を実施することとし、静岡県庁、静岡県環境衛生科学研究所、等と調整を行った。2022 年 4 月以降の実施予定。[黒須一見、松井真理、鈴木里和、久恒順三、山岸拓也、菅井基行]

14. 広島市中下水、河川水および海水から分離される薬剤耐性菌の解析

広島の市中下水、河川水および海水のサンプルを収集し、薬剤耐性菌 512 株を分離した。すべての菌株は、MALDI-TOF MS による菌種同定、NGS を用いてショートリード解析を行い、MLST (multi locus sequence typing) による菌株遺伝

型の型別、ResFinder による薬剤耐性遺伝子の検出、PlasmidFinder による保有プラスミドの型別を行った。[于連升、鹿山鎭男、菅原庸、森谷晃、内野清香、瀧世志江、北村徳一、若井智世、安齋栄子、沓野祥子、左卉、菅井基行]

15. 沖縄県を中心に検出される多剤耐性肺炎球菌クローン serotype 19A-ST320 の遺伝子学的背景および伝播経路に関する研究

結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種開始後、沖縄県を中心にペニシリン、第 3 世代セファロスポリン、カルバペネム、マクロライド、テトラサイクリン、ST 合剤などに耐性を示す多剤耐性肺炎球菌 serotype 19A-ST320 クローン株の検出が増加した。本研究では 56 株の本邦で検出された同クローン株のドラフトゲノムデータを取得し、他国の同クローン株のゲノムデータとの比較ゲノム解析を行った。その結果、沖縄県の株は米国を由来としており、2000 年以前には沖縄県に流入してきていたと推測された。さらに解析結果より同クローンは初めて台湾で報告された 1997 年以前に既に米国で広く保菌されていたと考えられた。これらの解析結果を国際誌に発表した。[中野哲志、常彬（細菌第一部）、明田幸宏（細菌第一部）、大西真（細菌第一部）]

Ⅱ. 院内感染に関する研究

1. 国内の臨床検体より分離される *Bacillus* spp.の疫学解析

日本国内医療機関の臨床検体の *Bacillus* spp.分離率を、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門データを用いて解析を行った。我が国では *Bacillus* spp.の血液培養における検出数の中央値は 100 床あたり年間 0.85 血液検体（四分位範囲，0.17～2.10）であった。また *Bacillus cereus* の検出率は、検体の種類や地理的分布によらず、夏季に顕著に増加した. 一方, *Bacillus subtilis* の検出率は年間を通じて一定で、季節性を示さなかった. *Bacillus* spp.検出率の夏季の上昇は、*B. cereus* 血流感染のリスクであり、夏季以降の *Bacillus* 属菌検出率の減少は自然経過と考えられ、介入の効果と解釈すべきではないと考えられた。[小林彩子、島田智恵(以上実地疫学研究センター)、鈴木里和]

2. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の医療関連感染の疫学と対応に関する研究

厚生労働省クラスター対策班として支援に入った自治体で対応した事例に関し、感染性、感染源、感染経路、リスク因子等を検討し、報告した。[黒須一見、山岸拓也]

- SARS-CoV-2 の接触感染リスクの評価
- コールセンターでの SARS-CoV-2 感染リスクの評価
- アイスホッケーにおける SARS-CoV-2 感染リスクの評価とリスク因子の検討
- オミクロン株のエアロゾル感染の可能性
- 教育現場での感染伝播リスクの評価

Ⅲ. 抗生物質の品質管理に関する研究

1. 微生物学的力価測定法に関する検討

日本薬局方（日局）微生物学的力価測定法試験法において、標準溶液と試料溶液の注入順については明確な記載がなく、その力価に及ぼす影響を検討した。ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩、バンコマイシン塩酸塩について、標準溶液と試料溶液ともに同じ日局標準品を用いて、注入順のみ入れ替えて比較した。先に注入した検体の阻止円直径が大きくなる傾向があり、同一検体を用いても、注入順を入れ替えることでバンコマイシン塩酸塩では最大約5%の力価差が生じることが明らかとなった。注入順の影響を最小化する試験法の開発が必要と考えられた。[鈴木里和、松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文、菅井基行]

Ⅳ. サーベイランスデータを用いた研究

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックが薬剤耐性サーベイランスに及ぼす影響の分析

COVID-19 のパンデミックは、医療現場に大きな変化をもたらし、薬剤耐性に与える影響が注目されている。本研究では、JANIS で収集された 1,300 以上の医療機関の延べ 590 万人の入院患者から得られた 1,670 万検体を含むデータを利用し、パンデミック開始前後の 2019 年と 2020 年で、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌の 5 菌種の感性菌と耐性菌の分離患者数と分離率を比較分析した。2020 年は 2019 年と比較し、分離患者数および分離率は MSSA および MRSA でわずかに減少し、PSSP および PRSP では約 60%と大幅に減少し、第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌では増加していた。残りの菌種については、分離患者数は減少したが、分離率の増加をみとめた。この分離率の見かけ上の上昇は検体提出患者数（分離率の分母）が分離患者数（分離率の分子）よりも減少したためであると考えられた。パンデミック時の薬剤耐性サーベイランスデータを確認する際には、分離率の年次変化のみならず、分子、分母、さらに分母に影響を与える因子を十分に検討した上で、慎重に解釈する必要があることが明らかになった。この成果は、第 15 回日中韓感染症フォーラムで口頭発表され、*J. Hosp. Infection* 誌に刊行された（most read (last 30 days) article に選ばれた）。[平林亜希、梶原俊毅、矢原耕史、菅井基行]

2. 全国診療所の細菌検査（外注）データの集計

診療所等から細菌検査依頼を受けている衛生検査所・検査センターのデータを収集、集計、解析するプログラムの開

発・改良を、昨年度に引き続き行った。民間会社 2 社からデータの提供を受け、黄色ブドウ球菌他 5 菌種を対象に、都道府県別、年齢区分別、さらに衛生検査所の実態に即した検査材料別での集計を行い、集計データを、国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンターに提供し、2021 年末にワンヘルスプラットフォームで公開された。[矢原耕史、梶原俊毅、安斎栄子、柴山恵吾(以下 細菌第二部)]

3. 薬剤耐性プロファイルに注目した研究

MRSA を含めた薬剤耐性黄色ブドウ球菌は WHO AMR report でも最も重要な耐性菌の一つに挙げられているが、日常診療でのルーチンの耐性に関する分子タイピングは非現実的である。そこで薬剤耐性プロファイルに注目し JANIS に収集されたデータを基に、治療に利用される主要な 5 つの抗菌薬(ゲンタマイシン、レボフロキサシン、エリスロマイシン、ミノマイシン、クリンダマイシン)とオキサシリンに対する黄色ブドウ球菌の薬剤耐性プロファイルが 2011-2019 年の間に統計的に優位な変化を示した表現型のトレンドを探索し、更に特徴的な耐性を示した注目株について以前に分離された菌株コレクションを用いた whole genome sequencing(WGS)による分析を行った。結果としては注目株全てが MRSA であり、その内 9 年間で 6 剤全てに耐性を示した株が著明に減少した一方、レボフロキサシン、エリスロマイシン、オキサシリン 3 剤耐性株は増加していた。3 剤耐性株は WGS でほぼ全例 CC8、かつ市中獲得型 MRSA として典型的な SCC*mec*Ⅳを保有していた。この結果を国際誌に発表した。[保阪由美子、矢原耕史、久恒順三、菅井基行]

4. 市中耐性菌サーベイランスデータの解析

細菌第一部との連携により、淋菌のゲノム解読に基づくサーベイランスデータの解析に、昨年度に引き続き取り組んだ。令和 2 年度末に国際誌に発表した、日本で生じて世界に拡散していったセファロスポリン低感受性を司る遺伝子の起源と進化に関する国際共同研究の成果を、国内外の学会で発表した。一方、日本で最近生じた新たなタイプの耐性遺伝子を、民間検査センターの日常検査の中でスクリーニングする新たなプロジェクトを開始した[矢原耕史、平林亜希]

5. JANIS の海外展開(ASIARS-Net)

WHO は薬剤耐性菌対策を重要視し各国にサーベイランスの強化を求めているが、アジア地域では国レベルの薬剤耐性菌(AMR)サーベイランスが十分に実施できていない国が多い。これらの国の AMR サーベイランスを、JANIS に基づいて構築したシステムを活用して支援するのが、JANIS の海外展開・ASIARS-Net プロジェクト(https://janis.mhlw.go.jp/english/asiars-net/)である。2016 年の G7 神戸サミットにて日本が提案したワンヘルスの概念に基づいた AMR 対策の枠組み(Asia-Pacific One Health Initiative on AMR (ASPIRE))について関係各国を交えて年会議が行われているが、その中の working group での連携と政策推進を目的として、2022 年の年会議に併せてホームページを開設した。特に AMR サーベイランスの構築と強化を目的とした working group1については、各国の AMR data や action plan の紹介と共に、各国の有する任意の Excel 形式のデータを JANIS・ASIARS-Net 形式でテキストデータに変換する(できる限り自動変換する)汎用データ変換ツールの開発・改良を行った上で、ASIARS-Net マニュアルの全面改定を行った後に ASIARS-Net を活用したサーベイランスデータ構築についての仕様書や WHONET(WHO 認定の微生物データ収集ツール)と ASIARS-Net を組み合わせた使用法の仕様書などを掲載し、年会議で紹介した。更に ASPIRE 参加国でもあり環太平洋地域の WHO collaborating center for AMR Surveillance and Research でもあるメルボルン大学チームと協力し、共に ASIARS-Net の trial への参加を呼び掛ける事で、ASIARS-Net 普及を図っている。[矢原耕史、保阪由美子、菅井基行]

VietNam においての ASIARS-Net 普及を図るため、2019 年に MOU を締結後 COVID-19 によって中断していたベトナム保健省との連絡を再開する一方、主な援助団体である PATH 主導の会議でゲストスピーカーとして参加し、ASIARS-Net の紹介、並びに trial への参加病院の募集を行っている。[矢原耕史、保阪由美子、ミン・レットニャン]

6. JANIS 検査部門データ、全入院患者部門データと DPC データの結合による薬剤耐性菌の疾病負荷と医療経済の分析

名古屋大学医学部附属病院の 2015 年から 2020 年までの JANIS の全入院患者部門と検査部門のデータ、DPC データを収集し、データを統合した。統合したデータを用いて(感染症病名でマッチさせた)MRSA 感染症 vs MSSA 感染症、CRE 感染症 vs CSE 感染症、また MRSA, CRE それぞれの感染症 vs 保菌の予後、入院日数、医療費の比較検討を行った。MRSA, CRE 感染症群では MSSA, CSE 感染症群よりも入院日数が長く、医療費が高額であった。MRSA では感染症が保菌よりも入院日数が長く、医療費が高額であるが、CRE では感染症と保菌では入院日数、医療費に差がなかった。今後は多施設での解析を検討している。[平林亜希、矢原耕史、梶原俊毅、保阪由美子、菅井基行]

7. JANIS データを活用したその他の研究

2015 年から 2018 年までの JANIS データを用い、日本で薬剤耐性菌による菌血症がもたらした疾病負荷を推定する

（アジア圏で初めて DALYs という指標として推定する）、国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンターとの共同研究に参加した。この研究により、MRSA による社会の負担はヨーロッパの 3.6 倍であることや、薬剤耐性大腸菌による社会の負担は年々増加していることなどが明らかになった。その成果は国際誌に発表され、プレスリリースも行われた。[矢原耕史、菅井基行]

8. 高齢者施設における薬剤耐性菌の保菌調査および感染症の予後に関する研究

高齢者施設における耐性菌保菌状況と、薬剤耐性菌が入所者の予後に与える影響解析を行うために、倫理委員会の承認に基づき、特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）3 施設、介護老人保健施設 3 施設の同意取得が得られた 178 名の入所者に対し、口腔検体、便検体から保菌調査を実施した。口腔及び便検体の解析により、特別養護老人ホーム入所者の 56.8%から何らかの薬剤耐性菌が検出され、51.4%から ESBL 産生腸内細菌目細菌が検出された。一方、老人介護保健施設では ESBL 産生腸内細菌目細菌は 28.4%の入所者からの検出であった。胃瘻腸瘻と経鼻胃管を含む経管栄養を施されている入所者は耐性菌の保菌と強い相関を認めた($p<0.001$)。経過を追うことの出来た 146 例について予後の解析も行い、口腔もしくは便から緑膿菌が検出された入所者は検出されない入所者と比較し、有意差に死亡率が高いことが示された（$p=0.002$）。[梶原俊毅、矢原耕史、北村徳一、菅井基行]

9. 薬剤耐性菌医療関連感染アウトブレイクのリスク評価手法に関する研究

2022 年 2 月 17 日に厚生労働省が主催した Tokyo AMR One-Health Conference に出席し、Working Group 2（Health-care management）の座長を務め、アジア太平洋地域での AMR アウトブレイクに対する対応方法を検討した。[山岸拓也]

レファレンス業務

Ⅰ. 薬剤耐性菌関係

1. 薬剤耐性菌検査のための陽性コントロール DNA 等の提供

地方衛生研究所等における薬剤耐性菌検査支援のため、全国 74 施設に、各種 β-ラクタマーゼ遺伝子、バンコマイシン耐性遺伝子の PCR 検出のための陽性コントロール DNA を動画資料及び参考資料とともに送付した。[松井真理、村松茂、甲斐久美子、稲嶺由羽、阿保均、鈴木里和]

サーベイランス業務

I. 感染症発生動向調査病原体サーベイランス

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス

感染症サーベイランスシステム（NESID）の病原体検出情報システムを通じて報告されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のうち、検査結果の矛盾がある検体について問い合わせと修正依頼を毎週実施した。さらに 2020 年検体採取分の試験検査結果について、2019 年に比べて報告率が 20%以上低下した自治体に検査実施状況等を問い合わせたのち、1,380 株の報告データを公開のため集計した。[松井真理、鈴木里和]

2. 薬剤耐性菌感染症リスク評価の試み

感染症サーベイランスシステム（NESID）の感染症発生動向調査システムに報告される患者情報を取り扱う感染症疫学センター及び実地疫学研究センター、病原体検出情報システムに報告される病原体情報を取り扱う薬剤耐性研究センターの 3 センター協働で毎週 Web 会議を行い、両サーベイランスデータに基づく薬剤耐性菌感染症のリスク評価を行った。2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日の計 29 回の会議で、48 事例のリスク評価等を行い、うち 34 事例（71%）は管轄自治体に対して対応状況の問合せや検査支援等を行った。なお、2021 年 7 月～9 月は、COVID-19 対応や東京オリンピック・パラリンピックに関連して自治体や実地疫学研究センターの業務過多となったため、リスク評価会議を中止し、各部署でのサーベイランスデータ確認のみ実施した。[松井真理、鈴木里和、山岸拓也、黒須一見、保阪由美子、菅井基行、（以下 実地疫学研究センター）島田智恵、（以下 実地疫学研究センターFETP）笠松亜由、中下愛美、黒澤克樹、井上英耶、浦川美穂、小林美保、塚田敬子、髙橋賢亮、田畑早季子、大森俊、（以下 感染症疫学センター）有馬雄三、大塚美耶子、土橋酉紀、髙橋琢理、新城雄士、小林祐介]

Ⅱ. 薬剤耐性研究センター耐性菌ナショナル・サーベイランス（JARBS）

日本全国を対象とした薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス（Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance: JARBS）にて「グラム陰性桿菌の薬剤耐性と病原性に関する研究（JARBS-GNR）」および「血液由来ブドウ球菌の病原性解析と臨床応用に関する研究（JARBS-SA）」を実施した。グラム陰性桿菌を対象とする JARBS-GNR では、耐性菌を 25,043 株収集し、PCR を実施すると共に 6,617 株の short read NGS およびこれらの中から選抜した株に対して、マイクロスキャンを用いた薬剤感受性試験を実施した。栄研化学フローズンプレートを用いた薬剤感受性試験も実施した。現在も 435 株の long read NGS および塩野義製薬パネルを使用した薬剤感受性試験を継続して実施している。「皮膚科由来

ブドウ球菌の全国サーベイランスに関する研究（JARBS-SA-Skin）」では、全国の皮膚科クリニックまたは病院にご協力いただき、皮膚および鼻腔スワブの検体収集を開始した。[鹿山鎭男、久恒順三、矢原耕史、川上小夜子、若井智世、青木貞男、菅原庸、平林亜希、梶原俊毅、瀧世志江、石塚貴久、安齋栄子、北村徳一、于連升、森谷晃、奥田幹久、内野清香、沓野祥子、岩尾泰久、黒木香澄、瀬川孝耶、坂本典子、エラヒ・シャヒーム、左卉、荒井千夏、中野哲志、近藤恒平、菅井基行]

Ⅲ. 薬剤耐性菌バンク

株式会社 VDT より、全国の動物病院において分離された菌株 32,295 株の譲渡を受けた。日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会による三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにより収集された菌株 5,680 株の譲渡を受けた。また、厚労省科学研究費・食品班により収集された食品及び家畜由来の薬剤耐性菌 479 株について、大学・地方衛生研究所より譲渡を受けた。さらに当センターが行っているサーベイランスにより収集した菌株についても、引き続き薬剤耐性菌バンクへの収納を行った。[菅原庸、荒井千夏、菅井基行]

ワンヘルスサーベイランス関連で環境由来株として大腸菌を含むグラム陰性菌を 7,203 株、MRSA を 65 株、患者血液培養由来大腸菌 111 株を保存した。[于連升、鹿山鎭男、菅原庸、久恒順三、沓野祥子、左卉、菅井基行]

Ⅳ. WHO サーベイランスと協調したワンヘルス薬剤耐性菌動向調査に係る研究（三輪車プロジェクト）

ESBL 産生大腸菌を用いた WHO サーベイランス Tricycle Surveillance のプロトコルに基づき、日本国内では、ヒト由来株として広島大学病院血液由来大腸菌を 111 株、食鳥盲腸由来大腸菌 146 株の DNA サンプルを収集した。環境由来の検体として河川水、下水、と畜場排水、食鳥処理場排水、海水を収集し（協力施設：北海道大学、信州大学、埼玉県立大学、岐阜大学、広島大学、広島県立総合技術研究所）、2022 年 3 月までに大腸菌を 5,887 株分離した。また、国際比較のためにベトナム水環境由来大腸菌 355 株および食鳥盲腸由来大腸菌 132 株をベトナムから輸入した。すべての菌株を MALDI-TOF MS による菌種同定を実施した。うち 4,136 株のショートリード NGS 解析、697 株の薬剤感受性試験を行った。[于連升、鹿山鎭男、菅原庸、森谷晃、内野清香、若井智世、瀧世志江、安齋栄子、北村徳一、矢原耕史、坂本典子、左卉、沓野祥子、久恒順三、菅井基行、増田加奈子(協力研究員)]

品質管理に関する業務

1. 日本薬局方抗生物質標準品について、以下のロット更新を行った。

ロット更新（2 品目）: コリスチン硫酸塩標準品、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム標準品

[鈴木里和、松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文]

2. 試験検査依頼に基づき、抗生物質医薬品の生物学的方法による力価試験を1件実施した。[鈴木里和、松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文]

3. 後発医薬品品質確保対策事業関連

2021 年度後発医薬品品質確保対策事業に基づく抗生物質の収去試験製剤担当室業務および試験担当室業務を実施した。試験品目：エリスロマイシン腸溶錠1ロット、エリスロマイシンステアリン酸塩錠1ロット、（以下試験担当真菌部） セフカペンピボキシル塩酸塩錠 15 ロット、シロップ用クラリスロマイシン 6 ロット [鈴木里和、松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文]

国際協力関係業務

Ⅰ. JICA 関連

2021 年 9 月にタイ国バンコク市で開催されたタイ国内8サイト（保健省、保健センター、高齢者施設）での第 1 回感染管理担当者研修での講演を実施した。[黒須一見]

Ⅱ. その他

1. Focus Group Discussion for the preparation of issue and concept note for Health Working Group at G20 Indonesia Presidency 2022（令和 3 年 10 月 29 日オンライン開催）において、「Our challenges to stop AMR from becoming a silent pandemic in Japan」について発表した。[菅井基行]

2. Webinar World's Top Scientists, Universitas Sumatera Utara（令和 3 年 11 月 18 日オンライン開催）において「Our challenges to stop AMR in Japan」について講義を行った。[菅井基行]

3. Preparation for AMR Side Event at G20 Indonesia（令和 3 年 12 月 30 日オンライン開催）において、「AMR surveillance in JANIS & JARBS」について発表した。[菅井基行]

研修業務

Ⅰ. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 広島大学の依頼を受け、2021 年 4 月～7 月、広島大学医学科の大迫えれな氏を受け入れて、ESBL 産生大腸菌の分

離方法、MALDI-TOF MS による菌種同定、MLST (multi locus sequence typing) による菌株遺伝型の型別や薬剤耐性遺伝子の検出等のゲノム解析方法などに関する研修を実施した。[于連升、鹿山鎭男、若井智世、内野清香、森谷晃、菅井基行]

2. 令和 3 年度衛生微生物技術協議会第 41 回研究会（令和 3 年 6 月 9 日～10 日，オンライン開催）シンポジウム I AMR において、「薬剤耐性菌病原体サーベイランスの現状と課題」について発表した。[松井真理]

3. 令和 3 年度感染制御専門薬剤師講習会（令和 3 年 7 月 3 日オンライン開催）にて「薬剤耐性菌について-院内感染症に関連する耐性菌-」について発表した。[菅井基行]

4. 国立保健医療科学院令和 3 年度医師卒後臨床研修（令和 3 年 10 月 14 日オンライン開催）にて「薬剤耐性菌について-院内感染症に関連する耐性菌-」について発表した。[菅井基行]

5. 地方衛生研究等の薬剤耐性菌検査担当者を対象に、Zoom ウェビナーと自施設での実技を併用したハイブリッド型薬剤耐性菌検査研修を 10 月 20 日～21 日に実施した。受講者は、Web 参加 43 施設 53 名、現地参加 2 施設 2 名、Web 聴講を含めると計 62 施設 112 名であった。[松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、村松茂、稲嶺由羽、阿保均]

6. パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）法の実技動画を作成し、作業手順書などの関連資料とともに地方衛生研究所等の薬剤耐性菌検査担当者向けの自己学習用 DVD を作成し、希望した 74 施設に配布した。[稲嶺由羽、鈴木里和、松井真理、甲斐久美子、村松茂、阿保均]

7. 令和 3 年度感染症市民公開講座（令和 3 年 11 月 22 日，オンライン開催）において、「薬剤耐性と院内感染」について発表した。[菅井基行]。

8. 令和 3 年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会研究会（令和 4 年 2 月 9 日～10 日，オンライン開催）において、「薬剤耐性菌（CRE, VRE）の疫学と検査」に関する講演を行った[松井真理]。

9. 令和 3 年度希少感染症診断技術研修会（令和 4 年 2 月 17 日～18 日，オンライン開催）において、「薬剤耐性菌の分子疫学解析」について発表した[松井真理]。

10. 岐阜大学大学院連合獣医学研究科市民公開講座(令和 4 年 3 月 2 日ハイブリッド開催)において、「人-動物-環境における 薬剤耐性菌」について発表した。[菅井基行]

11. 広島大学の依頼を受け、2021 年 4 月～7 月、広島大学医学科の坂東卓史氏を受け入れて、ゲノム解析を行った *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* の菌株を用い、薬剤耐性を早期に検出する迅速検査キットであるシカベータテストの有用性を評価する研修を実施した。 [梶原俊毅、矢原耕史、菅井基行]

II. COVID-19 に関する研修

1. 茨城県保健福祉部. 高齢者・障害者施設新型コロナウイルス感染対策研修会. 2021 年 5 月 26 日[山岸拓也]

2. 広島県健康福祉局. 新型コロナウイルス感染症対策. 2021 年 4 月 14 日[山岸拓也]

3. 東京都福祉保健局. 新型コロナウイルス感染症対策. 2021 年 4 月 12 日、19 日[山岸拓也]

4. 三重県健康福祉部. 新型コロナウイルス感染症対策. 2021 年 4 月 23 日[山岸拓也]

5. 厚生労働省「院内感染対策講習会事業」に係る講習会「④新型コロナウイルスについて」:2021 年 7 月～2022 年 3 月. YouTube 配信[黒須一見]

6. 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催. 第 9 回医療疫学講習会. 2021 年 7 月 3 日[山岸拓也]

7. 東京検疫所. 令和2年度検疫感染症措置訓練の評価. 2021 年 10 月 15 日[山岸拓也]

8. 東京都北区. 令和 3 年度医療安全研修会. 新型コロナウイルス感染症対策. 2021 年 11 月 29 日[山岸拓也]

9. 東京都文京区. 介護職員研修. 2021 年 12 月 21 日【[山岸拓也]

10. 日本病院会「感染対策担当者のためのセミナー」. 2022 年 1 月 15 日[山岸拓也]

11. 日本公衆衛生協会. Infectious disease Health Emergency Assistance Team（IHEAT）講習. 第 2 回 2021 年 10 月 21 日、第 3 回 12 月 2 日[山岸拓也]

その他

Ⅰ. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌等についての対応

薬剤耐性菌の検査診断等に関する相談窓口として taiseikin@nih.go.jp（メーリング リスト）を運用し、医療機関や地方衛生研究所等からの質問、相談、解析依頼に対応した。[鈴木里和、松井真理、甲斐久美子、村松茂、阿保均、稲嶺由羽、菅井基行]

2. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）アウトブレイク事例対応

2021 年 3 月以降、5 都道府県（山形、静岡、和歌山、大分）の薬剤耐性菌アウトブレイクが発生した医療機関において疫学調査支援（感染症法上の活動または研究班・事業としての活動）と職員への感染対策支援、地方衛生研究所及び保健所の検査体制支援、当該保健所と医療機関、薬剤耐性研究センターとの合同会議の開催、等を実施した。[黒須一見、山岸拓也、松井真理、鈴木里和、沓野祥子、黒木香澄、菅井基行、（以下実地疫学研究センター）小林美保、田畑早季子、笠松亜由]

3. 新型コロナウイルス感染症のクラスター対応

厚生労働省新型コロナウイルス感染症クラスター対策班として 11 都道府県からの 16 の依頼を受けて、本庁や保健所の対応支援を行った。[黒須一見、山岸拓也]

4. 東京オリンピック・パラリンピックでの国立感染症研究所 Emergency Operating Center の運営

2021 年 7 月から 9 月まで運営に関わり、日々の日報作成、オリンピックパラインピック関連感染症事例への対応、オリンピック組織委員会からの感染管理上の質問への対応等を行った[黒須一見、山岸拓也]

II. 国のガイドライン、ガイダンス、マニュアルの作成

国立感染症研究所・国立国際医療研究センター.「新型コロナウイルス感染症の感染管理」の当所ホームページ上での改定を実施した（2021 年 8 月 6 日改訂版）. 2021 年 8 月 6 日[黒須一見、山岸拓也]

III. 自治体等への助言、等

1. 群馬県感染症健康危機管理チーム
計 3 回会議に参加し、方針へ助言した。[山岸拓也]

2. 神奈川県感染症対策協議会
計 12 回会議に参加し、方針へ助言した。[山岸拓也]

3. 茨城県感染症対策委員会
計 7 回会議に参加し、方針へ助言した。[山岸拓也]

4. 東京都 iCDC 感染症対策支援チーム
計 5 回会議に参加し、方針へ助言した。[山岸拓也]

5. 国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンター運営委員会に委員として参加した[山岸拓也、菅井基行]

6. 国際緊急援助隊感染症対策チーム作業部会員（疫学班副班長、導入研修班）として、検討会に参加した[山岸拓也]

7. 日本環境感染学会 ISO/TC304 国内審議委員会委員[山岸拓也]

Ⅳ. 感染管理等に関する国立感染症研究所 HP 上での情報発信

1. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染経路について.

2022 年 3 月 28 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11053-covid19-78.html[黒須一見、山岸拓也]

2. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）の発症間隔の推定：暫定報告.

2022 年 1 月 31 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10952-b11529-si.html[黒須一見、山岸拓也]

3. 実地疫学調査により得られた情報に基づいた国内のオミクロン株感染症例に関する暫定的な潜伏期間、家庭内二次感染率、感染経路に関する疫学情報（2022 年 1 月 10 日現在）.

2022 年 1 月 13 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10901-covid19-04.html[黒須一見、山岸拓也]

4. ブレイクスルー感染者を含む医療機関、福祉施設等でのクラスター調査から得られた知見（簡略版）

2021 年 12 月 8 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10834-covid19-22.html[黒須一見、山岸拓也]

5. 高齢者の会合等、人が集う場面での新型コロナウイルス感染症に関する感染事例の所見と公民館や体育館等を利用する際の感染対策についての提案.

2021 年 9 月 21 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10686-covid19-21.html[山岸拓也]

6. 高校生のスポーツ大会における新型コロナウイルス感染

症のクラスター発生防止に関する提案.

2021 年 9 月 3 日 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10626-covid19-20.html[山岸拓也]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Osnes MN, Dorp LV, Brynildsrud OB, Alfsnes K, Schneiders T, Templeton KE, Yahara K, Balloux F, Caugant DA, Eldholm V. Antibiotic treatment regimes as a driver of the global population dynamics of a major gonorrhea lineage. Mol Biol Evol. 2021 Apr;38(4);1249-1261.

2) Soliman AM, Nariya H, Tanaka D, Yu L, Hisatsune J, Kayama S, Kondo K, Sugai M, Shimamoto T, Shimamoto T. Vegetable-derived carbapenemase-producing high-risk *Klebsiella pneumoniae* ST15 and *Acinetobacter baumannii* ST2 clones in Japan: coexistence of *bla*$_{NDM-1}$, *bla*$_{OXA-66}$, *bla*$_{OXA-72}$, and an Abar4-like resistance island in the same sample. Appl Environ Microbiol. 2021 Apr;87(9):e02166-20.

3) Kajihara T, Yahara K, Hirabayashi A, Kurosu H, Sugai M, Shibayama K. Association between the frequency of surgeries for video-assisted thoracic surgery and the incidence of consequent surgical site infections: a retrospective observational study based on national surveillance data. BMC Infect Dis. 2021 Apr;21(1):363.

4) Ito Y, Sasaki T, Li Y, Tanoue T, Sugiura Y, Skelly AN, Suda W, Kawashima Y, Okahashi N, Watanabe E, Horikawa H, Shiohama A, Kurokawa R, Kawakami E, Iseki H, Kawasaki H, Iwakura Y, Shiota A, Yu L, Hisatsune J, Koseki H, Sugai M, et al. *Staphylococcus cohnii* is a potentially biotherapeutic skin commensal alleviating skin inflammation. Cell Reports. 2021 Apr;35(4):109052.

5) Maehana S, Eda R, Hirabayashi A, Niida N, Nakamura M, Furukawa T, Ikeda S, Kojima F, Sakai K, Sei K, Kitasato H, Suzuki M. Natural factories that manufacture antimicrobial resistance genes: quadruple *bla*$_{GES}$–containing plasmids in *Aeromonas* and *Pseudomonas* species. Int J Antimicrob Agents. 2021 May;57(5):106327.

6) Hirabayashi A, Yanagisawa H, Takahashi H, Yahara K, Boeing P, Wolfenden B, Nov V, Lorn V, Veng M, Ann V, Darapheak C, Shibayama K, Suzuki M. On-Site Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria in Cambodia With Portable Laboratory Equipment. Front Microbiol. 2021 May 13;12:675463.

7) Yamagishi T, Doi Y. Insights on COVID-19 epidemiology from a historic cruise ship quarantine. Clin Infect Dis. 2021 May 18;72(10):e458-e459.

8) Soliman AM, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M, Shimamoto T, Hiott LM, Frye JG, Jackson CR, Shimamoto T. Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt. Antimicrob Agents Chemother. 2021 May 18;65(6):e02084-20.

9) Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K. Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. Sex Health. 2021 May;18(2):197-199.

10) Sugawara Y, Akeda Y, Hagiya H, Zin KN, Aye MM, Takeuchi D, Matsumoto Y, Motooka D, Nishi I, Tomono K, Hamada S. Characterization of *bla*$_{NDM-5}$-harbouring *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 international high-risk clones isolated from clinical samples in Yangon General Hospital, a tertiary-care hospital in Myanmar. J Med Microbiol. 2021 May;70(5).

11) Sugawara Y, Hagiya H, Akeda Y, Takeuchi D, Sakamoto N, Matsumoto Y, Motooka D, Nishi I, Tomono K, Hamada S. Community spread and acquisition of clinically relevant *Escherichia coli* harbouring *bla*$_{NDM}$ among healthy Japanese residents of Yangon, Myanmar. J Antimicrob Chemother. 2021 May 12;76(6):1448-1454.

12) Sato'o Y, Omoe K, Aikawa Y, Kano M, Ono H, Hu DL, Nakane A, Sugai M. Investigation of *Staphylococcus aureus* positive for Staphylococcal enterotoxin S and T genes. J Vet Med Sci. 2021;83(7):1120-1127.

13) Kurosu H, Watanabe K, Kurosawa K, Nakashita M, Kasamatsu A, Nakamura H, Yamagishi T, Mitsuhashi Y, Yano K, Hachiya Y, Odani T, Amishima M, Nekomiya Y, Matsui T, Yamada M, Kamiyama K, Kikuchi T, Takadate K, Watanabe C,

Furusawa Y, Kase K, Hyodo Y, Suzuki H, Matsunaga T, Hori H, Kanoh M, Miyake Y, Yamada M, Kobayashi Y, Sugai M, Suzuki M, Sunagawa T. Possible contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings in Japan, 2020-2021. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 May 27:1-12.

14) Modupe SL, Yaa NB, Henaku OE, Ohya K, Suzuki M, Opare OJ, Baboreka KB. Protected but not from Contamination: Antimicrobial Resistance Profiles of Bacteria from Birds in a Ghanaian Forest Protected Area. Environ Health Insights. 2021 Jun 1;15:11786302211017687.

15) Watanabe A, Kawada-Matsuo M, Le MN, Hisatsune J, Oogai Y, Nakano Y, Nakata M, Miyawaki S, Sugai M, Komatsuzawa H. Comprehensive analysis of bacteriocins in *Streptococcus mutans*. Sci Rep. 2021 Jun 21;11(1):12963.

16) Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Kawahara R, Yamamoto N, Tomono K, Iida T, Hamada S. Enhanced Carbapenem Resistance through Multimerization of Plasmids Carrying Carbapenemase Genes. mBio. 2021 Jun 29;12(3):e0018621.

17) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disease burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-resistant bacteria: A population-level study, Japan, 2015-2018. Int J Infect Dis. 2021 Jul;108:119-124.

18) Kondo K, Kawano M, Sugai M. Distribution of antimicrobial resistance and virulence genes within the prophage-associated regions in nosocomial pathogens. mSphere. 2021 Jul;6(4):e00452-21.

19) Tohya M, Dozaki S, Ishida-Kuroki K, Watanabe T, Sekizaki T. Basis of the persistence of capsule-negative *Streptococcus suis* in porcine endocarditis inferred from comparative genomics. FEMS Microbiol Lett. 2021 Jul 9;368(13):fnab083.

20) Kitagawa H, Hisatsune J, Ohge H, Kutsuno S, Hara T, Masuda K, Aziz F, Sugai M. Implanted Port Catheter System Infection Caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71-SCC*mec* type III. Intern Med. 2021 Jul 15;60(14):2337-2340.

21) Denmongkholchai S, Tsuruda K, Sugai M, Mongkolsuk S, Matangkasombut O. Host chromatin regulators required for *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin activity in *Saccharomyces cerevisiae* model. Infect Immun. 2021 Jul 15;89(8):e0003621.

22) Fujiya Y, Harada T, Sugawara Y, Akeda Y, Yasuda M, Masumi A, Hayashi J, Tanimura N, Tsujimoto Y, Shibata W, Yamaguchi T, Kawahara R, Nishi I, Hamada S, Tomono K, Kakeya H. Transmission dynamics of a linear *vanA*-plasmid during a nosocomial multiclonal outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a non-endemic area, Japan. Sci Rep. 2021 Jul 20;11(1):14780. doi: 10.1038/s41598-021-94213-5. PMID: 34285270; PMCID: PMC8292306.

23) Tran HA, Vu TNB, Trinh ST, Tran DL, Pham HM, Ngo THH, Nguyen MT, Tran ND, Pham DT, Dang DA, Shibayama K, Suzuki M, Yoshida LM, Trinh HS, Le VT, Vu PT, Luu TVN, Bañuls AL, Trinh KL, Tran VA, Tran HH, van Doorn HR. Resistance mechanisms and genetic relatedness among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from three major hospitals in Hanoi, Vietnam (2010-2015). JAC Antimicrob Resist. 2021 Jul 27;3(3):dlab103.

24) Hirabayashi A, Yahara K, Mitsuhashi S, Nakagawa S, Imanishi T, Ha VTT, Nguyen AV, Nguyen ST, Shibayama K, Suzuki M. Plasmid analysis of NDM metallo-β-lactamase-producing Enterobacterales isolated in Vietnam. PLoS One. 2021 Jul 28;16(7):e0231119.

25) Segawa T, Johnson CM, Berntsson RP, Dunny GM. Two ABC transport systems carry out peptide uptake in *Enterococcus faecalis*: Their roles in growth and in uptake of sex pheromones. Mol Microbiol. 2021 Aug;116(2):459-469.

26) Hirabayashi A, Dao TD, Takemura T, Hasebe F, Trang LT, Thanh NH, Tran HH, Shibayama K, Kasuga I, Suzuki M. A transferable IncC-IncX3 hybrid plasmid cocarrying *bla*$_{NDM-4}$, *tet*(X), and *tmexCD3-toprJ3* confers resistance to carbapenem and tigecycline. mSphere. 2021 Aug 25;6(4):e00592-21.

27) Kenzaka T, Shinkura Y, Kayama S, Yu L, Kawakami S, Sugai M, Kawasaki S. Infective endocarditis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: A case report. Infection and Drug Resistance. 2021 Aug 25;14:3357-3362.

28) Morioka H, Iguchi M, Tetsuka N, Kinoshita F, Tomita Y, Kato D, Hirabayashi A, Matsumoto A, Oka K, Kato H, Inagaki T, Kato Y, Kitagawa K, Ichikawa K, Kouyama Y, Kawamura N, Toyodome Y, Adachi N, Ito Y, Yagi T. Five-year point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital. Infect Prev Pract. 2021 Sep;3(3):100151.

29) Maehana S, Kitasato H, Suzuki M. Genome sequence of *Acinetobacter towneri* strain DSM 16313, previously known as the proposed type strain of *Acinetobacter seohaensis*. Microbiol Resour Announc. 2021 Sep 2;10(35):e0069021.

30) Iwao Y, Mori S, Ato M, Nakata N. Simultaneous Determination of *Mycobacterium leprae* Drug Resistance and Single-Nucleotide Polymorphism Genotype by Use of Nested Multiplex PCR with Amplicon Sequencing. J Clin Microbiol. 2021 Sep 20;59(10):e0081421.

31) Hirabayashi A, Kajihara T, Yahara K, Shibayama K, Sugai M. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. J Hosp Infect. 2021 Nov;117:147-156.

32) Matsumoto Y, Sakiyama A, Tsubouchi T, Suzuki M, Niki M, Niki M, Kakeya H, Kaneko Y. Complete Genome Sequence of Acinetobacter pittii OCU_Ac17, Isolated from Human Venous Blood. Microbiol Resour Announc. 2021 Sep 30;10(39):e0069621.

33) Sakiyama A, Matsumoto Y, Tsubouchi T, Suzuki M, Niki M, Niki M, Oinuma KI, Kakeya H, Kaneko Y. Complete Genome Sequence of a Clinical Isolate of *Acinetobacter baumannii* Harboring 11 Plasmids. Microbiol Resour Announc. 2021 Sep 30;10(39):e0069521.

34) Suzuki S. A View on 20 Years of Antimicrobial Resistance in Japan by Two National Surveillance Systems: The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases and Japan Nosocomial Infections Surveillance. Antibiotics (Basel). 2021 Sep 30;10(10):1189

35) Ide S, Kutsuna S, Yamada G, Hashimoto K, Abe M, Nagi M, Ujiie M, Hayakawa K, Ohmagari N. Pulmonary histoplasmosis diagnosed in a Japanese woman after traveling to central and South America: A case report. J Infect Chemother. 2021 Nov;27(11):1658-1661.

36) Tuan VP, Yahara K, Dung HDQ, Binh TT, Huu Tung P, Tri TD, Thuan NPM, Khien VV, Trang TTH, Phuc BH, et al. Genome-wide association study of gastric cancer- and duodenal ulcer-derived *Helicobacter pylori* strains reveals discriminatory genetic variations and novel oncoprotein candidates. Microb Genom. 2021 Nov;7(11):000680.

37) Abe M, Kinjo Y, Sadamoto S, Shinozaki M, Nagi M, Shibuya K, Miyazaki Y. α-galactosylceramide-stimulated invariant natural killer T-cells play a protective role in murine vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans*. PLoS One. 2021 Nov 16;16(11):e0259306.

38) Fukano H, Terazono T, Hirabayashi A, Yoshida M, Suzuki M, Wada S, Ishii N, Hoshino Y. Human pathogenic *Mycobacterium kansasii* (former subtype Ⅰ) with zoonotic potential isolated from a diseased indoor pet cat, Japan. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec;10(1):220-222.

39) Ha VTT, Tran LD, Mai NTT, Hirabayashi A, Nguyen ST, Tran HH, Shibayama K, Suzuki M. Potential spread of *mcr-9*-carrying IncHI2 plasmids in *Enterobacter hormaechei* in Vietnam. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Dec;27:332-334.

40) Linh TD, Thu NH, Shibayama K, Suzuki M, Yoshida L, Thai PD, Anh DD, Duong TN, Trinh HS, Thom VP, Nga LTV, Phuong NTK, Thuyet BT, Walsh TR, Thanh LV, Bañuls AL, van Doorn HR, Van Anh T, Hoang TH. Expansion of KPC-producing Enterobacterales in four large hospitals in Hanoi, Vietnam. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Dec;27:200-211.

41) Oinuma KI, Suzuki M, Sakiyama A, Tsubouchi T, Saeki K, Sato K, Niki M, Yamada K, Shibayama K, Kakeya H, Kaneko Y. Genomic characterization of triple-carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*. JAC Antimicrob Resist. 2021 Dec 18;3(4):dlab191.

42) Kasamatsu A, Ota M, Shimada T, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Nakashita M, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Kobayashi M, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T, Saito T. Enhanced event-based surveillance for imported diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pac

Surveill Response J. 2021 Dec 22;12(4):1-7.

43) Tsuchihashi Y, Yamagishi T, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Itoi T, Matsumura A, Yamada N, Ishii Y, Kawamura N, Hitomi Y, Hiroshima T, Azuma K, Saito K, Kawanishi N, Tanaka S, Yamaguchi R, Yano K, Sunagawa T. High attack rate of SARS-CoV-2 infections during a bus tour in Japan. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8):taab111.

44) Nomoto H, Ishikane M, Lee S, Komiya N, Maeki T, Matsui T, Morita K, Oshitani H, Saijo M, Yamagishi T, Yamamoto T, Ohmagari N. Facilitating the deployment of Japanese human resources for responding global outbreaks of emerging and Re-emerging infectious diseases: A cross-sectional study. J Infect Chemother. 2022 Jan;28(1):41-46.

45) Hashimoto Y, Hisatsune J, Suzuki M, Kurushima J, Nomura T, Hirakawa H, Kojima N, Ono Y, Hasegawa Y, Tanimoto K, Sugai M, Tomita H. Elucidation of host diversity of the VanD-carrying genomic islands in enterococci and anaerobes. JAC Antimicrob Resist. 2022 Jan 4;4(1):dlab189.

46) Nakazono K, Le MN, Kawada-Matsuo M, Kimheang N, Hisatsune J, Oogai Y, Nakata M, Nakamura N, Sugai M, Komatsuzawa H. Complete sequences of epidermin and nukacin encoding plasmids from oral-derived *Staphylococcus epidermidis* and their antibacterial activity. PLoS One. 2022;17(1):e0258283.

47) Kasuga I, Nagasawa K, Suzuki M, Kurisu F, Furumai H. High-throughput screening of antimicrobial resistance genes and their associations with class 1 integrons in urban rivers in Japan. Front Environ Sci. 2022 Feb 4;10:825372.

48) Khalifa HO, Hubka V, Watanabe A, Nagi M, Miyazaki Y, Yaguchi T, Kamei K. Prevalence of Antifungal Resistance, Genetic Basis of Acquired Azole and Echinocandin Resistance, and Genotyping of *Candida krusei* Recovered from an International Collection. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Feb 15;66(2):e0185621.

49) Nakano S, Fujisawa T, Chang B, Ito Y, Akeda H, Fujita J, Matsumura Y, Yamamoto M, Suga S, Oishi K, Nagao M, Ohnishi M. Whole-Genome Analysis-Based Phylogeographic Investigation of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 19A Sequence Type 320 Isolates in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Feb 15;66(2):e0139521.

50) Nomoto R, Ishida-Kuroki K, Nakagawa I, Sekizaki T. Complete Genome Sequences of Four *Streptococcus parasuis* Strains Obtained from Saliva of Domestic Pigs in Japan. Microbiol Resour Announc. 2022 Feb 17;11(2):e0124521.

51) You Y, Thorell K, He L, Yahara K, Yamaoka Y, Cha JH, Murakami K, Katsura Y, Teamhp, Kobayashi I, et al. Genomic differentiation within East Asian *Helicobacter pylori*. Microb Genom. 2022 Feb;8(2).

52) Mourkas E, Yahara K, Bayliss SC, Calland JK, Johansson H, Mageiros L, Munoz-Ramirez ZY, Futcher G, Meric G, Hitchings MD, et al. Host ecology regulates interspecies recombination in bacteria of the genus *Campylobacter*. Elife. 2022 Feb 22;11.

53) Dao TD, Kasuga I, Hirabayashi A, Nguyen DT, Tran HT, Vu H, Pham LTN, Vu TMH, Hasebe F, Nguyen HT, Thi TL, Tran HH, Shibayama K, Takemura T, Suzuki M. Emergence of mobile tigecycline resistance gene *tet*(X4)–harboring *Shewanella xiamenensis* in a water environment. J Glob Antimicrob Resist. 2022 Mar;28:140-142.

54) Nagi M, Tanabe K, Tanaka K, Ueno K, Nakayama H, Ishikawa J, Abe M, Yamagoe S, Umeyama T, Nakamura S, Sugai M, Hazen KC, Miyazaki Y. Exhibition of antifungal resistance by sterol-auxotrophic strains of *Candida glabrata* with intact virulence. JAC Antimicrob Resist. 2022 Mar 7;4(1):dlac018.

55) Nakashita M,Takagi Y, Tanaka H, Nakamura H, Serizawa Y, Ukai T, Azuma K, Chiba H, Terada K, Nakanishi K, Fujikawa T, Saito K, Yamaguchi Y, Mitsuhashi Y, Yano K, Shibuma T, Kuzuma A, Tsuda S, Sadamoto T, Ishii Y, Ohara T, Hitomi Y, Hiroshima T, Yamagishi T, Kamiya H, Samuel A, Yahata Y, Shimada T, Arima Y, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, and Sunagawa T. Singing is a risk factor for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Case-Control study of Karaoke-related Coronavirus Disease 2019 outbreaks in 2 cities in Hokkaido, Japan, linked by Whole Genome Analysis. Open Forum Infect Dis. 2022 Mar 23;9(5):ofac158.

56) Kitahara M, Yamagishi T, Tsukada S, Sudo Y, Yoshida T,

Sunagawa T, Suzuki M. Transmission risk of SARS-CoV-2 Before and after symptom onset of the infector. Jpn J Infect Dis. 2022 Mar 24;75(2):192-194.

57) Nakanishi T, Inose R, Kusama Y, Ishikane M, Kajihara T, Yahara K, Sugai M, Ohge H, Ohmagari N, Muraki Y. The Use of Topical Antibiotics Based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB) Open Data in 2017. Jpn J Infect Dis. 2022 Mar 24;75(2):177-182.

58) Okamoto M, Takahashi-Nakaguchi A, Tejima K, Sasamoto K, Yamaguchi M, Aoyama T, Nagi M, Tanabe K, Miyazaki Y, Nakayama H, Sasakawa C, Kajiwara S, Brown AJP, Teixeira MC, Chibana H. Erg25 Controls Host-Cholesterol Uptake Mediated by Aus1p-Associated Sterol-Rich Membrane Domains in *Candida glabrata*. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 24;10:820675.

59) Shintani M, Suzuki H, Nojiri H, Suzuki M. Precise classification of antimicrobial resistance-associated IncP-2 megaplasmids for molecular epidemiological studies on *Pseudomonas* species. J Antimicrob Chemother. 2022 Mar 31;77(4):1203-1205.

60) Furuta Y, Tsujinouchi M, Shawa M, Zorigt T, Miyajima Y, Paudel A, Suzuki S, Higashi H. Complete Genome Sequences of 24 Strains of Bacillus cereus Isolated from Nosocomial Infection and Bacteremia Cases in Japan. Microbiol Resour Announc. 2022 in press.

61) Hosaka Y, Yahara K, Clark A, Kitagawa H, Hisatsune J, Sugai M, Shibayama K, Stelling J. Surveillance of multi-drug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus* in Japan and correlation with whole-genome sequence findings. J Hosp Infect. 2022 in press.

62) Nguyen-Tra ML, Kayama S, Wyres KL, Yu L, Hisatsune J, Suzuki M, Yahara K, Terachi T, Sawa K, Takahashi S, Okuhara T, Kohama K, Holt KE, Mizutani T, Ohge H, Sugai M. Genomic epidemiology and temperature dependency of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* in Japan. Microb Genom. 2022 in press.

2. 和文発表

1) 鈴木里和. サーベイランス視点からの院内感染対策. 日本防菌防黴学会誌.2021 年;49(9):459-465

2) 黒須一見、山岸拓也、菅井基行、渡邉佳奈、中村晴奈、黒澤克樹、中下愛実、笠松亜由、三觜雄、矢野公一、八谷有香、小谷俊雄、網島優、猫宮由美子、松居剛志、高館久美子、菊地剛史、山田眞弓、上山憲司、渡邊千鶴子、古沢祐真、加瀬勝一、兵頭裕子、鈴木裕美、松永保、堀裕行、加納美緒、三宅有希子、山田実貴人、小林祐介、砂川富正、鈴木基. 廃棄物を扱う際に接触感染が疑われた清掃員や医療従事者の SARS-CoV-2 感染. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(6):119-121.

3) 山岸拓也、黒須一見、花木賢一、法月正太郎、藤田烈、大石貴幸. 新型コロナウイルス感染症患者が使用したリネン類等を扱う時の感染リスクと安全かつ効果的なクリーニング方法. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(6):121-123.

4) 鈴木里和. 海外におけるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の分離状況と新たな流行株の出現. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(8):165-166.

5) 山口亮、細海伸仁、石田睦、南晴仁、石川珠美、白水彩、西條政幸、館石宗隆、山岸拓也. 疫学的なつながりが全ゲノム解析で補足できた SARS-CoV-2 デルタ株感染事例（2021 年 7 月）―札幌市. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(9):205-206.

6) 中西香織、熊谷優子、小池典久、大久保卓磨、白水彩、西條政幸、山口亮、館石宗隆、髙橋賢亮、黒須一見、山岸拓也、菊田弘輝、林基哉. 高い累積罹患率を認めた札幌市内コールセンターでの新型コロナウイルス感染症アウトブレイク（2021 年 5 月）―健康管理, 感染管理, 換気を確認する重要性について. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(9):206-207.

7) 儀同咲千江、橋本明樹、西本綾香、若森吉広、石井安彦、立花八寿子、大久保和洋、大野祐太、藤谷好弘、菊田弘輝、林基哉、大森俊、山岸拓也、砂川富正. 全国高等学校選抜アイスホッケー大会における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）事例. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(10):227-228.

8) 神奈川県厚木保健福祉事務所、国立感染症研究所（山岸拓也、黒須一見、等）. 事例探知当初の情報からは濃厚接触者を選定することが困難であった 2 事例に関する検討. 病原微生物検出情報 IASR. 2021 年;42(11):263-265.

9) 大久保卓磨、白水彩、中西香織、西條政幸、館石宗隆、中村陽一、山岸拓也. 札幌市立小中学校における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行状況とその拡大因子の解析. 病原微生物検出情報 IASR. 2022 年;43(2):35-37.

10) 高橋愛貴、池戸啓子、寺西新、村井やす子、カエベタ亜矢、杉下由行、右谷幸子、山内幸織、國吉裕子、吉田英樹、田畑早季子、浦川美穂、田渕文子、山岸拓也、福住宗久、土橋酉紀、八幡裕一郎、砂川富正. 百貨店従業員において発生した新型コロナウイルス感染症クラスター事例, 2021 年 7 月. 病原微生物検出情報 IASR. 2022 年;43(2):43-45.

11) 黒須一見、山岸拓也、仲居亮、石川健史郎、笠松美恵、柏樹悦郎、齋藤智也、砂川富正. 新型コロナウイルス感染症陽性者宿泊療養施設職員におけるオミクロン株感染. 病原微生物検出情報 IASR. 2022 年;43(3):72-74.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Sugai M. AMR Issue in Long-Term Care Facility. The Global Coalition on Aging (GCOA) and Health and Global Policy Institute (HGPI) the 2nd Joint Roundtable, May, 2021, online.

2) Sugai M. National Serveillance for Infection Control. CIDRAP-ASP. May, 2021, online.

3) Yamagishi T. Responses to COVID-19 Outbreaks in Healthcare Setting in Japan, January 2020-September 2021. The Asia Pacific Association for the Study of the Liver Oncology 2021, October, 2021, online.

4) Kasamatsu A, Shimada T, Ota M, Nakashita M, Kobayashi M, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T, Saito T. Enhanced Event-Based Surveillance for Infectious Diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Summer Games in Japan, 2021. 10th TEPHINET, November, 2021, online.

5) Ukai T, Yamagishi T, Kanou K, Takahashi T, Arima Y, Sunagawa T, Suzuki M. Recent Surge of Genital Chlamydia Disease among Young Male and Female in Japan. 10th TEPHINET, November, 2021, online.

6) Sugai M. AMR surveillance in policy decisions at the national and hospital level in Japan. WPRO AMR CC Panel Discussion, November, 2021, online.

7) Sugai M. WHO CC for AMR surveillance and research -Our collaboration with WHO-. WPRO AMR CC Panel Discussion, November, 2021, online.

8) Nakano S. Molecular epidemiology of pneumococcal isolates in Japan. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium, Karuizawa, Japan, December, 2021, oral.

9) Yahara K, Ma KC, Mortimer TD, Shimuta K, Nakayama SI, Hirabayashi A, Suzuki M, Jinnai M, Ohya H, Kuroki T, Watanabe Y, Yasuda M, Deguchi T, Eldholm V, Harrison OB, Maiden MCJ, Grad YH, Ohnishi M. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes in *Neisseria gonorrhoeae*. The 2nd *Neisseria gonorrhoeae* Research Society Conference (NgoRS), January, 2022, online.

10) Yamagishi T.WG2 Short Presentation, Chair. Tokyo AMR One-Health Conference 2022, February, 2022, online.

11) Sugai M. National One-Health Genomic-based Surveillance in Japan. Tokyo AMR One-Health Conference 2022, February, 2022, online.

1. 国内学会

1) 菅井基行. 薬剤耐性菌サーベイランスと薬剤耐性菌バンク. 第 44 回 SCANIC 学術研究会、東京、2021 年 4 月オンライン発表

2) 鈴木里和、池上千晶、松井真理、菅井基行、薬剤耐性菌サーベイランスグループ. 感染症発生動向調査（NESID）から見た我が国におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の臨床疫学. 第 95 回日本感染症学会学術講演会・第 69 回日本化学療法学会総会合同学会、横浜、2021 年 5 月オンライン発表

3) 菅井基行. 長期療養型施設における薬剤耐性菌サーベイランスを通して見た疾病負荷評価の試み. 第 95 回日本感染症学会学術講演会・第 69 回日本化学療法学会総会合同学会、横浜、2021 年 5 月オンライン発表

4) 菅井基行. JARBS －JANISとリンクした薬剤耐性菌サー

ベイランスー. 第 95 回日本感染症学会学術講演会・第 69 回日本化学療法学会総会合同学会、横浜、2021 年 5 月オンライン発表

5) 宮本友司、前田百美、吉田光範、鈴木仁人、阿戸学. Rifampicin 存在下におけるらい菌の遺伝子発現動態解析. 第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、東京、2021 年 5 月オンライン発表

6) 山岸拓也. 教育講演「性感染症の動向（梅毒を中心に）」. 第 120 回日本皮膚科学会、東京、2021 年 6 月オンライン発表

7) 新井田凪、江田諒太郎、鈴木仁人、中村正樹、北里英郎、前花祥太郎. 病院排水内における薬剤耐性 *Aeromonas* 属の存在実態. 第 15 回日本臨床検査学教育学会学術大会、2021 年 8 月オンライン発表

8) 名木稔. 病原酵母 *Candida glabrata* のマイトファジーの役割と *ATG32* 転写調節機構. 第 23 回酵母合同シンポジウム、2021 年 9 月オンライン発表

9) 福田昭、臼井優、鈴木仁人、蒔田浩平. 畜産廃棄物の散布による土壌、作物への薬剤耐性菌/耐性遺伝子の伝播量の解明. 第 164 回日本獣医学会学術集会、北海道江別市、2021 年 9 月オンライン発表

10) 黒須一見. COVID-19 クラスターからの職員の守り方. 第 36 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2021 年 9 月、名古屋、2021 年 9 月オンライン発表

11) Ahmed M. Soliman、成谷宏文、田中大貴、于連升、久恒順三、鹿山鎭男、近藤恒平、菅井基行、島本敏、島本整. 国産野菜より単離したカルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* と *Acinetobacter baumannii* の解析. 第 42 回日本食品微生物学会学術総会、2021 年 9 月オンライン発表

12) 青木沙恵、鈴木仁人、森茂太郎、柴山恵吾、大野耕一、見理剛、林原絵美子. イヌおよびネコの胃生検組織から分離された 2 つの新種 Helicobacter 属菌. 第 27 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2021 年 9 月オンライン発表

13) 林原絵美子、鈴木仁人、徳永健吾、間部克裕、南條宗八、松井英則、青木沙恵、森茂太郎、大野耕一、柴山恵吾、見理剛, Helicobacter suis などの Non-Helicobacter pylori Helicobacter の細菌学的特徴およびゲノム比較. 第 27 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2021 年 9 月オンライン発表

14) 鈴木仁人、林原絵美子、松井英則、徳永健吾、柴山恵吾. Helicobacter suis 胃粘膜感染と病態発症. 第 27 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2021 年 9 月オンライン発表

15) 青木沙恵、鈴木仁人、森茂太郎、柴山恵吾、大野耕一、見理剛、林原絵美子, イヌおよびネコの胃生検組織から分離された 2 つの新種 Helicobacter 属菌. 第 104 回日本細菌学会関東支部総会、2021 年 10 月オンライン発表

16) 橋本佑輔、久恒順三、鈴木仁人、野村隆浩、久留島潤、平川秀忠、谷本弘一、菅井基行、富田治芳. VanD 型バンコマイシン耐性遺伝子群保有 genomic island に関する分子疫学解析. 第 104 回日本細菌学会関東支部総会、2021 年 10 月オンライン発表

17) 菅井基行. JARBS-SA 菌血症由来黄色ブドウ球菌サーベイランス. 令和 3 年度全国国立病院院長協議会・感染対策委員会、熊本、2021 年 10 月オンライン発表

18) 鈴木仁人. ナノポアシークエンスを用いた薬剤耐性菌のゲノム疫学研究. Virtual Nanopore Day, Japan、2021 年 10 月オンライン発表

19) 門倉圭佑、山岸拓也、松井真理、菅井基行、柴田幸治、村田正太、猪狩英俊. 千葉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症患者数の推計. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021 年 10 月、2021 年 10 月オンライン発表

20) 鈴木仁人. 薬剤耐性菌のゲノム疫学研究の基礎と応用. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021 年 10 月、2021 年 10 月オンライン発表

21) 名木稔. カンジダ属における薬剤耐性の現状と新規薬剤耐性機構に関する研究. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021 年 10 月オンライン発表

22) 菅井基行. 薬剤耐性菌の疫学動向. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021 年 10 月オンライン発表

23) 名木稔、東祥嗣、鈴木健裕、知花博治、田辺公一、阿部雅広、堂前直、山越智、宮﨑義継. *Candida glabrata* におけるマイトファジー遺伝子 *ATG32* の転写調節因子の探索. 第 65 回日本医真菌学会総会・学術集会、2021 年 10 月オンライン発表

24) 藤本凜太郎、坪内泰志、鈴木仁人、仁木誠、仁木満美子、老沼研一、山田康一、掛屋弘、金子幸弘. 当院で分離された多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* 株の完全長ゲノム解析から見出した知見. 第 91 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第 64 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 69 回日本化学療法学会西日本支部総会、岐阜、2021 年 11 月オンライン発表

25) 老沼研一、榮山新、鈴木仁人、佐伯康匠、仁木満美子、山田康一、柴山恵吾、掛屋弘、金子幸弘. 厚莢膜形成 *Acinetobacter baumannii* 株の発見と解析. 第 91 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第 64 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 69 回日本化学療法学会西日本支部総会、岐阜、2021 年 11 月オンライン発表

26) 坂口かなえ、加地大樹、瀧澤志野、林航、泉克俊、吉田論史、于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行、 長野由紀子、長野則之. 医療施設下水における ESBL 産生 *Escherichia coli* およびカルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌の経時的変遷. 第 50 回 薬剤耐性菌研究会、静岡県伊豆の国市、2021 年 11 月口頭発表

27) 林航、瀧澤志野、坂口かなえ、泉克俊、吉田論史、于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行、長野由紀子、 長野則之. 市中下水におけるカルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌の経時的疫学調査; bla_{GESs} 遺伝子及び保有菌種の多様性. 第 50 回 薬剤耐性菌研究会、静岡県伊豆の国市、2021 年 11 月口頭発表

28) 山岸拓也. わが国の新型コロナウイルス感染症対策について～これまでとこれから～. 第 73 回北海道公衆衛生学会、札幌、2021 年 11 月オンライン発表

29) 菅井基行. 日本の薬剤耐性菌の動向. 日本ファージセラピー研究会大 1 回研究集会、2021 年 11 月オンライン発表

30) Yahara K. Big data analysis of bacteriophages: focusing on long-read metagenomics and genomic recombination. 第 68 回日本ウイルス学会、神戸、2021 年 11 月オンライン発表

31) 橋本翼、高田希美、千足啄馬、深野華子、山本健太郎、鈴木仁人、星野仁彦、横山武司、田中良和. 薬剤耐性機構の解明に向けた、クライオ電子顕微鏡解析による NTM リボソームへのマクロライド結合様式の解明. 第 59 回日本生物物理学会年会、2021 年 11 月オンライン発表

32) 鵜飼友彦、山岸拓也、有馬雄三、高橋豚理、加納和彦、砂川富正、鈴木基、大西真. 若者における性器クラミジア感染症の急増. 第 34 回日本性感染症学会、2021 年 11 月オンライン発表

33) 橋本翼、高田希美、千足啄馬、深野華子、山本健太郎、鈴木仁人、星野仁彦、横山武司、田中良和. 薬剤耐性獲得機構の解明に向けた、クライオ電子顕微鏡単粒子解析による非結核性抗酸菌 *Mycobacterium abscessus* リボソームへのマクロライド結合様式の解明. 第 44 回日本分子生物学会年会、横浜、2021 年 12 月オンライン発表

34) 伴野詢太、浅野航佑、鈴木仁人、横山武司、田中良和. クライオ電子顕微鏡単粒子解析によるリボソームを標的としたアミノ配糖体抗菌薬の新規作用機序の解明. 第 44 回日本分子生物学会年会、横浜、2021 年 12 月オンライン発表

35) 菅井基行. 日本が支援する継続的な国際協力を目指して -AMR サーベイランス-. AMR アライアンスジャパン、東京、2022 年 1 月オンライン発表

36) 松本裕子、小泉充正、松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネマーゼ産生性試験で偽陽性を示す *Enterobacter cloacae* complex 2 株の解析. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年 1 月口頭発表

37) 稲嶺由羽、鈴木里和、松井真理、菅井基行. 国内分離 *Enterobacter cloacae* complex の染色体性 AmpC β-lactamase アミノ酸配列と菌種の関連性. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

38) 鹿山鎭男. JARBS-GNR を通して明らかになる日本国内のカルバペネマーゼ産生菌の分布とその特徴. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

39) 林航、曽我英司、瀧澤志野、坂口かなえ、泉克俊、吉田論史、小出将太、于連升、鹿山鎭男、菅井基行、長野由紀子、長野則之. 医療施設の下水が $bla_{\mathrm{GES\text{-}24,\ -5}}$ を担うインテグロンの環境リザーバーとなり得る危険性. 第 33 回日本臨床

微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

40) 曽我英司、林航、泉克俊、吉田諭史、瀧澤志野、坂口かなえ、小出将太、于連升、鹿山鎭男、菅井基行、 長野由紀子、長野則之. 病院下水由来複数菌種に潜在する GES-24, -5 カルバペネマーゼ産生菌及び国内で初めての GES-24・VEB-1 ESBL 同時産生菌の出現. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

41) 瀧澤志野、加地大樹、坂口かなえ、林航、吉田諭史、泉克俊、于連升、鹿山鎭男、菅井基行、長野由紀子、長野則之. 病院下水調査で認められた CTX-M-14 ESBL 産生 *Escherichia coli* B2-O25b:H4-ST131 の優位性. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

42) 新井田凪、江田諒太郎、鈴木仁人、中村正樹、北里英郎、前花祥太郎. 病院排水より分離された bla_{IMP-1} 保有 *Aeromonas* 属のプラスミド伝達解析. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月オンライン発表

43) 坂口かなえ、瀧澤志野、林航、加地大樹、泉克俊、吉田諭史、于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行、 長野由紀子、長野則之. 市中・医療機関の水系環境におけるカルバペネマーゼ産生菌の長期分子疫学調査. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年1月口頭発表

44) 菅井基行. AMR アクションプランー2020 年までの振り返り、反省、次に向けての課題ー. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年 1 月口頭発表

45) 菅井基行. JANIS にリンクした薬剤耐性菌サーベイランスーJARBS 結果報告ー. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年 1 月口頭発表

46) 菅井基行. コロナの陰で拡がる薬剤耐性菌感染症 -VRE 感染症-. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、仙台、2022 年 1 月口頭発表

47) 鈴木仁人. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌における薬剤耐性とプラスミド. 第 56 回緑膿菌感染症研究会、京都、2022 年 2 月オンライン発表

48) Yahara K, Ma KC, Mortimer TD, Shimuta K, Nakayama SI, Hirabayashi A, Suzuki M, Jinnai M, Ohya H, Kuroki T, Watanabe Y, Yasuda M, Deguchi T, Eldholm V, Harrison OB, Maiden MCJ, Grad YH, Ohnishi M. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes in *Neisseria gonorrhoeae*. The 2nd Neisseria gonorrhoeae Research Society Conference (NgoRS). 第 16 回日本ゲノム微生物学会年会、2022 年 3 月オンライン発表

49) 新谷政己、鈴木治夫、野尻秀昭、鈴木仁人. 巨大プラスミドグループ IncP-2 群における誤分類の是正. 第 16 回日本ゲノム微生物学会年会、2022 年 3 月オンライン発表

50) 徳永健吾、林原絵美子、鈴木仁人、柴山恵吾、松井英則. *H. pylori* と胃がん以外の疾患 ここまで解明された ー *Helicobacter suis* を中心にー. 第 94 回日本胃癌学会総会、横浜、2022 年 3 月口頭発表

51) 鈴木仁人. 自然環境中における細菌-プラスミド相互作用の網羅的解析. 日本農芸化学会 2022 年度大会、2022 年 3 月オンライン発表

52) 江田諒太郎、新井田凪、鈴木仁人、石村菜穂子、古川隼士、清和成、北里英郎、前花祥太郎. 病院排水中に存在する広域スペクトラムセファロスポリン耐性菌の耐性遺伝子解析（2018～2020 年度）. 第 56 回日本水環境学会年会、2022 年 3 月オンライン発表

53) 新井田凪、江田諒太郎、鈴木仁人、古川隼士、清和成、北里英郎、前花祥太郎. 病院排水より分離されたカルバペネマーゼ産生菌の存在実態と耐性遺伝子解析. 第 56 回日本水環境学会年会、2022 年 3 月オンライン発表

54) 片山順子、井戸真知子、上永哲史、米田幸世、近田俊文、松井真理、鈴木里和、中川ゆかり. クリンダマイシンリン酸エステルの結晶形とその品質管理. 日本薬学会第 142 年会、名古屋、2022 年 3 月オンライン発表

55) 北村灯、福田菜南子、高橋知里、松井真理、鈴木里和、前川京子. 紫外可視吸光度法及び HPLC 法を用いたアムホテリシン B 標準品の品質評価法の検討. 日本薬学会第 142 年会、名古屋、2022 年 3 月オンライン発表

56) 鈴木里和. COVID-19 流行下の AMR 対策 日本の課題. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

57) Yahara K, Ma KC, Mortimer TD, Shimuta K, Nakayama SI, Hirabayashi A, Suzuki M, Jinnai M, Ohya H, Kuroki T,

Watanabe Y, Yasuda M, Deguchi T, Eldholm V, Harrison OB, Maiden MCJ, Grad YH, Ohnishi M. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes in Neisseria gonorrhoeae. The 2nd Neisseria gonorrhoeae Research Society Conference (NgoRS). 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

58) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登. NGS 併用した Nested Multplex PCR 法によるらい菌の薬剤耐性および型別の同時同定法. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

59) 橋本佑輔、鈴木仁人、野村隆浩、久留島潤、平川秀忠、谷本弘一、富田治芳. 腸球菌の線状プラスミドに関する分子疫学解析. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

60) 星野仁彦、吉田光範、西川洋平、鈴木仁人、深野華子、竹山春子、鈴木敏彦. シングルセルゲノミクスによる環境細菌分布の探索. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

61) 鈴木仁人. 自然環境中における細菌-プラスミド相互作用の網羅的解析. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月オンライン発表

22. 感染症危機管理研究センター

センター長　齋藤 智也

概 要

令和元年度まで国立感染症研究所感染症疫学センターが担っていた業務には、疫学調査研究、ワクチン効果及び副反応に関する調査研究、検査技術研修の実施、並びに感染症の健康危機情報の収集などがあるが、東京オリンピック・パラリンピックや大阪・関西万博などによる感染症発生の危機の可能性を控え、感染症疫学センターの業務が多岐に亘っており、一つのセンターでは十分な役割を果たすことが困難となってきていた。このような状況の中、感染症疫学センターの危機対応関連部門、病原診断部門、講習部門を分離し、新たに感染症の危機管理部門を担う組織として令和 2 年 4 月に感染症危機管理研究センター（CEPR）が設置された。

また、新型コロナウイルス感染症の世界的な蔓延を踏まえ、令和 3 年 4 月に大幅に機能と人員を拡大し、緊急時対応室、クライシスコミュニケーション室、病原体診断室、細菌研修室、ウイルス研修室による 5 室体制から、企画管理室、演習・訓練企画支援室、危機対応検査準備室を新たに加えた、8 室体制となった。さらに、複数の室を統括する企画管理調整官、危機管理総括研究官、検査対応総括研究官のポストが設置された。令和 3 年 4 月 1 日付で影山努が検査対応総括研究官に、斎藤益満が主任研究官に、吉松芙美が第三室研究員に、小山恵一が主査に、令和 3 年 7 月 1 日付で横田栄一が企画管理調整官に、北山明子が第五室長に、令和 3 年 8 月 1 日付で竹前喜洋が第八室長に、百瀬文隆、 Yen Hai Doan が主任研究官に、令和 3 年 10 月 1 日付で高橋健一郎が第四室研究員に、令和 4 年 3 月1日付で久場由真仁が第八室研究員に着任した。また、令和 4 年 3 月 31日付で藤本嗣人第四室長が定年退官し、村上光一第六室長が退官した。 CEPR 第一室～第八室の概要は以下のとおりである。

第一室（企画管理室）

感染症危機管理に関する研究・研修の企画及び調整並びにセンター長を補佐し、センター全体の事務処理を担当する室である。令和 3 年度は、IHEAT 専門講習及び感染症危機管理研修会を開催した。

第二室（緊急時対応室）

感染症及び特定疾病の危機管理に関する調査及び研究並びに関係行政機関への連絡調整を行う室である。第二室は、危機発生時等の緊急時に緊急時対応センター（EOC；Emergency Operations Center）をアクティベーションし、関係するセンター・部と協力し、所内の情報集約・調整拠点として、また対厚生労働省等、外部機関との窓口として機能する。

第三室（クライシスコミュニケーション室）

感染症その他の特定疾病の危機管理に関する情報の提供を行う室である。平時はサイエンスコミュニケーションを促進し、感染症の知見を広く、正しく、わかりやすく伝えていく役割を担い、緊急時にはクライシス・緊急事態コミュニケーションを戦略的に行う。またこれらに資する研究を行う室である。

令和 3 年度は、COVID-19 に関する情報収集や、感染研が公表した情報がどのように引用され拡散されているか、あるいは社会に受け止められているかを把握し、今後の情報発信を行うための研究を行った。

第四室（病原診断室：藤本嗣人室長）

他の部の所管に属さない病原体に関すると思われる原因不明疾患の検査、レファレンス、病原診断のための方法の開発を行っている。全国衛生微生物技術協議会のアデノウイルスレファレンスセンターを担当している。地方衛生研究所等からの依頼による行政依頼検査を担当するが、令和 2 年度より、新型コロナウイルスの検査対応を実施し、PCR 検査を実施し令和 3 年度も引き続き新型コロナウイルスの検査、遺伝子解析等に対応し PCR 検査やゲノム解析等を実施した。

また、実地疫学研究センター、感染症疫学センターやウイ

ルス第二部、感染病理部等、所内の多くの部・センターと連携しながら、例えば原因不明の急性脳炎患者からの網羅的遺伝子検査など、病原体診断に関した研究を進めている。

第五室（演習・訓練企画支援室：北山明子室長）

危機対応演習・訓練の実施支援、プログラムの開発等を担当する。具体的には、センター内の非常事態時の連絡要領の整備に加え、感染症危機発生時の所内の初動対応に向けた情報伝達・コミュニケーション訓練の計画・実施、自治体での演習及び評価の支援並びに感染症危機時の対応プログラムの開発を進めている。また、危機対応の終息時においては、対応の検証及び評価並びに危機対応体制の向上のための支援を実施する。

第六室（細菌研修室：村上光一室長）

細菌性感染症の検査に関する情報収集、依頼検体の検査、結果解析及びこれらから得られた情報の提供を行っている。又、国内外の検査・研究機関と連携して検査技術の向上や標準化を行っている。地方自治体等の公的検査・研究機関に対しては、公衆衛生分野に所属する職員を対象に細菌検査の技術向上および最新の検査法の技術習得を目的として、技術研修会を企画立案し、遂行している。更には、新興・再興感染症に関する新規検査法の開発等も行っている。

第七室（ウイルス研修室：岡本貴世子室長）

ウイルス性疾患の検査に関する情報の収集・解析、情報提供を行っている。国内外の関連機関と連携し、公衆衛生におけるウイルス検査の技術向上・標準化等を支援している。また、公衆衛生に携わる公的機関の職員を対象にウイルス検査等に関する講習の立案・遂行および病原体新規検査法の開発等を行っている。さらに、新規ウイルスゲノム検出法の開発および実用化に関する研究を行っている。

第八室（危機対応検査準備室：竹前喜洋室長）

緊急時における検査体制の向上と地方衛生研究所の支援等を行っている。また、地方衛生研究所や検疫所等と平時より連携をして、感染症危機に直面した際に国内一斉に同一の水準で検査を行えるよう、国内での検査体制の構築及び検査の基盤の共有並びに向上のための支援を行っている。さらに、新型コロナウイルスや新型インフルエンザウイルス等の新興・再興感染症に対する診断技術の開発や出現監視に関する研究を進めている。

令和 3 年度は、COVID-19 の危機管理業務を中心に推移した。特に東京オリンピック・パラリンピック期間（前後期間を含む）に EOC を初めてアクティベーションさせ、感染症疫学センター、実地疫学研究センター、病原体ゲノム解析研究センター等の協力のもと、所内外からの感染症発生情報を集約するとともに、関係機関との連絡会議の運営や日報を作成するなど、迅速な分析と関係機関との円滑な情報共有に寄与した。また、昨年度は開催を見送った感染症危機管理研修会や、新たに本年度から実施することになった IHEAT 専門講習をオンライン形式で開催した。また、新設された第一室、第五室・第八室は体制の整備・強化を進めた。

業績

調査・研究

I. 感染症の危機管理に関する研究

1. 新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究

厚生労働科学研究「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究（研究代表者：齋藤智也）」においては、感染症の危機管理能力の脆弱性評価と強化方策の実装を行うことを目的としている。特に、(1)脆弱性評価ガイダンスを活用した地域の感染症危機管理能力の評価と実装、(2)実働・机上の訓練・演習を通じた脆弱性評価手法の検討、(3)感染症患者の医療体制のキャパシティ評価、(4)疫学調査機能の強化方策の実装研究に取り組んだ。

［齋藤智也；神谷元（感染症疫学センター）、調恒明（山口県環境保健センター）、中里栄介（佐賀県鳥栖保健福祉事務所）、中瀬克己（吉備国際大学）、田村大輔（自治医科大学）、大曲貴夫（国立国際医療研究センター）、市川学（芝浦工業大学）、中島一敏（大東文化大学）、渋谷克彦（帝京大学）、前田秀雄（東京都医学総合研究所）、野田龍也（奈良県立医科大学）、今村知明（奈良県立医科大学）］

2. 大規模イベント時の健康危機管理対応に資する研究

厚生労働科学研究「大規模イベント時の健康危機管理対応に資する研究（研究代表者：齋藤智也）」において、オリンピック・パラリンピック等、大規模な国際イベント（マスギャザリングイベント）における様々な健康危機の発生リスクに対し、リスクの評価、対応能力の開発、中長期的な対応能力の向上に結びつける遺産化のために、体系的な記録や検証に取り組んだ。2021 年度は東京 2020 オリンピック・パラリンピック大会が開催された。コロナ禍で延期され 2021 年度に実施された東京 2020 オリンピック・パラリンピック大会における新型コロナ感染症対策を記述的にとりまとめ、数々の学会や会議で講演すると共に、国際会議を主催し、日英の報告書を作成し広く配布し、知見の共有を行った。

［齋藤智也、吉松芙美、北山明子；島田智恵（実地疫学研究センター）、冨尾淳（国立保健医療科学院）、森村尚登（帝京大学）、和田耕治（国際医療福祉大）、市村康典（国立国際医療研究センター）］

3. CBRNE テロリズム等の健康危機事態における対応能力の向上及び人材強化に関わる研究

厚生労働科学研究「CBRNE テロリズム等の健康危機事態における対応能力の向上及び人材強化に関わる研究（研究代表者：近藤久禎）」において、主に呼吸器感染以外の感染症・生物テロ問題を扱う国際的なグループ、世界健康安全保障行動グループバイオロジカルワーキンググループ（GHSAG BioWG）の国外の専門家ネットワークを通じた科学的・政策的知見を集約し、各国政策・実事例の分析、結果を国内政策にフィードバックすることを目的とした研究に取り組んでいる。本年度は、GHSAG Bio ワーキンググループの本来活動が再開したことから、この取り組みをフィードバックするとともに、COVID-19 対応からの生物テロ対策への教訓を検討した。

［齋藤智也、北山明子］

4. バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等，バイオテロ病原体への検査対応，公衆衛生との関連のあり方に関する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「バイオテロ対策のための備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの備蓄等，バイオテロ病原体への検査対応，公衆衛生との関連のあり方に関する研究（研究代表者：西條政幸）」において、生物テロ対策の公衆衛生対策、とくに公衆衛生セクターとセキュリティセクターの連携の在り方について検討を進めてきた。本年度は、米国で CDC のカテゴリーB 病原体に属する類鼻疽 *B.pseudomallei* の感染事案が発生した。幸い、輸入品や輸入観賞魚からの限定的な感染であり、米国内の数人の症例で終息し、人為的な理由とは考えられていないが、バイオテロに使われるリスクが想定されるカテゴリーB 病原体による物品の汚染による広域事例でもあった。そのため、本報告では、米国における当該事案を受け、日本における類鼻疽のリスクについて考察し、バイオテロの想定において留意すべき事項を検討した。

［齋藤智也、北山明子］

5. 新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究

厚生労働科学特別研究事業「新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究（研究代表者：鈴木基）」において、感染症サーベイランスの実務を担う専門家の育成に向けたカリキュラムを検討し、教材をパワーポイント形式で開発することを目的として、SARS-CoV-2 変異株の状況に関する解説、SARS-CoV-2 パンデミックの 2 回目の冬を迎えるにあたっての主に保健師を想定した新型コロナ対策、災害対策における新型コロナ対策、感染症疫学用語の基礎知識、に関

する教育資料を作成した。また、感染症法・新型インフルエンザ等対策特別措置法、感染症危機管理担当者の基本的な心得に関する計約2時間半相当の動画コンテンツを作成した。
［齋藤智也］

6. オールハザード・アプローチによる公衆衛生リスクアセスメント及びインテリジェンス機能の確立に資する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「オールハザード・アプローチによる公衆衛生リスクアセスメント及びインテリジェンス機能の確立に資する研究（研究代表者：冨尾淳）」において、特に SARS-CoV-2 変異株のリスク評価について、諸外国の手法を文献的に検討し、我が国における変異株に対する脅威・リスク評価手法を検討した。
［齋藤智也］

7. 感染症法に基づく基本指針及び予防計画等の体制に資する研究

厚生労働科学特別研究事業「感染症法に基づく基本指針及び予防計画等の体制に資する研究（研究代表者：岡部信彦）」において、感染症法の「基本指針」及び「予防計画」をめぐる現状と新型コロナウイルス感染症への対応における課題を整理し、特に、感染症危機発生時の対応に関する検討を行った。検討結果は、令和 3 年 12 月 17 日開催の第 57 回厚生科学審議会感染症部会研究班会議にておいて報告された。
［齋藤智也］

8. ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「ポストコロナを見据えた感染症危機管理における検査体制についての包括的研究（研究代表者：影山 努）」において、今後、新型コロナウイルス感染症と同程度あるいはそれ以上に流行拡大する新興・再興感染症が発生した場合に備え、関係機関の現場の課題、国内外の検査体制の比較、検査体制全体の流れを俯瞰するなどして、今回の新型コロナウイルス感染症に関する行政対応を含めた特に新型コロナウイルス感染症の流行初期の検査体制について評価し、新型コロナウイルス感染症の感染症危機管理における検査体制の構築に資する論点を整理し、ポストコロナを見据えた今後の検査体制のあり方について取りまとめを行った。
［影山努；石原朋子（研究企画調整センター）、吉村和久（東京都健康安全研究センター）、宮地 勇人（東海大学） ］

II. 感染症の疫学、検査診断法等に関する研究

1. 新型コロナウイルス検査における検体プール化に関する研究

新型コロナウイルス核酸検査における唾液検体等のプール化（混合）の影響について検討し、公表した結果に関する問い合わせ等に対応した。
［藤本嗣人、花岡希］

2. 急性脳炎・急性弛緩性麻痺の原因究明に関する研究

感染症疫学センターとともに、令和 3 年度厚生労働科学研究「急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究」（研究代表者：多屋馨子、研究分担者：藤本嗣人）の一環として、感染研での倫理承認後、病原体不明急性を行い、原因不明で届け出られた急性脳炎（脳症を含む）の原因究明を行った。

感染症危機管理研究センター第四室で脳炎に関与しうる主要な病原体 33 種類について、multiplexPCR および個別の PCR により解析した。急性脳炎の病原体解析も同様に実施した。
［藤本嗣人、花岡希、高橋健一郎、野尻直未；多屋馨子、新橋玲子、新井智、森野紗衣子、北本理恵、田中佑汰（感染症疫学センター）、砂川富正（実地疫学研究センター）、清水博之（ウイルス第二部）、林昌宏、前木孝洋（ウイルス第一部）、四宮博人（愛媛県立衛生環境研究所）、八代将登（岡山大学）、原誠（日本大学）、吉良龍太郎、チョン・ピンフィー（福岡市立こども病院）、奥村彰久（愛知医科大学）、森墾（東京大学大学院放射線医学）、鳥巣浩幸（福岡歯科大学）、安元佐和（福岡大学）、細矢光亮（福島県立医科大学）］

3. 国内における手足口病の発生動向に関する研究

令和 3 年度も COVID-19 の流行に伴う感染対策が取られたためか、手足口病の患者数が少なかった。しかし、コクサッキーウイルスA6によると思われる手足口病の地域的流行がみられた。国立感染症研究所の感染症発生動向週報の注目すべき感染症における「手足口病」について感染症疫学センターとともに掲載した。コクサッキーウイルス A2 型による致死的症例について論文報告した。
［藤本嗣人、花岡希、野尻直未、小長谷昌未］

4. Brincidofovir の各種アデノウイルスに対する効果に関する研究

新規抗ウイルス薬であるBrincidofovirに関し、シンバイオ製薬株式会社との共同研究で、各種アデノウイルスに対する効果を評価し、結果を論文報告した。

［花岡希、藤本嗣人；安仁屋恵、石田汐里、波佐間正聡、福島耕治（シンバイオ製薬株式会社）］

5. 日本および世界で流行しているエンテロウイルスの検査法およびその活用法に関する検討

急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き（第 2 版）の非ポリオエンテロウイルスに関する項目を執筆した。当該手引きは、厚生労働省のホームページに急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）の届出基準とともに掲載された。

［藤本嗣人、花岡希；清水博之（ウイルス第二部）］

6. 全国的なエンテロウイルス D68 流行時のウイルス検査とその後の検査

令和 3 年度厚生労働科学研究「急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究」（研究代表者：多屋馨子）の一環として、急性弛緩性脊髄炎症例について病原体検索を行った。

［藤本嗣人、花岡希、小長谷昌美；多屋馨子（感染症疫学センター）］

7. アデノウイルスレファレンスのための研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」（研究代表者：宮崎義継、研究分担者：藤本嗣人）の一環として新型アデノウイルスの流行状況や対策に関して研究した。

［藤本嗣人、高橋健一郎、花岡希、小長谷昌未；小林正明（小林小児科）、荻美貴（兵庫県立健康科学研究所）］

8. 性感染症関連病原体の病原性解明のための研究

尿道炎などに関連する病原体の探索を仙台市泌尿器科クリニック あいクリニック（伊藤晋院長）と共同で実施した。また、令和 2 年度から引き続きプライベートケアクリニック東京（新宿、尾上泰彦院長と萬田和志）、客員研究員として花岡希、国立感染症研究所細菌第一部の大西真や中山周一らと、梅毒感染症の簡便な検査法について検討を行った。

［花岡希、野尻直未、藤本嗣人］

9. 郵送検査の精度管理に関する研究

アルバコーポレーションと国立感染症研究所との共同研究で、クラミジア・淋菌・トリコモナス・カンジダ・HIV・梅毒・B 型肝炎・C 型肝炎・マイコプラズマ・ウレアプラズマ・一般細菌検査・HPV・HSV・アデノウイルスの郵送検査における検査法の改良や精度管理に関する研究を実施した。また、令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業「HIV 検査体制の改善と効果的な受験勧奨のための研究」（研究代表者 今村顕史（東京都立駒込病院） 分担研究者 渡曾睦子（東京医療保健大学） 分担研究課題「HIV 検査・郵送検査における制度・法的根拠の課題分析と解決方法の検討」）の協力研究者として「郵送検査における病原体診断について」を担当し、HIV 郵送検査ガイドラインの作成検討等も行った。

［花岡希；萬田和志（アルバコーポレーション）］

10. 風疹ウイルスゲノム検出法の検討

風疹の発症時にはウイルスの排出が多いためウイルスゲノム検出による検査が有用であることから、日本ではリアルタイム PCR が汎用されているが、高価な装置が必要であり反応に約 2 時間を要する。消光プライマーを用いた消光 LAMP 法は、反応時間が短く操作も簡便で、高度な設備を必要としない等の長所があり、特に臨床現場での検査（POCT；Point Of Care Testing）や途上国では有用なウイルスゲノム検出法の一つである。これまでに、本法を用いた風疹ウイルスゲノム検出法（風疹 Q-LAMP 法）を作製し、従来の風疹リアルタイム PCR 法と比較して遜色ない感度が得られることを確認している。今年度は、風疹診断への実用化を目的に、常温保存可能な乾燥試薬かつ核酸抽出不要な系についてウイルス液を用いて検討したところ、約 10^4 ffu/mL の感度が得られた。

［岡本貴世子、門澤和恵；青沼えり（埼玉県衛生研究所）］

11. *Escherichia albertii* に関する研究

食中毒細菌 *Escherichia albertii* の疫学に関して研究を行った。令和 3 年度は本菌の培養法のうち基礎培地に添加する薬剤について検討を行った。その結果、ある種の抗菌薬と界面活性剤を添加することで、*E. albertii* 以外の競合菌を抑制することができることが分かった。抗菌薬の濃度を検討すると、ある種の幅を持って有効な濃度帯が存在することが分かった。また、界面活性剤に関しては、有効な濃度は比較的限られた範囲であることが分かった。以上の結果を応用し、*E. albertii* 分離用の培地を調整することができた。今後は、この培地の性能向上について検討したい。

［村上光一、平井晋一郎、土井朋美、山田珠美］

12. 腸管出血性大腸菌の反復配列多型解析法の精度管理手法の確立

腸管出血性大腸菌（EHEC）の反復配列多型解析（MLVA）法は、新しい分子疫学的解析法として、地方衛生研究所（地

衛研）に急速に普及している。来年度に全国規模での MLVA 法の精度管理試験を予定しているため、今年度に試験での検証項目を決める必要がある。そこで、EHEC O157、O26 及び O11 の菌株及び DNA を 10 施設の地衛研に配布して MLVA 法の精度管理プレ試験を行った。9 施設は全検体について正解だったが、1 施設が 1 検体でフラグメント解析ソフトの使用法に問題があり不正解の回答をした。来年度、全国規模で精度試験を行う際、解析ファイルを正しく利用できるかを検証できる検体を配布する必要があるだろう。

［大西真（細菌第一部）、平井晋一郎、泉谷秀昌（細菌第一部）］

13. 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の一環として、侵襲性細菌のうち侵襲性インフルエンザ菌の血清型別等を担当した。令和 3 年度は新型コロナウイルス感染症の流行の影響もあり、搬入検体数が 26 検体のみであった。血清型の結果は NTHi が 18 件、b 型が 1 件、e 型が 2 件、f 型が 5 件であった。

［村上光一、平井晋一郎、土井朋美、山田珠美；久保田眞由美（細菌第二部）、大石和徳（富山県衛生研究所）］

14. ATL 発症リスク評価・判定法に関する研究

HTLV-1（ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型）の感染によってウイルスゲノムが宿主ゲノムに挿入され、感染細胞のクローナル増殖（単一細胞増殖）が誘導され、極めて予後不良な成人 T 細胞白血病（ATL）を引き起こす。我々は HTLV-1 感染細胞クロナリティ解析技術 RAISING を開発した。またクロナリティを数値化するソフト（CLOVA）も同時に開発し、定量的評価を可能とした。698 検体における網羅的 HTLV-1 クロナリティ解析を行い、ATL 発症リスクを low、medium、high に分類することが出来た。さらに、現行の診断方法であるサザンブロット法では検出不可能な、皮膚やリンパ節の生検組織、および髄液細胞での HTLV-1 クロナリティ解析に成功した。

［斎藤益満；山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）］

15. 新型コロナウイルスのデルタ株を検出するリアルタイム PCR 検査方法の開発

2021 年 3 月以降、海外で急速に感染拡大していたデルタ株が 2021 年 4 月に国内の患者からも初めて確認された。それまで流行の主流となっていたアルファ株とこのデルタ株を簡便に識別できるようにするため、リアルタイム RT-PCR 法を利用したデルタ株が有するスパイクタンパク質の L452R 変異を検出するスクリーニング法を開発した。L452R 変異検出マニュアルを整備するとともに、陽性コントロールを作製して利用希望のあった全国の公的検査施設に配布した。

［影山努］

16. 新型コロナウイルスのオミクロン株を検出するリアルタイム PCR 検査方法の開発

2021 年 11 月末に南アフリカで初めて確認されたオミクロン株が海外では急速に感染拡大し、それまで流行の主流となっていたデルタ株とオミクロン株を簡便にスクリーニングできるようにするため、スパイクタンパク質の G339D および T547K 変異を標的とした 2 つの一塩基多型（SNP）遺伝子型判定法をリアルタイム RT-PCR 法により開発した。この 1 塩基のミスマッチを識別する事でオミクロン株をデルタ株およびアルファ株と識別することが可能となり、またオミクロン株の下位系統である BA.1 と BA.2 を識別することも可能となった。G339D および T547K 変異検出マニュアルの整備とともに、陽性コントロールを作製して利用希望のあった全国の公的検査施設に配布した。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan］

17. ウイルス性下痢症に関する分子疫学的研究（流行地西アフリカ・ガーナ研究拠点における新興・再興感染症基盤研究の推進）

ロタウイルスに対するワクチンの有効率は、アフリカをはじめとした途上国では著しく低いことが報告されており、その理由は未だ明らかになっていない。本研究では、ロタウイルス遺伝子の時系列変遷データの蓄積を更に進めるとともに、ワクチン接種と有効率、流行株ウイルスの変遷との関連を明らかにする事を目的とした。2021 年度は、ガーナで採取した 116 例の急性胃腸炎の子供の便検体を調査し、59 株のロタウイルスを検出した。これら陽性検体を詳細に調べたところ、54.8％が long タイプ（electropherotype）、25.8％が short タイプ、12.9％が long/short のミックスタイプであった。6.5％は詳細解析不能であった。この結果より、以前主要流行株であった DS1（short タイプ）から Wa（long タイプ）に置き換わったことが示唆された。

［Yen Hai Doan、竹前喜洋、片山和彦（北里大学）、影山努］

18. Rat HEV の霊長類への感染性の検討

ラット由来の HEV（Rat HEV）の霊長類へ感染性を確認するため、Rat HEV をカニクイザル1頭とアカゲザル5頭にそれぞれ静脈接種した。接種後、ALT の上昇は認められなかったが、6頭全てのサルから便中にウイルス RNA が確認された。さらに、抗 rat HEV 抗体も検出されたことから、 ratHEV がカニク

イザルとアカゲザルに感染性を有することが示唆された。
［張文静（ウイルス第二部）、網康至（安全実験管理部）、Yen Hai Doan, 須崎百合子（安全実験管理部）、武田直和（大阪大学）、村松正道（ウイルス第二部）、李天成（ウイルス第二部）］

19. ウイルス性下痢症に関する分子疫学的研究

国際連携研究を行っているベトナム NIHE、インド NICED、台湾 CDC からウイルス性下痢症を発症した小児より採取した合計 213 の便検体を入手し、NGS により下痢症を引き起こした原因となるウイルスを全ゲノム配列の解析による探索を行った。今回検出されたノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルスの全ゲノム配列を利用し、進化系統学的な詳細解析を行った。
［岡智一郎（ウイルス第二部）、 Yen Hai Doan、村松正道（ウイルス第二部）］

III. 学会等の中での研究、貢献

1. 日本下痢症研究会

幹事として、会の運営に参画した。［藤本嗣人］

2. 日本公衆衛生学会

日本公衆衛生雑誌査読委員 ［齋藤智也］

サーベイランス業務

I. 新型コロナウイルス感染症の検査に関する業務

1. 戸山庁舎での対応

国立感染症研究所の全所的検査対応に代わり、感染症危機管理研究センターで検査業務を継続した。令和 3 年度は感染症危機管理研究センターにおいて NGS によるゲノム解析の体制を整備し、一部 RNA 抽出や PCR 検査を含めて 37,422 件のゲノム解析（一部は民間検査機関等でゲノムシークエンスを行ったデータのゲノム解析のみ実施）を行い、全ゲノム配列を決定した。オミクロン株が流行した時期には各部と連携しながら解析を実施した。ゲノム解析の結果は各自治体又は検疫に報告を行うとともに、新たな変異株等が確認された際はウイルス分離チームでウイルス分離やウイルスの性状解析が実施され、日本の感染症対策に活用された。
［齋藤智也、 藤本嗣人、花岡希、斎藤益満、高橋健一郎、野尻直未、吉田初佳、澤内裕子、横田栄一；黒田誠、関塚剛史、糸川健太郎（病原体ゲノム解析研究センター） 、内木場紗奈、高橋宏瑞、島谷倫次、七松優（研究企画調整センター） 、林昌宏（ウイルス第一部）、加藤孝宣（ウイルス第二部）、草川茂（エイズ研究センター）、小泉信夫（細菌第一部）、立川愛（エイズ研究センター）、田島茂（ウイルス第一部）、前木次洋（ウイルス第一部）、中山絵里（ウイルス第一部）、谷口怜（ウイルス第一部）、小川基彦（ウイルス第一部）、 Aly Hussein、若江亨祥、深野顕人（ウイルス第二部）、深澤征義（細胞化学部）、森嶋康之（寄生動物部）、加来義浩（獣医科学部）、名木稔（薬剤耐性研究センター, 真菌部）、齊藤恭子（細胞化学部）、下川周子（寄生動物部）、作道隆（品質保証・管理部）、星野泰隆、宮澤拳（真菌部）、石川晃一、原田恵嘉、松岡佐織、菊地正、石井洋、関紗由里、中村碧、三木祥治、Lucky Ronald Runtuwene（エイズ研究センター）、伊豫田淳、高橋英之、泉谷秀昌、三戸部治郎、山本章治、森田昌知、李謙一、志牟田健（細菌第一部）、 大西真 （以上、戸山庁舎）］

2. モバイルラボの運営管理

令和 2 年度での徳之島におけるモバイルラボの設置事例を参考に、移動可能な検査室として、迅速に緊急的に検査可能な新型コロナウイルス検査体制を整備した。複数の依頼可能性があり、すぐに出動できる体制を整えた。令和 3 年度は実際の派遣はなかった。
［花岡希；小泉信夫（細菌第一部）］

3. FF100（First Few Hundreds）ラボチームの窓口業務

SARS-CoV-2 オミクロン株に対しての積極的疫学調査による初期数百例の疫学調査（FF100; First Few Hundreds）において、全国約 10 か所の医療機関から検体を集荷する際に、各医療機関の代表や検査部門の担当者と検体輸送の方法の確認や検体発送や搬入の日程の調整などを行い、医療機関と感染研のラボ部門を繋ぐための focal point の役割を果たし、検体のマスターラインリスト作成を行った。最終的に呼吸器検体 662 検体、血液検体 190 検体が解析に供された。
［高橋健一郎、藤本嗣人］

II. 感染症危機に関する情報収集・発信業務

1. 緊急時対応センター（EOC）に関する業務

戸山庁舎旧共用第1会議室を改装し、国立感染症研究所 EOC を設置した。令和 3 年度は以下の2事象について EOC を本格稼働（アクティベーション）し、関係部・センターと協働で対応業務にあたった。

(1) 東京 2020 オリンピック・パラリンピック大会

新たに所内に設置された緊急時対応センター（EOC）を令和 3 年 7 月 1 日から 9 月 19 日の大会期間中（前後期間を含む）に初めて稼働（アクティベーション）させ、本格運用した。感染症危機管理研究センターが EOC 活動を統括し、主に感染症疫学センター、実地疫学研究センター及び病原体ゲノム解析研究センターと協働し、「サーベイランス＆アセスメント」「発生時対応」「ロジスティックス」の 3 つの機能ユニットで共同運用した。主な活動は、COVID-19 を含む各種感染症の強化

サーベイランスの実施、ラインリストの作成、及び、ゲノム解析等を含む疫学分析に加えて、所内、厚労省、組織委員会及び関係自治体との各種定例会議の開催、日報の作成と関係機関への配布（全 80 報）、並びに、対応クロノロジーの作成を実施した。また、クラスターの発生時の対応として、調査支援及びサーベイランスの技術的支援も実施した。このように EOC は、東京 2020 大会に関連した国内外の感染症発生情報の集約拠点となり、迅速な分析・評価及びその結果の円滑な共有に寄与した。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・四・五室）；東京 2020 大会対応 EOC 関係者一同］

(2) SARS-CoV-2 オミクロン株対応時の感染研 EOC の体制

2021 年 11 月 26 日、WHO が新たに同定された SARS-CoV-2 の B.1.1.529 系統をオミクロンと命名し、懸念される変異株（VOC）に指定した。迅速な情報収集と対策立案に資するリスクの評価とエビデンスの収集のため、日本においてオミクロン株の感染者が確認される前の令和 3 年 11 月 27 日から EOC をアクティベーションした。今回はリスク評価や国内クラスター発生時の対策支援に加え、積極的疫学調査による初期数百例の疫学調査（FF100; First Few Hundreds）とその分析も加わり、関連した業務量が膨大になり、かつ迅速に行う必要があることが予想されたことから、オリンピック大会中の EOC の組織構成に、『Special Studies & Other Activities』及び『ラボ』のグループを追加設置した。これらのグループには、ウイルス第一部、感染病理部、血液・安全性研究部、病原体ゲノム解析研究センター、治療薬・ワクチン開発研究センター、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター及び薬剤耐性研究センターなど、感染研所内の様々な検査及び分析部門から、知識・技術とも専門性が極めて高い人員を担当者として配置し、対応や知見に関して EOC を通じて積極的に情報共有し、オミクロン株の特徴や感染様相を早期に特定することに努めた。オミクロン株の特徴に関する情報がある程度得られ、当面の対応体制も整理されたことから、2022 年 3 月 31 日をもってディアクティベーションとした。125 日間のアクティベーション期間に、オミクロン株に関するリスク評価は計 9 報発出し、ホームページの閲覧数は最大で 46 万ビュー（2022 年 4 月下旬時点、第6報分）に達した。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・四・五室）；オミクロン株対応 EOC 関係者一同］

2. 新型コロナウイルス感染症の変異株リスク評価に係る業務

昨年度に引き続き変異株に関して、遺伝子配列情報に基づく性状の分析、実験室データでの感染・伝播性や免疫原性に関する評価、疫学的評価、海外での諸施策、対策に関する情報を収集・整理し、日本における迅速なリスク評価を行い VOC、VOI、VUM に分類するとともに、対応に関する推奨事項を取りまとめてホームページ等で公開した（表）。厚労省アドバイザリーボードにも資料として提出し、議論の材料として活用された。

表 変異株に関するリスク評価

作成日	タイトル
2021/04/07 17:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第8報）
2021/04/26	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.617 系統の検出について
2021/05/12	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.617 系統について（第2報）
2021/06/11 10:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の新規変異株について （第9報）
2021/07/06 18:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の新規変異株について （第10報）
2021/07/17 12:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第11報）
2021/07/31 12:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第12報）
2021/08/28 12:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第13報）
2021/10/28 12:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第14報）
2021/11/26	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統について（第1報）
2021/11/28	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第2報）（タイトル変更）
2021/12/08	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第3報）

2021/12/15 19:00 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第4報）
2021/12/28 09:30 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第5報）
2021/01/13 09:00 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第6報）
2022/01/26 09:00 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第7報）
2022/02/16 09:00 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第8報）
2022/03/16 09:00 時点	SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第9報）
2022/03/28 09:00 時点	感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株について （第15報）

［鈴木基（感染症疫学センター）、鈴木忠樹（感染病理部）、新城雄士（感染病理部・感染症疫学センター）、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）、齋藤智也、ほかオミクロン株対応 EOC 関係者一同］

III. その他病原体にかかるサーベイランス業務

1. 日本のブタにおける新型インフルエンザウイルスの出現監視

新型インフルエンザウイルスの発生監視を目的に、全国で 5 カ所の地方衛生研究所に依頼して、ブタの鼻腔あるいは気管から採取した拭い液を MDCK 細胞に接種して、ブタからのインフルエンザウイルス分離調査を行った。令和 3 年度は調査した全てのブタからはインフルエンザウイルスが分離されなかった。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan］

研修業務

I. 国立保健医療科学院による研修

1. 短期研修：ウイルス研修

令和 3 年 10 月 25 日から 11 月 12 日まで 14 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、短期研修ウイルス研修（国立保健医療科学院・当所共同実施）を実施した。本研修は、全国地方衛生研究所において、ウイルス検査業務に従事する専門職員を対象とし、インフルエンザウイルス、SFTS ウイルス、A 型及び E 型肝炎ウイルスの基礎的な知識、およびこれらの基本的並びに新しい検査診断技術・知識の習得を目的とした。受講生は新型コロナウイルス感染症の流行状況を鑑みて定員を例年の半数とし、9 名であった（10 名のところ 1 名辞退）。なお、本研修は、感染症危機管理研究センターをはじめ、当所関連各部・センター・室、全国衛生研究所（札幌市、山形県、東京都、富山県）、等の協力を得て遂行された。

［岡本貴世子、村上光一、平井晋一郎、小林純子、門澤和恵、荒木久美子］

2. 短期研修：新興再興技術研修

令和 3 年 9 月 30 日（木）から 10 月 6 日（水）まで 5 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、新興再興技術研修（国立保健医療科学院・当所共同実施）を行った。本研修は、レジオネラの検査診断が適切に実施できるよう、レジオネラ症およびレジオネラ検査診断に関連する体系的な知識を理解し、基本的かつ実践的なレジオネラ検査診断技術の習得を目的としている。本年度は、研修での新型コロナウイルスの感染リスクを下げるために、前半の 2 日間は Zoom によるオンライン講義を行い、後半の 3 日間のみ集合型で実習を行った。集合型の実習におけるリスク低減の措置として、研修生を例年の半分の 10 人とした。

［村上光一、岡本貴世子、平井晋一郎、土井朋美、山田珠美］

II. 感染症危機管理研修会

1997 年度より定期的に実施している感染症危機管理研修会は、令和 2 年度まで感染症疫学センターが事務局を務めており、新型コロナウイルス流行に伴い令和 2 年度は実施されなかったが、令和 3 年度から感染症危機管理研究センターが引継ぎ、令和 4 年 3 月 14 日にオンライン（Zoom ウェビナー）研修として開催した。

今年度は感染症の危機管理に関する知識の普及を目的として、「感染症危機管理：マスギャザリングへの対応事例から」、「感染症危機管理と法：検疫法」、「感染症危機管理とクライシスコミュニケーション」の 3 演題の講演を行った。新型コロナウイルス感染症流行の最中であったが、全国の感染症担当部局及び保健所等から 85 名が受講した。

［齋藤智也、横田栄一、小山恵一、小山内龍平、下平聖子、信田勝美］

III. IHEAT 専門講習

令和 3 年度より、保健所等で積極的疫学調査を中心とした業務を支援する人材バンクの名簿に登録された者（IHEAT：Infectious disease Health Emergency Assistance Team）に対し、新型コロナウイルス感染症等の実地疫学調査に関して最新の科学的知見に基づいた専門的な知識や技術を習得させることを目的として Zoom によるオンライン専門講習会を開催した。

今年度は令和4年 2 月 7～10 日及び 21～25 日の 2 回開催

し、連続した午後の 4 日間の講習会を行った。実地疫学研究センターの職員が講師を務め、内容として「アウトブレイクにおける実地疫学調査」「解析疫学」等の疫学に関する座学、「マスギャザリング」「COVID-19」等の事例紹介及びケーススタディ演習を行い、延べ 81 名が受講した。
［齋藤智也、横田栄一、小山恵一；池上千晶、錦信吾、神谷元、八幡裕一郎、福住宗久、島田智恵、山岸拓也（実地疫学研究センター）］

IV. 検査機関に対する検査能力・精度管理等の向上を目的とした講習（地衛研基礎講習）

令和 2 年度より、地方衛生研究所での経験年数の少ない職員の増加傾向を受けて、新たな予算措置により新規に地方衛生研究所職員を対象とした講習会「検査機関に対する検査能力・精度管理等の向上を目的とした講習会（地衛研基礎講習）」を実施することとなった。感染症対策の拠点となる地方衛生研究所職員の検査及び精度管理能力の向上を目的としている。今年度は令和 4 年 1 月 24 日から 25 日まで実施した。新型コロナウイルス感染症の流行状況に鑑みて今年度は Zoom による Web 講義とした。地方衛生研究所の細菌分野の職員 62 名を受講生として決定した。講習内容は地衛研の細菌検査業務において、必須となる技術・知識に関する講義を行った。具体的には、「検査基礎技術に関するビデオ」を配信・解説し、さらに講師により「主要な食中毒原因菌（カンピロバクター、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、*Escherichia albertii*）の検査」、「検査総論」及び「細菌検査で必須となる検査法（PCR 法、シークエンス）」等に関する講義を行った。
［村上光一、岡本貴世子、平井晋一郎、久保田眞由美（細菌第二部）、土井朋美、山田珠美］

V. 希少感染症診断技術向上事業に関する業務

令和 4 年 2 月 17～18 日に全国自治体の検査技術担当者に対して所全体で、例えば AFP や非ポリオウイルス検査法、新型コロナウイルス感染症に関する最新情報など必要かつ要望が多かった検査等に関する研修の講義と当日運営をおこなった。
［藤本嗣人、花岡希；宮﨑義継（真菌部）］

VI. 教育・講義等

- 消防大学校における緊急消防援助隊教育科 NBC コースにて「生物災害対応」を担当した。［齋藤智也］
- 東京都救命救急センター勉強会において「SARS-CoV-2 変異株とその対応」について講義を行った。［齋藤智也］
- 東京 iCDC 勉強会において「生物テロ：炭疽菌事例のケーススタディ」について講義を行った。［齋藤智也］
- 東京都新型コロナ感染症医療アドバイザー・iCDC 疫学公衆衛生チーム合同勉強会において「オミクロン株の現状」について講義を行った。［齋藤智也］
- 令和 3 年度保健師中央会議及び健康危機における保健師活動推進会議において「新型コロナウイルス感染症の最新動向と保健師に期待する役割」について講義を行った。［齋藤智也］
- 国立保健医療科学院にて、「専門課程I 健康危機管理、感染症」および「専門課程III 地域保健臨床研修専攻科」を担当した。［齋藤智也］
- 日本技術士会神奈川県支部講演会（第 92 回）にて「感染症発生動向調査とアデノウイルス感染症」を講義した。［花岡希］

レファレンス業務

I. アデノウイルスレファレンスセンターとしての活動

全国の地区レファレンスセンターとともに、アデノウイルス検査体制の全国調査（以下の質問項目）を実施した。

・細胞の送付
・難同定株の同定
・検査法の標準化
・検査法に関する問い合わせへの対応
・新しい検査法の開発
・アデノウイルス感染症に関する啓発
・正確な情報発信（HP・メディア）
・IASR の特集号作成・公表

［花岡希、藤本嗣人；全国地方衛生研究所］

II. Escherichia albertii のレファレンスセンターとしての活動

平成 28 年 11 月 9 日健感発 1109 第 2 号 *Escherichia albertii* に係る報告について（依頼）に基づき、全国の地方衛生研究所、保健所等へ本菌あるいは本菌の DNA の配布を行う体制を整えている。
［村上光一、平井晋一郎、土井朋美、山田珠美］

III. 新型コロナウイルスの核酸検出検査（リアルタイム RT-PCR 法）の公的検査機関に対する外部精度評価の実施

令和 3 年度外部精度管理事業により「新型コロナウイルスの核酸検出検査（リアルタイム RT-PCR 法）」を課題とし、地方衛生研究所、検疫所、保健所等全国で合計 132 ヶ所の公的検

査機関を対象とした外部精度評価(EQA)を実施した。検査結果の報告およびアンケート調査を Web 回答により実施して詳細解析を行い、EQA の結果を各所に報告した。また、各所が行うウイルス核酸診断検査法に何らかの問題点が見つかった場合のトラブルシューティングへの対応に関する資料を作成し、各所に共有した。
［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁］

品質管理に関する業務

I. 検定検査業務内部監査

検定検査業務内部監査員のチームメンバーとして所内の検定業務について、所内外部監査を担当した。
［藤本嗣人］

II. 病原体等取扱安全監視委員会活動

病原体等取扱安全監視委員の委員として国立感染症研究所(戸山庁舎・村山庁舎)の P3 施設の安全監視を行った。
［藤本嗣人］

III. 令和 3 年度 地方衛生研究所等で実施するノロウイルス及び A 型肝炎ウイルスの精度管理事業実施要領

「ノロウイルスの検出法について」(平成 15 年 11 月 5 日付け食安監発第 1105001 号)及び「ふん便及び食品中の A 型肝炎ウイルスの検査法について」(平成 14 年 8 月 16 日付け食監発第 0816001 号)に基づき使用する検査用陽性コントロールを作製の上、各都道府県等の食品衛生検査施設延べ 5 ヶ所へ配布した。
［岡本貴世子、門澤和恵、荒木久美子、小林純子］

国際協力関係業務

I. 国際的調査協力及び支援、国際協力関係業務

1. GHSAG に対する技術支援と関係国との情報共有

G7 加盟国、メキシコ、EU による、Global Health Security Initiative の技術的 WG である GHSAG のバイオロジカルワーキンググループの共同議長として、運営方針や議論のテーマの企画、ウェブ会議の司会進行等を実施し、各国の感染症危機管理に関する情報共有の促進に寄与した。
［齋藤智也］

2. 諸外国との意見交換

- 2021 年 9 月に開催された WPRO 主催の Inaugural Meeting of the Western Pacific Region Emerging Molecular Pathogen Characterization Technologies （ EMPaCT ） Surveillance Network に臨時アドバイザーとして参加し、技術的助言を行った。
  ［齋藤智也］
- 2021 年 10 月に開催された第 18 回日本台湾シンポジウムにおいて、東京 2020 オリンピック・パラリンピックにおける COVID-19 対策について意見交換を行った。
  ［齋藤智也］
- 2021 年 12 月に開催された第 15 回日中韓感染症管理予防フォーラムにおいて、東京 2020 オリンピック・パラリンピックにおける COVID-19 対策についての意見交換に参画した。
  ［齋藤智也］

3. 国際研修

- 2021 年 10 月に開催された国際研修プログラム「Public Health Emergencies and Emerging Disease Capability Development Programme for Human Resource Complement Support through Junior Executive Administrative Officers Programme」において、「グローバル・ヘルス・セキュリティ」「プリペアドネスのサイクル」について講義を行った。
  ［齋藤智也］

4. 米国 LRN(Laboratory Response Network)への参画

CDC との協議を進めてきた米国 LRN への参画に関する MOC(Memorandum of Cooperation)締結に向けて協議を継続した。具体的には、MOC の翻訳及び内容の整理、本省からの確認問い合わせに対する応答などを実施し、加えて、CDC とのウェブでの調整会議を実施した。
［齋藤智也、北山明子;国際協力室］

厚生労働省等 部会等 委員

- WHO Review Committee on the functioning of the International Health Regulations （2005） during the COVID-19 Response メンバー
  ［齋藤智也］
- International Olympic Committee Independent Expert Panel on COVID-19 for Olympic Games Tokyo 2020 メンバー
  ［齋藤智也］
- 世界健康安全保障行動グループ Global Health Security Action Group （GHSAG） バイオワーキンググループ Bio-Working Group 共同議長
  ［齋藤智也］
- 東京オリンピック・パラリンピック競技大会における新型コ

ロナウイルス感染症対策調整会議アドバイザー
［齋藤智也］

- 東京都感染症対策アドバイザー
［齋藤智也］
- 公益財団法人東京オリンピック・パラリンピック競技大会組織委員会東京 2020 大会における新型コロナウイルス対策のための専門家ラウンドテーブル メンバー
［齋藤智也］
- 内閣官房委託事業 オリパラ基本方針推進調査業務に係るマニュアル作成アドバイザー
［齋藤智也］
- 日本公衆衛生協会令和 3 年度健康危機管理体制整備事業「健康危機管理支援事業運営会議」委員
［齋藤智也］
- 細菌／ウイルス・新興再興感染症技術研修合同運営委員会委員
［齋藤智也］
- 衛生微生物技術協議会検査情報委員会委員、レファレンス委員会委員
［齋藤智也］
- 厚生労働省感染症危機対応医薬品等の利用可能性確保に関する検討会構成員
［齋藤智也］
- 厚生科学審議会専門委員（感染症部会新型インフルエンザ対策に関する小委員会）
［齋藤智也］

その他

I. 情報提供及び広報活動

国内外において注目を集めた感染症、特に COVID-19 について、メディアからの取材対応を行った。
［齋藤智也、藤本嗣人］

II. 栄誉、特許、学会賞等

- 特願 2019-150535 号、DNA 配列の増幅方法及び配列決定方法、国内特許出願 令和元年 8 月 20 日、国際特許出願 2021 年
［斎藤益満］
- 特許第 6889355 号 非ホジキンリンパ腫発症のリスク判定補助方法 2021 年 5 月 25 日
［斎藤益満］
- 公益財団法人性の健康医学財団賞 2021 年 10 月 22 日
［花岡希］

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Misaki T, Saito T, Okabe N. Building a robust interface between public health authorities and medical institutions in a densely populated city: State-of-the-art integrated pandemic and emerging disease preparedness in the Greater Tokyo Area in Japan. In: Inoculating Cities: Case Studies of Urban Pandemic Preparedness. Ed. Katz R and Boyce M. Academic Press, London, United Kingdom. 2021.

2) Tokumoto A, Akaba H, Oshitani H, Jindai K, Wada K, Imamura T, Saito T, Shobugawa Y. COVID-19 Health System Response Monitor: JAPAN. World Health Organization Regional Office of South-East Asia. 2021.

3) Osawa E, Okuda H, Koto-Shimada K, Shibanuma A, Saito T. The Environment Encouraging COVID-19 Response at Public Health Centers and Future Challenges in Japan.Int. J. Environ. Res. Public Health 19(6), 3343, 2022.

4) Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, Nagashima M, Moriya A, Suzuki M, Hojo M, Kanno T, Saito S, Miyaoto S, Ainai A, Tobiume M, Arashiro T, Fujimoto T, Saito T, Yamato M, Suzuki T, Ohmagari N. Duration of Infectious Virus Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant–Infected Vaccinees. Emerging Infectious Disease Journal. 28 (5). 2022.

5) Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. 2022. “Two Cases of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529 Lineage) in International Travelers to Japan.” Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, January.

6) Takemae N, Doan YH, Momose F, Saito T, Kageyama T. Development of a new SNP genotyping assay to discriminate the Omicron variant of SARS-CoV-2. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2022 Jan 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.007.

7) Truong PT, Saito S, Takayama I, Furuya H, Nguyen BG, Do TV, Phan PT, Do CD, Dao CX, Pham TT, Dang TQ, Ngo CQ, Le NT, Bui VM, Le DT, Tuong Vu VT, Phuong Pham TT, Arashiro T, Kageyama T, Nakajima N. Respiratory microbes detected in hospitalized adults with acute respiratory infections: associations between influenza A(H1N1)pdm09 virus and intensive care unit admission or fatal outcome in Vietnam (2015-2017). BMC Infect Dis. 21(1):320, 2021.

8) Takashita E, Morita H, Nagata S, Shirakura M, Fujisaki S, Miura H, Takayama I, Arita T, Suzuki Y, Yamaoka M, Tanikawa T, Tsunekuni R, Mine J, Sakuma S, Uchida Y, Shibata A, Iwanaka M, Kishida N, Nakamura K, Kageyama T, Watanabe S, Hasegawa H. Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Antiviral susceptibilities of avian influenza A(H5), A(H7), and A(H9) viruses isolated in Japan. Jpn J Infect Dis. in press. 2021.

9) Tsunetsugu-Yokota T, Ito S, Adachi Y, Onodera T, Kageyama T, Takahashi Y. Saliva as a useful tool for evaluating upper mucosal antibody response to influenza. PLoS One. 17(2):e0263419, 2022.

10) Okumura N, Tsuzuki S, Saito S, Saito T, Takasago S, Hojo M, Iwamoto N, Ohmagari N. The first eleven cases of SARS-CoV-2 Omicron variant infection in Japan: A focus on viral dynamics. Glob Health Med. 2022; 4(2):133-136. DOI: 10.35772/ghm.2021.01124.

11) Sasaki S, Saito T, Ohtake F. Nudges for COVID-19 voluntary vaccination: How to explain peer information?. Social Science & Medicine.292. 1-13. 2022.

12) Kasamatsu A, Ota M, Shimada T, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Nakashita M, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Kobayashi M, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T and Saito T. Enhanced event-based surveillance for imported diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. WPSAR J. 12(4)1-7.2021.

13) Saito T, Muto K, Tanaka M, Okabe N, Oshitani H, Kamayachi S, et al. Proactive Engagement of the Expert Meeting in Managing the Early Phase of the COVID-19 Epidemic, Japan, February–June 2020. Emerg Infect Dis. 27(10):1-9, 2021.

14) Aavitsland P, Aguilera X, Al-Abri SS, Aramburu C, Attia TA, Blumberg L, Chittaganpitch M, Le Duc J, Li D, Mokhtariazad T, Moussif M, Ojo OE, Okwo-Bele J, Saito T, Sall AA, Salter M, Sohn M, Wieler LH. The International Health Regulations during the COVID-19 pandemic. Lancet. 398(10308).1283-1287. 2021.

15) Hanaoka N, Hazama M, Fukushima K, Fujimoto T. Sensitivity of Human Mastadenovirus, the Causal Agent of Pharyngoconjunctival Fever, Epidemic Keratoconjunctivitis, and Hemorrhagic Cystitis in Immunocompromised Individuals, to Brincidofovir. Microbiol Spectr. 2022 Feb 23;10(1):e0156921.

16) Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant （B.1.1.529 lineage） in international travelers to Japan. Clin Infect Dis. 2022 Jan 3:ciab1072. doi: 10.1093/cid/ciab1072.

17) Nagai T, Hanaoka N, Katano H, Konagaya M, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Mukai T, Fujimoto T. A fatal case of acute encephalopathy in a child due to coxsackievirus A2 infection: a case report. BMC Infect Dis. 2021 Nov 18;21(1):1167.

18) Kan-O K, Washio Y, Fujimoto T, Shiroyama N, Nakano T, Wakamatsu K, Takata S, Yoshida M, Fujita M, Matsumoto K. Differences in the spectrum of respiratory viruses and detection of human rhinovirus C in exacerbations of adult asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Investig. 2022 Jan;60(1):129-136.

19) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.

20) Omatsu Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Matsuura K, Sasaki SI, Inoue Y, Uchio E, Fujimoto T. Efficacy of compartmentalization in controlling an adenovirus type 54 keratoconjunctivitis outbreak on Oki Island, Japan. Jpn J Ophthalmol. 2021 May;65(3):423-431.

21) Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, Fujimoto T, Kuroda M, Wakita T, Ohmagari N. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. Emerg Infect Dis. 2021 Apr;27(4):1243–5.

22) Motoya S, Nagata N, Kashimura R, Ohashi K, Saito A, Osawa S, Goto K, Iwama S, Yanaoka T, Okayama K, Hirai S, Sugai T, Murakami K, Ishioka T, Ryo A, Katayama K, Kimura H. A longitudinal study on enteric virus contamination in bivalves along the coast of Ibaraki Prefecture, Japan. J Food Prot. 2021 Jun; 84(6): 946-952.

23) Ando N, Sekizuka T, Yokoyama E, Aihara Y, Konishi N, Matsumoto Y, Ishida K, Nagasawa K, Jourdan-Da Silva N, Suzuki M, Kimura H, Le Hello S, Murakami K, Kuroda M, Hirai S, Fukaya S. Whole genome analysis detects the emergence of a single *Salmonella enterica* serovar Chester clone in Japan's Kanto region. Front Microbiol. 2021. July; 12: 705679.

24) Shigemura H, Maeda T, Nakayama S, Ohishi A, Carle Y, Ookuma E, Etoh Y, Hirai S, Matsui M, Kimura H, Sekizuka T, Kuroda M, Sera N, Inoshima Y, Murakami K. Transmission of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* harboring a bla_{CMY-2}-carrying IncA/C2 plasmid chromosomally integrated by IS*Ecp1* or IS*26* in layer breeding chains in Japan. J Vet Med Sci. 2021. Sep; 83(9): 1345-1355.

25) Shimizu T, Onuki M, Suzuki S, Hirai S, Yokoyama E, Matsumoto A, Hamabata T. Enhanced production of Shiga toxin 1 in enterohemorrhagic *Escherichia coli* by oxygen. Microbiology. 2021. Dec; 167(12): 001122.

26) Nakae K, Ooka T, Murakami K, Hara-Kudo Y, Imuta N, Gotoh Y, Ogura Y, Hayashi T, Okamoto Y, Nishi J. Diversification of *Escherichia albertii* H-Antigens and Development of H-Genotyping PCR. Front Microbiol. 2021. Nov; 12:737979.

27) Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K. Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. Haematologica. 2021 Feb 1;106(2):532-542.

28) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Momose H, Tanio M, Kuramitsu M, Sasaki D, Matsumoto N, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Tanabe

K, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Muramatsu M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Miyazaki Y, Konnai S, Yanagihara K, Morishita K, Watanabe T, Yamano Y, Saito M. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. Commun Biol. 2022 Jun 2;5(1):535.

29) Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant (B.1.1.529 lineage) in international travelers to Japan. Clin Infect Dis. 2022 Jan 3:ciab1072.

30) Sekizuka T, Saito M, Itokawa K, Sasaki N, Tanaka R, Eto S, Someno R, Ogamino A, Yokota E, Saito T, Kuroda M. Recombination between SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 variants identified in a traveller from Nepal at the airport quarantine Facility in Japan. J Travel Med. 2022 Apr 20:taac051.

31) Wu FT, Oka T, Kuo TY, Doan YH, Tzu-Chi Liu L. Sapoviruses detected from acute gastroenteritis outbreaks and hospitalized children in Taiwan. J Formos Med Assoc. 120(8):1591-1601, 2021.

32) Yang F, Li Y, Li Y, Jin W, Duan S, Xu H, Zhao Y, He Z, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Takeda N, Zhang W, Muramatsu M, Li TC. Experimental Cross-Species Transmission of Rat Hepatitis E Virus to Rhesus and Cynomolgus Monkeys. Viruses. 14(2):293., 2022.

2. 和文発表

1) 齋藤智也. 健康危機管理. みんなで取り組む災害時の保健・医療・福祉活動. 54-62. 2022.

2) 齋藤智也. 健康危機管理に関する人材育成. みんなで取り組む災害時の保健・医療・福祉活動. 219-220. 2022.

3) 齋藤智也. 変異ウイルス(変異株)のインパクト. 日本内科学会雑誌. 110(11). 2021. pp. 2368–73.

4) 齋藤智也.新型コロナウイルスの変異株について.Current Therapy.39(11). 61-64.2021.

5) 齋藤智也. トピックス:国立感染症研究所における感染症危機管理研究センター設立の経緯. バムサジャーナル. 33(4).pp.32-33. 2021.

6) 齋藤智也. 新型インフルエンザ等対策特別措置法の意義と今後の課題. 公衆衛生. 85(4). 249-253. 2021 年 4 月.

7) 藤本嗣人. 感染症の検査診断法 アデノウイルス・パレコウイルス・エンテロウイルス感染症. 臨床と微生物, Vol.48 (2), 132～136, 2021.

8) 藤本嗣人. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の遺伝子検査(最近の体外診断医薬品). 臨床と微生物, Vol.48 (6), 666～672, 2021.

9) 影山努. インフルエンザを再考する インフルエンザウイルスの分類と検査 臨床検査 65(11):1212-1217, 2021.

10) 影山努. ウイルス感染症の検査診断法 コロナウイルス感染症. 臨床と微生物 48(2):120-124, 2021.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Saito T. Epidemiology of COVID-19/Infectious diseases in Tokyo outside the Olympic "bubble". IOC World Conference on Prevention of Injury & Illness in Sport. 2021.

2. 国内学会

1) 齋藤智也.SARS-CoV-2 変異株(variant)とその対応. 第95回日本感染症学会学術講演会 第69回日本化学療法学会総会合同学会.2021.

2) 齋藤智也. パンデミック等の健康危機対応 “過去問型”危機管理からの脱却. 第95回日本感染症学会学術講演会 第69回日本化学療法学会総会合同学会.2021.

3) 金勲、開原典子、柳宇、鍵直樹、林基哉、菊田弘輝、齋藤智也、阪東美智子. 接待を伴う飲食店における換気状況及び室内環境に関する調査. 令和3年度空気調和・衛生工学会大会. 2021.

4) 齋藤智也. マスギャザリングとCOVID-19のインパクト. 第80回日本公衆衛生学会総会. 2021.

5) 齋藤智也. 災害対策とパンデミック・感染症. 第80回日本公衆衛生学会総会. 2021.

6) 齋藤 智也. 東京 2020 大会の新型コロナウイルス感染症対策、第 35 回公衆衛生情報研究協議会. 2022.

7) 吉松芙美、福住宗久、北山明子、島田智恵、砂川富正、齋藤智也. 国立感染症研究所 EOC(Emergency Operations Center)の運用. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021.

8) 吉松芙美、齋藤智也. 国立感染症研究所が公表した文書に関するネットニュース及び Twitter の分析について、第 35 回公衆衛生情報研究協議会. 2022.

9) 藤本嗣人、花岡希、神尾敬子、松元幸一郎、吉田誠、野尻直未、小長谷昌未、藤田昌樹. 臨床現場で Rhinovirus/Enterovirus と同定された臨床検体の精査で検出された Enterovirus D68. 第 62 回臨床ウイルス学

会. 2021.

10) 佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、山内淳司、高橋克典、國友康夫、長谷川由美子(はせがわゆみこ)1)、東久世裕太、宮地恵子、佐藤賢文、直亨則、斎藤益満、山野嘉久. 全血を用いた改変 HTLV-1 プロウイルス量定量法に関する検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会.2021.
11) 中畑新吾、Chilmi Syahrul、中武彩子、吉浜麻生、松浦正、武本重毅、中野伸亮、斎藤益満、岩永正子、相良康子、前田宏一、宇都宮與、下田和哉、渡邊俊樹、森下和広. sCADM1 は ATLL の新規のバイオマーカー候補となる. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会.2021.
12) 斎藤益満、和田悠作、佐藤知雄、長谷川寛雄、松平崇弘、直亨則、今泉芳孝、森下和広、渡邊俊樹、山野嘉久. 新規開発した HTLV-1 クロナリティ解析技術の ATL リスク評価法としての検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会.2021.
13) 北山明子. 国立感染症研究所の EOC について、第 35 回公衆衛生情報研究協議会. 2022.
14) 平井晋一郎. 英語論文を初めて投稿するまでの試行錯誤. 第 33 回 地方衛生研究所 全国協議会 関東甲信静支部 細菌研究部会. 2022.
15) 百瀬文隆、瀬下恵利佳、栗田啓嗣、森川裕子. A 型インフルエンザウイルス NA 分節パッケージングシグナル配列の解析. 第 68 回 日本ウイルス学会学術集会. 2021.

２３． 治療薬・ワクチン開発研究センター

センター長　　高橋　宜聖

概　要

治療薬・ワクチン開発研究センターは、免疫部からの改組により令和 3 年 4 月1日に発足した。平時から様々な感染症に対する治療薬・ワクチン開発研究を実施するとともに、新興・再興感染症の発生と拡大による緊急時への事前準備に資する研究開発を推進している。特定の感染症に捉われず、横断的な開発基盤となる新規モダリティ開発等の研究を行う一方、国内での新規治療薬・ワクチン開発が求められる重点感染症に対する創薬研究を積極的に実施している。

当センターは、ワクチン開発グループ6室と治療薬開発グループ4室から構成され、様々なモダリティを駆使した創薬研究を実施している。ワクチン開発グループは、ヒト免疫の情報を元にしたワクチンデザイン研究を大きな柱に捉え、従来のワクチンよりも広域性に優れた、病原体の変異や類似の病原体にも有効なワクチン開発を目指している。治療薬開発グループは、宿主細胞での感染動態の情報から創薬ターゲットを特定し、活性、特異性、および広域性に優れた治療薬の開発を目指している。

感染免疫・ウイルス学・細菌学の学術領域を基盤としながら、情報科学・構造生物学・化学遺伝学などの研究者から構成され、最先端技術を駆使しながら感染症の制圧に寄与するよう、センター員一丸となって開発研究に邁進している。新型コロナウイルス変異株等による緊急時には、所内横断的な研究グループに積極的に参加して対応にあたるとともに、連携大学院等を介して大学院生の指導や、若手研究者の育成にも積極的に取り組んでいる。

令和3年度に当センターで実施された研究・業務の概要は以下のとおりである。

調査・研究

I. ワクチン開発研究

1. 新型コロナウイルスワクチンに関する免疫研究
2. 新型コロナウイルスに対するヒト免疫に関する研究
3. 万能インフルエンザワクチンの開発研究
4. 狂犬病ワクチンに関する免疫研究
5. 肝炎ウイルスに関する免疫研究
6. フラビウイルスに関する免疫研究

II. 治療薬開発研究

1. RNA ウイルスに関する研究
2. DNA ウイルスに関する研究
3. 薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発
4. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

Ⅲ. 生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1. セアカゴケグモ毒素中和モノクローナル抗体の研究
2. セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究
3. ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

品質管理に関する業務

I. 国家検定

II. 抜き取り検査

III. 標準品交付

IV. 体外診断薬委員会業務

国際協力関係業務

研修業務

共同利用機器管理

令和 3 年 4 月 1 日付で渡士幸一治療薬開発総括研究官が昇任した。令和 3 年 8 月 1 日付で上滝隆太郎主任研究官が着任した。令和 3 年 11 月 1 日付で日紫喜隆行主任研究官、大橋啓史研究員が着任した。令和 3 年 12 月 1 日付で赤澤大輔主任研究官が着任した。令和 4 年 1 月 1 日付で氣駕恒太朗第十室長が着任した。

業　績

調査・研究

Ⅰ. ワクチン開発研究

1. 新型コロナウイルスワクチンに関する免疫研究

（1）SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性および反応原性に関する自然免疫研究

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 2 回接種は、強力な

SARS-CoV-2 中和抗体を誘導する一方で、副反応が比較的高頻度に発生する。本研究では、92 人のワクチン接種者に高次元の免疫プロファイリングを適用し、中和抗体価、副反応の重症度、またはその両方と相関する 6 つのワクチン誘導性免疫ダイナミクスを特定した。ナチュラルキラー（NK）細胞/単球サブセット（CD16+ NK 細胞、CD56high NK 細胞、Non-classical monocyte）、樹状細胞（DC）サブセット（DC3、CD11c- AS-DC）、NKT 様細胞の初期ダイナミクスは、それぞれ中和抗体価、副反応の重症度、あるいはその両方に対して相関を示した。中和抗体価や副反応と相関した細胞は、共通して IFN-γ誘導性ケモカインの上昇と関連していた。一方で、ケモカイン受容体である CCR2 と CXCR3 は、中和抗体価と相関した細胞ではワクチン誘導的に発現増強されたが、副反応と相関した細胞では恒常的に発現していたことから、それぞれ異なる様式で発現調節されていることが示された。本免疫データは、免疫原性を高めつつ副反応を低減させるためのワクチン戦略の構築に寄与することが期待される。

［高野智弘、松村隆之、安達悠、森山彩野、孫琳（協力研究員）、五十川正記、西山紋惠（協力研究員）、小野寺大志、寺原和孝、登内奎介（研究生）、富井健太郎（産業技術総合研究所）、山下和男（KOTAI バイオテクノロジーズ株式会社）、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（2） COVID-19 mRNA ワクチン接種者における液性免疫に関する研究

COVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 を 2 回接種した被験者について、接種 1 ヶ月後および 4.9 ヶ月後の血漿抗体と記憶 B 細胞を解析し、ワクチン接種により誘導されるそれら液性免疫応答の量的・質的な経時変化を調べた。

その結果、SARS-CoV-2 Wuhan 株に対する血漿の中和抗体価は接種 4.9 ヶ月後にかけて大きく減衰していた一方で、Wuhan 株スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (receptor binding domain; RBD) に対して結合性をもつ記憶 B 細胞の頻度は増加しており、ワクチン接種により誘導される記憶 B 細胞は血中抗体とは対照的に持続的な液性免疫応答を担うことが示された。また、強い免疫逃避能をもつ Omicron 変異株に対する応答性を調べたところ、血漿抗体価ではほとんど結合・中和活性が見られないのに対して、これら記憶 B 細胞の約 30-50%が Omicron 株 RBD に対して交差結合性を示した。さらに、このようなワクチン 2 回接種で誘導される記憶 B 細胞の中に Omicron 株中和活性をもつものが含まれるか、B 細胞の一細胞培養系を用いて各 B 細胞クローンの BCR の中和活性を調べた結果、Wuhan 株中和活性をもつ記憶 B 細胞のうち約 30%が Omicron 株に対しても中和活性を示した。これらの結果から、BNT162b2 ワクチン 2 回接種により誘導される液性免疫応答のうち、血中中和抗体と比べ記憶 B 細胞が持続性・交差性に優れており、ワクチン接種による長期的な感染防御やウイルス変異株の免疫逃避に対する防御応答において記憶 B 細胞が重要な役割を担うことが示された。

［上滝隆太郎、安達悠、森山彩野、小野寺大志、福士秀悦（ウイルス一部）、長倉貴樹、登内奎介、寺原和孝、孫琳、高野智弘、西山紋恵、新海正晴（東京品川病院）、大場邦弘（公立昭和病院）、中村ふくみ（東京都立墨東病院）、清水秀文（東京新宿メディカルセンター）、鈴木忠樹（感染病理部）、松村隆之、五十川正記、高橋宜聖］

2．新型コロナウイルスに対するヒト免疫に関する研究

（1）SARS-CoV-2 感染回復者血漿抗体の中和活性評価

SARS-CoV-2 ウイルスを用いて回復者血漿に含まれる中和抗体価を In vitro で測定したところ、感染回復者では中和抗体価が上昇し、また中和抗体価は受容体結合部位結合 IgG 抗体価と相関していた。

［森山彩野、竹下勝（慶應義塾大学）、小山田孝嘉（富士フイルム株式会社）、櫓曜（富士フイルム株式会社）、藤垣英嗣（藤田医科大学）、鈴木忠樹（感染病理部）、高橋宜聖］

（2）SARS-CoV-2 感染回復者血漿パネルの準備

SARS-CoV-2 ウイルスは変異株が多数報告されており、その一部は回復者やワクチン接種者が獲得する中和抗体から逃避することが報告されている。新たに分離される変異株の抗原性を評価するために SARS-CoV-2 感染回復者検体を多数収集し Wuhan 株により値付けを行い、血漿パネルを作製した。

［森山彩野、松村隆之、五十川正記、安達悠、高野智弘、小野寺大志、寺原和孝、高橋宜聖］

（3）新型コロナウイルスに対する治療用抗体の樹立

2019 年末から世界的パンデミックを引き起こしている SARS-CoV-2 に対して、現在世界中で様々な治療薬のスクリーニングが行われているが、本研究では抗体治療薬として完全ヒト抗体産生マウスを用い、SARS-CoV-2 だけでなく SARS-CoV 等、Clade1 コロナウイルスに幅広く強い中和活性を示す pan コロナ治療用抗体の樹立を行った。また構造解析により幅広い中和活性を示す構造学的根拠を明らかにした。

［小野寺大志、喜多俊介（北大）、安達悠、森山彩野、孫琳、登内奎介、志和希（感染病理部）、岩田奈緒子（感染病理部）、永田典代（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）、関塚剛（病原体ゲノムセンター）、黒田誠（病原体ゲノムセンター）、福士秀悦（ウイルス一部）、押村光雄（鳥取大）、黒崎知博（阪大）、橋口隆生（京大）、前仲勝実（北大）、高橋宜聖］

（4）新型コロナウイルスに対する診断用抗体の樹立

SARS-CoV-2 の迅速診断キットに当研究部で SARS-CoV の N protein に対して作製されたモノクローナル抗体の中から SARS-CoV-2 の N protein に対して交差反応を示すモノクローナル抗体が緊急的に用いられているが、本研究では SARS-CoV-2 に対してより高感度かつ特異的な診断を可能とするため、SARS-CoV-2 の N protein に対するモノクローナル抗体の樹立を行った。

［藤澤瑞生、小野寺大志、安達悠、高橋宜聖］

（5）新型コロナウイルスに対する液性免疫記憶に関する研究

SARS-CoV-2 感染回復者において再感染を防御する上で感染後に形成されるウイルス特異的な記憶 B 細胞は中和抗体の供給の点から多大な貢献が期待される。

そのため、記憶 B 細胞の機能（中和活性）と抗原特異性、また発現遺伝子の相関関係を明らかにし、ウイルス中和に相関する免疫記憶パラメーターを明らかにすることは回復者やワクチン接種者の予後を見極める上で非常に重要である。本研究では LIBRA-seq(linking B cell receptor to antigen specificity through sequencing)と多次元フローサイトメトリー、及びシングルセルトランスクリプトーム解析を組み合わせることにより回復者の記憶 B 細胞の中和活性と相関するパラメーターを明らかにした。

［小野寺大志、安達悠、佐藤隆（東京品川病院）、森山彩野、孫琳、登内奎介、黒崎知博（阪大）、新海正晴（東京品川病院）、山下和男（KOTAI バイオ）、高橋宜聖］

（6）新型コロナウイルスに対する細胞性免疫に関する研究

SARS-CoV-2 ウイルスに特異的な T 細胞は、COVID-19 感染からの回復に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、COVID-19 回復期のメモリーT 細胞応答について検討した。まず、SARS-CoV-2 由来のスパイクタンパク（S）およびヌクレオカプシドタンパク（N）に特異的な CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の半減期を測定した。S および N 特異的な T 細胞は、抗体価よりも長い半減期を示したが、重症度とは明らかな相関を認めなかった。次に S 特異的 CD4+T 細胞のサブセット分画 (Th1-like, Th2-like, Th17-like, Tfh-like など)の頻度、半減期、および抗 RBD 抗体価との相関を検討した。回復期初期（発症後 2.5 ヶ月まで）から発症後 10 ヶ月以上まで、いずれの場合でも Th2-like もしくは Th17-like T 細胞の頻度が最も高く、Th17-like T 細胞の半減期は他の T 細胞サブセットよりも長かった。一方で、Th2-like T 細胞と Tfh-like T 細胞の頻度は抗 RBD 抗体価と弱い相関を示したが、Th17-like T 細胞はほとんど相関を示さなかった。これらの結果は、SARS-CoV-2 特異的 $CD4^{+}$T 細胞応答の持久性と多様性を示唆しており、今後のワクチン開発において重要な知見と考えられる。

［寺原和孝、五十川正記、安達悠、登内奎介、佐藤隆（東京品川病院）、森山彩野、高野智弘、西山紋惠、孫琳、小野寺大志、松村隆之、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

3．万能インフルエンザワクチンの開発研究

（1）A 型インフルエンザウイルスへの交差防御抗体を誘導可能な新しいワクチン剤形に関する研究

ユニバーサルワクチン開発には、誘導標的となるヒト交差防御抗体が発揮する感染防御メカニズムの解明が重要である。これまでの研究においてA型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン抗原に広域に結合するヒト交差防御抗体を同定している。この抗体はウイルス中和能を示さないため、抗体 Fc 領域を介した感染防御に依存している可能性が示唆された。そこで抗体 Fc レセプターや補体を欠損したKO マウスを用いた結果、感染防御効果の減衰が両マウスで確認された。現在、この交差防御抗体を選択的に誘導可能なワクチン剤形の開発を進めている。

［安達悠、登内奎介（研究生）、石井望武（研究生）、竹山春子（早稲田大学）、片山和彦（北里大学）、高橋宜聖］

（2）万能ワクチンの標的となる新規抗体の特定

交差性 B 細胞の活性化を誘導しやすいヘマグルチニン抗原構造を持つワクチン剤形により、A 型インフルエンザウイルス抗原に広く結合する防御抗体レパトアをこれまでに見出している。この抗体レパトアはウイルス中和能を示さないため、抗体 Fc 領域を介した感染防御を発揮している可能性が示唆された。そこで in vivo 感染防御効果における抗体 Fc 領域の寄与を検証するために Fc 変異型抗体を作製した結果、通常型抗体で見られた感染防御効果の消失を確認した。この抗体レパトアは、既知の交差抗体とは異なる抗原領域に結合する可能性が示唆されたことから、新規の交差防御抗体レパトアであることが期待される。

［登内奎介（研究生）、安達悠、森山彩野、竹山春子（早稲田大学）、高橋宜聖］

4．狂犬病ワクチンに関する免疫研究

（1）狂犬病ワクチンの初回シリーズの接種者や、すでに初回シリーズの接種を完了してから、一定の期間を空けてブースター接種を受けた方々を対象として、免疫研究に着手した。初回シリーズで末梢血に G タンパクに結合性記憶 B 細胞が誘導されることを確認し、その表現型や持続性を今後フォローアップするとともに、ブースター接種後の動きも解析する予定である。

［藤澤瑞生（研究生）、小野寺大志、Arnone Nithichanon（Khon Kaen 大学、タイ王国）、Ganjana Lertmemongkolchai（Khon Kaen 大学、タイ王国）、鈴木忠樹（感染病理部）、高橋宜聖］

5．肝炎ウイルスに関する免疫研究

（1）B 型肝炎ウイルスに関する免疫研究

B 型肝炎ウイルス感染は肝不全や肝がんにつながる恐れがあり予防・治療法の開発が求められる。現在使用されている HBs 抗原ワクチンでは十分な抗体価が誘導されない場合があり、新たなワクチン抗原の開発が望まれる。本研究では昨年度に引き続き既往感染者末梢血由来の B 型肝炎ウイルス抗原認識メモリーB 細胞の検出技術の開発を行うとともに、産生される抗体の感染中和活性を検討した。B 型肝炎ウイルス感染中和活性を持つ抗体クローンを複数個単離し、それらの抗体遺伝子配列を同定することに成功した。これらの抗体のエピトープ解析を進めることで新たなワクチン抗原の発見につながる可能性が期待される。

［森山彩野、孫琳、小野寺大志、加藤孝宣（ウイルス第二部）、鈴木亮介（ウイルス第二部）、由雄祥代（国立国際医療研究センター）、考藤達哉（国立国際医療研究センター）、高橋宜聖］

（2）B 型肝炎ウイルスに対する T 細胞応答の研究

B 型慢性肝炎の治療目標は、HBs 抗原の消失であり、しばしば機能的治癒とよばれる。現在使用されている治療法では機能的治癒がほとんど達成されない。機能的治癒の誘導において、もっとも重要な役割を果たす細胞が HBV 特異的 CD8+T 細胞であるとされているが、これらは B 型慢性肝炎患者においては機能抑制の状態にある。本研究では、HBV 持続感染マウスモデルを用いて、これら機能抑制状態にある T 細胞を刺激し、機能的治癒を誘導することを目的とした。HBV 特異的 CD8+T 細胞の OX40 シグナルを刺激することで、機能性の誘導が認められた。HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能性の誘導に伴い、HBs 抗原の顕著な抑制が認められた。興味深いことに、HBs 抗原が抑制された後に CD8+T 細胞を除去しても、HBs 抗原の再上昇は認めなかった。さらに、HBs 抗原の抑制は半年にわたって維持された。B 慢性肝炎における HBV 特異的 CD8+T 細胞の機能抑制メカニズムをさらに解析することで、治療ワクチ

ンの開発につながると期待される。
［河島圭吾（名古屋市立大学）、五十川正記、大西雅也（名古屋市立大学）、Ian Baudi （名古屋市立大学）、斉藤聡（横浜市立大学）、中島淳（横浜市立大学）、藤田尚志（京都大学）、田中靖人（熊本大学）］

（3）B 型肝炎に関与する免疫病理研究

B 型慢性肝炎の免疫学的機序はあきらかになっていない。本研究では、HBs 抗原(HBs)が小胞体(ER)に蓄積することで誘導される肝障害と肝線維化のメカニズムの解明を目的とした。まず、HBs 抗原を蓄積した肝細胞は I 型 IFN により傷害されることを明らかにした。この細胞傷害に伴い、ER ストレス反応(UPR)が減弱していることを見いだした。さらに UPR を増強させることで、I 型 IFN による肝障害を抑制できることを示した。同様の現象は HBV 感染キメラマウスでも確認された。これらの結果は、I 型 IFN は HBs 抗原蓄積肝細胞の UPR を減弱させることで細胞傷害を誘導することを示唆している。
［Ian Baudi（名古屋市立大学）、五十川正記、Moalli F（San Raffaele Research Institute）、大西雅也（名古屋市立大学）、河島圭吾（名古屋市立大学）、石田雄二（フェニックスバイオ）、立野知世（フェニックスバイオ）、佐藤悠介（北海道大学）、原島秀夫（北海道大学）、脇田隆宇、Matteo Iannacone （San Raffaele Research Institute）、田中靖人（熊本大学）］

（4）E 型肝炎ウイルス特異的抗体の検出に関する研究

E 型肝炎ウイルス（HEV）の感染早期ではウイルス特異的 IgM や IgA が誘導され、これら抗体の検出が診断補助として用いられている。しかしながら、これら抗体に対する検出試薬の感度・特異度がメーカー間で大きく異なることが報告されている。そこで本研究では、広域な抗体価で構成される国内 HEV RNA 陽性血漿検体を用い、以前にウイルス第二部で確立された in-house ELISA（HEV ORF2 VLP 抗原を固相化した間接法）の有用性について検討した。その結果、HEV 特異的 IgM・IgA ともに in-house ELISA は市販検出試薬（IgM は 4 社、IgA は 1 社）よりも高感度に検出できることが示された。in-house ELISA について更なる検証を進めることで診断補助としての活用が期待される。
［寺原和孝、李天成（ウイルス第二部）、松林圭二（日本赤十字社）、坂田秀勝（日本赤十字社）、加藤孝宣（ウイルス第二部）、杉山隆一（ウイルス第二部）、鈴木亮介（ウイルス第二部）、濱口功（血液・安全性研究部）、五十川正記、高橋宜聖］

6．フラビウイルスに関する免疫研究

（1）ジカウイルスに関する免疫研究

ジカウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスは、東南アジア地域で共に流行している。そのため、ジカワクチンの開発に向けて、とくに他のフラビウイルスとの液性免疫の交差性に起因した抗体依存性感染増強のリスクを軽減したワクチンの開発研究が必要とされている。本研究では、ジカウイルスと他のフラビウイルスに交差するヒト抗体を網羅的に解析し、交差結合抗体パネルを作成した。そして、中和活性等の有無により複数のグループ分けを行い、今後のワクチン戦略を考える上で参考となる液性免疫に関する情報を収集した。
［Arnone Nithichanon（Khon Kaen 大学、タイ王国）、高野智弘、松村隆之、小野寺大志、林昌宏（ウイルス一部）、鈴木亮介（ウイルス二部）、Ganjana Lertmemongkolchai（Khon Kaen 大学、タイ王国）、高橋宜聖］

II. 治療薬開発研究

1．RNA ウイルスに関する研究

（1）新型コロナウイルスに対する感染阻害抗体の評価

現在実用化されている SARS-CoV-2 に対する感染中和抗体は、ウイルスのスパイクタンパク質を標的としており、変異ウイルスに対する反応性の減弱が認められる。本研究では、ウイルス変異に影響されない感染中和抗体の作製を目指し、SARS-CoV-2 感染に重要な宿主因子に対する抗体を作製して検証している。これまでに、in vitro 感染細胞評価系を用いて抗体の中和活性を評価し、複数の感染中和モノクローナル抗体候補を得た。
［赤澤大輔、村田武士（千葉大学）、小笠原論（千葉大学）、渡士幸一］

（2）新型コロナウイルスに対するアンチセンス核酸の評価

SARS-CoV-2 に対する新規創薬モダリティとして、アンチセンスオリゴ（ASO）の抗ウイルス活性を検討した。SARS-CoV-2 に対する ASO の in vitro 感染細胞評価系を構築して各種 ASO の活性を検証した結果、様々な変異バリアントに対して細胞レベルで抗ウイルス活性を有する ASO モノマーを同定した。

［赤澤大輔、佐宗若奈（ウイルス第二部）、小比賀聡（大阪大学）、井上貴雄（国立医薬品食品衛生研究所）、吉田徳幸（国立医薬品食品衛生研究所）、渡士幸一］

（3）抗ジカウイルス化合物の探索

ジカウイルス遺伝子が自己複製し培養上清中にルシフェラーゼタンパク質を分泌するレポーターサブゲノムレプリコン細胞と、市販の低分子化合物ライブラリー（計 2130 化合物）を用いて、抗ウイルス化合物のスクリーニングを実施した。その結果 16 化合物が選抜され、さらに感染性ジカウイルスを用いて解析したところ、核酸アナログを含む 9 化合物が抗ウイルス活性を有することを明らかにした。

［日紫喜隆行、鈴木理恵子（神奈川県衛生研究所）、髙崎智彦（神奈川県衛生研究所）、林昌宏（ウイルス第一部）、田島茂（ウイルス第一部）、渡士幸一］

（4）SARS-CoV-2 増殖を抑制する酸化ステロールの作用機序解析

SARS-CoV-2 感染増殖培養系を用いて、ウイルス産生を低下させる新規合成酸化ステロール Oxy210 が得られた。Oxy210 はウイルス RNA の複製過程を阻害し、RNA 複製の場である二重膜小胞の形成を抑制することが示唆された。予備検討段階ではあるがビオチン化 Oxy210 を用いたプルダウン法により標的候補分子ファミリータンパク質を同定した。今後、さらなる誘導体展開により標的特異性の高い誘導体を得るとともに、創薬開発を目指す。

［大橋啓史、小林ちさ（ウイルス第二部）、佐宗若奈（ウイルス第二部）、片岡紀代（感染病理部）、山﨑雅子（ウイルス第二部）、倉持幸司(東京理科大)、村松正道（ウイルス第二部）、鈴木忠樹（感染病理部）、竹田誠（ウイルス第三部）、脇田隆字、渡士幸一］

（5）既存抗 SARS-CoV-2 薬の変異株間における抗ウイルス活性比較解析

SARS-CoV-2 はこれまでに様々な変異株が報告されており、特にウイルススパイクタンパク質に多くある変異によって抗体医薬の感受性が変化することが懸念されている。武漢株、アルファ株、ガンマ株、デルタ株、オミクロン株（BA.1, BA.2）それぞれに対する抗ウイルス化合物および抗体の活性を定量・比較した。EIDD-1931 およびニルマトレルビルといった抗ウイルス化合物については株間での活性に顕著な差は見られなかった一方で、抗体医薬は変異株によっては 10 ug/mL でもウイルス産生が減少しない場合もあることが示唆された。すなわち、スパイクタンパク質に蓄積したアミノ酸変異によってウイルス株ごとに抗体医薬の感受性が変化していることを明らかとした。

［大橋啓史、日紫喜隆行、赤澤大輔、Kwang Su Kim（名古屋大学）、Joohyeon Woo（名古屋大学）、塩野谷果歩（ウイルス第二部）、土本佳奈、岩波翔也（名古屋大学）、森山 彩野、木下一美（ウイルス第一部）、山田壮一（ウイルス第一部）、黒田雄大（獣医科学部）、山本つかさ（獣医科学部）、岸田典子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、渡邉真治（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、鈴木忠樹（感染病理部）、前田健（獣医科学部）、福士秀悦（ウイルス第一部）、高橋宜聖、岩見真吾（名古屋大学）、渡士幸一］

（6）宿主のシアロ糖鎖は新型コロナウイルスの感染増殖に重要な役割を持つ

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染増殖培養系を用いて、宿主のシアロ糖鎖が SARS-CoV-2 の効率的な感染に重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。α2-6 結合型シアル酸含有化合物および細胞表面に局在するシアル酸の欠如により SARS-CoV-2 の感染が有意に低下した。一方で、別のコロナウイルスである SARS-CoV の感染に対する影響はわずかであった。また、SARS-CoV-2

スパイクタンパク質の S1 サブユニットがα2-6 結合型シアロ糖鎖に直接結合し、宿主細胞表面に効率よく付着することが示された。

(ウイルス第二部との共同研究)

[佐宗若奈(ウイルス第二部)、山崎雅子(ウイルス第二部)、中北慎一(香川大学)、福士秀悦(ウイルス第一部)、土本佳奈、渡邊則幸(ウイルス第二部)、Nongluk Sriwilaijaroen(Thammasat University)、蟹江治(東海大学)、村松正道(ウイルス第二部)、高橋宜聖、俣野哲朗(エイズ研究センター)、竹田誠(ウイルス第三部)、鈴木康夫(静岡県立大学)、渡士幸一]

(7)SARS-CoV-2 増殖を抑制する既存薬の同定

SARS-CoV-2 感染増殖培養系を用いて、約 300 の既存薬から SARS-CoV-2 増殖を抑制する化合物のスクリーニングをおこなったところ、ネルフィナビル、セファランチンを含む 5 つの既承認薬がウイルス増殖による細胞障害を抑制した。ネルフィナビルはウイルスのメインプロテアーゼに作用することでウイルス RNA 複製過程を、セファランチンはウイルススパイクタンパク質に作用し、細胞への吸着をそれぞれ阻害する可能性が示唆された。またこれら 2 剤の併用により抗ウイルス活性の相乗効果が示され、臨床での治療効果を数理解析で予測したところ、ネルフィナビルとセファランチンの併用によりウイルス排除までの期間が未投与の場合と比べて約 5.5 日短縮されることが示唆された。

(ウイルス第二部との共同研究)

[大橋啓史、渡士幸一、佐宗若奈(ウイルス第二部)、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、岩波翔也(九州大学)、広川貴次(産業技術総合研究所)、白井剛(長浜バイオ大学)、金谷重彦(奈良先端技術科学大学)、伊藤悠介(九州大学)、Kwang Su Kim(九州大学)、西岡華実、安藤秀二(ウイルス第一部)、江島啓介(インディアナ大学)、小泉吉輝(国立国際医療研究センター)、田中智博(東京理科大学)、青木伸(東京理科大学)、倉持幸司(東京理科大学)、鈴木忠樹(感染病理部)、橋口隆生(九州大学)、前仲勝実(北海道大学)、俣野哲朗(エイズ研究センター)、村松正道(ウイルス第二部)、西條政幸(ウイルス第一部)、合原一幸(東京大学)、岩見真吾(九州大学)、竹田誠(ウイルス第三部)、Jane A. McKeating(オックスフォード大学)、脇田隆字]

2. DNA ウイルスに関する研究

(1)B 型肝炎ウイルスの細胞内への侵入阻害に関する研究

B 型肝炎ウイルス(HBV)は肝細胞特異的に発現する胆汁酸トランスポーター(NTCP)を感染受容体として利用し宿主細胞へ感染する。その際、上皮成長因子受容体(EGFR)が NTCP とタンパク質相互作用し細胞内への侵入を制御する受容体共役因子であることが最近報告された。本研究では NTCP-EGFR の相互作用を阻害することで HBV の感染を抑制する化合物を探索し、新たな抗 HBV 剤の候補とすることを目的としている。現在、HBV 感染阻害の効果を持つ化合物から NTCP-EGFR の相互作用を阻害することができる化合物をスクリーニングしている。

[御舩淳紀(派遣職員)、岩本将士(ウイルス第二部)、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、大石真也(京都薬科大学)、渡士幸一]

(2)B 型肝炎ウイルスの侵入阻害剤の同定

HBV に対して抗ウイルス活性を持つ化合物 Exophillic acid を、天然化合物ライブラリのスクリーニングにより同定した。Exophillic acid は HBV だけでなく、HDV の感染も阻害した。さらなる解析の結果、この化合物の標的因子は HBV の感染受容体である NTCP であり、NTCP に直接結合することで HBV の細胞内への侵入を阻害していることがわかった。今後の誘導体展開により、より強い HBV 感染阻害活性を持つ化合物を同定し、創薬開発を目指す。

(ウイルス第二部との共同研究)

[小林ちさ(ウイルス第二部)、岩本将士(ウイルス第二部)、大島美月(ウイルス第二部)、山崎雅子(ウイルス第二部)、倉持幸司(東京理科大)、渡士幸一]

(3)HBV 感染阻害コレステロール誘導体の同定

コレステロール誘導体は HBV の感染阻害効果を持つことが明らかになったため、更なる誘導体展開により HBV 感染阻害活性の強いコレステロール誘導体を同定した。興味

深いことに、得られたコレステロール誘導体は HBV の侵入を阻害する新規作用機序を持つことが明らかとなった。また薬物動態試験の結果、コレステロール誘導体は肝臓に蓄積することがわかった。近年コレステロール誘導体は骨粗鬆症や他のウイルスへの治療薬候補として研究開発されていることから、新規抗 HBV 薬シーズとなることが期待される。

（ウイルス第二部との共同研究）

［大嶋美月（ウイルス第二部）、深野顕人（ウイルス第二部）、岩本将士（ウイルス第二部）、倉持幸司（東京理科大）、渡士幸一］

（4）エンテカビル耐性 B 型肝炎ウイルスポリメラーゼの生化学的および構造学的研究

既存薬であるエンテカビル(ETV)の耐性発現メカニズムを理解するために、生化学的手法と構造的手法を併用して ETV 耐性変異を持つ HBV 逆転写酵素(RT)を解析した。構造解析は ETV 感受性を獲得した HBV RT 模倣ヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)RT をモデルとした。これら解析より、ETV が HBV RT を標的とするメカニズムとして、HBV RT の M171 が重要であると示唆した。さらに現在、M171 変異体の解析を進めている。

（ウイルス第二部との共同研究）

［中嶋章悟（ウイルス第二部）、渡士幸一、加藤孝宣（ウイルス第二部）、村松正道（ウイルス第二部）、脇田隆字、安武義晃(産業技術総合研究所)、豊田哲也(福祉村病院)］

3．薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発

耐性菌による年間死者数は127万人、耐性菌関連による年間死者数は495万人となっており、マラリアやエイズによる死者数をすでに超えている（Lancet 2022）。その一方で、近年は新しい抗菌薬開発が進まず、薬剤耐性菌に起因する感染症の治療はますます困難になっている。この状況を放置しておくと、2050年には年間1000万人の死者が出ると予測されており（オニールレポート 2014, WHO 2017）、早急な対策が必要である。近年では抗菌薬の代替として、バクテリオファージ（細菌に感染し溶菌するウイルス）を利用した抗菌療法（ファージセラピー）やファージの溶菌酵素エンドライシンを利用した抗菌療法が注目されているが、まだ実用化には至っていない。本センターでは、令和4年1月よりファージを利用した新規治療薬開発を行なっている。令和3年度は、環境中からファージの収集を行なった。今後、合成生物学的手法を利用して、ファージ療法や溶菌酵素の開発を行なっていく。

［氣駕恒太朗、渡士幸一、高橋宜聖］

4．劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

A群レンサ球菌（Group A Streptococcus: GAS）は、通常、上気道粘膜もしくは皮膚表面で局所感染を引き起こすが、劇症型溶血性レンサ球菌感染症では急激なショックと菌血症を伴う致死的全身感染となる。これまでA群レンサ球菌の主要な毒素ストレプトリジンOに対する中和抗体投与が劇症型A群レンサ球菌感染症に対する補助的治療法として有用である可能性を示してきた。また、劇症型A群レンサ球菌感染マウスモデルにおいて好中球減少を代償すると考えられたインターフェロンγ産生未熟骨髄系細胞（γIMCs）による宿主防御機構を明らかにしてきた。現在、本サブセットおよび他の免疫細胞による宿主防御機構における新たなサイトカインの関与について解析を進め、抗体療法とサイトカインの制御とを組み合わせることによる、さらに有効な治療法開発の可能性を模索している。

［高野智弘、松村隆之、相内章（感染病理部）、千葉丈（感染病理部）、池辺忠義（細菌第一部）、吉澤定子（東邦大学）、阿戸学（感染制御部）、高橋宜聖］

Ⅲ．生物毒素および抗毒素治療に関する研究

1．セアカゴケクモ毒素中和モノクローナル抗体の研究

オーストラリア由来のセアカゴケグモは、1995（平成 7）年 9 月に大阪府高石市で多数確認されて以来、現在では日本国内ほぼ全ての都道府県で観察されており、大きな社会問題となっている。治療は、対症療法とウマ抗毒素の投与であるが、我が国では抗毒素が薬事承認されていないため、製造元であるオーストラリア CSL 社から医師の個人輸入により、ウマ抗毒素の保管・投与が行われているのが実情である。また、ウマ抗毒素の使用はアナフィラキシーの危険が常につきまとうため、別の治療法が望まれている。

セアカゴケグモ毒素の主成分はα-ラトロトキシンという神経毒であり、これを中和できれば十分な治療効果が上げられると考えられるため、現在、ウマ抗毒素よりも安全性と有効性の高い治療用のα-ラトロトキシン特異的ヒトモノクローナル抗体の作製を進めている。
［高野智弘、松村隆之、阿戸学（感染制御部）、高橋宜聖］

2．セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究

セアカゴケグモ咬傷に対して抗毒素は根治的治療薬である。本研究では国産セアカゴケグモ抗毒素の品質管理を目的とした。セアカゴケグモ抗毒素 Lot.001 について力価の安定性試験（マウス致死試験）を行った結果、製造後 6 年目においても力価は安定しており、中和活性の低下は全く認められなかった。セアカゴケグモ試験毒素も冷凍保存により毒素活性は安定していた。現在、本抗毒素は未承認薬であるが、特定臨床研究での使用や将来的に承認薬を目指すにあたって、抗毒素と試験毒素の品質管理を継続的に行うことが必要である。
［高野智弘、松村隆之、阿戸学（感染制御部）、高橋宜聖］

3．ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

ヤマカガシ咬傷に対して抗毒素は根治的治療薬である。本研究では国産ヤマカガシ抗毒素の品質管理を目的とした。ヤマカガシ抗毒素 Lot.0001 について抗出血価および抗凝固活性の安定性試験（ウサギ出血斑測定試験および in vitro 血液凝固試験）を行った結果、製造後 20 年以上経過していることから力価の低下傾向が認められたが、十分な力価は保持されていると考えられた。ただし、ヤマカガシ抗毒素もヤマカガシ試験毒素も製造後 20 年以上経過しており、ロット更新を検討する必要があると考えられた。現在、本抗毒素は未承認薬であるが、特定臨床研究での使用や将来的に承認薬を目指すにあたって、抗毒素と試験毒素の品質管理を継続的に行うことが必要である。
［高野智弘、松村隆之、阿戸学（感染制御部）、高橋宜聖］

品質管理に関する業務

I. 国家検定

エンドトキシン試験：190 ロット
［寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛（非常勤職員）、高橋宜聖］

乾燥まむしウマ抗毒素：1 ロット
［高野智弘、松村隆之、高橋宜聖］

II. 抜き取り検査

エンドトキシン試験：6 ロット
［寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、道坂瑛（非常勤職員）、高橋宜聖］

III. 標準品交付

標準はぶ抗毒素（抗致死、抗出血 I 及び抗出血 II）
［高野智弘、松村隆之、高橋宜聖］

IV. 体外診断薬委員会業務

承認前検査項目のうち、当センターでは A 型肝炎ウイルス（HAV）抗体測定用キットを担当している。令和 3 年度は当該製品の承認申請は 0 件であったが、この検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を進めている。また、体外診断薬委員会に提出された各種体外診断薬の承認前検査申請について審査を行った。
［寺原和孝、五十川正記、高橋宜聖］

1．A 型肝炎ウイルス(HAV)検体パネルの整備

HAV 感染予防対策の基礎となる感染診断法のうち最も多用されるのは HAV 抗体検出キットで、A 型肝炎診断補助検査全体の 95%以上を占める。この HAV 抗体検出キットは数年ごとに感度・特異性の向上したバージョンが開発されるため、新しい HAV 抗体検出キットの継続的な性能評価が必要とされている。当センターではその性能評価の基礎となる感染症検体パネル（IgM、IgG 型 HAV 抗体パネル）の整備を進めており、これまで IgG 型 HAV 検体パネルの整備を完了した。一方 IgM 型 HAV 検体については、国立病院機構の肝炎研究班に属する医療機関と、国内の肝疾患診療連携拠点病院に検体の譲渡を依頼した。収集した検体については分注・値付を行い、令和 3 年度終了時点

でパネル登録候補（500 μL 量で分注数が 2 以上、IgM および IgG 陽性）として合計 32 検体を収集するに至っている。

［寺原和孝、五十川正記、是永匡紹（国立国際医療研究センター）、八橋弘（国立病院機構長崎医療センター）、高橋宜聖］

国際協力関係業務

Ⅰ. SARS-CoV-2 抗体 WHO 国際標準品制定のため、多国間共同研究に参加し、標準品候補の中和抗体価の値付けに貢献した。

［森山彩野、福士秀悦（ウイルス第一部）、木下ひとみ（ウイルス第一部）、山田壮一（ウイルス第一部）、前田健（獣医科学部）、黒田雄大（獣医科学部）、山本つかさ（獣医科学部）、鈴木忠樹（感染病理部）、徳永研三（感染病理部）、飛梅実（感染病理部）、岩田奈織子（感染病理部）、志和希（感染病理部）、水上拓郎（血液・安全性研究部）、野島清子（血液・安全性研究部）、関洋平（血液・安全性研究部）、渡邉真治（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、岸田典子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、高橋宜聖］

研修業務

I. 大学など教育機関における講義や研修

1. 早稲田大学先進理工学部（10 月 18 日、12 月 6 日、13 日、20 日、1 月 17 日）感染症と生体防御の講義を行った。［高橋宜聖、渡士幸一、五十川正記］
2. 東京理科大学生命科学研究所（6 月 16 日）臨床医学概論の講義を行った。［高橋宜聖］
3. 東京理科大学生命科学研究所（7 月 21 日）生命システム論の講義を行った。［高橋宜聖］
4. 東京大学医科学研究所（10 月 4 日）感染症対策に資する免疫研究の講義を行った。［高橋宜聖］
5. 国立感染症研究所感染症公開講座（10 月 12 日）感染と宿主免疫に関する講義を行った。［高橋宜聖］
6. 国立感染症研究所感染症公開講座（2 月 22 日）感染症治療薬開発に関する講義を行った。［渡士幸一］
7. 東京理科大学理工学部（7 月 12 日、19 日）分子病態学の講義を行った。［渡士幸一］
8. 杏林大学医学部（11 月 12 日、12 月 3 日）） ウイルス学特論、ウイルス学各論の講義を行った。［渡士幸一］
9. 名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程（7 月 7 日）の講義を行った。［五十川正記］
10. 肝臓学会 School of Hepatology（9 月 11 日）で肝と免疫学に関する講義を行った。［五十川正記］
11. 名古屋市立大学医学部（1 月 13 日、2 月 8 日）でウイルス学講義を行った。［五十川正記］

共同利用機器管理

所内・所外の利用者による機器の利用を円滑にするため、機器の使用に関する予約と使用記録を管理・保存した。さらに、機器の定期的な保守、点検を行い、故障等のトラブルには早急に対処した。とくに新規使用者や、特殊な操作法を希望する使用者に関しては、個別に技術指導を行った。令和 3 年度の使用実績は、496 回、1617.1 時間であった。

［泉山枝里子（非常勤職員）、小野寺大志、高橋宜聖］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1). Shinada K, Sato T, Moriyama S, Adachi Y, Shinoda M, Ota S, Morikawa M, Mineshita M, Matsumura T, Takahashi Y, Shinkai M. Longitudinal analysis of neutralizing potency against SARS-CoV-2 in the recovered patients after treatment with or without Favipiravir. ***Viruses.*** 2022 Mar 24;14(4):670. doi: 10.3390/v14040670.

2). Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara

H, Ken M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants ***Med (N Y).*** 2022 Mar 4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006. Online ahead of print.

3). Taki Y, Watanabe S, Sato'o Y, Tan XE, Ono HK, Kiga K, Aiba Y, Sasahara T, Azam AH, Thitiananpakorn K, Veeranarayanan S, Li FY, Zhang Y, Kawaguchi T, Hossain S, Maniruzzaman, Hu DL, Cui L, The Association Between Onset of Staphylococcal Non-menstrual Toxic Shock Syndrome With Inducibility of Toxic Shock Syndrome Toxin-1 Production. ***Front Microbiol.*** 13:765317. 2022 Mar. doi: 10.3389/fmicb.2022.765317

4). Watashi K. Open collaborative framework providing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection cell culture assays for accelerating drug development. ***Translat Regulat Sci*** 3(3): 112-114 (2021) doi: 10.33611/trs.2021-023

5). Yato K, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Suzuki R. Induction of neutralizing antibodies against hepatitis C virus by a subviral particle-based DNA vaccine. ***Antiviral Res.*** 199: 105266, 2022 Mar. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105

6). Kamisuki S, Shibasaki H, Ashikawa K, Kanno K, Watashi K, Sugawara F, Kuramochi K. Determining the absolute configuration of vanitaracin A, an anti-hepatitis B virus agent. ***J Antibiot*** (Tokyo), 75(2): 92-97, 2022 Feb. doi: 10.1038/s41429-021-00496-1

7). Kikuchi M, Sawabe M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshioka K, Tanaka J, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Development of an intervention system for linkage-to-care and follow-up for hepatitis B and C virus carriers. ***Hepatol Int***. 16(1): 68-80, 2022 Feb. doi: 10.1007/s12072-021-10269-5

8). Kotaki R, Adachi Y, Moriyama S, Onodera T, Fukushi S, Nagakura T, Tonouchi K, Terahara K, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Shinkai M, Oba K, Nakamura-Uchiyama F, Shimizu H, Suzuki T, Matsumura T, Isogawa M, Takahashi Y. SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B-cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. ***Sci Immunol***. 2022 Feb 3:eabn8590. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8590.

9). Ota R, Karasawa D, Oshima M, Watashi K, Shimasaki N, Nishii Y, Asymmetric total synthesis of four bioactive lignans using donor-acceptor cyclopropanes and bioassay of (-)- and (+)-niranthin against hepatitis B and influenza virus, ***RSC Adv.*** 12(8): 4635–4639, 2022,Feb. .doi: 10.1039/d2ra00499b

10). Tsunetsugu-Yokota Y, Ito S, Adachi Y, Onodera T, Kageyama T, Takahashi Y. Saliva as a useful tool for evaluating upper mucosal antibody response to influenza. ***PLoS One***. 2022 Feb 7;17(2):e0263419. doi: 10.1371/journal.pone.0263419. eCollection 2022.

11). Hayashi S, Isogawa M, Kawashima K, Ito K, Chuaypen N, Morine Y, Shimada M, Higashi-Kuwata N, Watanabe T, Tangkijvanich P, Mitsuya H, Tanaka Y. Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application. ***Sci Rep***. 2022 Feb 8;12(1):2133. doi: 10.1038/s41598-022-05882-9.

12). Inoue T, Funatsu Y, Ohnishi M, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka M, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Iio E, Nakagawa H, Suzuki Y, Matsuura K, Fujiwara K, Nakajima A, Yoshiji H, Nakayama J, Tanaka Y. Bile acid dysmetabolism in the gut-microbiota-liver axis under hepatitis C virus infection. ***Liver Int***. 2022 Jan;42(1):124-134. doi: 10.1111/liv.15041.

13). Murae M, Shimizu Y, Yamamoto Y, Kobayashi A, Houri M, Inoue T, Irie T, Gemba R, Kondo Y, Nakano Y, Miyazaki S, Yamada D, Saitoh A, Ishii I, Onodera

T, Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M, Noguchi K. The function of the SARS-CoV-2 spike protein is impaired by mutation in cysteine-488 and by thiol-reactive N-acetyl-cysteine and glutathione. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2022 Jan 29;597:30-36. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.106. Online ahead of print.

14). Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thi Thu Hau T, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park E.-S., Maeda K, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal vaccine-induced CD8+ T-cell responses. ***Cell Rep Med***. 2022 Jan 19;3(2):100520. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100520.

15). Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H, Fujita T, Naruse H, Hata T, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Murakami T, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Kondo M, Iwata M, Saito K. Antibody responses to BNT162b2 vaccination in Japan: Monitoring vaccine efficacy by measuring IgG antibodies against the receptor binding domain of SARS-CoV-2. ***Microbiol Spectr***. 2022 Jan 19;e0118121. doi: 10.1128/spectrum.01181-21.

16). Miyakawa K, Nishi M, Ogawa M, Matsunaga S, Sugiyama M, Nishitsuji H, Kimura H, Ohnishi M, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Ryo A, Galectin-9 restricts hepatitis B virus replication via p62/SQSTM1-mediated selective autophagy of viral core proteins. ***Nat Commun.*** 13(1): 531, 2022 Jan. doi: 10.1038/s41467-022-28171-5

17). Nishiuchi K, Ohashi H, Nishioka K, Yamasaki M, Furuta M, Mashiko T, Tomoshige S, Ohgane K, Kamisuki S, Watashi K, Kuramochi K. Synthesis and Antiviral Activities of Neoechinulin B and Its Derivatives. ***J Nat Prod***. 85(1): 284-291, 2022,Jan.doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c011

18). Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, Aizaki H, Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M. Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. ***J Invest Dermatol.*** 2022 Jul;142(7):1793-1803.e11. doi: 10.1016/j.jid.2021.12.019. Epub 2021 Dec 28.

19). Baudi I, Kawashima K, Isogawa M. HBV-Specific CD8+ T-Cell Tolerance in the Liver. ***Front Immunol***. 2021, 12(721975, doi:10.3389/fimmu.2021.721975.

20). Hayashi T, Murakami K, Hirano J, Fujii Y, Yamaoka Y, Ohashi H, Watashi K, Estes MK, Muramatsu M. Dasabuvir Inhibits Human Norovirus Infection in Human Intestinal Enteroids. ***mSphere***. 2021 Dec 22;6(6):e0062321. doi: 10.1128/mSphere.00623-21. Epub 2021 Nov 3.

21). Hijikata A, Shionyu-Mitsuyama C, Nakae S, Shionyu M, Ota M, Kanaya S, Hirokawa T, Nakajima S, Watashi K, Shirai T, Evaluating cepharanthine analogues as natural drugs against SARS‐CoV‐2. ***FEBS Open Bio.*** 2022 Jan;12(1):285-294. doi: 10.1002/2211-5463.13337. Epub 2021 Dec 9.

22). Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, Wang P, Moriyama S, Sax N, Ono C, Yamanaka A, *Adachi Y,* Onodera T, Sato T, Shinkai M, Suzuki R, Matsuura Y, Hashii N, Takahashi Y, Inoue T, Yamashita K, Kurosaki T. Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses**.** ***J Exp Med.*** 2021 Dec 6;218(12):e20211003. doi: 10.1084/jem.20211003. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623376

23). Lu X, Hosono Y, Nagae M, Ishizuka S, Ishikawa E, Motooka D, Ozaki Y, Sax N, Maeda Y, Kato Y, Morita T, Shinnakasu R, Inoue T, Onodera T, Matsumura T, Shinkai M, Sato T, Nakamura S, Mori S, Kanda T,

Nakayama EE, Shioda T, Kurosaki T, Takeda K, Kumanogoh A, Arase H, Nakagami H, Yamashita K, Takahashi Y, Yamasaki S. Identification of conserved SARS-CoV-2 spike epitopes that expand public cTfh clonotypes in mild COVID-19 patients. ***J Exp Med.*** 2021 Dec 6;218(12):e20211327. doi: 10.1084/jem.20211327.

24). Makino A, Shibata T, Nagayasu M, Hosoya I, Nishimura T, Nakano C, Nagata K, Ito T, Takahashi Y, Nakamura S. RSV infection-elicited high MMP-12–producing macrophages exacerbate allergic airway inflammation via increased neutrophil infiltration ***iScience***, 2021 Oct 2;24(10):103201. doi: 10.1016/j.isci.2021.103201.

25). Fukano K, Oshima M, Tsukuda S, Aizaki H, Ohki M, Park SY, Wakita T, Wakae K, Watashi K, Muramatsu M, NTCP Oligomerization Occurs Downstream of NTCP-EGFR Interaction during Hepatitis B Virus Interaction, ***J Viol.*** 95(24):e0093821, 2021 Oct. doi:10.1128/jvi.00938-21

26). Zhuang X, Tsukuda S, Wrensch F, Wing PAC, Schilling M, Harris JM, Borrmann H, Morgan SB, Cane JL, Mailly L, Thakur N, Conceicao C, Sanghani H, Heydmann L, Bach C, Ashton A, Walsh S, Tan TK, Schimanski L, Huang KA, Schuster C, Watashi K, Hinks TSC, Jagannath A, Vausdevan SR, Bailey D, Baumert TF, McKeating JA. The circadian clock component BMAL1 regulates SARS-CoV-2 entry and replication in lung epithelial cells. ***iScience***. 24(10): 103144, 2021. doi: 10.1016/j.isci.2021.103144

27). Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. ***Immunity.*** 2021 Aug 10;54(8)1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015.

28). Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. ***Immunity***. 2021 Aug 24:S1074-7613(21)00359-9. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.025. Online ahead of print.

29). Anzurez A, Naka I, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, *Terahara K*, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. ***HLA.*** 2021 Jul;98(1):37-42. doi: 10.1111/tan.14256.

30). Ibrahim MK, Abdelhafez TH, Takeuchi JS, Wakae K, Sugiyama M, Tsuge M, Ito M, Watashi K, El Kassas M, Kato T, Murayama A, Suzuki T, Chayama K, Shimotohno K, Muramatsu M, Aly HH, Wakita T. MafF Is an Antiviral Host Factor That Suppresses Transcription from Hepatitis B Virus Core Promoter. ***J Virol***. 95(15): e00767-21, 2021,July..doi: 10.1128/JVI.00767-21

31). Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, Kohno S, Miyazaki Y, Morimoto S, Nakaoka S, Koizumi Y, Asai Y, Aihara K, Watashi K, Thompson RN, Shibuya K, Fujiu K, Perelson AS,

Iwami S, Wakita T. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. ***PLoS Med***. 18(7): e1003660, 2021.July..doi; 10.1371/journal.pmed.1003

32). Jeong YD, Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Bento AI, Fujita Y, Jung IH, Aihara K, Watashi K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S, Ajelli M. Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. ***Elife.*** 10: e69340, 2021,July.doi: 10.7554/elife.69340

33). Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. ***PLoS One.*** 2021 Jul 13;16(7):e0254640. doi: 10.1371/journal.pone.0254640.

34). Ejima K, Kim KS, Ludema C, Bento AI, Iwanami S, Fujita Y, Ohashi H, Koizumi Y, Watashi K, Aihara K, Nishiura H, Iwami S. Estimation of the incubation period of COVID-19 using viral load data. ***Epidemics***. 2021 Jun;35:100454. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100454. Epub 2021 Mar 15.

35). Ono-Ohmachi A, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto C, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H. Effector memory CD4+T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance. ***Mucosal Immunol.*** 2021 Jul 29. doi: 10.1038/s41385-021-00434-2.

36). Miyauchi K, Adachi Y, Tonouchi K, Yajima T, Harada Y, Fukuyama H, Deno S, Iwakura Y, Yoshimura A, Hasegawa H, Yugi K, Fujii SI, Ohara O, Takahashi Y, Kubo M. Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signalling in B cells. ***Nat Commun.*** 2021 Jun 18;12(1):3789. doi: 10.1038/s41467-021-24090-z.

37). Gailhouste L, Sudoh M, Qin XY, Watashi K, Wakita T, Ochiya T, Matsuura T, Kojima S, Furutani Y. Epigenetic reprogramming promotes the antiviral action of IFNα in HBV-infected cells. ***Cell Death Discov.*** 7(1): 130, 2021 Jun. doi: 10.1038/s41420-021-00515-y.

38). J Nakajima S, Watashi K, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Tamura N, Hattori S, Maeda K, Mitsuya H, Yasutake Y, Toyoda T, Biochemical and Structural Properties of Entecavir-Resistant Hepatitis B Virus Polymerase with L180M/M204V Mutations. ***J Virol.*** 95, e02401-20, 2021.Jun.doi: 10.1128/JVI.02401-20

39). Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Sustainable antiviral efficacy of rejuvenated HIV-specific cytotoxic T lymphocytes generated from induced pluripotent stem cells. ***J. Virol.*** 96(6), e0221721, 2022. doi: 10.1128/jvi.02217-21.

40). Morokuma K, Matsumura T, Yamamoto A, Sakai A, Hifumi T, Ato M, Takahashi M. Evaluation of the stability of Yamakagashi (Rhabdophis tigrinus) equine antivenom after 20 years storage. ***Trop Biomed.*** 2021 Jun 30;38(2):111-118. doi: 10.47665/tb.38.2.042.

41). Zheng X, Guo R, Liu Q, Wakae K, Watanabe N, Fukano K, Que L, Li Y, Aly HH, Watashi K, Suzuki R, Murayama A, Kato T, Aizaki H, Wakita T, Huang X, Yan Y, Song SJ, Muramatsu M. Identification of natural compounds extracted from crude drugs as novel inhibitors of hepatitis C virus. ***Biochem Biophys Res Commun***. 567: 1-8, 2021 Jun. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.094.

42). Zhou Y, Qiu W, Wang Y, Wang R, Takano T, Li X, Zhu Z, Nakajima-Adachi H, Tanokura M, Hachimura S, Miyakawa T. β-Elemene suppresses obesity-induced imbalance in the microbiota-gut-brain axis.

Biomedicines. 2021 Jun 22;9(7):704. doi: 10.3390/biomedicines9070704.

43). Baudi I, Isogawa M, Moalli F, Onishi M, Kawashima K, Ishida Y, Tateno C, Sato Y, Harashima H, Ito H, Ishikawa T, Wakita T, Iannacone M, Tanaka Y. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen. ***PLoS Pathog.*** 2021, 17(5), e1009228, doi:10.1371/journal.ppat.1009228.

44). Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative analysis of antigen-specific anti-SARS-CoV-2 antibody isotypes in COVID-19 patients. ***J. Immunol.*** 2021 May 15;206(10):2393-2401. doi: 10.4049/jimmunol.2001369. Epub 2021 May 3. PMID: 33941657

45). Terahara K, Iwabuchi R, Tsunetsugu-Yokota Y. Perspectives on non-BLT humanized mouse models for studying HIV pathogenesis and therapy. ***Viruses.*** 13(5), 776, 2021. doi: 10.3390/v13050776.

46). Hosogaya N, Miyazaki T, Fukushige Y, Takemori S, Morimoto S, Yamamoto H, Hori M, Kurokawa T, Kawasaki Y, Hanawa M, Fujii Y, Hanaoka H, Iwami S, Watashi K, Yamagoe S, Miyazaki Y, Wakita T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S; Nelfinavir Study Group. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. ***Trials.***2021 Apr 28;22(1):309. doi: 10.1186/s13063-021-05282-w.

47). Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim K.S, Nomura T, Suzuki Tat, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki Tad, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating J.A, Wakita T, Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment, ***iScience.*** 24(4):102367, 2021 Apr. doi: 10.1016/j.isci.2021.102367

48). Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K, Mefloquine, a Potent anti-Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) drug as an entry inhibitor in vitro, ***Front Microbiol.*** 12:651403, 2021 Apr. doi: 10.3389/fmicb.2021.651403

49). Wing PAC, Keeley TP, Zhuang X, Lee JY, Prange-Barczynska M, Tsukuda S, Morgan SB, Harding AC, Argles ILA, Kurlekar S, Noerenberg M, Thompson CP, Huang KA, Balfe P, Watashi K, Castello A, Hinks TSC, James W, Ratcliffe PJ, Davis I, Hodson EJ, Bishop T, McKeating JA. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. ***Cell Rep.*** 35(3): 109020, 2021 Apr. doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020

2．和文発表

1). 塩野谷果歩、渡士幸一：HBV 培養細胞系を利用したウイルス侵入メカニズムの解析と創薬研究の進展、医学のあゆみ、281(3): 243-246、2022

2). 松村 隆之, 五十川 正記, 高橋 宜聖. COVID-19と宿主免疫応答. 病理と臨床. 39(12):1190-1198, 2021.

3). 渡士幸一：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療薬へのアプローチ、生体の科学、72(4): 285-288、2021

4). 五十川 正記, 松村 隆之, 高橋 宜聖. COVID-19における自然免疫と獲得免疫. 呼吸器内科. 40(4):427-431, 2021.

5). 渡士幸一：COVID-19 治療薬の探索、感染・炎症・免疫、51(1): 64-66、2021

6). 森山 彩野, 高橋 宜聖. BD FACSymphony S6 を用いた抗原特異的 B 細胞ソーティング. 新世代フローサイトメトリー活用スタンダード（羊土社）. 2021 年

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1). Watashi K. HBV entry and its application to drug development. ISVHLD Global Hepatitis Summit 2021（台北／オンライン 6 月）

2). Watashi K. Recent progress in HBV entry. APASL 2022（ソウル／オンライン 3 月）

3). Isogawa M, Onishi M, Kawashima K, Baudi I, and Tanaka Y. Hypernutrition exacerbates chronic hepatitis B and facilitates HCC development in association with type I interferon signaling activation. ISVHLD Global Hepatitis Summit 2021（台北／オンライン 6 月）

4). Isogawa M. T cell responses against HBV. APASL 2022 (ソウル／オンライン 3 月）

2. 国内学会

1). 阿戸学, 松村隆之. 本邦の細菌感染症に対する抗体医薬の現状と未来. 第 95 回日本細菌学会総会（オンライン 3 月）

2). 本田尚子, 佐藤法仁, 中山真彰, 松村隆之, 関塚剛史, 黒田誠, 阿戸学, 小林和夫, 石井孝司, 大原直也. Streptomycin dependent Mycobacterium bovis BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene. 第 95 回日本細菌学会総会（オンライン 3 月）

3). 大嶋美月, 岩本将士, 大橋啓史, 倉持幸司, 村松正道, 渡士幸一. 2022 年. 新型コロナウイルス及び B 型肝炎ウイルス感染実験系を用いた抗ウイルス材評価への応用, 化学工学会第 87 回年会（オンライン 3 月）

4). Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2022 年. 新規作用機序により B 型肝炎ウイルス感染を阻害する酸化ステロール合成誘導体の同定. 日本薬学会第 142 年会（オンライン 3 月）

5). Takahashi Y, SARS-CoV-2 immunity following natural infection and vaccination. 日本免疫学会 50 周年記念シンポジウム 2021 年 12 月 9 日（奈良 12 月）

6). Isogawa M, Terahara K, Adachi Y, Tonouchi K, Moriyama S, Iwabuchi R, Takano T, Nishiyama A, Sun L, Onodera T, Matsumura T, Takahashi Y. Durable and diverse memory T cell responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会（奈良 12 月）

7). Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Moriyama S, Tonouchi K, Takahashi Y. Human innate immunity behind antibody responses following BNT162b2 mRNA vaccination. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会（奈良 12 月）

8). Matsumura T, Takano T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Takahashi Y. Myeloid cell dynamics predict clinical outcome of severe COVID-19. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会（奈良 12 月）

9). Adachi Y, Moriyama S, Tonouchi K, Takahashi Y. Dissecting temporal maturation of cross-neutralizing memory B cell responses against SARS-CoV-2 variants. 第 50 回日本免疫学会学術集会（奈良 12 月）

10). 中嶋章悟, 大橋啓史, 竹田誠, 渡士幸一. 2021 年. 新型コロナウイルス感染細胞実験を用いたハイスループット化合物スクリーニング系の構築. 第 44 回日本分子生物学会年会（横浜 12 月）

11). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスの変異と免疫 第 35 回日本エイズ学会学術集会 2021 年 11 月 21 日 (東京 11 月)

12). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスへの抗体の進化 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 2021 年 11 月 17 日 （神戸 11 月）

13). 塩野谷果歩, 山崎雅子, 岩波翔也, 伊藤悠介, 福士秀悦, 大橋啓史, 佐宗若奈, 田中智博, 青木伸, 倉持幸司, 岩見真吾, 高橋宜聖, 鈴木忠樹, 村松正道, 竹田誠, 脇田隆字, 渡士幸一、2021 年, 抗マラリア薬メフロキンの強力な新型コロナウイルス感染阻害活性, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, (神戸/オンライン開催 11月)

14). 大橋啓史, Feng Wang, Frank Stappenbeck, 土本佳奈, 小林ちさ, 佐宗若奈, 片岡紀代, 山崎雅子, 倉持幸司, 村松正道, 鈴木忠樹, Camille Sureau, 竹

田誠, 脇田隆字, Farhad Parhami, 渡士幸一, 2021年, 新型コロナウイルスの RNA 複製を阻害する新規酸化ステロールの同定, 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, (神戸/オンライン開催 11月)

15). 岩本将士, 柴田ゆき野, 川崎純菜, 小嶋将平, Yung-Tsung Li, 岩見真吾, 村松正道, Hui-Lin Wu, 和多和宏, 朝長啓造, 渡士幸一, 堀江 真行. 新規デルタウイルスの同定と性状解析により明らかとなったデルタウイルス伝播戦略の多様性について. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(神戸／オンライン 11 月)

16). Oshima M, Fukano K, Iwamoto M, Frank S, Feng W, Zheng X, Yamasaki M, Wakae K, Aizaki H, Kuramochi K, Muramatsu M, Wakita T, Farhad P, Watashi K. 2021 年. Identification of an oxysterol derivative that inhibits HBV infection by interrupting NTCP oligomerization. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(神戸／オンライン 11 月)

17). Yamasaki M, Ohashi H, Nishiuchi K, Muramatsu M, Kamisuki S Kuramochi K, Watashi K. Neoechinulin B and its derivatives, a potent antiviral agents against hepatitis C virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会(神戸／オンライン 11 月)

18). 佐々木裕明, 宮田順之, 宮崎和人, 吉村幸浩, 松村隆之, 立川夏夫. 新型コロナウイルス感染症の予後予測因子としての入院時 RNA 血症の重要性. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会／第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会(東京 10 月)

19). 高橋宜聖. COVID-19 から見えたヒト免疫応答の特性 第 32 回日本生体防御学会学術総会 2021 年 9 月 7 日(オンライン 9 月)

20). 渡士幸一. 新興感染症に対する治療薬の探索. つくば会議 2021「若者よコロナに挑め－研究者と高校生・大学生によるトークセッション」(オンライン 9 月)

21). 渡士幸一, 村松正道, 脇田隆字. 感染受容体 NTCP の多量体化を標的とした新規 B 型肝炎ウイルス感染阻害戦略. 第 57 回日本肝臓学会総会(札幌／オンライン 6 月)

22). 高橋宜聖. 新型コロナウイルス感染症の変異株の現状と課題第 95 回日本感染症学会学術講演会 第 69 回日本化学療法学会総会 合同学会 2021 年 5 月 8 日 (横浜 5 月)

3. 研究会・講演会

1). 渡士幸一. 新型コロナウイルス感染症治療薬をもとめて. Hisamitsu ONLINE EXPO 2021(オンライン 5 月)

2). 渡士幸一. 新型コロナウイルス感染症治療薬の探索と今後へ向けて. 第 19 回富士フイルム和光純薬ウェブ受託セミナー(オンライン 12 月)

3). 高橋宜聖. 新型コロナウイルスの免疫プロファイリング研究とその応用 第 5 回 Translational and Regulatory Sciences シンポジウム--第 2 回 AMED 新型コロナウイルス感染症対策関連研究開発事業の成果報告会-- 2022 年 1 月 13 日(オンライン 1 月)

4). 森山彩野. 変異型 SARS-CoV-2 ウイルスに対応可能な治療用中和抗体の開発 第 5 回 Translational and Regulatory Sciences シンポジウムー第 2 回 AMED 新型コロナウイルス感染症対策関連研究事業の成果報告会-- 2022 年 1 月 13 日(オンライン 1 月)

5). 五十川正記. B 型肝炎と免疫. Hepatitis and Immunology Forum (オンライン 2 月)

4. 知的財産権の出願・登録状況

1).SARS－CoV－2スパイクタンパク質に対する抗体
出願日 2021 年 6 月 7 日. 出願番号 2021-95397

2).感染症治療薬. 出願日 2021 年 8 月 13 日
出願番号 2021-131872

3).タマサキツヅラフジ由来アルカロイド含有製剤
出願日 2021 年 11 月 17 日. 出願番号 2021-186784

4).抗 SARS-CoV-2 ウイルス活性を有するペプチド、およびそれを含む COVID-19 の予防的または治療的処置に有用な治療用化合物
出願日:2021 年 11 月 26 日. 出願番号 2021-192510

２４．実地疫学研究センター

センター長　　砂川　富正

概 要

実地疫学研究センター（Center for Field Epidemic Intelligence Research and Professional Development：CFEIR）は、感染症疫学センターから実地疫学専門家養成コース（Field Epidemiology Training Program：FETP）が発展的に分離し、さらに強化される形で 2021 年 4 月に発足した。わが国の FETP は、1999 年 4 月の感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）施行を受け、感染症危機管理事例を迅速に探知して適切な対応を実施するための実地疫学者を養成し、その全国規模のネットワークを構築する目的で設置された、原則 2 年間の実務研修コースである。以来、国内外の感染症集団発生時の原因究明・コントロール・予防策の提言、質の高い感染症サーベイランスの維持・改善に貢献する人材（実地疫学者あるいは実地疫学専門家と呼称）を育成してきた。23 年間（23 期）に渡り輩出された FETP は、令和 3 年度の終了時点で 92 名である。国際保健規則（International Health Regulation：IHR）では、人口 20 万人に 1 人の実地疫学専門家を必要としている。2020 年の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの発生は、わが国の実地疫学専門家である FETP 修了者数が IHR の指標に遠く及ばないことが深刻な問題であることを改めて認識させるものであった。FETP 修了者を戦略的に増加させることは、国立感染症研究所や国としての感染症対策上の大きな課題である。実地疫学研究センターは、FETP を中心とした研修を行う第一室のほか、情報の分析や還元、国際的な派遣をそれぞれ司る部署（第二室、第三室）を併設することで、わが国全体の実地疫学機能の強化に資するための体制が強化され、全国の自治体や国の機関を中心に感染症危機管理に対応する人的資源を養成する機能がさらに強化された。一方で、第一室～第三室を設置することにより、国立感染症研究所に所在し、公衆衛生・疫学研究を行う研究部としての機能強化も図られていくことが期待されている。それら 3 つの室の概要は以下のとおりである。

第一室（実地疫学研修室：島田智恵室長）

感染症対策における技術的な対応として、国内や国外における公衆衛生学的インパクトの強い感染症流行の早期探知に資するサーベイランスとそのリスク評価、感染症対策のための計画立案と関係機関への技術的な支援、新興感染症対策、FETP のプログラムとしての運用・維持・改善、FETP 養成、国内外における感染症アウトブレイクを含む健康危機事例への対応を行っている。

第二室（実地疫学分析室）

情報の分析とステークホルダーや市民向けの情報提供や効果的・迅速な対策、対応及び再発防止に寄与する情報に関する発信や還元が同室の主なテーマである。

第三室（国際派遣室）

海外で発生した重要な感染症事例に対して実地疫学の立場で調査を行う。また、国際機関、各国の FETP プログラム、他分野の専門家と連携して国際的な派遣や支援を行う。

業績

調査・研究

調査

Ⅰ．感染症集団発生事例の実地疫学調査支援

令和 3 年度、以下の事例に対して、地方自治体及び厚生労働省からの要請を受けて積極的疫学調査への協力を行った。

１．感染症集団発生事例の実地疫学調査支援

令和 3 年度、以下の事例に対して、地方自治体及び厚生労働省からの要請を受けて積極的疫学調査への協力を行った。

北海道・東北 9 回、関東 22 回、中部 7 回、関西 9 回、中国・四国 7 回、九州・沖縄 12 回、未公表 1 回の計 67 回の COVID-19 クラスター対応支援要請を受け、支援を実施した。[FETP 関係者]

以下に、支援年月、地域、事例分類、派遣者名を示す。

(1) 2021 年 4 月、北海道・東北、高齢者・福祉施設、島田智恵、黒澤克樹、太田雅之

(2) 2021 年 4 月、関西、事業所、神谷元、中下愛実

(3) 2021 年 4 月、中国・四国、医療機関、砂川富正、土橋酉紀、藤谷香織

(4) 2021 年 4 月、関東、事業所、島田智恵、黒須一見、黒澤克樹

(5) 2021 年 5 月、関東、市中、小林祐介、小林美保、太田雅之

(6) 2021 年 5 月、関東、市中、砂川富正、小林祐介、小林美保

(7) 2021 年 5 月、関東、市中、砂川富正、中島一敏

(8) 2021 年 4 月、関東、市中、小林祐介、鵜飼友彦

(9) 2021 年 5 月、関東、市中、砂川富正、神谷元、笠松亜由

(10) 2021 年 5 月、関東、事業所、砂川富正、神谷元、笠松亜由

(11) 2021 年 4 月、九州・沖縄、市中、島田智恵、福住宗久、浦川美穂、小林美保

(12) 2021 年 4 月、関西、学校等、砂川富正、土橋酉紀、塚田敬子

(13) 2021 年 4 月、中部、学校等、砂川富正、土橋酉紀

(14) 2021 年 5 月、北海道・東北、医療機関、山岸拓也、黒須一見、髙橋賢亮、嶌田嵩久

(15) 2021 年 5 月、九州・沖縄、飲食店、神谷元、黒澤克樹、井上英耶、古宮裕子

(16) 2021 年 5 月、九州・沖縄、医療機関、島田智恵、黒須一見、浦川美穂、大森俊

(17) 2021 年 5 月、北海道・東北、事業所、山岸拓也、黒澤克樹、塚田敬子、二見茜、髙橋賢亮、黒須一見

（参考）高い累積罹患率を認めた札幌市内コールセンターでの新型コロナウイルス感染症アウトブレイク（2021 年 5 月）―健康管理, 感染管理, 換気を確認する重要性について（IASR、Vol.42 p206-207: 2021 年 9 月号)

(18) 2021 年 5 月、九州・沖縄、市中、島田智恵、中下愛実、井上英耶

(19) 2021 年 5 月、九州・沖縄、高齢者・福祉施設、神谷元、中下愛実、大森俊

(20) 2021 年 5 月、中部、学校等、砂川富正、鵜飼友彦、浦川美穂、二見茜

(21) 2021 年 6 月、九州・沖縄、運動競技、山岸拓也、笠松亜由、井上英耶

(22) 2021 年 6 月、九州・沖縄、市中、神谷元、笠松亜由、田畑早季子、髙橋賢亮

(23) 2021 年 6 月、関東、事業所、島田智恵、福住宗久、塚田敬子

（参考）コールセンターにおける COVID-19 クラスター事例:気流調査に基づく予防策の検討（IASR Vol. 42 p234-236: 2021 年 10 月号)

(24) 2021 年 6 月、北海道・東北、市中、小林祐介、黒須一見

(25) 2021 年 6 月、関東、事業所、山岸拓也、黒須一見

（参考）事例探知当初の情報からは濃厚接触者を選定することが困難であった 2 事例に関する検討（IASR Vol. 42 p263-265: 2021 年 11 月号)

(26) 2021 年 6 月、関西、市中、砂川富正、八幡裕一郎、鵜飼友彦

(27) 2021 年 6 月、関西、事業所、砂川富正、黒澤克樹、井上英耶、小川順子（協立病院）

(28) 2021 年 6 月、中部、その他、砂川富正

(29) 2021 年 6 月、関東、事業所、山岸拓也、大森俊、小林美保

（参考）2021 年 5～6 月にかけて関東地方で発生した新

型コロナウイルス B.1.617.2（デルタ株）症例に関する実地疫学調査で得られた2つの製造業事業所の対策に関する考察（IASR Vol. 43 p145-146：2022年6月号）

(30) 2021年6月、関東、事業所、島田智恵、中下愛実、浦川美穂

(31) 2021年6月、関東、学校等、小林祐介

(32) 2021年7月、関東、運動競技、神谷元、島田智恵、Anita、Samuel、髙橋賢亮、田畑早季子、井上英耶、小林美保、嶌田嵩久

(33) 2021年7月、九州・沖縄、市中、小林祐介、小林美保、中島一敏

(34) 2021年8月、関東、事業所、山岸拓也、田畑早季子、浦川美穂、砂川富正

（参考）百貨店従業員において発生した新型コロナウイルス感染症クラスター事例、2021年7月（IASR Vol. 43 p43-45：2022年2月号）

(35) 2021年8月、関西、事業所、砂川富正、八幡裕一郎、土橋酉紀、田渕文子

（参考）百貨店従業員において発生した新型コロナウイルス感染症クラスター事例、2021年7月（IASR Vol. 43 p43-45：2022年2月号）

(36) 2021年8月、北海道・東北、運動競技、山岸拓也、大森俊

（参考）全国高等学校選抜アイスホッケー大会における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）事例（IASR Vol. 42 p227-228：2021年10月号）

(37) 2021年9月、中部、運動競技、福住宗久、錦信吾、黒須一見、二見茜

(38) 2021年9月、北海道・東北、医療機関、神谷元、髙橋賢亮、小林美保

(39) 2021年9月、北海道・東北、医療機関、山岸拓也、神谷元、田畑早季子、小林美保

(40) 2021年9月、関東、高齢者・福祉施設、神谷元、浦川美穂

(41) 2021年9月、関東、医療機関、福住宗久、嶌田嵩久、髙橋賢亮、黒須一見

(42) 2021年9月、関西、医療機関、砂川富正、小林美保、井上英耶、小川順子（協立病院）

(43) 2021年9月、関東、医療機関、福住宗久、小林美保、大森俊、黒須一見

(44) 2021年9月、関東、高齢者・福祉施設、神谷元、中下愛実

(45) 2021年11月、中部、事業所、福住宗久、髙橋賢亮

(46) 2021年11月、中部、事業所、砂川富正、二見茜

(47) 2021年10月、中部、高齢者・福祉施設、神谷元、井上英耶、塚田敬子

（参考）新型コロナワクチン接種率100%の高齢者施設における COVID-19 ブレイクスルー感染集団事例（IASR Vol. 43 p22-23：2022年1月号）

(48) 2021年11月、北海道・東北、接待を伴う飲食店、山岸拓也、田畑早季子

（参考）飲食店の利用促進キャンペーンと新型コロナウイルス感染症発生との関係（IASR Vol. 43 p121-122：2022年5月号）

（参考）主に保護者の感染から疑われた新型コロナウイルス感染症（デルタ株）の複数地域の保育所における集団感染事例、2021年10～11月（IASR Vol. 43 p122-123：2022年5月号）

(49) 2021年11月、未公表、学校等、土橋酉紀

（参考）主に保護者の感染から疑われた新型コロナウイルス感染症（デルタ株）の複数地域の保育所における集団感染事例、2021年10～11月（IASR Vol. 43 p122-123：2022年5月号）

(50) 2021年12月、九州・沖縄、医療機関、神谷元、大森俊、池上千晶、砂川富正

(51)2021年12月、関東、事業所、山岸拓也、小林美保、二見茜

(52) 2021年12月、関西、医療機関、山岸拓也、黒須一見

（参考）新型コロナウイルス感染症陽性者宿泊療養施設職員におけるオミクロン株感染（IASR Vol. 43 p72-74：2022年3月号）

(53) 2021年12月、関西、市中、八幡裕一郎、小林祐介、小林美保、山岸拓也

（参考）寝屋川市保健所管内における高齢者通所施設の新型コロナウイルス感染症オミクロン株感染事例（IASR Vol. 43 p149-151：2022年6月号）

(54) 2021年12月、関西、市中、小林祐介

(55) 2021年12月、中国・四国、市中、砂川富正、福

住宗久、錦信吾、笠松亜由、田畑早季子

(56) 2021 年 12 月、関東、事業所、島田智恵、大森俊

(57) 2021 年 12 月、中国・四国、市中、砂川富正、浦川美穂

(58) 2021 年 12 月、九州・沖縄、市中、島田智恵、神谷元、土橋酉紀、小林祐介、中下愛実、塚田敬子

（参考）沖縄県における SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）症例の実地疫学調査報告（IASR Vol. 43 p37-40: 2022 年 2 月号）

（参考）沖縄県における SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）症例の実地疫学調査報告（続報）（IASR Vol. 43 p70-72: 2022 年 3 月号）

(59) 2022 年 1 月、関東、事業所、山岸拓也、池上千晶、太田雅之、大森俊

(60) 2022 年 1 月、九州・沖縄、市中、砂川富正、浦川美穂

(61) 2022 年 1 月、中国・四国、市中、砂川富正、福住宗久、土橋酉紀、髙橋賢亮、田渕文子

(62) 2022 年 1 月、中国・四国、医療機関、砂川富正、福住宗久、土橋酉紀、田渕文子、田畑早季子

（参考）広島県における新型コロナウイルス感染症の重症例・死亡例に関する実地疫学調査、2022年1月（IASR Vol. 43 p95-97: 2022 年 4 月号）

(63) 2022 年 1 月、中国・四国、高齢者・福祉施設、砂川富正、福住宗久、髙橋賢亮

（参考）広島市保健所管内における高齢者向け社会福祉施設のオミクロン株による新型コロナウイルス感染症集団発生事例（IASR Vol. 43 p141-143: 2022 年 6 月号）

(64) 2022 年 2 月、中国・四国、医療機関、島田智恵、錦信吾、黒須一見

(65) 2022 年 2 月、北海道・東北、娯楽施設、山岸拓也、黒須一見、大森俊

（参考）アジアリーグアイスホッケー競技大会における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）事例（IASR Vol. 43 p143-145: 2022 年 6 月号）

(66) 2022 年 3 月、九州・沖縄、医療機関、黒須一見

(67) 2022 年 3 月、関東、運動競技、砂川富正、福住宗久、黒須一見、塚田敬子

研究

Ⅰ．感染症サーベイランスに関する研究

1.サーベイランスシステムの改善に関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」（研究代表者：松井珠乃→令和 2 年度より島田智恵）を組織し、感染症発生動向調査の評価と改善、感染症発生動向調査データの利用促進、マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生の備えについて検討を行った。

令和元年度に、当研究班の検討結果に基づき、原因不明の重症感染症を感染症法の枠組みでイベントベースサーベイランスとしてとらえるための疑似症サーベイランスが導入されたところであったが、令和 2 年 1 月に探知された新興感染症である新型コロナウイルス感染症に対して、その臨床像と疫学の情報が十分ではない段階から、この疑似症サーベイランスをプラットフォームとして症例の探知が行われ、指定感染症として全数把握対象となるまで継続された。新型コロナウイルス感染症の発生をうけ、同研究班で作成された疑似症サーベイランスの事例集が厚生労働省から自治体に対して配布され、疑似症サーベイランスにおける公衆衛生上の重要性評価のポイントについて周知が行なわれた。

さらに、継続研究となった令和 3 年には 2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会（以下、「2020 年東京大会」という。）開催期間にあわせて、当研究班が令和元年度に大阪サミットやラグビーワールドカップでパイロット的に運用した感染症発生動向調査（以下、NESID という。）ファイル共有機能や WHO の Epidemic Intelligence from Open Sources (EIOS) を利用した Event-based surveillance を実施した。

［島田智恵、福住宗久、山岸拓也、Anita Samuel、八幡裕一郎、神谷元、吉松芙美、齋藤智也、砂川富正、FETP22 期、23 期］

2．感染症発生動向調査に基づく注意報・警報システム及び全国罹患数推計に関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」（研究代表

者：松井珠乃→令和２年度より島田智恵）の課題のうち、定点報告疾患の警報・注意報の設定、罹患数の推計、インフルエンザの型別罹患数の推計、補助変量を用いた罹患数推計等の検討は感染症疫学センター第４室の協力研究として実施した。

［島田智恵、砂川富正、高橋琢理、土橋酉紀、有馬雄三；村上義孝（東邦大学）、永井正規（桐生大学）、太田晶子（埼玉医科大学）、橋本修二、川戸美由紀（藤田保健衛生大学）］

３．「今冬のインフルエンザ」のまとめ

2020/21 シーズンについても前 5 シーズンと同様に「今冬のインフルエンザ」を纏めて還元した。感染症疫学センター、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、厚生労働省健康局結核感染症課、アカデミア関係者等と共にまとめて、当所ホームページ上に公開した。COVID-19 パンデミックにより、インフルエンザの発生動向や関連する指標への影響が生じた可能性もあり、注意点も追記した。

［有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、駒瀬勝啓、加納和彦、小林祐介、多屋馨子、新井智、森野紗衣子、高原理、大塚美耶子、新城雄士、鈴木基、砂川富正、八幡裕一郎（実地疫学研究センター）、長谷川秀樹、渡邉真治、高下恵美（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、野村周平（慶應義塾大学）、橋爪真弘（東京大学大学院）、梅田浩史、竹下望、植竹隼平、中山まりな（厚生労働省）］

４．サーベイランスのシステム評価

FETP22 期が感染症疫学センター第四室担当者の助言を得ながら、疑似症、後天性免疫不全症候群、流行性耳下腺炎（定点）、淋菌感染症（定点）、茨城県における新型コロナウイルス感染症について、感染症発生動向調査のシステム評価を実施した。

［有馬雄三、高橋琢理、土橋酉紀、小林祐介、Anita Samuel、他 FETP 関係者一同］

５．有意医師によるインフルエンザデータベース（DB）の運用

2000 年から継続して実施している ML インフルエンザ前線情報 DB の運用について、令和元年度厚生労働科学研究「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」（研究代表者：松井珠乃→令和 2 年度より島田智恵）において今年度も、報告数と感染症週報（IDWR）の比較検討を継続して行っている。COVID-19 パンデミック下におけるインフルエンザの動向の状況把握の為に、情報源の一つとして活用された。

［砂川富正、有馬雄三；西藤なるを（西藤こどもクリニック）］

６．全数報告に移行した百日咳サーベイランスに関する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班（代表：神谷元）において、2018 年 1 月 1 日より小児科定点から検査診断に基づいた全数報告へ移行した百日咳サーベイランスを「感染症法に基づく医師届出ガイドライン（初版）－百日咳－」に基づき届け出られたデータを整理し、国内の百日咳に関する問題点を整理するとともに、就学時前の追加接種の必要性について提言した。また、実際に就学時前の小児に追加接種を行い抗体価の上昇や安全性の確認を行うとともに、保健所管轄ごとのアウトブレイク探知の可能性の評価などを行っている。

［砂川富正、多屋馨子、高橋琢理、有馬雄三、神谷元（IDSC）、渡邉佳奈、黒澤克樹、大森俊、高橋賢亮（FETP）、蒲地一成、大塚菜緒（細菌第二部）］

７．インフルエンザ及び RS ウイルスの患者情報・病原体情報を一体視したサーベイランスシステムの評価に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班（代表：神谷元）において、検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立と、病原体サーベイランスにおけるインフルエンザ様

疾患の情報の評価を目的として、沖縄県宮古島市において医療機関、保健所、並びに沖縄衛研と共同で島全体の情報収集を実施した。現在、引き続き情報収集を継続中である。令和 3 年度（2021/22 シーズン）については、新型コロナウイルス感染症流行と対象医療機関の状況から、系統的な情報収集については実施しなかった。今後、対象疾患を COVID-19 に変更するなどして、定点サーベイランス評価を継続する。

［砂川富正、中下愛実（FETP)、神谷元、高橋琢理、小林祐介、福岡夕紀（沖縄県立宮古病院)］

Ⅱ．新興・再興感染症（COVID－19 等）の対策に関する研究

１．新型インフルエンザのパンデミック対策に関する研究：新型インフルエンザ発生時のリスク評価フレームワークと PISA〈Pandemic Influenza Severity Assessment〉プロジェクト

2013 年の Pandemic influenza risk management の暫定的なガイダンスでは、各国に、「感染性（transmissibility)、疾患の重篤性（seriousness of disease)、(公衆衛生上の）インパクト（impact）の三要素からなる pandemic severity（パンデミックの深刻さ)」の評価を行い、対応を決定するように求めている。これに基づき、WHO により PISA（Pandemic Influenza Severity Assessment）プロジェクトが組織され、日本からもデータの解析と提供を行っている。また、スペインとの基本合意書（Memorandum of understanding：MOU を結んでいる Moving Epidemic Method（MEM 手法）においても、暫定的な結果を得た。2019 年夏には、WHO 本部に、MEM 法を用いた我が国に於ける PISA の包括的な解析結果（2015/16～2017/18 シーズン）を正式に提供した。これらの所見は、今後我が国における新型インフルエンザパンデミック対策の参考になる事が期待される。ただし、これらの閾値の算出においては、過去のデータに基づく為、今後補助変量を用いた罹患数推計を使用する場合には、閾値設定の再検討が必要となる。2020-21 シーズンのインフルエンザにおいては、複数の情報源と指標を監視した結果、流行せず PISA においても、前例のない低レベルのインパクトと評価された。

［有馬雄三、高橋琢理、新城雄士、加納和彦、砂川富正；大石和徳（富山県衛生研究所)］

２．新興・再興感染症の体制の脆弱性評価

令和元年度厚生労働科学研究「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の確保に関する研究」（研究代表者：齋藤智也）において、健康危機管理対応のコアキャパシティ構築という観点から疫学調査の国と自治体の連携を強化する方策として、実地疫学専門家養成コース（FETP）の評価を実施した。また、キャリアラダーの考えを取り入れた実地疫学専門家人材の育成方法と、行政における活用を促進する方法を検討し、自治体からの FETP 派遣促進のための新たなコース設定と研修修了後のキャリアパス支援策を提示した。さらに、派遣促進の検討材料とした。令和 3 年度には、この研究班で検討された「1+1（ワンプラスワン）：1 年目は感染研で研修、2 年目は地元自治体で研修」を導入し、2 名をこの枠組みで受入れた。また、自治体で FETP の研修を実施する拠点構想の立案と計画に着手した。

［島田智恵、山岸拓也、八幡裕一郎、神谷元、福住宗久、小林祐介、砂川富正］

３．重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の疫学研究

令和元年度 AMED「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究」（研究代表者：西條政幸、研究分担者：島田智恵）の一環として、発生届により報告された患者の疫学調査、獣医療従事者のリスクを調査する予定であったが、COVID-19 の流行により、調査そのものが中断した。一方で、獣医師会の協力を得て、日常診療における個人防護具の必要性の認識、着用の習慣等のアンケートを行い、獣医療従事者では感染予防策の教育・研修の機会が十分とはいえず、日常診療における予防意識も高くないことが示された。

研究班の活動とは別に、発生動向調査の疫学情報をまとめ、情報供用サイトを運用している。

［嶌田高久、高橋賢亮、中下愛実（以上 FETP）、島田智恵、西條政幸（札幌市）］

４．輸入感染症情報をリスク評価に利用するための情報提供用のサイトの運用

平成 27 年度よりデング熱の輸入例情報を共有する「日本の輸入デング熱症例の動向について」のサイトを立ち上げ、月1回の更新を継続している。また、平成30年度より「日本の輸入感染症例の動向について」のサイトを立ち上げ、半年に1回の更新を継続している。

［大森俊（FETP)、二見茜（FETP)、笠松亜由（FETP)、福住宗久、島田智恵、加納和彦、有馬雄三、砂川富正、鈴木基］

５．新型インフルエンザ発生時リスクアセスメントに必要な情報収集のメカニズム開発に関する研究

平成 28 年度厚生労働科学研究「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」（研究代表者：谷口清州）の分担研究として、令和元年度には、Pandemic Influenza Severity Assessment （PISA）の議論を元に、感染症発生動向調査データにおける罹患数推計の推計方法変更に伴う影響について検討した。2020-21 シーズンのインフルエンザにおいては、PISA においても、前例のない低レベルのインパクトと評価された。一方、我が国においてはインフルエンザに対して症候群としてサーベイランスを行っていない為、COVID-19 には、パンデミックのアセスメントが困難である事も明らかになった。

［高橋琢理、有馬雄三、砂川富正、鈴木基；谷口清州（国立病院機構三重病院)］

Ⅲ．食品媒介感染症の対策に関する研究

１．広域食中毒事例の早期探知システム及び調査における複数の情報源による調査表の集約の研究

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業)「食中毒調査の迅速化・高度化及び広域食中毒発生時の早期探知等に資する研究」（2020～2022 年度）（研究代表者：大西真）により、国内で発生した広域食中毒事例の早期探知システムの開発及び実装に取り組み（令和元年度)、令和 2 年度から具体的に活用している。また、自治体の調査結果を集約するための知見の整理及びシステム化にあたっての事前調査と設計を行った。今後、これらの結果をもとに複数調査結果集約システムの実装を行う。

［砂川富正、加納和彦、高橋琢理、高原理、有馬雄三；大西真（細菌第一部)］

２．ノロウイルスの疾病負荷に関する研究

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究」（研究代表者：中島一敏）の分担研究（分担研究者：砂川富正）の一環として、沖縄県及び三重県の両全県下におけるインフルエンザ定点（内科定点と小児科定点）を対象において感染性胃腸炎のサーベイランスを実施し、さらに、ノロウイルスの検出頻度からノロウイルスの疾病負荷について分析を行ってきた。報告者数の低下が目立ってきた状態について、COVID-19 パンデミックの発生による影響を指摘する場合が少なくないが、サーベイランスシステムとしての評価を行う必要がある。また、検体提出頻度にばらつきが大きく、今後の調査継続が重要である。

［砂川富正、神谷元、高橋琢理、小林祐介、高原理、土橋酉紀、Matt Griffith；喜屋武向子、久場由真仁（沖縄県衛生環境研究所)、谷口清州、楠原一（三重県保健環境研究所)、橋本修二（藤田保健衛生大学)］

３．三類感染症の Multistate Outbreak の可視化疫学解析システムの開発

科学研究費助成事業「三類感染症の Multistate Outbreak の可視化疫学解析システムの開発」（研究代表者：八幡裕一郎）の研究で、散発的に発生する三類感染症の Multistate outbreak の迅速な探知のための可視化されたツールを構築した。ツールの構築は、早期探知のためのデータベースの構築と可視化プログラムの作成、仮説の設定のための情報収集を目的として実施した。患者情報及び分子タイピング情報を基にした可視化システムを用いて、実際のデータを用いたトライアルを実施した。［八幡裕一郎］

４．ガーナ共和国における下痢症サーベイランス

2020 年度「国立研究開発法人日本医療研究開発機構・医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業地球規模課題対応国際科学技術プロブラム」（研究代表者：清

野宏）でガーナ共和国の Greater Accra Region の Ga West Municipal を下痢症サーベイランスのモデル地区として選定し、今年度は、サーベイランス評価、サーベイランスデータ解析の試行を遠隔で行った。
［神谷元、八幡裕一郎；石岡大成（高崎市保健所）、谷口清洲（国立病院機構三重病院）］

Ⅳ．予防接種並びに予防接種で予防可能な疾患における今後の感染症対策に関する研究

１．麻疹・風疹排除に資する持続可能なサーベイランスに関する研究

麻疹・令和３年度 AMED 新興･再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「麻疹・風疹排除に資する持続可能なサーベイランスに関する研究」（研究代表者：森嘉男、研究分担者：砂川富正）の研究の一貫として、麻疹、風疹に関して発生動向調査に届け出られた症例に対し問い合わせ等を行い、国内の麻疹、風疹の精度の高いサーベイランスの実施に寄与するとともに、両疾患の疫学情報をまとめた。
［砂川富正、小林祐介、高橋琢理、加納和彦、土橋酉紀、神谷元、八幡裕一郎、島田智恵、福住宗久、中下愛実、塚田敬子、田畑早季子（FETP）；多屋馨子、森野紗衣子、新井智、三輪晴奈、鈴木基（感染症疫学センター）］

２．わが国における麻疹排除に関する文書作成

国の麻疹排除認定委員会の一員として、WHO 西太平洋地域事務局（以下、WPRO と略す。）に提出するためのわが国の麻しん排除状態の維持に関する状況を説明する文書を作成し、国の感染症対策専門機関として他の関係者と共にデータ収集及びその分析に参加した。
［砂川富正、駒瀬勝啓、多屋馨子、小林祐介、神谷元、鈴木基；他所外協力者］

３．亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生頻度に関する研究

令和元年度厚生労働科学研究「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」（研究代表者：山田正仁、研究分担者：砂川富正）の一環として、特定疾患治療研究事業データをベースに麻疹排除後の新規 SSPE 発症をモニタリングするとともに、先行研究（平安ら）の情報も加味して発症頻度の研究を行っている。沖縄県では、1986－2005 年で麻疹患者 10 万人あたり 22.2 人の SSPE の発症があると推定され、さらに 1990 年の流行に絞ると、麻疹の約 1800 人に SSPE が 1 人の発症の可能性が暫定的に示唆された。新規 SSPE 症例の検出も含めた活動として、厚労省に難病等患者データの申請を行っているが様式が変更となり、情報の確保が困難となっており、対応が必要である。
［砂川富正、神谷元、高橋琢理、小林祐介、駒瀬勝啓；橋本修二（藤田保健衛生大学）］

４．風疹に関する予防対策，今後の風疹ワクチンのあり方に関する研究

令和２年度 AMED 新興･再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：平原史樹、研究分担者：多屋馨子）の一環として、先天性風疹症候群ならびに風疹対策として、国内の風疹患者、抗体保有状況、予防接種状況を検証した。
［平原史樹（横浜市立大学）、奥田実加（国立病院機構横浜医療センター）、森嘉生、竹田誠（ウイルス第三部）、多屋馨子、熊田萌、森野紗衣子、新井智、新橋玲子、島田智恵、駒瀬勝啓、神谷元、八幡裕一郎、高橋琢理、砂川富正、鈴木基；可児佳代（風しんをなくそうの会 hand in hand）］

５．先天性風疹症候群の疫学調査

2018-20 年にかけて起こった風疹の国内流行に関連して発生した先天性風疹症候群 6 例について、臨床所見、検査所見、合併症などに関する情報を収集し、記述疫学としてまとめた。今後、フォローアップ調査について検討する。
［砂川富正、神谷元、田畑早季子（FETP）；奥野英雄（大阪大学）、金井瑞恵（大阪市保健所）］

６．ワクチンの副反応に関する研究

（１）ロタウイルスワクチンと腸重積症に関する研究

令和 2 年度 AMED「ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する

研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：砂川富正）の一環として、2011 年に任意接種として接種可能になったロタウイルスワクチンの副反応の１つに挙げられている腸重積症に関して、これまで我が国には体系化された全国規模のサーベイランスは実施されていなかった。全国 9 道県における腸重積症の積極的サーベイランスを構築し、2007 年から 2011 年までの過去 5 年間の腸重積症、並びに 2012 年以降に関しては腸重積症患者を診断するたびにサーベイランスに報告していただいている。

［砂川富正、神谷元、八幡裕一郎、鈴木基］

７．国内における vaccine safety database (VSD)構築に関する研究

令和元年度厚労科研費「開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究（中島班）」において、諸外国が運用している副反応のシグナル探知後の因果関係を解析するデータセットの構築を ML-Flu という小児科医の有志によって運営されているサイトを利用して実施するとともに、日本外来小児科学会と連携し、予防接種後の副反応に関する VSD 構築を進めている。

［砂川富正、神谷元；西藤なるを（西藤小児科こどもの呼吸器アレルギークリニック）］

８．国保レセプトデータとワクチン台帳の情報を活用した副反応及びワクチン効果検討のための試行

埼玉県川口市において、国民健康保険のレセプト情報と予防接種台帳の情報を紐付けし、ワクチン接種後の副反応及びワクチン効果の検討の実地を目的に、対象とするワクチン、対象とする副反応の ICD コート、ワクチン効果測定のための対象とする疾患とワクチンの選定を川口市及び厚生労働省予防接種室と協議した。協議後、川口市のレセプト情報とワクチン接種台帳の情報を元に副反応の抽出が可能か否かの検討及びワクチン効果の実施の可能性の検討を行い、迅速なワクチン効果の実施と副反応の評価データセットとしての可能性を示した。

［神谷元、八幡裕一郎、笠松亜由（FETP）、坂本博文（川口市国民健康保険課）］

９．成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスに関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究」（研究代表者：大石和徳）において、侵襲性インフルエンザ菌感染症、劇症溶血性レンサ球菌感染症の臨床像と原因菌の血清型等の調査を開始した。侵襲性髄膜炎菌感染症については全都道府県・全年齢を対象とした調査を継続している。

［小林美保（FETP）、鵜飼友彦（FETP）、福住宗久、島田智恵、土橋酉紀、砂川富正、神谷元、高橋琢理、平井晋一郎、村上光一、鈴木基、高橋英之（細菌第一部）大石和徳（富山県衛生研究所）］

10．流行下における百日咳ワクチン有効性に関する研究

令和 3 年度厚生労働科学研究「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」（研究代表者：廣田良夫）の分担研究として、就学時前三種混合ワクチン追加接種の助成を行っていた自治体における百日咳に対する有効性の検討について計画していたが、新型コロナウイルス感染症流行により、研究を一時中止している。そのため、新型コロナウイルス感染症ブレイクスルー感染アウトブレイク事例における新型コロナウイルスワクチンの有効性（Vaccine Effectiveness）を検討した。

［砂川富正、神谷元、八幡裕一郎、土橋酉紀、小林美保、井上英耶、高橋賢亮（FETP）］

11．医療従事者向け予防接種啓発ツールの開発

医療従事者、並びに自治体関係者を対象とした予防接種教育ツールの開発、並びにその評価に関する研究を実施している。医師に加え、看護師、事務員など予防接種実施に関わる全ての人を対象としたツールの作成を目指し、問題作成及びシステム構築、並びにアップデートを行っている。

［神谷元、砂川富正、八幡裕一郎；多屋馨子、森野紗衣子、三輪晴奈（感染症疫学センター）、谷口清州（国立病院機構三重病院）、森本真理、堀浩樹（三重大学医学部小児科）、中野貴司（川崎医科大学小児科）］

１２．百日咳の就学前児童に対する三種混合ワクチン追加接種に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班（研究代表者：神谷元）において、百日咳全数サーベイランスより学童の患者が非常に多いことから、就学前児童に対する三種混合ワクチン（DPT）の追加接種の効果、安全性に関する研究を開始した。今年度は4回DPTを接種した小学校入学1年前の5～6歳児を対象としてDPTを接種し、その前後での抗体価の変化、並びに接種後1カ月間の健康観察を実施した。今年度は、接種後1年後の抗体価の変化を調査した。

［神谷元、砂川富正、多屋馨子；大塚菜緒、蒲地一成（細菌第二部）、全国15の協力医療機関］

１３．侵襲性髄膜炎菌感染症に関する研究

令和元年度感染症実用化研究事業新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「マスギャザリングにおける髄膜炎菌感染症の検査体制強化に資する開発研究」（研究代表者：齋藤良一、研究分担者：神谷元）において、「侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン〔第1版〕」を作成し、ウェブ掲載した

https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-megingitis-m/735-idsc/11109-imd-guideline-220331.html

［福住宗久、神谷元；土井育子、三輪晴奈、鵜飼友彦、小林美保（FETP）、砂川富正；高橋英之、大西真（細菌第一部）］

１４．ロタウイルス感染症に関する研究

ロタウイルス（RV）ワクチンの効果を評価する目的で、RV 胃腸炎による入院および外来患者のサーベイランス調査を国内3地域（千葉県、三重県、岡山県）において実施継続している。エビデンスとして、疾病負荷（入院、外来例）、ワクチン普及にともなうRV遺伝子流行型のモニタリング、その他ロタウイルスワクチンの定期接種化に必要なエビデンスの構築を目標に、研究を継続中である。

［神谷元；中野貴司、田中孝明（川崎医科大学）、三輪晴奈（感染症疫学センター）、谷口清州、杉浦勝美、根来奈緒美（国立三重病院）、伊東宏明（亀田総合病院）、谷口孝喜、河本聡志（藤田衛生大学医学部）］

Ⅴ．耐性菌・医療関連感染症に関する研究

１．薬剤耐性菌のリスク評価と対応に関する研究

（１）薬剤耐性菌感染症リスク評価の試み

患者情報を取り扱う実地疫学研究センターと毎週テレビ電話会議を行い、サーベイランスデータに基づくリスク評価を行った。2021年4月1日～2022年3月31日の期間の計29回の会議において117事例のリスク評価を行い、うち14事例（12%）はリスク評価後に自治体に問い合わせを行い、更なる対応を協議した。117事例のうち、カルバペネム耐性腸内細菌課細菌は43事例（37%）、VREは59事例（51%）であった。［松井真理、鈴木里和、黒須一見、山岸拓也、菅井基行、（以下実地疫学研究センター）島田智恵、（以下、実地疫学研究センターFETP）笠松亜由、黒澤克樹、中下愛実、井上英耶、浦川美穂、大森俊、小林美保、高橋賢亮、田畑早季子、塚田敬子］

（２）薬剤耐性菌蔓延地域の評価に関する研究：バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）アウトブレイク

VREが蔓延している可能性がある静岡県東部富士地域において、20医療機関を対象に臨床検体又は無症状からの便・直腸スワブスクリーニング検体によるVRE検出状況及び感染管理対策実施状況を明らかにする研究を実施することとし、静岡県庁、静岡県環境衛生科学研究所等と調整を行った。2022年4月以降の実施予定である。

［松井真理、鈴木里和、久恒順三、菅井基行（以上、薬剤耐性研究センター）、田畑早季子（FETP）、黒須一見、山岸拓也］

（３）国際的な薬剤耐性菌医療関連感染アウトブレイクへの対応に関する研究

2022年2月17日に厚生労働省が主催したTokyo AMR One-Health Conferenceに出席し、Working Group 2（Health-care management）の座長を務め、アジア太平洋地域でのAMRアウトブレイクに対する対応方法を検討した。

［山岸拓也、黒須一見］

２．薬剤耐性ワンヘルスに関する研究

薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会へ協力し、感染症発生動向調査の AMR 関連の情報を薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2021 にまとめた。

［山岸拓也、黒須一見］

３．一般住民・医師の抗菌薬の適正使用に影響する要因に関する研究

文部科学省研究「一般住民・医師の抗菌薬の適正使用に影響する要因の検討：知識・態度・行動に着眼して」（研究代表者：土橋酉紀）において、一般住民及び医師を対象とした質問紙票調査や国民健康保険情報の収集を広島県で実施した。

［土橋酉紀、砂川富正；具芳明（国立国際医療センター）、谷原真一（久留米大学）］

Ⅵ．その他の研究

１．性感染症に関する疫学研究

令和三年度厚生労働科学研究「性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究」（研究代表者：三鴨廣繁）の一環として、淋菌感染症の定点あたりの報告数のトレンドの評価を行った。淋菌感染症は男性ではトレンドを比較的よく把握できていたが、女性では十分に把握できていない可能性が示唆され、若年男女で増加してきている可能性を、より適切に把握するために診療報酬の情報などから、より女性でのトレンドを把握できる定点設定が必要なことが分かった。［鵜飼友彦、笠松亜由（以上、FETP）、大西真（以上、細菌第一部）、高橋琢理、加納和彦、有馬雄三、鈴木基（以上、感染症疫学センター）、錦信吾、山岸拓也、砂川富正］

２．ガーナ共和国における入国拠点における中核的能力整備

2020 年度ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成「開発途上国における入国地点での人及びベクターサーベイランス強化による新興感染症対策に関する国際共同研究」（研究代表者：八幡裕一郎）で、ガーナ共和国における空港検疫所、海港検疫所及び国境検疫所の Point of Entry で、入国者の健康状態の情報収集及び解析、蚊及びげっ歯類のベクターサーベイランスの情報収集並びに解析を行った。

［八幡裕一郎；谷口清州（国立病院機構三重病院）］

Ⅶ．学会等の中での研究、貢献

１．日本感染症学会

2021 年度評議員として活動を行った。

［砂川富正、神谷元］

2021 年度ワクチン委員会委員として活動を行った。

［神谷元］

２．日本ワクチン学会

2021 年度は下記の学会活動を行った。

［砂川富正（理事）］

Vaccine 誌編集委員として活動を行った。

［神谷元］

３．日本小児科学会

令和 3 年度予防接種・感染症対策委員会専門委員会において、予防接種及び小児感染症に関して毎月検討を行った。

［神谷元（副委員長）］

４．日本小児感染症学会

評議員として学会活動を行った。

［神谷元、砂川富正］

５．日本公衆衛生学会

感染症対策専門委員として、公衆衛生学会主催の新型コロナウイルス関連の資料作成、声明の発出作業等、公衆衛生分野の感染症に関する検討･啓発を行った。

［砂川富正］

６．日本環境感染学会

リスクコミュニケーション委員会委員として、活動を行った。

［砂川富正］

ISO/TC304 国内審議委員会の委員として活動を行った。

［山岸拓也］

７．日本外来小児科学会

予防接種委員会の委員として実務的な検討を行っている。

［神谷元］

Ⅷ．サーベイランス・リスク評価業務

平成 11 年 4 月施行の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成十年十月二日法律第百十四号）に基づき、対象疾患を診断した医師、保健所、地方感染症情報センター（都道府県、政令市に設置）、地方衛生研究所、国立感染症研究所感染症疫学センター及び病原体検査部門、厚生労働省と連携し、感染症発生動向調査事業を実施している。

１．Event-based Surveillance (EBS)とリスク評価活動

毎日国内、海外のメディア情報、感染症発生動向調査、自治体等から共有された情報を基に、COVID-19 を含む国内に影響の大きい（又はその可能性のある）感染症事例についてモニタリングし、適時のリスク評価を実施している。また、必要に応じて収集した情報と評価については、所内のミーティングで関係部署と所内幹部に共有している。さらに、特に国際的に関心の高い感染症（鳥インフルエンザ、中東呼吸器症候群、エボラ出血熱等）についてもモニタリングを行い、定期的にリスク評価を更新している。

［FETP22 期、23 期、FETP 関係者一同］

２．2020 年東京大会に関する大会前の活動と大会期間中の国立感染症研究所 Emergency Operation Center（EOC）でのサーベイランス・リスク評価・実地疫学調査支援活動

2021 年に延期された 2020 年東京大会に向けて、「東京オリンピック・パラリンピック競技大会開催に向けての感染症リスク評価」の更新を行うとともに、大会組織委員会からの委嘱による 1 名の職員派遣も含め自治体等の関係機関の感染症対策推進の支援を行った。大会期間中、国内、海外のメディア情報（厚生労働省、自治体、大会組織委員会を含めた関係機関から共有された情報、疑似症サーベイランス等を基に潜在的に大会に関連もしくは影響がある事例についてモニタリングを行い、適時のリスク評価を実施した。感染症疫学センターが中心となり行われた感染症発生動向のモニタリング情報を基に 2020 年東京大会に関する感染症の発生状況についての日報を作成、厚生労働省を通じて関係機関に共有した。

自治体にサーベイランスとリスク評価に関する技術的支援、及び派遣要請に基づく現地（東京 2020 大会保健衛生支援東京拠点等）の 2020 年東京大会関連事例に対する実地疫学調査と、対応に関する技術的支援を行った。

感染症対策に関する技術的支援の委嘱を受け、組織委員会の公衆衛生部門に 2 名の職員を派遣した。また、病原体ゲノム解析研究センター、感染症危機管理研究センター第 4 室が中心となって行った大会に関連した COVID-19 症例のウイルスゲノム解析の結果を収集された疫学情報とともに集約・解析し、大会に関連した COVID-19 事例の全体像と感染の伝播経路の把握に寄与した。

［国立感染症研究所東京 2020 大会 EOC 構成メンバー（50 音順）：青柳順子、新城雄士、有馬雄三、池上千晶、糸川健太郎、井上英耶、鵜飼友彦、浦川美穂、衛藤皐、太田雅之、大谷可菜子、大塚美耶子、大森俊、小神野明紀菜 、小山恵一、笠松亜由、神谷元、北山明子、黒澤克樹、黒須一見、黒田誠、小林美保、小林祐介、髙勇羅、古宮裕子、齋藤智也、佐々木直文、嶌田嵩久、島田智恵、鈴木基、砂川富正、関塚剛史、染野里紗、髙橋賢亮、髙橋琢理、田中里奈、谷津弘仁、田畑早季子、塚田敬子、土橋酉紀、中下愛実、錦信吾、橋野正紀、福住宗久、二見茜、 宮間浩史、八幡裕一郎、山内祐人、山岸拓也、横田栄一 吉松芙美］

３．IASR 記事の執筆

以下の IASR 記事の執筆を行った

○新型コロナウイルス感染症関連

(1)廃棄物を扱う際に接触感染が疑われた清掃員や医療従事者の SARS-CoV-2 感染（速報掲載日 2021/4/27）(2021 年 6 月 25 一部改訂)2021/4/27

(2)新型コロナウイルス感染症患者が使用したリネン類等を扱う時の感染リスクと安全かつ効果的なクリーニング方法(速報掲載日 2021/4/30)（2022 年 3 月 8 日黄色部

分改訂)2021/4/30

(3)COVID-19 感染報告者数に基づく簡易実効再生産数推定方法 (IASR Vol.42 p128-129:2021 年 6 月号)2021/6/29

(4)積極的疫学調査の情報に基づく新型コロナウイルス感染症の 2 次感染時期の分布(IASR Vol.42 p129-130:2021 年 6 月号)2021/6/29

(5)関西地域を中心としたSARS-CoV-2アルファ株関連症例の特徴とゲノム解析情報を含めた疫学調査の重要性 (2021 年 3 月時点) (IASR Vol.42 p137-139:2021 年 7 月号)2021/7/21

(6)積極的疫学調査の情報に基づく新型コロナウイルス感染症の潜伏期間の推定(IASR Vol.42 p131-132:2021 年 6 月号)2021/6/29

(7)国際線航空機内にて新型コロナウイルス感染症伝播が疑われた事例, 2020 年 8 月(IASR Vol.42 p132-133:2021 年 6 月号)2021/6/29

(8)沖縄県におけるCOVID-19推定感染場所に基づく患者数の傾向の把握(速報掲載日 2021/9/17)(IASR Vol.42 p225-227: 2021 年 10 月号)2021/9/17

(9)全国高等学校選抜アイスホッケー大会における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 事例(速報掲載日 2021/9/27) (IASR Vol.42 p227-228:2021 年 10 月号)2021/9/27

(10)新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について (最終報告) (IASR Vol. 42 p197-199: 2021 年 9 月号)2021/9/29

(11)高い累積罹患率を認めた札幌市内コールセンターでの新型コロナウイルス感染症アウトブレイク (2021 年 5 月) 健康管理, 感染管理, 換気を確認する重要性について (IASR Vol.42 p206-207:2021 年 9 月号)2021/9/29

(12)精神科病院における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) クラスター事例と対応(IASR Vol.42 p207-209:2021 年 9 月号)2021/9/29

(13)単科精神科病院の療養病棟で発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 集団感染事例の血清疫学調査

(第 1 報) (IASRVol.42 p210-211:2021 年 9 月号)2021/9/29

(14)コールセンターにおけるCOVID-19クラスター事例:気流調査に基づく予防策の検討(IASR Vol.42 p234-236:2021 年 10 月号)2021/10/27

(15)事例探知当初の情報からは濃厚接触者を選定することが困難であった 2 事例に関する検討(IASR Vol.42 p263-265:2021 年 11 月号)2021/11/30

(16)国内流行初期の SARS-CoV-2 デルタ株国内探知症例の疫学的, 分子疫学的特徴について(IASR Vol.42 p267-269:2021 年 11 月号)2021/11/30

(17)八尾市の外国人コミュニティにおける新型コロナウイルス感染症発生時の地域的なコミュニケーション支援等の体制強化 (2021 年 3～4 月) (IASR Vol.42 p290-291:2021 年 12 月号)2021/12/24

(18)札幌市立小中学校における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行状況とその拡大因子の解析(速報掲載日 2022/1/7)(IASR Vol.43 p35-37:2022 年 2 月号)2022/1/7

(19)沖縄県における SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 症例の実地疫学調査報告(速報掲載日 2022/1/11)(IASR Vol.43 p37-40:2022 年 2 月号)2022/1/11

(20)新型コロナワクチン接種率 100%の高齢者施設におけるCOVID-19ブレイクスルー感染集団事例(IASR Vol.43 p22-23:2022 年 1 月号)2022/1/27

(21)那覇市立病院における新型コロナウイルスオミクロン株感染とみなされた初期入院症例 40 例の臨床的特徴(速報掲載日 2022/2/10) (IASR Vol.43 p67-69: 2022 年 3 月号)2022/2/10

(22)沖縄県における SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 症例の実地疫学調査報告 (続報) (速報掲載日 2022/2/18) (IASR Vol.43 p70-72:2022 年 3 月号)2022/2/18

(23)新型コロナウイルス感染症陽性者宿泊療養施設職員におけるオミクロン株感染(速報掲載日 2022/2/25) (IASR Vol.43 p72-74:2022 年 3 月号)2022/2/25

(24)百貨店従業員において発生した新型コロナウイルス感染症クラスター事例, 2021 年 7 月(IASR Vol.43 p43-45: 2022 年 2 月号)2022/2/25

(25)単科精神科病院の療養病棟で発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 集団感染事例の血清疫学

調査（第二報）(IASR Vol.43 p45-47:2022 年 2 月号)2022/2/25

(26)広島県における新型コロナウイルス感染症の重症例・死亡例に関する実地疫学調査、2022 年 1 月(速報掲載日 2022/3/16) (IASR Vol.43 p95-97:2022 年 4 月号)2022/3/16

(27)単科精神科病院の療養病棟で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）集団感染事例の血清疫学調査（第三報:臨床的背景）(IASRVol.43 p74-76:2022 年 3 月号)2022/3/29

○新型コロナウイルス感染症以外

1．日本国内で 2020 年に発生した狂犬病患者の報告(IASR Vol.42 p81-82:2021 年 4 月号)2021/4/20

2．新型コロナウイルス感染症流行下の国内百日咳の疫学のまとめ(IASR Vol.42 p113-114:2021 年 6 月号)2021/6/293．麻疹検査診断における現在の課題(IASR Vol.42 p190-192:2021 年 9 月号)2021/9/29

4．家庭用淡水水槽を介した Burkholderia pseudomallei 感染症（類鼻疽）の報告（米国）(IASR Vol.42 p288-289:2021 年 12 月号）抄訳 2021/12/24

5. 2019～2021 年に届出された先天性風疹症候群について(IASR Vol.43 p3-4:2022 年 1 月号)2022/1/27

6. 世界の風疹と先天性風疹症候群の現状と課題(IASR Vol.43 p12-13:2022 年 1 月号)2022/1/27

7. 細菌性赤痢の輸入症例の発生状況, 2009～2021 年(IASR Vol.43 p28-29:2022 年 2 月号)2022/2/25

8. 南スーダンにおける E 型肝炎のアウトブレイク事例(IASR Vol.42 p286-287:2021 年 12 月号）抄訳 2021/12/24

［FETP 一同、池上千晶、錦信吾、黒須一見、福住宗久、土橋酉紀、小林祐介、山岸拓也、神谷元、八幡裕一郎、島田智恵、砂川富正］

４．感染症発生動向調査週報・月報速報データの作成・公開

感染症発生動向調査により集計された報告数を、感染症週報での公開（通常金曜日）より早く公開するため、2008 年第 47 週から速報データとしての公開を（通常火曜日）実施している。また、インフルエンザについては新型インフルエンザ発生を受け、2009 年第 42 週からはより早い公開（週報の一週間前の金曜日）を実施している。取り扱った 2020 年の患者報告件数（感染症発生動向調査）は、全数が 77,621 件、定点が 1,485,678〔年間の平均報告定点数；インフルエンザ定点 4,932 、小児科定点 3,152 、眼科定点 694、基幹病院定点（週報）478 、ＳＴＤ定点 981、基幹病院定点（月報）479〕 、動物感染症が 9 例であった。

［大竹由里子、新井伸一、高橋琢理、砂川富正］

５．インフルエンザ流行レベルマップの作成

感染症発生動向調査により得られた全国のインフルエンザ患者発生動向を、過去の患者発生状況をもとに設けられた基準値に基づいて解析し、保健所ごとに警報レベル、注意報レベルを超えたことを情報還元するための「インフルエンザ流行レベルマップ」（https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-map.html）を作成し、毎週火曜日に感染症疫学センターのホームページ上に公開した。2020-2021 年シーズンは、定点医療機関からのインフルエンザ患者数、推計受診者数、基幹定点からのインフルエンザによる入院患者数、NESID 病原体サーベイランスのいずれにおいてもほぼ無かったことから、冬季のインフルエンザの流行は発生しなかったと考えられた。これらのインフルエンザ流行に関する情報について、インフルエンザ流行レベルマップ上で迅速に情報発信を行っていった。

［砂川富正、高橋琢理、土橋酉紀、大竹由里子、新井伸一、有馬雄三、加藤信子、中里篤、宮間浩史、鈴木基］

Ⅸ．サーベイランスのデータ分析と還元

１．サーベイランスデータの分析、アウトブレイクの検出とリスク評価、対応、情報発信等を実施した。

(1)日本の輸入デング熱症例の動向について(毎月更新)
https://www.niid.go.jp/niid/ja/dengue-m/dengue-idwrs/6663-dengue-imported.html

(2)感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 2019 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/10319-cre-210423.html、2021/4/25

(3)感染症法に基づくバンコマイシン耐性腸球菌感染症

の届出状況、2019 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/vre-m/vre-idwrs/10325-vre-210423.html、2021/4/25
(4)感染症法に基づくメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症（Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: MRSA）感染症の届出状況、2019、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mrsa-m/mrsa-idwrs/10324-mrsa-210423.html、2021/4/25
(5)感染症法に基づく薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況、2019 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs/10322-mdra-210423.html、2021/4/25
(6)感染症法に基づく薬剤耐性緑膿菌（Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: MDRP）感染症の届出状況、2019 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdrp-m/mdrp-idwrs/10323-mdrp-210423.html、2021/4/25
(7)日本の輸入感染症例の動向について
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/imported/PDF/202107_WebupImportedIDs_2.pdf、2021/8/16
(8)性器クラミジア感染症の発生動向、2000-2020 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/chlamydia-std-m/chlamydia-std-idwrs.html、2021/9/7
(9)淋菌感染症の発生動向、2000-2020 年、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/gonorrhea-m/gonorrhea-idwrs.html、2021/9/7
(10)感染症発生動向調査における診断月別 HIV 感染者・AIDS 患者新規報告数、診断時の症状の有無、HIV 感染初期と推測された記載についての集計
https://www.niid.go.jp/niid/ja/aids-m/aids-idwrs/10909-hiv-20220118.html、2022/1/18
(11)日本の輸入感染症例の動向について
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/imported/PDF/202202_WebupImportedIDs_3.pdf、2022/2/15
［FETP 一同、池上千晶、錦信吾、黒須一見、福住宗久、山岸拓也、神谷元、八幡裕一郎、島田智恵、砂川富正］

２．百日咳の全数届出変更に係る業務

5 類定点把握対象疾患であった百日咳の 2018 年からの全数届出疾患への変更に伴う厚生労働省健康局結核感染症課の届出基準策定、届出票変更及び関係者へのヒアリング・調整等を行ってきた。さらに、2018 年、2019 年についての届出情報に基づいた疫学の特徴について確認を行い（HP 掲載）、2021 年度においても届出に係る課題の抽出に取り組んだ。

［砂川富正、高橋琢理、神谷元、多屋馨子；蒲地一成、大塚菜緒（細菌第二部）］

３．新型コロナウイルス感染症の指定感染症に係る業務

2020 年 1 月に中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告された新型コロナウイルスよる急性呼吸器症候群について、「新型コロナウイルス感染症」を感染症法における指定感染症とする厚生労働省健康局結核感染症課の届出基準策定、届出票変更および関係者へのヒアリング・調整等を行った。また、指定に関連した NESID（患者情報・病原体情報）システムの変更、IDWR・IASR の情報還元方法の検討及び調整等を行った。2020 年中途より開始された HER-SYS へ入力された情報の分析を行い、システムとして確認された膨大な課題を毎週確認し、厚生労働省と情報の共有及び改善を図った。

［砂川富正、土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、加納和彦、椎野禎一郎、加藤信子、高原理、徳永真里子、赤塚昌江、駒瀬勝啓、鈴木基］

X．感染症サーベイランスシステムに関する業務

１．感染症発生動向調査システム

NESID の次期システムへの移行（2024 年 3 月実施予定）に向け、感染症疫学センターは厚生労働省健康局結核感染症課の移行に関する仕様策定に中央感染症情報センターとして協力するとともに、本移行に関わる自治体等、関係諸団体と調整を行った。

［砂川富正、土橋酉紀、高橋琢理、有馬雄三、加納和彦、小林祐介、椎野禎一郎、加藤信子、赤塚昌江、鈴木基］

２．病原体検出情報システム

NESID の次期システムへの移行（2024 年 3 月実施予定）に向け、感染症疫学センターは厚生労働省健康局結核感染症課の移行に関する仕様策定に中央感染症情報センターとして協力するとともに、本移行に関わる自治体

等、関係諸団体との調整を行った。また、新型コロナウイルス感染症の入力への対応を行った。

［砂川富正、八幡裕一郎、高橋琢理、土橋酉紀、有馬雄三、赤塚昌江、高原理、徳永真里子、加納和彦、加藤信子］

XI. 感染症に関する情報収集・発信業務

１．各種疾患別情報および新着情報などのインターネットホームページへの掲載、更新、維持

（１）調査報告書やガイダンス等の提供

実地疫学疫学センターで実施作成した調査報告書やガイダンス等について、ホームページ等での提供を行った。

ｱ. 東京オリンピック・パラリンピック競技大会開催に向けての感染症リスク評価（更新版）、2021/6/25、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10471-covid19-45.html

ｲ. 百貨店・ショッピングセンター等大型商業施設の事業者、従業員、及び産業保健スタッフの皆さまへ提案（2021 年 8 月 12 日時点）、2021/8/19、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10579-covid19-18.html

ｳ. 東京オリンピック競技大会に関連した新型コロナウイルス感染症発生状況（速報）、2021/8/20、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10581-covid19-54.html

ｴ. 乳幼児から大学生までの福祉施設・教育機関（学習塾等を含む）関係者の皆様への提案、2021/8/26、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10601-covid19-19.html

ｵ. 高校生のスポーツ大会における新型コロナウイルス感染症のクラスター発生防止に関する提案、2021/9/3、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10626-covid19-20.html

ｶ. 高齢者の会合等、人が集う場面での新型コロナウイルス感染症に関する感染事例の　所見と公民館や体育館等を利用する際の感染対策についての提案、2021/9/29、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10686-covid19-21.html

ｷ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統について（第 1 報）、2021/11/26、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10790-cepr-b11529-1.html

ｸ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 2 報）、2021/11/28、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10792-cepr-b11529-2.html

ｹ. 新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調

査実施要領（2021 年 11 月 29 日版）、2021/11/29、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10800-covid19-02.html

ｺ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 3 報）、2021/12/8、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10817-cepr-b11529-3.html11. ブレイクスルー感染者を含む医療機関、福祉施設等でのクラスター調査から得られた知見（簡略版）、2021/12/16、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10834-covid19-22.html

ｻ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 4 報）2021/12/16、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10833-cepr-b11529-4.html

ｼ. アウトブレイク対応支援者への積極的疫学調査説明動画、2021/12/20、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10753-covid19-01.html

ｽ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 5 報）、2021/12/28 https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10876-sars-cov-2-b-1-1-529.html

ｾ. 外国人向け国内 COVID-19 積極的疫学調査説明文書、2021/12/28、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10842-covid19-03.html

ｿ. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）について（第 6 報）、2022/1/13、https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10900-sars-cov-2-b-1-1-530.html

ﾀ. 実地疫学調査により得られた情報に基づいた国内の

オミクロン株感染症例に関する暫定的な潜伏期間、家庭内二次感染率、感染経路に関する疫学情報（2022年1月10日現在）、2022/1/13、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10901-covid19-04.html
チ．SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）の潜伏期間の推定：暫定報告、2022/1/14、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10903-b11529-period.html
ツ．SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について（第7報）、2022/1/28、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10945-sars-cov-2-b-1-1-529-7.html
テ．SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）の発症間隔の推定：暫定報告、2022/2/3、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10952-b11529-si.html
ト．SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について（第8報）、2022/2/18、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10989-cepr-b11529-8.html
ナ．SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について（第9報）、2022/3/18、
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/11029-cepr-b11529-9.html
［FETP 一同、池上千晶、錦信吾、黒須一見、福住宗久、土橋酉紀、小林祐介、山岸拓也、神谷元、八幡裕一郎、島田智恵、砂川富正］

２．情報提供及び広報活動

(1).電話、メールによる問い合わせ業務

COVID-19、予防接種、麻疹、風疹、百日咳、ポリオ、動物由来感染症、薬剤耐性菌、性感染症等、電話、メール（info@nih.go.jp）による問い合わせに対応した。
［FETP 一同、神谷元、八幡裕一郎、山岸拓也、福住宗久、島田智恵、砂川富正、土橋酉紀、小林祐介、池上千晶］

３．メディアへの対応

国内外において注目を集めた感染症、特にCOVID-19、インフルエンザ、麻疹、風疹（先天性風疹症候群を含む）、腸管出血性大腸菌感染症、梅毒等のメディアからの取材対応を行ってきた。令和2年度のCOVID-19以外の呼吸器感染症においては、RSウイルス等の増加が目立ったのみであった。
［砂川富正、島田智恵、神谷元、山岸拓也、宮間浩史］

Ⅻ．感染症情報の収集、評価及び予防対策の策定

１．生物学的製剤に起因する感染症に関する安全性関連情報収集業務

移植片、輸血、タンパク製剤など生物由来の医療関連材料によると考えられる起因すると推察される感染症を、早期に把握し、情報提供することにより、健康被害の拡大を防ぐことを目的とした情報収集のため、として情報収集している。国内外の文献情報等を感染研各部の協力も得ながら、定期的に収集し、その調査情況を生物学的製剤由来感染症評価検討委員会へ提出し、その調査、して対応の緊急性を協議・評価し、感染症研究所としての科学的見知からコメントし、関係諸機関へ報告した。
情報収集の実績は、令和3年度では16件の協議・評価を行い4件の報告を行った。
［島田智恵、松本喜美子、砂川富正、宮崎義継（真菌部・ハンセン病研究センター）］

ⅩⅢ．国際協力関係業務

１．JICA、国際緊急援助隊（JDR）感染症対策チームへの貢献

派遣前の研修や派遣に係る仕組みについて、作業部会副班長、作業部会員、研修担当として支援を行った。
［山岸拓也、神谷元、島田智恵］

２．WPROへの協力

技術協力の一環として、研究員1名がリモートワークにより毎週WPROの健康危機管理部の活動に従事している。［池上千晶］

３．ASEAN+3実地疫学研修ネットワーク（FETN）における国際連携強化

FETN運営委員会、および加盟国間でのビデオカンファレンスにおいて、各国のFETPの関係者と健康危機事

例への対応、情報共有方法、研修方法について意見交換・現状報告等を行った。
［Anita Samuel、島田智恵、神谷元、砂川富正］

ⅩⅣ．研修業務

１．感染症危機管理およびそれに関わる人材養成（実地疫学専門家養成プログラム：FETP）に関する業務：FETPの運営

他センターと併任の者を含め、計 9 名のスタッフがFETP22 期、23 期の指導にあたった。自治体の要請にもとづく実地疫学調査に関しては、第一室のスタッフが主に FETP の指導にあたった。

FETP の実施は 24 年目となり、令和 4 年 3 月に 22 期生 4 名が研修を修了した。
［研修指導：砂川富正、島田智恵、山岸拓也、福住宗久、池上千晶、錦信吾、土橋酉紀、八幡裕一郎、小林祐介、神谷元］

（１）研修生の指導

研修の修了要件と、要件として求められる活動内容や到達目標を明文化した。評価方法については、①FETPの研修の進捗状況の確認、疑問点の明確化に関しては、従前から実施している USCDC の EIS プログラム採用されている評価システムを基にした評価シートによって年 2 回実施、② 報告書、長期研究の課題を通じた到達度の評価には学校を中心とする教育現場で広く用いられているルーブリック評価を用いて実施する予定である。

（２）アウトブレイク疫学調査指導

厚生労働省 COVID-19 クラスター対策班を通じた調査依頼のほか、COVID-19 以外の疾患によるアウトブレイク発生に際し、FETP の疫学調査の指導を行った。

（３）FETP研修活動（講義・セミナー受講）

基本的な疫学、実地疫学調査、サーベイランス評価、リスク評価、プレゼンテーション、疫学研究手法、論文の書き方などに関するセミナーを行った
［Anita Samuel、池上千晶、福住宗久、錦信吾、山岸拓也、島田智恵、神谷元、八幡裕一郎、砂川富正］

（４）感染症疫学研究指導

令和 3 年度に研修終了した 22 期生が以下の特別論文長期プロジェクトの研究発表を行った。

１．鵜飼友彦：劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）の死亡に関連する疫学および因子の解明

２．黒澤克樹：茨城県の乳幼児・小中学生における新型コロナウイルス感染症の発生状況

３．中下愛実：病原体定点の検査結果を用いた流行性耳下腺炎の患者数の推計

４．笠松亜由：川口市の高齢者における季節性インフルエンザワクチンの有効性の real-time な推定に関する register based cohort study

５．太田雅之　SARS-CoV-2 変異株国内流行初期の対応に資する分子疫学情報の共有方法に関する検討

２．外部教育研修（講義実施）

（１）FETP および FETP 担当職員は、地方自治体の感染症危機管理研修会（東京都、宮城県、富山県、三重県、埼玉県、滋賀県、群馬県、静岡県、山形県、山梨県、岡山県、栃木県、神奈川県、千葉県、岐阜県、熊本県、川崎市、新潟市、名古屋市、国立保健医療科学院）での講義・演習を実施した。

ｱ.福島市で麻疹、蚊媒介感染症に関する講義を行った。
ｲ.沖縄県、神奈川県、栃木県で食品媒介感染症の調査方法に関する講義・演習を実施した。
ｳ.当所獣医科学部主催の獣医学部学生向け短期セミナーで感染症危機管理について講義を行った。
ｴ.茨城県保健福祉部：高齢者・障害者施設新型コロナウイルス感染対策研修会、 2021/5/26［山岸拓也］
ｵ.広島県健康福祉局：新型コロナウイルス感染症対策、2021/4/14［山岸拓也］
ｶ.東京都福祉保健局： 新型コロナウイルス感染症対策. 2021/4/12、19［山岸拓也］
ｷ.三重県健康福祉部：新型コロナウイルス感染症対策、2021/4/23［山岸拓也］
ｸ.厚生労働省「院内感染対策講習会事業」に係る講習会「④新型コロナウイルス感染症について」：2021/7～2022/3、 YouTube 配信、［黒須一見］
ｹ.国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催第 9 回医療疫学講習会、 2021/7/3［山岸拓也］

ｺ.東京検疫所：令和２年度検疫感染症措置訓練の評価、2021/10/15 ［山岸拓也］
ｻ.東京都北区：令和３年度医療安全研修会．新型コロナウイルス感染症対策、2021/11/29［山岸拓也］
ｼ.東京都文京区：介護職員研修、 2021/12/21［山岸拓也］
ｽ.日本病院会「感染対策担当者のためのセミナー」、2022/1/15［山岸拓也］
ｾ.日本公衆衛生協会：Infectious disease Health Emergency Assistance Team（IHEAT）講習 Online 2021/2/7--10［島田智恵、神谷元、八幡裕一郎、福住宗久、池上千晶、錦信吾、山岸拓也］
ｿ.静岡県：食中毒処理研修会、2021/10/20［八幡裕一郎］
ﾀ.神奈川県：食品衛生監視員研修、12/1 ［八幡裕一郎］
ﾁ.公益財団法人予防接種リサーチセンター・予防接種従事者研修会［神谷元、砂川富正］

（２）自治体主催の予防接種に関する研修会
予防接種ならびに予防接種で予防可能な疾患に関する研修会で講師を勤めた。
［砂川富正、神谷元］

（３）感染症危機管理研修会
感染症疫学センターが事務局を務め、1997 年度より定期的に実施している感染症危機管理研修会であるが、新型コロナウイルス感染症に対する自治体の業務ひっ迫を考慮して本年度は開催中止となった。

（４）国立保健医療科学院による研修
国立保健医療科学院による感染症集団発生対策研修
国立保健医療科学院における短期研修である感染症集団発生対策研修で感染症のアウトブレイク発生時の疫学調査方法、新型コロナウイルス感染症の調査事例に関する講義、ケーススタディーを行った。
［八幡裕一郎、FETP（中下愛美、笠松亜由、太田雅之、黒澤克樹、浦川美穂、嶌田嵩久)］

（５）国立保健医療科学院による健康危機管理(感染症)の研修
国立保健医療科学院専門課程 I，II の科目：健康危機管理（感染症）にて感染症サーベイランス・予防接種・災害対応・アウトブレイク調査等に関する講義を行った。
［砂川富正、鈴木基、FETP 一同］

（６）国立保健医療科学院による食品衛生健康危機管理研修
国立保健医療科学院における短期研修である食品健康危機管理研修で感染症のアウトブレイク発生時の疫学調査方法、バイアス・交絡因子の取り扱い、広域食中毒事例の講義、ケーススタディーを行った。［八幡裕一郎］

（７）厚生労働省地方厚生局食品衛生監視員研修会
厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課食中毒被害情報管理室が主催する地方厚生局食品衛生監視員研修会で、アウトブレイク調査のステップの講義及びケーススタディーを遠隔で実施した。
［八幡裕一郎］

（８）その他の研修の実施
ｱ.医師卒後研修
所開催の医師卒後研修に講師として参加した。
［福住宗久、砂川富正］
ｲ.横浜市立大学研修生の受け入れ
横浜市立大学医学部研修生（リサーチクラークシップ）1 名を 4 - 7 月に受け入れ指導した。
［山岸拓也］

ＸＶ．厚生労働省等　部会等　委員

１．独立行政法人国際協力機構国際緊急援助隊（JDR）感染症対策チーム 疫学班班長［島田智恵］
２．JDR 感染症対策チーム作業部会　部会員［神谷元］
３．厚生労働省薬事・食品衛生審議会　食中毒部会　委員［砂川富正］
４．エイズ予防財団エイズ動向委員会：委員［砂川富正］
５．内閣府食品安全委員会：専門委員［砂川富正］
６．内閣府食品安全委員会薬剤耐性ワーキンググループ委員［山岸拓也］
７．群馬県感染症健康危機管理チーム委員［山岸拓也］
８．神奈川県感染症対策協議会委員［山岸拓也］

９．茨城県感染症対策委員会委員［山岸拓也］

１０．東京都 iCDC 感染症対策支援チーム委員［山岸拓也］

１１．国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンター運営委員会委員［山岸拓也］

１２．文部科学省学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者会議：委員［砂川富正］

１３．厚生労働省麻疹排除認定会議：委員［砂川富正］

XVI. 研究員一覧（2021 年度開始時点）

氏名	区分	所属
谷口　清州	客員研究員	第一室
中島　一敏	客員研究員	第一室
松井　珠乃	客員研究員	第一室
安井　良則	客員研究員	第一室
具 芳明	協力研究員	第一室
杉下 由行	協力研究員	第一室
徳田 浩一	協力研究員	第一室
堀 成美	協力研究員	第一室
金山 敦宏	協力研究員	第一室
鈴木 智之	協力研究員	第一室
石金 正裕	協力研究員	第一室
松井 佑亮	協力研究員	第一室
門倉 圭佑	協力研究員	第一室
北原 瑞枝	協力研究員	第一室
渡邉 佳奈	協力研究員	第一室
芹沢 悠介	協力研究員	第一室
関谷 紀貴	協力研究員	第一室
古宮 伸洋	協力研究員	第一室
豊川 貴生	協力研究員	第一室
柳楽 真佐実	協力研究員	第一室
三﨑 貴子	協力研究員	第一室
渡邊 愛可	協力研究員	第一室
蜂巣 友嗣	協力研究員	第一室
小林 彩香	協力研究員	第一室
MATTHEW MYERS GRIFFITH	協力研究員	第一室
柿本 健作	協力研究員	第一室
土井 育子	協力研究員	第一室
上月 愛瑠	協力研究員	第一室
奥村 徹	協力研究員	第一室
松本 かおる	協力研究員	第一室
竹田 飛鳥	協力研究員	第一室
藤倉 裕之	協力研究員	第一室
鵜飼 友彦	協力研究員	第一室
黒沢 克樹	協力研究員	第一室
佐藤 哲郎	協力研究員	第一室
小林 美保	協力研究員	第一室
大森 俊	協力研究員	第一室
嶌田 嵩久	協力研究員	第一室
井上 英耶	協力研究員	第一室
古宮 裕子	協力研究員	第一室
田畑 早季子	協力研究員	第一室

発表業績一覧

Ⅰ．誌上発表

１．欧文発表

1)Kajihara T, Yahara K, Hirabayashi A, Kurosu H, Sugai M, Shibayama K. Association between the frequency of surgeries for video-assisted thoracic surgery and the incidence of consequent surgical site infections: a retrospective observational study based on national surveillance data. BMC Infect Dis. 2021 Apr 17;21(1):363. doi: 10.1186/s12879-021-06050-6.

2) Kinoshita H, Arima Y, Shigematsu M, Sunagawa T, Saijo M, Oishi K, Ando S. Descriptive epidemiology of rickettsial infections in Japan: Scrub typhus and Japanese spotted fever, 2007-2016. Int J Infect Dis. 2021 Apr;105:560-566. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.069. Epub 2021 Feb 18.

3)Sekiya N, Sunagawa T, Takahashi H, Kamiya H, Yoshino S, Ohnishi M, Okabe N, Taniguchi K. Serogroup B invasive meningococcal disease (IMD) outbreak at a Japanese high school dormitory: An outbreak investigation report from the first IMD outbreak in decades. Vaccine. 2021 Apr 8;39(15):2177-2182. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.034. Epub 2021 Mar 16.

4)Yamagishi T, Doi Y. Insights on Coronavirus Disease 2019 Epidemiology From a Historic Cruise Ship Quarantine.Clin Infect Dis. 2021 May 18;72(10):e458-e459. doi: 10.1093/cid/ciaa1214.

5)Yahata Y, Fielding JE, Kamiya H, Takimoto N, Ishii J, Fukusumi M, Sunagawa T. Factors associated with knowledges and attitudes about measles and rubella immunization in a non-health care occupational setting in Japan. J Infect Chemother. 2021 May;27(5):684-689. doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.003. Epub 2020 Dec 26.

6)Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K.Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. Sex Health. 2021 May;18(2):197-199. doi: 10.1071/SH21004.

7)Kurosu H, Watanabe K, Kurosawa K, Nakashita M, Kasamatsu A, Nakamura H, Yamagishi T, Mitsuhashi Y, Yano K, Hachiya Y, Odani T, Amishima M, Nekomiya Y, Matsui T, Yamada M, Kamiyama K, Kikuchi T, Takadate K, Watanabe C, Furusawa Y, Kase K, Hyodo Y, Suzuki H, Matsunaga T, Hori H, Kanoh M, Miyake Y, Yamada M, Kobayashi Y, Sugai M, Suzuki M, Sunagawa T. Possible contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings in Japan, 2020-2021. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 May 27:1-12. doi:10.1017/ice.2021.254. Online ahead of print.

8)Takahashi H, Nakamura M, Matsumoto Y, Yoshino S, Kakita T, Shimuta K, Kamiya H, Saito R, Ohnishi M. Development of a simple and cost-effective gel-based duplex PCR method to identify both encapsulated and unencapsulated Neisseria meningitidis applicable under resource-limited conditions. J Infect Chemother. 2021 May;27(5):773-777. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.013. Epub 2021 Feb 3.

9)Arima Y, Kanou K, Arashiro T, K Ko Y, Otani K, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Miyahara R, Sunagawa T, Suzuki M.Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 in Japan: Descriptive Findings and Lessons Learned through Surveillance during the First Three Waves. JMA J. 2021 Jul 15;4(3):198-206. doi: 10.31662/jmaj.2021-0043. Epub 2021 Jul 9

10)Tsuchihashi Y, Arima Y, Takahashi T, Kanou K, Kobayashi Y, Sunagawa T, Suzuki M. Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Outcomes of Novel Coronavirus Infection, January-March 2020, Japan. J Epidemiol. 2021 Aug 5;31(8):487-494. doi: 10.2188/jea.JE20200519. Epub 2021 Jun 22.

11)Sasaki T, Adachi T, Itoh K, Matsuoka M, Yamagishi T, Hirao M, Isawa H, Oishi K, Shibayama K, Sawabe K. Detection of Bartonella quintana Infection among the Homeless Population in Tokyo, Japan, from 2013-2015.Jpn J Infect Dis. 2021 Sep 22;74(5):411-415. doi:10.7883/yoken.JJID.2020.505. Epub 2021 Jan 29.

12) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea.JE20210150. Online ahead of print.

13) Kanayama A, Sasahara T, Takahashi H, Kamiya H, Morisawa Y, Kaku K.Carriage Rate and Characteristics of Neisseria meningitidis among Dormitory Students. Jpn J Infect Dis. 2021 Sep 22;74(5):487-490. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.890. Epub 2021 Jan 29.

14) Maeda H, Sando E, Toizumi M, Arima Y, Shimada T, Tanaka T, Tashiro M, Fujita A, Yanagihara K, Takayama H, Yasuda I, Kawachi N, Kohayagawa Y, Hasegawa M, Motomura

K, Fujita R, Nakata K, Yasuda J, Morita K, Kohno S, Izumikawa K, Suzuki M, Morimoto K. Epidemiology of Coronavirus Disease Outbreak among Crewmembers on Cruise Ship, Nagasaki City, Japan, April 2020.Emerg Infect Dis. 2021 Sep;27(9):2251-2260. doi: 10.3201/eid2709.204596.

15) Saito T, Muto K, Tanaka M, Okabe N, Oshitani H, Kamayachi S, Kawaoka Y, Kawana A, Suzuki M, Tateda K, Nakayama H, Yoshida M, Imamura A, Ohtake F, Ohmagari N, Osaka K, Kaku M, Sunagawa T, Nakashima K, Nishiura H, Wada K, Omi S, Wakita T. Proactive Engagement of the Expert Meeting in Managing the Early Phase of the COVID-19 Epidemic, Japan,February-June 2020.Emerg Infect Dis. 2021Oct;27(10):1-9. doi: 10.3201/eid2710.204685.

16) Togami E, Lowbridge C, Chinnayah T, Kato M, Fukusumi M, Gwack J, Matsui T, Olowokure B, Li A. Strengthening national, regional and global health capacity through the WHO Western Pacific Region's Field Epidemiology Fellowship Programme. Western Pac Surveill Response J. 2021 Oct 26;12(4):1-9. doi: 10.5365/wpsar.2021.12.4.844. eCollection 2021 Oct-Dec.

17) Yahata Y, Kamiya H, Griffith MM, Tsuchihashi Y, Kawakami S, Nii S, Sunagawa T. Knowledge, Attitudes, and Practices Associated with Pertussis Vaccination during Pregnancy: Japan, 2016-2017.Jpn J Infect Dis. 2021 Nov 22;74(6):511-516. doi:10.7883/yoken.JJID.2020.489. Epub 2021 Mar 31.

18) Tsuchihashi Y, Yamagishi T, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Itoi T, Matsumura A, Yamada N, Ishii Y, Kawamura N, Hitomi Y, Hiroshima T, Azuma K, Saito K, Kawanishi N, Tanaka S, Yamaguchi R, Yano K, Sunagawa T. High attack rate of SARS-CoV-2 infections during a bus tour in Japan.J Travel Med. 2021 Dec29;28(8):taab111. doi: 10.1093/jtm/taab111.

19) Kasamatsu A, Ota M, Shimada T, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Nakashita M, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Kobayashi M, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T, Saito T. Enhanced event-based surveillance for imported diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pac Surveill Response J. 2021 Dec 22;12(4):1-7. doi:10.5365/wpsar.2021.12.4.903. eCollection 2021 Oct-Dec.

20) Nomoto H, Ishikane M, Lee S, Komiya N, Maeki T, Matsui T, Morita K, Oshitani H, Saijo M, Yamagishi T, Yamamoto T, Ohmagari N.Facilitating the deployment of Japanese human resources for responding global outbreaks of emerging and Re-emerging infectious diseases: A cross-sectional study.J Infect Chemother. 2022 Jan;28(1):41-46. Doi:10.1016/j.jiac.2021.09.015. Epub 2021 Oct 8.

21) Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H. The clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan.Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e14912. doi: 10.1111/ped.14912. Epub 2021 Nov 10.

22) Toyokawa T, Shimada T, Hayamizu T, Sekizuka T, Zukeyama Y, Yasuda M, Nakamura Y, Okano S, Kudaka J, Kakita T, Kuroda M, Nakasone T. Transmission of SARS-CoV-2 during a 2-h domestic flight to Okinawa, Japan, March 2020.Influenza Other Respir Viruses. 2022 Jan;16(1):63-71. doi: 10.1111/irv.12913. Epub 2021 Oct 3.

23) Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M.Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. Int J Epidemiol. 2022 Feb 18;51(1):75-84. doi: 10.1093/ije/dyab216.

24) Myojin S, Pak K, Sako M, Kobayashi T, Takahashi T, Sunagawa T, Tsuboi N, Ishikura K, Kubota M, Kubota M, Igarashi T, Morioka I, Miyairi I.Interventions for Shiga toxin-producing Escherichia coli gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study.PLoS One. 2022 Feb 4;17(2):e0263349. doi: 10.1371/journal.pone.0263349. eCollection 2022.

25) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Sci Rep. 2022 Feb 23;12(1):3066. doi: 10.1038/s41598-022-06950-w.

26) Yamamoto N, Mitsuhashi T, Tsuchihashi Y, Yorifuji T. Causal Effect of the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic

Games on the Number of COVID-19 Cases under COVID-19 Pandemic: An Ecological Study Using the Synthetic Control Method. J Pers Med. 2022 Feb 3;12(2):209. doi: 10.3390/jpm12020209.

27) Kitahara M, Yamagishi T, Tsukada S, Sudo Y, Yoshida T, Sunagawa T, Suzuki M. Transmission Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 before and after Symptom Onset of the Infector. Jpn J Infect Dis. 2022 Mar 24;75(2):192-194. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.230. Epub 2021 Aug 31.

28) Nakashita M, Takagi Y, Tanaka H, Nakamura H, Serizawa Y, Ukai T, Azuma K, Chiba H, Terada K, Nakanishi K, Fujikawa T, Saito K, Yamaguchi R, Mitsuhashi Y, Yano K, Shibuma T, Kuzuma A, Tsuda S, Sadamoto T, Ishii Y, Ohara T, Hitomi Y, Hiroshima T, Yamagishi T, Kamiya H, Samuel A, Yahata Y, Shimada T, Arima Y, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. Singing Is a Risk Factor for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Case-Control Study of Karaoke-Related Coronavirus Disease 2019 Outbreaks in 2 Cities in Hokkaido, Japan, Linked by Whole Genome Analysis.Open Forum Infect Dis. 2022 Mar23;9(5):ofac158. Doi: 10.1093/ofid/ofac158. eCollection 2022 May.

29) Sakamoto N, Ota M, Takeda T, Kosaka A, Washino T, Iwabuchi S, Beppu M, Nishiduka I, Matsui T, Suzuki M, Nakamura-Uchiyama F. Nosocomial outbreak of coronavirus disease in two general wards during the initial wave of the pandemic in 2020, Tokyo, Japan. Western Pac Surveill Response J. 2022 Mar 24;13(1):1-5. doi:10.5365/wpsar.2022.13.1.906. eCollection 2022 Jan-Mar.

30)Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Nakamura-Miwa H, Shimuta K, Ohnishi M. strains unique to Japan and identification of a capsular-switched serogroup Y isolate cc2057.J Med Microbiol. 2022 Mar;71(3). Doi:10.1099/jmm.0.001504.

31)Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K. Increasein congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. Sex Health.2021 May;18(2):197-199.

32) Kurosu H, Watanabe K, Kurosawa K, Nakashita M, Kasamatsu A, Nakamura H, Yamagishi T, Mitsuhashi Y, Yano K, Hachiya Y, Odani T, Amishima M, Nekomiya Y, Matsui T, Yamada M, Kamiyama K, Kikuchi T, Takadate K, Watanabe C, Furusawa Y, Kase K, Hyodo Y, Suzuki H, Matsunaga T, Hori H, Kanoh M, Miyake Y, Yamada M, Kobayashi Y, Sugai M, Suzuki M, Sunagawa T. Possible contact transmission of SARS-CoV-2 In healthcare settings in Japan, 2020-2021. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021 May27:1-12.

33)Tsuchihashi Y, Yamagishi T, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, Itoi T, Matsumura A, Yamada N, Ishii Y, Kawamura N, Hitomi Y, Hiroshima T, Azuma K, Saito K, Kawanishi N, Tanaka S, Yamaguchi R, Yano K, Sunagawa T. High attack rate of SARS-CoV-2 infections during a bus tour in Japan. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8):taab111.

34)Kitahara M, Yamagishi T, Tsukada S, Sudo Y, Yoshida T, Sunagawa T, Suzuki M. Transmission risk of SARS-CoV-2 Before and after symptom onset of the infector. Jpn J Infect Dis. 2022 Mar 24;75(2):192-194.

35)Nomoto H, Ishikane M, Lee S, Komiya N, Maeki T, Matsui T, Morita K, Oshitani H, Saijo M, Yamagishi T, Yamamoto T, Ohmagari N. Facilitating the deployment of Japanese human resources for responding global outbreaks of emerging and Re-emerging infectious diseases: A cross-sectional study. J Infect Chemother. 2022 Jan;28(1):41-46.

36)Kasamatsu A, Ota M, Shimada T, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Nakashita M, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Kobayashi M, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T, Saito T. Enhanced event-based surveillance for imported diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pac Surveill Response J. 2021 Dec 22;12(4):1-7.

37)Nakashita M, Takagi Y, Tanaka H, Nakamura H, Serizawa Y, Ukai T, Azuma K, Chiba H, Terada K, Nakanishi K, Fujikawa T, Saito K, Yamaguchi Y, Mitsuhashi Y, Yano K, Shibuma T, Kuzuma A, Tsuda S, Sadamoto T, Ishii Y, Ohara T, Hitomi Y, Hiroshima T, Yamagishi T, Kamiya H, Samuel A, Yahata Y, Shimada T, Arima Y, Suzuki M, Sekizuka T, Kuroda M, and Sunagawa T. Singing is a risk factor for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Case-Control Study of Karaoke-related Coronavirus Disease 2019 outbreaks in 2 cities in Hokkaido, Japan, linked by Whole Genome Analysis. Open Forum Infect Dis. 2022 Mar 23;9(5):ofac158. Doi: 10.1093/ofid/ofac158.

38)Kato H, Yamagishi T, Kurosu H, Iinuma Y, Abe Y, Koshida R, Kitaoka M, Kiso K, Shimada T, Suzuki M. Experience of the Rapid response team against a COVID-19 outbreak in Kanazawa

City during the first wave: specific difficulty in the psychiatry hospital. Antimicrobial Stewardship Hospital Epidemiology. 2022. Ahead of Print

39)Toyokawa T, Shimada T, Hayamizu T, Sekizuka T, Zukeyama Y, Yasuda M, Nakamura Y, Okano S, Kudaka J, Kakita T, Kuroda M, Nakasone T. Transmission of SARS-CoV-2 during a 2-h domestic flight to Okinawa, Japan, March 2020. Influenza Other Respi Viruses. 2021;1-9. doi:10.1111/irv.12913.

40)Maeda H, Sando E, Toizumi M, Arima Y, Shimada T, Tanaka T, Tashiro M, Fujita A, Yanagihara K, Takayama H, Yasuda I, Kawachi N, Kohayagawa Y, Hasegawa M, Motomura K, Fujita R, Nakata K, Yasuda J, Morita K, Kohno S, Izumikawa K, Suzuki M, Morimoto K. Epidemiology of Coronavirus Disease Outbreak among Crewmembers on Cruise Ship, Nagasaki City, Japan, April 2020. Emerg Infect Dis. 2021 Sep;27(9):2251-2260. doi: 10.3201/eid2709.204596.

41) Kanayama A, Sasahara T, Takahashi H, Kamiya H, Morisawa Y, Kaku K. Carriage Rate and Characteristics of Neisseria meningitidis Among Dormitory Students. Jpn J Infect Dis. 2021 Jan 29. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.890.

42) Yahata Y, Kamiya H, Griffith MM, Tsuchihashi Y, Kawakami S, Nii S, Sunagawa T.Kno wledge, attitudes, and Practices associated with pertussis vaccination during pregnancy: Japan, 2016-2017. Jpn J Infect Dis. 2021 Mar 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.489.

43) Sekiya N, Sunagawa T, Takahashi H, Kamiya H, Yoshino S, Ohnishi M, Okabe N, Taniguchi K. Serogroup B invasive Meningococcal disease (IMD) outbreak at a Japanese high school dormitory: An outbreak investigation report from the first IMD outbreak in decades.Vaccine. 2021 Apr 8;39(15):2177-2182. Doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.034. Epub 2021 Mar 16.

44) Yahata Y, Fielding JE, Kamiya H, Takimoto N, Ishii J, Fukusumi M, Sunagawa T. Factors associated with knowledges And attitudes about measles and rubella immunization in a non-health care occupational setting in Japan. J Infect Chemother. 2021 May;27(5):684-689.

45) Takahashi H, Nakamura M, Matsumoto Y, Yoshino S, Kakita T, Shimuta K, Kamiya H, Saito R, Ohnishi M. Development of a simple and cost-effective gel-based duplex PCR method to identify both encapsulated and unencapsulated Neisseria meningitidis applicable under resource-limited conditions. J Infect Chemother. 2021 May;27(5):773-777. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.013. Epub 2021 Feb 346. Katsuta T, Shimizu N, Okada K, Tanaka-Taya K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Kira R, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Mine M, Miyairi I, Miyazaki C, Morioka I, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Azuma H, Kusuhara K, Ouchi K, Saitoh A, Moriuchi H. The Clinical characteristics of pediatric coronavirus disease 2019 in 2020 in Japan. Pediatr Int. 2021 Jul 7. doi: 10.1111/ped.14912.

２．和文発表

1) 高橋賢亮、神谷元【COVID-19】総論　世界と日本における COVID-19 の流行状況. 小児内科 54 巻 1 Page18-22(2022.01)

Ⅱ．学会発表

１．国際学会

1)Yamagishi T. Responses to COVID-19 Outbreaks in Healthcare Setting in Japan, January 2020-September 2021. The Asia Pacific Association for the Study of the Liver Oncology 2021. October 2021. Webinar.

2)Kasamatsu A, Shimada T, Ota M, Nakashita M, Kobayashi M, Fukusumi M, Yamagishi T, Samuel A, Ukai T, Kurosawa K, Urakawa M, Takahashi K, Tsukada K, Futami A, Inoue H, Omori S, Komiya H, Shimada T, Tabata S, Yahata Y, Kamiya H, Yoshimatsu F, Sunagawa T, Saito T. Enhanced Event-Based Surveillance for Infectious Diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Summer Games in Japan, 2021. 10th TEPHINET. November 2021. Taiwan (Online).

3)Ukai T, Yamagishi T, Kanou K, Takahashi T, Arima Y, Sunagawa T, Suzuki M. Recent Surge of Genital Chlamydia Disease among Young Male and Female in Japan. 10th TEPHINET. November 2021. Taiwan (Online)

4)Yamagishi T.WG2 Short Presentation, Chair. Tokyo AMR One Health Conference, Tokyo (Web), February, 2022

5)Kamiya H. Invasive meningococcal disease in Japan and Preparation for International Mass Gatherings Global Meningococcal Initiative 4th Summit Meeting March 22–25, 2021. Virtual Meeting.

6)Shimada T. Enhancing EBS to inform risk assessment during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Summer Games. WHO EIOC GTM session. December 2021

２．国内学会

1)門倉圭佑、山岸拓也、松井真理、菅井基行、柴田幸治、村田正太、猪狩英俊. 千葉県におけるカルバペネム耐性腸内細

菌科細菌(CRE)感染症患者数の推計. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会、2021 年 10 月、東京(Online).

2)鵜飼友彦、山岸拓也、有馬雄三、高橋豚理、加納和彦、砂川富正、鈴木基、大西真. 若者における性器クラミジア感染症の急増. 第 34 回日本性感染症学会. 2021 年 11 月. Online

3)山岸拓也. わが国の新型コロナウイルス感染症対策について～これまでとこれから～. 第 73 回北海道公衆衛生学会. 2021 年 11 月. 札幌市.

4)坂本博文,菊地薫,八幡裕一郎,神谷元,三輪晴奈,笠松亜由,矢崎研次, 岡江美, 小泉加奈子, 佐藤賢太郎, 清信大樹
予防接種の有効性・安全性の効果測定に関するデータ収集等事業について. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月. 東京

5) 黒澤克樹,神谷元,砂川富正,入江ふじこ. 食品加工工場の外国人労働者に対する COVID-19 対策についてのアンケート調査. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月. 東京

6) 塚田敬子,神谷元,黒澤克樹,中下愛実,駒瀬勝啓,多屋馨子,砂川富正.麻疹ゼロを目指して～麻疹検査診断における課題～.2021 年 12 月.長野県軽井沢

7)島田智恵. TOKYO2020 における感染症サーベイランスと対応. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021 年 12 月. 東京

２５．ハンセン病研究センター

センター長　　宮﨑　義継

概 要

わが国の令和3年度のハンセン病新規患者数は2名(ネパール国籍1名、インドネシア人国籍1名。いずれも男性)のみとなっており、国内の新規患者は著減し主に海外で感染した患者が診断されている状況である。一方、世界的には現在でも約20万人の新たな患者の発生がみられ、2020年はCOVID-19による集計数減の影響と推定される13万人が報告されたが、ハンセン病は依然として国際的に重要な公衆衛生上の課題である。当センターではハンセン病の克服に向けた研究や診療支援、研修・啓発活動、国際協力等を実施している。

感染制御部では、らい菌に加え結核菌・非結核性抗酸菌などについて病原体の特徴、ヒトの免疫反応、薬の活性・耐性等の研究や、全国各地から依頼される検査、社会的な啓発活動、社会疫学に関する研究業務などを行い、着実な業績を上げている。またアジアやアフリカ等のハンセン病患者の多い国々に頻回に赴き、医療・研究の国際協力を行っている。

ハンセン病問題は医療だけでなく、社会における極めて厳しい偏見、差別など社会的な問題を含んでおり、それを解決していくためには国民一人一人が、ハンセン病に関する理解や認識を深めていく必要がある。患者さんたちがこれまでに受けた不本意な経験や苦痛を勘案すると、ハンセン病研究センターの責任は重く、研究を進める力を持っている日本こそがハンセン病対応で世界に貢献することを目標とし、診断と治療に応用できる研究・実学を国際協力も視野に入れて進める事が重要である。

しかし、今般のCOVID-19感染拡大に際して医療従事者や感染者の差別が報じられるなど、令和の時代においてもハンセン病の歴史の反省が活かされていない現実を突き付けられ、感染症全般ひいては疾病に対する国民の本能的な偏見をなくすべく更に啓発に務める必要性を再認識した。

当センターのより安全で円滑な運用のため、定期的に地域の各行政機関や市民、有識者などの委員からの意見や要望を受ける「安全連絡協議会」を開催し、地域の皆さんと協調して運用することを心掛けている。今年度は新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止の観点から、会場が密にならないようWeb参加を併用し、会場ではアクリルパーティションを設置し、第14回協議会を令和4年2月10日に開催した。

地域住民の方々との良好な関係を築き、ハンセン病・感染症に対する知識の普及・啓発のため、隣接の国立療養所多磨全生園と共催し「市民公開講座」を年2回、春と秋に開催していたが、感染拡大防止等の観点から、令和3年度は開催見送りとした。

ハンセン病の正しい知識の普及・啓発、基礎医学や診断・治療・予防等の臨床医学の充実のため、医学、歯学、薬学、看護学及び医療福祉、医療技術を学ぶ学生や医療関係者を対象に、国立療養所多磨全生園と協力して、「ハンセン病医学夏期大学講座」が昭和52年から毎年度開催され、令和元年度迄に1,661人の者が受講している。例年、国立療養所多磨全生園と当センターを会場として5日間開催となっていたが、令和3年度は新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、本講座の要となる実地研修やハンセン病回復者との交流が困難な状況であったことから、厚生労働省の判断によりオンラインでの開催も含めて中止となった。

国際協力事業

1. 研修生受け入れ事業

新型コロナウイルス感染症の影響により、海外から研修生を受け入れることができなかった。

2. 国際共同研究と職員の海外派遣状況

国立感染症研究所新型コロナウイルス感染症対策行動計画に則り、令和3年度は海外出張を見合わせた。

行政検査実績

平成9年7月から厚生省(当時)通知によりハンセン病検査要領が施行され、ハンセン病研究センターで行政検査を実施している。

検査項目は、病理学的検査、血清抗体価(抗 PGL-I 抗体)検査、PCR 検査、薬剤耐性検査である。

令和 3 年度(令和 3 年 4 月～令和 4 年 3 月)の検査件数は 13 症例、26 件であった(表 1 参照)。1回(1症例)の検査で複数の検査項目の依頼もあった。ハンセン病診断には複数の検査が推奨されているが、各医療機関で実施できない検査が当センターに依頼されるために依頼検査項目に差異が生じている。薬剤耐性遺伝子検査は平成 19 年度から開始した。

PCR 検査では 6 例が陽性であり、うち 2 例に対し薬剤耐性検査を行い、リファンピシン、DDS、キノロン系薬に耐性なしであることを確認した。皮膚スメア検査のサポートも行い、令和 3 年度は 4 件のスメア標本の検鏡を行った。

各年度の検査件数の推移は表 2 の通りである。

ハンセン病の発生動向と検査件数を対比すると、近年は鑑別診断のために行政検査を利用する傾向がみられる。

行政検査は SOP(Standard Operating Procedures)に則り検査を実施しているが、検査法の改良や検査申し込みから検査結果通知までの期間短縮などに取り組み、患者・主治医に一層有益な検査のあり方をたゆまず追求している。

[宮本友司、森修一、町田聡子、阿戸学、宮﨑義継]

らい菌の供給

令和 3 年 4 月より令和 4 年 3 月までの 1 年間において、のべ 18 回、42 匹、 3 施設(国内 3)、7 名の研究者に対し、らい菌感染ヌードマウス足蹠、または精製菌の供給を行った。

[前田百美、宮本友司、天内肇]

表 1. 令和 3 年度(2021 年度)行政検査実績

受付検体数(番号)	17
総検査件数	26
病理学的検査件数	4
血清抗体価検査件数	4
PCR 検査件数	15
薬剤耐性遺伝子検査件数	3
実症例数	13

表 2. 行政検査実績の推移

年度	受付数(番号)	総検査数	病理件数	血清件数	PCR件数	薬剤耐性件数	実症例数
H9 年度	22	27	7	13	7	0	22
H10 年度	23	31	5	21	5	0	31
H11 年度	21	33	10	13	10	0	21
H12 年度	31	50	19	12	19	0	17
H13 年度	693	737	27	657	53	(2)	671
H14 年度	195	261	43	138	80	0	154
H15 年度	27	54	13	21	20	(3)	23
H16 年度	55	98	23	40	35	(4)	37
H17 年度	82	104	15	64	25	(3)	72
H18 年度	35	62	18	12	32	(10)	29
H19 年度	119	163	30	68	47	18	99
H20 年度	64	95	14	22	47	12	44
H21 年度	32	53	9	9	30	5	25
H22 年度	28	51	12	8	25	6	22
H23 年度	35	60	14	13	28	5	23
H24 年度	43	63	13	15	33	2	33
H25 年度	17	26	1	6	15	4	12
H26 年度	23	39	0	7	23	9	17
H27 年度	18	37	0	8	18	11	14
H28 年度	22	34	0	11	18	5	16
H29 年度	12	21	0	9	11	1	12
H30 年度	44	60	24	10	22	4	27
R 1 年度	76	86	51	1	30	4	42
R 2 年度	21	30	9	3	14	4	14
R 3 年度	17	26	4	4	15	3	13

２６．ハンセン病研究センター

感染制御部

部長　　阿戸　学

概 要

感染制御部では、(1)らい菌・結核菌・非結核性抗酸菌により発症する疾病の病理・診断・治療・予防・薬剤感受性に関する研究業務に加えて、(2)らい菌の分離・同定・薬剤感受性試験（行政検査、2006 年以降、日本でのほぼ全症例を行っている）、(3)希少、あるいは菌同定試験不能非結核性抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性試験（依頼検査）、並びに(4)ハンセン病の社会疫学に関する研究業務を行っている。

らい菌(*Mycobacterium leprae*)に関する基礎研究においては、薬剤耐性機構および簡便な検出法に対する研究に進展が見られた。*M. leprae* は人工培地培養が現在まで実現していない。低温培養可能な細胞株を用いたらい菌の細胞内寄生機構、らい菌の DNA ジャイレースの温度感受性解析を行っている。らい菌の薬剤耐性遺伝子検査は、ヒトDNAの混在が問題となるが、次世代シーケンサーを用いた検査手法の開発を行っている。

細胞学的研究として、らい菌感染マクロファージにおけるサイトカイン産生の役割、C 型レクチン受容体と抗酸菌の相互作用などの研究が行われた。

また、途上国において利用可能な簡便な *M. leprae* 検出法の開発は喫緊の課題であり、新規らい菌特異抗原を検索し、途上国において利用可能なラテラルフローテストを用いた血清診断法の開発を行っている。*M. leprae* の近縁種 *M. lepromatosis* はらい菌 PCR の標的配列を保有していないため、その鑑別法を開発し、疫学調査を行っている。同時に、らい菌遺伝子検出法・鑑別法と精度管理について標準化を進めている。さらに、血清診断のためのらい菌抗原の培養可能抗酸菌を用いた合成に成功した。現在、ザンビア、中国、ベトナム、ミャンマー、インドネシア、スリランカにおいて国際共同研究が進展している。

非結核性抗酸菌に関する基礎研究では、市販の検査で分類が不能な *M. abscessus* complex の亜種同定を可能にするPCR 法、同定不能抗酸菌の一部をなす菌種の同定、治療薬評価小動物モデルの確立、早期診断への応用に関する開発研究が進展した。

M. ulcerans によって生じる「ブルーリ潰瘍」は無痛性難治性潰瘍を特徴とする皮膚感染症である。WHO はハンセン病とブルーリ潰瘍を「Neglected Tropical Diseases」（顧みられない熱帯病）に定め、その疫学・診断・治療・予防などに精力的に活動を行っている。WHO の *M. ulcerans* 感染症対策には感染制御部が連携している。日本においては 2021 年は 2 件の登録があり、累計 77 例のブルーリ潰瘍が集積されている。また、*M. ulcerans* については感染伝播経路の探索研究として、ブルーリ潰瘍の多発地域であるガーナとコートジボアールとの共同研究を継続した。

ハンセン病に関しての社会疫学研究が進展した。ハンセン病対策の進展要因の検証に寄与することを目的として、国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」（内部データベース）の作成を継続すると共に、web 公開型学術データベース「近現代ハンセン病資料アーカイブス」（https://www.archhdjp.jp/）の作成・公開を行い、国際ハンセン病会議資料、国内外ハンセン病学術誌、明治期のハンセン病患者の実態に関する資料、療養所の内部の様相を知る資料の公開を行った。国立療養所松丘保養園機関紙「甲田の裾」の電子化、データベース化を終了しWeb 上への公開を行った。

BSL3、ABSL3 施設が稼動している第二研究棟においては、結核菌に関する研究を行っている。結核菌の培養、保存、*in vitro* での結核菌の各種解析を行うとともにマウス、サルを使用した *in vivo* における感染実験を行い、ハンセン病や結核に対する組換え BCG ワクチンに関して、組換え株の有効性・安全性の検証で進展が認められた。組換え BCG 技術を活用してCOVID-19ワクチンの開発も行っている。また、潜在性結核における免疫応答研究、結核菌異物排出トランスポーターの一分子動態解析研究などが行われた。

最後に人事であるが、2021 年 12 月 1 日付で、久保田耐主任研究官がウイルス第三部より配置換えで着任した。

業 績

調査・研究

I. 抗酸菌の病原性因子と病変発症機構に関する研究

1. シュワン細胞を用いた末梢神経障害機構の解明

らい菌のシュワン細胞への感染がヒト末梢神経障害の誘導に深く関与しているが、その機能解析は進んでいない。らい菌の増殖には 30℃前後が至適温度であるため、私たちは低増殖性低温性シュワン細胞株を確立した。得られたシュワン細胞は S-100、ネクチン、MHC Class I 抗原陽性であり、らい菌感染によって、MHC 抗原量の上昇を確認した。

［前田百美、田村敏生、遠藤真澄、久保田耐、阿戸学］

Ⅱ. 生体防御機構とワクチン開発に関する研究

1. ハンセン病のワクチン開発に関する研究

らい菌感染細胞から培養液中に放出されるエキソソームに含まれる miRNA の網羅的解析を行い、幾つかの miRNA は非感染細胞に比べて、より多く含んでいた。ハンセン病特異的な miRNA の同定により、RNA を主体とした新しいワクチンの開発が望まれる。さらに、結核感染において乾酪壊死を伴う肉芽腫が形成される C3HeB/FeJ マウスを用いて、ハンセン病モデル動物としての可能性を検討した。マウスの footpad にらい菌を接種すると、感染数ヶ月後から接種部位にメラニンの沈着を伴う変色が確認された。

［辻村祐佑、前田百美、田村敏生、塚本裕美子、向井徹、阿戸学］

2. HSP70-MMP-II 融合蛋白質発現組換え BCG の改良

これまでの組換え BCG の研究から、シャペロン分子 HSP70 およびらい菌由来膜蛋白質 MMP-II の融合抗原を発現させた組換え BCG をワクチンとしてマウスに投与すると結核菌、らい菌の増殖を抑制することが明らかになっている。

このメカニズムを利用したワクチンを実用化につなげるために上記外来抗原を安定的に発現する組換え BCG を作製し、マウスの系でコントロール BCG とワクチン効果を比較したところ結核菌の増殖を強く抑制することが明らかになった。

［塚本裕美子、前田百美、田村敏生、辻村祐佑、宮本友司、向井徹］

3. らい菌刺激マクロファージのサイトカイン産生機構

マクロファージがらい菌や抗酸菌の LAM 等の菌体成分を認識すると TNF 産生が起こる。グラム陰性菌由来 LPS も同様な TNF 誘導活性を有し、IFN-γの追加刺激に対しては若干の増強作用を示した。一方、らい菌や LAM による TNF 誘導において、IFN-γによる増強作用は著明であった。らい菌等で刺激を受けたマクロファージは IL-10 も同時に産生しており、負の制御因子としての IL-10 誘導が IFN-γにより抑制されたことに起因していると思われた。

［福富康夫、阿戸学］

4. らい反応時におけるハンセン病患者の血中サイトカインのモニタリング

ハンセン病患者に MDT 多剤併用療法を行うと、免疫反応が大きく関与するらい反応が起きて神経症状が悪化することがある。ベトナム社会主義共和国におけるハンセン病治療中患者の血中サイトカイン（TNF, IL-1β, IL-10, IFN-γの 4 種）について調べたところ、抗 PGL 抗体が陽性でらい反応を起こしている患者（9例）にはステロイドが処方されており、どのサイトカインも検出されなかったが、治療が終了して反応がおさまっている患者（11例中 10 例）では IL-10 が検出された。IL-10 が治療の指標となる可能性が示唆された。

［福富康夫、阿戸学］

5. BCG を用いた COVID-19ワクチンの開発

SARS-CoV-2 の receptor binding domain（RBD）を分泌発現する組換え BCG の構築・解析を行った。安定分泌発現のため BCG ゲノム内へ RBD 発現ユニットを6種設計し構築を試み、さらに薬剤耐性マーカーの除去を行った。結果2種が浮遊培養にて RBD 蛋白泌発現した。しかし、ワクチン製造に用いられる表層培養では分泌は検出できなかった。他種の抗原では表層培養により分泌が認められるため、さらなる発現ユニットの検討が必要と考えられた。

［向井徹、阿戸学、松本壮吉（新潟大）］

Ⅲ. 病原性抗酸菌症の診断および治療に関する研究

1. ハンセン病の血清診断法の開発

らい菌由来膜タンパク MMP-II を使用したハンセン病の血清診断法を用いて、ハンセン病のホットスポットが存在する、インドネシアのパプア州で患者血液を ELISA 法で調べると、OD 価が高いことが見出された。しかし統計学的に解析をするため現地の健常人血清が必要であるが収集出来ていないのが現状である。さらに、らい菌特異的な新抗原との組み合わせで、検出感度と特異度を上げる方法を検討中である。

［前田百美、向井徹、宮本友司、遠藤真澄、Hana Krismawati(NIHRD,Indonesia)、阿戸学］

2. ミャンマー連邦共和国における *M. lepromatosis* の疫学調査

もう一つのハンセン病起因菌 *M. lepromatosis* の疫学調査をミャンマー国において進めている。同国の倫理審査通過後、日本で確立したらい菌と *M. lepromatosis* の鑑別 PCR を同国

の臨床サンプルを用い検討した結果、鑑別可能であることが示された。新規患者の臨床サンプルの収集を進め、高頻度にて検出される可能性が示された。今後鑑別 PCR 法により *M. lepromatosis* の感染状況の検討を進める。

［向井徹、阿戸学、Khin SA (DMR, Myanmar) ］

3．組換え抗酸菌が生産するらい菌特異的糖脂質抗原 Phenolic glycolipid-I の解析

ハンセン病の血清診断にはらい菌特異的糖脂質抗原である Phenolic glycolipid-I (PGL-I)が応用されているが、らい菌が人工培養出来ないことなどの理由から、その供給には課題がある。本研究ではらい菌の PGL-I 生合成遺伝子を他の抗酸菌に導入し、組換えにより PGL-I を生産、取得することを試みた。構築した組換え抗酸菌より糖脂質成分を分離し、遺伝子導入により新たに生じた化合物群の MALDI-TOF MS 解析を実施した結果、その中の一つがらい菌由来の PGL-I と同一の糖鎖構造を有することが判明した。この結果は、本化合物がハンセン病の血清診断抗原として応用できる可能性を持つことを示唆するものであった。

［宮本友司、前田百美、阿戸学］

4．Nested Multiplex PCR によるらいゲノム解析

らい菌 DNA を含み、ヒト DNA が多量に混在する臨床試料から、らい菌ゲノム上の様々な領域の塩基配列情報を得るために、Nested Multiplex PCR と次世代シーケンサーを組み合わせた方法を開発した。これを用いて少菌型の 2 試料を含む 17 臨床試料を調べ、その薬剤耐性と遺伝子型別を決定した。この方法を拡張し、潜在的な薬剤耐性関連領域、およびこれまでのらい菌のゲノムシークエンスによってアミノ酸置換を伴う多型が見られる部分についてプライマーを追加して解析を行っている。

［中田登、森修一、阿戸学］

5．皮膚に病変を作る抗酸菌の温度感受性増殖のメカニズムに関する研究

33℃を超える温度でほとんど増殖しない *M. marinum* 臨床分離株から、35℃でよく増殖する変異株を分離した。親株である臨床分離株のゲノム全塩基配列を決定した結果、6,624,057 塩基対からなっており、変異株との差異を解析した結果、検出された塩基置換の多くは、PE-PGRS ファミリーに属するタンパクや、機能不明のタンパクをコードする遺伝子上にあったが、遺伝子発現制御に関わるタンパク、細胞分割に関与するタンパクなど、菌の増殖に重要と考えられる因子をコードする遺伝子上にも変異が見られた。

［中田登、阿戸学］

6．らい菌 DNA ジャイレースの温度感受性に関する研究

らい菌の DNA ジャイレースは温度感受性を示し、これがらい菌の低体温部親和性増殖の一因となっていると考えられるが、アミノ酸配列で 95%以上一致する *M. haemophilum* の DNA ジャイレースは温度感受性を示さない。DNA ジャイレースのサブユニット A と B の遺伝子の間で二つの菌のハイブリッドを作製したところ、らい菌のサブユニット A を持つものが温度感受性をしめした。さらにサブユニット A の遺伝子 *gyrA* について二つの菌の配列をモザイク状に混合し解析した結果、らい菌 *gyrA* の一部の配列が温度感受性と関係していることが示唆された。

［中田登、阿戸学］

7．らい菌遺伝子検出法および精度管理法の確立

ハンセン病の診断においてらい菌遺伝子の検出は重要な検査である。検出法さらに鑑別法として Real Time PCR, Nested PCR, LAMP 法を選択し、各手法および精度管理の標準化を図る。各種方法の確立は、様々な検査環境にある開発途上国において、状況に合致した検出法の技術移転に貢献すると考えられる。

［向井徹、前田百美、宮本友司、阿戸学］

8．病原性抗酸菌 *M. abscessus* と *M. massiliense* および *M. bolletii* (*M. abscessus* complex, MABC）の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

肺 MABC 症は有効な抗菌薬がほとんどない難治性の非抗酸菌症である。東アジア地域における肺 MABC 患者より分離した菌株を使用し次世代シーケンサー(NGS)による菌株情報に基づいたゲノム疫学研究を行った。その結果、日本・台湾の MABC 臨床分離株では、欧米諸国の嚢胞性線維症患者において主流であった MABC 系統のうちの一つが検出されないことや、マクロライド感受性を示す *erm*(41) T28C 変異をもった系統が主流であることが判明した。また、同一患者から繰り返し単離される *M. massiliense* 臨床分子株のゲノム情報を解析し、複数の患者で同一の菌に感染している可能性を検出する手法の開発を行った。現在、同様の手法をもちいて *M. massiliense* の院内感染事例の解析を展開中である。また、MABC 臨床分離株 148 株について、ゲノム情報とマクロライド感受性データを解析した結果、新規のマクロライド耐性変異の存在が示唆され、現在詳細な解析を行っている。

［吉田光範、深野華子、山本健太郎、宮本友司、金城武士（琉球大）、長野宏昭 (沖縄中部病院)、森本耕三（複十字病院）、藤原啓司（複十字病院）、小宮幸作（大分大学）、御手洗聡（結核研究所）、周如文（台湾 CDC）、薛博仁（国立台湾大）、長谷川直樹（慶應義塾大）、阿戸学、星野仁彦］

9. 肺結核症の新規診断法の開発

結核症はツベルクリン皮内反応などで診断されてきたが、BCG 菌との交差反応などの問題点があった。最近は結核菌特異的抗原を使用するクォンティフェロン(QFT)検査や T-SPOT.TB などのインターフェロンガンマ放出アッセイ(IGRA)が臨床の場に使用されているが、現在の IGRA は新規感染と既感染を区別することはできない。そこで single cell RNA sequence の手法を用いて、活動性結核と潜在性結核の鑑別ができないか解析を行っている最中である。

［星野仁彦、吉山崇（複十字病院）、永井英明（国立病院機構東京病院）、山崎晶（大阪大）］

10. 潜在性肺結核症診断法の開発

結核菌は治療後も患者肺内に潜伏し細胞性免疫の減弱と共に再活性化し活動性結核を再燃することがある。潜在性結核症の活動性を評価する方法として、結核菌が潜伏期に発現するとされるタンパク質を使用し、患者末梢血単核球を用いたアッセイで潜在性結核の活動性を評価できないか検討中である。

［星野仁彦、永井英明（国立病院機構東京病院）、吉山崇（複十字病院）、山崎晶（大阪大）］

11. 同定不明抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

抗酸菌の迅速菌種同定法として MALDI-TOF MS による同定手法が急速に普及している。BRUKER 社の MALDI Biotyper による抗酸菌同定用ライブラリーには、既知の約 200 種の抗酸菌のうち 182 菌種が収載されている。一方で、質量分析法を用いても同定不能な抗酸菌種が一定数存在することが示唆されてきた。微生物検査会社で1年間に実施された非結核性抗酸菌同定結果では、6,210 株(50 菌種)のうち 90 株(1.4%)が同定不明菌であった。それらのうち 44 株について次世代シーケンサーを用いて同定した結果、*M. avium* complex 8 株、*M. intergectum* 2 株、*M. paraense* 3 株、*M. septicum* 3 株、*M. kansasii* complex 2 株、*M. gordonae* complex 9 株と判明し、未同定株が 17 株となった。更に、*M. gordonae* complex 9 株のうち 7 株は同一種であると判断され、既に報告のある IWGMT-90018 株と 16SrRNA 遺伝子の配列が合致した。これらは全て喀痰および気管支洗浄液から分離されているため、臨床的意義のある菌種と判断し、新種の非結核性抗酸菌として提唱する予定である。

［深野華子、鹿住祐子、阿戸学、坂上伸哉（株式会社エス・アール・エル）、星野仁彦］

12. C 型レクチン受容体等の自然免疫受容体と抗酸菌の相互作用に関する研究

C 型レクチン受容体(CLR)は Toll 様受容体、Nod タンパク質などと共に宿主の自然免疫を司る構造パターン認識受容体の一つである。CLR には、抗酸菌免疫を増強する活性化型受容体と免疫を減弱させる抑制型受容体があることが判明した。抑制型受容体を発現した細胞株を使用して受容体のアンタゴニストを探索する解析を開始した。治療薬開発に結びつく可能性が考えられる。

［星野仁彦、深野華子、片野晴隆（感染病理部）、山崎晶（大阪大）］

13. 非結核性抗酸菌感染小動物の非侵襲的モニタリング法の開発

非結核性抗酸菌に対する新規治療薬開発には、動物モデルの構築が重要である。抗菌薬候補物質の小動物に対する効果判定に肺内細菌数を測定する場合は、サクリファイスして CFU 数を計算することで評価しているのが現状である。これは動物愛護の点からも、研究者の労力や研究費の点からも、正確性の点からも問題があると考えられる。そこで蛍光・発光物質を組み込んだ抗酸菌を小動物へ感染させ、IVIS (in vivo imaging system)と小動物用 CT スキャン装置で、サクリファイスする事なく経過観察を行う系を構築中である。

［深野華子、山本健太郎、吉田光範、星野仁彦］

14. 留置カテーテルに形成されるバイオフィルムに起因した全身播種性 NTM 症の治療法研究

一般的に NTM はマウス体内ではほとんど定着せず、時間とともに排除されてしまい、このことが治療法研究を困難にしている。そこで、マウス体内に留置したカテーテルを原発巣とすることで NTM 感染が持続する系を構築した。カテーテル周囲に形成された膿瘍を解析すると、壊死性の肉芽腫が確認され、最深部にはセルロースを主体とするバイオフィルムが形成されることが示された。

［山本健太郎、辻村祐佑、阿戸学］

Ⅳ. 抗酸菌の病原性と薬剤耐性に関する研究

1. 結核菌異物排出トランスポーターの構造と機能

これまでの研究により、結核菌RND型異物排出トランスポーターの1つであるMmpL5はMmpS5存在下で三量体を形成し、ベダキリンやクロファジミンなどの結核治療薬を菌体内から排出することで結核菌の潜在的な薬剤耐性能を獲得することがわかった。そこで、MmpS5とMmpL5の直接的な結合を解析するため、各タンパク質を安定的に発現す

る系を構築した。これらのタンパク質を精製し、共沈させることで両者の結合を確かめる実験を行っている。

［山本健太郎、川岸郁朗（法政大）、横山武司（東北大）、阿戸学］

Ⅴ. ブルーリ潰瘍および近似疾患に関する研究

1. *M. ulcerans* および *M. shinshuense* の分子進化解析・比較ゲノム解析・伝播感染経路推定

M. ulcerans によるブルーリ潰瘍は難治性の皮膚疾患である。また日本のブルーリ潰瘍（“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”感染症）症例を収集し、世界のブルーリ潰瘍原因菌との比較ゲノム研究、近縁菌 M. *marinum*, *M. pseudoshottsii* などマイコラクトン産生抗酸菌との比較ゲノム研究を展開中である。*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の分岐年代や、系統特異的に保有している病原因子の存在が明らかになった。また、ブルーリ潰瘍の伝播感染経路を明らかにする目的で、ブルーリ潰瘍の多発地域である西アフリカ・ガーナ共和国と共同研究を開始し、ガーナ国内のブルーリ潰瘍患者居住区周辺の水系環境調査を展開中である。。

［吉田光範、深野華子、宮本友司、西川洋平（早稲田大）、野田尚宏（産業技術総合研究所）、藤原永年（帝塚山大）、小椋義俊（久留米大）、林哲也（九州大）、竹山春子（早稲田大）、鈴木敏彦（東京医科歯科大）、星野仁彦］

Ⅵ. ハンセン病の社会疫学に関する研究

1. ハンセン病疫学の歴史的研究

日本におけるハンセン病の流行とその終焉への過程は未だ明らかではない。また、感染症対策としてのハンセン病政策がハンセン病の流行と終焉にどのような役割を果たしたのかも不明である。これらの事柄を明らかにするために、明治期末に始まる感染症対策としての日本のハンセン病政策が新規患者の減少にどのような影響を与えたのかを、日本と世界のハンセン病医学の医学史的研究、日本のハンセン病療養所の統計記録の解析、諸外国のハンセン病政策の研究、諸外国のハンセン病療養所の統計記録の解析などから考証している。

［森修一、阿戸学］

2. 近代のハンセン病学術誌の研究

1897 年の「第一回国際らい会議」以降、世界ではハンセン病患者の隔離が進展したが、その学術的な背景、意思決定過程は未だ明らかではない。本研究では 1897 年の「第一回国際らい会議」以降の国際ハンセン病学術誌（LEPRA 誌など）、和文医学雑誌（レプラ（日本癩学会雑誌））などを研究し、ハンセン病隔離政策の進展に医学がどのように関与したのかを検証している。LEPRA 誌および日本癩学会誌、国際らい会議録記録の目録化・デジタル化（PDF）も終了し、「近現代ハンセン病資料アーカイブス」（https://www.archhdjp.jp/）に掲載し、本 HP をプラットホームとして共同研究者とのデータ共有を進め、研究を進展させている。並行して LEPRA 誌の翻訳作業を行っている。

［森修一、阿戸学、廣野義幸（東京大）］

3. ハンセン病近現代資料データベースの作成

ハンセン病の隔離政策は 19 世紀後半から 20 世紀にかけて公衆衛生政策として世界中で行われた。また、20 世紀半ばからは隔離から開放医療への移行が WHO 主導により行われたが、日本や米国では隔離政策が継続された。しかし、世界および日本におけるこれらのダイナミズムは未だ明らかでない。これまでの一般的研究は社会科学を主としたものであるが、非常に概念的な研究が多く、その実態は見えない。医学、公衆衛生政策、ハンセン病療養所 OB などの資料を中心に研究を行うと共に、収集した資料をデータベース化して公開し、ハンセン病隔離政策の進展と維持の要因を広く検証する事に寄与することを目的として、国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」（内部データベース）の作成を継続した。また、「近現代ハンセン病資料アーカイブス」（https://www.archhdjp.jp/）に「第 1 回日本癩学会発表論文集」、「第 2 回日本癩学会発表論文集」、「光田健輔論文集（全 5 巻）」、「珠を掘りつつ」、「東南アジアのらいを訪ねて（内田　守）」、その他、200 点を追加公開した。また、大島青松園資料のデジタル目録を完成し（約 600 点）、資料のデジタル化、データベース化を進めた。療養所の内部の様相を知る資料として『甲田の裾』（松丘保養園機関誌 1931-2019 年）のデジタルを完了し、HP への公開（「甲田の裾電子図書室」）を行った。（https://www.archhdjp.jp/koudanosuso/）。国立療養所松丘保養園関連のハンセン病資料のデジタル化も進展し、入所者日記「菊池日記 62 年分」のデジタル化を終了し、デジタルデータベースを作成した。元松丘保養園園長の資料である「荒川　巌デジタルアーカイブス」800 点の公開を行った。

［森修一、阿戸学、廣野義幸（東京大）、川西健登（元国立療養所松丘保養園）、横山慎（国立療養所松丘保養園）、尾崎元昭（国立療養所長島愛生園）、野上玲子（国立療養所菊池恵楓園）、熊野公子（兵庫県立がんセンター）］

4. 日本におけるハンセン病開放医療に関する研究

日本のハンセン病隔離政策は 1907 年-1996 年の 89 年間にわたり継続されたが、戦前・戦後を通じ開放医療を目指す

動きも活発であった。本研究では昭和 20 年代よりプロミン治療を中心として進展する開放医療の実態をハンセン病療養所 OB(医師、看護師、事務官)、厚生省 OB、社会復帰者（退所者）、入所者への調査から明らかにすると共に、戦後の療養所の実態の再検証を進め、療養所の役割を再考し、その維持の要因を検討した。また、日本の隔離政策を世界の開放医療（台湾、韓国、インド、香港、沖縄など）との比較研究から検証している。今年度は沖縄でのハンセン病医療援助の実態を明らかにし、戦後のハンセン病対策を検証した。

［森修一、阿戸学、尾崎元昭(国立療養所長島愛生園)、
廣野義幸（東京大）］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Nishimura-Tagui M, Hayama K, Fujita H, Miyamoto Y, Ishii N, Terui T. 2021. Disseminated *Mycobacterium massiliense* skin infection in an immunocompromised patient requiring long-term treatment. *J Dermatol*. 48(4): e201-e202. doi: 10.1111/1346-8138.15808.

2) Miyamoto Y, Tsukamoto Y, Maeda Y, Tamura T, Mukai T, Ato M, Makino M. 2021. Production of antibiotic resistance gene-free urease-deficient recombinant BCG that secretes antigenic protein applicable for practical use in tuberculosis vaccination. *Tuberculosis (Edinb)*. 129: 102105. doi: 10.1016/j.tube.2021.102105.

3) Morokuma K, Matsumura T, Yamamoto A, Sakai A, Hifumi T, Ato M, Takahashi M. 2021. Evaluation of the stability of Yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) Equine Antivenom after 20 years storage. *Trop Biomed*. 38(2): 111-118. doi: 10.47665/tb.38.2.042.

4) Nishiyama Y, Nishiyama T, Kanzaki S, Oishi N, Fujioka M, Yamada H, Ebisuno C, Kaiho M, Uwamino Y, Fukano H, Hoshino Y, Hasegawa N, Ogawa K. 2021. Three cases of otitis media caused by *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*: Importance of medical treatment and efficacy of surgery. *J Infect Chemother*. 27(8): 1251-1257. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.012.

5) Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N; Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis – Japan Research Consortium (NTM-JRC). 2021. Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Eur Respir J*. 58(2): 1902269. doi: 10.1183/13993003.02269-2019.

6) Oka K, Morioka H, Eguchi M, Sato Y, Tetsuka N, Iguchi M, Kanematsu T, Fukano H, Hoshino Y, Kiyoi H, Yagi T. 2021. Bursitis, Bacteremia, and Disseminated Infection of *Mycobacteroides* (*Mycobacterium*) *abscessus* subsp. *massiliense*. *Intern Med*. 60(18): 3041-3045. doi: 10.2169/internalmedicine.6189-20.

7) Morimoto K, Ato M, Hasegawa N, Mitarai S. 2021. Population-based distribution of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in Japan. *Microbiol Res*. 12(3): 739-743. doi:10.3390/microbiolres12030053.

8) Iwao Y, Mori S, Ato M, Nakata N. 2021. Simultaneous determination of *Mycobacterium leprae* drug resistance and single nucleotide polymorphism genotype using nested multiplex PCR with amplicon sequencing. *J Clin Microbiol*. 59(10): e0081421. doi: 10.1128/JCM.00814-21.

9) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi. 2021. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines*. 6(1): 124. doi: 10.1038/s41541-021-00386-5.

10) Sando Y, Morioka H, Sugawara K, Arisawa Y, Fukano H, Hoshino Y. 2021. A case of facial skin ulcer caused by *Mycolicibacterium mageritense* after tennis ball bruising. *Int J Infect Dis*. 114: 55-57. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.042.

11) Sameshima T, Maeda Y, Mukai T, Goto M. 2021. Altered cytokine profiles in relapsed paucibacillary leprosy: a case report. *BMC Infect Dis*. 21(1): 1155. doi: 10.1186/s12879-021-06836-8.

12) Fukano H, Terazono T, Hirabayashi A, Yoshida M, Suzuki M, Wada S, Ishii N, Hoshino Y. 2021. Human pathogenic *Mycobacterium kansasii* (former subtype I) with zoonotic potential isolated from a diseased indoor pet cat, Japan. *Emerg Microbes Infect*. 10(1): 220-222. doi: 10.1080/22221751.2021.1878935.

13) Maruyama F, Komatsu T, Ohya K, Ota A, Nishiuchi Y, Yano H, Matsuo K, Odoi JO, Suganuma S, Sawai K, Hasebe A, Asai T, Yanai T, Fukushi H, Wada T, Yoshida S, Arikawa K, Ito T, Kawai M, Ato M, Baughn AD, Iwamoto T. 2021. Genomic features of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolated from pigs in Japan. *GigaByte*. https://doi.org/10.46471/gigabyte.33

14) Park JH, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Pachanon R, Chizimu JY, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. 2021. Interaction of Quinolones Carrying New R1 Group with *Mycobacterium leprae* DNA Gyrase. *Microb Drug Resist*. 27(12): 1616-1623. Doi: 10.1089/mdr.2020.0408.

15) Arimura Y, Minato Y, Wada T, Nakayama M, Ryumon A, Hirata N, Nakajima C, Suzuki Y, Ato M, Kobayashi K, Ohara N, Iida S, Ohara N. 2022. Attempt of thyX gene silencing and construction of a thyX deleted clone in a *Mycobacterium bovis* BCG. *Microbiol Immunol*. 66(1): 10-14. doi: 10.1111/1348-0421.12944.

16) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Morokuma K, Otani N, Takahashi M, Ato M. 2022. *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi) Bites in Japan Over the Last 50 Years: A Retrospective Survey. *Front Public Health*. 9: 775458. doi: 10.3389/fpubh.2021.775458.

17) Yoshida Y, Fukano H, Suzuki M, Hoshino Y. Complete Genome Sequence of *Mycobacterium fortuitum* subsp. *fortuitum* JCM 6387, a Type Strain of Human-Pathogenic Mycobacteria Showing Inducible Macrolide Resistance. *Microbiol Resour Announc*. 11(4): e0006022. doi: 10.1128/mra.00060-22. Epub 2022 Mar 31.

2. 和文発表

1) 吉田光範、深野華子、星野仁彦。迅速発育性抗酸菌の検査法。Medical Technology. 50(3): 257-263, 2022.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

なし

2. 国内学会

1) 柴田岳彦、高橋宜聖、阿戸学、伊藤利洋、中村茂樹 RS ウイルス感染に伴い誘導される Gas6/Axl シグナルは二次性細菌感染を容易にする。第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、2021 年 4 月、東京・WEB ハイブリッド開催

2) 宇野俊介、朝倉崇徳、森本耕三、上蓑義典、西村知泰、星野仁彦、長谷川直樹 成人における非結核性抗酸菌症の依存症検索:レセプトデータ解析。第 95 回日本感染症学会学術講演会、2021 年 5 月、横浜・WEB ハイブリッド開催

3) 森修一、北原誠、阿戸学 草津湯之沢ハンセン病自由療養地と日本のハンセン病隔離政策の進展について。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB

4) 森山一隆、岸田友美、阿戸学、森修一 「ハンセン病文庫友の会」の啓発活動に関する研究。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB

5) 宮本友司、前田百美、吉田光範、鈴木仁人、阿戸学 Rifampicin 存在下におけるらい菌の遺伝子発現動態解析。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB

6) 前田百美、鈴木定彦、宮本友司、松岡正典、阿戸学、向井徹 ハンセン病患者の血清診断法の開発:ザンビア共和国にて調査。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB

7) 向井徹、前田百美、宮本友司、松岡正典、Habeenzu C、鈴木定彦 ザンビア共和国西部州におけるハンセン病検診。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB

8) 深野華子、有川健太郎、吉田光範、于連升、鈴木仁人、岩本朋忠、星野仁彦 地域特異性の高い *Mycobacterium shigaense* のロングリードシークエンサーを使用した比較解析。第 96 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会・学術講演会、2021 年 6 月、WEB

9) 藤原永年、中屋愼、山田博之、前田伸司、山本三郎、深野華子、吉田光範、星野仁彦、宮本友司 *Mycobacterium marinum* および近縁抗酸菌の脂質生化学的特徴。第 96 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会・学術講演会、2021 年 6 月、WEB

10) 吉川未雪、六戸大樹、相樂千尋、中野創、澤村大輔、阿戸学、佐藤晴香、堀江咲織、矢島晴美 左下肢に病変が多発したブルーリ潰瘍の 1 例。第 85 回日本皮膚科学会東部支部学術大会、2021 年 9 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

11) 宮寺 浩子、吉山崇、永井英明、星野仁彦 HLA クラス II 提示ペプチド解析手法の開発と評価。第 49 回日本臨床免疫学会総会、2021 年 10 月、東京・WEB ハイブリッド開催

12) 大木仁、吉田光範、深野華子、塩沢綾子、高崎仁、猪坂英里奈、安藤ほなみ、本橋亜耶乃、守屋任、黒川正美、目崎和久、荘司路、星野仁彦、大曲貴夫 KANEKA DNA Chromatography MABC/erm(41)の性能評価と薬剤感受性結果。第 33 回日本臨床微生物学会・総会・学術集会、2022 年 1 月、仙台

13) 小迫卓矢、坂上伸哉、永井邦子、鹿住祐子、吉田光範、深野華子、星野仁彦 DNA Chromatography による「*Mycobacterium abscessus* complex」の亜種とマクロライド誘導耐性の迅速判別。第 33 回日本臨床微生物学会・総会・学術集会、2022 年 1 月、仙台

14) 古野肇、皿谷健、春日啓介、斎藤正興、野田晃成、石川周成、麻生純平、小林史、三倉直、小田未来、石田学、本多紘二郎、中本啓太郎、田村仁樹、深野華子、

星野仁彦、荒木光二、高田佐織、石井晴之 *M. kumamotonense* と *Mycobacterium intracellulare*/chimaeracomplex の共感染の一例。第 181 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第 248 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会、2022 年 2 月、東京・WEB ハイブリッド開催

15) 阿戸学、松村隆之 Development of antibodies for the treatment of bacterial infectious diseases: present and future. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB

16) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登 NGS を併用した Nested Multiplex PCR によるらい菌の薬剤耐性および型別の迅速同定法。第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB

17) 本田尚子、佐藤法仁、中山真彰、松村隆之、関塚剛史、黒田誠、阿戸学、小林和夫、石井孝司、大原直也 Streptomycin dependent *Mycobacterium bovis* BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB

18) 星野仁彦、吉田光範、西川洋平、鈴木仁人、深野華子、竹山春子、鈴木敏彦 A distribution survey of environmental microbiome by single-cell genomics. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB

19) 藤原永年、中崇、綾田稔、宮本友司、山本三郎、前田伸司 非結核性抗酸菌の形態に影響する糖ペプチド脂質抗原の発現と宿主応答機序。第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB

２７．総務部総務課図書室

図書室長（総務課長併任）飯野　賢一
編集委員長　阿戸　学

概　要

図書室は二係あり、図書係が研究資料の収集管理提供サービス全般を、編集翻訳係が機関誌 JJID（Japanese Journal of Infectious Diseases）の編集発行を行っている。

[図書係]

図書係では、上記業務のほか、平成 23 年度より研究成果の収集保存が開始され、当業務も担当している（令和3年度収集件数(令和元年度発表分):766 件）

また三庁舎図書委員会の事務局として、委員会所掌事務の取り纏めや調整を行った。

令和3年度の資料受入状況及び文献相互貸借状況は、以下の通りである。

資料受入状況			洋	和	合計
雑誌			102	133	235
	購入		80	5	85
		電子版	79	1	80
	交　換		7	3	10
	寄　贈		15	125	140
単行本			121	240	361
	購　入		11	99	110
		電子版	0	0	0
	寄　贈		110	141	251

文献相互貸借状況			供与	依頼	合計
総数			88	855	943
	三庁舎間		53	53	106
	外部機関総数		35	802	837
		協力機関	20	59	79
		国公立大学/機関	11	333	344
		私立大学/機関	4	410	414

[編集翻訳係]

編集翻訳係では、令和 3 年は JJID 第 74 巻 1 から 6 号を刊行し、JJID ホームページでも全論文の PDF ファイルを公開した（https://www.niid.go.jp/niid/ja/jjid.html）。また、受理された論文は、冊子出版、オンライン公開に先がけて、毎月十報程度を Advance Publication として最終原稿のままオンライン公開を行った。

JJID 編集委員会においては、西條政幸委員長が令和 3 年 3 月末に退官し、阿戸学（感染制御部長）が新たに委員長に就任した。また、次の通り委員の交替があった。令和 3 年 3 月末に柴山恵吾、花田賢太郎が退官により委員を辞した。令和 3 年 4 月に明田幸宏（細菌第一部長）、深澤征義（細胞化学部長）、砂川富正（実地疫学研究センター長）が、令和 3 年 5 月に見理剛（細菌第二部長）が、令和 3 年 8 月に海老原秀喜（ウイルス第一部長）が編集委員として加わった。また、令和 3 年 4 月より委員会規程を改正し、総括研究官を委員に加えたため、多屋馨子（感染症疫学センター予防接種総括研究官）、影山努（感染症危機管理研究センター検査対応総括研究官）、渡士幸一（治療薬・ワクチン開発研究センター治療薬開発総括研究官）が、編集委員として加わった。なお、委員からの申し出があった場合、または委員が承諾した場合は、委員長が当該委員の業務量・担当投稿論文数・専門分野を考慮した上で委員が所属する部局の editorial board（室長）を指名し editor 権限を付与することができることとした（本取扱は当該委員の申し出または同意により停止することができる）。

科学技術振興機構（JST）運営の電子ジャーナル共同利用センター（J-STAGE）が提供する電子投稿システム（ScholarOne）を利用して、投稿受付・査読・審査、掲載等（J-STAGE）の作業を行った。その運用も順調になされ、システム導入前の平成 24 年と比較して投稿数も 4.2 倍に増えた。海外からの投稿が 87%を占め、56 ヵ国に及んだ。

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の国内同定の経緯、発生動向（アジアを含む）、基礎・臨床研究において、中心的な役割を果たされていた西條政幸先生と、ポリオウイルス及びワクチンに関する基礎・応用研究領域において中心的な役割を果たされていた清水博之先生に総説の執筆を依頼した。

新たな編集方針として、これまで受け入れていなかった PrePrint についての Policy を作成し、編集委員会の承認を得て、投稿できるようにした。

令和 3 年の JJID の発行頁数（掲載論文数）は以下の通りである。

1 号/86 頁（17 編）、2 号/87（17）、3 号/84（16）、4 号/84（20）、5 号/128（20）、6 号/112（22）。

表. 令和 3 年における投稿論文数と受理された論文数

	投稿論文数	受理論文数	特記事項
国内	110 編	49 編	感染研からの投稿論文数 17 編（内受理 15 編）
海外	786 編	37 編	56 ヶ国

平成 28 年までは論文受理から実際に論文が出版されるまで、約 1 年を要していたが、平成 29 年以降は各号に掲載させる論文数を増やしたことにより、その期間は短縮され、令和 2 年においても受理から実際に出版されるまでの期間は概ね 5～9 ヶ月であった。また、令和 2 年からは、新型コロナウイル

ス関連論文が多数投稿されたことにより、投稿数は例年の約
2 倍増し、令和 3 年も約 1.5 倍増となった。

２８．広報委員会

広報委員長　　葛西　真治

概　要

広報委員会は，国立感染症研究所の研究活動等を広く社会に公表し，理解を得ることにより開かれた研究所とすることを目的として，広報活動に関する業務を遂行している．また，広報委員会の業務を円滑に遂行するために，各部・センター・省令室から委員一名を選出し，戸山庁舎および村山庁舎でそれぞれ，広報運営委員会を組織している．広報委員会の業務を支援するために，委員の他に，再任用職員 2 名が委員会業務をおこなっている．委員会の庶務は調整課で処理される．

広報委員会の活動内容は以下の通りである．

(1)研究所概要（パンフレット，広報ビデオ，インターネットホームページを含む）等の作成およびその更新・改定の実務．
(2)研究所一般公開の企画・運営に関わる実務．
(3)市民向けセミナーの企画・運営に関わる実務．
(4)研究所見学・研修ならびに出前授業，および取材対応に関わる業務．
(5)その他広報に関すること．

令和3年度は令和 2 年度に引き続き，新型コロナウイルス感染症の流行に伴って，所に来場者を迎えて対面型で行うアウトリーチ活動の実施が極めて困難となった．そこで，村山庁舎では，オンデマンド方式によりオンライン講演会を開催した．戸山庁舎では，オンラインでの一般公開をライブにて行った．

広報委員会で実施された業務の概要は以下のとおりである．

1. 武蔵村山市立雷塚小学校出前授業
2. 研修，見学および高校からの取材依頼
3. オンラインによる一般公開（村山庁舎）
4. オンラインによる一般公開（戸山庁舎）
5. 感染研市民公開講座の開催

業　績

1. 武蔵村山市立雷塚小学校出前授業

雷塚小学校からの「病気の予防に関する授業」依頼に基づき，令和 3 年 12 月 15 日に，6 年生 2 クラスを対象とした授業を実施した．インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センターの鈴木康司研究員が講師となり，ウイルスに関する講義と PCR 検査の実習を行った．現地において 4 名の研究職員と 3 名の事務職員がサポート参加した．

2. 研修，見学および高校からの取材依頼

令和 3 年度は 1 件の高校の新聞委員会からの取材依頼，2 件のオンライン研修，そして 1 件の見学があった．

(1)神奈川県の向上高等学校新聞委員会より，新型コロナウイルスを特集するにあたって取材依頼があった．10 月 1 日に，感染症疫学センター職員 3 名がオンライン取材に対応し，①新型コロナウイルスの国内感染者数の増加についての講評，②私たちは何をしなければいけないか，といった質問に対して回答した．

(2)7 月 28 日に，練馬区立小学校保健研究部の部長，養護教諭の約 60 名を対象に，「学校において注意すべき感染症」をテーマとしてオンライン研修を行った．感染症疫学センターが対応した．

(3)11 月 9 日に，群馬県立前橋高等学校の 1 年生の約 40 名を対象に，「新型コロナウイルスを含む感染症の予防」をテーマとしてオンライン研修を行った．感染病理部及び真菌部の同校 OB が対応した．

(4)11 月 12 日に，兵庫県立姫路東高等学校の 2 年生 9 名が戸山庁舎を訪問，感染研の役割や感染症に関する講和を行い，研究者のキャリア形成などについて質疑応答を行うとともに，施設見学を行った．安全実験管理部とインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターが対応した．

3. オンラインによる一般公開（村山庁舎）

村山庁舎開設 60 周年特別企画と題して，村山庁舎の一般公開をオンラインで開催した．8 月 10 日より順次，事前収録した動画を感染研 YouTube にて，事前登録者に対して限定公開した．テーマは，①感染症の近代史と感染研，②ポリオ，③インフルエンザ，④エボラウイルス病，⑤バイオセーフティ，⑥新型コロナウイルス感染症，であった．

4. オンラインによる一般公開（戸山庁舎）

「新型コロナウイルス感染症に対する感染研の取り組み」と題して，戸山庁舎一般公開をオンラインで開催した．テーマは，①コロナウイルス感染症，②新型コロナウイルスの変異ウイルス，③新型コロナウイルス感染症の疫学，④新型コロナウイルスに対する治療薬探索，⑤新型コロナウイルスに対するワクチンの有効性と安全性，であった．事前登録者に対して，Zoom webinar と YouTube ライブを併用して，生配信を行うとともに，振り返り視聴期間を設けて限定公開した．

5. 感染研市民公開講座の開催

かつて「知の市場」として開催されていた市民講座の後継企画として，国立感染症研究所感染症公開講座を開催した．前期 10 回，後期 10 回のシラバスを組み，感染症を分かりやすく国民に解説する機会を設けた．事前登録した一般市民を対象に，全 20 回，オンライン（Zoom webinar）で開催した．前期の副題は「感染症との闘い：現在問題となっている感染症」，後期の副題は「感染症対策：ワクチン・治療薬を中心に」として多様な感染症を感染研職員が解説するとともに，国立感染症研究所が果たす役割について紹介した．